



Technische Universität München des Klinikums rechts der Isar
Medizin
Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

***Veränderung des Inflammationsstatus
durch körperliche Extrembelastung und dessen Beeinflussung durch
Polyphenole***

Jana Helena Habermann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Priv.-Doz. Dr. Axel Preßler

Die Dissertation wurde am 18.08.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2016 angenommen.

Für Papa († 2005)

Ever tried. Ever failed. No matter. Try again. Fail again. Fail better.

Samuel Beckett

	SEITE
INHALTSVERZEICHNIS	4
KURZFASSUNG	7
ABSTRACT	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
<u>1 EINLEITUNG</u>	11
1.1 Marathon – Trendsportart mit Risiken?	11
1.2 Allgemeine Veränderungen des Inflammations- und Immunstatus durch das Marathonlaufen	12
1.3 Inflammationsparameter und ihre Veränderungen nach körperlicher Extrembelastung	13
1.3.1 Interleukine: Pro- und anti-inflammatorische Wirkungen	13
1.3.1.1 Interleukin-6 (IL-6)	15
1.3.1.2 Interleukin-10 (IL-10)	18
1.3.2 Hochsensitives C-reaktive Protein (hsCRP)	20
1.3.3 Tumornekrosefaktor α (TNF- α)	21
1.3.4 Myeloperoxidase (MPO)	22
1.3.5 Leukozyten und Differentialblutbild	22
1.3.5.1 Neutrophile Granulozyten	24
1.3.5.2 Lymphozyten	25
1.4 Erhöhte Infektanfälligkeit des oberen Respirationstraktes nach körperlicher Extrembelastung	26
1.5 Polyphenole und ihre Effekte	29
1.6 Ziele und Fragestellung	30

<u>2 MATERIAL UND METHODEN</u>	30
2.1 Studiendesign	30
2.2 Probanden	31
2.3 Interventionen	31
2.4 Outcome und Endpunktdefinitionen	32
2.4.1 Klinische Messungen	33
2.4.2 Labormessungen	38
2.4.2.1 Blutproben	38
2.4.2.2 IL-6	38
2.4.2.3 IL-10	38
2.4.2.4 hsCRP	39
2.4.2.5 TNF- α	39
2.4.2.6 MPO	39
2.4.2.7 Leukozyten und Differentialblutbild	40
2.5 Fallzahlkalkulation	40
2.6 Statistische Methoden	40
<u>3 ERGEBNISSE</u>	42
3.1 Studienpopulation	42
3.2 Primärer Endpunkt	49
IL-6 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	49
3.3 Sekundäre Endpunkte	52
3.3.1 IL-10 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	52
3.3.2 hsCRP Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	57
3.3.3 TNF- α Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	60
3.3.4 MPO Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	64
3.3.5 Werte der Gesamtleukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5	66
3.3.6 Inzidenz der Infektionen des oberen Respirationstrakts (URTI) nach dem Marathonlauf	74

<u>4 DISKUSSION</u>	79
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	85
<u>6 LITERATURVERZEICHNIS</u>	88
<u>7 DANKSAGUNG</u>	100

Kurzfassung

HINTERGRUND Intensives Training erhöht die Inzidenz von Infekten der oberen Atemwege, die durch vorübergehende Immundefunktionsstörungen entstehen, signifikant. Natürlich vorkommende Polyphenolverbindungen, die in Lebensmitteln wie alkoholfreiem Bier (AFB) vorkommen, haben starke anti-oxidative, anti-pathogene und anti-inflammatorische Eigenschaften. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die dreiwöchige Einnahme von Polyphenolen aus alkoholfreiem Weißbier, während, sowie die zweiwöchige Einnahme nach dem München Marathon, die Inflammationsreaktion nach dem Lauf abmildert und die Inzidenz von Infekten der oberen Atemwege vermindert.

METHODEN Gesunde männliche Läufer (N=277, Alter 42±9 Jahre) wurden nach dem Zufallsprinzip einer dreiwöchigen Einnahme vor und einer zweiwöchigen Einnahme nach dem München Marathon von entweder 1 bis 1,5 l/Tag AFB oder eines Placebogetränks (PL) zugeteilt (Doppelblind-Studie). Blutproben wurden 4 Wochen und 1 Woche vor dem Rennen, direkt nach dem Zieleinlauf sowie 24 h und 72 h danach gesammelt und die Inflammationsparameter (IL-6, IL-10, hsCRP, TNF- α , MPO, Gesamtleukozytenzahl, Neutrophile Granulozyten- und Lymphozytenzahl) bestimmt. Der Anteil der Infektionen des oberen Respirationstrakts, der durch den Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21)-Fragebogen ermittelt wurde, wurde zwischen den Gruppen während der zweiwöchigen Periode nach dem Rennen verglichen.

ERGEBNISSE Die IL-6 Veränderungen waren in der AFB- im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant reduziert (Median (Interquartilsabstand): 23,9 (15,9 – 38,7) ng/L vs. 31,6 (18,5–53,3) ng/L, p = 0,03). Ein signifikanter Gruppenunterschied der Gesamtleukozytenzahl war in der AFB Gruppe im Vergleich zur PL Gruppe unmittelbar und 24 Stunden nach dem Marathon messbar (p=0,02). Die Inzidenz der Erkrankungen des oberen Respirationstrakts war während der zweiwöchigen Periode nach dem Marathon in der AFB-Gruppe im Vergleich zur PL-Gruppe um das 3,25-fache niedriger (95%-CI 1,38-7,66) (p=0,007).

FAZIT Der Verzehr von 1 bis 1,5 l alkoholfreiem Bier pro Tag für drei Wochen vor und zwei Wochen nach einem Marathonwettbewerb vermindert die Inflammationsreaktion und URTI (Upper Respiratory Tract Infection) Inzidenz nach dem Rennen.

Schlagwörter: Training, Inflammation, Erkrankungen des oberen Respirationstrakts, Flavonoid

Abstract

BACKGROUND Strenuous exercise significantly increases the incidence of upper respiratory tract illness (URTI) caused by transient immune dysfunction. Naturally occurring polyphenolic compounds present in food such as non-alcoholic beer (NAB) have strong anti-oxidant, anti-pathogenic, and anti-inflammatory properties.

The objective of this study was to determine whether ingestion of non-alcoholic beer polyphenols for three weeks prior to and two weeks after a marathon would attenuate post-race inflammation and decrease URTI incidence.

METHODS Healthy male runners (N=277, age 42±9 y) were randomly assigned to 1-1.5 L/day NAB or placebo (PL) beverage (double-blinded design) for three weeks before and two weeks after the Munich Marathon. Blood samples were collected 4-and 1-week pre-race, and immediately-, 24-h-, and 72-h-post race, and analysed for inflammation measures (IL-6, IL-10, hsCRP, TNF- α , MPO, total blood leukocyte counts, neutrophil granulocyte counts and lymphocyte counts). URTI rates, assessed by the Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21), were compared between groups during the 2-week period following the race.

RESULTS Change in IL-6 was significantly reduced in NAB compared to PL immediately post-race [median (interquartile range): 23.9 (15.9 – 38.7) ng/L vs. 31.6 (18.5 – 53.3) ng/L, $p = 0.03$].

A significant group difference in total blood leukocyte counts was measured immediately- and 24-h-post-race ($p=0.02$). Incidence of URTI 3.25-fold lower (95%-CI 1.38-7.66) ($p=0.007$) in NAB compared to PL during the 2-week post-marathon period.

CONCLUSION Consumption of 1-1.5 L/day non-alcoholic beer for three weeks before and two weeks after marathon competition reduces post-race inflammation and URTI incidence.

Key words: exercise, inflammation, upper respiratory tract illness, flavonoids

Abkürzungsverzeichnis

AVR	Arterio – Venöses Ratio
AFB	Alkoholfreies Bier
APP	Akut-Phase-Proteine
Be - MaGIC	<u>B</u> eer, <u>M</u> arathon, <u>I</u> nflammation and <u>C</u> ardiovascular system- Study
BSF – 2	B – cell Stimulating Factor 2
C/EBP	CCAAT/ Enhancer Binding Protein
CNTF	Ciliary Neutrophic Factor
CSIF	Cytokine – Synthesis Inhibitory Factor
CT – 1	Cardiotrophin – 1
EKG	Elektrokardiogramm
FAS	Full – Analysis Set
GAE	Gallussäure Äquivalent
GEE	Generalized Estimation Equation
GM - CSF	Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor
gp 130	Glykoprotein 130
hsCRP	high sensitive C- Reactive Protein
II – 6	Interleukin – 6
II – 10	Interleukin – 10
IFN	Interferon
IQR	Interquartile Range
JAK/STAT	Janus – Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
LPS	Lipopolysachharide
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
MPO	Myeloperoxidase
NK –Zelle	Natürliche Killerzelle
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OSM	Oncostatin M
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Pattern
PCh	Phosphocholine

PP	Per Protocoll
PRR	Pattern Recognition Receptors
RNS	Reaktive Stickstoff Spezies
ROS	Reaktive Sauerstoff Spezies
sIL – 6R	soluble Interleukin 6 Receptor
TGF – β	Transforming Growth Factor
TH 1 + 2	Typ 1 + 2 – T – Helferzelle
TLR	Toll- Like Rezeptor
TNF – α	Tumornekrosefaktor – alpha
TRIF	TIR – domain - containing adapter - inducing Interferon - β
URTI	Upper Respiratory Tract Illness
WURSS	Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey

1 Einleitung

1.1 Marathon - Trendsportart mit Risiken?

Der Ursprung der Ausdauersportart Marathon liegt im Jahr 490 v. Christus. Die Legende über den Griechen Pheidippides besagt, er sei etwa 40 km von Marathon nach Athen gelaufen, um den Griechen die Botschaft des Sieges ihres Heeres über die Perser zu übermitteln. Anschliessend sei er an Erschöpfung gestorben. Der erste Olympische Marathon der Neuzeit fand 1896 in Athen statt.

Heute zählt der Marathonlauf mit 42,195 km zur längsten Laufdisziplin der Olympischen Spiele und erfreut sich zunehmender Beliebtheit.

Nicht nur Leistungssportler, sondern auch Freizeitsportler finden zunehmend Gefallen an dieser Extremausdauersportart. Darüber hinaus befinden sich unter den Teilnehmern nicht nur ausschließlich junge Athleten, sondern auch vermehrt Läufer, welche das mittlere Lebensalter bereits überschritten haben (Mohlenkamp et al. 2006; Webner et al. 2012). Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Durchschnittsalter der Sportler in den letzten Jahren immer weiter gestiegen ist (Webner et al. 2012).

Laut einer Statistik der American Heart Association steigt mit zunehmendem Alter die Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen (Lloyd-Jones et al. 2009).

Regelmäßige körperliche Aktivität hemmt die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. Arteriosklerose), senkt die kardiovaskuläre Mortalität und beeinflusst kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Übergewicht oder das Blutlipidprofil positiv (Mora et al. 2007). Jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des plötzlichen Herztods während massiver körperlicher Anstrengungen, wie es ein Marathonlauf darstellt (Albert et al. 2000). So zeigte sich bei älteren Marathonteilnehmern ein höherer Kalkscore der Koronararterien (Mohlenkamp et al. 2008). Dabei ist die Arteriosklerose die Haupttodesursache sportassoziierter Todesfälle nach dem 35. Lebensjahr (Mohlenkamp et al. 2006).

Noch vor 20 bis 30 Jahren wurde die Arteriosklerose als reine Lipidspeicherkrankheit verstanden, während neuere Untersuchungen zusätzlich eine starke Assoziation zu inflammatorischen Geschehnissen aufzeigen (Libby 2002). Da es im Gegensatz zu moderaten körperlichen Aktivitäten bei starken körperlichen Belastungen, wie ein Marathonlauf, zum starken Anstieg vieler pro-inflammatorischer Marker kommt, wie z.B. Erhöhungen der Parameter IL-6, TNF- α oder CRP (Pedersen 2000), sowie der Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (Gomez-Cabrera et al. 2006), steigt das Risiko für koronare Ereignisse

während und nach dem Marathonlauf kurzfristig an (Mohlenkamp et al. 2008). Dabei spielt das Inflammationsgeschehen sowohl bei der Initiation, als auch bei der weiteren Entwicklung der Arteriosklerose eine Schlüsselrolle. Im Extremfall kann es bei massiven körperlichen Anstrengungen zu einer Ruptur bereits bestehender Plaques führen, welche thrombotische Komplikationen zur Folge haben kann (Burke et al. 1999).

Der Einfluss körperlicher Extrembelastungen, wie die eines Marathonlaufs, wurde in Bezug auf das kardiovaskuläre System und die dazugehörigen systemisch-inflammatorischen Veränderungen bisher nur unzureichend untersucht. Da in Sauergut-Produkten, wie z.B. Weissbier, immun-modulierende Polyphenole vorhanden sind (Lotito and Frei 2006), wurde deren Auswirkung auf die Veränderungen des Inflammations- und Immunstatus während und nach eines Marathons bei 277 männlichen Teilnehmern mit Hilfe von alkoholfreiem Bier untersucht. Diese vorliegende Promotionsarbeit bezieht sich auf die Be- MaGIC- Studie (Beer, Marathon, Inflammation and Cardiovascular system-Study), die im Jahr 2009 in München durchgeführt wurde.

1.2 Allgemeine Veränderungen des Inflammations- und Immunstatus durch das Marathonlaufen

Chronische nicht-ansteckende Krankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. Herzinfarkte und Schlaganfälle, verschiedene Krebserkrankungen, chronische Lungenerkrankungen oder auch Diabetes mellitus betreffen Menschen aller Bevölkerungsgruppen auf der ganzen Welt und sind für circa 60% aller Todesfälle verantwortlich (Daar et al. 2007). Der Entstehung vieler dieser chronisch nicht-ansteckenden Krankheiten ordnet man geringgradig chronischen Inflammationsgeschehnissen zu (Libby 2002).

Regelmäßige körperliche Aktivität zeigt positive und stärkende Effekte auf das Immunsystem (Mathur and Pedersen 2008), während prolongierte und stark anstrengende körperliche Belastungen viele Immunkomponenten schwächt (Ekblom, Ekblom, and Malm 2006). Nach moderater körperlicher Betätigung wird eine systemische inflammatorische Antwort induziert, die dem Organismus Schutz bieten soll, indem Antigene, Zelltrümmer oder auch Gewebsfragmente eliminiert werden, um einem weiteren Schaden vorzubeugen und Gewebsverletzungen zu begrenzen (Neubauer, König, and Wagner 2008). Dabei kommt es

zum vermehrten Anstieg von Zytokinen mit anti-inflammatorischer Wirkungsweise (Petersen and Pedersen 2005).

Bei massiven körperlichen Anstrengungen hingegen kann eine zeitlich begrenzte abgeschwächte Immunität sowie eine Infektionsneigung des oberen Respirationstraktes entstehen (Nieman 1998).

1.3 Inflammationsparameter und ihre Veränderungen nach körperlicher Extrembelastung

Das Wort Inflammation stammt von dem lateinischen Begriff „inflammare“ und bedeutet „in Flammen setzen“. Die Kardinalsymptome lauten: Dolor, Calor, Rubor, Tumor und Functio laesa. Die Inflammationsreaktion ist ein Bestandteil des angeborenen Immunsystems und tritt nach Infektionen, Traumata, Operationen, Verbrennungen oder auch starker körperlicher Ausdauerbelastung auf (Fehrenbach and Schneider 2006). Das inflammative Geschehen stellt eine Schutzreaktion dar.

Während das Inflammationsgeschehen im Normalfall selbst-limitierend und somit nur temporär auftritt, kommt es bei starker körperlicher Anstrengung zu bemerkenswerten Veränderungen einiger Inflammationsparameter. Um deren Veränderungen näher beleuchten zu können, richtet sich der Fokus in der Be-MaGIC Studie auf die Erschließung und Bestimmung der Blutparameter Interleukin (IL)-6 und IL-10, high sensitive C reaktives Protein (hsCRP), Tumornekrosefaktor (TNF) α , Myeloperoxidase (MPO) sowie auf die Gesamtleukozytenzahl und einiger ihrer Subpopulationen.

1.3.1 Interleukine: Pro- und anti-inflammatorische Wirkungen

Interleukine gehören neben vielen verschiedenen anderen Parametern der Gruppe der Zytokine an und sind wichtiger Bestandteil des Inflammationsgeschehens. Sie werden von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen bzw. Gewebe als Antwort auf Stress (Infektionen, starke körperlicher Anstrengung) synthetisiert.

Zytokine sind niedermolekulare Proteine und Peptide, die Interaktionen zwischen Zellen, welche an der unspezifischen als auch spezifischen Immunantwort beteiligt sind, vermitteln und hauptsächlich von Immunzellen wie Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten etc. aber

auch anderen Zellen wie Fibroblasten oder Endothelzellen synthetisiert werden. Sie sind in der Lage sowohl autokrin, parakrin als auch endokrin zu wirken.

Zytokine sind Signalmoleküle, die eine schnelle Einwanderung von Lymphozyten, Neutrophilen Granulozyten, Monozyten und anderen Zellen in das betroffene Gebiet wie z.B. in verletzte Muskelzellen initiieren, und somit deren Reparatur anregen (Nieman et al. 2001). Diese als lokal inflammatorisch bezeichnete Reaktion wird durch eine systemische Inflammationsreaktion begleitet und als Akut-Phase-Reaktion bezeichnet. Die Akut-Phase-Reaktion beinhaltet die Produktion einer großen Anzahl an aus den Hepatozyten stammenden Akut-Phase-Proteinen (APP), denen neben vielen anderen wichtigen Proteinen auch das CRP angehört. Sie dienen ebenso wie die Zytokine der besseren Immunabwehr.

Es gibt mehr als 100 verschiedene identifizierte Zytokine: Interleukin (IL)-1 bis -18; Interferon (IFN) α, β, γ ; Tumornekrosefaktor (TNF) α, β ; Hämatopoetische Wachstumsfaktoren inklusive unterschiedlicher koloniestimulierende Faktoren (CSF); Chemokine sowie unterschiedliche Zytokinrezeptoren. Man unterscheidet zwischen pro-inflammatorisch und anti-inflammatorisch wirkenden Zytokinen, die sich jeweils im Gleichgewicht halten und so das Inflammationsgeschehen limitieren.

Nach anstrengender körperlicher Betätigung, wie es z.B. ein Marathonlauf darstellt, wird die zelluläre Homöostase gestört und die Plasmakonzentrationen vieler Zytokine steigen stark an (Pedersen 2000). Dabei wurden Konzentrationserhöhungen der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- α (Dufaux and Order 1989) und IL-1 β (Ostrowski et al. 1999), sowie massive Anstiege des IL-6 (Northoff and Berg 1991) beobachtet. Im weiteren Verlauf der Entzündungsreaktion werden sowohl Zytokininhibitoren wie der IL-1 Rezeptor Antagonist (IL-1ra) und der TNF-Rezeptor (sTNF-r), als auch das anti-inflammatorisch wirkende IL-10 freigesetzt (Ostrowski et al. 1999). Sowohl die Zytokininhibitoren, als auch die anti-inflammatorisch wirkenden Zytokine begrenzen das Ausmaß der inflammatorischen Antwort auf körperliche Anstrengungen (Ostrowski et al. 1999).

In der Be-MaGIC Marathonstudie wurden IL-6 und IL-10 als zwei sehr wichtige Repräsentanten der Zytokinfamilie bestimmt, um deren Veränderungen - auch in Hinblick auf die Einnahme von Sauergutprodukten - nachvollziehen zu können.

1.3.1.1 Interleukin-6 (IL-6)

Das IL-6 ist ein multifunktionell wirkendes Zytokin welches stimulatorische Effekte auf Zellen der Hämatopoese und des Immunsystems hat und seinen Namen 1987 erhielt (Poupart et al. 1987). Zunächst wurden die Aufgaben des IL-6, früher B-Zell Differenzierungsfaktor (BSF-2) genannt, auf die Differenzierung der B-Zellen zu Antikörper produzierenden Plasmazellen begrenzt (Hirano et al. 1985; Hirano et al. 1986). Jedoch werden diesem Zytokin heute weitere immunologische Eigenschaften zugeschrieben: Neben der Induktion der B-Zell Differenzierung interagiert IL-6 auch mit T-Zellen, Hepatozyten, hämatopoetischen Progenitor Zellen und auch neuronalen Zellen (Taga et al. 1987; Kishimoto 1989; Kishimoto, Akira, and Taga 1992).

IL-6 besitzt eine Molekularmasse von 21-30 kDa und gehört der IL-6 Zytokinfamilie an, zu der auch der Leukämie hemmender Faktor (LIF), IL-11, ciliary neurotrophic factor (CNTF), cardiotrophin-1 (CT-1) und oncostatin M (OSM) zählen. Neben teils überlappenden Funktionen und strukturellen Ähnlichkeiten haben all diese Zytokine die Glykoprotein 130 Untereinheit (gp 130) gemeinsam (Kishimoto et al. 1995), welche die Signale einiger Zytokine in die Zielzellen weitervermittelt.

IL-6 übt seine Aktivitäten durch Interaktionen mit einem Rezeptor aus, der sich auf der Oberfläche der jeweiligen Zielzelle befindet. Dabei handelt es sich um einen heterodimeren Rezeptorkomplex, der aus zwei verschiedenen membrangebundenen Glykoproteinen besteht: Eine 80-kD IL-6 bindende Untereinheit - genannt IL-6 Rezeptor (IL-6R) - und gp130 welches für die Signaltransduktion und Stabilität des Komplexes verantwortlich ist. Da einige Zielzellen kein IL-6R auf ihrer Oberfläche exprimieren, kann IL-6 auch an einen löslichen IL-6 Rezeptor binden (sIL-6R) und als IL-6/sIL-6R-Komplex die gp130 Aktivierung durch Tyrosinphosphorylierung vollziehen. Beiden Interaktionen folgt durch die Aktivierung verschiedener Signalwege die Transkription bestimmter IL-6 Zielgene: Dabei wird zum einen der Janus-Kinase/Signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT)-Signalweg und zum anderen der Ras-MAP Kinase Signalweg aktiviert (Heinrich et al. 1998).

IL-6 wird in Abhängigkeit von körperlicher Anstrengung, d.h. während und kurz nach einem Marathon, in größeren Mengen produziert als andere Zytokine (Northoff and Berg 1991). Hauptstimuli für die IL-6 Produktion sind Lipopolysaccharide, IL-1 und TNF- α . Dabei kann IL-6, verglichen zu der Ausgangskonzentration, unmittelbar nach dem Marathonlauf eine bis zu 100fach erhöhte Plasma-Konzentration annehmen und bis zu 1,5h erhöht bleiben

(Ostrowski et al. 1999). Die Konzentrationserhöhung ist dabei von Art, Intensität und Dauer der körperlichen Betätigung abhängig (Petersen and Pedersen 2006) und kann dementsprechend unterschiedlich ausfallen. Im ruhenden, gesunden Menschen liegt die IL-6 Plasma-Konzentration bei circa 1 pg/ml, bei starken systemischen Infektionen können Werte bis zu 10 000 pg/ml erreicht werden.

Darüber hinaus ist IL-6 ein Schlüsselzytokin der Akut-Phase-Reaktion: Nach stark erschöpfendem, körperlichem Training kommt es zu verzögerten CRP-Anstiegen. Dies ist Zeichen für die Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion (Neubauer, König, and Wagner 2008). Die Synthese der Akut-Phase-Proteine wie z.B. des CRP, die innerhalb der Hepatozyten stattfindet, resultiert dabei aus Änderungen der Transkriptionsrate von Genen die für diese APP kodieren. Die Genexpression dieser APP wird dabei von verschiedenen Zytokinen kontrolliert. IL-6 gilt dabei als Hauptregulator der APP Synthese (Mackiewicz et al. 1992) und induziert die CRP Freisetzung aus der Leber (Fischer 2006; Liesen, Dufaux, and Hollmann 1977).

Im Gegensatz zu den stark pro-inflammatorischen Reaktionen, die nach massiven körperlichen Anstrengungen auftreten, induziert regelmäßiges moderates Training anti-inflammatorische Reaktionen, die CRP-Level fallen (Mattusch et al. 2000). IL-6 interagiert dabei als anti-inflammatorisches Zytokin, indem es die Produktion der anti-inflammatorischen Zytokine IL-10 und IL-1ra stimuliert (Steensberg et al. 2003), welche die Produktion weiterer an der Inflammation beteiligter Zytokine hemmen (Petersen and Pedersen 2005).

Während IL-6 normalerweise in mononukleären Blutzellen, v.a. in Monozyten und Makrophagen, aber auch in B- und T-Zellen, Mast-, Kupffer-, Glia-, Mikroglia-, Endothel- und intestinale Epithelzellen, sowie im Fettgewebe und im Skelettmuskel synthetisiert wird, wird es in Abhängigkeit von körperlichem Training im aktiven kontrahierenden Skelettmuskel produziert, weshalb es auch schon als „Myokin“ bezeichnet wurde (Pedersen et al. 2003). Es konnten auf der Basis durchgeführter Muskelbiopsien bis zu 100fach erhöhte IL-6 mRNA Werte im trainierenden Skelettmuskel gefunden werden (Ostrowski et al. 1998). Außerdem ist die Transkriptionsrate des IL-6 Gens im kontrahierenden Skelettmuskel sowie die Anzahl der IL-6 Rezeptoren in Abhängigkeit von körperlicher Anstrengung deutlich erhöht (Pedersen et al. 2007).

Zunächst wurde der durch Training induzierte Muskelschaden als primärer Stimulus für eine erhöhte IL-6 Synthese gehalten. Neuere Erkenntnisse belegen, dass komplexe intramuskuläre

Signalwege den stark arbeitenden Muskel zur IL-6 Freisetzung anregen. Zusätzlich führen die durch die verletzten Muskelzellen ausgelöste Reparaturmechanismen zu einer Einwanderung von Makrophagen in das verletzte Gebiet. Auch die bei körperlicher Betätigung vorhandene Glykogenepletion stimuliert die IL-6 Freisetzung (Keller et al. 2001). Die durch Verletzung der Muskelzellen hervorgerufene IL-6 Synthese tritt verzögert auf und fällt geringer als die durch Muskelkontraktion induzierte Synthese aus (Kasapis and Thompson 2005).

