

Diplomarbeit

**Akute Nierenschädigung bei Sport –  
Eine Fall-Serien-Studie zur Ätiologie der akuten  
Nierenschädigung bei jungen Erwachsenen unter  
Beachtung des Stellenwerts des Sports**

eingereicht von

**Alexander Siebert**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Nephrologie,**

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Werner Ribitsch**

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander R. Rosenkranz**

Graz am 21.01.2019

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz am 21.01.2019

Alexander Siebert eh.

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Werner Ribitsch und Herrn Univ.-Prof. Alexander R. Rosenkranz bedanken, die mir diese Diplomarbeit ermöglichten und mich bei der Erstellung stets unterstützten.

## **Gliederung**

- I. Deckblatt
- II. Eidesstattliche Erklärung
- III. Danksagung
- IV. Gliederung
- V. Inhaltsverzeichnis
- VI. Abkürzungsverzeichnis
- VII. Abbildungsverzeichnis
- VIII. Tabellenverzeichnis
- IX. Zusammenfassung
- X. Abstract
- XI. Inhalt
- XII. Referenzen

# Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Definition .....	2
1.1.1	Klassifikation .....	2
1.2	Epidemiologie .....	5
1.3	Ätiologie & Pathophysiologie .....	8
1.3.1	Ursachen der akuten Nierenschädigung .....	8
1.3.2	Sport-induzierte Ursachen .....	11
1.3.2.1	Rhabdomyolyse .....	11
1.3.2.2	Hereditäre renale Hypourikämie .....	15
1.3.2.3	Nichtsteroidale Antirheumatika .....	17
1.3.2.4	Volumendepletion bei Hitzebelastung .....	18
1.3.2.5	Rolle der Nahrungsergänzungsmittel & anabolen Steroide .....	19
2	Methoden .....	22
2.1	Literaturrecherche .....	22
2.2	Studiendesign und Einschlusskriterien .....	22
2.3	Datenerhebung der Fallserie .....	23
2.4	Statistische Analyse .....	25
3	Ergebnisse .....	26
3.1	PatientInnen-Kollektiv .....	26
3.2	Risikofaktoren .....	30
3.2.1	Vorerkrankungen .....	30
3.2.2	Dauerhafte Substanzeinnahmen .....	32
3.3	Ursachen .....	34
3.4	Sport-Assoziation .....	36
3.4.1	Die sport-assoziierten Einzelfälle .....	38
4	Diskussion .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

AAS	Androgenetische Anabole Steroide
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANS	Akute Nierenschädigung
ATN	Akute Tubulusnekrose
BMI	Bodymassindex
CA-ANS	Community-Acquired-Akute Nierenschädigung
CK	Creatinkinase
CKD	Chronische Nierenschädigung
CK-MB	Creatinkinase - Muscle-Brain
COX	Cyclooxygenase
EBA	Erstuntersuchung-Beobachtung-Aufnahme
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	End-Stage-Renal-Disease
FSGS	Fokal Segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLUT9	Glukose-Transporter 9
GN	Glomerulonephritis
HA-ANS	Hospital Acquired - Akute Nierenschädigung
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HMGB1	High-Mobility-Group-Box-Proteins-1
HRH	Hereditäre renale Hypourikämie
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
NGAL	Neutrophilengelatase-Assoziiertes Lipocalin
NLRP	NACHT, LRR und PYD domains-containing Protein
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PG	Prostaglandin
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-Endstage Renal Disease
ROS	Reactive Oxygen Species
SCr	Serum-Kreatinin
TGF	Tubuloglomeruläres Feedback, Siehe
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor Alpha
UO	Urin Output
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flussdiagramm der Kollektiverhebung	24
Abbildung 2	Boxplot-Diagramme ausgewählter Serum Laborwerte des Gesamt-Kollektivs	27
Abbildung 3	KDIGO-Klassifikation der ANS bei Diagnose	29
Abbildung 4	Ursachen der akuten Nierenschädigung	35

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	RIFLE Kriterien der Klassifikation der akuten Nierenschädigung	3
Tabelle 2	Nach AKIN modifizierte Kriterien der Klassifikation der akuten Nierenschädigung	4
Tabelle 3	Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach KDIGO Kriterien	5
Tabelle 4	Mögliche Ursachen akuter Nierenschädigung	10
Tabelle 5	PatientInnen-Charakteristik des Gesamt-Kollektivs (n=75)	26
Tabelle 6	Qualitative Zielgrößen	29
Tabelle 7	Vorerkrankungen unter allen PatientInnen (n=75)	31
Tabelle 8	Dauerhafte Substanzeinnahme unter allen PatientInnen (n=75)	33
Tabelle 9	Verteilung der Erregerhäufigkeiten bei infektiöser Genese	36
Tabelle 10	Vergleich der ANS-Gruppen mit und ohne möglicher Sportassoziation	37

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Fitness-Sport und die Teilnahme an Langstreckenläufen erfahren unter jungen Erwachsenen weltweit immer größere Beliebtheit. Über den Sport als Ursache der akuten Nierenschädigung (ANS) existieren nur wenig repräsentative Studien bezüglich der Häufigkeit und dessen pathologischen Stellenwert, während vermehrt Fallberichte über akute Nierenschädigung durch Trendsportarten veröffentlicht werden. Die Prävalenz einer Sport-assoziierten ANS wird wahrscheinlich unterschätzt, genaue Zahlen dazu liegen jedoch nicht vor. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die Häufigkeit einer mit Sport assoziierten Nierenschädigung bei jungen PatientInnen, die an einer internistischen Notaufnahme vorstellig waren, zu untersuchen.

**Methoden:** Eine retrospektive Falle-Serien-Studie wurde durchgeführt. Wir inkludierten alle PatientInnen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, die im Zeitraum von Dezember 2004 bis Mai 2018 in der Notaufnahme des LKH-Universitätsklinikum Graz mit „Akutem Nierenversagen“ bzw. „ANV“ diagnostiziert wurden. Es wurden die Inzidenz einer wahrscheinlichen Sport-Assoziation sowie der Schweregrad der ANS (entsprechend der KDIGO-modifizierten AKI-Kriterien unter pauschaler Annahme eines Baseline-Kreatinins von 1 mg/dL) und die Dauer des stationären Aufenthalts analysiert. Eine Sport-Assoziation wurde als wahrscheinlich angesehen, wenn anamnestische Hinweise auf körperliche Betätigung in Kombination mit renaler Schädigung durch prärenale Genese, Rhabdomyolyse, Arzneimittelmisbrauch (NSAR, anabole Steroide) sowie übermäßige Nahrungsergänzungsmittel-Einnahme gegeben waren.

**Ergebnisse:** Im angegebenen Zeitraum konnten 75 Fälle akuter Nierenschädigungen beobachtet werden. Davon waren 60% männlich (n=45) und 40% weiblich (n=30). Das mittlere Alter betrug 24 Jahre. Als häufigste Form zeigte sich eine intrarenale ANS in 53.3% (n=40) des Kollektivs. Dabei wurde bei 21.3% (n=16) eine infektiöse Genese diagnostiziert. Weitere ermittelte intrinsische Ursachen waren NSAR-Induktion (12%, n=9) sowie Rhabdomyolyse (10.7%, n=8) und diverse Andere (9.3%, n=7). Prärenale Nierenschädigungen stellte in 32% (n=24) den Ursprung der ANS dar. Eine postrenale Pathogenese der ANS wurde in 5.3% (n=4) der Fälle bestimmt. Bei 9.3% (n=7) der PatientInnen verblieb die

Ursache ungeklärt. In 6.7% (n=5) aller inzidenten Fälle wurde eine mögliche Sport-Assoziation mit der Ursache identifiziert. Bei Diagnose der ANS befanden sich 80% (n=4) dieser Betroffenen in Stadium 3 der KDIGO-modifizierten AKI-Klassifikation. Ihr medianer Serum-Kreatinin-Spiegel bei Diagnose lag bei 3.78 mg/dL (IQR, 3.2-3.92), die mediane Dauer der Hospitalisierung betrug 6 Tage (IQR, 6-6). Im übrigen Kollektiv betrug der Serum-Kreatinin-Spiegel 2.49 mg/dL (IQR, 1.74-3.75), die mediane Hospitalisierung 5 Tage (IQR, 4-9).

**Schlussfolgerung:** Nur bei einem kleinen Teil der jungen Erwachsenen mit ANS konnte eine ursächliche Sport-Assoziation beobachtet werden. Das durchschnittlich hohe Stadium der ANS legt dabei allerdings eine signifikante Störung der Nierenintegrität nahe. Aufgrund der kleinen Studienkollektivgröße und methodenbedingten Limitationen sind generelle Aussagen bezüglich der Rolle des Sports bei ANS sowie Einschätzungen über mögliche Langzeitfolgen jedoch nicht möglich.

## Abstract

**Background:** Worldwide, participation in fitness-sports and long-distance running events are gaining more and more popularity among young adults. However, there is only limited knowledge regarding the incidence of acute kidney injury (AKI) caused by exercise and therefore its pathological significance. While representative evidence isn't available, the true prevalence of exercise induced AKI is likely being underestimated. Hence, the objective of the present study was to investigate the prevalence of exercise-induced AKI in patients, who were diagnosed at an emergency department for internal medicine.

**Methods:** A retrospective case-series-study was conducted. All patients aged 18 to 30 years were included, who were diagnosed with "acute kidney failure" in the emergency department of the LKH-Univ. Klinikum Graz between December 2004 and May 2018. The prevalence of possible exercise induction of AKI and its severity were analyzed according to the current KDIGO-modified criteria for AKI (on the broad assumption of a creatinine-baseline of 1 mg/dL) as well as length of hospital stay. If anamnestic clues on physical exercise were given in combination with renal impairment through prerenal origin, rhabdomyolysis, drug abuse (NSAID, anabolic steroids) and excessive dietary supplementation, exercise-induction of AKI was considered probable.

**Results:** 75 cases of AKI were observed in the given period, consisting of 60% men (n=45) and 40% women (n=30). The mean age was 24 years. The most prevalent type of AKI was of intrarenal origin (53.3%, n=40). Amongst intrarenal causes, 21.3% (n=16) showed infectious origin. Other detected intrinsic causes were NSAID-induction of AKI (12%, n=9), rhabdomyolysis (10.7%, n=8) and miscellaneous origins (9.3%, n=7). Prerenal etiology was present in 32% (n=24) of all cases. Postrenal pathogenesis was observed in 5.3% (n=4). The cause of AKI remained inconclusive in 9.3% (n=7) of the entire collective. Exercise-association of AKI induction could be identified in 6.7% (n=5) of all patients in the given period. At diagnosis 80% (n=4) of these affected patients presented at stage 3 according to KDIGO-modified criteria for AKI. In this group, median serum creatinine value was 3.78 mg/dL (IQR, 3.2-3.92) and median length of hospital stay was 6 days

(IQR, 6-6). In the remaining collective serum creatinine level was 2.49 mg/dL (IQR, 1.74-3.75), median length of hospital stay was 5 days (IQR, 4-9).

**Conclusions:** Exercise-induction of AKI was observed only in a small fraction of the young adults. In average these patients presented in a high stage of AKI. This suggests a significant impairment of kidney integrity. Due to the small sample size und methodical limitations, general statements about the significance of exercise in the induction of AKI and adverse long-term effects could not be concluded.

# **XI Inhalt**

## **1 Einleitung**

Die akute Nierenschädigung tritt gehäuft bei kritisch kranken PatientInnen, aber auch bei Personen ohne vorbestehende Erkrankungen auf. Die häufigsten Ursachen, wie beispielweise Dehydratation, Medikamentös-toxische Genese oder Nephrolithiasis (Tabelle 4) sind dabei gut erforscht (1). Wenig wird in der Fachliteratur über die Epidemiologie und Verteilung der Häufigkeiten der Ätiologie bei jüngeren PatientInnen berichtet. Speziell über den Sport als Ursache der akuten Nierenschädigung sind nur wenig repräsentative Studien zur Häufigkeit und dessen Stellenwert vorhanden.

Diese Diplomarbeit befasst sich mit der Fragestellung, welchen Stellenwert sportliche Belastung in der Ätiologie der akuten Nierenschädigung bei jungen PatientInnen im Alter von 18 bis 30 Jahren am LKH Univ.-Klinikums Graz einnimmt. Dafür werden mittels retrospektiver Studie über einen Zeitraum von 14 Jahren (von 2004 bis 2018) die Häufigkeiten der unterschiedlichen Ursachen des akuten Nierenversagens bzw. der akuten Nierenschädigung von inzidenten PatientInnen an der internistischen Notaufnahme (EBA) des LKH Univ.-Klinikums Graz ermittelt. Die EBA des LKH ist mit einer Frequentierung von etwa 29200 PatientInnen pro Jahr eine der größten internistischen Notaufnahmen Österreichs (2). Weiterhin weist die Stadt Graz mit über 50000 StudentInnen einen hohen Anteil junger Menschen auf (3). In der Praxis ist nachvollziehbar, dass diese sich mit akuten medizinischen Problemen häufig in der EBA präsentieren, da sie keinen ansässige/ansässigen Hausärztin/Hausarzt haben.

Im Rahmen der Arbeit soll zuerst auf die wissenschaftlich bekannten Grundlagen der akuten Nierenschädigung bezüglich Definition, Epidemiologie und Ätiopathogenese mittels Literaturrecherche eingegangen werden. Dabei wird insbesondere die Pathophysiologie der sport-induzierten akuten Nierenschädigung betrachtet.

Folgend wird die Studienmethodik beschrieben und die Ergebnisse der Studie dargelegt. Abschließend folgt die Diskussion der Ergebnisse, bezugnehmend auf die bestehende Literatur.

## **1.1 Definition**

Die „akute Nierenschädigung“ (ANS), im englischen Sprachgebrauch gleichzusetzen mit „acute kidney injury“ (AKI), hat in der Nomenklatur in den letzten Jahren die Bezeichnung „akutes Nierenversagen“ abgelöst (1), um das gesamte Spektrum des Syndroms, von leichten Abweichungen der klinischen Laborparameter bis zur Nierenersatztherapie-pflichtigen Erkrankung zu umfassen (4).

Sie basiert nach aktuellen Kriterien auf dem Serum-Kreatinin (SCr) sowie auf dem pro Zeit ausgeschiedenen Urinvolumen der Patientin bzw. des Patienten.

Die Definition beschreibt eine Situation der abrupten (innerhalb von 48 Stunden) Abnahme der Nierenfunktion und damit verbundenen Akkumulation von Harnstoff und anderen harnpflichtige Substanzen, sowie der Dysregulation des Extrazellulärvolumens und des Elektrolythaushaltes (4, 5).

Die verschiedenen Klassifikationskriterien und deren Wandel zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der ANS werden im Folgenden dargestellt.

### **1.1.1 Klassifikation**

Seit 2004 besteht eine konsensuelle Klassifikation der ANS, die unter dem Akronym RIFLE bekannt ist. Wie in Tabelle 1 dargestellt, werden dabei die drei Schweregrade („Risk, Injury, Failure“) und zwei Spätfolgen des Syndroms (Outcome) („Loss, End-Stage Renal Disease“) unterschieden (1).

**Tabelle 1 RIFLE Kriterien der Klassifikation der akuten Nierenschädigung (1)**

Stadium	GFR	Urin-Ausscheidung
Risk	1.5-facher Anstieg des SCr ODER >25% Abfall der GFR	UO < 0.5mL/ kg/h über 6 Stunden
Injury	2.0-facher Anstieg des SCr ODER >50% Abfall der GFR	UO < 0.5mL/ kg/h über 12 Stunden
Failure	3.0-facher Anstieg des SCr ODER >75% Abfall der GFR ODER SCr > 4.0 mg/dL mit akutem Anstieg von 0.5 mg/dL	UO < 0.3mL/ kg/h über 24 Stunden ODER Anurie über 12 Stunden
Loss	Kompletter Verlust der Nierenfunktion für > 4 Wochen	
ESKD	End stage kidney disease / Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	

SCr = Serum Kreatinin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, UO = Urin-Ausscheidung

Dass dabei auch PatientInnen berücksichtigt werden, die noch kein komplettes Versagen der Nierenfunktion beziehungsweise eine tatsächliche tubuläre Schädigung aufweisen, sondern „nur“ eine funktionelle Einschränkung relativ zum physiologischen Bedarf gesehen zeigen, ist von Wichtigkeit, da genau diese PatientInnen von einer frühzeitigen medizinischen Intervention profitieren können (1). Unter diesen PatientInnen könnten beispielweise Personen sein, die eine durch Sport induzierte akute Niereneinschränkung aufweisen.

