

Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Gänsbacher)

## **Veränderungen immunologischer Parameter unter sequentieller definierter Kraftsportbelastung**

*Ulrike Stumpf*

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. S. Haas
2. Univ.-Prof. Dr. B. Holzmann

Die Dissertation wurde am 28.12.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.07.2001 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Schrifttum: Immunsystem und Sport</b>	<b>5</b>
2.1	Das Immunsystem . . . . .	5
2.1.1	Aufbau des Immunsystems . . . . .	5
2.1.2	CD-Klassifizierung . . . . .	9
2.1.3	Immunzellen dieser Studie . . . . .	9
2.2	Krafttraining . . . . .	14
2.2.1	Ziele des Krafttrainings . . . . .	15
2.2.2	Kraftarten . . . . .	15
2.2.3	Belastungskomponenten . . . . .	16
2.2.4	Circuit-Training . . . . .	17
2.3	Sportimmunologie . . . . .	18
2.3.1	Entwicklung der Sportimmunologie . . . . .	18
2.3.2	Sportimmunologische Untersuchungen . . . . .	18
2.3.3	Schwierigkeiten des Studienvergleichs . . . . .	21
2.3.4	Interaktion des neuroendokrinen Systems mit dem Immunsystem während körperlicher Belastung . . . . .	31
2.3.5	Abschließende Betrachtung . . . . .	36
<b>3</b>	<b>Probandenkollektiv, Material und Methoden</b>	<b>37</b>
3.1	Probanden . . . . .	37
3.1.1	Übersicht über das Probandenkollektiv . . . . .	37
3.1.2	Eingangsuntersuchung und Stufentest . . . . .	37
3.1.3	Ausschlusskriterien . . . . .	38
3.1.4	Einteilung in Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	38

---

3.2	Studienaufbau . . . . .	39
3.2.1	Zeitraum und Zeitplan . . . . .	39
3.2.2	Trainingseinheiten . . . . .	39
3.3	Material . . . . .	40
3.3.1	Chemikalien und Medien . . . . .	40
3.3.2	Laborutensilien und Geräte . . . . .	42
3.4	Methoden . . . . .	42
3.4.1	Intrakutantest – Multitest Mérieux . . . . .	42
3.4.2	Isolierung der peripheren mononukleären Zellen des Blutes . . . . .	43
3.4.3	Zellzählung . . . . .	43
3.4.4	Bestimmung der Lymphozyten-Subpopulationen mittels Durchfluss- zytometrie . . . . .	44
3.4.5	Bestimmung der Natürlichen-Killerzell-Aktivität . . . . .	45
3.4.6	Laktat-, Adrenalin- und Noradrenalinbestimmung . . . . .	47
3.5	Statistische Auswertung . . . . .	47
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>49</b>
4.1	Intrakutantest nach Mérieux . . . . .	49
4.2	Laktatmessung . . . . .	49
4.3	Darstellung der Katecholamin- und immunologischen Werte . . . . .	50
4.4	Katecholamine . . . . .	51
4.4.1	Adrenalin . . . . .	51
4.4.2	Noradrenalin . . . . .	52
4.5	Immunologische Parameter . . . . .	54
4.5.1	CD19 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	54
4.5.2	CD3 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	56
4.5.3	CD4 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	58
4.5.4	CD8 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	60
4.5.5	CD14 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	62
4.5.6	CD16 <sup>+</sup> -Zellen . . . . .	64
4.5.7	NK-Zell-Aktivität . . . . .	66
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>69</b>
5.1	Sportimmunologie als Teilbereich der Sportmedizin . . . . .	69

---

5.2	Sportimmunologische Studien im Kraftsportbereich . . . . .	70
5.3	Bedeutung der Blutabnahmezeit . . . . .	77
5.4	Betrachtung der einzelnen Parameter . . . . .	79
5.4.1	Intrakutantest „Multitest Mérieux“ . . . . .	79
5.4.2	Belastungsbedingter Laktatanstieg . . . . .	79
5.4.3	Belastungsbedingter Katecholaminanstieg . . . . .	80
5.4.4	B-Lymphozyten . . . . .	82
5.4.5	T-Lymphozyten . . . . .	86
5.4.6	Monozyten . . . . .	90
5.4.7	Natürliche Killerzellen . . . . .	92
5.4.8	Natürliche Killerzell-Aktivität . . . . .	94
5.5	Ausblick . . . . .	99
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>101</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>103</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>105</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>107</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>119</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Neue immunologische Untersuchungsmethoden wie die Differenzierung von Lymphozyten-Subpopulationen im Durchflusszytometer erlaubten es auch im Bereich der Sportmedizin belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems eingehend zu untersuchen. Nicht nur die Fachpresse, sondern auch Tageszeitungen berichten über dieses Thema und warten mit Schlagzeilen wie dieser „Sport macht Killerzellen Beine“ (Süddeutsche Zeitung vom 24.08.1994) oder ähnlichen auf.

Innerhalb der Sportmedizin avancierte die Sportimmunologie aufgrund der intensiven Forschungsarbeit in den letzten Jahren zu einem wichtigen Teilgebiet. Im Jahr 1993 wurde in Paderborn die „Internationale Gesellschaft für Sport und Immunologie“ gegründet. Seither findet im regelmäßigen Abstand von 2 Jahren ein Symposium statt, an dem Experten aus der ganzen Welt teilnehmen und über die neuesten Entdeckungen auf dem Gebiet der Sportimmunologie referieren.

Besonders die Beobachtung, dass Leistungssportler in extremen Belastungsphasen während der Wettkampfsaison und kurz nach einem Wettkampf eine höhere Inzidenzrate an Atemwegsinfekten als die Normalbevölkerung zeigten, verstärkte das Forschungsinteresse ([47], S. 448).

Vielzählige sportimmunologische Studien haben sich mit der grundlegenden Frage „Welches Maß an sportlicher Aktivität ist gesundheitsförderlich, welches schädlich“ auseinander gesetzt.

Der Großteil der bisher durchgeführten Studien untersuchte die Auswirkung von Ausdauersportbelastungen (Laufen, Radfahren, Schwimmen) verschiedener Intensität und Dauer auf die Immunsituation. Nur wenige Publikationen beschäftigten sich bislang mit dem Einfluss von Krafttraining auf die Immunantwort.

Ein Manko früherer Studien war, dass sie bei einer kleinen Probandenzahl ( $n < 7$ ) unter nicht kontrollierten Bedingungen, meist in der Vorbereitungsphase oder während der Wettkämpfe durchgeführt wurden ([20], S. 340, [51], S. 41, [75], S. 22). Hier treten zusätzliche Faktoren auf, die das Immunsystem negativ beeinflussen können, wie z.B. die Auswirkung intensiver Trainingsphasen außerhalb des Studienprotokolls, psychische Belastung

vor den Wettkämpfen oder Umgebungseinflüsse (niedrige oder heiße Temperaturen, UV-Strahlung).

Generell konnte für Ausdauersportbelastungen gezeigt werden, dass abhängig von der Belastungsintensität und Dauer unterschiedliche Reaktionen des Immunsystems auftreten ([1], S. 979, [28], S. 80, [38], S. 383). Während ein moderates Ausdauertraining im Bereich von 40-60% der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2 \text{ max}$ ) als positiver Stimulus für das Immunsystem angesehen wird, können intensive bis erschöpfende Belastungsformen ( $>75\% VO_2 \text{ max}$ ) zu einer passageren Immunsuppression führen.

Die belastungsinduzierte Mobilisierung der Immunzellen soll hauptsächlich durch den Konzentrationsanstieg der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin hervorgerufen werden ([50], S. 11).

Die Untersuchung der Lymphozyten-Subpopulationen im Durchflusszytometer zeigt, dass die einzelnen Untergruppen auf den jeweiligen Belastungsreiz verschieden reagieren. Diese unterschiedliche Reaktionsweise wird darauf zurückgeführt, dass die Ansprechbarkeit auf die freigesetzten Katecholamine je nach Rezeptordichte auf der Zelloberfläche und je nach Wirksamkeit des cAMP-second-messenger Systems der jeweiligen Lymphozytenklasse variiert ([10], S. 131).

Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) scheinen die katecholaminsensitivsten Lymphozyten zu sein ([25], S. 153). Bereits kurz nach Belastungsbeginn werden sie stark mobilisiert und sind größtenteils für die Lymphozytose zu diesem Zeitpunkt verantwortlich. Je nach Belastungsintensität wird bei hochintensiven Belastungen ein fünf- bis siebenfacher Anstieg über das Ausgangsniveau beobachtet. Während die Zahl der T-Suppressorzytotoxischen Zellen sich in etwa verdoppelt, ist der Anstieg bei den T-Helferzellen nicht so ausgeprägt (ca. 50%). Hieraus resultiert eine Veränderung ihres Verhältnisses zugunsten der T-Suppressorzytotoxischen Zellen. Die belastungsinduzierte Mobilisierung der B-Lymphozyten ist geringer. In der Nachbelastungsphase tritt eine Lymphopenie auf, diese wird ebenfalls hauptsächlich durch die NK-Zellen verursacht, der Abfall der anderen Lymphozyten-Subpopulationen ist weniger ausgeprägt ([50], S. 11).

Ein wichtiger Gegenstand sportimmunologischer Untersuchung ist auch die Funktionsprüfung der NK-Zellen. Die NK-Zellen bilden die erste Abwehrlinie gegen Virusinfektionen und gegen die Ausbreitung maligner Erkrankungen. Die Bestimmung der sogenannten NK-Zell-Aktivität erfolgt mit dem Chrom 51-Freisetzungstest. Hier wird die zytotoxische Funktion der NK-Zellen gegenüber radioaktiv-markierten Zielzellen (K562 Tumorzellen) in vitro geprüft ([53], S. 142).

Sofort nach Belastung wird ein Anstieg der NK-Zell-Aktivität beschrieben, eine Suppression der Aktivität in der Nachbelastungsphase wurde nach intensiven, jedoch nicht nach moderaten Ausdauerbelastungen beobachtet.

Die Lymphozytopenie und die Reduktion der NK-Zell-Aktivität in der Nachbelastungsphase werden als wichtiger Hinweis für eine belastungsinduzierte Immunsuppression angesehen ([50], S. 10).



---

Die beschriebenen Veränderungen der Immunantwort variieren nach Ausmaß der Belastungsintensität und Dauer. Welche Faktoren letztendlich außer den Katecholaminen zu einer Immunmodulation führen, wird kontrovers diskutiert.

Körperliche Belastung erhöht die Konzentration einiger Hormone im Blut, so steigt der Spiegel für Adrenalin, Noradrenalin, Wachstumshormon,  $\beta$ -Endorphin und Kortisol, während die Insulinkonzentration leicht sinkt. Es konnte gezeigt werden, dass langjähriges intensives Training zu einer größeren Sekretionsfähigkeit der Nebennierenmarks- und Hypophysenhormone führt ([44], S. 3).

Die Intensität und die Dauer der Belastung beeinflussen die Freisetzung der einzelnen Hormone unterschiedlich ([79], S. 4-5). Am besten ist das Verhalten der Katecholamine bei Ausdauerbelastung untersucht. Sie steigen linear mit der Dauer und exponentiell mit der Intensität der Belastung und werden für die belastungsinduzierte Lymphozytose verantwortlich gemacht. Langzeitige Ausdauerbelastungen über 50%  $\text{VO}_2$  max oder Maximalbelastungen mit einem zeitlichen Minimum von 3 Minuten führen zu einem Anstieg des  $\beta$ -Endorphin-Spiegels. Die immunmodulierende Wirkung des  $\beta$ -Endorphins ist noch nicht eindeutig geklärt, aber es gibt Hinweise, dass es die NK-Zell-Aktivität stimuliert. Der Kortisanstieg ist vorwiegend von der Dauer der Belastung abhängig. Eine Konzentrationserhöhung wird nur nach mehrstündigen Belastungen beobachtet. Die Kortisolwirkung setzt mit einer Zeitverzögerung von mehreren Stunden ein, Infusionsstudien beschrieben das Erreichen des Wirkungsmaximum nach 4 Stunden. Kortisol soll die Lymphozytopenie und die Neutrophilie, wie sie nach Marathonwettkämpfen beobachtet wurden, verursachen.