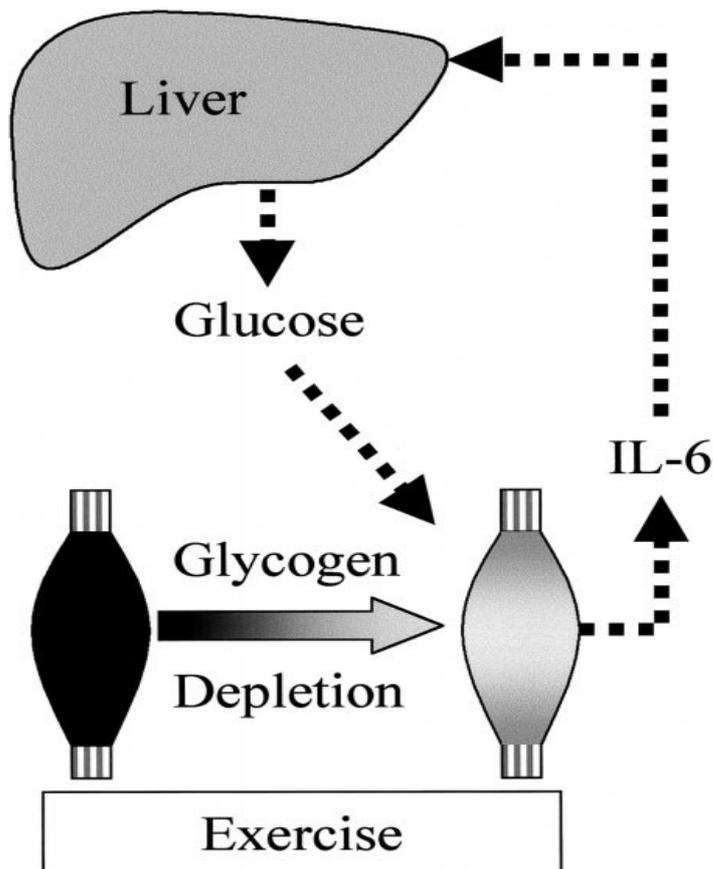


Abbildung 2: Schematisches Diagramm welches die Produktion und die Freisetzung von IL-6 aus dem Skelettmuskel schildert (Keller et al. 2001)

Zytokine, welche im Skelettmuskel produziert, exprimiert und freigesetzt werden, werden Myokine genannt (Pedersen et al. 2003). Der Skelettmuskel ist ein endokrines Organ, welches in Abhängigkeit von Kontraktion Myokine produziert und freisetzt, was wiederum weitere Gewebe und Organe in ihrem Metabolismus beeinflussen kann (Pedersen and Febbraio 2008).

IL-6 ist dabei sowohl an der Stimulation der Lipolyse, als auch der Fettoxidation sowie Gluconeogenese beteiligt (van Hall et al. 2003; Pedersen and Febbraio 2008).

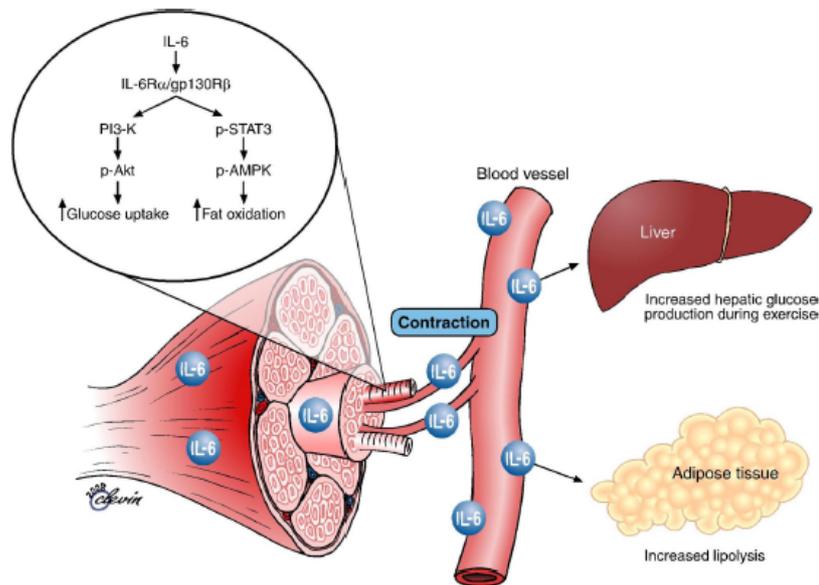


Abbildung 1: Die biologische Rolle des durch Muskelkontraktion freigesetzten IL-6 (Pedersen and Febbraio 2008)

1.3.1.2 Interleukin-10 (IL-10)

Ursprünglich wurde Interleukin-10 als Cytokine-synthesis inhibitory factor (CSIF) bezeichnet, der von Typ2-T-Helferzellen (TH2) produziert und an der Hemmung der Zytokinproduktion von Typ1-T-Helferzellen (TH1), durch Herunterregulierung der Interferon- γ (IFN- γ) und IL-2 Produktion, beteiligt war. Später wurden weitere Zelltypen als Produktionsorte des IL-10 identifiziert, wie z.B. neben CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten auch Monozyten und Makrophagen, Mastzellen, Keratinozyten, Eosinophile Granulozyten, Epithelzellen und verschiedene Tumorzellen (Pretolani 1999). IL-10 interagiert vielseitig und ist neben der Hemmung verschiedener Zytokinsynthesen auch an der T- Zell-, B-Zell- und Mastzell-Proliferation, sowie an der Differenzierung zytotoxischer T-Zellen beteiligt (Wang et al. 1994). IL-10 ist ein wichtiges immunomodulatorisches Zytokin mit einer Molekularmasse von 18,5 kDA, welches dazu beiträgt pro- und anti-inflammatorische Geschehnisse im Gleichgewicht zu halten. Es limitiert dabei inflammatorische Prozesse und deren

unkontrollierte Ausbreitung und schützt so den Organismus vor Selbstzerstörung. IL-10 zählt zusammen mit Transforming growth factor β (TGF- β) zu den wichtigsten anti-inflammatorisch wirkenden Zytokinen.

Starke körperliche Anstrengungen induzieren neben einer Vermehrung von pro-inflammatorischen Zytokinen, sowohl den Anstieg von Zytokininhibitoren (IL-1ra), als auch von anti-inflammatorisch wirkenden Zytokinen, wie dem IL-10 (Ostrowski et al. 1999). Dabei gilt IL-6 als Stimulator der IL-1ra- und IL-10- Produktion (Steensberg et al. 2003). IL-10 hemmt die Produktion vieler pro-inflammatorisch wirkender Zytokine, z.B. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), sowie verschiedener Chemokine wie IL-8 oder Macrophage Inflammatory Protein (MIP), welche alle eine tragende Rolle bei der Aktivierung verschiedener inflammatorischer Zellen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Natürliche Killer Zellen oder auch T und B- Zellen spielen (Petersen and Pedersen 2005). Somit werden Ausmaß und Länge der inflammatorischen Antwort nach hartem Training limitiert (Pedersen 2000). IL-10 interagiert mit einem spezifischen Oberflächenrezeptor, welcher aus 2 Untereinheiten besteht (IL-10R1 und IL-10R2) und einer Rezeptorfamilie angehört, der auch IFN α - und IFN γ Rezeptoren zugehörig sind (Riley et al. 1999). Nach Rezeptorbindung kommt es zur Stimulation des JAK-STAT Signalwegs (Jak1 und Tyrosinkinase 2, sowie STAT1, -3 und -5), indem Jak1 und Tyrosinkinase 2 (Tyk2) aktiviert werden, welche die Phosphorylation und Translokation der Transkriptionsfaktoren STAT1, -3 und -5 einleiten (Grutz 2005).

Die anti-inflammatorischen Effekte des IL-10 werden sowohl auf Transkriptions-, als auch auf Posttranslationsebene ausgeübt. Dabei wird die Hemmung der Synthese verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine mit verminderter Akkumulation der Zytokin mRNA assoziiert. Darüber hinaus agiert IL-10 hauptsächlich indem es die durch Lipopolysachharide (LPS) induzierte Transkription der für Zytokine codierenden Gene hemmt (Wang et al. 1994).

1.3.2 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist Mitglied der Pentraxinfamilie und stellt ein wichtiges Akut-Phase-Plasmaprotein dar. Die CRP-Produktion ist Teil der nicht-spezifischen Akut-Phase-Reaktion als Folge auf inflammatorische Vorgänge, Infektionen und jegliche Gewebsverletzungen. Dabei kann CRP innerhalb von 24 bis 48 h bis zu 1000-fach erhöhte Werte annehmen, jedoch genauso schnell zu normal niedrigen Ausgangskonzentrationen zurückkehren. CRP ist ein wichtiger Indikator für bakterielle und virale Infektionen, Autoimmunerkrankungen und deren Schweregrade, sowie ein Vorhersagewert für kardiovaskuläre Risiken (Kuller et al. 1996; Ridker, et al. 2000; Li and Fang 2004).

CRP bindet Calcium (Ca^{2+})-abhängig spezifisch an Phosphocholine (PCh) (Volanakis and Kaplan 1971), die Bestandteil vieler verschiedener Bakterien- oder Pilz-zugehöriger Polysaccharide sowie auch anderer biologischer Membranen sind. Neben Phosphocholinen interagiert CRP jedoch auch mit anderen spezifische Liganden, wie z.B. verschiedenen Zellkernbestandteilen. Es ist als Bestandteil des Immunsystems sowohl an humoralen als auch zellulären Abwehrmechanismen beteiligt. Es erkennt Krankheitserreger und beschädigte Zellen im Wirt und initiiert, nach Bindung an PCh, deren Elimination, indem es sowohl das Komplementsystem, als auch an der Phagozytose beteiligte Zellen aktiviert (Volanakis 2001). Die Induktion der CRP-Synthese, die in den Hepatozyten erfolgt, wird durch Änderungen der Transkriptionsrate entsprechender für das CRP-codierender Gene hauptsächlich durch das Zytokin IL-6 reguliert. Dieser Effekt kann durch IL-1 β verstärkt werden (Kushner et al. 1995). Sowohl IL-6 als auch IL-1 β aktivieren hierfür die Transkriptionsfaktoren STAT3, Mitglieder der CCAAT/Enhancer Binding Protein (C/EBP) Familie und Rel Proteine, wie den Nuclear-factor kappa B (NF- κ B) (Black, Kushner, and Samols 2004).

Neben der Regulation auf transkriptioneller Ebene spielt auch die Regulation auf post-transkriptioneller Ebene eine wichtige Rolle für die Induktion der CRP Synthese (Volanakis 2001).

Der bei dieser Studie verwendete high-sensitivity CRP (hsCRP)-Test misst bereits sehr geringe CRP-Konzentrationen im Blut (bis zu 0,04 mg/L) und kann somit auch sehr geringe CRP-Mengen bei gesunden Menschen sensitiv erfassen. Der hsCRP-Messbereich ist somit im Vergleich zum „normalen“ CRP nach unten erweitert. Aufgrund dieser Erweiterung kann dieser hs-CRP-Assay auch zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos herangezogen werden (Pearson et al. 2003). Während, wie bereits erwähnt, regelmäßige körperliche Aktivität

eine anti-inflammatorische Reaktion zur Folge hat und somit zur Reduktion der CRP Level führt (Plaisance and Grandjean 2006), kommt es nach intensiven körperlichen Aktivitäten zu einem starken Anstieg des hsCRP (Neubauer, König, and Wagner 2008; Waskiewicz et al. 2012).

1.3.3 Tumornekrosefaktor α (TNF- α)

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) erhielt seinen Namen anfänglich wegen seiner Fähigkeit einige verschiedene Tumorformen zu zerstören, entweder durch die Unterbindung der Gefäßzufuhr oder durch direkte Zerstörung der Tumorzellen. Der TNF- α wurde zunächst als ein durch Endotoxin-induzierter von Makrophagen gebildeter Serumfaktor bezeichnet, welcher für die rapide Nekrose einiger Tumorformen verantwortlich war (Carswell et al. 1975). Auf Grund seiner starken systemischen Zytotoxizität konnte er den Erwartungen in der Tumorthherapie jedoch nicht gerecht werden.

TNF- α ist ein Zytokin, welches an der Regulation zellapoptotischer, zellnekrotischer, zellproliferativer Vorgänge, an der Produktion einiger anderer Zytokine sowie an lokaler und systemischer Entzündungen beteiligt ist und somit die Aktivität verschiedener Immunzellen reguliert. TNF- α besitzt eine Molekülmasse von 26 kDa und wird als Plasmamembran gebundener Ligand überwiegend von Makrophagen, Epithelzellen, Natürlichen Killer Zellen und Lymphozyten sowie Muskel und Fettzellen, abgesondert. Es vermittelt seine intrazellulären Signalwege über die zwei Rezeptoren TNFR-1 und TNF-R2 (Aggarwal 2003)

Nach sportlicher Höchstaktivität kann es in Rahmen inflammatorischer Vorgänge zu einem signifikanten Anstieg des TNF- α sowie seiner Rezeptoren kommen (Andersson et al. 2010; Ostrowski et al. 1999). Dabei stimuliert es die IL-6 Produktion im Fett- und Muskelgewebe sowie in mononuklearen Blutzellen und ist an der Stimulierung phagozytischer Zellen sowie an der Bildung von Akut Phase Proteinen beteiligt. (Neta, Sayers, and Oppenheim 1992).

TNF- α spielt darüber hinaus, durch Beeinträchtigung des Insulin-Signalweges, eine direkte Rolle im metabolischen Syndrom (Petersen and Pedersen 2005).

Außerdem gilt TNF- α als Vorhersagewert kardiovaskulärer Ereignisse (Tuomisto et al. 2006) und spielt unter anderem in der Pathogenese Schock-assoziiierter kardialer Dysfunktionen, kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. einem akuten Myokardinfarkt), chronischer Herzinsuffizienz und auch viraler Myokarditiden eine Rolle (Meldrum et al. 1998).

1.3.4 Myeloperoxidase (MPO)

Die Myeloperoxidase (MPO) ist ein Hämoprotein, welches hauptsächlich in den azurophilen Granula der aktivierten Neutrophilen Granulozyten synthetisiert und freigesetzt wird und sowohl pro-oxidative als auch pro-inflammatorische Eigenschaften besitzt. Zu geringen Anteilen wird es auch in Monozyten, in einigen Makrophagenspezies, hepatischen Kupfferzellen, in Mikroglia und Nervenzellen bei Alzheimer Patienten (Green et al. 2004) produziert. Die MPO besitzt eine Molekularmasse von 150 kDa und ist ein homodimeres Hämoprotein, welches den Zellen unter inflammatorischen Bedingungen zur Katalyse reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies und somit zur Wirtabwehr dient. Es katalysiert dabei die Umwandlung von Chlorid und Hydrogenperoxiden zu Hypochloritionen. Diese sind an der Oxidation verschiedener Biomoleküle beteiligt und tragen zur Erkennung apoptotischen Materials durch Phagozyten bei. Zudem oxidiert die MPO z.B. verschiedene Lipide, die in LDL-Partikeln enthalten sind und fördert die Bildung von Schaumzellen in atherosklerotischen Plaques (Podrez et al. 1999).

Außerdem wird der MPO sowohl eine prognostische, als auch diagnostische Funktion in Bezug auf das akute Koronarsyndrom zugeschrieben (Hochholzer, Morrow, and Giugliano 2010; Brennan et al. 2003). Zusätzlich dient es als Vorhersagewert für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben (Baldus et al. 2003).

Nach einem Marathonlauf kommt es, neben bereits erwähnten Veränderungen einiger Inflammationsparameter, auch zu Anstiegen der Myeloperoxidase-Plasmakonzentrationen (Melanson et al. 2006; Suzuki et al. 2003).

1.3.5 Leukozyten und Differentialblutbild

Leukozyten sind als Teil des Immunsystems sowohl an der unspezifischen als auch der spezifischen Immunabwehr beteiligt. Sie erfüllen spezielle Aufgaben in der Abwehr von Krankheitserregern und körperfremden Strukturen. Die Bildung der Leukozyten findet beim Erwachsenen im blutbildenden Knochenmark der platten Knochen (Brustbein, Becken, Schädelknochen) aus pluripotenten Stammzellen statt. Der Referenzbereich für die Gesamtleukozytenzahl beim Erwachsenen befindet sich zwischen 4 und $10 \cdot 10^9/l$. Je nach Aufgabe und Bedarf entstehen aus den Stammzellen, mit Hilfe von verschiedenen

Wachstumsfaktoren, entweder myeloide oder lymphoide Progenitorzellen, die sich jeweils weiter differenzieren können. Der myeloiden Zellreihe gehören neben Erythrozyten und Megakaryozyten dendritische Zellen, Mastzellen, Monozyten sowie polymorphkernige Granulozyten an, welche sich nochmals in Neutrophile, Basophile und Eosinophile Zellen aufteilen. Zu der lymphoiden Zellreihe gehören B- Zellen, die sich in B- Gedächtniszellen und Plasmazellen weiter differenzieren können, T- Zellen, die sich in T- Helferzellen, zytotoxische T- Zellen, regulatorische T- Zellen, T- Gedächtniszellen etc. unterteilen sowie natürliche Killerzellen (NK- Zellen) (Schiebler 2005, S.132-143).

Nach körperlicher Betätigung kommt es im Allgemeinen zu einem Anstieg der Gesamtleukozytenzahl, einer sogenannten Belastungsleukozytose an der alle Leukozytenuntergruppen beteiligt sind (Scharhag 2004; Wu et al. 2004; Scharhag et al. 2005; Larrabee 1902; Kratz et al. 2002). Als Ursachen der raschen Leukozytose gelten ein durch körperliche Anstrengung induzierter erhöhter hämodynamischer Blutfluss und eine verstärkte Katecholaminausschüttung (Scharhag 2004; Pedersen and Hoffman-Goetz, 2000). Diese bewirkt eine Demargination der Zellen aus endothelialen Geweben, zudem wird auch eine inflammatorische Reaktion als Folge der durch die physische Aktivität induzierten Gewebeschädigung angenommen (Wells, Stern, and Hecht 1982). Liegt die körperliche Aktivität unter einer Dauer von 2 Stunden, so kann man die Leukozytose in zwei unterschiedliche Abläufe trennen, d.h. einen biphasischen Anstieg finden. Bereits in den ersten Minuten der Belastung kommt es zu starken Anstiegen der Lymphozyten- und Monozytenzahl, welche direkt nach Beendigung der körperlichen Betätigung wieder abfallen und sogar Werte unterhalb ihrer Ausgangskonzentration annehmen. Während die Lymphozyten-, Monozyten- und NK-Zellen wieder abnehmen, steigen die Neutrophilen Granulozyten ein zweites Mal an (Gabriel and Kindermann 1997; McCarthy et al. 1987). Die sekundäre Neutrophilie entsteht auf dem Boden einer belastungs-induzierten Hormonausschüttung von Kortisol und Adrenalin, wobei Kortisol den Hauptanteil darstellt (Scharhag 2004; Gabriel et al. 1992; Nieman et al.1995).

Hält die körperliche Aktivität mehrere Stunden an, so verschmilzt die direkt zu Belastungsbeginn induzierte - Leukozytose mit der sekundären Leukozytose. Erneut sind alle Leukozyten-Subpopulationen mitbeteiligt, wobei die neutrophilen Granulozyten durch die belastungsinduziert steigende Kortisolmenge den größten Anteil darstellen. Nach Beendigung

einer mehrstündigen körperlichen Belastung fallen, wie bei der weniger als zwei Stunden dauernden sportlichen Betätigung, die Lymphozyten- und NK-Zellkonzentrationen wieder stark ab, während die Neutrophilen Granulozyten bis zu 6 Stunden erhöht sein können (Scharhag 2004; Gabriel and Kindermann 1997). Somit steigt das Neutrophilen/ Lymphozyten Verhältnis nach dem Marathon an (Nieman 1995). Dieser Quotient stellt wiederum einen Parameter dar, der eng mit dem C-reaktiven Protein zu korrelieren scheint und eine Rolle als unabhängiger Vorhersagewert für kardiovaskuläre Risiken spielt (Papa et al. 2008).

Das Differentialblutbild ist eine diagnostische Methode, die zelluläre Zusammenstellung der Leukozyten des Blutes sowohl quantitativ, aber vor allem qualitativ zu bestimmen. Die Leukozyten werden anhand ihrer Morphologie und nach folgenden Kriterien unterschieden: Form, Größe, Kernform, Anfärbbarkeit, Kern- Plasma Relation, Herkunft sowie Reifestadium. Die einzelnen Leukozyten-Subpopulationen können durch manuelle mikroskopische Auszählung im Blutaussstrich oder durch automatische Zählgeräte bestimmt werden.

Das Differentialblutbild spielt für eine Reihe von hämatologischen Erkrankungen wie z.B. der Leukämie eine tragende Rolle, kann jedoch auch Aufschluss bei Infektionen und inflammatorischen Prozessen geben.

In der Be- MaGIC Studie wurden mit der Bestimmung der neutrophilen Granulozyten und der Lymphozyten zwei wichtige Leukozyten- Subpopulationen genauer betrachtet.

1.3.5.1 Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten sind polymorphkernige Zellen, die mit 50 bis 70% die größte Subpopulation der Leukozyten bildet. Sie sind als unspezifische Immunabwehrzellen an der Phagozytose von Mikroorganismen beteiligt. Mit einem Durchmesser von 12 bis 15 μm lassen sie sich in stabkernige (juvenile) und segmentkernige (ausgereifte) neutrophile Granulozyten differenzieren, welche im Knochenmark gebildet und bis zu 5 Tage gespeichert werden und bei Bedarf in das Blut abgegeben werden. In ihrem Zytoplasma befinden sich verschiedene enzymhaltige Granula, die für das Abtöten der Erreger benötigt werden. Dabei werden primäre azurophile unspezifische Granula, die z.B. saure Hydrolasen, Myeloperoxidase, Lactoferrin und alpha-Defensine enthalten, von sekundären Granula unterschieden, die z.B. Lysozym, Kollagenase oder auch Elastase etc. enthalten und spezifisch für neutrophile Granulozyten sind.

Chemotaktische Faktoren steigern in den Entzündungsregionen die Adhäsion der neutrophilen Granulozyten an die Kapillarwand (sog. Chemotaxis); anschließend passieren die Blutzellen das Endothel (Diapedese), durchwandern das entzündete Gewebe und erkennen und binden die Mikroorganismen mit Hilfe von Rezeptoren (Opsonierung). Danach werden die Erreger unter der Bildung eines Phagosoms in das Zellinnere aufgenommen, fusionieren mit den Granula und werden durch deren enzymatische Inhaltsstoffe abgetötet und verdaut (Schiebler 2005, S.132-143).

Nach einer starken Belastung steigt die Konzentration der neutrophilen Granulozyten, wie bereits erwähnt, an (Gabriel and Kindermann 1997). Die phagozytäre Kapazität der Granulozyten ist nach dem Marathon jedoch vermindert (Santos et al. 2013).

1.3.5.2 Lymphozyten

Lymphozyten sind heterogene Blutzellen mit einer Größe von 6 bis 10 µm, die 25 bis 40 % der Gesamtleukozytenpopulation ausmachen. Sie sind Teil des spezifischen Abwehrsystems und für die spezifische Erkennung von Fremdmaterial zuständig. Man unterscheidet B- und T-Zellen, die morphologisch identisch sind, jedoch unterschiedliche Funktionen und Oberflächenrezeptoren haben. Die Ausreifung und der damit verbundene Erwerb der Immunkompetenz der B-Zellen findet im Knochenmark selbst, die der T-Zellen im Thymus statt (primär lymphatische Organe). In deren weiterer Entwicklung siedeln sich die B- und die T-Zellen in sekundär lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Waldeyer'schem-Rachenring, Milz, Peyer-Plaques und Mukosa-assoziierten solitären Lymphfollikeln an. Diese Gewebe sind sowohl Speicher- als auch Hauptwirkort ihrer funktionellen Interaktionen. Bei Einsetzen entsprechender Stimuli, kommt es zur Proliferation der Lymphozyten in diesen Organen und zur Freisetzung in die Blut- und Lymphbahn.

B-Lymphozyten sind Träger der humoralen Immunantwort. Sie tragen in der Ruhephase spezifische Rezeptoren an ihrer Zelloberfläche. Nach Kontakt mit dem entsprechend zugehörigen Antigen und durch zusätzliche Stimuli (z.B. T-Helferzellen) kommt es zur Aktivierung und Proliferation der B-Zellen. Es bilden sich B-Gedächtniszellen sowie Plasmazellen, welche spezifisch gegen das Antigen gerichtete Antikörper bilden.

T-Lymphozyten sind Träger der zellulären Immunantwort. Sie tragen ebenso wie die B-Zellen spezifische Rezeptoren, die T-Zellrezeptoren, auf ihrer Oberfläche mit dessen Hilfe sie

Antigenbruchstücke in Verbindung mit Major Histocompatibility Complex (MHC) - Molekülen erkennen. Dabei werden die T-Lymphozyten in weitere Unterformen unterteilt, unter anderem in die TH1- und TH2-Zellen. Die TH1-Zellen spielen vermehrt bei der zellulären, die TH2-Zellen hauptsächlich bei der humoralen Immunabwehr eine Rolle. Je nach Vorhandensein verschiedener Zytokine werden dann entweder vermehrt TH1- oder TH2-Zellen produziert (Gleeson 2006). Das TH1-Zytokinprofil beinhaltet vor allem IL-2, IL-12, Interferon- γ (IFN- γ), TNF- β und transforming growth factor β (TGF- β), die TH2-Zellen werden mit IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 und TNF- α assoziiert.

Darüber hinaus zählt man die NK-Zellen morphologisch zu den Lymphozyten, jedoch sind sie nicht Teil des spezifischen, sondern des angeborenen unspezifischen Immunsystems. Sie sind in der Lage, ohne vorherige Immunisierung, Tumorzellen und virusinfizierte Zellen durch Zytolyse zu zerstören (Schiebler 2005, S.132-143).

Nach einem Marathon kommt es zu einem Abfall der Lymphozytenanzahl sowie der Lymphozytenfunktion (Santos et al. 2013).

1.4 Erhöhte Infektanfälligkeit des oberen Respirationstraktes nach körperlicher Extrembelastung

Im Gegensatz zu regelmäßiger und moderater körperlicher Aktivität, welche sich positiv auf das Immunsystem auswirkt (Petersen and Pedersen 2005), haben einige an Menschen und Tieren durchgeführte Studien gezeigt, dass sehr anstrengende und lang andauernde körperliche Trainingsbelastung oder ein Wettbewerb wie ein Marathonlauf mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Infekten des oberen Respirationstraktes (URTI) einhergehen kann (Murphy et al. 2008; Nieman 1995; Gleeson 2006; Lin and Decker, 2010; Ekblom, Ekblom, and Malm 2006; Mathur and Pedersen 2008; Scherr et al. 2011). Oft wird das Risiko für eine Erkrankung der oberen Atemwege in einer J-förmigen Kurve beschrieben. Diese beschreibt, dass der entscheidende Parameter für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko die Dosis der körperlichen Betätigung ist. Für Individuen, die gar nicht trainieren, gilt ein normales Erkrankungsrisiko, während Freizeitsportler, die ein moderates Trainingsprogramm verfolgen, ein vermindertes und Leistungssportler mit einer sehr hohen Trainingsintensität ein überdurchschnittlich hohes Erkrankungsrisiko aufweisen (Nieman 1994; Martin, Pence, and Woods 2009).