Allerdings wurde festgestellt, dass der Anstieg von Serum-Kreatinin teilweise nicht proportional mit dem Absinken der errechneten GFR (eGFR), wie in den Kategorien „Risk“ und „Failure“ festgelegt, korreliert. Des Weiteren hängt die Korrelation des SCr mit der eGFR auch von der zur Ermittlung der GFR angewandten Formel ab (6).

So wurde 2007 durch die „Acute Kidney Injury Network (AKIN) group“ eine Modifizierung der RIFLE Klassifikation vorgestellt, die die Sensitivität der diagnostischen Kriterien verbessern sollte (7). Wie in Tabelle 2 zu sehen, erfolgt hier die Unterteilung in drei Stadien („Stage 1, Stage 2, Stage 3“), während die

Spätfolgen-Klassifikationen „Loss“ und „End stage kidney disease“ entfernt wurden. Neben dem relativen SCr-Anstieg wurde auch der absolute Anstieg herangezogen und die GFR vernachlässigt. Die Beachtung des pro Zeit ausgeschiedenen Urinvolumens blieb erhalten (1).

**Tabelle 2 Nach AKIN modifizierte Kriterien der Klassifikation der akuten Nierenschädigung (1)**

Stadium	Serum Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Stadium 1	Absoluter Anstieg SCr ≥ 0.3 mg/dL (≥26.5 µmol/L) ODER ≥ 1.5 bis 2.0-facher Anstieg des Ausgangswertes	UO < 0.5mL/ kg/h über 6 Stunden
Stadium 2	> 2.0 bis 3.0-facher Anstieg des Ausgangswertes	UO < 0.5mL/ kg/h über 12 Stunden
Stadium 3	Anstieg des SCr > 3.0-fach des Ausgangswertes ODER Anstieg des SCr auf ≥4.0 mg/dL (≥ 354 µmol/L) mit akutem Anstieg von min. 0.5 mg/dL (44 µmol/L)	UO < 0.3mL/ kg/h über 24 Stunden ODER Anurie über 12 Stunden

SCr = Serum-Kreatinin, UO = Urin-Ausscheidung

Die aktuelle Klassifikation der akuten Nierenschädigung, veröffentlicht durch die „Kidney Injury Working Group of KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)“, baut auf den zwei vorhergehenden Klassifikationen auf, um eine einheitliche Definition und Klassifikation zu erreichen (4). Die Schwere der Schädigung wird wiederum in drei Stadien angegeben (siehe Tabelle 3). Anpassungen beinhalteten, dass zur Diagnose des Stadium 3 von der Notwendigkeit des akuten Serum-Kreatinin Anstiegs von 0,5 mg/dL zum Ausgangswert bei einem Serum-Kreatinin von ≥4 mg/dL abgesehen wurde. Und weiterhin für die Definition ein Zeitraum von 48 Stunden, bzw. 7 Tagen für den anzunehmenden Serum-Kreatinin-Ausgangswert vorgeschlagen wurde.

**Tabelle 3 Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach KDIGO Kriterien (4)**

Stadium	Serum Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Stadium 1	1.5-1.9-facher Anstieg des Ausgangswertes ODER absoluter Anstieg des SCr ≥ 0.3 mg/dL (>26.5 µmol/L)	UO < 0.5mL/ kg/h über 6-12 Stunden
Stadium 2	≥ 2.0-2.9-facher Anstieg des Ausgangswertes	UO < 0.5mL/ kg/h über ≥ 12 Stunden
Stadium 3	Anstieg des SCr ≥ 3.0-fach des Ausgangswertes ODER Anstieg des SCr auf ≥4.0 mg/dL (≥ 353.6 µmol/L) ODER Dialysepflichtigkeit ODER Abnahme der eGFR <35 mL/min/1.73m <sup>2</sup> bei Pat. <18 Jahre	UO < 0.3mL/ kg/h über ≥ 24 Stunden ODER Anurie über 12 Stunden

SCr = Serum-Kreatinin, eGFR = errechnete Glomeruläre Filtrationsrate, UO = Urin-Ausscheidung

## 1.2 Epidemiologie

Auf Grund des Wandels der diagnostischen Kriterien in den letzten Jahren und der niedrigen Spezifität dieser Klassifikationen, sowie dem Fehlen einer einheitlichen Definition, variieren die Angaben zur Häufigkeit und der klinischen Signifikanz der akuten Nierenschädigung (1, 8, 9).

Nach einer weltweiten Meta-Analyse durch Susantitaphong et al. im Jahr 2013 liegt die Inzidenz für im Krankenhaus erworbene akute Nierenschädigung (HA-ANS) in Studien, die Kriterien äquivalent zur KDIGO Definition nutzen, bei 21,6% für Erwachsene und bei 33,7% für Kinder. Dabei ermittelten sie ANS-assoziierte Mortalitätsraten von 23,9% bei Erwachsenen und 13,8% bei Kindern (9).

Die ambulant erworbene akute Nierenschädigung (CA-ANS) ist dagegen weniger erforscht. Nach Wonnacott et al. beträgt die Inzidenz der ambulant erworbenen akuten Nierenschädigung in Nordamerika 43/1000 Krankenhausaufnahmen

entsprechend ihrer Studie. Dabei sind die PatientInnen mit CA-ANS jünger als die PatientInnen mit HA-ANS (10).

Die Langzeit-Prognosen der klinisch und ambulant erworbenen ANS scheinen laut mancher Autoren vergleichbar zu sein (11). Dies würde darauf hin deuten, dass die durchschnittlich jüngeren PatientInnen mit CA-ANS gleich häufig dauerhafte Einschränkungen der Nierenfunktion (ESRD) und dieselbe Mortalität aufweisen, wie die durchschnittlich älteren PatientInnen mit HA-ANS (12).

Dagegen wurde in einer retrospektiven taiwanesischen Studie von Hsu, Lee et al. die Inzidenz der CA-ANS mit nur 17.25/1000 Krankenhaus-Aufnahmen angegeben. Zudem konnten die Autoren zeigen, dass die PatientInnen mit CA-ANS ein besseres Outcome als die Vergleichsgruppe der HA-ANS hatten (13).

Bezüglich der Inzidenz muss jedoch von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden, da viele asymptomatische PatientInnen mit akuter Nierenschädigung nie diagnostiziert werden (10, 11). Tendenziell lässt sich also feststellen, dass Inzidenz und Folgen der ambulanten ANS unklar sind.

Als anerkannte Risikofaktoren sowohl für ambulant, als auch stationär erworbene ANS gelten hohes Alter, präexistente chronische Nierenschädigung, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und HIV-Infektion. Auch ätiologische Faktoren wie ACE-Hemmer-, NSAR-, oder Diuretika-Einnahme, primäre glomeruläre Nephropathien oder medikamentös induzierte tubulointerstitielle Nephritis treffen für beide Formen zu (11).

Bei hospitalisierten PatientInnen sind diese häufigen Risikofaktoren und Ursachen allerdings häufiger zu beobachten als bei CA-ANS PatientInnen. Bei diesen liegen dagegen vermehrt auch seltenere Ursachen zu Grunde (14).

In der Fachliteratur wird nur wenig auf jüngere PatientInnen eingegangen. Die Arbeit von Mesropian et. al schätzt, dass die Inzidenz der ambulant erworbenen schweren ANS bei unter 50-Jährigen mit 17,1 Fällen pro einer Million Einwohner wesentlich unter der der 80- bis 90-Jährigen mit 949 Fällen pro einer Millionen Einwohnern pro Jahr liegt (11). Die in dieser Diplomarbeit betrachtete Altersgruppe wird nicht explizit beschrieben.

Über die Entwicklung der Häufigkeit weiß man, dass die Inzidenz der akuten Nierenschädigung vor allem bei älteren und hospitalisierten PatientInnen in den letzten Jahren signifikant zugenommen hat (8). In den USA ist - laut Studien - beispielweise ein Anstieg der Diagnosen der ANS von 11% pro Jahr zu verzeichnen (15). Dies ist nicht nur auf die Überalterung und die damit einhergehenden anatomischen und physiologischen Veränderungen, sowie auf die verschiedenen Komorbiditäten, wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus, zurückzuführen (1, 16). Aber auch eine erhöhte Rate an (Herz- und Thorax-) Operationen spielt eine Rolle. Möglicherweise trägt zum Anstieg der Inzidenz auch die Verzögerung der Überweisung an FachärztInnen und damit einhergehenden Verzögerung der weiteren Behandlung durch jene bei (17). Daneben wird vermutet, dass die vermehrte Gabe von nephrotoxischen Medikamenten einen immer größeren Stellenwert einnimmt (15). Wahrscheinlich spielt auch die Einführung der neueren Diagnosekriterien eine zu beachtende Rolle (1, 17).

Es existieren nur wenig Informationen über die Epidemiologie der CA-ANS bei jungen Erwachsenen und dessen Entwicklung in den letzten Jahren. Die Häufigkeit der verschiedenen Ursachen der ANS in dieser Personen-Gruppe sind nahezu unbekannt.

Speziell über den Sport als Ursache der ANS sind nur wenige Arbeiten publiziert. Jedoch deuten manche Studien sowie vermehrt aufkommende Fallberichte auf die Signifikanz der Sport-Induktion der ANS bei jungen Menschen hin (18–23). Eine prospektive Observationsstudie von Mansour S. et al. beschreibt beispielsweise eine Prävalenz der akuten Nierenschädigung von 82% bei trainierten, gesunden LäuferInnen im Alter von 22 bis 63 Jahren nach einem Marathon-Lauf (23).

Unter der Annahme ähnlicher negativer Langzeitfolgen für jüngere PatientInnen mit ambulant erworbener ANS, wie für ältere PatientInnen mit typischen Risikofaktoren und stationär erworbener ANS, ist eine Evaluierung der Ursachen und der Auswirkungen einer ANS bei jüngeren Erwachsenen von Relevanz.

Die Rolle exzessiver an-/aerober sportlicher Belastung, als mögliche häufige Ursache der ANS bei jungen Erwachsenen, ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Vor allem, da Trend- und Ausdauersportarten

(z.B. Bodybuilding, Spinning und Marathonteilnahme) in den letzten Jahren zunehmendes Interesse und Zulauf erfahren (24, 25).

### **1.3 Ätiologie & Pathophysiologie**

In der Ätiologie der akuten Nierenschädigung ist die Unterteilung in prä-renale (je nach Studie 25-60% der Fälle), renale (35-70%) und post-renale (<5-20%) Genese etabliert (5). Hierbei bedeutet nur die renale - „intrinsische“ - Nierenschädigung eine tatsächliche Erkrankung der Niere selbst, während die prä- und post-renale ANS als Konsequenz extrarenaler Erkrankungen besteht. Bei Persistenz dieser extrarenalen Ursachen führen sie jedoch schlussendlich ebenfalls zur tubulären Schädigung und damit wiederum zu intrinsischer Nierenschädigung (1).

In der Regel ist die akute Nierenschädigung durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoff- und Nährstoff-Angebot an die Nephrone einerseits und gesteigertem Energiebedarf unter zellulärem Stress andererseits bedingt. Damit ergeben sich multiple Ursachen (1), die im Folgenden dargestellt werden sollen.

#### **1.3.1 Ursachen der akuten Nierenschädigung**

Zur *prä-renalen* Azotämie führen alle Zustände, die eine Hypovolämie oder Hypotension bedingen. Sie ist durch eine Abnahme der GFR infolge einer renalen Minderperfusion bei erhaltener Integrität des Nierenparenchyms charakterisiert. Als Reaktion auf den Volumenmangel steigert die Niere physiologischer Weise die Urinkonzentration und Natrium-Rückresorption, um das intravasale Volumen und damit die renale Durchblutung zu steigern bzw. zu normalisieren (5).

Die *post-renale* ANS ist durch eine, in der Regel bilaterale, akute Obstruktion des Harnabflusses bedingt. Hierbei führt die Obstruktion zu einer Steigerung des intratubulären Drucks und damit zur Abnahme der GFR. Zusätzlich kann die renale Durchblutung eingeschränkt sein und so zu Entzündungsprozessen führen, die zu einer weiteren Abnahme der GFR beitragen (5).

Bei den *intrinsischen bzw. renalen* Ursachen können Schädigungen der verschiedenen anatomischen Strukturen (tubuläre, glomeruläre, interstitielle und vaskuläre Schädigung) vorliegen, deren Beeinträchtigungen im Folgenden kurz näher erläutert werden sollen (5).

Mit dem Ausdruck akute Tubulusnekrose (ATN) wird im engeren Sinn die Schädigung und Nekrose der proximalen Tubuli durch ischämische oder nephrotoxische Prozesse beschrieben. Da in Tierversuchen und umfangreichen retrospektiven Studien gezeigt werden konnte, dass auch bei ausgeprägtem Nierenversagen die Morphologie der Tubulus-Epithelzellen nicht immer entsprechend gestört ist, wird der Ausdruck auch genutzt, um im weiteren Sinne eine klinische Situation mit erheblicher Organdysfunktion zu beschreiben, in der die tubuläre Integrität jedoch noch erhalten ist. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass andere pathophysiologische Vorgänge, wie endotheliale Dysfunktion, koagulatorische Abnormitäten, oxidativer Stress und systemische Inflammation eine maßgebende Rolle im Krankheitsbild der „ATN“ spielen (4, 5).

Die ATN kann in ihrem klinischen Bild weiterhin in die vier Phasen der Induktion, Erhaltung, Erholung und Restitution eingeteilt werden. Diese Phasen korrelieren dabei mit den tubulozellulären Veränderungen während des Schädigungs- und Erholungs-Prozesses. Die Induktionsphase kann mit Oligurie oder Anurie einhergehen. In der Erhaltungsphase kann eine Oligurie mit Dauer von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen beobachtet werden, gefolgt von der polyurischen Erholungsphase (5). Diese chronologische Unterteilung in verschiedene Phasen in Abhängigkeit von der Harnmenge ist jedoch nicht immer regelhaft gegeben, da sie von der Art und Lokalisation der Schädigung, sowie von sehr unterschiedlich ablaufenden regenerativen Prozessen abhängt (4).

Eine primär glomeruläre Schädigung bei ANS ist Folge akuter Glomerulonephritiden (GN), die entweder primär als eigenständige Nierenerkrankung, oder sekundär im Rahmen systemischer Erkrankungen auftreten können (5).

Eine ANS infolge interstitieller Schädigung ist durch akute interstitielle Nephritis bedingt. Diese tritt bei allergischen Reaktionen auf Medikamente (in der Regel Antibiotika) oder bei bakterieller und viraler Infektion auf.

Die häufigsten möglichen Ursachen der akuten Nierenschädigung nach den betroffenen Strukturen sind beispielhaft in Tabelle 4 dargelegt.

**Tabelle 4**      **Mögliche Ursachen akuter Nierenschädigung (1)**

Kategorie	Abnormität	Mögliche Ursache
<b>Prärenal</b>	Hypovolämie	Hämorrhagie Volumen-Depletion „Third space“ ( <i>Verbrennung, Peritonitis, Trauma</i> )
	Eingeschränkte kardiale Funktion	Herzinsuffizienz Akuter Myokardinfarkt Massive Pulmonalarterienembolie
	Systemische Vasodilatation	Antihypertensive Medikamente Gram-negative Bakteriämie Zirrhose Anaphylaxie
	Erhöhter vaskulärer Widerstand	Anästhesie Operation Hepatorenales Syndrom NSAR Reno-vasokonstriktive Med. ( <i>z.B. Calcineurininhibitoren</i> )
<b>Intrinsisch</b>	Tubulär	Ischämisch ( <i>Schock, Hämorrhagie, Trauma, Bakteriämie, Pankreatitis, Schwangerschaft</i> )  Nephrotoxisch ( <i>Antibiotika, Antineoplastische Medikamente, Kontrasmittel, organische Lösungsmittel, Anästhetische Medikamente, Schwermetalle</i> )  Endogene Toxine ( <i>Myoglobin, Hämoglobin, Harnsäure</i> )
	Glomerulär	Akut post-infektiöse GN Lupus Nephritis IgA-GN Infektiöse Endokarditis Goodpasture Syndrom Granulomatose mit Polyangiitis

	Interstitiell	Infektiös ( <i>bakteriell, viral</i> ) Medikamente ( <i>Antibiotika, Diuretika, NSAR</i> )
	Vaskulär	Große Gefäße ( <i>bilaterale Stenose der Arteriae renales, bilaterale Thrombose der Venae renales</i> )  Kleinen Gefäße ( <i>Vaskulitis, maligne Hypertonie, Atherosklerotische oder thrombotische Embolie, Hämolytisch Urämisches Syndrom, Thrombotisch thrombozytopenische Purpura</i> )
<b>Postrenal</b>	Extrarenale Obstruktion	Prostata Hypertrophie Katheter Blasen-, Prostata-, Cervixkarzinom Retroperitoneale Fibrose
	Intrarenale Obstruktion	Nephrolithiasis Blutkoagel Nierenpapillen-Nekrose

### 1.3.2 Sport-induzierte Ursachen

Die Pathophysiologie der Erkrankungen und Zustände, die durch die Ausübung von hoher physischer Belastung zu akuter Nierenschädigung führen können, werden im Folgenden dargelegt.