Auch die belastungsbedingte Freisetzung von Zytokinen spielt eine wichtige Rolle bei der Immunmodulation. Zytokine sind wichtige Signalstoffe und vermitteln die Kommunikation zwischen den Immunzellen. Besonders nach exzentrischen Belastungsformen werden erhöhte Plasmaspiegel für Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) beobachtet. Die Zytokine ermöglichen hier die Interaktion der Immunzellen, die in den Repairmechanismus der verletzten Muskulatur eingebunden sind.

Außer der Wirkung der biologischen Substanzen, wird auch der Einfluss mechanischer Faktoren auf das Immunsystem diskutiert ([25], S. 17). So führt die körperliche Belastung zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks. Sowohl die Mehrdurchblutung vorher minder-perfundierter Gebiete als auch das Einwirken druckbedingt erhöhter Scherkräfte auf die Gefäßwand kann zu einer gesteigerten Mobilisierung und Distribution von Zellen führen.

In den letzten Jahren war ein zunehmendes Gesundheits- und Fitnessbewusstsein in der Bevölkerung zu beobachten. Besonders das Interesse am Kraftsport wuchs, zumal die Ausübung eines Krafttrainings nicht nur durch die gesundheitlichen Vorteile (z.B. Ausgleich muskulärer Dysbalancen, Stabilisierung des passiven Bewegungsapparates), sondern auch durch die Möglichkeit der Körperformung und der Gewebestraffung lockte.

Hier besteht jedoch die Gefahr wie bei allen Sportarten das gesunde Mittelmaß zu überschreiten. „Manch Fitnessfanatiker – getrieben, die optisch ideale Körperform zu erreichen – wird dadurch verleitet, täglich seine Muskeln zu stählen.“

Die Datenlage über die Auswirkungen eines Krafttrainings auf die Immunantwort ist im Vergleich zu den vielzähligen Publikationen im Ausdauersportbereich verschwindend gering.

Eine mehrmalige Wiederholung eines genau definierten Krafttrainings innerhalb von Tagen und ein möglicherweise auftretender kumulativer Effekt auf die Immunantwort wurde bislang nicht untersucht. In den meisten Studien wurde maximal bis zu 24 Stunden nachbeobachtet; eine Immunmodulation zu einem späteren Zeitpunkt im Sinne eines belastungsbedingten Langzeiteffekts wurde bisher nicht erforscht.

Die vorliegende Krafttrainingsstudie soll dazu beitragen, folgende Fragen zu klären:

1. Existieren prinzipielle Unterschiede zwischen der Auswirkung einer Kraftsportbelastung und einer Ausdauersportbelastung auf die Immunantwort?
2. Welche Veränderungen der relativen Anteile der Lymphozyten-Subpopulationen und der NK-Zell-Aktivität treten nach einer einmaligen akuten Kraftsportbelastung auf?
3. Wie verändern sich die Anteile der Lymphozyten-Subpopulationen und der NK-Zell-Aktivität nach wiederholter Belastung?
4. Kommt es durch den wiederholten Belastungsreiz zu einem Summationseffekt oder sind die Veränderungen nach den einzelnen Belastungen gleichförmig?
5. Können belastungsbedingte Langzeiteffekte auf die Immunantwort auch innerhalb einer zehntägigen Regenerationsphase beobachtet werden?

# Kapitel 2

## Schrifttum: Immunsystem und Sport

### 2.1 Das Immunsystem

#### 2.1.1 Aufbau des Immunsystems

Das Immunsystem unterscheidet zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“, d.h. der Organismus muss körpereigene Strukturen tolerieren und gegen körperfremde Strukturen vorgehen. Dies wird durch die Interaktion von humoralen – in Körperflüssigkeiten gelöster Substanzen – und zellulären Anteilen des Immunsystems ermöglicht.

Das Immunsystem lässt sich funktionell in einen unspezifischen und einen spezifischen Teil gliedern. Im zeitlichen Verlauf einer Abwehrreaktion reagiert zunächst das unspezifische Immunsystem breitgefächert; es überbrückt die Latenzzeit, bis das spezifische Immunsystem nach Anpassungsvorgängen zielgerichtet gegen ein bestimmtes Antigen wirksam wird.

##### 2.1.1.1 Das unspezifische Immunsystem

Die Wirksamkeit des unspezifischen Immunsystems hängt weder von einem vorausgehenden Erregerkontakt ab, noch lässt sie sich durch wiederholte Exposition steigern. Das unspezifische Immunsystem bildet die natürliche Resistenz einer Spezies.

Physikalische und biologische Schutzmechanismen an den inneren und äußeren Körperoberflächen erschweren das Eindringen von Agenzien und Mikroorganismen.

Folgende Übersicht fasst die wichtigsten Schutzmechanismen zusammen ([50], S. 114, [89], S. 2):

- Haut: äußere Schutzbarriere und mechanische Stabilität durch die Hornschicht des Plattenepithels
- Schweiß- und Talgdrüsen: die Sekretion von Milchsäure und Fettsäuren verursacht einen niedrigen pH-Wert auf der Haut und wirkt dadurch bakterizid

- Respirationstrakt: Schleimbildung verhindert das Anhaften von Erregern, der Zilienschlag des Flimmerepithels entfernt eingedrungene Mikroorganismen oder Fremdkörper
- Urogenitaltrakt: erschwerte Keimaszension durch nach außen gerichtete Spülung des Harns, physiologische Scheidenflora verhindert Besiedelung durch pathogene Keime
- Gastrointestinaltrakt: bakterizide Wirkung durch Azidität des Magensaftes und durch den extremen pH-Wert-Wechsel zwischen Magen (pH 1.0) und Dünndarm (pH 8.0), physiologische Dickdarmflora verdrängt pathogene Keime
- Körpersekrete: bakterizide Wirkung durch den Lysozymgehalt in Tränen, Nasensekret und Speichel, Spermin und Zink in der Samenflüssigkeit

Wichtige humorale Bestandteile des unspezifischen Immunsystems sind u.a. Proteine der Akute-Phase-Reaktion, das Komplementsystem und Interferone. Sie verzögern die Ausbreitung und Vermehrung von Erregern und leiten die Aktivierung des Gesamtsystems ein ([50], S. 124).

Die Zellen des unspezifischen Immunsystems verhindern das Ausbreiten von eingedrungenen Erregern über die Blut- und Lymphbahnen. Ihre Aufgabe besteht v.a. darin, Gewebetrümmer, Fremdkörper, Mikroorganismen und geschädigte Zellen durch Phagozytose zu beseitigen. Im Blut gehören zu diesen Phagozyten die neutrophilen polymorphkernigen Granulozyten und die Monozyten. Außerdem gibt es organspezifische Phagozyten, hierzu zählen in der Leber die Kupffer-Stern-Zellen, in der Lunge die Alveolarmakrophagen und im Gehirn die Zellen der Mikroglia ([89], S. 2).

### 2.1.1.2 Das spezifische Immunsystem

Die spezifische Immunabwehr wird als Folge der Auseinandersetzung mit fremden Substanzen, die im Körper als Antigen wirksam wurden, aktiv erworben (Primärantwort). Bei einem zweiten Kontakt werden diese Antigene wiedererkannt und eine gezielte Abwehrreaktion gegen sie eingeleitet (Sekundärantwort).

Das Wiedererkennen von fremden Antigenen ist ein besonderes Merkmal des spezifischen Immunsystems. In diesem Prozess sind für die zelluläre spezifische Immunantwort die T-Lymphozyten, für die humorale spezifische Immunantwort die B-Lymphozyten verantwortlich ([90], S. 43).

### T-Lymphozyten als Träger der zellulären Immunität

Die T-Lymphozyten tragen einen speziellen Rezeptor auf der Membranoberfläche, den sogenannten T-Zellrezeptor (TCR), mit dem sie das jeweilige Antigen erkennen. Diese Art der Antigenerkennung ist die Grundlage für eine Reihe immunologischer Phänomene:

- T-Zell-Helfer-Aktivität
- T-Zell-Suppressor-Aktivität
- Zytotoxizität

Die T-Lymphozyten sind durch ihre Wirkungsweise auf die Abwehr intrazellulärer Infektionen spezialisiert.

### **B-Lymphozyten als Träger der humoralen Immunität**

Die B-Lymphozyten als Träger der humoralen Immunantwort differenzieren sich nach Antigenkontakt zu B-Gedächtniszellen und zu spezifischen Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Die B-Lymphozyten sind jeweils nur auf eine Antikörper-Spezifität „programmiert“. Diese Spezifität ist identisch mit dem membrangebundenen Immunglobulin auf ihrer Oberfläche ([89], S. 31).

Die Antikörper werden nach ihrer Bildung in den Blutkreislauf und verschiedene Körperflüssigkeiten (z.B. Speichel) sezerniert. Mit Hilfe der B-Lymphozyten und durch die Freisetzung ihrer löslichen Antikörper werden – im Gegensatz zu den T-Lymphozyten – extrazelluläre Infektionen bekämpft.

#### **2.1.1.3 Lebensdauer und Migrationsverhalten einiger Immunzellen**

Die Lebensdauer der verschiedenen Immunzellen und ihr Migrationsverhalten variiert. Ihr Migrationsverhalten hängt nicht nur vom jeweiligen Zelltyp, sondern auch von ihrem Differenzierungs- und Aktivierungsgrad ab.

Die neutrophilen Granulozyten, die ca. 60-70% der gesamten Blutleukozyten stellen, sind sehr kurzlebig. Nach einer Aufenthaltsdauer von ca. 10 Stunden in der Blutzirkulation treten sie in das Gewebe über und sind dann nur noch einige Tage lebensfähig.

Im Vergleich hierzu können Blutmonozyten, nachdem sie ca. 30 Stunden im Blut zirkulierten, noch monatelang als ortsständige Gewebsmakrophagen nachgewiesen werden.

Reife lymphatische Zellen können als Gedächtniszellen über mehrere Jahre bestehen bleiben. Die Lymphozyten verlassen die Blutbahn über spezielle postkapilläre Venolen (high endothelial venule), gelangen in das benachbarte Gewebe und von dort aus über afferente lymphatische Gefäße in die Lymphknoten. Nach Durchlaufen mehrerer Lymphknotenstationen verlassen die Zellen das Lymphsystem über den Ductus thoracicus, der in die Vena subclavia in den Blutkreislauf mündet. Die Lymphozytenzirkulation ermöglicht die Kontaktaufnahme mit Antigenen und eine schnellstmögliche Einleitung der Immunantwort ([90], S. 42).

Die Mehrzahl der menschlichen Leukozyten befindet sich in den sekundären Lymphorganen, nur ein kleiner Prozentsatz (ca. 2-4%) zirkuliert im Blut. Aus diesem Grunde ist an-

hand von Blutuntersuchungen der Funktionszustand des Immunsystems nur eingeschränkt interpretierbar ([50], S. 117).

#### **2.1.1.4 MHC – major histocompatibility complex: Erkennungssystem zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“**

Einleitend wurde bereits darauf hingewiesen, dass das Immunsystem zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ unterscheiden muss. Diese Fähigkeit zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen zu unterscheiden, wird durch den sogenannten Haupt-Histokompatibilitätskomplex oder major histocompatibility complex (MHC) ermöglicht.