Ein erhöhtes Risiko für Ausdauerathleten besteht vor allem ein bis zwei Wochen nach dem sportlichen Ereignis (Nieman 1998). Die Gründe hierfür sind multifaktoriellen Ursprungs. Neben veränderten Neutrophilen- und Lymphozytenzahlen wurde auch eine verminderte zytolytische Aktivität der Natürlichen Killerzellen festgestellt (Moreira et al. 2009; Nieman et al. 1995). Nach Beendigung der körperlichen Belastung kommt es zu einem raschen Leukozytenabfall, da durch die Senkung der Katecholaminspiegel sowie des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Belastungsende die beiden Hauptstimuli der Leukozytose wegfallen. Konsekutiv kommt es zu einem Konzentrationsabfall vor allem der NK-Zellen und der zytotoxischen T-Zellen (Nieman and Pedersen 1999; Pedersen 1988; Gabriel and Kindermann 1997). Dies wiederum kann zu einer verminderten Zellfunktion führen (Pedersen 1988).

Zusätzlich kann die physische Belastung eine zeitlich begrenzte Hemmung der Produktion von Interferon- γ (IFN- γ) bewirken (Lancaster et al. 2004; Northoff, Berg, and Weinstock 1998). Als Konsequenz wird eine Beeinflussung der Immunzellfunktion in Betracht gezogen (Northoff, Berg, and Weinstock 1998). IFN- γ wird, im Normalfall nach Kontakt mit einem aktiven Makrophagen von TH1- Zellen gebildet, unterstützt die Vereinigung von Phagosomen und Lysosomen sowie die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale und verbessert somit die phagozytäre Funktion. Reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS) kommen physiologisch überall im Organismus vor und entstehen durch verschiedene Mechanismen. Bei inflammatorischen Prozessen werden sie durch Immunzellen, wie z.B. Makrophagen, zur Vernichtung von Mikroorganismen freigesetzt (Dott 2008).

Während extremer körperlicher Belastungen werden ROS und RNS jedoch verstärkt gebildet (Fisher-Wellman and Bloomer 2009), was wiederum zu einem Überangebot freier Radikale führen kann (Nielsen, Hagberg, and Lyberg 2004). Die anti-oxidative Kapazität des Organismus ist überfordert, da das natürliche Fließgleichgewicht zwischen oxidativen und anti-oxidativen Prozessen gestört ist. Es kann zu einem Überwiegen der pro-oxidativen Vorgänge kommen und man spricht von oxidativem Stress (Niess et al. 1999).

Das Austrocknen von Schleimhautoberflächen, welches beim Sport durch Hyperventilation und Einatmung trockener und kalter Luft auftritt, wird als weiterer möglicher Auslöser für URTI diskutiert (Peters 1997). Durch die verstärkte Atmung ist der körperliche Organismus auch verstärkt aerogenen Erregern ausgesetzt (Gleeson 2006), was wiederum zu einem verstärkten Erkrankungsrisiko führen könnte.

Ob eine zelluläre oder humorale Immunabwehr überwiegt, hängt hauptsächlich von den von stimulierten TH-Zellen produzierten Zytokinen ab. Das durch massive körperliche Anstrengung stark vermehrt gebildete IL-6 (Northoff and Berg 1991), sowie eine erhöhte Glucokortikoid- und Katecholamin-Konzentration (Gabriel et al. 1992; Nieman et al. 1995) führen zu einer verstärkten TH2-Zell-Zytokinproduktion und hemmen zeitgleich die TH1-Zell-Zytokinproduktion. Folglich verschiebt sich das TH1/TH2-Zell-Gleichgewicht in Richtung TH2-Zell-Zytokinproduktion. Als Konsequenz könnte die durch TH1-Zellen vermittelte zelluläre Immunabwehr abgeschwächt und eine ausreichender Schutz gegen mögliche zelluläre Erreger wie Viren nicht mehr adäquat gewährleistet werden (Gleeson 2006; Martin, Pence, and Woods 2009; Lakier, 2003).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass das Ausbilden der Toll-like Rezeptoren (TLR) 1, 2 und 4 nach harten Trainingseinheiten oder Wettkämpfen eingeschränkt ist (Lancaster 2005). Toll-like Rezeptoren sind Transmembran-Proteine, die dem angeborenen Immunsystem zugehörig und vor allem in dendritischen Zellen, Monozyten und Makrophagen lokalisiert sind. Sie sind Mitglieder der pattern recognition receptors (PRR) und dienen der Erkennung von pathogen associated molecular patterns (PAMPs), Strukturen welche in oder auf pathogenen Erregern vorkommen. Dadurch ist das angeborene Immunsystem in der Lage zwischen „selbst“ und „fremd“ zu unterscheiden (Modrow et al. 2010).

Die Zeit nach einem Marathonwettbewerb oder auch nach anderen extrem harten Trainingseinheiten, die oft mit einer verminderten Immunabwehr in Zusammenhang steht und 3 bis 72 Stunden andauern kann, wird als „open window“ bezeichnet (Nieman 2007).

Andere Studienergebnisse wiederum bestätigen vorab genannte Thesen nicht (Moreira et al. 2009). Im Gegensatz wird als Ursache für erhöhte Infektionsraten nach harten Trainingseinheiten oder Wettkämpfen eher vermutet, dass die Sportler bereits vorher an Infektionen des oberen Respirationstraktes erkrankt waren und zu früh wieder in den Trainings- bzw. Wettkampfmodus eingestiegen sind (Ekblom, Ekblom, and Malm 2006).

Die Beurteilung solcher Ergebnisse scheint nicht ganz einfach, da viele individuelle Faktoren wie Trainingszustand, Ernährung, psychischer Stress, Schlafmangel, infektiöse Erreger in unmittelbarer Umgebung der Athleten oder allergische Begleiterkrankungen starken Einfluss nehmen können und sehr wichtig für den Gesundheitszustand sind (Moreira et al. 2009).

1.5 Polyphenole und seine Effekte

In den letzten Jahren hat das Forschungsinteresse an Polyphenolen immer mehr zugenommen. Neben der Tatsache, dass Polyphenole als sekundäre Pflanzenstoffe Pflanzen ihre Farbe, Geruch und ihren Geschmack vermitteln sowie Schutz gegen UV-Strahlung und Krankheitserregern bieten, werden Ihnen inzwischen vor allem in der Nahrungsmittelindustrie weit mehr Eigenschaften zugesprochen. Bei den Polyphenolen handelt es sich um aromatische Verbindungen mit mehr als einer direkt am aromatischen Ring gebundenen Hydroxygruppe. Sie kommen unter anderem in Obst und Gemüse und daraus hergestellten Fruchtsäften, Tee, Kaffee, Wein, Bier, Nüssen, Olivenöl, Weizenvollkorn und in dunkler Schokolade vor (Heiss, Keen, and Kelm 2010) und werden in Abhängigkeit von der Anzahl der Phenolringe und den Strukturelementen, die die Ringe miteinander verbinden in verschiedene Untergruppen unterteilt. Dabei unterscheidet man Phenolsäuren, Flavonoide, Stilbene und Lignane (Manach et al. 2004). Die beiden Polyphenolhauptklassen sind die Phenolsäuren und Flavonoide, die sich wiederum in mehrere Subklassen aufteilen. Zu den Phenolsäuren zählen Benzoesäure- und Zimtsäurederivate, bei den Flavonoiden differenziert man 6 Hauptklassen: Flavone, Flavonole, Flavanone, Flavanole, Anthocyanidine und Isoflavone (Lotito and Frei 2006; Manach et al. 2004).

Die dauerhafte Aufnahme von Gemüse und Obst ist mit einem verminderten Auftreten von chronischen Krankheiten wie Krebs und kardiovaskulären Krankheiten assoziiert (Bazzano et al. 2002; Holt et al. 2009; Ross and Kasum 2002; Wannamethee et al. 2006). Zum Teil wird dieser Effekt den Polyphenolen zugeschrieben, die unter anderem anti-oxidative, anti-inflammatorische sowie anti-pathogene Eigenschaften besitzen (Heinonen 2007; Nieman et al. 2007; Surh 1999). Als Schlussfolgerung könnten Erkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Malignome sowie der plötzliche Herztod, denen mitunter eine inflammatorische Kausalität zu Grunde liegt, durch eine polyphenolreiche Nahrungsaufnahme positiv beeinflusst werden (Empana et al. 2010; Erlinger et al. 2004; Hansson 2005; Pradhan et al. 2001).

Auch alkoholische Getränke enthalten zahlreiche nichtalkoholische Verbindungen, die potentiell gesundheitsfördernd sind (Gorinstein et al. 2007; Piazzon, Forte, and Nardini 2010). Bier enthält eine nennenswerte Menge phenolischer Verbindungen, welche hauptsächlich von Gerste und Hopfen stammen. Je nach Biersorte variiert der Gesamtgehalt an Polyphenolen zwischen 366 und 875 mg pro Liter (Piazzon, Forte, and Nardini 2010). Dabei hängt der

Polyphenolgehalt und die anti-oxidative Aktivität sowohl von der Menge als auch Qualität der verwendeten Ausgangssubstanzen und dem Brauvorgang an sich ab (Piazzon, Forte, and Nardini 2010). Bierpolyphenole werden zügig absorbiert, intensiv metabolisiert und erhöhen die anti-oxidative Plasmakapazität beim Menschen (Ghiselli et al. 2000; Nardini et al. 2006).

1.6 Ziele und Fragestellung

In der Be-MaGIC-Studie wurden die Auswirkungen der Einnahme polyphenolreicher Sauergutprodukte in Form von alkoholfreiem Weißbier auf die immunologische Akutreaktion untersucht. Dafür wurden 277 männliche Teilnehmer randomisiert und in eine Verum- sowie Placebo-Gruppe eingeteilt, um direkte Vergleiche der Effekte von polyphenolreicher und polyphenolarmer Ernährung während und nach einer Extremlastung ziehen zu können.

Ziel der Be-MaGIC-Studie war es zu untersuchen, ob die dreiwöchige Einnahme von Polyphenolen in antialkoholischem Bier, vor, während sowie die zweiwöchige Einnahme nach dem München Marathon die Inflammationsreaktion nach dem Lauf abmildert und das Auftreten von URTIs vermindert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Be-MaGIC-Studie (Beer, Marathon, Genetics, Inflammation und Cardiovascular System) handelt es sich um eine prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Mit dieser Studie werden die Auswirkungen der täglichen Aufnahme von 1 bis 1,5 Liter antialkoholischen Weißbiers auf den Inflammationsstatus sowie auf das Auftreten von URTIs bei gesunden männlichen Marathonläufern nach einem Marathonlauf untersucht.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar (Zulassungsnummer: 2384/09, Universitätsklinikum rechts der Isar, München, Deutschland) genehmigt und in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice Verordnung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer willigten vor Studienbeginn schriftlich ein und wurden zufällig in einem Verhältnis von 1:1 entweder in die Interventionsgruppe (antialkoholisches Weißbier mit Polyphenolen) oder die Placebogruppe

(Getränk mit gleicher Zusammensetzung exklusive Polyphenole) eingeteilt. Die randomisierte Zuteilung erfolgte in zwei Altersblöcke von 20 bis 40 Jahren und von 40 bis 60 Jahren, um somit eine möglichst ähnliche Verteilung zwischen den Interventionsgruppen zu gewährleisten. Die zufällige Verteilungsfolge wurde durch die Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) durchgeführt. Der Ablauf der Studie umfasste 5 Visiten (V1-V5): Die Visite V1 fand 4 bis 5 Wochen vor, die Visite V2 1 Woche vor dem Marathon statt. Die Visite V3 erfolgte unmittelbar nach dem Rennen, Visite V4 und Visite V5 jeweils 24h und 72h nach dem Marathon.

2.2 Probanden

Die Probanden wurden auf verschiedene Art und Weise rekrutiert. Zum einen durch Schaltung von Anzeigen in Lokalzeitungen, in nationalen Laufsportzeitschriften und im Internet. Zum anderen wurden weitere Teilnehmer durch Informationsweitergabe von Athleten, die bereits die ersten Voruntersuchungen in unserer Ambulanz durchgeführt hatten, sowie durch Leichtathletik-Gruppen aus der Münchner Umgebung, gewonnen.

Als Teilnahmebedingung galten folgende Einschlusskriterien: Die Probanden mussten männlich und im Alter von 20 bis 60 Jahren sein sowie schon mindestens einen Halb-Marathon erfolgreich absolviert haben. Außerdem war das Vorhandensein einer schriftlichen Einwilligung und die Intention den München Marathon 2009 zu bestreiten, obligatorisch.

Zu den Ausschlusskriterien zählten: Das Bestehen kardialer Vorerkrankungen, ein medikamentös eingestellter Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus, muskuloskelettale oder psychische Erkrankungen, das Vorhandensein von Neoplasien, akuten, chronischen oder inflammatorischen Krankheiten, eine bekannte Malabsorption, der Gebrauch von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln, die die Immunfunktion beeinflussen sowie ein bestehender oder in der Vergangenheit stattgefundenener Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch bzw. eine Abhängigkeit.

2.3 Interventionen

Nach der sorgfältig ausgeführten Rekrutierung unter genauer Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die 277 Studienteilnehmer in einem 1:1 Verhältnis randomisiert.

Die Probanden mussten drei Wochen vor, während und zwei Wochen nach dem München Marathon, je nachdem welcher Gruppe sie zugeteilt wurden, 1 bis 1,5 Liter antialkoholisches Weißbier (in der Interventionsgruppe) bzw. 1 bis 1,5 Liter des Placebogetränks (in der Kontrollgruppe) trinken. Es sollte versucht werden, die Menge möglichst gleichmäßig über den Tag zu verteilen. An Tagen mit Trainingseinheiten sollte die Einnahme vor allem zum Training, am Tag des Marathons möglichst während des Rennens geschehen. Das Kontrollgetränk beinhaltete exakt die gleichen Inhaltsstoffe wie das alkoholfreie Weißbier, mit Ausnahme der Polyphenole. Außerdem waren Geschmack, Farbe und das Schaumverhalten zwischen Verum- und Placebogetränk ähnlich. Der Gesamtpolyphenolgehalt im Kontrollgetränk war null während er im antialkoholischen Weißbier $32,6 \pm 0,1$ mg Gallussäure Äquivalente pro 100 Gramm (mg GAE/100 g) enthielt. Der Gesamtgehalt an Polyphenolen wurde durch den Folin-Ciocalteu Test gemessen und bestand hauptsächlich aus Catechin (4,7 mg GAE/ 100g), Epicatechin (0,8 mg GAE/ 100g), Procyanidin B-3 (3,3 mg GAE/ 100g), anderen Proanthocyanidin Säuren (0,5 mg GAE/ 100g), Vanillinsäure (1,5mg GAE/ 100g), Syringasäure (4,2 mg GAE/ 100g), p-Cumarsäure (1,5 mg GAE/ 100g), Ferulasäure (5,2 mg GAE/ 100g), Sinapinsäure (0,4 mg GAE/ 100g), andere Hydrozimtsäuren (0,9 mg GAE/ 100g), Isoxanthohumol (3,9 mg GAE/ 100g) und anderen Flavonoiden (5,4mg GAE/ 100g). Das Getränk für die Interventionsgruppe wurde in der „Erdinger Weißbier“ Brauerei, Werner Brombach GmbH aus Erding, Deutschland produziert und abgefüllt. Das Getränk der Kontrollgruppe wurde durch die „HAERTSFELDER Familienbrauerei Hald“ aus Dischingen, Deutschland zusammengestellt, produziert und abgefüllt. Beide Getränke wurden in exakt gleich geformte Flaschen abgefüllt und unterschieden sich lediglich durch ihre unterschiedlich gefärbten Getränkekappen. Die Verwaltung und Handhabung erfolgte ausschließlich im Doppelblindverfahren.

Um die Compliance der Studienteilnehmer zu sichern, wurde jede Woche telefonisch nach Trink- und Trainingsprotokollen gefragt. Darüber hinaus dokumentierte jeder Studienteilnehmer seine tägliche Flüssigkeitsaufnahme, inklusive der des Studiengetränks, in einem Trinktagebuch schriftlich.

2.4 Outcome und Endpunktdefinitionen

Der primäre Outcome Parameter war das Plasma Interleukin 6 (IL-6).

Das zugehörige Endpunktkriterium war der Gruppenunterschied der IL-6-Veränderung (von vor zu nach dem Marathon-Rennen). Sekundäre Outcomes beinhalteten IL-10, hsCRP, TNF- α , MPO, die Gesamtanzahl der Leukozyten sowie die Subpopulationen neutrophile Granulozyten und Lymphozyten im Blut und das Auftreten von URTIs. Eine klinisch relevante URTI galt als definiert, wenn der global severity score des Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) mehr als 7 war, d.h. entweder ein heftiges Symptom/eine starke Beeinträchtigung oder sieben mildere Symptome/Beeinträchtigungen zur gleichen Zeit bestanden. Außerdem waren weitere kardiovaskuläre Messungen, wie die diastolische und systolische Pumpleistung des Herzens, das arterio-venöse Verhältnis der Gefäße des Augenhintergrunds sowie das Elektrokardiogramm Teil der im Studienprotokoll erfassten sekundären Outcome-Parameter, die hier aber nicht weiter beschrieben werden.

2.4.1 Klinische Messungen

Die Studienteilnehmer wurden 4 bis 5 Wochen vor dem Rennen untersucht, um die Ein- und Ausschlusskriterien beurteilen zu können (Visite V1). Vorbestehende, aber bisher unbekannte hepatische Erkrankungen, wurden durch das laborchemische Untersuchen der Leberenzyme vor der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen. 4 Wochen vor dem Lauf erfolgte die randomisierte Zuordnung in die Verum- oder Placebogruppe, 3 Wochen vor dem Marathon die Einnahme der Studiengetränke gemäß der Randomisation. In der Woche vor dem Rennen wurden zusätzliche Basisdaten erfasst (Visite V2). Diese beinhalteten Fragebögen über die Trainings-Historie (gelaufene Trainingsdistanzen pro Woche während der letzten 10 Wochen vor dem Rennen als auch bisher erfolgreich absolvierte Marathonrennen), die Krankheitsgeschichte in Bezug auf kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. eine bestehende Familienanamnese), den Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS), die körperliche Untersuchung, anthropometrische Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Körperfettanteil, peripherer Blutdruck), die klinische Chemie und andere laborchemische Parameter (IL-6, IL-10, TNF- α , MPO, hsCRP, großes Blutbild, kardiovaskuläre Marker), ein Elektrokardiogramm (EKG), eine via Ultraschall durchgeführte Intima-Media-Messung, die Echokardiographie, sowie die Beurteilung des Augenhintergrunds (AVR). Unmittelbar nach dem Marathonlauf (Visite V3) wurden die laborchemischen Parameter, Blutdruck, Augenhintergrund, EKG und Echokardiographie ermittelt. Die weiteren Folgeuntersuchungen

erfolgten in identischer Weise innerhalb von 24h (Visite V4) sowie 72h (Visite V5) nach dem Rennen und erfassten erneut die Messung der laborchemischen Parameter, Blutdruck, Augenhintergrund, EKG sowie Echokardiographie.

Die Erhebung und Messung der studienrelevanten klinischen Parameter vor und nach dem Marathonlauf sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Visiten wurden am Institut für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar, Connollystraße 32, 80809 München und in der Werner-von-Linde-Halle, Spiridon-Louis-Ring 21, 80809 München durchgeführt.

Tabelle 1: Untersuchungsübersicht und Abfolge

Untersuchungsmethoden	Visite 1(V1)	Visite 2(V2)	Visite 3(V3)	Visite 4(V4)	Visite 5(V5)
Anamnese & körperliche Untersuchung	X				
Lifestylefragebogen & Anthropometrie		X			
(Routine-) Blutentnahme	X	X	X	X	X
Urinstatus	X				
Kardiovaskuläre Marker	X	X	X	X	X
Inflammatorische Marker	X	X	X	X	X
Oxidativ-vaskuläre Marker	X	X	X	X	X
Elektrokardiographie	X	X	X	X	X
Echokardiographie		X	X	X	X
Intima- Media- Messung		X			
Zirkulation (Augenhintergrund/AVR)		X	X	X	X

Der in der Studie verwendete Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21) ist ein verlässliches und valides Werkzeug um Symptome, funktionelle Einschränkungen, die allgemeine Schwere und allgemeine Veränderungen einer herkömmlichen Erkältung bewerten zu können (Barrett et al. 2002; Barrett et al. 2005; Barrett et al. 2009). Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, jeden Abend in der Woche vor dem Marathon - um mit dem Fragebogen vertraut zu werden - sowie zwei Wochen nach dem Lauf den WURSS Fragebogen auszufüllen. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden für die Auswertung herangezogen. Im Falle von unvollständigen Fragebögen wurden die jeweiligen Studienteilnehmer bis zu fünf Mal per Telefon, Email oder persönlicher Konfrontation kontaktiert.

Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey – 21 --- Täglicher Symptomreport

Tag:	Datum:	Uhrzeit:	Probandennummer:
------	--------	----------	------------------

Bitte kreuzen Sie zu jeder der folgenden Fragen die entsprechende Antwort an:

	Überhaupt nicht 0	Sehr gering 1	gering 2	3	4	Moderat 5	6	Ernsthaft 7
Wie krank fühlen Sie sich heute?	<input type="radio"/>							

Wie schwer schätzen Sie die verschiedenen Erkältungssymptome in den letzten 24 Stunden ein?

	Überhaupt nicht 0	Sehr gering 1	2	gering 3	4	Moderat 5	6	Ernsthaft 7
Laufende Nase	<input type="radio"/>							
Verstopfte Nase	<input type="radio"/>							
Niesen	<input type="radio"/>							
Hals- oder Rachenschmerzen	<input type="radio"/>							
Halskratzen	<input type="radio"/>							
Husten	<input type="radio"/>							
Heiserkeit	<input type="radio"/>							
Kopfschmerzen	<input type="radio"/>							
Brustschmerz	<input type="radio"/>							
Müdigkeitsgefühl	<input type="radio"/>							

Wie haben die Erkältungssymptome in den letzten 24 Stunden Ihre Fähigkeiten eingeschränkt?

	Überhaupt nicht 0	Sehr gering 1	2	gering 3	4	Moderat 5	6	Ernsthaft 7
Klares Denken	<input type="radio"/>							
Gut schlafen	<input type="radio"/>							
Gut durchatmen	<input type="radio"/>							
Laufen, Treppensteigen, körperl. Aktivität	<input type="radio"/>							
Alltagsverrichtungen ausführen	<input type="radio"/>							
Arbeit ausserhalb des Hauses	<input type="radio"/>							
Arbeit innerhalb des Hauses	<input type="radio"/>							
Kommunikation mit anderen Personen	<input type="radio"/>							
Ihr gewohntes Leben leben	<input type="radio"/>							

Im Vergleich zu gestern fühle ich, dass meine Erkältung wie folgt ist:

sehr viel besser	etwas besser	bisschen besser	gleich	bisschen schlechter	etwas schlechter	sehr viel schlechter
<input type="radio"/>						

Ich habe heute ein Schmerzmittel (wie z.B. Aspirin/ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Voltaren/ Diclofenac) eingenommen

Ja Nein

Deutsche Übersetzung durch Dr. Johannes Scherr basierend auf WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey) 2004
Created by Bruce Barrett MD PhD et al., UW Department of Family Medicine, 777 S. Mills St. Madison, WI 53715, USA

Abbildung 3: Fragebogen Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey -21

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, keine Medikamente einzunehmen, die ihren Inflammationsstatus hätten beeinflussen können, wie z.B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Darüber hinaus wurden die Versuchspersonen gebeten, auf alle polyphenolhaltigen Nahrungsmittel wie Bier, Wein, Fruchtsäfte sowie frisches und getrocknetes Obst oder Gemüse zu verzichten. Zusätzlich wurden sie aufgefordert, die Aufnahme von fettigem Essen, hohe Dosen an Vitamin C (z.B. mehr als 500mg Vitamin C pro Tag oder mehr als 800 IU Vitamin E pro Tag) zu minimieren und vollständig auf die Nahrungsergänzung mit Mineralien (z.B. Selen) und probiotischen Joghurt während der gesamten Studie zu verzichten. Die Probanden wurden in mehreren Workshops durch Ernährungswissenschaftler eingearbeitet, so dass eine korrekte Handhabung der standardisierten Ernährungstagebücher möglich war. Diese Workshops fanden einmal pro Woche während der 4-wöchigen Vorbereitung vor dem Lauf statt. Jeder Teilnehmer musste mindestens einmal teilnehmen. Zusätzlich wurden einmal pro Woche beaufsichtigte Lauftreffen angeboten, um die Compliance zu wahren und eventuell auftretende Fragen direkt beantworten zu können. Die Nahrungsaufnahme wurde durch eine 3-tägige Aufzeichnung in einem Ernährungsprotokoll vor der Visite 2 und vor dem Marathon protokolliert. Außerdem wurden alle Teilnehmer aufgefordert, ihre Ernährungsgewohnheiten während der Studienzeit nicht zu ändern.

Während des Marathons mussten alle Probanden eine Pulsuhr tragen, um die Belastungsintensität ermitteln zu können. Die prozentuale maximale Herzfrequenz (% HR_{max}) wurde aus dem Quotienten der Durchschnitts-Herzfrequenz während des Marathons (HR_m) und der maximalen Herzfrequenz (HR_{max}) errechnet. Die HR_{max} berechnete sich aus der Formel: $HR_{max} = 208 - 0,7 \times \text{Alter [Jahre]}$ (Tanaka, Monahan, and Seals 2001). Der Body Mass Index (BMI) wurde aus dem Quotient des Gewichts und dem Quadrat der Körpergröße in Metern ermittelt (kg/m^2). Der Gesamtkörperfettanteil wurde per Calipometrie bestimmt (Brozek et al. 1963). Bluthochdruck wurde definiert wie bislang offiziell berichtet (Chobanian et al. 2003). Ein erhöhtes Gesamtcholesterin wurde definiert wenn der Wert höher als 240 mg/dl war, Rauchen wurde definiert wenn innerhalb der letztem Jahre oder zum Zeitpunkt der Studie geraucht wurde.

2.4.2 Labormessungen

2.4.2.1 Blutproben

Während den Visiten 1, 2, 4 und 5 wurden den Probanden Nüchternblutproben aus der Ellenbeugevene in Rückenlage abgenommen. Nüchternheit wurde als eine mindestens 8 Stunden andauernde Nahrungskarenz vor der Blutentnahme definiert. Nur die Blutentnahme nach dem Marathon (V3) wurde in einem nicht nüchternen Zustand durchgeführt. Die Differentialblutbilder wurden von einem hämatologischen Labor durchgeführt. Hämoglobin und Hämatokrit wurden bestimmt um mittels der Methode von Dill (Dill and Costill, 1974), Plasmavolumenveränderungen zu ermitteln. IL-6 und alle anderen Dehydratationsabhängigen Konzentrationen wurden auf Veränderungen des Plasmavolumens nach der Methode von Dill und Costill korrigiert.

Die anderen Blutproben wurden in Natrium-Heparin oder EDTA Blutröhrchen zentrifugiert und das Blutplasma innerhalb einer Stunde für weitere Untersuchungen aliquotiert und innerhalb einer Stunde bei - 80°C für weitere Analysen aufbewahrt. Keine der Proben zeigte Anzeichen für eine stattgefundene Hämolyse.