#### 1.3.2.1 Rhabdomyolyse

Rhabdomyolyse scheint der häufigste Grund für sport-induzierte akute Nierenschädigung nach anaerober Belastung zu sein (26).

Die betroffenen PatientInnen präsentieren sich mit ausgeprägten Muskelschmerzen und -Schwellungen (meist sind große Muskelgruppen betroffen), Flankenschmerz, möglicherweise Makrohämaturie und reduzierter Urin-Ausscheidung sowie Übelkeit und Erbrechen (18–20, 27).

Rhabdomyolyse ist der Zerfall der quergestreiften Muskelfasern und kann unter anderem durch ausgeprägte körperliche Belastung hervorgerufen werden. Dieser

Zerfall ist charakterisiert durch den Austritt von intrazellulären Muskelzell-Bestandteilen wie Myoglobin, Elektrolyten und anderer sarkoplasmatischer Proteine (Kreatin-Kinase, Aldolase, Laktat-Dehydrogenase, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase) in die Zirkulation. Die akute Nierenschädigung ist dabei eine potentielle Komplikation (28).

Die pathophysiologische Genese der Rhabdomyolyse beruht entweder auf direkter Schädigung des Sarkolems (beispielweise bei Traumata) oder ATP-Mangel der Muskelfaser. ATP-Mangel, wie er auch bei übermäßiger physischer Belastung vorkommen kann, führt zu Funktionseinschränkung der die Kalzium-Homöostase aufrechterhaltenden Transporter und damit zu einem Anstieg des intrazellulären, ionisierten Kalziums (29). Durch die erhöhte Kalzium-Konzentration kommt es daraufhin zu unkontrollierter, konstanter Kontraktion, in Folge zu weiterer Erschöpfung der Energieträger und Aktivierung von Kalzium-abhängigen neutralen Proteasen und Phospholipasen. Dies führt schließlich zu Destruktion der Myofibrillen, des Cytoskeletts und membranöser Proteine, gefolgt von lysosomaler Digestion dieser Muskelfaserbestandteile und schlussendlich Desintegration der Muskelfasern (30).

Durch Sport induzierte Rhabdomyolyse kann gelegentlich bei PatientInnen mit strukturellen Myopathien auftreten (28), wird jedoch vermehrt auch bei gesunden SportlerInnen beobachtet (18–20, 27, 31). Die phänotypische Ausprägung der Rhabdomyolyse variiert zwischen den betroffenen Individuen. Neben der Abhängigkeit von Umweltfaktoren, wie beispielsweise Medikamenteneinnahme von u.a. Antidepressiva und -Psychotika, Sedativa, Antihistaminika, Salicylaten und Statinen, Hitze, Dauer der Belastung und Alter konnten mehrere genspezifische Einzelnukleotid-Polymorphismen identifiziert werden, die ebenfalls mit dem Ausmaß der sport-induzierten Muskelschädigung assoziiert sind (18, 31–33).

Bei ausgeprägter Rhabdomyolyse ist die Kapazität der Plasmaglobuline das freigewordene Myoglobin zu binden, überlastet (31). So gelangt Myoglobin ins glomeruläre Filtrat. Über verschiedene pathophysiologische Wege, wie oxidativer Stress, Inflammation, Apoptose, Vasokonstriktion und tubulärer Obstruktion kommt es zur Schädigung der Niere (34).

## **Oxidativer Stress**

Myoglobin wird von Tubulus-Epithelzellen endozytiert. Dort wird das  $\text{Fe}^{2+}$  des Myoglobins zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert, wodurch ein hoch reaktives Hydroxyl-Radikal gebildet wird. Um das oxidierte Myoglobin in eine stabilere Form mit  $\text{Fe}^{4+}$  zu überführen, durchläuft es einen Zyklus erhöhter und wieder erniedrigter Oxidationsstufen (Redoxcycling), wodurch weitere reaktive Sauerstoffspezies (ROS) anfallen. Durch die ROS kommt es zu Lipidperoxidation von Membran-Fettsäuren. So wird die Synthese von Malondialdehyd induziert, welches zu Veränderungen von Proteinen und DNA führt. Durch die Lipidperoxidation resultiert weiterhin die Produktion von F2-Isoprostanen, die nicht nur potente Vasokonstriktoren darstellen, sondern auch die Expression der Integrine VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), sowie pro-inflammatorischer Zytokine fördern.

Zudem trägt das  $\text{Fe}^{4+}$ -Myoglobin selbst zu Vasokonstriktion, endothelialer Dysfunktion und Thrombozytenaggregation bei.

Die Oxidation des Myoglobins ist jedoch pH-Wert abhängig. Dabei ist das Myoglobin im alkalischen Milieu weniger reaktiv (34).

## **Inflammation**

Durch die Rhabdomyolyse gelangen immunstimulierende Moleküle, wie Nucleinsäuren, Harnsäure und „High-Mobility-Group-Box-Proteins-1 (HMGB1)“ in die Zirkulation. In der Niere werden durch diese Moleküle inflammatorische Zellen (dendritische Zellen, T-Lymphozyten und Makrophagen) aktiviert, welche dann zur Produktion proinflammatorischer Zytokine (Transforming Growth Factor Beta und Tumor Nekrose Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ )) und damit zur Entzündung beitragen.

Die Hämgruppe des Myoglobins wirkt ebenfalls proinflammatorisch. Wie bereits erwähnt, kommt es zu endothelialer Dysfunktion, in dem Myoglobin bei Endothelzellen zu vermehrter Expression von ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin führt. Zudem wird in Leukozyten die Expression von  $\alpha$ -Chemokin and Interleukin-8 (IL-8) gesteigert und die neutrophile Protein-Kinase-C aktiviert. Auch die endothelialen und tubulären Zellen setzen durch Häm proinflammatorische

Mediatoren frei, was zum weiteren Fortschreiten der Entzündung mit Migration von Makrophagen führt (34).

### **Apoptose**

Zur Apoptose führt die Lipid-Peroxidation und folgende Störung der Permeabilität der mitochondrialen Membran. Dies resultiert in Störung der Zellatmung und über verstärkte ROS-Entstehung, Cytochrom C Freisetzung und Aktivierung von Caspase 1 und 3 zu Tubuluszell-Apoptose. Weitere Reaktionswege tragen zusätzlich zur Apoptose bei (NLRP3 Inflammasom, C-Jun-N-terminale Kinasen, „Extracellular-signal Regulated Kinases“) (34).

### **Vasokonstriktion**

Vasokonstriktion bei Rhabdomyolyse ist auf Induktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) durch Volumendepletion nach Flüssigkeitssequestration im geschädigten Muskel zurückzuführen.

Durch erwähnte endotheliale Dysfunktion, verminderter Stickstoffmonoxid-Verfügbarkeit und verstärkter F2-Isoprostan Produktion resultiert eine Störung des Gleichgewichts von Vasokonstriktoren und -dilatoren, welche weiterhin zur Vasokonstriktion beiträgt (34).

### **Tubulusobstruktion**

Besonders bei saurem pH-Wert im distalen Tubulus neigt Myoglobin dort zur Präzipitation und Proteinzylinderbildung in Kombination mit Tamm-Horsfall-Protein. Verstärkt wird die Ausfällung durch Volumendepletion und renale Vasokonstriktion (28).

### 1.3.2.2 Hereditäre renale Hypourikämie

Die Hereditäre renale Hypourikämie (HRH) ist eine seltene Erkrankung und prädisponiert mit 200-fachem Risiko für durch anaerobe sportliche Betätigung induzierte, typischerweise rezidivierende akute Nierenschädigung (35, 36).

Die HRH ist im asiatischen Raum häufiger als in der kaukasischen Bevölkerung. Die Prävalenz liegt insgesamt je nach Studie zwischen 0,12% und 0,72% (36–38).

Die PatientInnen präsentieren sich nach anaerober und gemäßigter (keine Zeichen der Rhabdomyolyse) körperlicher Belastung mit Flanken- bzw. abdominellen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, ohne, dass Muskelschmerzen -und Schwellungen im Vordergrund stehen (39).

Hypourikämie ist als Harnsäure Serum-Konzentration von  $\leq 2$  mg/dL definiert. Während die Langzeitfolgen einer Hypourikämie noch unerforscht sind, ist bekannt, dass Harnsäure einer der wichtigsten Antioxidantien im menschlichen Blutplasma ist und bei Primaten positiv mit der Lebenserwartung korreliert. Neben der sport-induzierten ANS sind derzeit auch Nephrolithiasis und das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom beschrieben mit Hypourikämie assoziiert zu sein (35, 38).

Die HRH ist durch eine eingeschränkte renale Urat-Resorptionsfähigkeit, damit erhöhter Urikosurie und der folgenden Urat-Konzentrationsverminderung im Blutplasma gekennzeichnet. Es können zwei Typen der HRH unterschieden werden. Beiden liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zu Grunde. Bei der HRH Typ 1 konnten bisher zehn Aberrationen, die in einer Loss-of-Function-Mutation des SLC22A12 Gens resultieren, identifiziert werden. Das SLC22A12 Gen kodiert für den Urat Transporter 1 (35, 40). Dieser ist normalerweise für die Urat-Resorption an der apikalen Seite der proximalen Tubulus-Epithelzellen verantwortlich. Die HRH Typ 2 ist durch zwei Loss-of-Function-Mutationen im SLC2A9 Gen bedingt, welches für den Glukose-Transporter 9 (GLUT9) kodiert (40). GLUT9 existiert in „kurzer“ Isoform GLUT9S. Dieser Transporter ist ebenfalls für die Urat-Resorption auf apikaler Seite im proximalen Tubulus zuständig. Die zweite Variante stellt die „lange“ Isoform GLUT9L dar. GLUT9L ist der einzige maßgebliche Urat-Efflux-Transporter auf der basolateralen Seite der proximalen

Tubulus-Epithelzellen. Dadurch besteht bei HRH Typ 2 eine nochmals wesentlich geringere Serum-Urat-Konzentration als bei Typ 1 (35).

Die genaue und molekulare Pathogenese der sport-induzierten ANS durch HRH ist noch nicht abschließend geklärt. Zwei Hypothesen werden in der aktuellen Literatur genannt.

Die erste Hypothese beschreibt eine Urat-Nephropathie. Durch sportliche Belastung wird die Harnsäure-Produktion erhöht, woraufhin der angefallene Metabolit auch in hohem Maß über die Niere ausgeschieden wird. Mit verstärkenden Faktoren wie Hypovolämie, erhöhter Urinkonzentration und niedrigem pH-Wert des Urins kommt es vermehrt zur Präzipitation und Kristallisation des Urats (41). In der Mehrzahl der Nierenbiopsien bei PatientInnen mit HRH-bedingter sport-induzierter ANS konnte allerdings kein morphologisches Korrelat zur Urat-Nephropathie mit intratubulärer Ausfällung nachgewiesen werden. Jedoch können luminale Urat-Mikrokristalle in der Histologie auch unentdeckt bleiben. Es wurde beobachtet, dass hohe Harnsäure-Konzentrationen auch ohne luminale Kristallisation zu tubulärer Schädigung führen, was möglicherweise auf die sportinduzierte ANS übertragbar ist (42).

Die zweite Hypothese bezieht sich auf die hochgradig antioxidative Aktivität der Harnsäure (41). Während der körperlichen Belastung werden Sauerstoff-freie Radikale gebildet, die zu renaler Schädigung führen. Die stark verminderte Serum-Harnsäurekonzentration und die folglich verminderte tubuläre Rückresorption von Urat resultieren in einem insuffizienten antioxidativen Schutz des renalen Cortex. Mit steigendem oxidativen Stress während der Belastung erfolgen renovaskuläre Spasmen mit nachfolgender Reperfusion nach Belastungsende.

Da andere Störungen des Harnsäurestoffwechsels mit Hypourikämie allerdings nicht mit ANS in Verbindung gebracht werden können, ist von einer komplexen multifaktoriellen Genese der sport-induzierten ANS bei HRH, mit Einfluss zusätzlicher genetischer Risikofaktoren oder Umwelteinflüssen, auszugehen (42).

Festgestellt wurde auch, dass in berichteten Fällen das männliche Geschlecht eine epidemiologisch prädominante Rolle einnimmt. Zurückzuführen ist dieser

geschlechtsspezifische Unterschied möglicherweise auf die antioxidative Wirkung des Östradiols (42).

### **1.3.2.3 Nichtsteroidale Antirheumatika**

Die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika stellt wahrscheinlich eine seltenere Ursache für sport-induzierte ANS dar (26).

Bis zu 75% der Teilnehmer an Ultralangdistanzläufen nehmen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein (22). Auch für kürzere Distanzrennen wird eine hohe Einnahmerate berichtet. Etwa ein Viertel der Athleten eines Marathonlaufs nehmen NSAR ein (23, 24).

Die pathogenetische Relevanz der NSAR auf die sport-induzierte ANS konnte laut einer aktuellen Übersichtsarbeit von Hodgson LE et al. durch manche Autoren nicht bestätigt werden, während andere einen signifikanten Einfluss feststellen konnten. Obwohl nur wenige Studien zu diesem Thema vorhanden sind, scheint die Einnahme von NSAR einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer ANS bei sportlicher Betätigung darzustellen (24).

Die zu Grunde liegende Hypothese der Pathophysiologie beruht auf der Inhibierung der konstitutiv und induziert exprimierten renalen Cyclooxygenase-1 und -2 (COX) und damit der Synthese renoprotektiver Prostaglandine (PG). Physiologischer Weise vermindern  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGE}_{1/2}$  und  $\text{PGD}_2$  den vaskulären Widerstand und führen so über renovaskuläre Dilatation zu gesteigerter renaler Perfusion. Weiterhin führen  $\text{PGE}_2$  und das weniger aktive  $\text{PGF}_{2\alpha}$  zu Förderung der Diurese und Natriurese durch Inhibierung von  $\text{NaCl}$ -Transportern im dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife sowie im Sammelrohr. Daneben besitzt  $\text{PGE}_1$  die Fähigkeit die Vasopressin Wirkung zu antagonisieren, was zur Potenzierung der diuretischen Wirkung beiträgt (43).

Bei Zuständen, die zu Hypovolämie oder gesenktem effektiven Blutvolumen führen, wird ein starker Expressionsanstieg der COX2 in Macula Densa und im aufsteigendem Ast der Henleschen Schleife induziert, um die renale Perfusion aufrecht zu erhalten (44). Ein solcher Zustand kann sich in Bezug auf die Nieren

beispielweise bei sportlicher Belastung zeigen. Durch erhöhten Blutfluss zu den Muskeln während des Sports sinkt der renale Blutfluss proportional zum Umfang und der Länge der physischen Belastung. Schon während moderater Belastung sinkt der renale Blutfluss so auf 25% seines Ruhewertes. Während extremer Belastung werden weiterhin vasokonstriktorischer Faktoren, wie Leukotriene, Angiotension II, Vasopressin, Endothelin und Katecholamine freigesetzt. Wird nun durch NSAR-Einnahme und folgender COX-Hemmung in die induzierten Kompensationsmechanismen eingegriffen, kann der effektiven Hypovolämie nicht mehr ausreichend entgegengewirkt werden (24). Schließlich führt die insuffiziente Perfusion zum Absinken der GFR und auf Grund von tubulärer Ischämie möglicherweise sogar zu intrinsischer Nierenschädigung (43, 44).