Man unterscheidet drei verschiedene MHC-Moleküle:

- MHC-I-Moleküle: Vorkommen auf der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen mit Ausnahme von Chorionzellen.
- MHC-II-Moleküle: Vorkommen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten, antigenpräsentierenden Zellen und Makrophagen. Bei nichtleukozytären Zellen (Endothelial- und Epithelzellen) kann ihre Expression durch Interferon  $\gamma$  induziert werden.
- MHC-III-Moleküle: Serummoleküle, die dem Komplementsystem angehören.

Die Moleküle des MHC wurden erstmalig im Zusammenhang mit starken Abstoßungsreaktionen, wie sie nach Transplantationen eines fremden Gewebes bei artgleichen Empfänger auftreten, entdeckt ([89], S. 51).

T-Lymphozyten können membrangebundene Antigene nur in Verbindung mit MHC-I- oder MHC-II-Moleküle erkennen. Die sogenannte MHC-Restriktion bestimmt mit welchem Zelltyp die jeweilige T-Lymphozyten-Subpopulation interagiert. So erkennen zytotoxische T-Zellen ein spezifisches Antigen in Assoziation mit MHC-I-Moleküle, T-Helferzellen mit MHC-II-Moleküle ([89], S. 64).

#### **2.1.1.5 Zytokine als Bindeglied zwischen unspezifischen und spezifischen Immunsystem**

Zytokine sind eine Gruppe von Peptiden, z.T. auch Glykopeptiden mit immunregulativen Eigenschaften. Sie sind Bindeglied zwischen dem unspezifischen und spezifischen Immunsystem. Außerdem vermitteln sie Interaktionen zwischen humoralen und zellulären Bestandteilen des Immunsystems ([50], S. 127, [90], S. 96).

Die Zytokine werden vorwiegend von Immunzellen synthetisiert, jedoch sind auch andere Körperzellen wie Endothelzellen und Bindegewebszellen zur Zytokinproduktion fähig.

Es existieren auch Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Zytokinen. So löst z.B. ein Zytokin die Produktion eines anderen aus, oder es kommt zu synergistischen als auch antagonistischen Effekten zweier Zytokine bezüglich derselben Zielzelle.

Ihre Wirkung ist vielfältig, sie regulieren alle wichtigen biologischen Vorgänge. Sie sind beteiligt an der Entwicklung und Reifung von Immunzellen, an der Aktivierung von Makrophagen, an chronischen Entzündungsreaktionen, an der Steuerung der Immunantwort und der Kontrolle der Hämatopoese.

Die Signalübertragung kommt durch Bindung des Zytokins an hochaffine, zellständige Rezeptoren zustande, hierzu genügen geringste Konzentrationen im Bereich von einigen pg/ml.

Tabelle 2.1 auf Seite 10 enthält die Ursprungszellen, Zielzellen und Wirkungen der wichtigsten Zytokine.

### 2.1.2 CD-Klassifizierung

Zahlreiche Testmethoden zur Differenzierung von Immunzellen (z.B. Elisa, RIA) basieren auf der Wechselwirkung zwischen Antigenen und Antikörpern. Einer der beiden Reaktionspartner wird hierbei markiert. Als Marker dienen u.a. Radioisotope, Enzyme oder fluoreszierende Moleküle ([90], S. 350).

Seit dem Einsatz monoklonaler Antikörper können funktionell und strukturell sehr unterschiedliche Oberflächenmarker identifiziert werden. Auch der Funktionszustand der Lymphozyten-Subpopulationen kann anhand der exprimierten Aktivierungs- und Zelladhäsionsmarker erfasst werden ([50], S. 137).

Im Jahr 1982 fand der „Erste Internationale Workshop über Leukozytendifferenzierungsantigene“ statt. Seit dieser Tagung werden Leukozytenantigene nach der sogenannten CD-Nomenklatur benannt ([15], S. 1807). Die Bezeichnung CD (cluster of differentiation) umfasst die international standardisierte Nomenklatur für Antigene auf Zelloberflächen. Diese Klassifizierung hat veraltete wie z.B. die Leu-Klassifizierung abgelöst ([50], S. 137). Derzeit ist es möglich bereits mehrere hundert Oberflächenantigene nach der CD-Klassifizierung zu differenzieren.

Tabelle 2.2 auf Seite 11 zeigt die Marker, die in dieser Studie Verwendung fanden.

### 2.1.3 Immunzellen dieser Studie

Zur Charakterisierung der Immunzellen, die in dieser Studie durchflusszytometrisch bestimmt wurden, werden ihre Oberflächeneigenschaften und ihre immunologischen Hauptfunktionen kurz beschrieben.

#### 2.1.3.1 pan-T-Lymphozyten

Einen T-Zellrezeptor (TCR) tragen ca. 70% der zirkulierenden Lymphozyten. Er dient der Erkennung von präsentiertem Antigen und der Aktivierung der Lymphozyten. Der TCR

Zytokine	Produktion durch Immunzellen und andere Zellen	Hauptziel	Hauptwirkung
Interleukin-1 (IL-1)	B-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen	T-/B-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen, Gewebezellen	Lymphozytenaktivierung, Makrophagenstimulation, Verstärkung der Endotheladhäsion von Leukozyten, Akute-Phase-Proteine
Interleukin-2 (IL-2)	T-Zellen	T-Zellen	T-Zell-Proliferation und -Differenzierung, Zytokinfreisetzung aus T-Zellen, Aktivierung von Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen
Interleukin-4 (IL-4)	T-Zellen	T-Zellen, B-Zellen	Aktivierung ruhender B-Zellen, Wachstumsfaktor für T-Zellen
Interleukin-6 (IL-6)	T-/B-Zellen, Makrophagen, Fibroblasten	B-Zellen, Hepatozyten	B-Zell-Differenzierung, Akute-Phase-Antwort
Interleukin-10 (IL-10)	T-/B-Zellen, Makrophagen	T <sub>H</sub> -Zellen	Hemmung der Zytokin-Synthese
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)	Makrophagen, Lymphozyten, T-Zellen	Makrophagen, Granulozyten, Gewebezellen	Steigerung der Phagozytose und Zytotoxizität von Makrophagen, Erhöhung der Produktion von MHC-Klasse-I-Molekülen, Nekrose von Tumorzellen
Interferon $\alpha$ (IFN $\alpha$ )	Leukozyten, Epithelien, Fibroblasten	Gewebezellen	MHC-Klasse-I-Induktion, antiviraler Effekt, NK-Zell-Stimulation
Interferon $\beta$ u. $\gamma$ (IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ )	T-Zellen, NK-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen	Leukozyten, Gewebezellen	MHC-Induktion, Makrophagenaktivierung, Verstärkung der Adhäsion von Lymphozyten an Endothelzellen

**Tabelle 2.1:** Wirkung und Syntheseort wichtiger Zytokine (mod. nach [50], S. 128., [90], S. 118)



---

CD3	T-Lymphozytenmarker, dem T-Zell-Rezeptor assoziiert
CD4	Marker für T-Helferzellen, Rezeptor für MHC-Klasse-II
CD8	Marker für zytotoxische T-Zellen, Rezeptor für MHC-Klasse-I
CD14	Monozytenmarker, Endotoxinrezeptor
CD16	NK-Zell-Marker, Rezeptor für Antikörper
CD19	B-Zellmarker

---

**Tabelle 2.2:** Antigene dieser Studie nach der CD-Nomenklatur (mod. nach [50], S. 137, [90], S. 361)

ist mit dem Oberflächenmarker CD3 assoziiert. Es existieren zwei definierte Typen von Rezeptoren: TCR-1 und TCR-2.

85-95% der T-Lymphozyten im Blut tragen den TCR-2, 15% den TCR-1. T-Lymphozyten mit dem TCR-2 exprimieren entweder einen CD4- oder CD8-Marker, anhand dessen sie sich in zwei Untergruppen differenzieren lassen. T-Lymphozyten mit TCR-1 exprimieren als intraepitheliale Form einen CD8-Marker, der bei der zirkulierenden Form nicht nachgewiesen werden kann ([90], S. 17).

### 2.1.3.2 T-Helferzellen

Die T-Helferzellen sind eine Subpopulation der T-Lymphozyten mit TCR-2. Sie haben einen kontrollierenden und modulierenden Einfluss auf die Immunantwort. Sie exprimieren den CD4-Marker auf ihrer Zelloberfläche. Er vermittelt beim Zellkontakt, bei der interzellulären Adhäsion und beim Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen).

Die T-Helferzellen erkennen ihre spezifischen Antigene mit Proteinen der MHC-Klasse-II. Funktionell unterscheidet man bei CD4<sup>+</sup>-Zellen zwei Subtypen. Typ 1 unterstützt T- und B-Lymphozyten bei der Immunantwort, dies entspricht der sogenannten Helferfunktion. Diese Zellen exprimieren eine Isoform des CD45-Leukozytenantigens, das CD45RO<sup>+</sup>. Typ 2 der CD4<sup>+</sup>-Zellen, die der Isoform CD45RA<sup>+</sup> entspricht, löst eine Suppressor- und zytotoxische Funktion in CD8<sup>+</sup>-Zellen aus.

Eine weitere Einteilung der CD4<sup>+</sup>-Zellen erfolgt anhand ihres Zytokinsekretionsmusters. Die Art der Zytokinzusammensetzung soll die im Anschluss entstehende T-zellvermittelte Immunantwort beeinflussen. Die sogenannten T<sub>H</sub>1-Zellen produzieren vorwiegend Interleukin-2 und Interferon  $\gamma$ . Dadurch werden Makrophagen und zytotoxische T-Lymphozyten aktiviert, Elemente der zellulären Abwehr, die intrazelluläre Infektionserreger wie Viren und Tuberkulosebakterien bekämpfen. Die T<sub>H</sub>2-Zellen produzieren u.a. Interleukin-4 und Interleukin-10. Hierdurch wird die spezifische, humorale Immunabwehr stimuliert. Die aktivierten B-Lymphozyten differenzieren sich in der Folge zu Plasmazellen und die An-

tikörperproduktion wird eingeleitet. Dieser Abwehrmechanismus richtet sich speziell gegen extrazelluläre Erreger.

### 2.1.3.3 Zytotoxische T-Zellen und T-Suppressor-Zellen

Die zytotoxischen T-Zellen und die T-Suppressor-Zellen sind eine weitere Subpopulation der T-Lymphozyten mit TCR-2. Sie exprimieren den CD8-Marker auf ihrer Zelloberfläche. Funktionell lassen sich die CD8<sup>+</sup>- Zellen in zwei Gruppen differenzieren:

- die zytotoxischen T-Zellen
- die T-Suppressor-Zellen

Die Hauptfunktion der zytotoxischen T-Zellen liegt in der Erkennung und Lyse virusinfizierter Körperzellen. Eine virusinfizierte Zelle präsentiert Virusproteine in Verbindung mit MHC-I-Molekülen an der Zelloberfläche. Aufgrund ihrer MHC-I-Restriktion können CD8<sup>+</sup>-Zellen mit allen kernhaltigen Körperzellen in Kontakt treten. Nach entsprechender Aktivierung durch T-Helferzellen zerstören CD<sup>+</sup>8-Zellen die infizierten Körperzellen und verhindern dadurch eine weitere Virusausbreitung.

Die andere funktionelle Gruppe der CD<sup>+</sup>8-Zellen – die T-Suppressorzellen – unterdrückt eine überschießende Immunantwort .

### 2.1.3.4 B-Lymphozyten

Die B-Zellen entsprechen ca. 10% der im Blut zirkulierenden Lymphozyten. Jede B-Zelle erkennt anhand eines Rezeptormoleküls an der Oberfläche ganz spezifisch ein bestimmtes Antigen. Nach Antigen-Kontakt differenzieren sich die B-Lymphozyten zu Plasmazellen. Die Plasmazellen produzieren lösliche Antikörper, die sezerniert werden und sich an das Antigen binden, welches anfänglich die B-Zelle aktiviert hat.