2.4.2.2 IL-6

Die Bestimmung von Interleukin-6 wurde durch ein solid-phase, two-site chemilumnescent immunometric assay via Immulite[®] System (Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Erwartete Werte bei gesunden Individuen reichen von Konzentrationen unter der Detektionsgrenze bis 5,9 ng/L. Die analytische Sensitivität beträgt 2 ng/L und der Messbereich reicht bis zu 1.000 ng/L.

2.4.2.3 IL-10

Die Bestimmung von Interleukin-10 erfolgte auch durch ein solid-phase, two-site chemilumnescent immunometric assay via Immulite[®] System (Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland). Erwartete Werte bei gesunden Individuen reichen von nicht bestimmbar Konzentrationen bis 9,1 ng/L. Die analytische Sensitivität beträgt 1 ng/L, der Messbereich reicht bis zu 1.000 ng/L.

2.4.2.4 hs-CRP

Das hs-CRP wurde quantitativ mit einer Immunturbidimetrische Methode mit dem AU 2700 Analysegerät (OLYMPUS Deutschland, Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) gemessen.

Der Messbereich dieser Analyse beträgt 0,7- 800 mg/L. Der Interassay Variationskoeffizient unter Routinebedingungen beträgt 1,5% bei einer Konzentration von 13mg/L. Der Intraassay Variationskoeffizient beträgt 0,76% bei einer Konzentration von 5,7 mg/L.

Der obere Referenzwert bei gesunden Freiwilligen ist <5,0 mg/L.

2.4.2.5 TNF- α

Die Bestimmung von TNF- α wurde ebenso wie IL-6 und IL-10 durch ein solid-phase, two-site chemilumnescent immunometric assay via Immulite[®] System (Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Erwartete Werte bei gesunden Individuen reichen von nicht bestimmbar bis 8,1 ng/L. Die analytische Sensitivität beträgt 1,7 ng/L, der Messbereich reicht bis zu 1.000 ng/L.

2.4.2.6 MPO

Die Serumkonzentration von MPO wurde mittels eines Enzymimmunoassay (Immundiagnostik, Bensheim, Deutschland) gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt. Die Immunoassays benutzt die Sandwich Technik, in der 2 polyklonale Antikörper gegen separate antigene Determinanten auf dem MPO Molekül gerichtet sind. Die Proben wurden nach einer 1:40 Verdünnung mit Verdünnungspuffer gemessen. Die niedrigste Standardkonzentration des Assays beträgt 1,9 ng/ml. Die Inter-Assay-Ungenauigkeit ist 8,38% (mediane MPO= 3,06 ng/ml, Standardabweichung= 0,255 ng/ml, n= 17). Die zu erwartende MPO Serumkonzentration der gesunden Bevölkerung beträgt 340 ng/ml im Mittelwert (Standardabweichung = 176 ng/ml).

2.4.2.7 Leukozyten und Differentialblutbild

Das Differentialblutbild wurde durch die Verwendung eines Sysmex SF-3000 vollautomatisiertem Hämatologie- Analysegerätes (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) ermittelt. Zu erwartende Werte gesunder Individuen reichen von $4 - 9 \times 10^9/L$. Der Variationskoeffizient zwischen zwei Messungen unter Routinebedingungen beträgt 1,5 % bei einer Leukozytenzahl von $6,6 \times 10^9/L$.

2.5 Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulation basierte auf dem primären Endpunktkriterium: Die durch den Marathon induzierte IL-6-Veränderung zwischen den Studiengruppen. Aufgrund der erwarteten rechtsschiefen IL-6-Verteilung wurden Unterschiede in veränderten logarithmierten IL-6-Levels (relative Gruppenunterschiede) als die Basis für Interferenzstatistiken betrachtet. Aus vorherigen Publikationen wurde für die IL-6 Veränderungen ein Variationskoeffizient von 0,60 für die geplante Studienpopulation erwartet (Scharhag et al. 2005). Unter Beachtung dieser Voraussetzung und durch die Annahme, dass ein klinisch relevanter Unterschied von mindestens 20% für die IL-6 Veränderung zwischen den Studiengruppen während des Marathonrennens vorliegt, wurde eine Fallzahl von 100 Individuen pro Gruppe als erforderlich errechnet, um eine 80% Power in der statistischen Analyse des primären Endpunkts bei einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau zu erreichen. Unter Beachtung einer möglichen Drop-out-Rate von bis zu 20% mussten mindestens 250 Individuen in die Studie eingeschlossen werden, um eine entsprechende Power gewährleisten zu können.

2.6 Statistische Methoden

Statistische Analysen wurden durch den Gebrauch der PASW Statistics software (Version 18.0.2 für Windows, SPSS Inc.) und R Software version 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) ausgeführt. Der Mittelwert und die Standardabweichung für normalverteilte Daten oder der Median und Quartilsabstand (IQR) für nicht normalverteilte Daten wurden für die deskriptive Statistik angezeigt. Die Annahme einer Normalverteilung der Daten wurde durch den Gebrauch deskriptiver Methoden (Schiefe, Ausreißer und Verteilungsplots) und Interferenzstatistiken (Shapiro-Wilk-Test) verifiziert.

Das primäre Endpunktkriterium wurde statistisch durch die Verwendung des Student-T-Tests auf Mittelwertveränderungen in logarithmierten IL-6 Werten evaluiert (entsprechend einem Test der Gruppenunterschiede in Mittelwertveränderungen von IL-6). Darüber hinaus wurden ANCOVA Modelle (analysis of covariance) für die Analyse sekundärer Endpunktkriterien eingesetzt. Um Unterschiede im zeitlichen Verlauf der gemessenen Parameter auszuwerten (z.B. URTI Levels oder Gesamtleukozytenzahl) wurden generalisierte Schätzgleichungen (GEE= generalized estimation equation) verwendet. Der Ansatz der generalisierten Schätzgleichungsmodelle spiegelt adäquat die Struktur sich wiederholender Daten wieder und ermöglicht die zeitgleich ablaufende Betrachtung von Effekten, die sowohl von der Zeit als auch Intervention abhängig sind. Innerhalb der GEE Analyse wurde die Anpassung verschiedener Baseline Level betrachtet und eine geglättete spline- Funktion angewandt, um hiermit den Einfluss auf den Interventions- Effekt im zeitlichen Verlauf abschätzen zu können. Odds Ratios wurden mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) zur Verfügung gestellt.

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Prüfniveau und einer Signifikanzgrenze von 0,05 durchgeführt.

Zur Sensitivitätsanalyse wurden statistische Auswertungen der primären und sekundären Endpunkte via Full-Analysis-Set (FAS) und per protocol (PP)-Populationen durchgeführt. Den primären Outcome-Parameter betreffend, beinhaltet der FAS-Datensatz alle Teilnehmer, für die IL-6-Messungen vor und nach dem Marathon vorlagen. Für die sekundären Endpunkte schloss das FAS alle Teilnehmer ein, die einen vollständigen URTI Fragebogen vom Tag des Marathons bis zum 13. Tag nach dem Lauf aufweisen konnten. Die PP-Population wurde definiert als alle Teilnehmer, die dem FAS-Kollektiv angehörten und während der gesamten Studienzeit keine nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) nahmen und pro Tag durchschnittlich mindestens einen Liter des Studiengetränks tranken.

3 Ergebnisse

3.1 Die Studienpopulation

Es wurden insgesamt 374 Probanden auf die Eignung zur Studienteilnahme überprüft. Davon wurden 97 Teilnehmer ausgeschlossen, von denen drei Personen den Einschlusskriterien nicht gerecht werden konnten (z.B. auf Grund einer früheren Alkoholabhängigkeit), während sich die anderen 94 Teilnehmer eigenständig gegen die Studienteilnahme (z.B. auf Grund mangelnder Zeit) entschieden. Die noch übrigen 277 Probanden wurden randomisiert und entweder der Interventionsgruppe (Alkoholfreies Weißbier mit Polyphenolen, n=142) oder der Kontrollgruppe (Getränk mit gleicher Zusammensetzung exklusive Polyphenole, n=135) zugewiesen. Die Rekrutierungsphase der Studie begann am 1. Juni 2009 und endete am 1. September 2009, die 277 randomisierten Teilnehmer wurden bis zum 25. Oktober 2009 nachbeobachtet.

In der Interventionsgruppe (n=142) wurde bei 29 Sportlern ein „Loss to Follow-up“ beobachtet: 16 Läufer konnten den Marathon gar nicht erst antreten. Gründe waren bei acht Sportlern eine Atemwegsinfektion, bei vier Sportlern eine orthopädische Verletzung und weitere vier konnten aus persönlichen Gründen nicht teilnehmen. Von den 29 Sportlern beendeten elf den Lauf nicht, weitere zwei konnten aus nicht zu erwartenden, persönlichen Verpflichtungen nicht an den Visiten 4 und/oder 5 teilnehmen.

Somit standen 113 Teilnehmer zur FAS Auswertung zur Verfügung. Die Analyse der per protocol Population erfolgte an 58 Studienteilnehmern. Die Differenz von 55 entstand, da 21 Probanden NSAR zu sich nahmen, weitere 23 ihre Fragebögen bezüglich NSAR Einnahme nur unvollständig ausfüllten (und somit vorsorglich ausgeschlossen wurden, um eventuell mögliche Beeinflussungen auszuschließen) und die restlichen 19 entweder eine zu geringe Aufnahme des Studiengetränks oder ein inkomplettes Trinktagebuch aufwiesen.

In der Kontrollgruppe (n=135) wurde bei 26 Sportlern ein „Loss to Follow-up“ beobachtet: Dabei konnten zwölf Läufer den Marathon gar nicht erst antreten. Die Gründe hierfür waren Atemwegsinfektionen und orthopädische Verletzungen bei je vier Teilnehmern sowie Lyme Borreliose, starke orthostatische Dysregulation bei der Blutentnahme, allergische Reaktion nach Insektenstich und Erstdiagnose eines Morbus Crohns bei je einem Teilnehmer. Vier Läufer beendeten den Marathon nicht, weitere drei liefen auf Grund von gastrointestinalen Beschwerden nur diskontinuierlich mit Unterbrechungen und sieben konnten aus unerwarteten persönlichen Zeitgründen nicht an den Visiten 4 und/oder 5 teilnehmen.

Somit standen 109 Teilnehmer zur FAS Auswertung zur Verfügung. Die Analyse der per protocol Population erfolgte an 46 Studienteilnehmern. Die Differenz von 63 entstand, da 15 Probanden NSAR einnahmen, 22 ihre Fragebögen bezüglich der NSAR Einnahme nur unvollständig dokumentierten und die restlichen 13 Probanden entweder eine zu geringe Trinkmenge des Studiengetränks oder ein nicht vollständiges Trinktagebuch aufwiesen. Abbildung 1 stellt das Vorgenannte in Form eines Fluss- Diagramms dar.

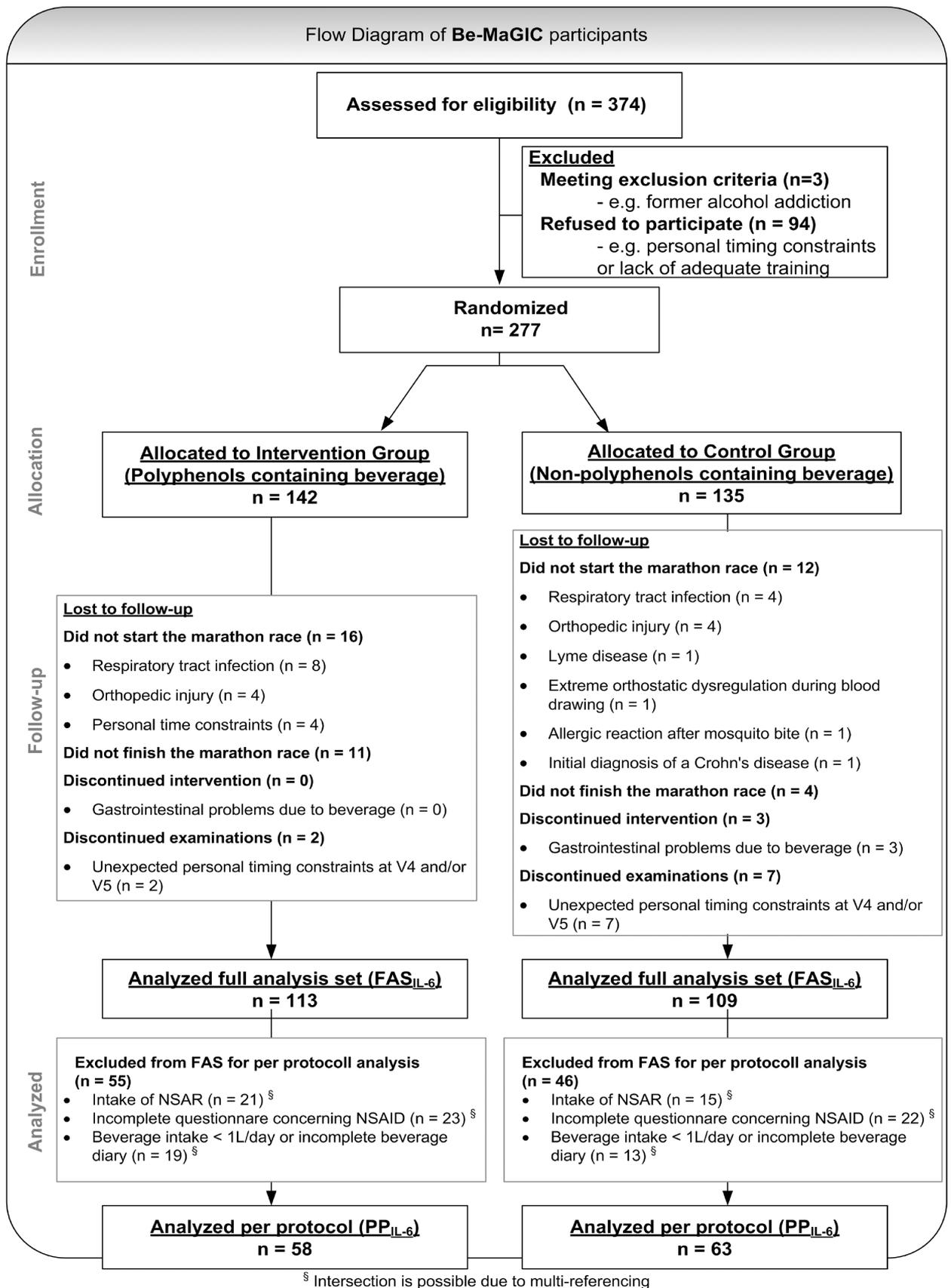


Abbildung 4: Fluss Diagramm Be-MaGIC Studie

Die Basis-Charakteristika wurden in fünf Untergruppen unterteilt und jeweils getrennt für das Gesamtkollektiv (alle randomisierten Personen), für die FAS- und für die PP- Populationen der Interventions- und Kontrollgruppe erfasst. Zu den fünf Untergruppen zählte die Menge der Flüssigkeitsaufnahme, sowohl des Studiengetränks, als auch anderer Getränke sowie anthropometrische Daten, wie Alter, Body Mass Index (BMI), Gesamtkörperfettanteil, systolischer und diastolischer Blutdruck. Darüber hinaus wurden die für den München Marathon benötigte Laufzeit, die bisher minimal und maximal benötigte Zielzeit vorheriger Marathonrennen, die durchschnittliche Herzfrequenz (Hf) während des Laufs und als Maß für die Belastungsintensität während des Marathon-Rennens der Anteil der durchschnittlichen Herzfrequenz während des Laufs an der errechneten maximalen Herzfrequenz unter dem weiteren Unterpunkt Marathonrennen zusammengefasst. Zusätzlich wurden Daten der Trainingshistorie sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren erfasst. Dazu zählten zum einen die Trainingsdistanz pro Woche abgeleiteter Kilometer während der letzten zehn Wochen vor dem Marathon sowie bisher zu Ende gelaufene Marathonrennen, als auch die Faktoren Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, eine Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin ≥ 240 mg/dl), ein arterieller Hypertonus (RRsys > 140 mmHg oder RRdia > 90 mmHg) und der Status Raucher bzw. Ex-Raucher.

Bei der Erfassung der Basis-Charakteristika der Gesamt-Kohorte (n=277) konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden:

Die Flüssigkeitsaufnahme des Studiengetränks in der Interventionsgruppe umfasste 1.15 ± 0.24 Liter pro Tag und die anderer Getränke 1.44 ± 0.77 Liter pro Tag. In der Kontrollgruppe umfasste sie 1.23 ± 0.29 Liter pro Tag für das Studiengetränk und 1.56 ± 0.83 Liter pro Tag für alle restlichen Getränke. Das Alter (Median und Interquartilsabstände) der Interventionsgruppe lag bei 42 (35 – 49), der BMI umfasste 23.4 ± 2.1 kg/m², das Gesamtkörperfett 15.1 ± 4.0 % und der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck $125 \pm 12 / 81 \pm 8$ mmHg. In der Kontrollgruppe lag das Medianalter bei 42 (36 – 49), der BMI bei 23.9 ± 2.1 kg/m², das Gesamtkörperfett bei 14.8 ± 4.3 % und der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck bei $124 \pm 12 / 81 \pm 8$ mmHg.

Was den Marathonlauf selber betraf, wurden in der Interventionsgruppe folgende Werte erfasst: Die Zielzeit des Laufs war $3:51:40 \pm 0:30:22$ (h:mm:ss), Zeiten bereits absolvierter

Marathonrennen lagen bei 2:53:50 für die minimal benötigte Zeit und 5:14:28 für die maximal benötigte Zielzeit. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 156 ± 11 Schläge/Minute, der Anteil der durchschnittlichen Hf an der errechneten maximalen Herzfrequenz war $89.1 \pm 4.9\%$. In der Kontrollgruppe wurden folgende Ergebnisse evaluiert: Die Zielzeit des Laufs war $3:51:39 \pm 0:31:14$ (h:mm:ss), Zeiten bereits absolvierter Marathonrennen lagen bei 2:51:01 für die minimal benötigte Zeit und 5:25:40 für die maximal benötigte Zielzeit. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 157 ± 10 Schläge/Minute, der Anteil der durchschnittlichen Hf an der errechneten maximalen Herzfrequenz war $89.7 \pm 4.3\%$. Die Interventionsgruppe wies eine gelaufene Trainingsdistanz von 52.0 ± 19.8 km in den zehn Wochen vor dem Rennen sowie 3 (1 – 7) zu Ende gelaufene Marathons auf, während in der Kontrollgruppe eine Trainingsdistanz von 51.1 ± 21.9 km und eine Anzahl von 3 (1 – 6) Marathons absolviert wurde. Die kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben folgende Resultate: In beiden Gruppen kein Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (0%), 52% positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Interventions- und 43% in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wiesen 14% der Sportler eine Hypercholesterinämie und 10% einen arteriellen Hypertonus auf, 4% zeigten sich als Raucher und lediglich 1% waren ehemalige Raucher, während in der Kontrollgruppe 18% an einer Hypercholesterinämie und 12% an einem arteriellen Hypertonus litten. 3% erwiesen sich als Raucher und weitere 3% gaben an, früher einmal geraucht zu haben.

Bei der Erfassung der Basis Charakteristika der FAS sowie der PP- Populationen konnten zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen, wie auch im Gesamtkollektiv, weder relevante klinische, noch signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 2 fasst die Basis-Charakteristika der Gesamt-Kohorte, der FAS und der PP-Populationen zusammen.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte, der FAS- und der PP-Populationen

	Gesamtkollektiv (n=277)		FAS _{IL-6} (n = 222)		Per protocol _{IL-6} (n = 121)	
	Intervention (n = 142)	Kontrolle (n = 135)	Intervention (n = 113)	Kontrolle (n = 109)	Intervention (n = 58)	Kontrolle (n = 63)
Flüssigkeits- einnahme						
Studiengetränk (L/d)	1,15 ± 0,24	1,23 ± 0,29	1,16 ± 0,23	1,25 ± 0,27	1,22 ± 0,16	1,28 ± 0,26
Andere Getränke (L/d)	1,44 ± 0,77	1,56 ± 0,83	1,44 ± 0,80	1,59 ± 0,86	1,49 ± 0,83	1,72 ± 0,93
Anthropometrie						
Alter (Jahre) (median (IQR))	42 (35 – 49)	42 (36 – 49)	42 (36 – 49)	42 (35 – 49)	44 (36 – 51)	42 (35 – 49)
Body Mass Index (kg/m ²)	23,4 ± 2,1	23,9 ± 2,1	23,3 ± 2,1	24,0 ± 2,2	23,4 ± 2,1	23,8 ± 2,1
Gesamtkörperfett (%)	15,1 ± 4,0	14,8 ± 4,3	14,8 ± 3,9	14,9 ± 4,4	15,5 ± 4,0	14,6 ± 4,5
Mittlerer Blutdruck Systolisch/ diastolisch (mmHg)	125 ± 12 / 81 ± 8	124 ± 12 / 81 ± 8	125 ± 11 / 81 ± 8	125 ± 12 / 82 ± 8	126 ± 11 / 82 ± 7	127 ± 12 / 83 ± 7
Marathonlauf						
Marathonzeit (h:mm:ss)	3:51:40 ± 0:30:22	3:51:39 ± 0:31:14	3:50:13 ± 0:29:33	3:51:22 ± 0:32:02	3:43:19 ± 0:24:20	3:49:18 ± 0:32:24
Min/Max Laufzeit (h:mm:ss)	2:53:50 / 5:14:28	2:51:01 / 5:25:40	2:53:50 / 5:14:28	02:51:01 / 5:25:40	2:53:50 / 4:42:34	2:51:01 / 5:25:40
Mittlere Herzfrequenz während des Laufs (bpm)	156 ± 11	157 ± 10	156 ± 10	157 ± 10	156 ± 11	156 ± 11
HR _M / calculated HR _{max} (%)	89,1 ± 4,9	89,7 ± 4,3	89,1 ± 5,0	89,9 ± 4,3	89,1 ± 4,5	89,6 ± 4,7

Trainings-historie						
Trainingsdistanz pro Woche während der 10 letzten Wochen vor dem Rennen (km)	52,0 ± 19,8	51,1 ± 21,9	50,5 ± 19,8	51,7 ± 22,2	49,7 ± 18,2	53,6 ± 22,4
Bisherige erfolgreiche Marathonläufe (median (IQR))	3 (1 – 7)	3 (1 – 6)	3 (1 – 7)	2 (1 – 6)	4 (1 – 7)	3 (1 – 7)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (%)						
Diabetes mellitus (Typ I oder II)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Positive Familienanamnese für CVD	52%	43%	52%	44%	57%	46%
Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin \geq 240 mg/dl)	14%	18%	10%	18%	12%	14%
Hypertension (RRsys $>$ 140mmHg or RRdia $>$ 90mmHg)	10%	12%	9%	12%	9%	16%
Raucher/ Ex-Raucher	4% / 1%	3% / 3%	3% / 1%	3% / 2%	4% / 0%	4% / 2%

Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (IQR)

3.2 Primärer Endpunkt

IL-6 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5

Direkt nach dem Marathonrennen (V3) kam es in der PP-Population zu einem signifikant niedrigeren IL-6 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 23,9 (15,9 – 38,7) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 31,6 (18,5 – 53,3) ng/L, (p = 0,03). In den Visiten V1, V2, V4 und V5 konnten keine relevanten Unterschiede der IL-6 Plasma Level festgestellt werden.