#### **1.3.2.4 Volumendepletion bei Hitzebelastung**

Volumendepletion allein ist ein seltener ätiologischer Faktor für sport-induzierte ANS (26).

Wie in Punkt 1.3.2.3 dargelegt, ist der renale Blutfluss während sportlicher Betätigung deutlich reduziert. Das zur renalen Perfusion verfügbare Blutvolumen sinkt besonders bei längerer Belastung auf Grund der Dehydratation nochmals ab, da viel Flüssigkeit zur Regulation der Körpertemperatur benötigt wird. Ischämische Nierenschädigung kann die Folge sein (23).

Da Nierenschädigung auch bei adäquater Hydratation auftreten kann (23), ist die Volumendepletion nicht nur als singulärer Faktor, sondern vor allem im Zusammenhang mit Hitzestress als mögliche Ursache für sport-induzierte ANS zu sehen.

Unter heißen Klimabedingungen durchgeführte, längere körperliche Belastung kann nicht nur in Dehydratation der Person resultieren, sondern auch die Körperkerntemperatur des Sportlers steigt an (45). Nach einer Studie von Junglee NA et. al führte eine einzige Trainingseinheit unter Hitzebedingungen (40 Minuten bei 33°C) nach vorangehender leichter Muskelschädigung zu einer leichten Hyperthermie mit Zunahme von 1,3°C Körperkerntemperatur und zu Dehydratation mit Verlust von 1% des Körpergewichts. Dabei konnte bei acht von

zehn Testpersonen ein Anstieg eines Biomarkers der akuten tubulären Schädigung (neutrophilengelatine-assoziertes Lipocalin (NGAL)) beobachtet werden. Die Hälfte der TestgruppenteilnehmerInnen entwickelte eine akute Nierenschädigung Stadium 1 nach KDIGO Kriterien (33).

Die Höhe der Biomarker akuter Nierenschädigung ist dabei vom Ausmaß der Hyperthermie der betroffenen Person beeinflusst. Schlader ZJ et al. zeigen eine Korrelation der Erhöhung von Körperkerntemperatur bei körperlicher Belastung mit dem Abfall von Körpergewicht und Plasmavolumen, sowie dem Anstieg von Serum-Kreatinin und NGAL (45).

Die Sporttreibenden laufen unter entsprechenden Trainings- oder Wettkampfbedingungen Gefahr, einen Hitzeschaden bis hin zum Multiorganversagen, im Zuge eines Hitzschlags, zu erleiden (46).

Bei LaufsportlerInnen konnte gezeigt werden, dass sie beispielweise durch die Belastung eines Marathons signifikant erhöhte Körperkerntemperaturen aufweisen und die Körpertemperatur bei hohen Umgebungstemperaturen (35°C Außentemperatur) 40°C überschreiten kann (47, 48). Mansour S. et al. stellen in einer prospektiven Observationsstudie unter Beobachtung neuer Marker akuter Nierenschädigung (Kidney Injury Molecule-1, TNF- $\alpha$ , NGAL, Interleukin-18, -6, -8) fest, dass 82% der trainierten, gesunden StudienteilnehmerInnen während eines Marathonlaufs eine ANS erlitten. Der Hitze-Stress scheint einen maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung tubulärer Nierenschädigung zu haben, welche in dieser Studie durch die Schädigungs-Marker sowie Urin-Mikroskopie bestimmt wurde (23).

### **1.3.2.5 Rolle der Nahrungsergänzungsmittel & anabolen Steroide**

Besonders im Bodybuilding, aber auch in vielen anderen Sportarten ist die Supplementierung von Proteinen und Kreatin häufig. Auch der Gebrauch anaboler Steroide ist nicht selten. Beides wird verwendet um Leistungssteigerung und Aufbau von Muskelmasse zu forcieren (49–51).

Das pathogenetische Potential einer Protein-reichen Diät auf die Niere von Gesunden ist nicht endgültig geklärt. Aus Tiermodellversuchen und Kurzzeit-Studien beim Menschen ist ersichtlich, dass eine Ernährung mit hohem Proteingehalt zu glomerulärer Hyperfiltration führt. Welche Langzeit-Auswirkungen eine solche Diät auf die Nierenfunktion hat, ist jedoch nicht geklärt (52). Die chronische glomeruläre Hyperfiltration, wie auch z.B. bei Diabetes mellitus oder Adipositas, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Glomerulosklerose (53). Aus diesem Grund könnte eine unphysiologische, chronisch hohe Proteinzufuhr das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung erhöhen (52, 54).

Die Steigerung der GFR, bzw. des glomerulären Drucks, könnte damit erklärt werden, dass die vermehrte Aminosäure-Aufnahme (und -Primärfiltration) zu einer Hemmung des Signals, welches das tubuloglomerulären feedbacks (TGF) auslöst, führt (der sensorische Mechanismus ist dabei unbeeinflusst). Damit resultiert eine Schwellenwert-Erhöhung des Flusses in der Henleschen Schleife, welcher zur TGF-medierte Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen führt. Weiterhin wird der Tonus der afferenten Arteriolen durch Steigerung der Aktivität der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase im renalen Cortex vermindert (52).

Als kompensatorische Adaptation an die Hyperfiltration kommt es zu renaler Hypertrophie. Das Wachstum der Glomeruli ist dabei durch Vascular Endothelial Growth Factor mediiert (52). Die Hypertrophie der Glomeruli steht jedoch der Teilungsunfähigkeit der terminal differenzierten Podozyten gegenüber. Im Verlauf der kompensatorischen glomerulären Hypertrophie unterliegt die Verbindung der Podozyten zur glomerulären Basalmembran mechanischer Belastung, die bei Persistenz dieser zu Desintegration der Podozyten und segmentaler Vernarbung führt (53).

Kreatin wird in verschiedenen Sportarten eingenommen, um Ausdauer und Muskelkraft der AthletInnen zu verbessern. Die empfohlene Einnahme läuft normalerweise nach dem Muster einer „Ladephase“ (20 g pro Tag über 5 Tage), gefolgt von der Einnahme einer „Erhaltungsdosis“ (ca. 3g pro Tag über 6 Wochen) ab (49). Dieses Schema ist gut erforscht und wird zum Großteil als komplikationslos angesehen, jedoch sind in der Literatur auch Fälle von nicht

durch Rhabdomyolyse bedingter ANS, insbesondere im Zuge der Ladephase oder zu hoher Dosierung, beschrieben (49, 50, 55). Da kein näherer Zusammenhang beschrieben werden konnte, zeigen diese Fallberichte auf, dass im Einzelfall möglicherweise trotzdem eine Kreatin-Einnahme nephrotoxische Wirkung besitzen kann, oder die Schädigung durch andere unentdeckte Ursachen induziert wurde.

Zu den Nahrungsergänzungsmitteln gehörte auch die Pflanze Ephedra (Meerträubchen) mit dem sympathomimetisch wirksamen Inhaltsstoff Ephedrin, deren Einnahme mit gesteigerter Rhabdomyolyse und ANS assoziiert ist. Als Folge der Vielzahl an Berichten über die schädigende Wirkung folgte 2004 der Verbot als Nahrungsergänzungsmittel (51). Jedoch ist die missbräuchliche Einnahme von Ephedrin zur Leistungssteigerung im Sport immer noch geläufig (56). Neben Ephedrin gibt es viele weitere sympathomimetische Substanzen ähnlicher Struktur, wie Synephrin und Norcoclaurin. Auch Koffein wird in missbräuchlichen Dosierungen genutzt und kann besonders in Kombination mit anderen Sympathomimetika zu Nierenschädigung führen (51).

Auch die Applikation androgenetischer anaboler Steroide (AAS) besitzt, ebenfalls seltener beobachtet, nephrotoxische Wirkung (57). Herlitz L. et al. identifizierten an einer Kohorte von zehn Bodybuildern mit Langzeit-Missbrauch anaboler Steroide eine Assoziation der AAS-Applikation mit Fokal Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS). Die Autoren konnten feststellen, dass bei den Nierenbiopsien der betroffenen Bodybuilder gravierende histopathologische Veränderungen vorlagen, die in der Regel bei primärer FSGS vorliegen. Die Patienten sprachen jedoch ausgezeichnet auf die Therapie einer sekundären FSGS an (RAAS-Blockade; keine Immunsuppression), welche normalerweise durch hämodynamischen Stress der Glomeruli bedingt ist. Dies wies dementsprechend für das Vorliegen einer sekundären FSGS hin. Damit war anzunehmen, dass der AAS Missbrauch zusätzlich direkt nephrotoxische Effekte besitzt (53). Dieser direkt zytopathische Effekt könnte seinen pathophysiologischen Hintergrund im apoptotischen Verlust von Podozyten haben. Podozyten besitzen Androgen-Rezeptoren, die durch Testosteron stimuliert werden können, was zu Apoptose dieser führt, was in vitro belegt werden konnte (58).

Da auf die Individuen praktisch ausnahmslos mehrere der aufgeführten renalen Risikofaktoren zutreffen und die Wirkung der Androgene weiterer Forschung zur endgültigen Klärung der pathophysiologischen Mechanismen bedarf, kann insgesamt von einer komplexen, multifaktoriellen Genese der Induktion der Nierenschädigung durch anabole Steroide und Ernährungsmittelsupplement ausgegangen werden (53).

## **2 Methoden**

### **2.1 Literaturrecherche**

Die Erarbeitung der Einleitung erfolgte mittels Literaturrecherche über die Online-Datenbanken beziehungsweise Suchmaschinen PubMed und Google Scholar. Mittels Freitext-Suche wurde durch folgenden Schlagwörter nach thematisch zutreffender Literatur recherchiert: „acute kidney injury – “ oder „acute renal failure – “ zuzüglich, oder in Kombination mit den Begriffen: „epidemiology“, „etiology“, „pathophysiology“, „sports“ „exercise -/ induced“, „emergency room / department“, „community acquired“ „rhabdomyolysis“, „hereditary renal hypouricemia“, „Non-steroidal anti-inflammatory drugs / NSAID“, „young adults“ „heat“, „steroids“, „protein diet“, „supplements“ und „long term effects“.

Zur Auswahl der Arbeiten wurde zuerst nach passenden Titeln gesucht, daraufhin der Abstract der jeweiligen Veröffentlichung gelesen, worauf die Arbeit verworfen, oder komplett gelesen wurde. In den ausgewählten Reviews und Studien wurde dann wiederum zitierte Publikationen aus den Referenzen herangezogen, um weitere, thematisch zutreffende Literatur zu akkumulieren.

### **2.2 Studiendesign und Einschlusskriterien**

Es wurde eine deskriptiv epidemiologische Studie mit retrospektiver Auswertung im Sinne einer Fall-Serien-Studie aufgesetzt, um die Häufigkeitsverteilung der Ursachen für ambulant erworbene Nierenschädigung von jungen PatientInnen zu quantifizieren und den ätiologischen Stellenwert des Sports einzuschätzen.

Alle Personen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, die zwischen Dezember 2004 und Mai 2018 an der internistischen Notaufnahme (EBA) des LKH-Universitätsklinikums Graz vorstellig waren und bei welchen in den Entlassungs-/Arztbriefen die Diagnose „akutes Nierenversagen“ oder „ANV“ dokumentiert war.

Die getroffene Auswahl war unabhängig von Geschlecht oder ethnischer Herkunft der PatientInnen.

Da im elektronischen, medizinischen Kommunikations- und Informationsnetzwerk „MEDOCS“ nur Daten ab dem Jahr 2004 abgerufen werden können, konnten keine Daten vor diesem Jahr erhoben werden.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 30-221 ex 17/18).

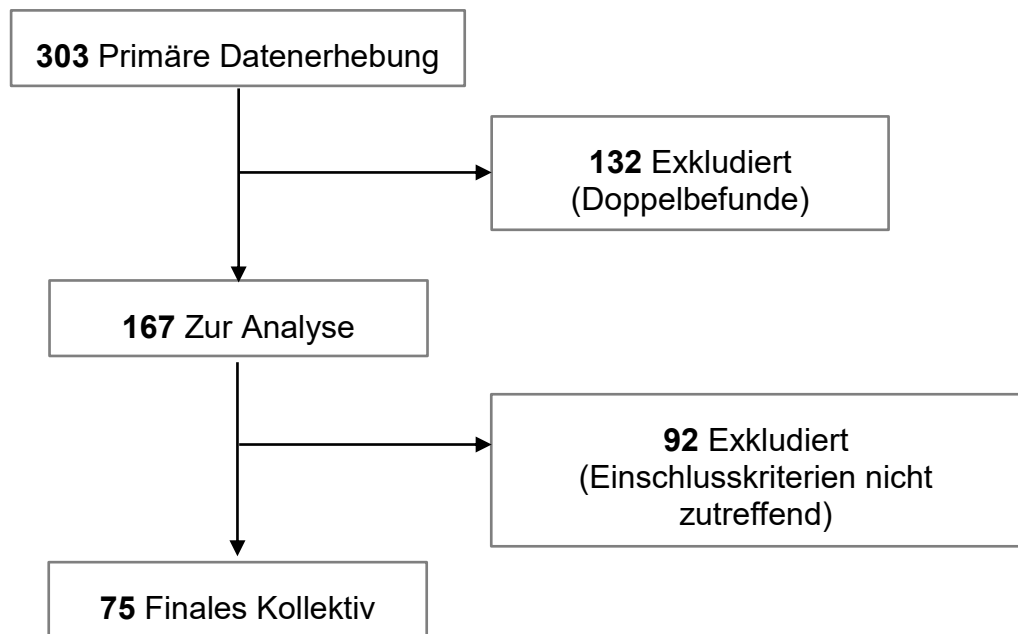
### **2.3 Datenerhebung der Fallserie**

Die Daten zur Auswertung wurden durch das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz im elektronischen, medizinischen Kommunikations- und Informationsnetzwerk „MEDOCS“ erhoben. Suchkriterien im „MEDOCS“ waren dabei der Diagnosetext „akutes Nierenversagen“, bzw. dessen Erweiterung bezüglich der Stichworte „ANV“ oder „akut“ und „Nierenversagen“ in den Diagnosetabellen und Arztbriefen. Nach primärer Datenerhebung ergab dies ein initiales Kollektiv von 303 inzidenten Fällen. Nach Exklusion doppelter Datensätze entfielen 132 Fälle, 167 eindeutige Fälle verblieben.

Bei der Analyse der zugrundeliegenden Ursachen der ANS wurden wiederum 92 Datensätze exkludiert, da die PatientInnen entweder in einem auswärtigen Krankenhaus (nicht EBA) diagnostiziert wurden (14 Personen), oder zum angegebenen Datum keine Nierenschädigung aufwies (78 Personen). So verblieb schließlich ein Fallkollektiv mit 75 PatientInnen (siehe Abbildung 1). Der Zeitraum der Diagnosedaten beläuft sich in dieser Auswahl auf 03.12.2004 bis 06.05.2018.

**Abbildung 1 Flussdiagramm der Kollektiverhebung**

---



---

Informationen über die Anamnese, Ursache und Labor der ANS-Fälle wurden anhand pseudonymisierter Fall-Nummern aus dem Informationsnetzwerkes „MEDOCS“ erhoben. Die Kategorisierung der Ursachen erfolgte dabei so, dass die Sport-assoziierten Pathogenesen widergespiegelt werden konnte.

Es wurde erhoben, welche eventuell relevanten Vorerkrankungen und Dauermedikationen bestanden, ob die Person hospitalisiert wurde und wie lange der stationäre Aufenthalt bis zur Entlassung war, sowie, wenn dokumentiert, das Gewicht, die Körpergröße und der systolische und diastolische Blutdruck bei Vorstellung in der EBA bestimmt. Zur genaueren Beschreibung wurden folgende Blutserum-Laborwerte aus dem Laborbericht des Aufnahmetages erhoben: Kreatinin (daraus auch Bestimmung des Stadiums der akuten Niereninsuffizienz nach den KDIGO modifizierten Kriterien unter pauschaler Annahme eines Baseline Kreatinins von 1 mg/dL), eGFR, Harnsäure, Hämoglobin, Creatinkinase, Muscle-Brain-Creatin-Kinase, Laktatdehydrogenase, Myoglobin, Natrium, Kalium und Gesamt-Calcium. Des Weiteren wurde bestimmt, ob eine Behandlung mittels Dialyse notwendig geworden war, oder nicht.