CD19, CD20 und CD22 sind die am häufigsten eingesetzten B-Zellmarker beim Menschen ([90], S. 19).

### 2.1.3.5 Monozyten und Makrophagen

Der Anteil der Monozyten an den zirkulierenden Leukozyten im Blutkreislauf beträgt 5-8%. Monozyten und generell auch Makrophagen exprimieren an ihrer Oberfläche verschiedene Rezeptoren, die sie zu unterschiedlichen Funktionen befähigen. Hervorzuheben ist der Fc-Rezeptor CD64 mit einem hohen Affinitätsgrad für IgG, dieser kommt nur auf der Oberfläche von Monozyten vor. Des Weiteren der CD14-Rezeptor für lipopolysaccharidbindendes Protein, der außer bei den Monozyten auch bei den Granulozyten vorkommt. Die anderen Marker sind weniger spezifisch und kommen außer bei den Monozyten auch bei NK-Zellen, B-Zellen und T-Zellen vor ([90], S. 23).

Aus dem breiten Funktionsspektrum, das von den Monozyten und Makrophagen erfüllt wird, lassen sich vier Hauptbereiche herauskristallisieren ([50], S. 119):

- Phagozytose von Mikroorganismen, geschädigten körpereigenen Zellen, gealterten Erythrozyten und zirkulierenden Immunkomplexen.
- Zytotoxizität: Nach Aktivierung durch T-Helferzellen über Interferon  $\gamma$  nimmt die Zytotoxizität im Vergleich zu den neutrophilen Granulozyten stark zu. Dadurch können auch intrazellulär vorkommende Keime, virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen zerstört werden.
- Immunregulation: Durch die Sekretion immunologisch wirksamer Substanzen greifen sie regulativ in die Immunreaktion ein. Neben proinflammatorisch wirksamen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor und Interleukin-1, werden jedoch auch immunsuppressiv wirkende Substanzen wie Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) und Enzyminhibitoren wie  $\alpha$  1-Antitrypsin synthetisiert.
- Antigenpräsentation: Eine Aktivierung der T-Lymphozyten und Auslösen einer Immunreaktion findet erst nach spezieller Antigenverarbeitung und Antigenpräsentation durch Monozyten statt.

### 2.1.3.6 Natürliche Killerzellen

Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den „large granular lymphocytes“ (LGL), einer Population großer Lymphozyten mit intrazytoplasmatisch azurophilen Granula und einem niedrigen Plasma-Kern Verhältnis. Die Gruppe der NK-Zellen ist heterogen; so zeigen manche NK-Zellen abhängig vom jeweiligen Aktivierungs- und Differenzierungsgrad nicht die eindeutige Morphologie der LGL-Zellen ([76], S. 2).

Ihr Anteil innerhalb der Lymphozyten im peripheren Blut beträgt 5-20%. Außerdem kommen sie in Milz, in Lymphknoten, im Knochenmark als auch in nicht lymphatischen Organen wie Lunge und Leber vor. Sie stammen von der gleichen Vorläuferzelle wie die T-Lymphozyten ab, ob ihre weitere Prägung auch im Thymus stattfindet ist unklar.

Die NK-Zellen rezirkulieren nicht wie T- und B-Lymphozyten über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, sondern verbleiben ähnlich wie die Monozyten und Granulozyten nach Verlassen des Blutkreislaufs im Gewebe. Dieses Zirkulationsverhalten wird als Hinweis für ihre Zugehörigkeit zum unspezifischen Immunsystem gewertet.

Auch funktionell werden sie aufgrund ihrer fehlenden Antigenspezifität – im Gegensatz zu den T- und B-Lymphozyten – und ihrer Fähigkeit ohne Aktivierung spontan Zellen zu lysieren (= natürliche Killerzellaktivität) zum unspezifischen Immunsystem gerechnet ([50], S. 122), [64], S. 221).

Im Gegensatz zu den meisten zytotoxischen T-Lymphozyten zerstören NK-Zellen ihre Zielzellen unabhängig davon, ob diese MHC-Proteine an der Zelloberfläche exprimieren.

Im Unterschied zu den T-Lymphozyten exprimieren die NK-Zellen weder das Epitop CD3 noch den T-Zell-Rezeptor. Nach der Definition des „Natural Killer Cell Workshop 1989“ sind die NK-Zellen CD3-negative LGL-Zellen. Ihre charakteristischen Oberflächenmarker beim Menschen sind CD16 und CD56 ([76], S. 3).

Da NK-Zellen Fc-Rezeptoren für IgG besitzen, können sie Zielzellen binden und lysieren, die den entsprechenden Antikörper tragen. Diese Art der Zelllyse wird antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) genannt. Neben der bekannten zytotoxischen Aktivität besitzen die NK-Zellen jedoch auch wichtige immunregulatorische Eigenschaften.

Folgende Übersicht, modifiziert nach O'Shea, fasst die wichtigsten NK-Zell-Funktionen zusammen ([76], S. 7):

1. Kontrolle von Tumorwachstum
2. Beteiligung an der Kontrolle mikrobieller Infektionen
  - Viren
  - Parasiten
  - Pilzen
  - Bakterien
3. Immunregulatorische Eigenschaften
  - Zytokinproduktion
  - Kontrolle von Wachstum und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen
  - Transplantatabstoßung
4. Beteiligung an verschiedenen Krankheitsbildern
  - „Graft versus host“-Reaktion
  - Mitwirkung bei einigen Formen der aplastischen Anämie und Neutropenie
  - Verstärkung von neurologischen und Autoimmunerkrankungen
  - bei der Entstehung einiger Diabetesformen
  - Einfluss auf verschiedene gastrointestinale Erkrankungen

## 2.2 Krafttraining

Ein Krafttraining kann als Trainingsmethode vielfältig sowohl im Gesundheits- und Breitensport als auch im Leistungssport eingesetzt werden.

### 2.2.1 Ziele des Krafttrainings

Folgende Übersicht gibt die wichtigsten Einsatzmöglichkeiten und Zielsetzungen eines Krafttrainings in verschiedenen Bereichen an ([18], S. 7-8):

#### **Krafttraining als Prävention:**

- Ausgleich muskulärer Dysbalancen und Haltungsschwächen z.B. als Vorbeugungsmaßnahme gegen Rückenbeschwerden
- Stabilisierung des passiven Bewegungsapparats durch Erhöhung der Festigung von Sehnen, Bändern und Knochen
- Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit des Stütz- und Bewegungsapparats
- Kompensation einer Kraftabnahme und Vorbeugungsmaßnahme gegen Osteoporose mit fortschreitendem Alter

#### **Krafttraining als Rehabilitationsmaßnahme:**

- Schnelle Regeneration der Leistungsfähigkeit und Muskelaufbau nach längeren Ruhephasen aufgrund von Verletzungen oder anderen Erkrankungen
- Vermeidung einer Beschwerdezunahme und Fortschreiten eines bestehenden Funktionsverlusts bei chronischer Erkrankung des Bewegungsapparats durch gezielten Muskelaufbau zur Kompensation des Funktionsdefizits

#### **Krafttraining als Fitnesstraining:**

- Aufbau von Muskelmasse zur allgemeinen Körperstärkung
- Verringerung des Körperfettanteils und Gewichtsreduzierung bei Übergewicht
- Steigerung des Muskelzuwachs bei Untergewicht

#### **Krafttraining im Leistungssport:**

- Training und Stärkung vernachlässigter Muskelgruppen bei Sportarten mit einseitiger Kraftbeanspruchung
- Steigerung der Kraftfähigkeit von Muskelpartien, die die sportartspezifische Hauptarbeit leisten

### 2.2.2 Kraftarten

Die Kraft gehört neben der Ausdauer und der Schnelligkeit zu den sogenannten konditionellen Fähigkeiten einer Sportart. Je nach der vorherrschenden Trainingsmethode variieren die einzelnen Komponenten. Es lassen sich folgende Kraftarten unterscheiden ([18], S. 62-72, [50], S. 5-7):

**Maximalkraft:** Die Maximalkraft ist als die höchstmögliche Kraft definiert, die das neuro-muskuläre System willkürlich gegen einen Widerstand ausüben kann. Sie bildet die Grundlage für alle anderen Kraftarten. Die Energie, die für eine kurzzeitige hochintensive Belastung mit Maximalkraft benötigt wird, wird durch die Entleerung energiereicher Phosphatspeicher gewährleistet (anaerob-alaktazider Stoffwechsel).

**Schnellkraft:** Die Schnellkraft ist als die Fähigkeit des neuro-muskulären Systems definiert innerhalb kürzester Zeit den größtmöglichen Impuls gegen einen Widerstand zu entwickeln. Die Energie für kurze hochintensive Schnellkraftbelastungen wird durch anaerob-alaktazide Stoffwechselfvorgänge bereitgestellt.

**Kraftausdauer:** Die Kraftausdauer ist die Fähigkeit der Muskulatur trotz lange andauernder oder sich wiederholender Belastung bei statischer oder dynamischer Arbeitsweise nicht zu ermüden. Bei der dynamischen Kraftausdauer sollten die Kraftstöße, die pro Zeiteinheit zu wiederholen sind, in ihrem Ausmaß möglichst nicht geringer werden. Bei der statischen Kraftausdauer ist es wichtig, dass die Muskelanspannung über einen bestimmten Zeitraum möglichst ohne Spannungsverlust aufrecht gehalten werden kann. Aufgrund der Größe des Krafteinsatzes unterteilt man die Kraftausdauer in:

- Die Maximalkraftausdauer oder hochintensive Kraftausdauer beträgt über 75% der Maximalkraft bei statischer und dynamischer Belastung. Die Stoffwechselfleistung ist anaerob-alaktazid.
- Die submaximale oder mittelintensive Kraftausdauer beträgt 75-50% der Maximalkraft bei dynamischer Belastung, bis 30% bei statischer Belastung. Die Energiebereitstellung ist je nach Ausprägung der Kraft- oder Ausdauerkomponente gemischt anaerob-laktazid und aerob-glykolytisch.
- Die aerobe Kraftausdauer oder Ausdauerkraft beträgt 50-30% der Maximalkraft bei dynamischer Belastung. Die Energie für diese Belastungsform wird durch die aerobe Glykolyse bereitgestellt.

Beim dynamischen Krafttraining wird im Vergleich zur statischen Form die Kraftbeanspruchung direkt in den Bewegungsablauf integriert. Aus diesem Grund wird die dynamische Trainingsmethode bevorzugt eingesetzt, da mit ihr die maximale Kraftleistung für einen bestimmten sportartspezifischen Bewegungsvorgang gezielt trainiert werden kann ([40], S. 231).

### 2.2.3 Belastungskomponenten

Folgende Belastungskomponenten bestimmen den Aufbau eines dynamischen Krafttrainings ([18], S. 107-109, [40], S. 232-234):

**Belastungsintensität:** Sie wird festgelegt durch die Bewegungsgeschwindigkeit und durch das eingesetzte Gewicht.

- Ein individuell mittleres Tempo als Bewegungsgeschwindigkeit sollte bevorzugt werden, hierdurch wird eine größere Anspannungszeit für die Muskulatur ermöglicht und der Kraftzuwachs erhöht. Die Bewegungsgeschwindigkeit entscheidet über die Art der Energiebereitstellung, hohe Bewegungsfrequenzen aktivieren den anaeroben Stoffwechselweg und führen zu einer Laktatakkumulation ( $\geq 10\text{mmol/l}$ ).
- Das eingesetzte Gewicht wird als Prozentsatz des Maximalgewichts oder als Prozentsatz des sogenannten Ein-Wiederholungs-Maximums angegeben. Unter dem „Ein-Wiederholungs-Maximum“ (1-WM) oder auch „One Repetition Maximum“ (1-RM) versteht man dasjenige Gewicht, das nur einmal gehoben werden kann.