Table 3: IL-6 – PP-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	2,00 (2,00 – 2,00)	2,00 (2,00 – 2,00)	0,424
Visite 2 (V2)	2,11 (2,05 – 2,25)	2,05 (1,97 – 2,19)	0,086
Visite 3 (V3)	23,9 (15,9 – 38,7)	31,6 (18,5 – 53,3)	0,03
Visite 4 (V4)	2,14 (2,03 – 2,31)	2,33 (2,15 – 2,37)	0,046
Visite 5 (V5)	2,11 (2,02 – 2,20)	2,15 (2,06 – 2,28)	0,067

Darstellung: Median (IQR), p-Wert

Die Resultate der FAS-Population zeigten keine relevanten klinischen Unterschiede zur PP-Population. Es zeigte sich in der Tendenz ein niedrigerer IL-6 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 26,2 (19,2 – 40,6) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 31,4 (20,5 – 46,7) ng/L, (p = 0,09)) direkt nach dem Marathonrennen (V3), der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 4: IL-6 –FAS-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	2,00 (2,00 – 2,00)	2,00 (2,00 – 2,00)	0,532
Visite 2 (V2)	2,10 (1,98 – 2,23)	2,04 (1,95 – 2,16)	0,096
Visite 3 (V3)	26,2 (19,2 – 40,6)	31,4 (20,5 – 46,7)	0,090
Visite 4 (V4)	2,23 (2,07 – 2,35)	2,26 (2,15 – 2,39)	0,083
Visite 5 (V5)	2,11 (2,02 – 2,23)	2,17 (2,09 – 2,30)	0,025

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die folgenden Abbildungen stellen die IL-6 Werte der PP Interventions- und PP Kontrollgruppe sowie der FAS- Gruppen zu den Visiten V1, V2 , V3 , V4 und V5 dar:

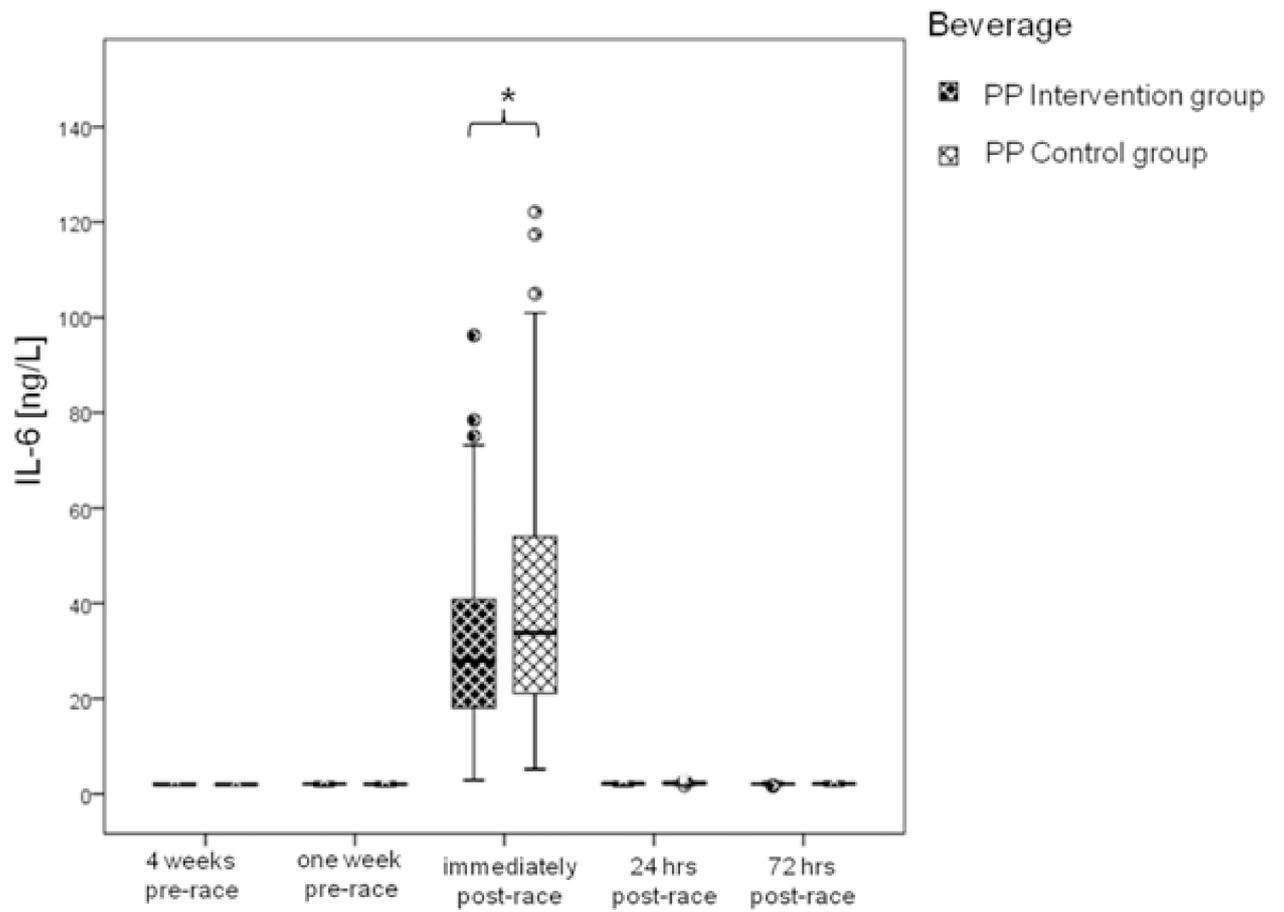


Abbildung 5: Darstellung der Interleukin-6 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der PP-Population zu allen Visiten V1-V5

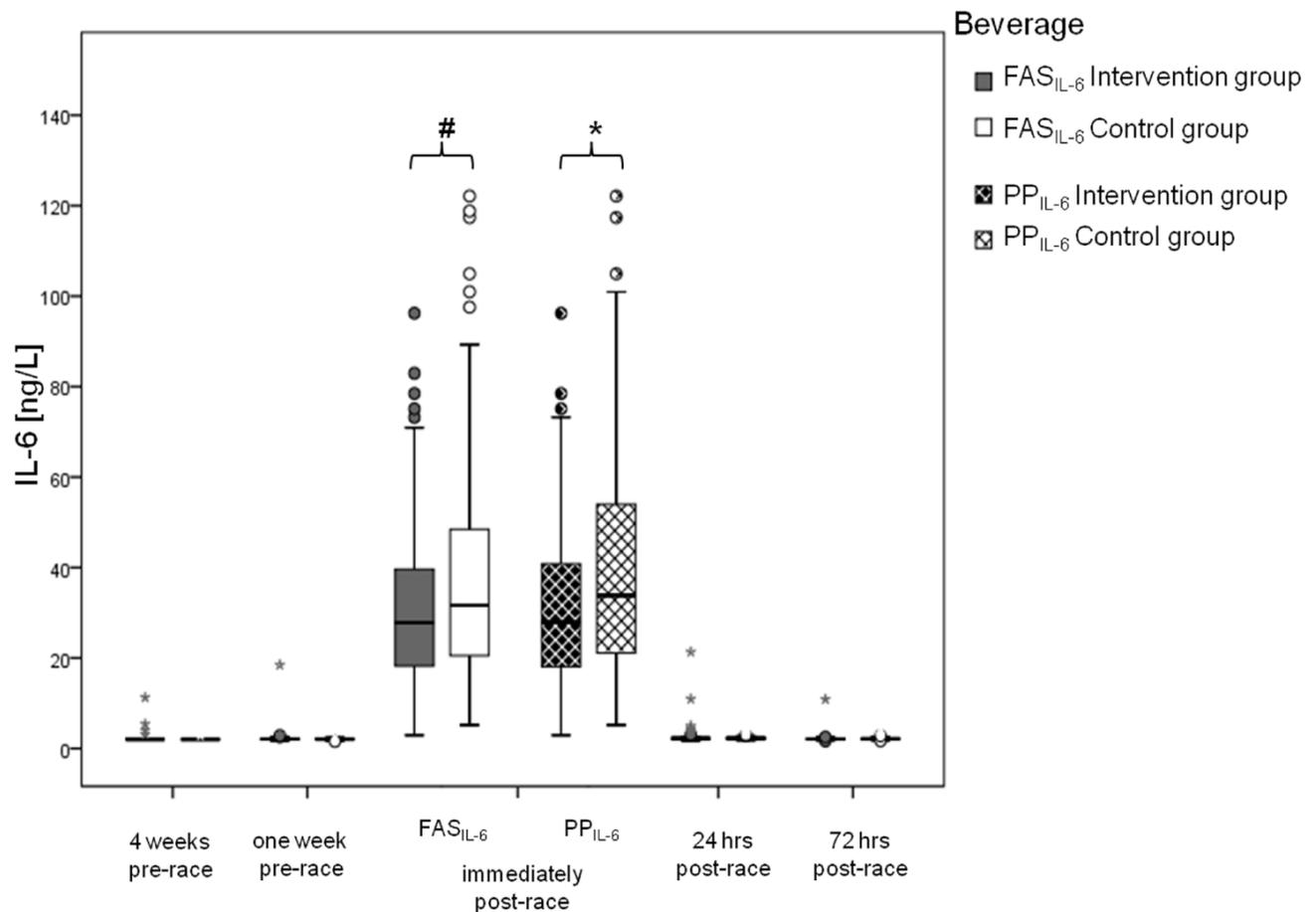


Abbildung 6: Darstellung der Interleukin-6 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der FAS-Population zu allen Visiten V1-V5

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 IL-10 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen

Visiten V1-V5

Direkt nach dem Marathonrennen (V3) zeigte sich in der PP-Population in der Tendenz ein größerer IL-10 Anstieg in der Kontrollgruppe (Median (IQR): 28,2 (10,6 – 67,4) ng/L) im Vergleich zu der Interventionsgruppe (Median (IQR): 21,7 (5,41 – 47,4), ($p = 0,215$), welcher jedoch nicht signifikant unterschiedlich war.

In der Visite V2 zeigte sich ein signifikant größerer IL-10 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 5,28 (5,12 – 5,51) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 5,09 (4,90 – 5,40) ng/L, $p = 0,038$).

In der Visite V4 zeigte sich ein signifikant niedrigerer IL-10 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 5,35 (5,08 – 5,67) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 5,38 (5,16 – 5,66) ng/L, (p = 0,02)).

In den Visiten V1 und V5 konnten keine klinisch relevanten Unterschiede der IL-10 Plasma Level ausgemacht werden.

Tabelle 5: IL-10 – PP-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	5,00 (5,00 – 5,00)	5,00 (5,00 – 5,00)	1,00
Visite 2 (V2)	5,28 (5,12 – 5,51)	5,09 (4,90 – 5,40)	0,038
Visite 3 (V3)	21,7 (5,41 – 47,4)	28,2 (10,6 – 67,4)	0,215
Visite 4 (V4)	5,35 (5,08 – 5,67)	5,58 (5,37 – 5,85)	0,02
Visite 5 (V5)	5,27 (5,04 – 5,51)	5,38 (5,16 – 5,66)	0,089

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Resultate der FAS-Population in V1 und V3 ergaben keine relevanten klinischen Unterschiede zur PP- Population.

In der Visite V2 zeigte sich ein signifikant größerer IL-10 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 5,25 (4,96 – 5,51) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 5,10 (4,85 – 5,38) ng/L, p = 0,046)) . In der Visite V4 zeigte sich ein signifikant niedrigerer IL-10 Anstieg in der Interventionsgruppe (Median (IQR): 5,49 (5,18 – 5,77) ng/L) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 5,65 (5,38 – 5,84) ng/L, p = 0,035)), ebenso in der Visite V5 (Interventionsgruppe (Median (IQR): 5,28 (5,05 – 5,57) ng/L vs Kontrollgruppe Median (IQR): 5,41 (5,20 – 5,74) ng/L, p = 0,039)).

Tabelle 6: IL-10 – FAS-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	5,00 (5,00 – 5,00)	5,00 (5,00 – 5,00)	0,325
Visite 2 (V2)	5,25 (4,96 – 5,51)	5,10 (4,85 – 5,38)	0,046
Visite 3 (V3)	21,3 (6,91 – 42,1)	23,2 (8,55 – 53,6)	0,366
Visite 4 (V4)	5,49 (5,18 – 5,77)	5,65 (5,38 – 5,84)	0,035
Visite 5 (V5)	5,28 (5,05 – 5,57)	5,41 (5,20 – 5,74)	0,039

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die folgenden Abbildungen stellen die IL-10 Werte der PP Interventions- und PP Kontrollgruppe sowie der FAS- Gruppen zu den Visiten V1, V2, V3, V4 und V5 dar:

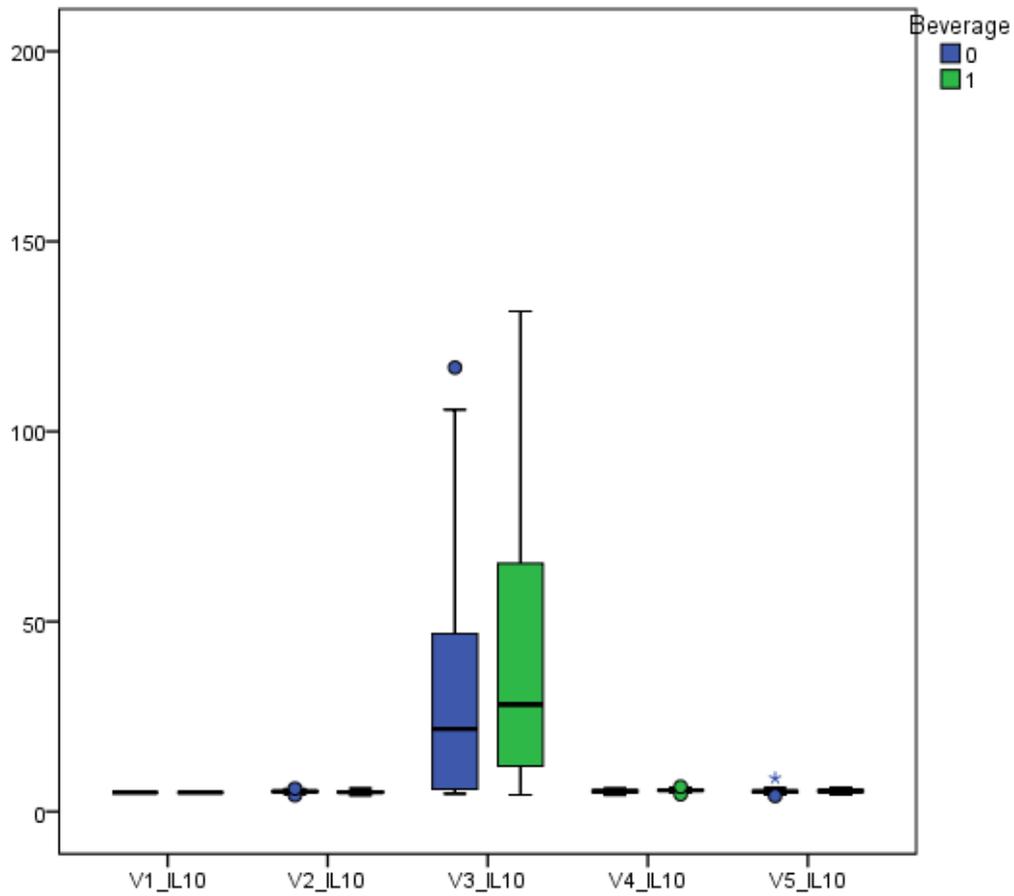


Abbildung 7: Darstellung der Interleukin-10 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der PP-Population zu allen Visiten V1-V5 in ng/L
 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

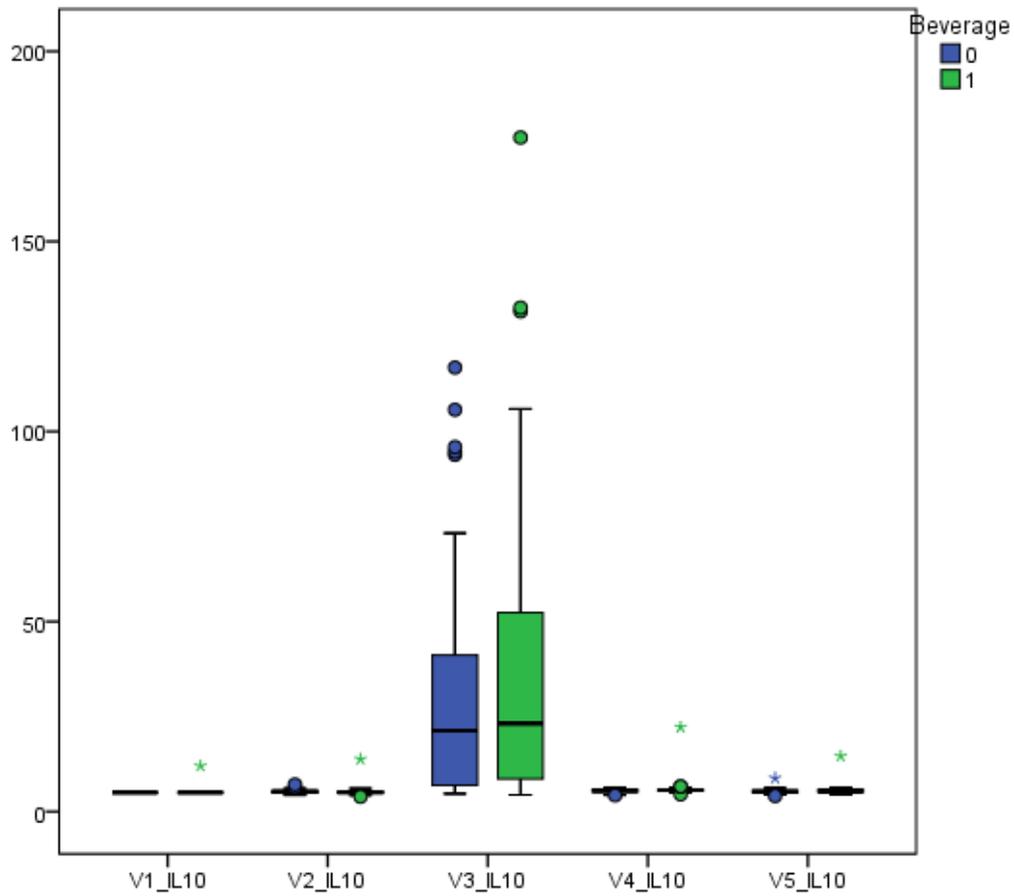


Abbildung 8: Darstellung der Interleukin-10 Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der FAS-Population zu allen Visiten V1-V5 in ng/L
 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

3.3.2 hsCRP Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen

Visiten V1-V5

24 Stunden nach dem Marathonlauf (V4) zeigte sich in der PP-Population in der Tendenz ein niedrigerer hsCRP- Anstieg in der Interventions- (Median (IQR): 1,01 (0,67 – 1,79) mg/dl) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median (IQR): 1,15 (0,71 – 2,18) mg/dl, (p = 0,305)), der nicht signifikant war. Insgesamt zeigte sich in der Visite V4 sowohl in der Interventions- als auch Kontrollgruppe ein etwa zehnfach höherer Anstieg der hsCRP Werte, welche sich in V5 wieder rückläufig zeigten.

In den Visiten V1, V2, V3 und V5 konnten keine klinisch relevanten Unterschiede der hsCRP Plasma Level ausgemacht werden.

Tabelle 7: hsCRP – PP-Population

	Interventionsgruppe (mg/L)	Kontrollgruppe (mg/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	0,13 (0,07 – 0,21)	0,13 (0,08 – 1,90)	0,894
Visite 2 (V2)	0,06 (0,03 – 0,14)	0,05 (0,04 – 0,09)	0,840
Visite 3 (V3)	0,05 (0,02 – 0,10)	0,03 (0,27 – 0,83)	0,601
Visite 4 (V4)	1,01 (0,67 – 1,79)	1,15 (0,71 – 2,18)	0,305
Visite 5 (V5)	0,35 (0,22 – 0,44)	0,37 (0,24 – 0,62)	0,203

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Resultate der FAS-Population zeigten keine relevanten klinischen Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 8: hsCRP – FAS-Population

	Interventionsgruppe (mg/L)	Kontrollgruppe (mg/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	0,12 (0,06 – 0,18)	0,13 (0,07 – 0,18)	0,845
Visite 2 (V2)	0,06 (0,03 – 0,11)	0,05 (0,03 – 0,10)	0,466
Visite 3 (V3)	0,07 (0,02 – 0,14)	0,04 (0,02 – 0,77)	0,120
Visite 4 (V4)	1,03 (0,76 – 1,85)	1,20 (0,79 – 2,16)	0,396
Visite 5 (V5)	0,36 (0,22 – 0,49)	0,37 (0,25 – 0,60)	0,479

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die folgenden Abbildungen stellen die hsCRP Werte der PP Interventions- und PP Kontrollgruppe sowie der FAS- Gruppen zu den Visiten V1, V2, V3, V4 und V5 dar:

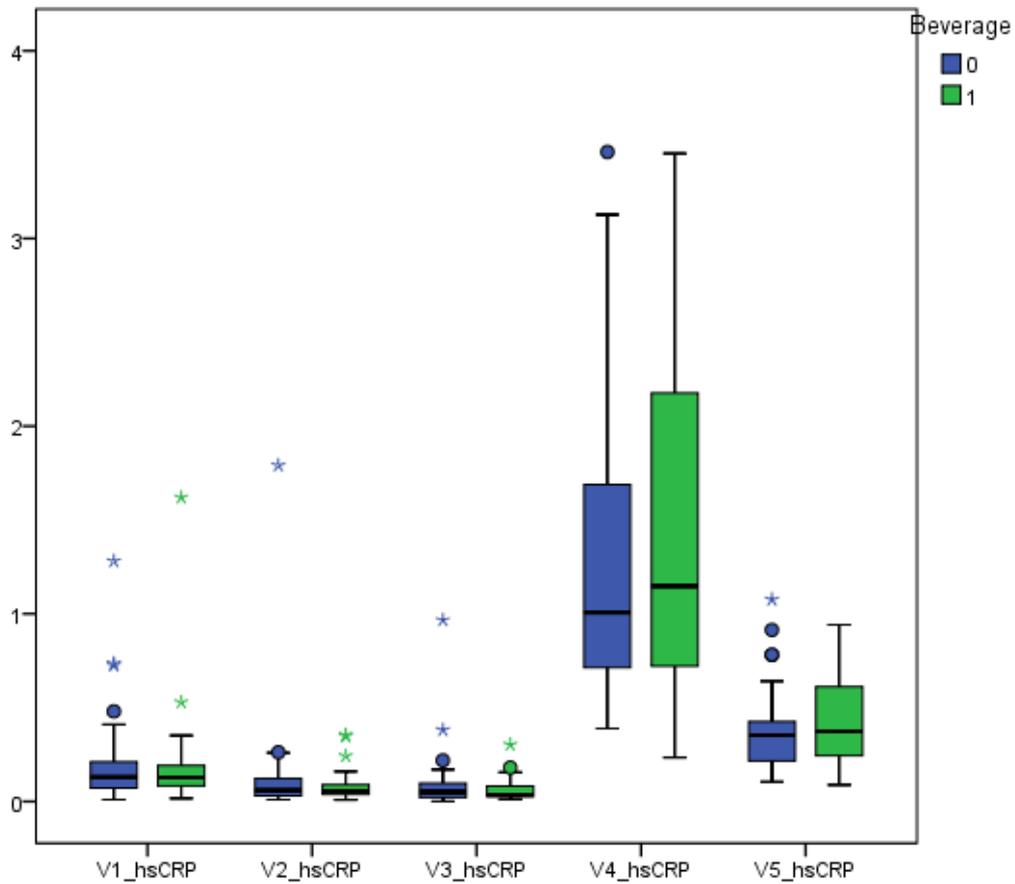


Abbildung 9: Darstellung der hsCRP Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der PP-Population zu allen Visiten V1-V5 in mg/dl
 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

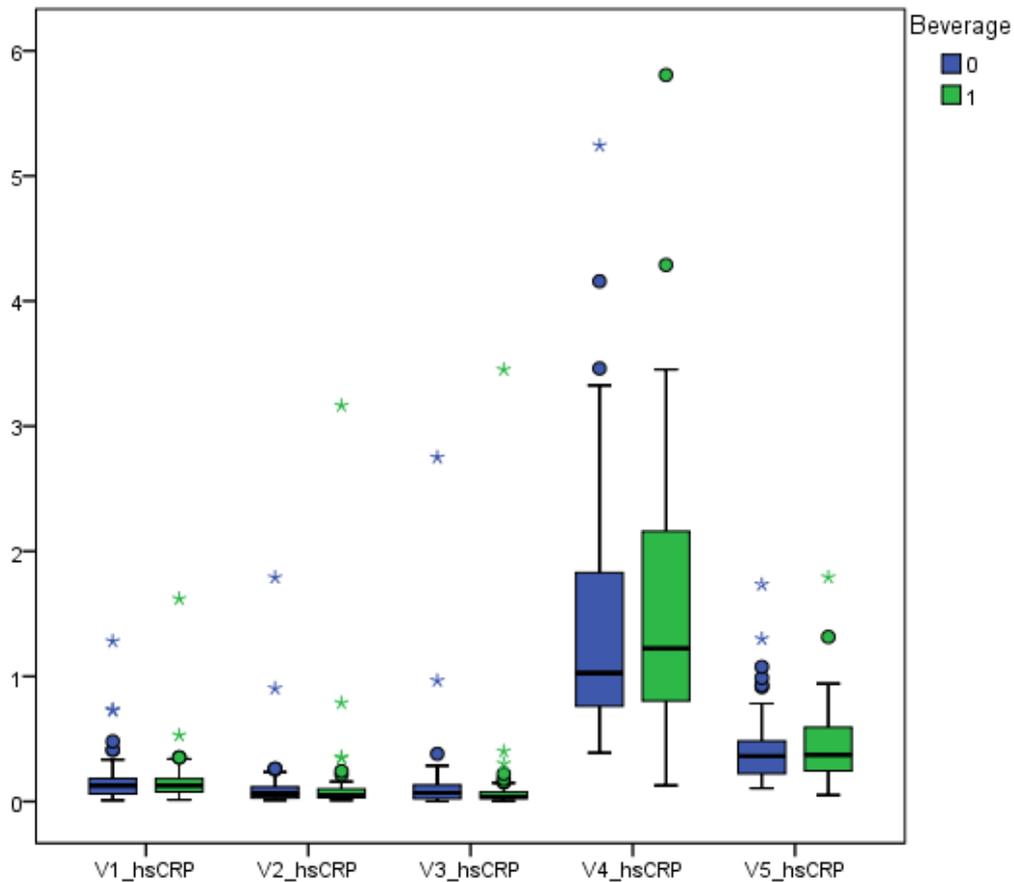


Abbildung 10: Darstellung der hsCRP Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der FAS-Population zu allen Visiten V1-V5 in mg/dl
 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

3.3.3 TNF- α Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5

In der PP-Population zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg der TNF- α Werte zu den Visiten V1 & V2 vor dem Marathonlauf bis unmittelbar nach dem Rennen in V3, die sich 24 h nach dem Marathonlauf noch etwas höher als die Ausgangswerte zeigten und 72 h nach dem Wettkampf wieder in den Bereich des Ausgangsniveaus sanken. Der Unterschied der Konzentrationswerte der Interventionsgruppe (Median (IQR): 10,1 (8,52 – 12,4) ng/L) war im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median (IQR): 9,99 (9,24 – 12,0) ng/L) in V3 weder

signifikant ($p = 0,876$), noch klinisch relevant. Auch in den Visiten V1, V2, V4 und V5 konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 9: TNF- α – PP-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	8,00 (6,80 – 10,2)	8,30 (6,70 – 9,20)	0,497
Visite 2 (V2)	9,04 (7,08 – 10,3)	7,83 (6,52 – 9,41)	0,094
Visite 3 (V3)	10,1 (8,52 – 12,4)	9,99 (9,24 – 12,0)	0,876
Visite 4 (V4)	9,02 (7,62 – 10,4)	9,04 (7,59 – 10,3)	0,940
Visite 5 (V5)	8,19 (7,15 – 9,60)	7,98 (7,00 – 9,10)	0,460

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Ergebnisse der FAS- Population zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 10: TNF- α – FAS-Population

	Interventionsgruppe (ng/L)	Kontrollgruppe (ng/L)	p-Wert
Visite 1 (V1)	8,40 (7,08 – 9,65)	8,20 (6,70 – 9,30)	0,208
Visite 2 (V2)	8,95 (7,09 – 10,8)	7,80 (6,34 – 9,36)	0,05
Visite 3 (V3)	11,1 (9,15 – 13,3)	10,2 (9,08 – 11,6)	0,226
Visite 4 (V4)	9,53 (7,82 – 11,0)	9,01 (7,80 – 10,3)	0,283
Visite 5 (V5)	8,42 (7,42 – 9,92)	8,15 (7,02 – 9,09)	0,258

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die folgenden Abbildungen stellen die TNF- α Werte der PP Interventions- und PP Kontrollgruppe sowie der FAS- Gruppen zu den Visiten V1, V2, V3, V4 und V5 dar:

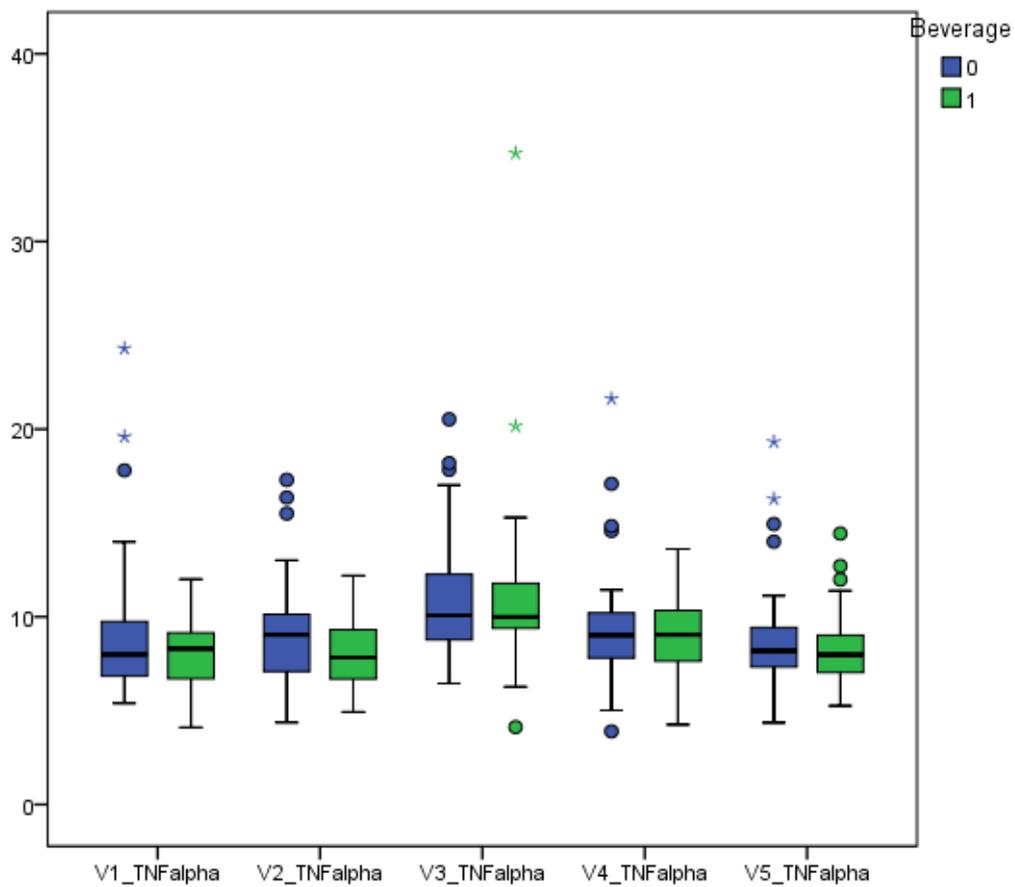


Abbildung 11: Darstellung der TNF- α Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der PP-Population zu allen Visiten V1-V5 in ng/L
 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

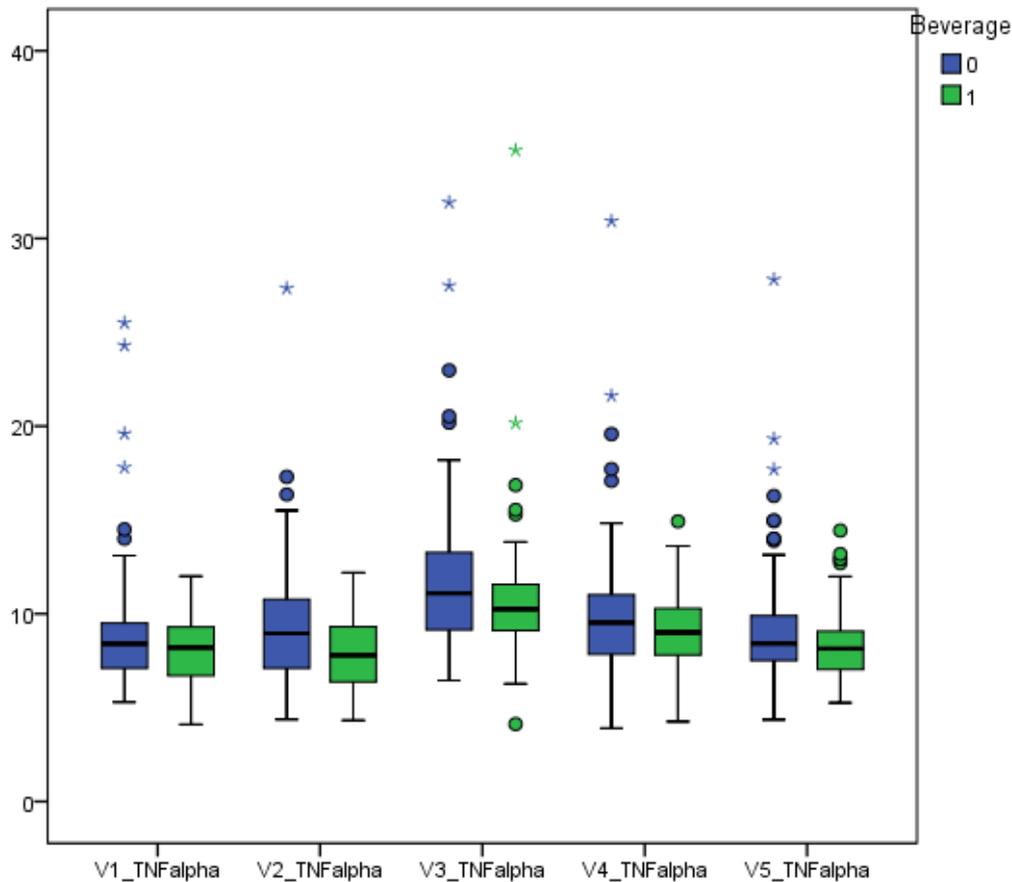


Abbildung 12: Darstellung der TNF- α Werte der Interventions- und Kontrollgruppe der FAS-Population zu allen Visiten V1-V5 in ng/L
0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe

3.3.4 MPO Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5

Sowohl in der Interventions- als auch Kontrollgruppe der PP-Population stiegen die MPO Werte im Verlauf an und erreichten ihr Maximum direkt nach dem Marathonlauf in V3 an (Interventionsgruppe: (Median (IQR): 226 (144 – 364) ng/ml; Kontrollgruppe: (Median (IQR): 217 (136 – 314) ng/ml), während die Parameter in V4 und V5 wieder abnahmen. Zwischen den Gruppen gab es in allen fünf Visiten V1-V5 keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11: MPO – PP-Population

	Interventionsgruppe (ng/ml)	Kontrollgruppe (ng/ml)	p-Wert
Visite 1 (V1)	93,5 (44,5 – 197)	89,8 (52,5 – 168)	0,914
Visite 2 (V2)	129 (73,4 – 189)	111 (73,9 – 158)	0,348
Visite 3 (V3)	226 (144 – 364)	217 (136 – 314)	0,641
Visite 4 (V4)	177 (124 – 255)	170 (94,9 – 224)	0,281
Visite 5 (V5)	151 (98,7 – 218)	129 (81,1 – 184)	0,393

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Ergebnisse der FAS- Population zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 12: MPO – FAS-Population

	Interventionsgruppe (ng/ml)	Kontrollgruppe (ng/ml)	p-Wert
Visite 1 (V1)	96,4 (62,8 – 164)	97,2 (47,9 – 171)	0,692
Visite 2 (V2)	139 (88,1 – 193)	111 (76,4 – 164)	0,069
Visite 3 (V3)	229 (147 – 356)	223 (155 – 307)	0,507
Visite 4 (V4)	213 (138 – 254)	171 (109 – 230)	0,049
Visite 5 (V5)	156 (105 – 215)	136 (81 – 210)	0,296

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

3.3.5 Werte der Gesamtleukozyten, Neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten der Interventions- und Kontrollgruppe zu allen Visiten V1-V5

Die Gesamtanzahl der Leukozyten befand sie zu Beginn der Studie in der PP-Population sowohl in V1 (Interventionsgruppe: (Median (IQR): 4,79 (4,33 – 5,44) x 10⁹/L; Kontrollgruppe: (Median (IQR): 5,08 (4,61 – 5,81) x 10⁹/L) als auch V2 : (Median (IQR): 5,24 (4,56 – 5,82)x 10⁹/L; Kontrollgruppe: (Median (IQR): 5,41 (4,64 – 6,19) x 10⁹/L) im Normbereich. Direkt nach dem Marathonlauf (V3) kam es sowohl in der Interventions- (Median (IQR): 13,6 (11,1 – 16,3) x 10⁹/L) als auch in der Kontrollgruppe (Median (IQR): 14,4 (12,7 – 18,0) x 10⁹/L) zu einer Leukozytose. Hierbei zeigten sich für V3 als auch V4 geringere Werte in der Interventions- verglichen mit der Kontroll-Gruppe (V3: Median (IQR): 13,6 (11,1 – 16,3) x 10⁹/L vs. Median (IQR): 14,4 (12,7 – 18,0) x 10⁹/L, p= 0,02), (V4: Median (IQR): 6,80 (5,47 – 7,87) x 10⁹/L vs. Median (IQR): 7,57 (6,37 – 9,03) x 10⁹/L, p= 0,019)). Bei Analyse der post-Belastungsphase mittels GEE zeigte sich ein insgesamt 20 %

geringerer Leukozytenanstieg bzw. schnellerer Abfall in der Interventionsgruppe verglichen zu der Kontrollgruppe in V3 und V4 ($p = 0,02$), 72 h nach dem Lauf (V5) erreichten die Werte annähernd ihre Ausgangskonzentration (Interventionsgruppe: (Median (IQR): $5,31 (4,45 - 5,98) \times 10^9/L$; Kontrollgruppe: (Median (IQR): $5,57 (5,18 - 6,25) \times 10^9/L$)). Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand zu den Visiten V3 (Median (IQR): $13,6 (11,1 - 16,3) \times 10^9/L$ vs. Median (IQR): $14,4 (12,7 - 18,0) \times 10^9/L$, $p = 0,02$), V4 (Median (IQR): $6,80 (5,47 - 7,87) \times 10^9/L$ vs. Median (IQR): $7,57 (6,37 - 9,03) \times 10^9/L$, $p = 0,019$) und V5 (Median (IQR): $5,31 (4,45 - 5,98) \times 10^9/L$ vs. (Median (IQR): $5,57 (5,18 - 6,25) \times 10^9/L$, $p = 0,015$)).

Tabelle 13: Gesamtleukozyten – PP-Population

	Interventionsgruppe x 10⁹/L	Kontrollgruppe x 10⁹/L	p-Wert
Visite 1 (V1)	4,79 (4,33 – 5,44)	5,08 (4,61 – 5,81)	0,140
Visite 2 (V2)	5,24 (4,56 – 5,82)	5,41 (4,64 – 6,19)	0,293
Visite 3 (V3)	13,6 (11,1 – 16,3)	14,4 (12,7 – 18,0)	0,02
Visite 4 (V4)	6,80 (5,47 – 7,87)	7,57 (6,37 – 9,03)	0,019
Visite 5 (V5)	5,31 (4,45 – 5,98)	5,57 (5,18 – 6,25)	0,015

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Ergebnisse der FAS- Population zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 14: Gesamtleukozyten – FAS-Population

	Interventionsgruppe x 10 ⁹ /L	Kontrollgruppe x 10 ⁹ /L	p-Wert
Visite 1 (V1)	4,95 (4,36 – 5,96)	5,21 (4,57 – 5,88)	0,335
Visite 2 (V2)	5,25 (4,63 – 6,54)	5,50 (4,63 – 6,31)	0,617
Visite 3 (V3)	13,8 (11,3 – 16,3)	14,6 (12,9 – 17,8)	0,079
Visite 4 (V4)	7,2 (6,18 – 8,06)	7,76 (6,59 – 9,09)	0,013
Visite 5 (V5)	5,44 (4,62 – 6,45)	5,69 (5,18 – 6,38)	0,103

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die folgenden Abbildungen stellen die Gesamtleukozytenkonzentrationen der PP Interventions- und PP Kontrollgruppe sowie der FAS- Gruppen zu den Visiten V1, V2, V3, V4 und V5 dar:

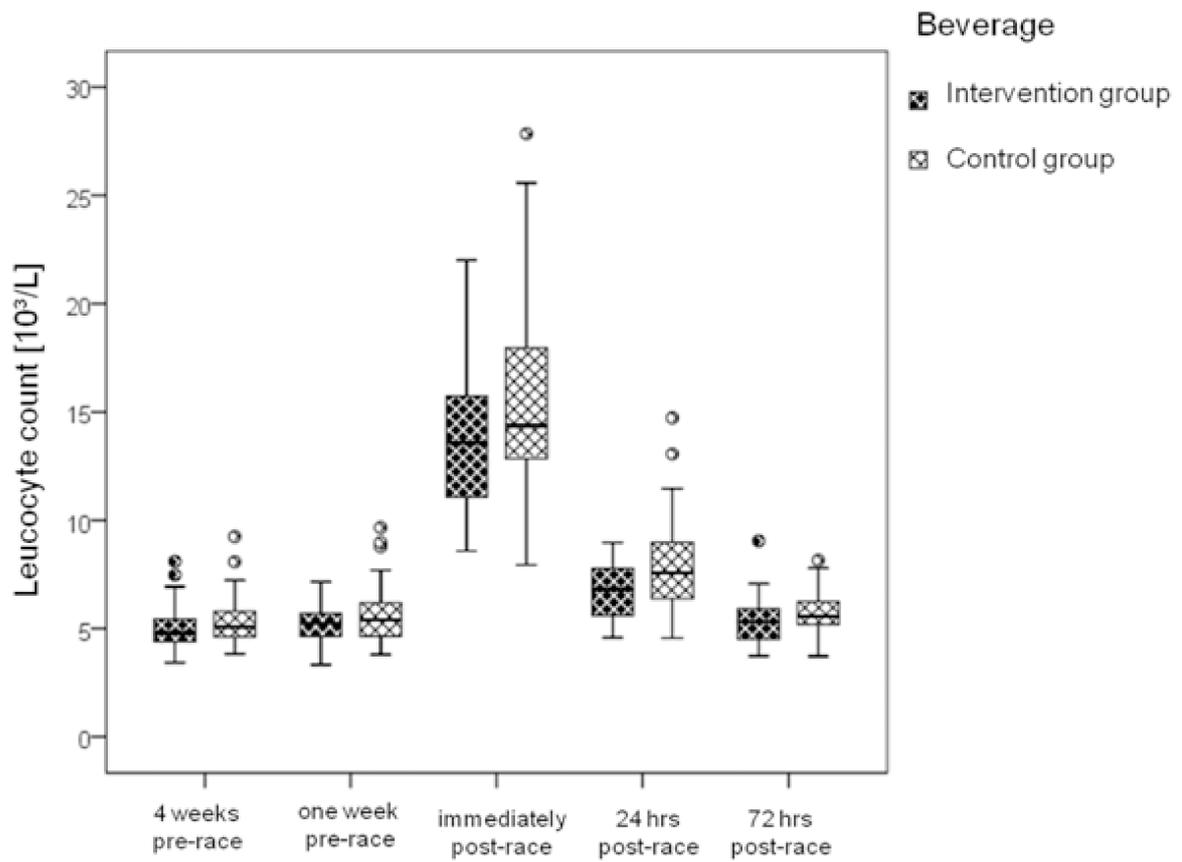


Abbildung 13: Darstellung der Gesamtleukozytenkonzentration der Interventions- und Kontrollgruppe der PP-Population zu allen Visiten V1-V5 in $10^3/L$

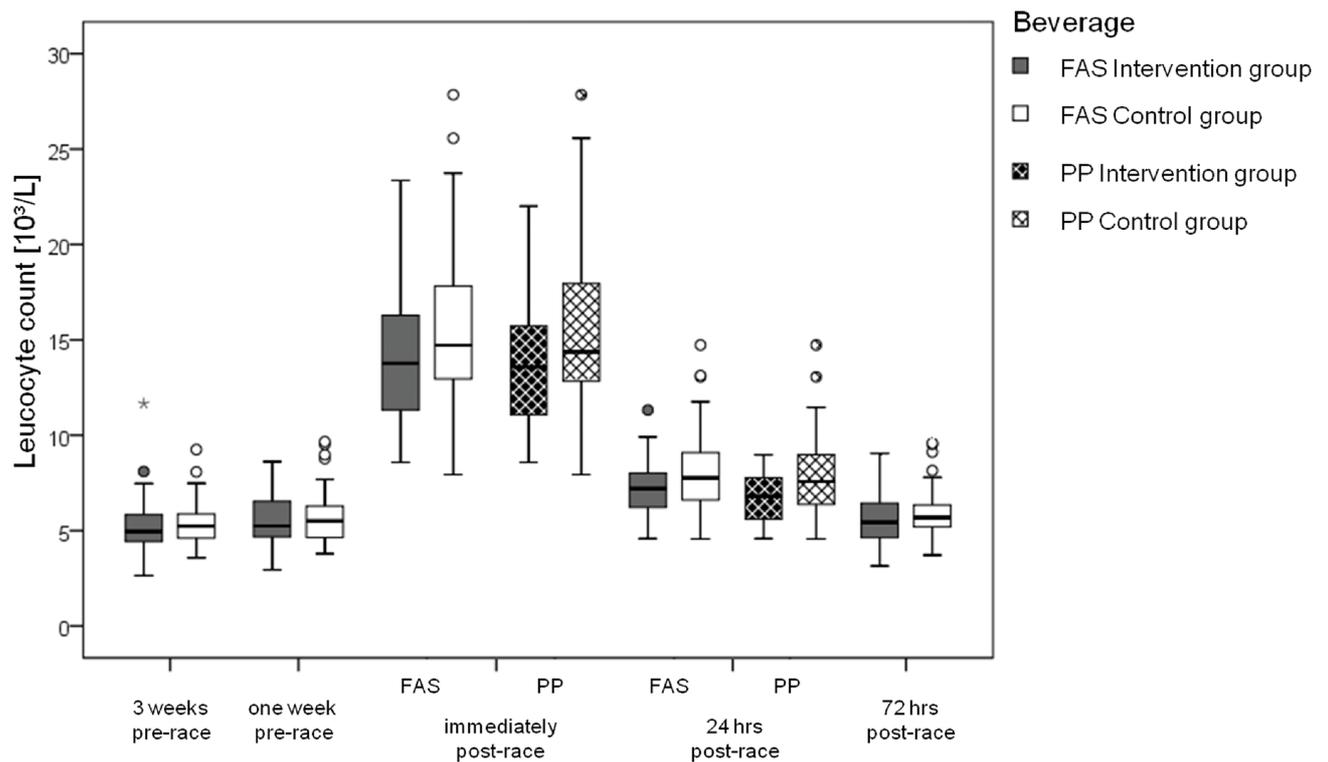


Abbildung 14: Darstellung der Gesamtleukozytenkonzentration der Interventions- und Kontrollgruppe der FAS-Population zu allen Visiten V1-V5 und der PP-Population zu den Visiten V3 & V4 in $10^3/L$

Bei der Betrachtung der Leukozyten Subpopulationen konnten bei den neutrophilen Granulozyten folgende Ergebnisse beobachtet werden: In beiden Gruppen der PP-Population erhöhte sich die Konzentration direkt im Anschluss an den Marathonlauf (Interventionsgruppe: (Median (IQR): $11,8 (8,50 - 14,0) \times 10^9/L$; Kontrollgruppe: (Median (IQR): $12,3 (10,7 - 15,5) \times 10^9/L$) um ein Vielfaches und sank bis 72h nach dem Wettbewerb wieder nahe der Ausgangskonzentration ab (Interventionsgruppe: (Median (IQR): $2,80 (2,13 - 3,42) \times 10^9/L$; Kontrollgruppe: (Median (IQR): $3,10 (2,56 - 3,54) \times 10^9/L$). In der Interventionsgruppe zeigte sich ein geringerer Konzentrationsanstieg als in der Kontrollgruppe, ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen lag jedoch nur in V4 (Interventionsgruppe: (Median (IQR): $3,90 (3,14 - 4,57) \times 10^9/L$; Kontrollgruppe: (Median (IQR): $4,59 (3,46 - 5,50) \times 10^9/L$, $p= 0,007$)). vor.

Tabelle 15: Neutrophile Granulozyten (absolut) – PP-Population

	Interventionsgruppe x 10 ⁹ /L	Kontrollgruppe x 10 ⁹ /L	p-Wert
Visite 1 (V1)	2,67 (2,16 – 3,26)	2,79 (2,35 – 3,30)	0,221
Visite 2 (V2)	2,88 (2,24 – 3,4)	2,97 (2,39 – 3,53)	0,273
Visite 3 (V3)	11,8 (8,50 – 14,0)	12,3 (10,7 – 15,5)	0,093
Visite 4 (V4)	3,90 (3,14 – 4,57)	4,59 (3,46 – 5,50)	0,007
Visite 5 (V5)	2,80 (2,13 – 3,42)	3,10 (2,56 – 3,54)	0,058

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Ergebnisse der FAS- Population zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 16: Neutrophile Granulozyten (absolut) – FAS-Population

	Interventionsgruppe x 10⁹/L	Kontrollgruppe x 10⁹/L	p-Wert
Visite 1 (V1)	2,85 (2,27 – 3,27)	2,83 (2,36 – 3,46)	0,555
Visite 2 (V2)	2,90 (2,41 – 3,62)	2,96 (2,36 – 3,55)	0,942
Visite 3 (V3)	11,9 (9,57 – 14,2)	12,5 (10,8 – 15,4)	0,161
Visite 4 (V4)	4,12 (3,32 – 4,83)	4,63 (3,59 – 5,64)	0,013
Visite 5 (V5)	2,93 (2,25 – 3,55)	3,13 (2,55 – 3,55)	0,123

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Konzentration der Lymphozytensubpopulation der PP-Population lag zum Zeitpunkt der ersten Visite in der Interventionsgruppe bei (Median (IQR): 1,60 (1,35 – 2,02)x 10⁹/L) und in der Kontrollgruppe bei (Median (IQR): 1,72 (1,35 – 1,88)x 10⁹/L) und zum Zeitpunkt der zweiten Visite in der Interventionsgruppe bei (Median (IQR): 1,75 (1,53 – 1,94)x 10⁹/L) sowie in der Kontrollgruppe bei (Median (IQR): 1,77 (1,43 – 2,20) x 10⁹/L). Direkt nach dem Rennen sank die Ausgangskonzentration der Interventionsgruppe auf (Median (IQR): 1,06 (0,82 – 1,52) x 10⁹/L) und in der Kontrollgruppe auf (Median (IQR): 1,17 (1,00 – 1,52) x 10⁹/L) ab und stieg in V4 (Interventionsgruppe: (Median (IQR): 2,22 (1,81 – 2,63) x 10⁹/L; Kontrollgruppe: (Median (IQR): 2,22 (1,78 – 2,57) x 10⁹/L) wieder an. Zum Zeitpunkt von V5 lagen die Lymphozyten Konzentrationen beider Gruppen wieder nahezu im Bereich der Ausgangskonzentrationen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt.

Tabelle 17: Lymphozyten (absolut) – PP-Population

	Interventionsgruppe x 10 ⁹ /L	Kontrollgruppe x 10 ⁹ /L	p-Wert
Visite 1 (V1)	1,60 (1,35 – 2,02)	1,72 (1,35 – 1,88)	0,657
Visite 2 (V2)	1,75 (1,53 – 1,94)	1,77 (1,43 – 2,20)	0,686
Visite 3 (V3)	1,06 (0,82 – 1,52)	1,17 (1,00 – 1,52)	0,396
Visite 4 (V4)	2,22 (1,81 – 2,63)	2,22 (1,78 – 2,57)	0,929
Visite 5 (V5)	1,81 (1,43 – 2,10)	1,72 (1,49 – 2,09)	0,969

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

Die Ergebnisse der FAS- Population zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zur PP-Population.

Tabelle 18: Lymphozyten (absolut) – FAS-Population

	Interventionsgruppe x 10 ⁹ /L	Kontrollgruppe x 10 ⁹ /L	p-Wert
Visite 1 (V1)	1,67 (1,33 – 2,00)	1,74 (1,42 – 1,97)	0,420
Visite 2 (V2)	1,75 (1,44 – 2,16)	1,81 (1,46 – 2,25)	0,456
Visite 3 (V3)	1,08 (0,84 – 1,55)	1,16 (0,99 – 1,42)	0,489
Visite 4 (V4)	2,13 (1,81 – 2,55)	2,23 (1,85 – 2,65)	0,327
Visite 5 (V5)	1,79 (1,43 – 2,14)	1,86 (1,55 – 2,21)	0,328

Darstellung: Median (IQR) , p-Wert

3.3.6 Inzidenz der Infektionen des oberen Respirationstrakts (URTI)

nach dem Marathonlauf

168 der 277 Studienteilnehmer bearbeiteten die WURSS-21 Fragebögen während der zweiwöchigen Post-Marathonphase vollständig und valide, so dass 61% für die Studie ausgewertet werden konnten.

Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen sich klinisch relevante Infektionen der oberen Atemwege (URTI) zeigten, stieg in den Tagen nach dem Marathon sowohl in der Interventions- als auch Kontrollgruppe der PP-Population an. Dabei zeigten sich in der Interventionsgruppe zwei Peaks, die vor allem am ersten (9%) und am fünften (11%) Tag nach dem Rennen zu sehen waren. An den Tagen 12 und 13 sank der Anteil der betroffenen Sportler auf 0%. In der Kontrollgruppe stieg der Anteil am 5. Tag auf ein Maximum von 32% und sank bis zum 13. Tag auf ein Minimum von 7%. Die Betrachtung beider Gruppen der PP-Population ergaben, dass die URTI Inzidenz nach einem Marathonlauf in der Kontrollgruppe signifikant höher im Vergleich zur Interventionsgruppe war (3,25-fach (95% - CI 1,38 – 7,66),

p = 0,007). Der durchschnittliche Prozentsatz lag in der Interventionsgruppe bei $6 \pm 4.0\%$ und in der Kontrollgruppe bei $19 \pm 5.5\%$.

Tabelle 19: Inzidenz der URTI in den 13 Tagen nach dem Marathon – PP-Population

Tag(e) nach Marathon	Interventionsgruppe [%]	Kontrollgruppe [%]
0	6	16
1	9	18
2	6	21
3	9	21
4	9	23
5	11	32
6	11	25
7	9	16
8	6	21
9	6	18
10	0	18
11	3	18
12	0	16

13	0	7
Durchschnittlicher Prozentsatz Tag 0 – 13:	6 ± 4,0	19 ± 5,5

Darstellung: Mittelwert ± Standardabweichung

Tag 0 = Wettkampftag

Die Resultate der FAS-Population zeigten keine relevanten klinischen Unterschiede zur PP-Population. Es zeigte sich in der Tendenz eine höhere URTI Inzidenz in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe (1,6-fach (95% - CI 10,89 – 2,87), $p = 0,115$). Der durchschnittliche Prozentsatz lag in der Interventionsgruppe bei $11 \pm 3,8\%$ und in der Kontrollgruppe bei $16 \pm 4,4\%$.