## 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung basierte zunächst auf statistisch-deskriptiven Maßen. Die Beschreibung der metrisch skalierten Variablen (Alter, Kreatinin, eGFR, Harnsäure, Hämoglobin, Kreatinkinase, Muscle-Brain-Kreatin-Kinase, Laktatdehydrogenase, Myoglobin, Natrium, Kalium, Gesamt-Calcium, Dauer der Hospitalisierung) erfolgte zunächst zur Normalverteilungsbestimmung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung und mithilfe des graphischen Sichtvergleichs der den Variablen zugehörigen Q-Q-Diagramme und Histogramme. Daraufhin konnte für die Variablen mit bestätigter Normalverteilung der Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung berechnet werden. Für nichtzutreffende Normalverteilung dagegen wurde der Median mit entsprechendem Interquartilbereich bestimmt und tabellarisch, sowie graphisch als Boxplot-Diagramm dargestellt. Die Auswertung der dichotomen Fragestellungen „Männlich/Weiblich“, „Dialyse notwendig?“, „Hospitalisierung erfolgt?“ und „Sportassoziation möglich?“ erfolgte in absoluter und relativer Menge tabellarisch. Die ordinal und nominal skalierten Erhebungen „Ursachen“, „Vorerkrankungen“, „Dauermedikation“ und „Stadium der ANS bei Aufnahme“ wurden ebenfalls in absoluter und relativer Häufigkeit bestimmt und weiterführend in Balkendiagrammen graphisch dargestellt.

Zur Bestimmung der statistischen Signifikanzen der Unterschiede zwischen den PatientInnen-Charakteristiken der Gruppen *mit* und *ohne* mögliche Sportassoziation der ANS wurde für normalverteilte Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Für die von der Normalverteilung abweichenden Variablen das nichtparametrische Testverfahren „U-Test von Mann und Whitney“. Von der statistischen Beschreibung der Korrelationen bzw. Unterschiede in den qualitativen Zielgrößen musste auf Grund der geringen Stichprobengröße abgesehen werden, da die Testvoraussetzungen nicht erfüllt werden konnten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 PatientInnen-Kollektiv

**Tabelle 5 PatientInnen-Charakteristik des Gesamt-Kollektivs (n=75)**

	Einheit	MW (SD) / Median [IQR]	n =
Alter	Jahre	24 (3.6)	75
BMI	$\frac{kg}{m^2}$	23.1 (2.5)	13
Blutdruck sys	mmHg	135 (30)	52
Blutdruck dia	mmHg	86 (20)	52
Kreatinin	mg/dL	3.6 (3.31) / 2.58 [1.74-3.92]	75
eGFR	mL/min/1,73m <sup>2</sup>	26.59 [18.04-49.82]	75
Harnsäure	mg/dL	7.8 (2.2)	27
Hämoglobin	g/dL	13.2 (2.7)	73
CK	U/L	87 [55-313]	69
CK-MB	U/L	20 [11-62]	21
LDH	U/L	238 [194-366]	68
Myoglobin	ng/mL	245 [138-1432]	17
Natrium	mmol/L	138 [134-141]	74
Kalium	mmol/L	4.1 [3.8-4.5]	73
Calcium ges.	mmol/L	2.31 [2.2-2.4]	74
Dauer der Hospitalisierung	Tage	5 [4-8]	68

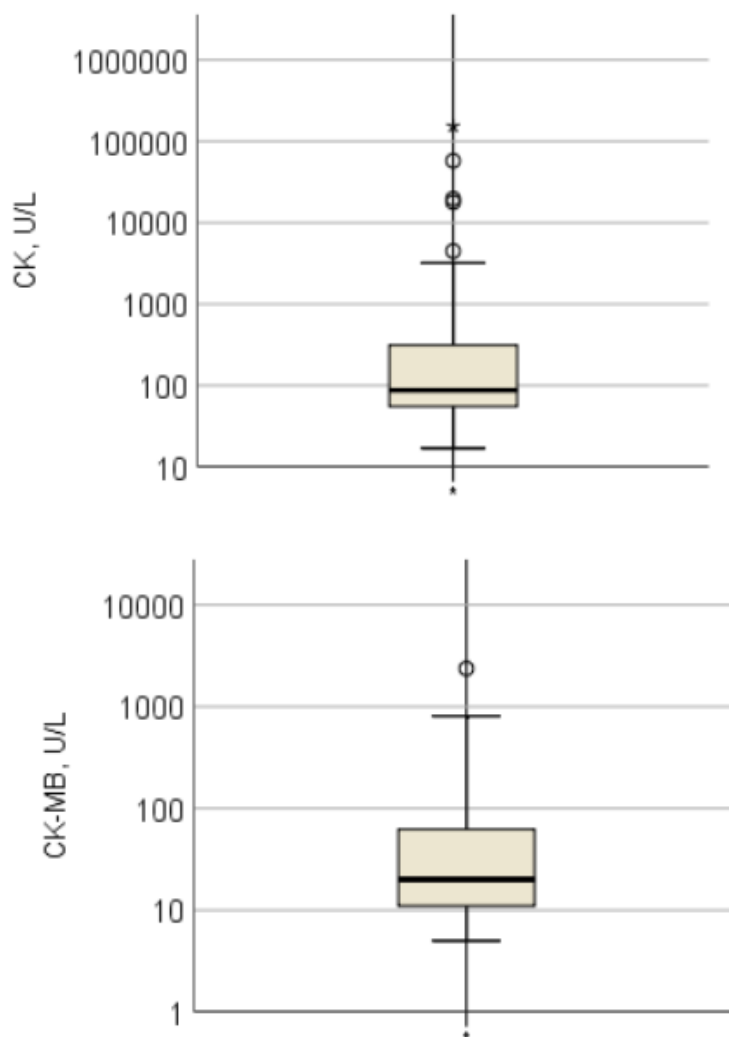
Abkürzungen: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilabstand; BMI, Bodymassindex,  $\frac{kg\text{ Körpergewicht}}{m^2}$ ; sys., systolisch; dia., diastolisch; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CK (MB), Creatinkinase (Muscle-Brain); LDH, Laktatdehydrogenase

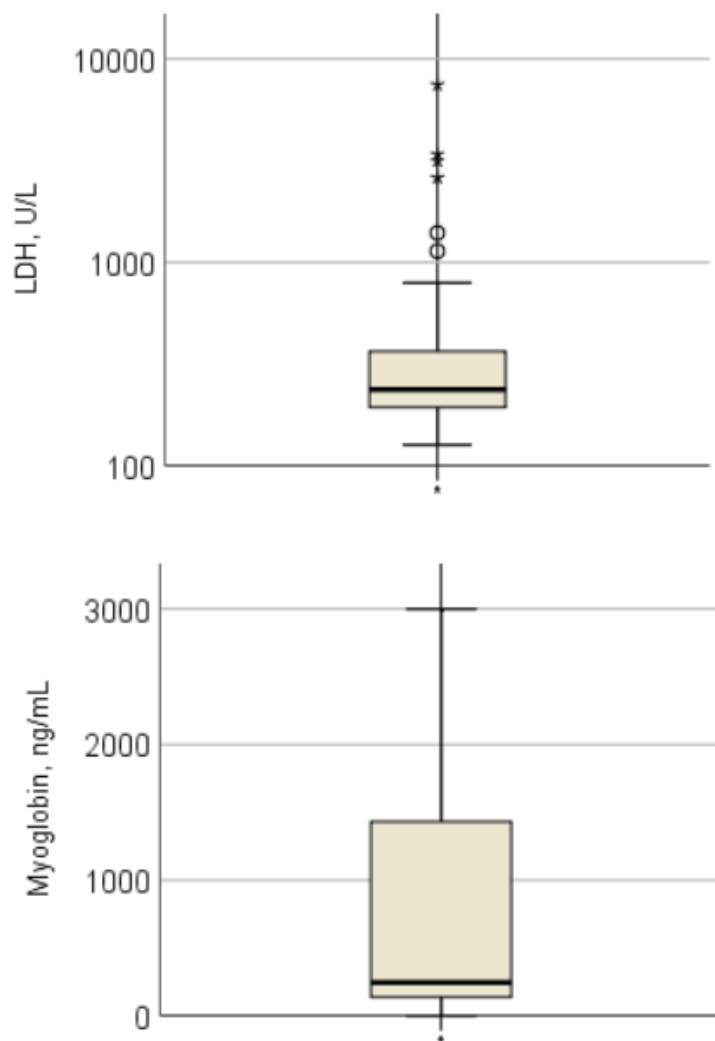
Im analysierten PatientInnenkollektiv von 75 Personen befanden sich 60% Männer (n=45) und 40% Frauen (n=30). In Tabelle 5 ist die PatientInnen-Charakteristik aller eingeschlossenen Personen ersichtlich. Die durchschnittlichen bzw. medianen Hämoglobin-, Creatinkinase-/MB-, Laktatdehydrogenase-, Natrium-, Kalium- und Gesamt-Calcium-Werte des gesamten Kollektivs (n=75) befanden sich im Normbereichen.

Der mediane Myoglobin-Wert war mit 245 [IQR, 138-1432] ng/mL erhöht. Der mittlere Harnsäure-Wert lag erhöht bei 7.8 (SD, 2.2) mg/dL. Weiterhin war der Mittelwert von Kreatinin mit 3.6 (SD, 3.31) mg/dL erhöht (Normwerte: Myoglobin <80 ng/mL; Harnsäure 3.4-7.0 mg/dL; Kreatinin <1.2 mg/dL).

Unterhalb des Normwertes lag der Median der eGFR (Norm: 90-120 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Beachtlich ist die Spannweite der analysierten Werte im Falle der CK (Minimum: 17 U/L, Maximum 152729 U/L), CK-MB (Min.: 5 U/L, Max.: 2369 U/L), des Myoglobins (Min.: 0 ng/mL, Max.: 3000 ng/mL) und der LDH (Min.: 127 U/L, Max.: 7459 U/L). Die zugehörigen Boxplot-Diagramm sind in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2** Boxplot-Diagramme ausgewählter Serum Laborwerte des Gesamt-Kollektivs





Abkürzungen: CK (MB), Creatinkinase (Muscle-Brain); LDH, Laktatdehydrogenase; U/L, Units/Liter  
Für CK-/MB und LDH ist die Ordinate logarithmiert.

Weiterhin ist in Tabelle 6 dargelegt, in welchem Anteil der beobachteten Fälle eine Form der Dialyse notwendig wurde, eine stationären Aufnahme in einer Abteilung des LKH Univ.-Klinikums Graz erfolgte und in wie vielen Fällen eine Assoziation der ANS-Ursache zu sportlicher Betätigung plausibel erschien.

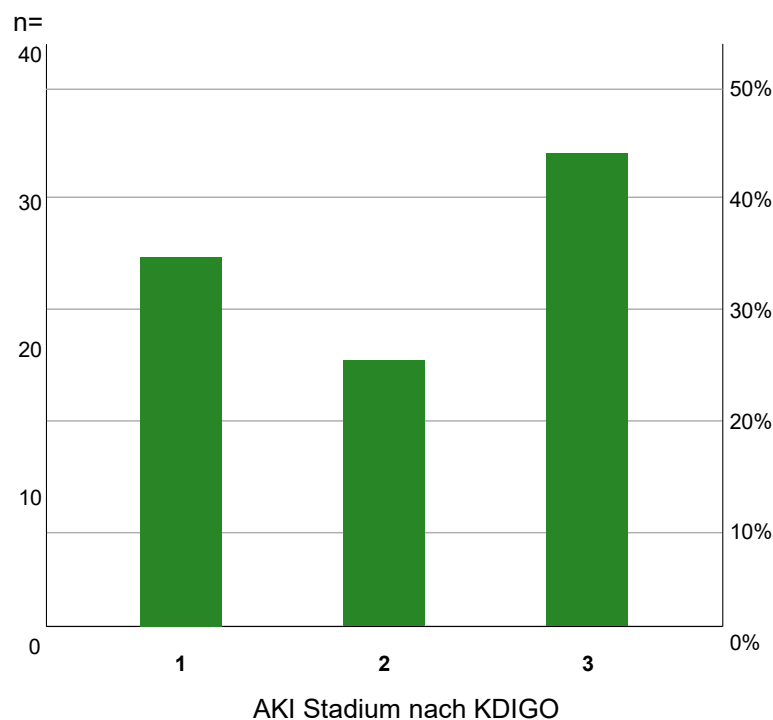
Die Auswertung ergab, dass 8% des gesamten Kollektives eine Dialyse benötigten. Der Großteil von 90.7% wurde hospitalisiert. Eine mögliche Sportassoziation war in 6.7% der Fälle gegeben.

**Tabelle 6 Qualitative Zielgrößen**

		Absolut	Relativ
Dialyse notwendig?	nein	69	92%
	ja	6	<b>8%</b>
Hospitalisierung erfolgt?	nein	7	9.3%
	ja	68	<b>90.7%</b>
Sportassoziation möglich?	nein	70	93.3%
	ja	5	<b>6.7%</b>

Absolute Anzahl und relative Anteile der PatientInnen des Gesamtkollektivs (n=75), die eine Dialyse benötigten, hospitalisiert wurden und mit plausibler Sportassoziation der ANS.

Unter der pauschalen Annahme eines Baseline-Serum-Kreatinin Wertes von 1 mg/dL, wiesen bei Diagnose der ANS in der EBA 33% (n=25) der PatientInnen das Stadium 1 einer akuten Nierenschädigung nach den von KDIGO modifizierten Kriterien zur Klassifikation akuter Nierenschädigung auf. 24% (n=18) konnten Stadium 2 und 42,7% (n=32) Stadium 3 zugeordnet werden (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3 KDIGO-Klassifikation der ANS bei Diagnose**

Absolute und relative Häufigkeiten der ANS Stadien des Gesamtkollektivs (n=75).

## **3.2 Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ANS wurden Vorerkrankungen und dauerhafte Einnahme von Medikamenten, oder chronischer Missbrauch bestimmter Substanzen erachtet.

### **3.2.1 Vorerkrankungen**

Bei 38 der 75 analysierten Fälle konnten insgesamt 43 Vorerkrankungen identifiziert werden. Die genaue Verteilung der Komorbiditäten ist in Tabelle 7 ersichtlich. Als häufigste bestehende Erkrankung wurde bei 18.4% der 38 Vorerkrankten Epilepsie identifiziert (entspricht 9.3% des gesamten Kollektivs). Mindestens 48.8% der Vorerkrankungen (21 von 43) sind als ursächlich für die diagnostizierte akute Nierenschädigung einzuschätzen. Hierbei handelt es sich um Zustände wie kongenitale Nierenfehlbildung, Nierentransplantation, Lähmungen (damit einhergehender Muskelzerfall), maligne Hypertonie, Diabetes mellitus und Erkrankungen, die zu einer effektiven Hypovolämie führten, wie Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (und folgendes hepatorenales Syndrom), strukturelle oder funktionelle Herzfehler, Morbus Crohn und Bulimie.

**Tabelle 7 Vorerkrankungen unter allen PatientInnen (n=75)**

<b>Vorerkrankung</b>	<b>n =</b>	<b>Anteil der Fälle für n<sub>VE</sub>=38</b>
Epilepsie	7	18.4%
Bulimie	3	7.9%
Polytoxikomanie	3	7.9%
Nierentransplantation	3	7.9%
Plegie	2	5.3%
Minimal Change Glomerulonephritis	2	5.3%
Arterielle Hypertonie	2	5.3%
Morbus Crohn	2	5.3%
Diabetes mellitus Typ 2	2	5.3%
Supraventrikuläre Arrhythmie	2	5.3%
Hashimoto Hypothyreose	1	2.6%
Hufeisenniere	1	2.6%
HIV-Infektion	1	2.6%
Kongenitaler Herzfehler	1	2.6%
Alport-Syndrom	1	2.6%
Zystische Fibrose	1	2.6%
Sklerodermie	1	2.6%
Diabetes mellitus Typ 1	1	2.6%
Systemischer Lupus erythematodes	1	2.6%
Anorexia nervosa	1	2.6%
Hepatitis C	1	2.6%
Goodpasture-Syndrom	1	2.6%
Alkoholabusus	1	2.6%
Ovarialkarzinom	1	2.6%
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	1	2.6%
<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	

Abkürzungen: n<sub>VE</sub>, Anzahl der Personen mit Vorerkrankung.