**Zahl der Bewegungswiederholungen:** Sie gibt an, wie oft die einzelne Bewegungsabfolge mit einem bestimmten Prozentsatz des Maximalgewichts in einer Serie durchgeführt wird (z.B. 15 Wiederholungen in einer Serie). Gleichzeitig wird durch sie die Dauer der Serie festgelegt.

**Zahl der Serien:** Sie bestimmt, wie oft eine Serie, die sich aus einer vorgegebenen Zahl von Bewegungswiederholungen zusammensetzt, durchgeführt wird. Zwischen den einzelnen Serien einer Übung sind Pausen eingeschaltet (z.B. 3 Serien mit je 20 Wiederholungen und jeweils 1 Minute Pause zwischen den Serien).

**Pause:** Zwischen den Serien einer Übung und den Einzelübungen liegen Pausen mit definierter Länge.

Die einzelnen Belastungskomponenten bedingen sich gegenseitig, so kann z.B. eine Maximalkraft von 90% nicht mit einer hohen Bewegungsfrequenz kombiniert werden. Außerdem muss bei der Planung der Gesamtbelastung der Trainingszustand berücksichtigt werden. Die Angaben für Wiederholungszahl, Serienzahl und Pausenlängen in der Literatur gelten als Orientierungshilfe und müssen mit dem eingesetzten Gewicht und der Übungsform abgestimmt werden.

### 2.2.4 Circuit-Training

Eine spezielle Organisationsform des Krafttrainings ist das sogenannte Circuit- oder Zirkeltraining. Zu Beginn der 50er Jahre wurde es in England ursprünglich für den Schulsport entwickelt. Aufgrund der wechselnden Belastung verschiedener Muskelgruppen und der zwischenzeitlichen Regenerationsmöglichkeit bereits beanspruchter Muskelpartien wurde es auch zunehmend im Leistungssport zur Wettkampfvorbereitung eingesetzt.

Das Zirkeltraining ist durch folgenden Aufbau charakterisiert ([93], S. 366-369): Mindestens 5 Übungsstationen werden bei einem Zirkeldurchgang nacheinander absolviert. Die

Übungsfolge sollte so angelegt sein, dass eine häufig wechselnde Beanspruchung der Körpermuskulatur erreicht und eine Ermüdung einzelner Muskelpartien vermieden wird. Die Widerstandsgröße beträgt 40-60% der Muskelkraft. Die Einzelübungen jedes Zirkeldurchgangs enthält nur eine Serie. Eine Seriedauer wird für Untrainierte mit 20 Sekunden, für Trainierte mit 40 Sekunden angegeben. Die Pausen zwischen den Übungen können wegen dem ständigen Wechsel der beanspruchten Muskulatur kurz gehalten werden (20-60 Sekunden). Sie orientieren sich primär am Erholungsbedarf des Herz-Kreislauf- und Stoffwechselsystems. Die Pause nach einem komplett absolvierten Zirkeldurchgang wird länger veranschlagt (bis zu 10 Minuten) und dient neben dem Erholungseffekt auch der Muskellockerung und -dehnung.

## 2.3 Sportimmunologie

### 2.3.1 Entwicklung der Sportimmunologie

Bereits 1893 führte G. Schultz erste Untersuchungen zur belastungsinduzierten Leukozytose durch ([79], S. 2). Während der nächsten Jahrzehnte wurden die Veränderungen im Differentialblutbild nach verschiedenen sportlichen Belastungen untersucht ([29], S. 29).

Mitte der siebziger Jahre führte die Entwicklung neuer immunologischer Testmethoden zur Differenzierung von Lymphozyten-Subpopulationen auch in der Sportmedizin zu einem gesteigerten Forschungsinteresse ([1], S. 976).

1993 wurde die „Internationale Gesellschaft für Sport und Immunologie“ in Paderborn gegründet. Im zweijährigen Abstand findet seither ein Symposium statt, an dem Experten der Sportimmunologie aus der ganzen Welt teilnehmen. Während der letzten Dekade hat sich die Sportimmunologie zu einem bedeutenden Teilbereich der Sportmedizin entwickelt.

### 2.3.2 Sportimmunologische Untersuchungen

Wie generell in der Sportmedizin stellt sich auch für den Bereich der Sportimmunologie die Frage „Welches Maß an sportlicher Aktivität ist gesundheitsförderlich, welches schädlich“.

#### 2.3.2.1 Der Einfluss verschiedener Belastungsintensitäten auf die Immunantwort

Sportliches Training aktiviert das Immunsystem und führt je nach Belastungsintensität und Dauer zu einer unterschiedlichen Reaktion. Je nach Ausmaß der körperlichen Belastung kann es aber auch zu immunsuppressiven Reaktionen kommen, um eine überschießende Immunantwort zu vermeiden ([28], S. 79).



### **Moderate Belastung**

Moderates Ausdauertraining (40-60% VO<sub>2</sub> max) scheint eine positive stimulierende Wirkung auf das Immunsystem zu haben. Regelmäßig im moderaten Bereich Trainierende weisen im Vergleich zu inaktiven Personen eine reduzierte Infektanfälligkeit auf ([1], S. 979, [38], S. 383).

### **Intensive bis erschöpfende Belastung**

Im Gegensatz hierzu kommt es nach intensiven bis erschöpfenden Belastungsformen ( $\geq 75\%$  VO<sub>2</sub> max) zu einer passageren Immunsuppression. Der immunsuppressive Effekt wird insbesondere nach einer mehrstündigen intensiven bis erschöpfenden Ausdauerbelastung (z.B. Marathonwettkampf, Ultraausdauerleistung, Tempodauerlauf) oder nach längerer anaerober Belastung (z.B. intensives Intervalltraining) beobachtet ([28], S. 80). Trotz Normalisierung der Immunparameter kann je nach vorausgegangenem Belastungsmodus eine erhöhte Infektanfälligkeit generell für einige Tage bis zu einer Woche, manchmal jedoch auch über einen längeren Zeitraum bestehen ([47], S. 448).

Nach intensiven Belastungsphasen sollte – aus präventiv medizinischer Sicht – eine Anpassung des Trainingsumfangs mit ausreichenden Regenerationsphasen gewährleistet sein, um das Risiko, an einem Infekt zu erkranken, möglichst gering zu halten ([28], S. 80, [47], S. 448).

#### **2.3.2.2 Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Infektrisiko**

Die folgenden drei Modelle versuchen den Zusammenhang zwischen regelmäßiger körperlicher Aktivität und Infektanfälligkeit zu erklären ([54], S. 62-63):

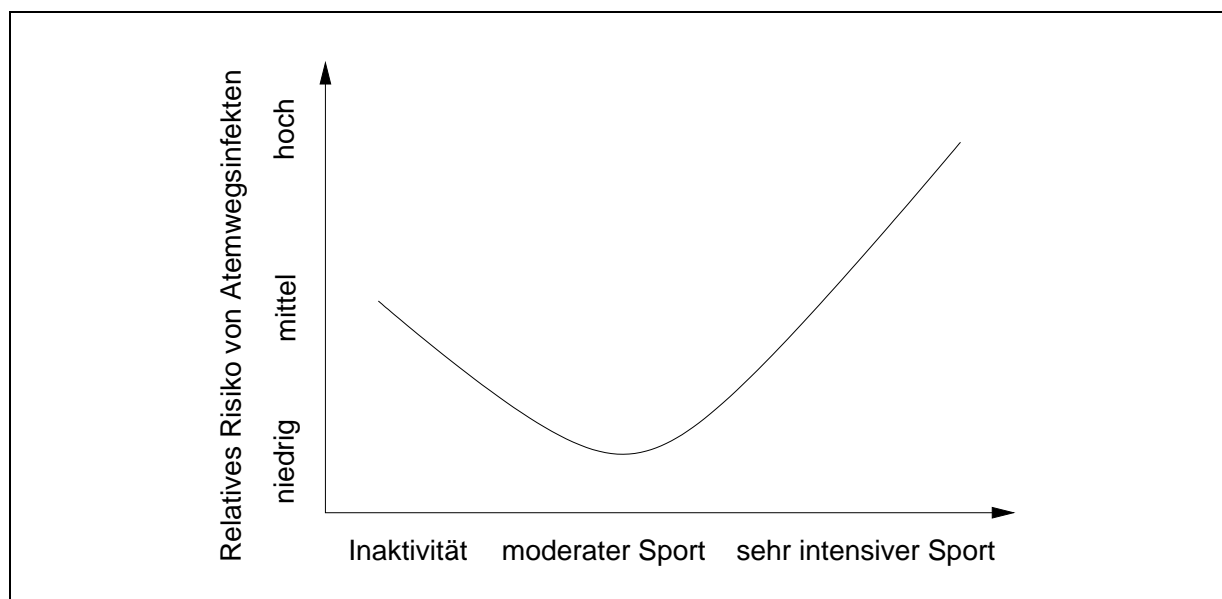
##### **Das Modell der „J-förmigen Kurve“ nach Nieman und Cannarella:**

Nieman und Cannarella beschreiben die Beziehung zwischen körperlicher Belastung und dem Risiko an einem Atemwegsinfekt zu erkranken mit einer „J-förmigen Kurve“ (Abb. 2.1, S. 20). Demnach vermindert die regelmäßige Durchführung eines moderaten Ausdauertrainings im Vergleich zu körperlicher Inaktivität die Rate an Atemwegsinfekten zu erkranken. Währenddessen intensives Training ein erhöhtes Risiko beinhaltet.

Obwohl dieses Modell mit epidemiologischen Untersuchungen an Läufern übereinstimmt, müssen zur Erhärtung der Aussagekraft weitere Untersuchungen an Sportlern anderer Disziplinen durchgeführt werden. Außerdem muss zukünftig für jede Gruppe die Belastungsstärke und der Trainingsumfang genau definiert werden.

##### **Das Modell des „open window“ nach Pedersen und Ullum:**

Pedersen und Ullum beschreiben mit ihrem Begriff des „open window“ einen Zeitraum nach intensiver Belastung, während dessen ein erhöhtes Infektrisiko für den



**Abbildung 2.1:** Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko von Atemwegsinfekten (Abbildung nach [1], S. 978).

Sportler besteht. Gemäß dem Modell des „open window“ wird das Immunsystem durch moderate körperliche Belastung während und kurze Zeit nach der Belastungsphase stimuliert. Bei intensiver Belastungsintensität geht die anfängliche Stimulation jedoch in eine länger anhaltende Phase der Immunsuppression über.

#### **Das neuroendokrinologische Modell nach Smith und Weidemann:**

Smith und Weidemann postulieren ein sogenanntes neuroendokrinologisches Modell. Je nach Belastungsintensität werden entweder Hormone mit immunstimulierender oder immunsuppressiver Wirkung freigesetzt und die Immunantwort dementsprechend moduliert. Unter moderater Belastung kommt es zu einer Freisetzung immunstimulierender Hormone wie Wachstumshormone, Prolaktin, Endorphine. Ab einer Belastungsintensität von  $\geq 60\%$   $VO_2$  max werden immunsuppressive Hormone wie Katecholamine, Kortisol und ACTH abgegeben.