Tabelle 20: Inzidenz der URTI in den 13 Tagen nach dem Marathon – FAS-Population

Tag(e) nach Marathon	Interventionsgruppe [%]	Kontrollgruppe [%]
0	12	11
1	19	20
2	13	14
3	12	14
4	12	17
5	15	24

6	15	21
7	13	16
8	10	19
9	8	20
10	6	17
11	9	16
12	9	13
13	4	7
Durchschnittlicher Prozentsatz Tag 0 – 13:	11 ± 3,8	16 ± 4,4

Darstellung: Mittelwert ± Standardabweichung

Tag 0 = Wettkampftag

Die folgenden Abbildungen stellen die Inzidenzen der klinisch relevanten URTI der PP- und FAS-Populationen der Interventions- und Kontrollgruppe in der zweiwöchigen Periode nach dem Marathon dar:

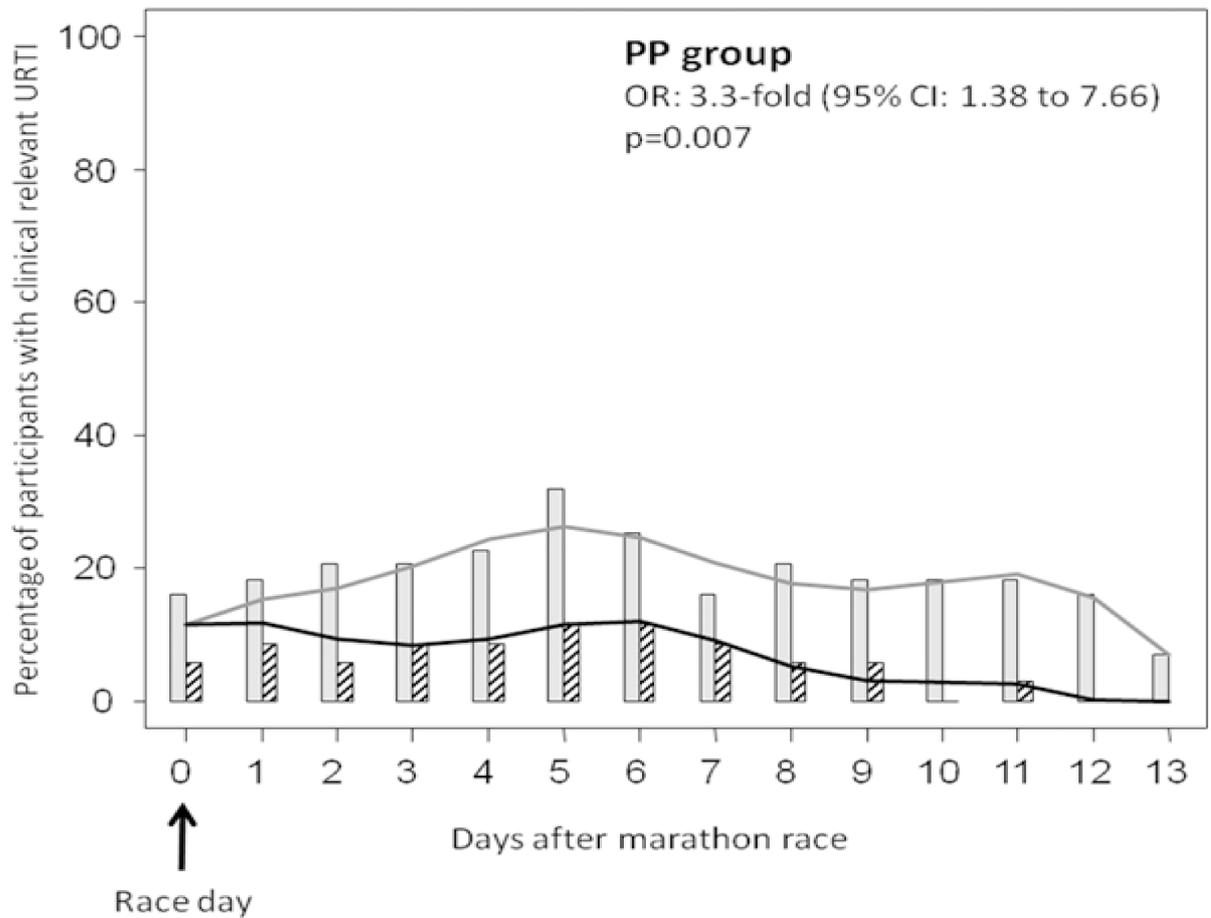


Abbildung 15: Inzidenz der klinisch relevanten URTI der Interventions- (schwarz gestreift) und Kontrollgruppe (grau) der PP-Population nach dem Marathon in %

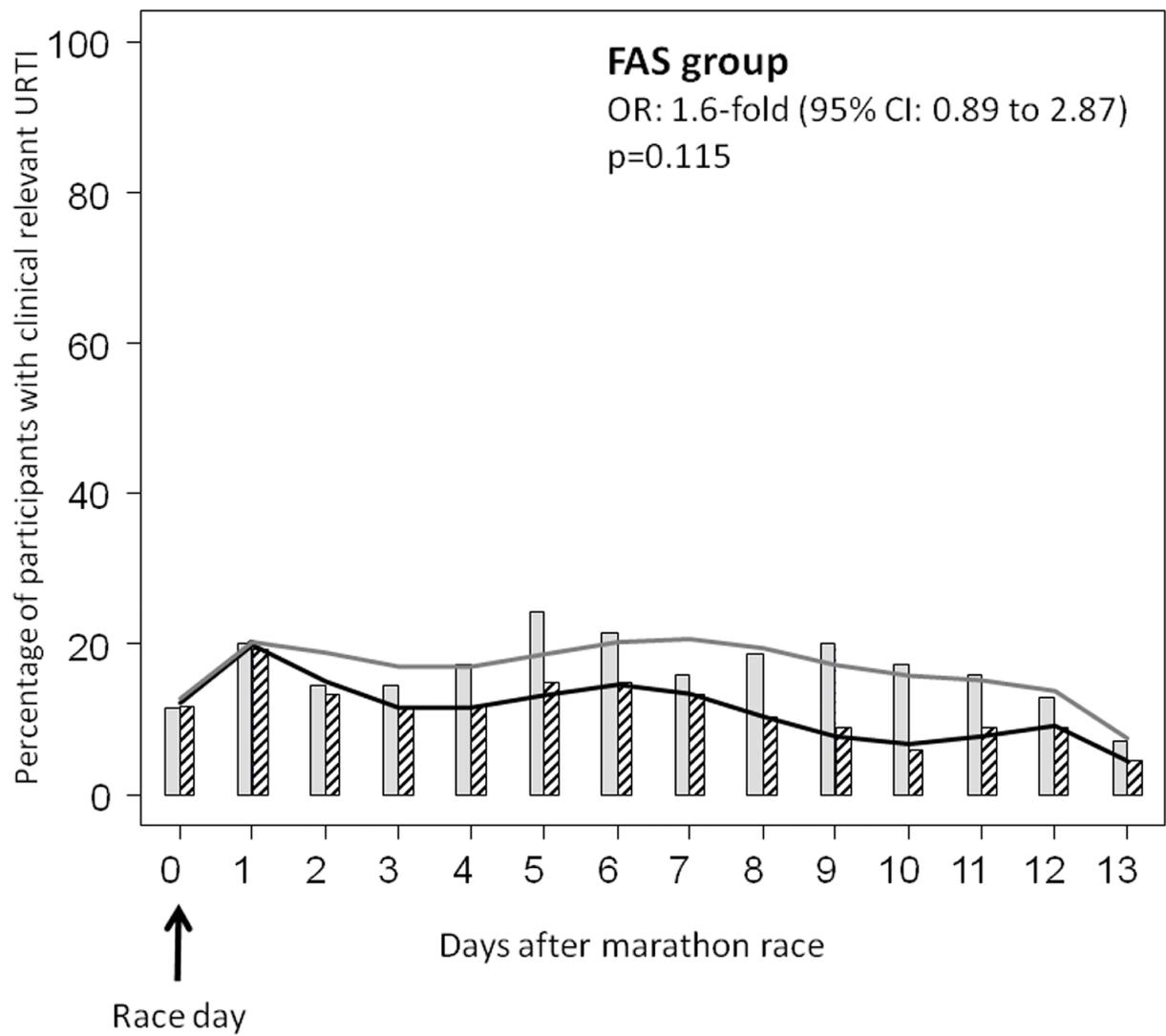


Abbildung 16: Inzidenz der klinisch relevanten URTI der Interventions- (schwarz gestreift) und Kontrollgruppe (grau) der FAS-Population nach dem Marathon in %

4 Diskussion

Die Be-MaGIC Studie ist die erste Studie, die zeigt, dass der tägliche Konsum von einer Mischung aus Polyphenolen, welche in 1 bis 1,5 Litern alkoholfreiem Bier enthalten sind, für die Periode von 3 Wochen vor einem Marathonrennen zu einer Reduktion der nach dem Rennen auftretenden inflammatorischen Reaktion und der Inzidenz von Erkrankungen des oberen Respirationstrakts führt.

Probanden der Interventionsgruppe nahmen circa 400 mg Gallussäure Äquivalente einer komplexen Polyphenolmischung aus dem alkoholfreiem Biergetränk pro Tag auf.

Eine Vielzahl an Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzusätzen wurden als Gegenmaßnahme auf die durch extreme Belastung ausgelöste Inflammationsreaktion sowie dem Auftreten von oxidativen Stress, immunärer Dysfunktion und URTI getestet, jedoch stellten sich die meisten als nicht wirksam heraus (Nieman 2008). Die Ergebnisse randomisierter mit Athleten durchgeführter doppelt-blinder Studien, die mit großen Mengen aufbereiteter Flavonoide wie Quercetin durchgeführt wurden, stellten sich als enttäuschend heraus. Wurden diese einzelnen Polyphenole jedoch mit anderen Flavonoiden und Nahrungsbestandteile kombiniert, konnten beeindruckende anti-inflammatorische und anti-oxidative Effekte für die Zeit nach der körperlichen Anstrengung berichtet werden (Nieman et al. 2007; Nieman et al. 2009).

Polyphenolreiche Pflanzenextrakte werden von einer zunehmenden Anzahl investigativer Teams als Hilfsmittel bei sportlichen Ereignissen getestet und haben sich als effektive Maßnahmen gegen Trainings-induzierten oxidativen Stress und Trainings-induzierte inflammatorische Reaktionen herausgestellt (Morillas-Ruiz et al. 2006). Polyphenole und Flavonoide variieren stark in ihrer Bioverfügbarkeit. Die meisten werden nur schwach absorbiert, erfahren einen aktiven Efflux, werden ausgiebig konjugiert und metabolisch umgewandelt. All das kann zu einer Beeinflussung ihrer bioaktiven Kapazitäten führen (Manach et al. 2005). Es besteht die zunehmende Erkenntnis, dass bioaktive Einflüsse einzelner Polyphenole verstärkt werden, wenn diese in einen Cocktail oder Extrakt mit anderen Polyphenolen und Nährstoffen beigefügt werden (Lila 2007). Werden zwei oder mehr Polyphenole zusammen aufgenommen, könnte durch kompetitive Hemmung der Glucuronid- und Sulfat-Konjugation sowohl in Darm als auch in der Leber sowie durch Hemmung von Efflux-Transportern, die Bioverfügbarkeit erhöht und die Elimination verringert werden. Folglich werden die anti-inflammatorischen und anti-oxidativen Effekte nicht durch eine einzelne Verbindung, sondern vielmehr durch komplexe Mischungen

aufeinander wirkender Einzelsubstanzen produziert. Unsere Daten, die anti- inflammatorische Effekte nach dem Marathon bei Athleten, die einen Cocktail von Bierpolyphenolen tranken, zeigten, stimmen mit dieser Sichtweise überein.

Viele Polyphenole supprimieren die virale Replikation unter in vitro Bedingungen. Dieser Effekt liegt zum Teil der Modulation des zellulären Redoxmilieu zu Grunde (Boban et al. 2010; Heinonen, 2007). Die 5-wöchige Supplementierung von Quercetin reduzierte die URTI Inzidenz von Radfahrern ohne die Immunfunktion zu verändern (Nieman et al. 2007). Jedoch ist der vorteilhafte Einfluss durch Quercetin was die URTI Inzidenz bei Ausdauerathleten betrifft, bisweilen keine konstante Erkenntnis (Nieman et al. 2007; Shanely et al. 2010). Die in dieser Studie berichtete Reduktion der URTI Inzidenz auf Grund der Einnahme von Bierpolyphenolen ist eine neue Erkenntnis und weist daraufhin, dass eine komplexe Mischung pflanzlicher Polyphenole anti-virale Effekte in den zwei Wochen nach einem Marathonwettbewerb ausübt.

Polyphenol-reiche Getränke und Nahrungszusätze, die anti-entzündliche und anti-pathogene Einflüsse im Rahmen sportlicher Anstrengungen ausüben, könnten sich auch bei Gruppen mit chronisch entzündlichen Zuständen, z.B. bei Übergewichtigen, als wirksames Mittel zur Reduktion des erhöhten Inflammationsstatus erweisen. Inflammation ist ein Schlüsselmechanismus in der Pathogenese gewisser Krankheitsstadien, wie z.B. bei Malignomen, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen (Bazzano et al. 2002; Holt et al. 2009; Kuo 1997; Wannamethee et al. 2006). Deswegen könnten polyphenolhaltige Getränke und Nahrungszusätze ein vielversprechender Ansatz sein, diese verschiedenen Erkrankungen, die mit erhöhten Entzündungsvorgängen assoziiert sind, zu verhindern und/oder positiv zu beeinflussen (Erlinger 2004; Hansson 2005; Pradhan et al. 2001). Die Ergebnisse unserer Studie zeigten direkt nach dem Marathon einen signifikant niedrigeren IL-6 Anstieg in der Interventionsgruppe, die reichlich Bierpolyphenole zu sich nahmen. Neben der ursprünglichen Herkunft aus immunaktiven Zellen wird IL-6 auch in trainingsbeanspruchter Skelettmuskulatur produziert (Pedersen and Febbraio 2008). Deshalb könnte die Ursache der geringeren IL-6 Anstiege in der Interventionsgruppe der hier durchgeführten Studie auch in der Trainings- und Wettkampf-beanspruchten Muskulatur liegen. Qin und Mitarbeiter zeigten, dass Polyphenole in der Lage sind, inflammatorische Parameter auf mRNA Level in Myozyten zu vermindern (Qin et al. 2010).

Die direkt nach einem Marathonrennen beschriebenen Erhöhungen der IL-10 Plasma-Konzentrationen (Ostrowski 1999) konnten auch in unsere Studie bestätigt werden. Crouvezier S. zeigte in seiner in vitro Studie 2001 (Crouvezier et al. 2001), dass die im Tee vorkommenden Catechine Epicatechin, Epigallocatechingallat und Epigallocatechin zu einer verstärkten Produktion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 führen. In unserer Studie zeigten sich in der Tendenz niedrigere IL-10 Konzentrationsanstiege in der Interventionsgruppe, die jedoch statistisch nicht signifikant waren und keine großen klinischen Unterschiede erbrachten. Um weitere Aussagen treffen zu können, sollten zukünftig weitere Studien durchgeführt werden, die sich noch intensiver mit der Thematik Interleukin 10 im Zusammenhang mit extremer körperlicher Anstrengung sowie polyphenolreicher Ernährung beschäftigen.

Auch die hsCRP Konzentrationen stiegen, wie bereits in früheren Studien (Neubauer, König, and Wagner 2008; Scherr et al. 2011) gezeigt, 24 Stunden nach dem Marathonwettbewerb, wie erwartet in beiden Gruppen an. Studienergebnisse von Neubauer und seinen Mitarbeitern ergaben, dass die durch Extremsportarten verursachten Muskelschäden und die sich anschließende Reparaturmechanismen (Neubauer, König, and Wagner 2008), neben der durch IL-6 induzierten Produktion in der Leber, wichtige Induktoren der CRP-Synthese sein könnten.

Untersuchungen mit Patientinnen und Patienten mit metabolischem Syndrom, die sich 2 Jahre lang mediterran ernährten, ergaben unter anderem eine signifikante hsCRP sowie IL-6 Reduktion nach dieser Periode (Esposito et al. 2004). Die Interventionsgruppe ernährte sich in der genannten Studie unter anderem vermehrt mit polyphenolreichen Nahrungsmitteln wie z.B. Obst und Gemüse, so dass die Reduktion der inflammatorischen Parameter, neben vieler anderer positiver Effekte, unter anderem durch die polyphenolreiche Ernährung zu erklären sein könnte. Der um 6,8 % niedrigere Anstieg des hsCRP 24 Stunden nach dem Lauf in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe unserer Untersuchungen, bestätigt unsere Hypothese.

Der inflammatorische Marker TNF- α stieg signifikant jedoch nicht klinisch relevant an. Der Anstieg, der durch körperliche Extrembelastung in anderen Arbeitsgruppen aufgezeigt werden konnte, war im Gegensatz hierzu deutlich stärker (Scherr et al.; Ostrowski et al. 1999). In vitro

Studien belegten, dass die Einnahme von Quercetin über verschiedene Mechanismen die TNF- α Produktion und Genexpression in menschlichen peripheren mononukleären Blutzellen (Nair et al. 2006), sowie die TNF- α Sekretion (Kempuraj et al. 2005) hemmt.

Da in unserer Studie lediglich ein geringer Anstieg gesehen werden konnte, war somit auch der Effekt der Polyphenole auf diesen lediglich geringen Anstieg auch nur gering.

Neben der Tatsache, dass die MPO-Plasmakonzentrationen nach einem Marathonrennen stark erhöht sind (Melanson et al. 2006), konnten verschiedene Studien zeigen, dass die MPO in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen verwickelt ist und auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöht sein kann (Apple et al. 2005; Baldus et al. 2003; Podrez et al. 1999; Wetzstein et al. 1998). Vor allem der Zuspruch einer diagnostischen sowie prognostischen Rolle bei Herzkrankgefäßerkrankungen (Baldus et al. 2003; Zhang et al. 2001), macht die weitere nähere Betrachtung des Hämoproteins unerlässlich und sehr interessant.

Die Myeloperoxidase-Plasmakonzentrationen waren direkt nach der körperlichen Extrembelastung, wie erwartet im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen erhöht. Dies galt sowohl für die Interventions-, als auch die Kontrollgruppe. Jedoch konnten weder statistisch signifikante-, noch klinisch relevante Unterschiede festgestellt werden, so dass eine reduzierende Wirkung bzw. eine positive Beeinflussung durch Bier-Polyphenole in dieser Studie als unwahrscheinlich erscheinen. Es sollte jedoch in zukünftigen Studien, sowohl auf den Parameter TNF- α , als auch auf die MPO weiter eingegangen werden, um weitere wichtige Erkenntnisse zu erlangen.

Körperliche Belastung induziert eine Leukozytose, die hormonell beeinflusst wird (Hoffman-Goetz and Pedersen 1994). Nach Ende der Belastung ist das immunologische Abwehrsystem unterdrückt, es entsteht das bereits beschriebene „open window“, welches mit einer herabgesetzten Zellfunktion einhergeht (Pedersen 1988; Nieman 2007). In der Be-MaGIC Studie fanden sich zum Zeitpunkt V3 sowohl in der Interventions- als auch Kontrollgruppe Konzentrationsanstiege der Gesamtleukozytenzahl, sowie der jeweiligen Subpopulationen (Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) über die Referenzbereiche hinaus. Widmer und seine Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass die Nahrungsergänzung mit polyphenolreichem Olivenöl bei Patienten mit Atherosklerose in einem frühen Stadium zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion führen kann. Im Zusammenhang damit stand eine Reduktion mehrerer

inflammatorischer Parameter, darunter auch eine signifikante Reduktion der Gesamtleukozyten- sowie Lymphozyten-Konzentration. Auch die neutrophilen Granulozyten zeigten in der Tendenz einen Konzentrationsabfall (Widmer et al. 2013).

Aus den Erkenntnissen unserer Studie lässt sich somit schlussfolgern, dass die Einnahme der Bier-Polyphenole Einfluss auf die Belastungsleukozytose und somit möglicherweise auch einen positiven Einfluss auf das „open window“ genommen hat. Auch hier sollte in naher Zukunft noch mehr und intensiver geforscht werden.

Die laufende Studie besitzt einige Einschränkungen: Zum einen hielten sich 39% der Studienteilnehmer nicht daran, den WURSS Fragebogen komplett auszufüllen und abzugeben, obwohl ein eminent hoher Aufwand betrieben wurde, um dies zu verhindern bzw. die Quote zu verbessern. Nichts desto trotz war die Antwortquote mit anderen Studien, die ebenfalls Gebrauch vom schriftlichen Fragebogentyp machten, vergleichbar (Kongsved et al. 2007). Zusätzlich wurde die Menge der Polyphenole, welche im Intestinum absorbiert wurden sowie die Plasmakonzentrationen der primären Bier-Polyphenole, darunter Ferulasäure und Catechine, nicht gemessen. Gleichwohl sind die Ergebnisse dieser Studie sehr eindeutig und die möglichen Störmechanismen, wie z.B. antientzündliche Medikamente oder auch Ernährung, wurden so minimiert, dass eine Beeinflussung der Studienergebnisse sehr unwahrscheinlich ist. Darüber hinaus bestimmten wir keine objektiven Korrelate für die Bestimmung von Infektionen des oberen Respirationstrakts, wie z.B. den quantitativen viralen Titer oder das Mukusgewicht. Daher konnten wir nicht feststellen, ob die in den WURSS Fragebögen berichteten Symptome durch lokale Inflammationsreaktionen oder durch Infektionen hervorgerufen wurden. Deswegen benutzten wir den Begriff „respiratorische Erkrankung“ um sowohl inflammatorische, als auch infektiöse Entitäten, zu erfassen. Trotz dieser Einschränkungen stellen das randomisierte Studiendesign und die große Anzahl an Studienteilnehmern zuverlässige Schlussfolgerungen aus den gewonnenen Daten sicher.

Ein weiterer zu erwähnender Faktor ist die Darreichungsform der Polyphenole. In unserer Studie wurden die Teilnehmer gebeten, pro Tag 1 bis 1,5 Liter des Studiengetränks zu trinken. Dies stellte sich als herausfordernd dar. Als Konsequenz sollte bei zukünftigen Studien eine andere Art der Verabreichung (z.B. Tabletten) gewählt werden, um die tägliche Einnahme in Hinblick auf Zeitraum, Frequenz sowie Darreichungsform zu vereinfachen. Ob diese

Alternativen ähnliche Effekte aufweisen werden, wie die in dieser Studie festgestellten, ist derzeit noch nicht abschätzbar.

Die Einnahme von alkoholfreiem, polyphenolreichem Weißbier führte bei den Athleten nach dem Rennen sowohl zu einer Abnahme der inflammatorischen Reaktion als auch zu einer Abnahme der Anzahl an Erkrankungen des oberen Respirationstrakts. Der Zusammenhang zwischen einer verminderten Inflammationsreaktion und Infektionen des oberen Respirationstrakts ist im Rahmen der vielen Faktoren, die bei URTI Episoden involviert sind, nur schwer zu ermitteln. Starke Anstrengung verschlechtert die Expression von Toll-like Rezeptoren (TLR), während Flavonoide TRIF-abhängige TLR Signalwege verbessern können (Lee et al. 2009; Oliveira and Gleeson, 2010).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass der Verzehr von alkoholfreiem, polyphenolreichem Weißbier für drei Wochen vor dem München Marathon die Inflammationsreaktion nach dem Rennen reduziert hat. Die weitere zweiwöchige Einnahme des antialkoholischen Weißbiers verminderte die Inzidenz klinisch relevanter Erkrankungen des oberen Respirationstrakts. Die Tatsache, ob diese Ergebnisse miteinander verbunden oder abhängig voneinander sind, sollte zukünftig in weiteren Studien untersucht und bestätigt werden.

5 Zusammenfassung

Im Gegensatz zu moderater körperlicher Aktivität erhöht intensives und lang andauerndes Training die Inflammationsreaktion sowie die Infektanfälligkeit der oberen Atemwege vorübergehend. Natürlich vorkommende Polyphenolverbindungen, die in verschiedenen Lebensmitteln wie Gemüse, Obst, Wein aber eben auch in alkoholfreiem Weißbier vorkommen, haben starke anti-oxidative, anti-pathogene und anti-inflammatorische Effekte. Diese werden wiederum mit einer verringerten Inzidenz chronischer Krankheiten wie Krebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die dreiwöchige Einnahme von alkoholfreien Bierpolyphenolen vor, während, sowie die zweiwöchige Einnahme nach dem München

Marathon die Inflammationsreaktion nach dem Lauf abmildert und die Inzidenz von Erkrankungen des oberen Respirationstrakts vermindert.

277 gesunde männliche Läufer (Alter 42 ± 9 Jahre) wurden in einer Doppelblindstudie nach Zufallsprinzip einer dreiwöchigen Einnahme vor und einer zweiwöchigen Einnahme nach dem München Marathon von entweder 1-1,5 Liter pro Tag alkoholfreiem Weißbier oder eines Placebo Getränkes (ein inhaltsstoffgleiches Getränk ohne Polyphenole) zugeteilt. Dabei wurde zu fünf verschiedenen Visiten (4 und 1 Woche vor dem Marathon und unmittelbar, 24 h und 72 h nach dem Marathon) Blutproben entnommen und die Inflammationsparameter IL-6, IL-10, hsCRP, TNF- α , MPO, sowie ein Differentialblutbild bestimmt. Außerdem wurde der Anteil der Infektionen des oberen Respirationstrakts durch den WURSS-21 Fragebogen ermittelt, und zwischen der Verum- und Placebogruppe in der zweiwöchigen Periode nach dem Marathonrennen verglichen.

Die IL-6 Veränderungen waren in der Interventionsgruppe (Polyphenol-reiches Bier) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo Gruppe mit inhaltsstoffgleichem Getränk ohne Polyphenole) signifikant reduziert. Die Gesamtleukozytenzahl war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe unmittelbar und 24 Stunden nach dem Rennen um etwa 20 % reduziert. Die Inzidenz der Erkrankungen des oberen Respirationstrakts war während der zweiwöchigen Periode nach dem Marathon in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 3,25-fach niedriger.

Direkt nach dem Marathonlauf zeigte sich in der Tendenz ein größerer IL-10 Anstieg in der Kontroll- im Vergleich zur Interventionsgruppe, welcher jedoch nicht signifikant war.

24 Stunden nach dem Wettkampf konnte ein in der Tendenz erniedrigter hs-CRP Anstieg in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Der hs-CRP Anstieg der Interventionsgruppe erwies sich als 6,8% niedriger als in der Kontrollgruppe.

Bezüglich des TNF- α zeigten sich keine Konzentrationsunterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.

Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe war ein deutlicher Anstieg der MPO-Werte mit einem Maximum direkt nach dem Marathon, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, ersichtlich.

Abschließend kann gesagt werden, dass der Konsum von polyphenolreichem, alkoholfreiem Weißbier über den Zeitraum von drei Wochen vor dem München Marathon die Inflammationsreaktion nach dem Rennen reduziert hat. Die weitere zweiwöchige Einnahme des alkoholfreien Weißbiers vermindert die Inzidenz klinisch relevanter Erkrankungen des oberen Respirationstrakts.