Bei 38 der 75 PatientInnen konnten 43 verschiedene Vorerkrankungen identifiziert werden.

### **3.2.2 Dauerhafte Substanzeinnahmen**

In 36% der Fälle (n=27) bestand eine Dauertherapie oder aber ein chronischer Abusus mit den in Tabelle 8 aufgeschlüsselten Substanzen. Am häufigsten zeigte sich die Einnahme eines Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitors (RAAS-Inhibitor) mit Anwendung bei 33.3% der Therapierten (n=9), entsprechend 12% des Gesamtkollektivs. Lediglich bei einer Person war die Dauermedikation (regelmäßige NSAR-Einnahme) diagnostisch direkt für die akute Nierenschädigung verantwortlich.

Bezüglich der fünf Personen mit möglicher Sport-Assoziation lässt sich festhalten, dass bei drei PatientInnen Risikofaktoren für die Entwicklung einer ANS gegeben waren. Diese waren regelmäßige NSAR-Einnahme, missbräuchliche Einnahme anaboler Steroide, Bulimie und arterielle Hypertonie (detailliert in Punkt 3.4.1).

**Tabelle 8 Dauerhafte Substanzeinnahme unter allen PatientInnen (n=75)**

<b>Substanz</b>	<b>n =</b>	<b>Anteil der Fälle für n<sub>SE</sub>=27</b>
RAAS-Inhibitoren	9	33.3%
β-Blocker	7	25.9%
Eisensubstitution	4	14.8%
Opiate	4	14.8%
Immunsuppressiva	4	14.8%
Antidepressiva	3	11.1%
Orale Kontrazeptiva	3	11.1%
Glucocorticoide	3	11.1%
Antiepileptika	3	11.1%
Antikoagulation	2	7.4%
Vitamin D Substitution	2	7.4%
Amphetamine	2	7.4%
Diuretikum	2	7.4%
Calciumantagonist	2	7.4%
Antibiotika	2	7.4%
Antidiabetika	2	7.4%
NSAR	1	3.7%
Benzodiazepine	1	3.7%
Cannabis	1	3.7%
Anabole Steroide	1	3.7%
Statine	1	3.7%
Erythropoietin	1	3.7%
Thyroxin	1	3.7%
<b>Gesamt</b>	<b>61</b>	

Abkürzungen: n<sub>SE</sub>, Anzahl der Personen mit Substanzeinnahme; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; NSAR, Nicht steroidale Antirheumatika.  
27 der 75 PatientInnen nahmen 61 verschiedene Substanzen ein.

### 3.3 Ursachen

Die verschiedenen pathogenetischen Ursprünge der akuten Nierenschädigung des PatientInnenkollektivs wurden den drei Kategorien der prä-, intra- und postrenalen ANS-Genese zugeordnet. Zur genaueren Differenzierung erfolgte weiterhin die Unterteilung in sechs Sub-Kategorien (siehe Abbildung 4).

Nach dieser Einteilung stellte die prärenalen Nierenschädigungen in insgesamt 32% den Ursprung der ANS dar. Dabei konnten 12 Fälle (16%) beobachtet werden, in denen die prärenale ANS durch Symptome wie Erbrechen oder Durchfall im Rahmen einer Infektion bedingt war, welche die Niere nicht primär betraf. Ursachen, die zu einer effektiven Hypovolämie führten, aber nicht infektiös bedingt waren, konnten in ebenfalls 12 Fällen der prärenalen Genese zugeordnet werden. Diese waren bspw. kardiogene renale Minderperfusion auf Grund einer Herzrhythmusstörung, oder Hypovolämie auf Grund von nicht-infektiöser Diarrhoe bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

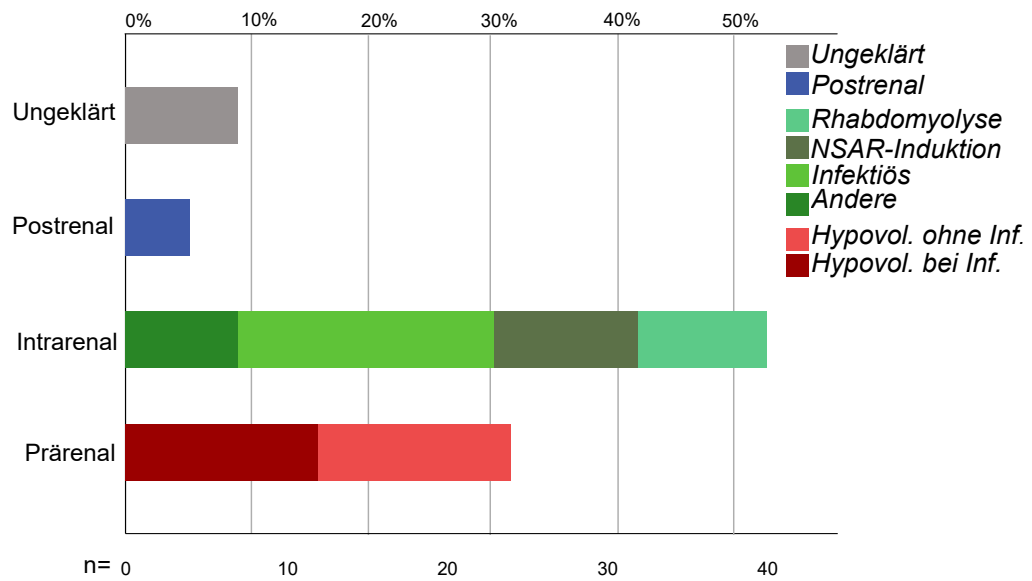
Die intrarenale Genese der ANS betraf insgesamt 53.3% (n=40) des Kollektivs. Davon war die intrinsische ANS bei 21.3% (n=16) der PatientInnen auf infektiöse Genese zurückzuführen. Durch NSAR-Einnahme induzierte intrinsische ANS war mit 12% (n=9) inzident, intrarenaler Ursprung durch Rhabdomyolyse mit 10,7% (n=8). Weiterhin wurden in der Sub-Kategorie „Andere“ folgende intrinsische Ursachen einer ANS zusammengefasst. 2.7% (n=2) der PatientInnen hatten eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation, 2.7% (n=2) zeigten laut Diagnosetext eine akute Manifestation einer diabetischen Nephropathie und eine Person (1.3%) litt ursächlich an Mukoviszidose. Bei weiteren 2.7% (n=2) wurde die intrarenale ANS durch vaskuläre, nicht-glomeruläre Schädigung (Maligne Hypertonie, Polyarteriitis nodosa) diagnostiziert.

Postrenale Pathogenese der ANS wurde bei 5.3% (n=4) beobachtet.

Bei 9.3% (n=7) der PatientInnen konnte keine definitive Ursache für das Nierenversagen identifiziert werden.

Die prärenale Genese (Hypovolämie *ohne* Infektion), NSAR-Induktion und Rhabdomyolyse spiegeln in der vorgenommenen Sub-Gruppen-Unterteilung jene Pathogenesen wieder, die mit sportlicher Betätigung assoziiert sein können.

**Abbildung 4 Ursachen der akuten Nierenschädigung**



Abkürzungen: NSAR, Nichtsteroidale Antirheumatika; Hypovol., Hypovolämie; Inf., Infektion.  
Gestapeltes Balkendiagramm der absoluten und relativen Häufigkeiten der Ursachen der akuten Nierenschädigung des Gesamt-Kollektivs (n=75).

In 21.3% konnte der ANS-Ursprung auf intrarenale, infektiöse Genese zurückgeführt werden, also auf intrarenal interstitielle Schädigung durch bakterielle oder virale Infektion. Dabei kann sekundär aufgezeigt werden, dass in fast der Hälfte dieser Erkrankungen (43.8%; n=7) die Infektion mit einem Subtyp der Hanta-Viren verantwortlich war (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9 Verteilung der Erregerhäufigkeiten bei infektiöser Genese**

	n =	Relativer Anteil der Infektionen	Relativer Anteil der Fälle bei n=75
Hanta-Virus	7	<b>43.8%</b>	9.3%
Leptospira	4	25%	5.3%
Andere	5	31.3%	6.7%
<b>Gesamt</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>21.3%</b>

### 3.4 Sport-Assoziation

Wie in Tabelle 6 ersichtlich, war bei 6.7% der PatientInnen (n=5) wahrscheinlich, dass eine sportliche Betätigung zu einer der in Abbildung 4 aufgeführten Ursachen führte. Hierbei können durch Sport bedingte Ursachen, wie im Einleitungsteil genauer beschrieben, prärenale Genese (Hypovolämie *ohne* Infektion), NSAR- und Rhabdomyolyse-induzierte Genese sein.

Im Vergleich der erhobenen Eigenschaften ähneln sich die Gruppe *mit* (im Weiteren: „Sport-Gruppe“) und *ohne* Sportassoziation in den meisten Bereichen der Patientencharakteristik (siehe Tabelle 10). Auffällig ist, dass die Sport-Gruppe zum Großteil (80%) aus Männern besteht, verglichen mit 58.6% in der Nicht-Sport-Gruppe. Bei Diagnose der akuten Niereninsuffizienz zeigt sich weiterhin in 80% der Sportgruppe das Stadium 3 akuter Nierenschädigung bei einem Serum-Kreatinin von median 3.78 mg/dL, wogegen sich in der Nicht-Sport-Gruppe nur 40% im Stadium 3 befanden, bei einem deutlich niedrigeren Serum-Kreatinin-Wert von median 2.49 mg/dL. Dabei kann in keiner Variable der Kollektiveigenschaften, mit Ausnahme des Serum-Natriums (p=0.033), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestimmt werden.

**Tabelle 10 Vergleich der ANS-Gruppen mit und ohne möglicher Sportassoziation**

	Sport-Assoziation		p-Wert <sup>a</sup>		
	nein	ja			
KDIGO-Stadium	1	35.7% (n=25)	0%		
	2	24.3% (n=17)	20% (n=1)		
	3	<b>40% (n=28)</b>	<b>80% (n=4)</b>		
Geschlecht	♂	<b>58.6% (n=41)</b>	<b>80% (n=4)</b>		
	♀	41.4% (n=29)	20% (n=1)		
Dialyse	nein	91.4% (n=64)	100% (n=5)		
	ja	8.6% (n=6)	0%		
Hospitalisierung	nein	10% (n=7)	0%		
	ja	90% (n=63)	100% (n=5)		
	n =	MW (SD) / Median [IQR]	n =	MW (SD) / Median [IQR]	p-Wert <sup>a</sup>
Dauer der Hospitalisierung, Tage	63	5 [4-9]	5	6 [6-6]	0.964
Alter, Jahre	70	24 (4)	5	22 (3)	0.132
BMI, $\frac{kg}{m^2}$	12	23.5 (2.2)	1	18.6 (/)	
Blutdruck sys., mmHg	48	132 [119-149]	4	150 [131-161]	0.233
Blutdruck dia., mmHg	48	85 [77-92]	4	95 [81-106]	0.308
Kreatinin, mg/dL	70	<b>2.49 [1.74-3.75]</b>	<b>5</b>	<b>3.78 [3.2-3.92]</b>	0.132
eGFR, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	70	29.95 [18.04-50.48]	5	21.1 [19.88-25.31]	0.313
Harnsäure, mg/dL	22	8 (2.1)	5	6.8 (2.4)	0.284 <sup>b</sup>
Hämoglobin, g/dL	68	13.1 (2.8)	5	14.8 (0.9)	0.159 <sup>b</sup>
CK Median, U/L	65	85 [53-223]	4	358 [135-606]	0.117
CK-MB, U/L	21	20 [11-62]	0	/	
LDH, U/L	64	240 [194-377]	4	200 [188-225]	0.225
Myoglobin, ng/mL	16	252 [146-2124]	1	105 [/]	0.471
Natrium, mmol/L	70	138 [134-141]	4	141 [141-148]	0.033
Kalium, mmol/L	69	4.1 [3.8-4.5]	4	4.4 [4.2-4.8]	0.282
Calcium ges., mmol/L	70	2.3 [2.19-2.4]	4	2.41 [2.29-2.56]	0.184

Abkürzungen: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilabstand; BMI, Bodymassindex,  $\frac{kg\ Körpergewicht}{m^2}$ ; sys., systolisch; dia., diastolisch; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CK (MB), Creatinkinase (Muscle-Brain); LDH, Laktatdehydrogenase  
<sup>a</sup> via Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> via T-Test für Mittelwertgleichheit

### 3.4.1 Die sport-assoziierten Einzelfälle

Bei den fünf betroffenen Personen (vier männliche und eine weibliche), führte man die Ursache der Nierenschädigung in einem Fall auf NSAR-Einnahme, in zwei Fällen auf prärenale Pathogenesen (ohne Hypovolämie bedingende Infektion) zurück, während in zwei weiteren Fällen keine Ursache objektiviert wurde.

Im Folgenden sollen die Einzelfälle genauer beschrieben werden.

*Fall 1, 2007* Eine 18-jährige Patientin (Körpergewicht: 50kg; Größe:164cm) wird in der EBA wegen seit einer Woche bestehenden, bilateralen Flankenschmerzen vorstellig. Der physikalische Status ist bis auf diffusen abdominellen Druckschmerz bei weichem Abdomen unauffällig. Als relevante Vorerkrankung besteht eine Bulimie und akute Gastroenteritis ohne Fieber, mit Diarrhoe seit einem Tag. Seit mehreren Tagen bestehen Cephalaea. Sie nimmt regelmäßig NSAR aufgrund rezidivierender Myalgien bei nicht näher beschriebenem Leistungssport. Am Aufnahmetag zeigt das Blutlabor ein erhöhtes Serum Kreatinin von 2.6 mg/dl und erhöhten Harnstoff von 77 mg/dl. Entzündungs-, Leber-, Pankreas-, Herz- und Gerinnungslabor sowie Blutbild sind unauffällig. Es wird keine Biopsie durchgeführt. Die Diagnose eines „akuten tubulären Nierenversagens“ mit wahrscheinlicher prärenalener Genese wird gestellt. Unter parenteraler Flüssigkeitssubstitution bessert sich die Nierenfunktion. Die Patientin wird nach fünf Tagen stationären Aufenthalts mit einem Serum Kreatinin von 1.24 mg/dl entlassen.

*Fall 2, 2011* Ein 23-Jähriger (Gewicht und Größe nicht bestimmt) wird in der EBA wegen seit zwei bis drei Wochen anhaltendem Vertigo und Cephalaea vorstellig. Es bestehen keine relevanten Vorerkrankungen. Der physikalische Status ist unauffällig. Die neurologische Abklärung bleibt ohne Befund. Der Patient ist Bodybuilder und erhält regelmäßige sowie am Vortag Testosteron-Injektionen von 250 mg intramuskulär. Gelegentlich nimmt er Amphetamine ein. Er substituiert täglich bzw. regelmäßig eine nicht näher angegebene Menge Eiweiß und Kreatin-Monophosphat. Bei der Aufnahme besteht ein Serum Kreatinin von 4.34 mg/dl, Harnstoff von 63 mg/dl. AST zeigt sich mit 42 U/l leicht erhöht. CK ist mit 546 U/l erhöht, Myoglobin wird nicht bestimmt. Das Serum Natrium liegt erhöht bei 154 mmol/l, Kalium bei 5.1 mmol/l, und Chlorid 114 mmol/l. Gesamt Calcium ist im

Normalbereich. Entzündungs-, Leber-, Pankreas-, Herz- und Gerinnungslabor sowie Blutbild sind unauffällig. Eine Harnuntersuchung wird nicht vorgenommen. Die Entlassung erfolgt ohne genaue Diagnose nach einem Tag bei rascher Besserung der Laborparameter unter parenteraler Flüssigkeitssubstitution. Im Entlassungslabor fällt die erniedrigte Harnsäure mit 2.6 mg/dl bei normalem Kreatinin auf.