#### **2.3.2.3 Zukünftige Forschungsrichtungen in der Sportimmunologie**

Während des 3. internationalen Symposiums für Sport und Immunologie im November 1997 in Paderborn zeigte L. T. Mackinnon folgende Themenbereiche für weitere Untersuchungen als richtungsweisend auf ([55], S. 205-207):

#### **Erhöhte Infektrate bei Sportlern:**

Bislang liegen nur epidemiologische Daten männlicher Langstreckenläufer vor, die

einen Hinweis auf eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Leistungssportlern geben. Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen Trainingskomponenten und Infektrate ist daher die Durchführung prospektiver Langzeitstudien wichtig, die auch Sportlerinnen und weitere Sportdisziplinen (z.B. Spilsport, Kraftsport) berücksichtigen. Es bleibt zu klären, ob die erhöhte Infektrate speziell mit der Belastungsart oder auch mit anderen Faktoren wie z.B. häufige Reisen, psychischer Stress zusammenhängt.

#### **Auswirkung körperlicher Belastung auf das unspezifische Immunsystem:**

Bei intensiv trainierenden Leistungssportlern ist im Vergleich zu moderat trainierenden Athleten und Nichtathleten das unspezifische Immunsystem, insbesondere die Funktion der neutrophilen Granulozyten, herunterreguliert. Die neutrophilen Granulozyten fungieren als Mediatoren bei Gewebsschäden im Rahmen einer Entzündung oder ähnlich auch bei Muskelschäden, wie sie bei intensiver körperlicher Belastung auftreten. Diese milde Immunsuppression – als Kompromiss des Körpers – eine Entzündung zu begrenzen und gleichzeitig die Immunfunktion aufrecht zu halten, sollte zukünftig gezielter untersucht werden.

#### **Funktion der Zytokine und Hormone bei der Zellmigration:**

Auch die Rolle der Zytokine und Hormone bei der Expression von Adhäsionsmolekülen im Rahmen der Migration von Immunzellen während körperlicher Belastung sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### **Einsatz moderater Belastungsformen zur Immunstimulation:**

Inwieweit regelmäßiges moderates Training auch bei Patienten mit gestörter Immunfunktion wie z.B. bei HIV-Patienten, Patienten mit Tumorerkrankungen oder bei älteren Menschen mit altersbedingter Immundefizienz einen positiven Effekt auf das Immunsystem hat, bedarf zukünftig auch weiterer Forschungsarbeit.

### **2.3.3 Schwierigkeiten des Studienvergleichs**

#### **2.3.3.1 Unterschiede im Studienaufbau**

Der Studienvergleich verschiedener Arbeitsgruppen ist durch Unterschiede im Studienaufbau erschwert. Die Studienprotokolle variieren u.a. bezüglich des Beobachtungszeitraumes, der Merkmale der Studienteilnehmer, der Umgebungseinflüsse, der Belastungskomponenten und der Analysenmethodik.

Folgende Übersicht beschreibt die wichtigsten Unterschiede im Studienaufbau ([54], S. 63, [83], S. 183-187):

- Studien unter gut kontrollierten Laborbedingungen ermöglichen die Auswirkung akuter körperlicher Belastung auf das Immunsystem ohne den störenden Einfluss von Umgebungsfaktoren (z.B. Hitze) zu untersuchen.

- Studien während regelmäßiger Trainings- und Wettkampfphasen erfassen Schwankungen im Immunstatus von Athleten und überprüfen, ob die beobachteten Veränderungen mit dem Auftreten von Infekten in Häufigkeit und Ausmaß korrelieren.
- Prospektive und retrospektive Langzeitstudien ermöglichen es, den kumulativen Effekt von ausgedehnten Trainingsphasen und Wettkämpfen während der Saison (ca. 4-8 Monate) auf das Immunsystem zu untersuchen.
- Bei Querschnittsuntersuchungen wird der Immunstatus von Leistungssportlern mit demjenigen von moderat trainierenden oder körperlich inaktiven Personen verglichen. Hierbei werden sowohl Werte im Ruhezustand als auch nach definierter körperlicher Belastung erhoben.
- Eine geringere Studienzahl erforschte bislang den Zusammenhang von Übertraining und Infektanfälligkeit bei Athleten. Die Studienteilnehmer trainierten hierbei im Vergleich zum normalen Training mit höherer Belastungsintensität u./o. Belastungsdauer über mehrere Wochen bis Monate.

Das Handling von Studien während der Wettkampfvorbereitung und im Rahmen von Wettkämpfen ist im Vergleich zu Studien unter kontrollierten Laborbedingungen schwieriger.

Studien im Labor ermöglichen die Durchführung eines streng gefassten Studienprotokolls. Der Belastungsreiz lässt sich exakt dosieren, die Belastungskomponenten – Intensität, Zeitdauer, Häufigkeit – variieren und deren Auswirkung auf das Immunsystem untersuchen. Im Vergleich zu den Feldstudien kann unter Laborbedingungen eine Blutabnahme nach genau festgelegten Zeitintervallen und auch während der Belastung problemlos erfolgen. Des Weiteren können unter Laborbedingungen Umgebungseinflüsse gering gehalten bzw. kontrolliert werden ([98], S. 161)

Im Wettkampfbereich dagegen treten neben der körperlichen Belastung eine Vielzahl weiterer Faktoren auf, die einen modulierenden Effekt auf das Immunsystem haben können. Hier sind u.a. tages- und jahreszeitliche Schwankungen, Zeitverschiebung bei Flügen, Veränderung des Trainingsregimes, Unterschiede im Trainingszustand mit etwaigen Phasen des Übertrainings, Umgebungseinflüsse wie z.B. Hitze, Kälte oder Nässe und insbesondere auch psychische Stressfaktoren im Rahmen des Wettkampfgeschehens zu nennen ([1], S. 978, [54], S. 63).

### 2.3.3.2 Unterschiede bei den Studienteilnehmern

Bei den Studienteilnehmern handelt es sich meist um junge männliche Erwachsene. Eine geschlechtsabhängige Betrachtung in den Studien ist selten, da keine grundlegenden Unterschiede in der Immunantwort zwischen Männern und Frauen angenommen wird ([98], S. 160). Moyna und Mitarbeiter weisen jedoch darauf hin, dass eine mögliche Veränderung der Immunantwort während des Menstruationszyklus bislang in den Studien nicht ausreichend berücksichtigt wurde ([62], S. 216).

Da es problematisch ist, für die Studien immer internationale Sportler zu gewinnen, variiert das Probandenkollektiv je nach Studie vom Freizeitsportler bis zum professionellen Leistungssportler ([98], S. 160).

Bei Leistungssportlern muss berücksichtigt werden, in welcher Phase des Trainings oder der Wettkampfvorbereitung sie sich zum Studienzeitpunkt befinden. Während der Studienteilnahme müssen sie ihr persönliches Training reduzieren, denn ein zu umfangreiches, intensives Training parallel zum Studienverlauf kann zu einer temporären Immunsuppression führen und die erhobenen Daten verfälschen. Auch Mikrotraumen, die durch vorausgegangene extreme Trainingseinheiten entstanden sind, können insbesondere die Ausgangswerte beeinflussen ([52], S. 10, [96], S. 98).

Aber auch andere Faktoren wie interindividuelle Unterschiede, Alter, Konstitution und Körperbau, verschiedene Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, Trainingszustand und Umgebungseinflüsse können modulierend auf das Immunsystem wirken. Beim Leistungssportler spielen im Vergleich zum Freizeit- und Breitensportler auch Faktoren eine Rolle, die im Rahmen des Wettkampfgeschehens auftreten. Das Immunsystem kann hier zusätzlich durch Zeitverschiebungen bei Flügen, Jetlag, Klimawechsel und v.a. auch durch psychische Belastungen vor wichtigen Wettkämpfen beeinflusst werden ([100], S. 178).

### 2.3.3.3 Unterschiede im Trainingszustand

Welchen Einfluss der Trainingszustand auf das Immunsystem hat, wird kontrovers diskutiert. Obwohl die meisten Studien keinen sicheren Zusammenhang zwischen regelmäßigem Training und einer Veränderung des Immunsystems belegen konnten ([71], S. 329), gibt es dennoch einige Studien die diesen Zusammenhang bestätigen.

Liesen und Mitarbeiter untersuchten den Immunstatus von 125 Hochleistungssportlern verschiedener Sportdisziplinen (Ausdauergruppe: Langstreckenlauf  $n = 50$ , Spisportler: Fußball u. Hockey  $n = 66$ , Fechten  $n = 9$ ) unter Ruhebedingungen. Zum Studienzeitpunkt befanden sich die Sportler in einem regenerativen, aeroben Grundlagentraining. Die erhobenen Daten wurden mit dem Normwertbereich gesunder, untrainierter junger Männer verglichen. Die Werte der Sportler waren sowohl für die absolute Zellzahl der T- und B-Lymphozyten, der T-Helferzellen und der NK-Zellen als auch für den Quotienten aus T-Helferzellen und T-Suppressor-Zellen signifikant erniedrigt ([52], S. 6).

Auch in einigen Longitudinalstudien, u.a. mit untrainierten Testpersonen, zeigte sich nach einem mehrwöchigen moderaten Trainingsprogramm eine Veränderung des Immunstatus im Vergleich zu den Ausgangswerten.

In der Studie von Nehlsen-Cannarella wurden 36 untrainierte, leicht übergewichtige Frauen über einen Gesamtzeitraum von 15 Wochen moderat belastet. Weitere 14 Frauen wurden nicht belastet und bildeten die Kontrollgruppe. Die Belastung setzte sich aus schnellem Gehen ( $62 \pm 2\%$   $VO_2$  max, 45 Minuten) fünfmal pro Woche zusammen. Unter dem Trainingsprogramm erniedrigte sich der Prozentsatz und die Zahl der Lymphozyten sowie die Zahl der T-Zellen signifikant, die Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) stiegen signifikant. Diese

Veränderungen waren nach 6 Wochen ausgeprägter als nach 15 Wochen ([66], S. 64).

In der Studie von LaPerriere wurden 7 untrainierte Männer über einen Zeitraum von 10 Wochen dreimal pro Woche für 45 Minuten auf dem Fahrradergometer mit 70-80% der maximalen Herzfrequenz belastet. Die Kontrollgruppe setzte sich ebenfalls aus 7 untrainierten Männer zusammen. Bei der Trainingsgruppe lagen am Belastungsende die Zahl für die pan-T-Lymphozyten, für die T-Helferzellen, für die T-Suppressor-Zellen sowie die Zahl für die B-Lymphozyten signifikant höher ([49], S. 129).

Nach Hofmann-Goetz liegt die Schwierigkeit eine klare Aussage über die Wirkung des Trainingszustandes auf das Immunsystem zu treffen darin begründet, dass oft nicht eindeutig zwischen Trainingseffekt und aktueller Belastung unterschieden werden kann ([38], S. 385).

Shepard weist darauf hin, dass es bei einem Vergleich von trainierten und untrainierten Personen wichtig ist die absolute von der relativen Arbeitsleistung zu unterscheiden ([100], S. 176).

Außerdem sollte bei Longitudinalstudien neben der Intensität, Häufigkeit und Dauer des angewandten Trainingsreizes unbedingt auch der initiale Konditionszustand berücksichtigt werden. So kann dasselbe Trainingsprogramm für trainierte Sportler leicht zu absolvieren sein, wohingegen es für untrainierte Personen bereits eine intensive Belastungsform darstellen kann ([100], S. 177).

#### **2.3.3.4 Unterschiede bedingt durch verschiedene Sportarten**

Beim Studienvergleich muss berücksichtigt werden, dass die verschiedenen Sportarten anteilig in ihrer Ausdauer-, Schnelligkeits- und Kraftkomponente variieren. Im Kraftsportbereich kann je nach Trainingsmodus die Maximalkraft im Vordergrund stehen oder eine Kombination mit der Ausdauer- oder Schnelligkeitsfähigkeit vorliegen. Hieraus können Unterschiede in der Art der Energiebereitstellung, im Einsatz der Muskelmasse und bezüglich des Anteils an exzentrischer und konzentrischer Muskelarbeit resultieren. Je nach Übungsform wird das metabolische und motorische System unterschiedlich beeinflusst und in deren Folge kann die Immunantwort abweichen ([1], S. 978).