6 Literaturverzeichnis

Reference List

1. Aggarwal,B.B., 2003. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 745-756.
2. Albert,C.M., Mittleman,M.A., Chae,C.U., Lee,I.M., Hennekens,C.H., Manson,J.E., 2000. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N. Engl. J. Med.* 343, 1355-1361.
3. Andersson,J., Jansson,J.H., Hellsten,G., Nilsson,T.K., Hallmans,G., Boman,K., 2010. Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes. *Atherosclerosis* 209, 601-605.
4. Apple,F.S., Wu,A.H., Mair,J., Ravkilde,J., Panteghini,M., Tate,J., Pagani,F., Christenson,R.H., Mockel,M., Danne,O., Jaffe,A.S., 2005. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin. Chem.* 51, 810-824.
5. Baldus,S., Heeschen,C., Meinertz,T., Zeiher,A.M., Eiserich,J.P., Munzel,T., Simoons,M.L., Hamm,C.W., 2003. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 108, 1440-1445.
6. Barrett,B., Brown,R., Mundt,M., Safdar,N., Dye,L., Maberry,R., Alt,J., 2005. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey is responsive, reliable, and valid. *J. Clin. Epidemiol.* 58, 609-617.
7. Barrett,B., Brown,R.L., Mundt,M.P., Thomas,G.R., Barlow,S.K., Highstrom,A.D., Bahrainian,M., 2009. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health Qual. Life Outcomes.* 7, 76.
8. Barrett,B., Locken,K., Maberry,R., Schwamman,J., Brown,R., Bobula,J., Stauffacher,E.A., 2002. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument for assessing the common cold. *J. Fam. Pract.* 51, 265.
9. Bazzano,L.A., He,J., Ogden,L.G., Loria,C.M., Vupputuri,S., Myers,L., Whelton,P.K., 2002. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 93-99.
10. Black,S., Kushner,I., Samols,D., 2004. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.* 279, 48487-48490.

11. Boban,N., Tonkic,M., Budimir,D., Modun,D., Sutlovic,D., Punda-Polic,V., Boban,M., 2010. Antimicrobial effects of wine: separating the role of polyphenols, pH, ethanol, and other wine components. *J. Food Sci.* 75, M322-M326.
12. Brennan,M.L., Penn,M.S., Van,L.F., Nambi,V., Shishehbor,M.H., Aviles,R.J., Goormastic,M., Pepoy,M.L., McErlean,E.S., Topol,E.J., Nissen,S.E., Hazen,S.L., 2003. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.* 349, 1595-1604.
13. Brozek,J., Grande,F., Anderson,J.T., Keys,A., 1963. Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 110, 113-140.
14. Burke,A.P., Farb,A., Malcom,G.T., Liang,Y., Smialek,J.E., Virmani,R., 1999. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 281, 921-926.
15. Carswell,E.A., Old,L.J., Kassel,R.L., Green,S., Fiore,N., Williamson,B., 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 72, 3666-3670.
16. Chobanian,A.V., Bakris,G.L., Black,H.R., Cushman,W.C., Green,L.A., Izzo,J.L., Jr., Jones,D.W., Materson,B.J., Oparil,S., Wright,J.T., Jr., Roccella,E.J., 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42, 1206-1252.
17. Crouvezier,S., Powell,B., Keir,D., Yaqoob,P., 2001. The effects of phenolic components of tea on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by human leukocytes in vitro. *Cytokine* 13, 280-286.
18. Daar,A.S., Singer,P.A., Persad,D.L., Pramming,S.K., Matthews,D.R., Beaglehole,R., Bernstein,A., Borysiewicz,L.K., Colagiuri,S., Ganguly,N., Glass,R.I., Finegood,D.T., Koplan,J., Nabel,E.G., Sarna,G., Sarrafzadegan,N., Smith,R., Yach,D., Bell,J., 2007. Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature* 450, 494-496.
19. Dill,D.B., Costill,D.L., 1974. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J. Appl. Physiol* 37, 247-248.
20. Beyer, A., Dott,W., Drexler, H., Dunkelberg, H., Eikmann, T., Heinzow, B., Hornberg, C., Kappos, A.D., Von Mühlendahl, K.E., Nowak, D., Pitten, F.A., Stück, W., Schwenk, M., Suchenwirth, R., Willhelm, M., 2008. Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2008, 1464-1482.
21. Dufaux,B., Order,U., 1989. Plasma elastase-alpha 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. *Int. J. Sports Med.* 10, 434-438.
22. Ekblom,B., Ekblom,O., Malm,C., 2006. Infectious episodes before and after a marathon race. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 16, 287-293.

23. Empana, J.P., Jouven, X., Canoui-Poitrine, F., Luc, G., Tafflet, M., Haas, B., Arveiler, D., Ferrieres, J., Ruidavets, J.B., Montaye, M., Yarnell, J., Morange, P., Kee, F., Evans, A., Amouyel, P., Ducimetiere, P., 2010. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 2047-2052.
24. Erlinger, T.P., Platz, E.A., Rifai, N., Helzlsouer, K.J., 2004. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 291, 585-590.
25. Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di, P.C., Giugliano, F., Giugliano, G., D'Armiento, M., D'Andrea, F., Giugliano, D., 2004. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292, 1440-1446.
26. Fehrenbach, E., Schneider, M.E., 2006. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med.* 36, 373-384.
27. Fischer, C.P., 2006. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc. Immunol. Rev.* 12, 6-33.
28. Fisher-Wellman, K., Bloomer, R.J., 2009. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn. Med.* 8, 1.
29. Gabriel, H., Kindermann, W., 1997. The acute immune response to exercise: what does it mean? *Int. J. Sports Med.* 18 Suppl 1, S28-S45.
30. Gabriel, H., Schwarz, L., Steffens, G., Kindermann, W., 1992. Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int. J. Sports Med.* 13, 359-366.
31. Ghiselli, A., Natella, F., Guidi, A., Montanari, L., Fantozzi, P., Scaccini, C., 2000. Beer increases plasma antioxidant capacity in humans. *J. Nutr. Biochem.* 11, 76-80.
32. Gleeson, M., 2006. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care* 9, 659-665.
33. Gomez-Cabrera, M.C., Martinez, A., Santangelo, G., Pallardo, F.V., Sastre, J., Vina, J., 2006. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br. J. Nutr.* 96 Suppl 1, S31-S33.
34. Gorinstein, S., Caspi, A., Libman, I., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Tashma, Z., Katrich, E., Jastrzebski, Z., Trakhtenberg, S., 2007. Bioactivity of beer and its influence on human metabolism. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 58, 94-107.
35. Green, P.S., Mendez, A.J., Jacob, J.S., Crowley, J.R., Growdon, W., Hyman, B.T., Heinecke, J.W., 2004. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 90, 724-733.

36. Grutz,G., 2005. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J. Leukoc. Biol.* 77, 3-15.
37. Hansson,G.K., 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1685-1695.
38. Heinonen,M., 2007. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics--a Finnish perspective. *Mol. Nutr. Food Res.* 51, 684-691.
39. Heinrich,P.C., Behrmann,I., Muller-Newen,G., Schaper,F., Graeve,L., 1998. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* 334 (Pt 2), 297-314.
40. Heiss,C., Keen,C.L., Kelm,M., 2010. Flavanols and cardiovascular disease prevention. *Eur. Heart J.* 31, 2583-2592.
41. Hirano,T., Taga,T., Nakano,N., Yasukawa,K., Kashiwamura,S., Shimizu,K., Nakajima,K., Pyun,K.H., Kishimoto,T., 1985. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 82, 5490-5494.
42. Hirano,T., Yasukawa,K., Harada,H., Taga,T., Watanabe,Y., Matsuda,T., Kashiwamura,S., Nakajima,K., Koyama,K., Iwamatsu,A., ., 1986. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324, 73-76.
43. Hochholzer,W., Morrow,D.A., Giugliano,R.P., 2010. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *Am. Heart J.* 160, 583-594.
44. Hoffman-Goetz,L., Pedersen,B.K., 1994. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol. Today* 15, 382-387.
45. Holt,E.M., Steffen,L.M., Moran,A., Basu,S., Steinberger,J., Ross,J.A., Hong,C.P., Sinaiko,A.R., 2009. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 109, 414-421.
46. Kasapis,C., Thompson,P.D., 2005. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 1563-1569.
47. Keller,C., Steensberg,A., Pilegaard,H., Osada,T., Saltin,B., Pedersen,B.K., Neufer,P.D., 2001. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J.* 15, 2748-2750.
48. Kempuraj,D., Madhappan,B., Christodoulou,S., Boucher,W., Cao,J., Papadopoulou,N., Cetrulo,C.L., Theoharides,T.C., 2005. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 145, 934-944.
49. Kishimoto,T., 1989. The biology of interleukin-6. *Blood* 74, 1-10.

50. Kishimoto,T., Akira,S., Narazaki,M., Taga,T., 1995. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 86, 1243-1254.
51. Kishimoto,T., Akira,S., Taga,T., 1992. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 258, 593-597.
52. Kongsved,S.M., Basnov,M., Holm-Christensen,K., Hjollund,N.H., 2007. Response rate and completeness of questionnaires: a randomized study of Internet versus paper-and-pencil versions. *J. Med. Internet. Res.* 9, e25.
53. Kratz,A., Lewandrowski,K.B., Siegel,A.J., Chun,K.Y., Flood,J.G., Van Cott,E.M., Lee-Lewandrowski,E., 2002. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am. J. Clin. Pathol.* 118, 856-863.
54. Kuller,L.H., Tracy,R.P., Shaten,J., Meilahn,E.N., 1996. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Epidemiol.* 144, 537-547.
55. Kuo,S.M., 1997. Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev. Oncog.* 8, 47-69.
56. Kushner,I., Jiang,S.L., Zhang,D., Lozanski,G., Samols,D., 1995. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 762, 102-107.
57. Lakier,S.L., 2003. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med.* 33, 347-364.
58. Lancaster,G.I., Halson,S.L., Khan,Q., Drysdale,P., Wallace,F., Jeukendrup,A.E., Drayson,M.T., Gleeson,M., 2004. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc. Immunol. Rev.* 10, 91-106.
59. Lancaster,G.I., Khan,Q., Drysdale,P., Wallace,F., Jeukendrup,A.E., Drayson,M.T., Gleeson,M., 2005. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J. Physiol* 563, 945-955.
60. Larrabee,R.C., 1902. Leucocytosis after violent Exercise. *J. Med. Res.* 7, 76-82.
61. Lee,J.K., Kim,S.Y., Kim,Y.S., Lee,W.H., Hwang,D.H., Lee,J.Y., 2009. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors by luteolin. *Biochem. Pharmacol.* 77, 1391-1400.
62. Li,J.J., Fang,C.H., 2004. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med. Hypotheses* 62, 499-506.
63. Libby,P., 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 868-874.

64. Liesen,H., Dufaux,B., Hollmann,W., 1977. Modifications of serum glycoproteins the days following a prolonged physical exercise and the influence of physical training. *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol* 37, 243-254.
65. Lila,M.A., 2007. From beans to berries and beyond: teamwork between plant chemicals for protection of optimal human health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1114, 372-380.
66. Lin,L., Decker,C.F., 2010. Respiratory tract infections in athletes. *Dis. Mon.* 56, 407-413.
67. Lloyd-Jones,D., Adams,R., Carnethon,M., De,S.G., Ferguson,T.B., Flegal,K., Ford,E., Furie,K., Go,A., Greenlund,K., Haase,N., Hailpern,S., Ho,M., Howard,V., Kissela,B., Kittner,S., Lackland,D., Lisabeth,L., Marelli,A., McDermott,M., Meigs,J., Mozaffarian,D., Nichol,G., O'Donnell,C., Roger,V., Rosamond,W., Sacco,R., Sorlie,P., Stafford,R., Steinberger,J., Thom,T., Wasserthiel-Smoller,S., Wong,N., Wylie-Rosett,J., Hong,Y., 2009. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119, e21-181.
68. Lotito,S.B., Frei,B., 2006. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic. Biol. Med.* 41, 1727-1746.
69. Mackiewicz,A., Schooltink,H., Heinrich,P.C., Rose-John,S., 1992. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J. Immunol.* 149, 2021-2027.
70. Manach,C., Scalbert,A., Morand,C., Remesy,C., Jimenez,L., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 727-747.
71. Manach,C., Williamson,G., Morand,C., Scalbert,A., Remesy,C., 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 230S-242S.
72. Martin,S.A., Pence,B.D., Woods,J.A., 2009. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 37, 157-164.
73. Mathur,N., Pedersen,B.K., 2008. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators. Inflamm.* 2008, 109502.
74. Mattusch,F., Dufaux,B., Heine,O., Mertens,I., Rost,R., 2000. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int. J. Sports Med.* 21, 21-24.
75. McCarthy,D.A., Perry,J.D., Melsom,R.D., Dale,M.M., 1987. Leucocytosis induced by exercise. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)* 295, 636.

76. Melanson,S.E., Green,S.M., Wood,M.J., Neilan,T.G., Lewandrowski,E.L., 2006. Elevation of myeloperoxidase in conjunction with cardiac-specific markers after marathon running. *Am. J. Clin. Pathol.* 126, 888-893.
77. Meldrum,D.R., Cleveland,J.C., Jr., Cain,B.S., Meng,X., Harken,A.H., 1998. Increased myocardial tumor necrosis factor-alpha in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Ann. Thorac. Surg.* 65, 439-443.
78. Modrow S., Falke D., Schätzl H., Truyen U., 2010 Die toll-like-Rezeptoren. In: Modrow S., Falke D., Schätzl H., Truyen U. (Eds.), *Molekulare Virologie*. Spektrum-Akademischer Verlag, pp. 56-59.
79. Mohlenkamp,S., Lehmann,N., Breuckmann,F., Brocker-Preuss,M., Nassenstein,K., Halle,M., Budde,T., Mann,K., Barkhausen,J., Heusch,G., Jockel,K.H., Erbel,R., 2008. Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur. Heart J.* 29, 1903-1910.
80. Mohlenkamp,S., Schmermund,A., Kroger,K., Kerkhoff,G., Brocker-Preuss,M., Adams,V., Hensel,M., Kiefer,D., Lehmann,N., Moebus,S., Leineweber,K., Elsenbruch,S., Barkhausen,J., Halle,M., Hambrecht,R., Siegrist,J., Mann,K., Budde,T., Jockel,K.H., Erbel,R., 2006. Coronary atherosclerosis and cardiovascular risk in masters male marathon runners. Rationale and design of the "marathon study". *Herz* 31, 575-585.
81. Mora,S., Cook,N., Buring,J.E., Ridker,P.M., Lee,I.M., 2007. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 116, 2110-2118.
82. Moreira,A., Delgado,L., Moreira,P., Haahtela,T., 2009. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? *Br. Med. Bull.* 90, 111-131.
83. Morillas-Ruiz,J.M., Villegas Garcia,J.A., Lopez,F.J., Vidal-Guevara,M.L., Zafrilla,P., 2006. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clin. Nutr.* 25, 444-453.
84. Murphy,E.A., Davis,J.M., Carmichael,M.D., Gangemi,J.D., Ghaffar,A., Mayer,E.P., 2008. Exercise stress increases susceptibility to influenza infection. *Brain Behav. Immun.* 22, 1152-1155.
85. Nair,M.P., Mahajan,S., Reynolds,J.L., Aalinkeel,R., Nair,H., Schwartz,S.A., Kandaswami,C., 2006. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF-kappa beta system. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 319-328.
86. Nardini,M., Natella,F., Scaccini,C., Ghiselli,A., 2006. Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans. *J. Nutr. Biochem.* 17, 14-22.
87. Neta,R., Sayers,T.J., Oppenheim,J.J., 1992. Relationship of TNF to interleukins. *Immunol. Ser.* 56, 499-566.

88. Neubauer,O., Konig,D., Wagner,K.H., 2008. Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress. *Eur. J. Appl. Physiol* 104, 417-426.
89. Nielsen,H.G., Hagberg,I.A., Lyberg,T., 2004. Marathon running leads to partial exhaustion of ROS-generating capacity in leukocytes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 68-73.
90. Nieman,D.C., 1994. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26, 128-139.
91. Nieman,D.C., 1995. Upper respiratory tract infections and exercise. *Thorax* 50, 1229-1231.
92. Nieman,D.C., 1998. Exercise and resistance to infection. *Can. J. Physiol Pharmacol.* 76, 573-580.
93. Nieman,D.C., 2007. Marathon training and immune function. *Sports Med.* 37, 412-415.
94. Nieman,D.C., 2008. Immunonutrition support for athletes. *Nutr. Rev.* 66, 310-320.
95. Nieman,D.C., Ahle,J.C., Henson,D.A., Warren,B.J., Suttles,J., Davis,J.M., Buckley,K.S., Simandle,S., Butterworth,D.E., Fagoaga,O.R., , 1995. Indomethacin does not alter natural killer cell response to 2.5 h of running. *J. Appl. Physiol* 79, 748-755.
96. Nieman,D.C., Henson,D.A., Davis,J.M., Angela,M.E., Jenkins,D.P., Gross,S.J., Carmichael,M.D., Quindry,J.C., Dumke,C.L., Utter,A.C., McAnulty,S.R., McAnulty,L.S., Triplett,N.T., Mayer,E.P., 2007. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA. *J. Appl. Physiol* 103, 1728-1735.
97. Nieman,D.C., Henson,D.A., Gross,S.J., Jenkins,D.P., Davis,J.M., Murphy,E.A., Carmichael,M.D., Dumke,C.L., Utter,A.C., McAnulty,S.R., McAnulty,L.S., Mayer,E.P., 2007. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 1561-1569.
98. Nieman,D.C., Henson,D.A., Maxwell,K.R., Williams,A.S., McAnulty,S.R., Jin,F., Shanely,R.A., Lines,T.C., 2009. Effects of quercetin and EGCG on mitochondrial biogenesis and immunity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 41, 1467-1475.
99. Nieman,D.C., Henson,D.A., Smith,L.L., Utter,A.C., Vinci,D.M., Davis,J.M., Kaminsky,D.E., Shute,M., 2001. Cytokine changes after a marathon race. *J. Appl. Physiol* 91, 109-114.
100. Nieman,D.C., Pedersen,B.K., 1999. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* 27, 73-80.

101. Nieman,D.C., Simandle,S., Henson,D.A., Warren,B.J., Suttles,J., Davis,J.M., Buckley,K.S., Ahle,J.C., Butterworth,D.E., Fagoaga,O.R., 1995. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. *Int. J. Sports Med.* 16, 404-409.
102. Niess,A.M., Dickhuth,H.H., Northoff,H., Fehrenbach,E., 1999. Free radicals and oxidative stress in exercise--immunological aspects. *Exerc. Immunol. Rev.* 5, 22-56.
103. Northoff,H., Berg,A., 1991. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int. J. Sports Med.* 12 Suppl 1, S9-15.
104. Northoff,H., Berg,A., Weinstock,C., 1998. Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN-gamma concept. *Can. J. Physiol Pharmacol.* 76, 497-504.
105. Oliveira,M., Gleeson,M., 2010. The influence of prolonged cycling on monocyte Toll-like receptor 2 and 4 expression in healthy men. *Eur. J. Appl. Physiol* 109, 251-257.
106. Ostrowski,K., Rohde,T., Asp,S., Schjerling,P., Pedersen,B.K., 1999. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J. Physiol* 515 (Pt 1), 287-291.
107. Ostrowski,K., Rohde,T., Zacho,M., Asp,S., Pedersen,B.K., 1998. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J. Physiol* 508 (Pt 3), 949-953.
108. Papa,A., Emdin,M., Passino,C., Michelassi,C., Battaglia,D., Cocci,F., 2008. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta* 395, 27-31.
109. Pearson,T.A., Mensah,G.A., Alexander,R.W., Anderson,J.L., Cannon,R.O., III, Criqui,M., Fadl,Y.Y., Fortmann,S.P., Hong,Y., Myers,G.L., Rifai,N., Smith,S.C., Jr., Taubert,K., Tracy,R.P., Vinicor,F., 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107, 499-511.
110. Pedersen,B.K., 1988. Modulation of natural killer cell activity in patients with immune-inflammatory diseases. *Dan. Med. Bull.* 35, 315-322.
111. Pedersen,B.K., 2000. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise and cytokines. *Immunol. Cell Biol.* 78, 532-535.
112. Pedersen,B.K., Akerstrom,T.C., Nielsen,A.R., Fischer,C.P., 2007. Role of myokines in exercise and metabolism. *J. Appl. Physiol* 103, 1093-1098.
113. Pedersen,B.K., Febbraio,M.A., 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 88, 1379-1406.
114. Pedersen,B.K., Hoffman-Goetz,L., 2000. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 80, 1055-1081.

115. Pedersen,B.K., Steensberg,A., Fischer,C., Keller,C., Keller,P., Plomgaard,P., Febbraio,M., Saltin,B., 2003. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J. Muscle Res. Cell Motil.* 24, 113-119.
116. Peters,E.M., 1997. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. *Int. J. Sports Med.* 18 Suppl 1, S69-S77.
117. Petersen,A.M., Pedersen,B.K., 2005. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol* 98, 1154-1162.
118. Petersen,A.M., Pedersen,B.K., 2006. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J. Physiol Pharmacol.* 57 Suppl 10, 43-51.
119. Piazzon,A., Forte,M., Nardini,M., 2010. Characterization of phenolics content and antioxidant activity of different beer types. *J. Agric. Food Chem.* 58, 10677-10683.
120. Plaisance,E.P., Grandjean,P.W., 2006. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 36, 443-458.
121. Podrez,E.A., Schmitt,D., Hoff,H.F., Hazen,S.L., 1999. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J. Clin. Invest* 103, 1547-1560.
122. Poupart,P., Vandenabeele,P., Cayphas,S., Van,S.J., Haegeman,G., Kruys,V., Fiers,W., Content,J., 1987. B cell growth modulating and differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF). *EMBO J.* 6, 1219-1224.
123. Pradhan,A.D., Manson,J.E., Rifai,N., Buring,J.E., Ridker,P.M., 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327-334.
124. Pretolani,M., 1999. Interleukin-10: an anti-inflammatory cytokine with therapeutic potential. *Clin. Exp. Allergy* 29, 1164-1171.
125. Qin,B., Polansky,M.M., Harry,D., Anderson,R.A., 2010. Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin-resistant rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 54 Suppl 1, S14-S23.
126. Ridker,P.M., Hennekens,C.H., Buring,J.E., Rifai,N., 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 342, 836-843.
127. Riley,J.K., Takeda,K., Akira,S., Schreiber,R.D., 1999. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J. Biol. Chem.* 274, 16513-16521.
128. Ross,J.A., Kasum,C.M., 2002. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.* 22, 19-34.

129. Santos,V.C., Levada-Pires,A.C., Alves,S.R., Pithon-Curi,T.C., Curi,R., Cury-Boaventura,M.F., 2013. Changes in lymphocyte and neutrophil function induced by a marathon race. *Cell Biochem. Funct.* 31, 237-243.
130. Scharhag,J., 2004. Die Belastungsleukozytose. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2004, 57-58.
131. Scharhag,J., Meyer,T., Gabriel,H.H., Schlick,B., Faude,O., Kindermann,W., 2005. Does prolonged cycling of moderate intensity affect immune cell function? *Br. J. Sports Med.* 39, 171-177.
132. Scherr,J., Braun,S., Schuster,T., Hartmann,C., Moehlenkamp,S., Wolfarth,B., Pressler,A., Halle,M., 2011. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1819-1827.
133. Schiebler, T. H., *Blut und Abwehrsystem, "Anatomie"*, Springer, Würzburg, 2005, 9. Auflage, pp. 132-143.
134. Shanely,R.A., Knab,A.M., Nieman,D.C., Jin,F., McAnulty,S.R., Landram,M.J., 2010. Quercetin supplementation does not alter antioxidant status in humans. *Free Radic. Res.* 44, 224-231.
135. Steensberg,A., Fischer,C.P., Keller,C., Moller,K., Pedersen,B.K., 2003. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 285, E433-E437.
136. Surh,Y., 1999. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutat. Res.* 428, 305-327.
137. Suzuki,K., Nakaji,S., Yamada,M., Liu,Q., Kurakake,S., Okamura,N., Kumae,T., Umeda,T., Sugawara,K., 2003. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 348-355.
138. Taga,T., Kawanishi,Y., Hardy,R.R., Hirano,T., Kishimoto,T., 1987. Receptors for B cell stimulatory factor 2. Quantitation, specificity, distribution, and regulation of their expression. *J. Exp. Med.* 166, 967-981.
139. Tanaka,H., Monahan,K.D., Seals,D.R., 2001. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 153-156.
140. Tuomisto,K., Jousilahti,P., Sundvall,J., Pajunen,P., Salomaa,V., 2006. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb. Haemost.* 95, 511-518.
141. van Hall,G., Steensberg,A., Sacchetti,M., Fischer,C., Keller,C., Schjerling,P., Hiscock,N., Moller,K., Saltin,B., Febbraio,M.A., Pedersen,B.K., 2003. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 88, 3005-3010.

142. Volanakis,J.E., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol. Immunol.* 38, 189-197.
143. Volanakis,J.E., Kaplan,M.H., 1971. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136, 612-614.
144. Wang,P., Wu,P., Siegel,M.I., Egan,R.W., Billah,M.M., 1994. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.* 153, 811-816.
145. Wannamethee,S.G., Lowe,G.D., Rumley,A., Bruckdorfer,K.R., Whincup,P.H., 2006. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, 567-574.
146. Waskiewicz,Z., Klapcinska,B., Sadowska-Krepa,E., Czuba,M., Kempa,K., Kimsa,E., Gerasimuk,D., 2012. Acute metabolic responses to a 24-h ultra-marathon race in male amateur runners. *Eur. J. Appl. Physiol* 112, 1679-1688.
147. Webner,D., DuPrey,K.M., Drezner,J.A., Cronholm,P., Roberts,W.O., 2012. Sudden cardiac arrest and death in United States marathons. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44, 1843-1845.
148. Wells,C.L., Stern,J.R., Hecht,L.H., 1982. Hematological changes following a marathon race in male and female runners. *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol* 48, 41-49.
149. Wetzstein,C.J., Shern-Brewer,R.A., Santanam,N., Green,N.R., White-Welkley,J.E., Parthasarathy,S., 1998. Does acute exercise affect the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation? *Free Radic. Biol. Med.* 24, 679-682.
150. Widmer,R.J., Freund,M.A., Flammer,A.J., Sexton,J., Lennon,R., Romani,A., Mulinacci,N., Vinceri,F.F., Lerman,L.O., Lerman,A., 2013. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur. J. Nutr.* 52, 1223-1231.
151. Wu,H.J., Chen,K.T., Shee,B.W., Chang,H.C., Huang,Y.J., Yang,R.S., 2004. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J. Gastroenterol.* 10, 2711-2714.
152. Zhang,R., Brennan,M.L., Fu,X., Aviles,R.J., Pearce,G.L., Penn,M.S., Topol,E.J., Sprecher,D.L., Hazen,S.L., 2001. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 286, 2136-2142.

7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir durch Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Halle, der mir die Gelegenheit gab, die Arbeit an seiner renommierten Klinik durchführen zu können.

Ebenso gilt mein Dank meinem Betreuer PD Dr. Scherr, für das Vertrauen, die Geduld und die stetige Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit. Ich danke ihm auch herzlich für sein nachhaltiges Engagement, mich fachlich anzuleiten.

Grosser Dank gilt allen Mitarbeitern des Zentrum für Prävention und Sportmedizin der TU München, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Bei meiner Familie, die mich stets einzigartig und liebevoll unterstützt haben, möchte ich mich ganz besonders herzlich danken. Sie waren während des gesamten Studiums eine großartige Unterstützung.