Fall 3, 2014 Ein 23-jähriger männlicher Patient (Gewicht und Größe unbekannt) wird nach Vorstellung auf der Universitätsklinik für Urologie in der internistischen Notaufnahme untersucht, da seit zwei Tagen bilateraler Flankenschmerz mit Störung der Nachtruhe besteht. Des Weiteren werden Übelkeit und Erbrechen beklagt. In der Urologie wurde zuvor eine Proteinurie von 300 mg/dl und Hämaturie von 25/µl festgestellt. Es wird keine relevante Vorerkrankung oder regelmäßige Medikament-Einnahme angegeben. Der Patient gibt an, regelmäßig intensiv Sport zu treiben. Am Vortrag erfolgte auf Grund von Schmerzen nach sportlicher Betätigung (nicht näher angegeben, ob schon bestehender Flankenschmerz, oder anderer Schmerz) die Einnahme von 200mg Diclofenac. Der physikalische Status ist unauffällig. Das Aufnahmelabor zeigt als auffällige Werte ein eleviertes Kreatinin von 3.78 mg/dl (im Verlauf bis 4.52 mg/dl), Harnstoff 57 mg/dl, Leukozyten von 12.04 G/l und CRP von 21.4 mg/l. Leber-, Pankreas-, Herz- und Gerinnungslabor sowie Blutbild sind unauffällig. Das Immunpathologische Serumprofil ergibt keinerlei Hinweise auf eine immunologische Pathologie (ANCA, ANA, ds-AK und BM-AK negativ). Die durchgeführte Biopsie zeigt ein akutes Nierenversagen unspezifischer Genese. Die Entlassung erfolgt nach sechs Tagen bei rückläufigem Kreatinin mit der Diagnose eines akuten Nierenversagens, interpretiert als Folge der NSAR Einnahme.

Fall 4, 2015 Ein 19-Jähriger (Gewicht und Größe unbekannt) leidet seit zwei Wochen an zunehmenden Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit. Vor zwei Wochen fand ein Übungseinsatz bei der Feuerwehr statt. Seit vier Tagen klagt der Patient zusätzlich über Übelkeit, Kopfschmerzen sowie bilateralen Flankenschmerz. Der physikalische Status ist, bis auf den Blutdruck, ohne auffälligen Befund (RR 160/96 mmHg). Es wird keine relevante Vorerkrankung oder regelmäßige Medikament-Einnahme angegeben. Das Aufnahmelabor ergibt

ein erhöhtes Serum-Kreatinin mit 3.2 mg/dl (Peak im Verlauf 6.28 mg/dl), Harnstoff 70 mg/dl, Leukozyten 12.88 G/l und CRP 56.9 mg/l. Der Ausschluss einer viralen interstitiellen Nephritis erfolgt. Das Immun-pathologische Serumprofil ist unauffällig. Eine Biopsie lässt ein akutes Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose und Tamm-Horse-Fall-Proteinen, jedoch keine Glomerulonephritis und Entzündungszeichen erkennen. Nach sechs Tagen erfolgt die Entlassung bei rückläufigem Kreatinin ohne ätiologischer Zuordnung des Nierenversagens.

Fall 5, 2016 Ein 25-Jähriger (Gewicht und Größe unbekannt) wird nach Begutachtung in der internistischen Notfalls-Ambulanz stationär aufgenommen auf Grund von seit drei Tagen bestehenden Bauchschmerzen, subfebriler Temperaturen sowie Schüttelfrost. Weiters beklagt er Übelkeit, jedoch ohne Erbrechen. Der Patient gibt an in den letzten Wochen vermehrt gefeiert, wenig gegessen und geschlafen zu haben. Er betreibt drei Mal pro Woche Krafttraining im Fitnessstudio und nimmt täglich Eiweiß-Präparate ein. Es wird keine regelmäßige Medikament-Einnahme, aber bekannte arterielle Hypertonie angegeben. Der physikalische Status ist, bis auf den Blutdruck, ohne auffälligen Befund (RR 164/114 mmHg). Im Aufnahmelabor zeigen sich als erhöhte Parameter Serum Kreatinin von 3.92 mg/dl, Harnstoff 60 mg/dl, AST 49 U/l, CK 665 U/l, LDH 244 U/l, Myoglobin 104.8 ng/ml, Leukozyten 11.95 G/l, CRP 31.5 mg/l. Der Ausschluss eines Harnwegsinfekts und viraler interstitieller Nephritis erfolgen. Die Harnzytologie ergibt einen akuten tubulären Nierenparenchymschaden bei Albumin-Kreatinin-Ratio von 38 mg/g Kreatinin. Das immunpathologische Serumprofil ist unauffällig. Nach parenteraler Flüssigkeitsgabe kommt es zur Regredienz der Nierenretentionsparameter auf ein Serum Kreatinin von 1.37mg/dl bei Entlassung nach acht Tagen und Diagnose eines in erster Linie prärenalen Nierenversagens.

## 4 Diskussion

Nur in einem kleinen Teil der jungen PatientInnen mit akuter Nierenschädigung erschien eine Assoziation der Ursache zu Sport plausibel. Angesichts der hohen Stadien der Niereninsuffizienz in dieser Gruppe war die Organschädigung jedoch wahrscheinlich ausgeprägt.

### Dunkelziffer

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass bei 6.7% des gesamten Kollektivs eine Sport-Assoziation hergestellt werden konnte. Es ist allerdings möglich, dass die PatientInnen, die im Krankenhaus untersucht werden, Extremfälle einer eigentlich größeren betroffenen Population sind. Einen Hinweis darauf geben Hodgson W. et al. in ihrer Übersichtsarbeit. In dieser liegt der mittlere Serum-Kreatinin Anstieg in 30 betrachteten Studien zu Lang-Distanz-Läufen nach der Veranstaltung bei 0.33 mg/dl. Damit erreichen die untersuchten Personen durchschnittlich Stadium 1 der ANS nach den KDIGO Kriterien. Dabei leiden die Sportler jedoch nicht unbedingt unter symptomatischen Auffälligkeiten. Die Betroffenen stellen sich zudem teilweise erst über eine Woche verzögert nach dem Lauf zur medizinischen Behandlung vor, womit der anamnestische Zusammenhang mit der Veranstaltung bei Befragung eventuell verloren geht (24).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sich die betroffenen SportlerInnen in hohen Stadien der ANS befinden. Dies könnte ebenfalls ein Hinweis auf eine höhere Dunkelziffer der Betroffenen sein, wenn die ärztliche Vorstellung ausschließlich bei sehr ausgeprägter Symptomatik der ANS erfolgt.

Ein Großteil der Lang-Distanz-Läufer bei den Rennen erreicht also mindestens das ANS Stadium 1 (23), aber nur sehr wenige werden aufgrund der Symptomlosigkeit zur medizinischen Untersuchung vorstellig. Im Kontrast zu den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie ist unter dieser Annahme davon auszugehen, dass die tatsächliche Zahl der Betroffenen höher sein könnte.

## **Aussagekraft der Marker**

In dieser retrospektiven Studie wurden zur Bestimmung der Einstufung der akuten Nierenschädigung die Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach KDIGO Kriterien herangezogen. Die Bewertung der Nierenfunktion auf Grundlage des Serum-Kreatinin Spiegels, auf welchem diese Kriterien basieren, ist international anerkannt. Jedoch kann der Kreatininwert auch durch andere Faktoren als eine tatsächlich vorliegende Nierenschädigung beeinflusst sein. Dazu zählen z.B. Alter, Geschlecht und Faktoren, welche besonders auf Sport bezogen ausschlaggebend erscheinen, wie Muskelmasse, katabole Stoffwechsellage und Volumenstatus (4).

Mansour S. et al. zeigen deshalb in ihrer prospektiven Observationsstudie unter Beobachtung neuer Marker akuter Nierenschädigung (Kidney Injury Molecule-1, TNF- $\alpha$ , NGAL, Interleukin-18, -6, -8) und Urin-Mikroskopie auf, dass bei Marathonläufern wahrscheinlich tatsächliche Nierenschäden vorliegen und die Erhöhung des Serum Kreatinins nicht nur durch Sport-bedingten Muskelzerfall oder Volumenverlagerungen bedingt ist (23).

Auch die Elevation des Serum-Kreatinins durch die Einnahme von Kreatin-Supplementen zur Leistungssteigerung, oder die massiv vermehrte Muskelmasse bei Bodybuildern ist bekannt dafür die Blutlaborwerte zu beeinflussen und die Einschätzung der Nierenfunktion zu verfälschen. Jedoch identifizieren beispielweise Herlitz L. et al. an einer Kohorte von zehn Bodybuildern mit Langzeit-Missbrauch anaboler Steroide und stetiger Einnahme von Kreatin-Monophosphat eine histologisch verifizierte Assoziation zur Einschränkung der Nierenfunktion (53). Der Kreatinin Anstieg ist hier also nicht nur durch die Supplementeinnahme bedingt.

Wie an diesen Beispielen aufgezeigt, kann mit Hilfe neuer Marker akuter Nierenschädigung und Patho-Histologie gezeigt werden, dass die Verminderung der Nierenfunktion bei Sport-Assoziierter ANS in der Regel also auf eine tatsächliche Schädigung und nicht nur auf nicht-pathologische Einflussfaktoren zurückzuführen ist. Eine aussagekräftige Einschätzung der Nierenschädigung sollte dennoch auf Grund eben dieser Einflussfaktoren beim Sport auf anderen Parametern als dem Serum Kreatinin basieren.

Im hier beobachteten SportlerInnen-Kollektiv ist ebenfalls von tatsächlichen Nierenschädigungen auszugehen. Die PatientInnen konsumierten fallweise z.B. ebenfalls Kreatin-Monophosphat, aber die Symptomatik oder eindeutige histologische Befunde lassen den Schluss auf eine Nierenschädigung zu.

### **Regenerationszeit**

Hodgson W. et al. zeigen in deren Übersichtsarbeit, dass akute Nierenschädigungen bei Ausdauer-Sport Veranstaltungen häufig sind. In 21 Studien mit Vergleich der individuellen Serum Kreatinin Werte vor und nach den Rennen (Halb-Marathon und länger) berichten sie von einem mittleren Kreatinin Anstieg von 0.292 mg/dl. D.h. im Durchschnitt erlitt fast jede/jeder Untersuchte eine ANS des Stadium 1. Die Normalisierung der Nierenfunktion nach Schädigung durch Hitzestress und Volumendepletion, die bei Ausdauersportarten im Vordergrund stehen, scheint jedoch praktisch immer innerhalb von 48 Stunden einzutreten (23, 24, 59). Bei Schädigung durch vorrangig andere, intrarenale pathophysiologische Vorgänge zeigt sich in Fallstudien eine wesentlich längere Regenerationszeit von bis zu mehreren Wochen (20, 26, 41). Es konnten jedoch keine Studien gefunden werden, die die Regenerationszeit in Zusammenhang mit der die ANS auslösenden Pathophysiologie beobachten.

Die Zeit bis zur Erholung der Nierenfunktion nach Sport-assoziiertes ANS ist in dieser Studie ebenfalls länger. Die mediane Dauer der Hospitalisierung beträgt hierbei sechs Tage, wobei die PatientInnen fallweise schon mehrere Tage (bis Wochen) Beschwerden zeigten, bevor sie aufgenommen wurden. Neben der Schädigung durch NSAR wurden bei den PatientInnen dieser Studie auch prärenale Genesen diagnostiziert, welche jedoch wesentlich längere Regenerationsdauern als 48 Stunden benötigten. Im betrachteten Kollektiv wird also kein Zusammenhang zwischen Pathogenese und Erholungsdauer offensichtlich.

Nach bestehenden Studien gibt es also Hinweise darauf, dass die Regenerationszeit durch die Art der Schädigung bedingt ist. Bei den PatientInnen mit Sport-assoziiertes ANS dieser Studie konnte dies nicht nachvollzogen werden. Die vorstelligen PatientInnen könnten aber auch nur Extremfälle gewesen sein und damit für diese Fragestellung nicht repräsentativ sein.

## **Chronische Nierenschädigung**

Man weiß, dass akute Verschlechterungen der Nierenfunktion einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben, auch wenn sie nur von geringem Ausmaß sind. Sie führen damit beispielweise zu einer erhöhten Mortalität bei hospitalisierten PatientInnen (4). Eine wichtige Fragestellung ist, ob durch die repetitive akute Nierenschädigung eine chronische Schädigung und Einschränkung der Nierenfunktion erlitten werden kann, auch wenn nur niedrige Stadien der ANS erreicht werden, wie dies z.B. bei Dauerläufen der Fall ist.

Bezogen auf den Laufsport existieren im Moment keine Studien, die die strukturellen Nierenschäden bei LäuferInnen auch nach mehr als zwei Wochen reevaluieren (23, 24). Auch bei den betroffenen PatientInnen in dieser Studie wurden keine weiteren, langfristigen Nachuntersuchungen durchgeführt.

Mansour S. et al. deuten in ihrer Studie darauf hin, dass in ihrem Studienkollektiv keine Zeichen der CKD nachgewiesen werden konnten. Die Trainingsdauer der beteiligten SportlerInnen lag dabei im Median bei 12 Jahren und einem Umfang von 32 Meilen pro Woche. Die AthletInnen waren der hohen physischen Belastung also schon vielen Jahre ausgesetzt, ohne Schäden davon zu tragen.

Es existieren keine Studien die zeigen konnten, dass Marathonlaufen mit einer erhöhten Inzidenz an CKD einhergeht. Jedoch besteht die Möglichkeit eines systematischen Fehlers in der Ermittlung dieser Personen. Da die in der Regel subjektiv gesunden SportlerInnen häufig keine Routinegesundheitskontrolle durchführen lassen, könnte eine CKD - als zunächst asymptomatische Erkrankung - unentdeckt bleiben (60).

Einen Erklärungsansatz, warum bei AusdauersportlerInnen keine Häufung der CKD Prävalenz beobachtet wird, würde die Hypothese bieten, dass man die Relevanz der akuten Nierenschädigung bezüglich der Entwicklung einer CKD anhand seiner Pathophysiologie und benötigter Regenerationszeit bemessen könnte. Die AusdauersportlerInnen hätten dementsprechend keine chronischen Schädigungen, da sie eine schnelle Normalisierung der Nierenfunktion nach ANS aufweisen.

Die ambulant erworbene ANS im Allgemeinen führt epidemiologisch jedoch zu einem erhöhten Risiko für chronische Nierenschädigung und Mortalität. Dies zeigen Soto, Campos et al. für PatientInnen, die bei ANS Diagnose im Mittel 66.3 Jahre alt waren (61). Aber auch bei Kindern und Erwachsenen ohne Risikofaktorabhängigkeit gehen multiple Episoden akuter Nierenschädigung ebenfalls mit der Entwicklung einer chronischen Schädigung einher (62). Bezüglich junger Erwachsener, wie den SportlerInnen, bietet das Phänomen der Mesoamerikanischen Nephropathie (MeN) einen weiteren Hinweis auf mögliche dauerhafte Schädigung durch rezidivierende ANS. Bei der MeN liegt die dem Ausdauersport ähnliche Pathophysiologie (Hitzestress und Volumenmangel) zugrunde. Junge Arbeiter in Mittelamerika entwickeln hierbei nach den Ernte-Saisons chronische Einschränkungen der Nierenfunktion. Bezüglich der Ätiologie der MeN wird derzeit davon ausgegangen, dass Hitzestress bei belastender körperlicher Arbeit zu wiederholten Episoden akuter Nierenschädigung und damit zur CKD der jungen Arbeiter führt. Dabei präsentiert sich die rezidivierenden ANS bei den Betroffenen wahrscheinlich ebenfalls zunächst subklinisch, bis die Akkumulation der Schädigungen sukzessiv zur dauerhaften Einschränkung führt (63).

Bei den anderen pathophysiologischen Hintergründen, wie Rhabdomyolyse, AAS-Missbrauch und HRH ist die akute Schädigung eindeutiger. Die PatientInnen weisen nach Fallberichten bei Vorstellung hohe Stadien der ANS auf. Es existieren jedoch keine epidemiologischen Studien, wie bei den LangläuferInnen, die bei jenen auch symptomunauffällige Nierenschädigungen entdeckten.