#### **Art der Energiebereitstellung**

Die Zusammenhänge bezüglich der Belastungsdauer, Belastungsintensität und Art der Energiebereitstellung stützt sich v.a. auf Untersuchungen bei zyklischen Ausdauersportarten (Laufen, Schwimmen). Die Ergebnisse sind nur begrenzt auf andere Sportarten anzuwenden ([93], S. 151). Sportartspezifische Besonderheiten einiger azyklischer Sportdisziplinen (Spisportarten, Kraftsportarten) werden gesondert angeführt.

Die folgende Übersicht beschreibt die verschiedenen Arten der Energiebereitstellung ([116], S. 42-47):

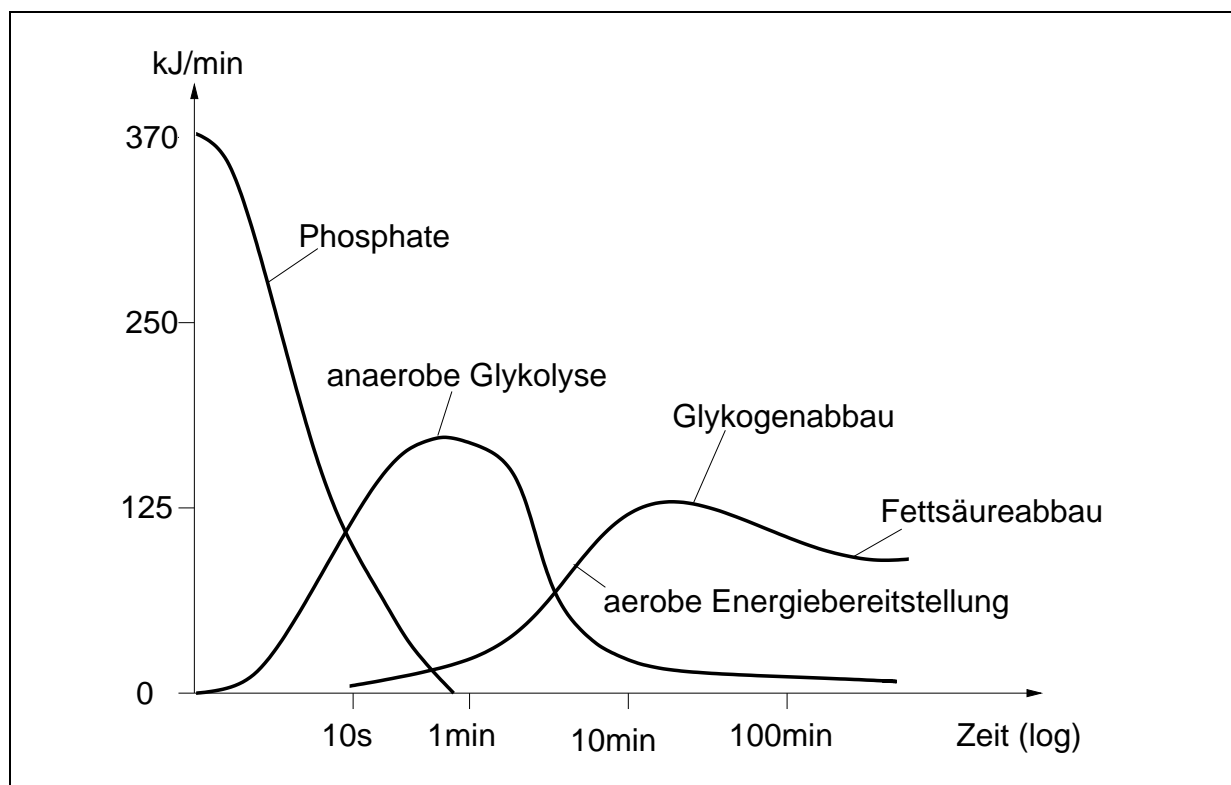
- anaerob-alaktazide Form: Abbau energiereicher Phosphate (Adenosintriphosphat,

Kreatininphosphat) ohne Beteiligung von Sauerstoff und ohne Laktatbildung

- anaerob-laktazide Form (anaerobe Glykolyse): Abbau von Glykogen ohne Sauerstoff unter Laktatbildung
- aerobe Glykolyse: Abbau von Glykogen bzw. Glukose unter Beteiligung von Sauerstoff
- aerobe Lipolyse: Abbau von Fetten unter Beteiligung von Sauerstoff

Ob die aerobe oder anaerobe Art der Energiebereitstellung vorherrscht, hängt von der Belastungsintensität und damit von der erforderlichen Energiemenge pro Zeiteinheit ab. Bei maximaler Belastungsintensität, im Zeitbereich von Minuten, nimmt mit der Länge der Belastungszeit der Anteil an anaerober Energiebereitstellung ab und der Anteil an aerober zu ([116], S. 52).

Folgende Übersicht und Abbildung 2.2 auf Seite 25 fassen die Zeitbereiche mit der dominierenden Energiebereitstellung zusammen ([50], S. 5-7, [116], S. 40-45, S. 52-53, S. 81):



**Abbildung 2.2:** Möglichkeiten der Energiebereitstellung bei maximaler Beanspruchung in Abhängigkeit von der Zeit (nach [116], S. 53).

- Die Entleerung energiereicher Phosphatspeicher in der Muskulatur gewährleistet eine maximale Energiebereitstellung in den ersten Sekunden der Belastung. Diese Energiebereitstellung wird z.B. für Startleistungen und Beschleunigungsphasen in Sprintwettbewerben (100 m Lauf, 50 m Schwimmen) benötigt wird.
- Während der laufenden Phosphatnutzung setzt je nach Belastungsintensität – nach 5 Sekunden bei maximaler und nach 8-9 Sekunden bei submaximaler – die anaerobe Glykolyse ein. Im Zeitbereich von 25 Sekunden und 2 Minuten dominiert die anaerobe Glykolyse, der aerobe Glykogenabbau nimmt langsam zu.
- Im Zeitbereich zwischen 2 und 10 Minuten gewinnt die aerobe Glykogenverwertung an Bedeutung, die anaerobe Glykolyse liefert zunächst noch einen Großteil der Energie, nimmt dann aber allmählich ab.
- Nach Ablauf von 10 Minuten übernimmt der aerobe Stoffwechsel die Energiebereitstellung. Zunächst dominiert die Glykogenverbrennung, ab 45 bis 60 Minuten steigt der Anteil der Fettverbrennung. Der anaerob-laktazide Energiestoffwechsel wird weiterhin zu einem kleinen Prozentsatz in Anspruch genommen.
- Nach 1.5 bis 2 Stunden sind die Glykogenreserven in der Muskulatur und der Leber erschöpft, dann erfolgt die Energieversorgung der Muskulatur zu einem großen Prozentsatz durch Fettverbrennung. Die Versorgung des glukoseabhängigen Zentralnervensystems wird durch Eiweißabbau und Glukoneogenese bei lang andauernden Belastungen gewährleistet.

Bei Schnellkraftsportarten und Maximalkraftleistungen im Rahmen eines Krafttrainings kommt es zu kurzen, hochintensiven Belastungen im Sekundenbereich mit Entleerung der Phosphatspeicher und anaerob-alaktaziden Stoffwechselvorgängen.

Beim Kraftausdauertraining orientiert sich die Art der Energiebereitstellung an der vorherrschenden Kraft- oder Ausdauerkomponente. Eine stärkere Betonung der Kraftkomponente führt zu einer anteilig größeren anaerob-laktaziden und geringeren aerob-glykolytischen Energiebereitstellung. Steht das Training der Ausdauerkomponente im Vordergrund kehren sich die Stoffwechselverhältnisse um ([18], S. 62-63, [50], S. 5).

Charakteristikum für Spportsportarten ist eine Kombination aus Ausdauerbelastung und häufigen Intensitätswechseln mit kurzzeitigen, hochintensiven Schnellkraftbelastungen. Bei den Sprinteinlagen kommt es zu einer alaktaziden Energieversorgung, ansonsten herrschen aerobe Stoffwechselvorgänge vor ([19], S. 150, [93], S. 156). Außerdem besteht ein hoher Anspruch an die Bewegungskoordination. Je nach Spportsportart variiert die Laktatkonzentration (Fußball 4-6 mmol/l, Volleyball bis 3 mmol/l, Handball und Eishockey bis 10 mmol/l).

Bei anaeroben intervallartigen Trainingseinheiten ist die Eliminationsrate des angefallenen Laktats abhängig von der Dauer der interponierten Ruhephasen. Bei erschöpfender Intervallararbeit mit Pausen von nur 1 Minute können Höchstwerte von  $\geq 15$  mmol/l Laktat erreicht werden.



Nach Belastungsformen mit hoher Laktatakkumulation im Gewebe kommt es zur Mitochondrienschädigung mit konsekutivem Zelluntergang ([116], S. 45). Die zunehmende Muskelazidose soll auf NK-Zellen stimulierend wirken die Zirkulation zu verlassen und in das geschädigte Gewebe einzuwandern ([33], S. 456).

Ausdauerbelastungen mit hochintensiver Belastungsintensität und anaerob-laktazider Energiegewinnung, in deren Folge es zu einer Laktatakkumulation und Azidose im Gewebe kommt, führen zu höheren Stresshormonspiegeln und induzieren größere immunologische Veränderungen als rein aerobe Belastungen ([50], S. 109).

### **Reparaturmechanismen nach bestimmten Belastungsformen**

Erschöpfende Ausdauerbelastung, hochintensive, anaerobe Belastungen und v.a. Belastungsformen mit einem hohen Anteil an exzentrischer Muskelarbeit (Abbremsen großer Lasten z.B. Bergabgehen, Kraftsportbelastungen) beanspruchen extrem die Muskulatur und ziehen Muskelläsionen, lokale Entzündungsreaktionen und eine Akute-Phase-Reaktion (APR) nach sich ([4], S. 169, [30], S. 98, [70], S. 137).

Besonders nach exzentrischen Belastungsformen treten morphologische Veränderungen auf, die das Zytoskelett der Muskelzelle massiv schädigen. Im verletzten Gewebe werden Makrophagen, die sich in der normalen Muskulatur in einem Ruhezustand befanden, aktiviert. Diese aktivierten Makrophagen setzen Zytokine frei, die chemotaktisch auf andere Entzündungszellen wirken und durch den Reiz in das geschädigte Gewebe einwandern. Bei den einwandernden Immunzellen handelt es sich vorwiegend um neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Nach einem ersten Stadium der Autolyse beginnen die Immunzellen mit Abräum- und Repairvorgängen in der geschädigten Muskulatur ([1], S. 978, [107], S. 1025).

Neueren Studien zufolge scheint es besonders nach intensiven, exzentrischen Belastungsformen zu einem Anstieg der Zytokinspiegel in Muskulatur und Plasma zu kommen. Im Vergleich zu konzentrischen Belastungsformen gehen exzentrische mit ausgeprägteren Muskelläsionen einher ([79], S. 5).

Exzentrische Belastungen induzieren u.a. den Anstieg von Interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) im Muskelgewebe und der Interleukin-1-Aktivität (IL-1) im Plasma ([30], S. 97, [38], S. 384, [79], S. 3). Dem IL-1 wird ein breites und wichtiges Funktionsspektrum im Rahmen des Reparaturmechanismus in der Muskulatur zugeschrieben. Auf Fibroblasten, B- und T-Lymphozyten wirkt es mitogen und chemotaktisch. Außerdem erhöht es die Zytotoxizität von Makrophagen und kann B- und T-Lymphozyten aktivieren ([107], S. 1025).