Weiterhin ist bezüglich dieser Ursachen der Zusammenhang des Sportes mit chronischer Niereninsuffizienz noch weniger beschrieben als der „Risikofaktor“ Ausdauersport. Dass sich Rhabdomyolyse als Faktor für die ANS rezidivierend präsentiert ist wohl eher als selten anzunehmen, zumindest wird in Fallberichten in der Regel nur von Einzelereignissen berichtet (18, 19, 27, 33). Und der Missbrauch von anabolen Steroiden führt nach aktuellem Wissen zwar wahrscheinlich mit einem hohen Risiko zu CKD. Epidemiologisch ist dies jedoch, betrachtet an der Zahl der Personen, die an Ausdauerläufen teilnehmen (24) im Vergleich zur Anzahl der Personen, die AAS missbrauchen als weniger

ausschlaggeben einzuschätzen (ca. 10% der Fitnessstudiobesucher betreiben AAS-Missbrauch (64)).

Bezüglich der HRH konnte man beobachten, dass die durchschnittliche Nierenfunktion bei betroffenen Männern erniedrigt ist (38). Welche Bedeutung die, bei körperliche Belastung typischerweise rezidivierenden, ANS bei PatientInnen mit HRH für die Langzeitfolgen der Nierenfunktion haben, ist jedoch ebenfalls unklar.

### **Parameter des Muskelzerfalls**

Im Falle der Muskelfermente CK, CK-MB, des Myoglobins und der LDH waren bei Analyse des Gesamt-Kollektivs beachtliche Maxima der Laborwerte auffällig. Die Extremwerte waren in den entsprechenden Fällen durch Rhabdomyolyse bedingt, standen hierbei jedoch nicht in Zusammenhang mit sportlicher Betätigung.

### **Ursachen**

In 21.3% konnte der ANS-Ursprung auf intrarenale, infektiöse Genese zurückgeführt werden. Sie war damit die häufigste Ursache der Sub-Kategorien. In fast der Hälfte dieser Erkrankungen (43.8%; n=7) war dabei die Infektion mit einem Subtyp der Hanta-Viren verantwortlich. Dieses Ergebnis spiegelt die Bedeutung der Hanta-Viren, bzw. des Subtyps Puumala in der Steiermark bei jungen Erwachsenen wieder. 2014 konnten 85% der Infektionen in Österreich in der Steiermark beobachtet werden. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 40 Jahren. Damit liegt es über dem Alter des hier untersuchten Kollektivs, zeigt aber, dass vornehmlich jüngere Erwachsene betroffen sind, was wohl durch deren berufliche und freizeitliche Exposition zu begründen ist (65).

## **Limitationen**

### *Kollektivgröße*

Trotz der Größe des LKH Universitäts-Klinikum Graz und Frequentierung der internistischen Notaufnahme/EBA mit ca. 29200 PatientInnen pro Jahr, unter denen in Graz als Stadt mit über 50000 StudentInnen vielen junge Menschen die EBA aufsuchen, konnte im betrachteten Studienzeitraum von 14 Jahren nur eine geringe Größe des Studienkollektivs erreicht werden. Dies deutet auf die geringe Zahl und Bedeutung an schwerwiegenden ANS bei jungen Erwachsenen, oder auch eine höhere Dunkelziffer (s.o.) hin.

Die geringe Größe des PatientInnenkollektivs stellt eine deutliche Einschränkung der Studie dar. Durch die niedrige Gesamtanzahl an PatientInnen ist auch die Anzahl an Personen mit möglicher Sport-Assoziation sehr niedrig. So ist nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der „SportlerInnen“ gegenüber der „nicht-SportlerInnen“ gegeben. Beispielsweise konnte nur bei einer Person der Sport-Gruppe eine Erhebung des BMI vorgenommen werden. Damit ist keinerlei Repräsentation der gesamten Gruppe oder Vergleichbarkeit zum restlichen Kollektiv möglich.

Aufgrund der geringen Fallzahl können die Ergebnisse nicht generalisiert werden. Auch ist die statistische Aussagekraft dadurch eingeschränkt. Nur einer der erhobenen Vergleichsparameter weist eine statistische Signifikanz auf. Weiterhin können die qualitativen Zielgrößen der Studie statistisch nicht verglichen werden, da die mathematischen Voraussetzungen für die entsprechenden Tests nicht gegeben sind.

### *Ursachenerhebung*

Die Unterteilung der Ursachen der ANS in die gegebenen Sub-Kategorien erfolgte, um einen möglichst detaillierte Aufschlüsselung über die Ursachen zu haben, ohne jedoch zu viele Einzelfälle vorweisen zu müssen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie können jedoch Informationen fehlen, die zu einer genaueren Charakterisierung der PatientInnen und Zuteilung zur korrekten Kategorie benötigt worden wären. Die individuellen Diagnosen der Betroffenen, so

wie sie in den Arztbriefen oder anderen Dokumenten festgehalten wurden, wurden nicht bewertet und/oder korrigiert.

Weiterhin ist die akute Nierenschädigung typischerweise schwierig in einzelne Kategorien zu unterteilen, da in der Regel eine multifaktorielle Genese vorliegen muss. Erst mit Einschränkung der kompensatorischen Möglichkeiten der Nieren kann es so zu einer Schädigung kommen. Die Unterteilung erfolgte demnach in manchen Fällen nach Einschätzung, welcher Auslöser wahrscheinlich die „prädominante“ Funktion einnahm.

Bezüglich der Einteilung der untersuchten PatientInnen in die verschiedenen sport-assoziierten Ursachen-Kategorien ist weiterhin die Möglichkeit einer Ergebnisverzerrung durch Detection Bias gegeben. Die Unterteilung erfolgte subjektiv bzw. nach Plausibilität durch die Auswertung von nicht skalierbaren Merkmalen – in keinem Fall war der Zusammenhang damit absolut eindeutig.

In den gefundenen Ursachen-Kategorien fehlen möglicherweise einzelne Ätiopathogenesen, oder die tatsächlichen Häufigkeiten sind durch Stichprobenverzerrung verfälscht wiedergegeben. Die Suche in der vorhandenen PatientInnen-Dokumentation nach geeigneten Personen für die Studie erfolgte nach den Schlagwörtern um den Begriff „akutes Nierenversagen“. Wenn die Diagnose einer Krankheit gestellt wurde, die wohl zu einer ANS führte, diese ANS aber nicht dokumentiert wurde, entging diese/dieser PatientIn mit entsprechender Ätiologie den Suchkriterien und damit der Auswahl ins Kollektiv.

## **Konklusion**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der durchgeführten Studie nur bei einem kleinen Teil der jungen Erwachsenen mit ANS eine ursächliche Sport-Assoziation beobachtet werden konnte. Eine höhere Dunkelziffer ist auf Grund der bestehenden Studienlage denkbar. Da sich die Betroffenen der Studie durchschnittlich in einem hohen Stadium der akuten Nierenschädigung befanden, ist dabei von einer deutlichen Störung der Nierenintegrität durch die Sport-induzierte Pathogenese auszugehen. Aufgrund der sehr kleinen Studienkollektivgröße und des retrospektiven Studientyps dienen die Beobachtungen nur zur Hypothesenanregung. Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur Evaluierung der Langzeitfolgen repetitiver akuter Nierenschädigung durch Sport-assoziierte Ursachen wären notwendig, um Potentiale zur Prävention von Organschädigung im Sport sicher zu erkennen. Weiterhin könnte eine Sensibilisierung des medizinischen Personals für Sport als ätiologischen Faktor der ANS wiederum zu einer Sensibilisierung der sporttreibenden Gesellschaft führen. So könnte eine Senkung des Risikoverhaltens unerfahrener, untrainierter SportlerInnen ihren Körper zu überlasten und möglicherweise zu schädigen, erreicht werden.

## Referenzen

1. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37(2):85–98.
2. Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. Vorstellung der Erstuntersuchung-Beobachtung-Aufnahme; 2014 [cited 2019 Jan 16]. Available from: URL: <http://www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10072568/2333041/>.
3. STATISTIK AUSTRIA. Ordentliche Studierende an öffentlichen Universitäten 2017/18 nach Universität; 2018 [cited 2019 Jan 16]. Available from: URL: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bildung\\_und\\_kultur/formales\\_bildungswesen/universitaeten\\_studium/021635.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bildung_und_kultur/formales_bildungswesen/universitaeten_studium/021635.html).
4. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4):c179-84.
5. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury 2012; 2(2):1303–53.
6. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: Errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009; 373(9672):1318–9.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
8. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, Maeseneer J de, Endre Z, Kellum JA et al. Acute kidney injury: An increasing global concern. *The Lancet* 2013; 382(9887):170–9.
9. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9):1482–93.
10. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(6):1007–14.

11. Mesropian PD, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community-acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21(9):729–35.
12. Der Mesropian PJ, Kalamaras JS, Eisele G, Phelps KR, Asif A, Mathew RO. Long-term outcomes of community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury: A retrospective analysis. *Clin Nephrol* 2014; 81(3):174–84.
13. Hsu C-N, Lee C-T, Su C-H, Wang Y-CL, Chen H-L, Chuang J-H et al. Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Community-Acquired and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(19):e3674.
14. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(3):183–7.
15. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: A rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int* 2015; 87(1):46–61.
16. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4):1135–42.
17. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney Int* 2015; 88(5):1161–9.
18. Brogan M, Ledesma R, Coffino A, Chander P. Freebie Rhabdomyolysis: A Public Health Concern. Spin Class-Induced Rhabdomyolysis. *Am J Med* 2017; 130(4):484–7.
19. DeFilippis EM, Kleiman DA, Derman PB, DiFelice GS, Eachempati SR. Spinning-induced Rhabdomyolysis and the Risk of Compartment Syndrome and Acute Kidney Injury: Two Cases and a Review of the Literature. *Sports Health* 2014; 6(4):333–5.
20. Shinde V, Shinde S, Mali M. Exercise-induced rhabdomyolysis with acute kidney injury: A case report with review of literature. *Med J DY Patil Univ* 2014; 7(5):679.

21. Shen H, Feng C, Jin X, Mao J, Fu H, Gu W et al. Recurrent exercise-induced acute kidney injury by idiopathic renal hypouricemia with a novel mutation in the SLC2A9 gene and literature review. *BMC Pediatr* 2014; 14:73.
22. Lipman GS, Shea K, Christensen M, Phillips C, Burns P, Higbee R et al. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2017; 34(10):637–42.
23. Mansour SG, Verma G, Pata RW, Martin TG, Perazella MA, Parikh CR. Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2):252–61.
24. Hodgson LE, Walter E, Venn RM, Galloway R, Pitsiladis Y, Sardat F et al. Acute kidney injury associated with endurance events-is it a cause for concern? A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; 3(1):e000093.
25. Der Fitness-Markt in Österreich: Zahlen zu Fitness in rot-weiß-rot; 2017 [cited 2018 Aug 15]. Available from: URL: [www.wko.at/site/Fitnessbetriebe/Der-Fitness-Markt-in-Oesterreich.html](http://www.wko.at/site/Fitnessbetriebe/Der-Fitness-Markt-in-Oesterreich.html).
26. Yan M-T, Cheng C-J, Chen J-S, Lin S-H. The case: A young man with acute kidney injury after exercise. The diagnosis: exercise induced acute kidney injury in hereditary renal hypouricemia. *Kidney Int* 2010; 77(10):935–6.
27. Stevens PE, Pusey CD, Rainford DJ. Sprinting can seriously damage your health. *BMJ* 1988; 297(6662):1518.
28. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361(1):62–72.
29. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18(2):90–100.
30. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002; 25(3):332–47.
31. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017; 50(12):656–62.

32. Yamin C, Meckel Y, Oliveira J, Duarte JA, Ben-Zaken S, Nemet D et al. Genetic aspects of exercise and rhabdomyolysis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 11(4):400–8.
33. Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, Fortes MB, Jibani MM, Lemmey AB et al. Exercising in a hot environment with muscle damage: Effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(6):F813-20.
34. Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *KBR* 2015; 40(5):520–32. Available from: URL: <http://www-1karger-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/Article/FullText/368528>.
35. Mou L-j, Jiang L-p, Hu Y. A novel homozygous GLUT9 mutation cause recurrent exercise-induced acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Nephrol* 2015; 28(3):387–92.
36. Chakraborty S, Sural S. A young patient of hereditary renal hypouricaemia presenting with exercise-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(Pt 3):271–3.
37. Ouellet G, Lin S-H, Nolin L, Bonnardeaux A. Hypo-uricémie rénale héréditaire chez un sujet d'origine caucasienne: Présentation d'un cas clinique et revue de la littérature. *Nephrol Ther* 2009; 5(6):568–71.
38. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: A cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol* 2015; 41(2):138–46.
39. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002; 91(4):559–70.
40. Ochi A, Takei T, Ichikawa A, Kojima C, Moriyama T, Itabashi M et al. A case of acute renal failure after exercise with renal hypouricemia demonstrated compound heterozygous mutations of uric acid transporter 1. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(2):316–9.

41. Jeannin G, Chiarelli N, Gaggiotti M, Ritelli M, Maiorca P, Quinzani S et al. Recurrent exercise-induced acute renal failure in a young Pakistani man with severe renal hypouricemia and SLC2A9 compound heterozygosity. *BMC Med Genet* 2014; 15:3.
42. Windpessl M, Ritelli M, Wallner M, Colombi M. A Novel Homozygous SLC2A9 Mutation Associated with Renal-Induced Hypouricemia. *Am J Nephrol* 2016; 43(4):245–50.
43. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B):13S-24S.
44. Hao C-M, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:357–77.
45. Schlader ZJ, Chapman CL, Sarker S, Russo L, Rideout TC, Parker MD et al. Firefighter Work Duration Influences the Extent of Acute Kidney Injury. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49(8):1745–53.
46. Armstrong LE, Casa DJ, Millard-Stafford M, Moran DS, Pyne SW, Roberts WO. American College of Sports Medicine position stand. Exertional heat illness during training and competition. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(3):556–72.
47. Pugh LG, Corbett JL, Johnson RH. Rectal temperatures, weight losses, and sweat rates in marathon running. *J Appl Physiol* 1967; 23(3):347–52.
48. Adams WC, Fox RH, Fry AJ, MacDonald IC. Thermoregulation during marathon running in cool, moderate, and hot environments. *J Appl Physiol* 1975; 38(6):1030–7.
49. Almkhatar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders(+). *Clin Kidney J* 2015; 8(4):415–9.
50. Taner B, Aysim O, Abdulkadir U. The effects of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. *NDT Plus* 2011; 4(1):23–4.
51. Pourmand A, Li A, Yiu A, Mazer-Amirshahi M, Shokoohi H. Survival after profound acidosis and rhabdomyolysis due to dietary supplement use. *Am J Emerg Med* 2016; 34(11):2259.e1-2259.e3.

52. Juraschek SP, Appel LJ, Anderson CAM, Miller ER. Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: Results from the OmniHeart trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(4):547–54.
53. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1):163–72.
54. Kamper A-L, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annu Rev Nutr* 2017; 37:347–69.
55. Thorsteinsdottir B, P.Grande J, D.Garovic V. Acute Renal Failure in a Young Weight Lifter Taking Multiple Food Supplements, Including Creatine Monohydrate. *Journal of Renal Nutrition* 2006; 16(4):341–5.
56. Chen CK, Muhamad AS, Ooi FK. Herbs in exercise and sports. *J Physiol Anthropol* 2012; 31:4.
57. Modlinski R, Fields KB. The Effect of Anabolic Steroids on the Gastrointestinal System, Kidneys, and Adrenal Glands. *Current Sports Medicine Reports* 2006; 5(2):104–9.
58. Pendergraft WF, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11):1996–2005.
59. Lipman GS, Krabak BJ, Rundell SD, Shea KM, Badowski N, Little C. Incidence and Prevalence of Acute Kidney Injury During Multistage Ultramarathons. *Clin J Sport Med* 2016; 26(4):314–9.
60. Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada L-G. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(4):296–302.
61. Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int* 2016; 90(5):1090–9.
62. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371(1):58–66.

63. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2018.
64. Althobiti SD, Alqurashi NM, Alotaibi AS, Alharthi TF, Alswat KA. Prevalence, Attitude, Knowledge, and Practice of Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Use Among Gym Participants. *Mater Sociomed* 2018; 30(1):49–52.
65. Department f. Virologie d. Med. Universität Wien. Virusepidemiologische Information; 2015 [cited 2018 Aug 15]. Available from: URL: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/fileadmin/virologie/files/Epidemiologie/2015/1215.pdf>.