Während exzentrischer Belastungen steigen v.a. auch die Plasmaspiegel für Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), beide gelten als Mediatoren für die Synthese von Akute-Phase-Proteine in der Leber ([30], S. 97, [38], S. 384, [79], S. 5). Eine Akute-Phase-Reaktion, die durch Gewebsverletzungen im Rahmen einer körperlichen Belastung ausgelöst wurde, ist jedoch in ihrem Ausmaß geringer als eine APR, die durch eine Infektion getriggert wurde ([103], S. 498).

Als Verlaufsparemeter kann u.a. das Akute-Phase-Protein (APP) c-reaktives Protein (crP)

eingesetzt werden. Eine geringgradige crP-Erhöhung kann nach längeren Ausdauerbelastungen, exzentrischen Belastungen und anaeroben, intervallartigen Trainingseinheiten beobachtet werden. Dahingegen scheinen kürzere, konzentrische Ausdauerbelastungen und einmalige anaerobe Einzelbelastungen keine crP-Produktion zu induzieren. Das Ausmaß der muskulären Belastung scheint hier nicht auszureichen, um Reparaturvorgänge mit messbaren APP-Erhöhungen auszulösen ([30], S. 97)

### 2.3.3.5 Unterschiede in den Belastungskomponenten

Verschiedene Belastungskomponenten – Belastungsintensität, -dauer, -häufigkeit, -umfang – erschweren den Vergleich von Studienergebnissen. Diese Schwierigkeit wird besonders in den früheren Studien dadurch verstärkt, dass physiologische Daten und Belastungskomponenten auch unpräzise angegeben wurden ([33], S. 449). Die Spannbreite der Belastungskomponenten der einzelnen Studien umfasst u.a. „5 Minuten Treppensteigen“, „10 Minuten moderate Fahrradergometrie“ oder „mehrstündigen Marathonlauf“ ([43], S. 251, [56], S. 179).

### Belastungsintensität als Prozentsatz der maximalen Sauerstoffaufnahme

In vielen sportimmunologischen Publikationen wird die Belastungsintensität als Prozentsatz der Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung ( $VO_2 \text{ max}$ ) angegeben ([43], S. 251, [56], S. 179, [80], S. 673).

Die  $VO_2 \text{ max}$  entspricht der Sauerstoffmenge, die bei individuell maximal möglicher dynamischer Arbeit großer Muskelgruppen pro Minute aufgenommen werden kann. Sie wird anhand eines Stufentests (Stufendauer: mindestens drei Minuten) auf dem Spiroergometer gemessen und repräsentiert die Leistungsfähigkeit der Sauerstoffzufuhr (Atmung), des Sauerstofftransports (Herz-Kreislauf) und der Sauerstoffverwertung (Muskelgewebe) ([19], S. 104, [116], S. 53).

Die  $VO_2 \text{ max}$  wird durch folgende Formel bestimmt:

$$VO_2 \text{ max} = \text{HMV max} \times \text{AVDO}_2 \text{ max}$$

Dabei ist HMV das Herzminutenvolumen (l Blut/min) und  $AVDO_2$  die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (ml  $O_2$ /l Blut). Die  $VO_2 \text{ max}$  wird angegeben in l  $O_2$ /min.

Untrainierte Männer im dritten Lebensjahrzehnt haben eine durchschnittliche maximale Sauerstoffaufnahme von 3 Liter pro Minute, untrainierte Frauen von 2 Liter pro Minute. Die Werte lassen sich durch Training in etwa verdoppeln ([19], S. 108, [116], S. 55).

Aufgrund der unterschiedlichen Körpergewichte eignet sich die gewichtsbezogene Sauerstoffaufnahme (= relative  $VO_2 \text{ max}$ ) besser als Vergleichsgröße ([116], S. 57).

Folgende interne und externe Einflussfaktoren können leistungsbegrenzend auf die  $VO_2 \text{ max}$  wirken ([116], S. 54):

## 1. Interne Faktoren:

- Lungenventilation
- Diffusionskapazität der Lunge
- Herzminutenvolumen
- Sauerstofftransportkapazität des Blutes
- periphere Sauerstoffverwertung
- Muskelfaserzusammensetzung

## 2. Externe Faktoren:

- Belastungsmodus
- Größe der eingesetzten Muskelmasse
- Körperposition
- Sauerstoffpartialdruck
- Klima

Nach Gabriel ist der Prozentsatz der  $VO_2$  max nicht zur Festlegung der individuellen Belastungsintensität geeignet, weil sie durch die Belastungsart, durch den Trainings- sowie Ernährungszustand der Probanden beeinflusst wird und dadurch zu interindividuellen Abweichungen führen kann. Außerdem ist die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung auch stark von der Mitarbeit und subjektiven Einschätzung der Probanden abhängig ([25], S. 9, [32], S. 364, [113], S. 16).

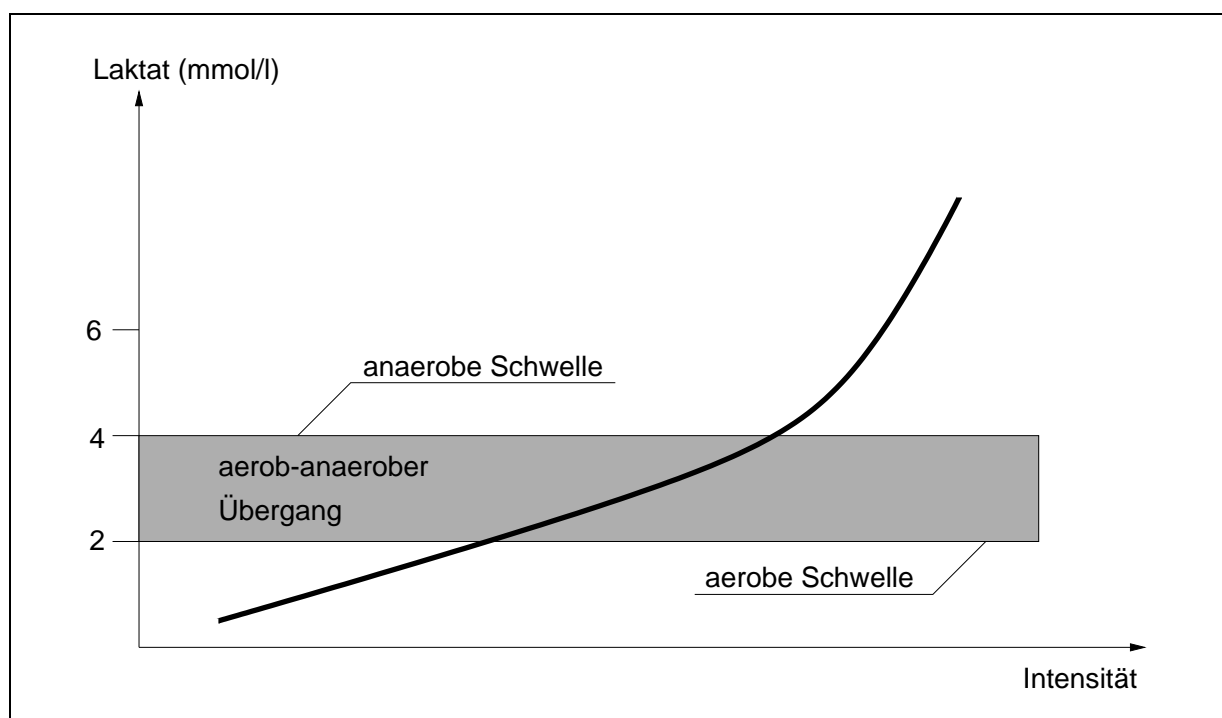
Die Belastungsintensität lässt sich nach Gabriel präziser als Prozentsatz der Leistung in Bezug auf die Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) definieren. Die Festlegung der Leistungsvorgaben anhand der individuellen anaeroben Schwelle ist im Gegensatz zur  $VO_2$  max durch die Messung des Laktatgehalts objektivierbar ([32], S. 364).

### **Belastungsintensität anhand der Laktatkinetik und individuellen anaeroben Schwelle**

Die Laktatkonzentration im Blut dient der Differenzierung der Belastungsintensitäten. Bei niedrigen Belastungsintensitäten dominiert eine aerobe Energieversorgung der Muskulatur durch Glykogen- und Fettverbrennung, dabei liegen die Blutlaktatwerte bei weniger als 2 mmol/l (Ruhe-Normalwert: 1.0-1.78 mmol/l).

Folgende Laktat-Schwellenbereiche (Abbildung 2.3, S. 30) werden mit steigender Belastungsintensität und dem Übergang von aerober zu anaerober Energiebereitstellung unterschieden ([19], S. 112, [116], S. 63):

- Die aerobe Schwelle entspricht der Grenze der aeroben Energiebereitstellung. Die Laktatwerte liegen bei 2 mmol/l, das anfallende Laktat wird im Muskel selbst beseitigt.
- Der aerob-anaerobe Übergangsbereich entspricht einem Laktatgleichgewicht (Laktatwert: 2-4 mmol/l), Laktatbildung und Laktatabbau sind ausgewogen, solange die Intensität nicht weiter gesteigert wird.
- Die anaerobe Schwelle (Laktat: über 4 mmol/l) entspricht dem Grenzbereich, an dem trotz gleichbleibender Intensität der Laktatspiegel im Blut weiter ansteigt.



**Abbildung 2.3:** Laktatleistungskurve mit Laktat-Schwellenbereichen (nach [116], S. 63).

Da der Wert der anaeroben Schwelle stark vom Ausdauertrainingszustand abhängt – bei Untrainierten liegt er eher höher (5-6 mmol/l), bei Hochtrainierten deutlich niedriger (2.5-3 mmol/l) als 4 mmol/l – wurde die individuelle anaerobe Schwelle (IAS) eingeführt ([105], S. 160, [116], S. 64.)

Die individuelle anaerobe Schwelle – von Stegmann definiert – entspricht im Stufentest der maximalen Leistung bei der Laktatentstehung und Elimination noch ausgewogen sind (Laktat-steady-state), eine Zunahme der Intensität würde jedoch zu ansteigenden Laktatwerten führen ([105], S. 160, [111], S. 134).

### 2.3.3.6 Unterschiede durch verschiedene Techniken bei der Blutabnahme und Analysenmethodik

Alle Faktoren, die die Probengewinnung und -Verarbeitung beeinflussen können, müssen bei der Interpretation der Daten – insbesondere beim Studienvergleich – berücksichtigt werden. Einen großen Einfluss hat der Zeitpunkt der Blutabnahme. Bereits in den ersten fünf Minuten nach Belastung treten signifikante Veränderungen bei den Lymphozyten auf, v.a. bei den NK-Zellen und den T-Suppressor-Zellen. Aus diesem Grund sollte die Blutabnahme möglichst schon in der letzten Belastungsphase erfolgen. Ist dies aus technischen Gründen nicht praktikabel, sollte das Blut so früh wie möglich abgenommen werden und das Zeitintervall der Verzögerung notiert werden ([33], S. 455).

Weitere Einflussgrößen bei der Blutabnahme sind die Dauer der Venenkompression, Legen von Kathetern und die Körperposition ([27], S. 316, [33], S. 455).

Nach der Probengewinnung spielen der Transport, die Lagerung und die weitere Verarbeitung der Proben eine Rolle. So treten z.B. je nach angewandter Präparationstechnik zur Lymphozytenisolierung Unterschiede bei den Lymphozyten-Subpopulationen auf. Erfolgt z.B. die Isolierung durch eine Dichtegradienten-Separation mit Ficoll-Hypaque kommt es zu einem selektiven Verlust von CD8<sup>+</sup>-Zellen im Vergleich zur Methode mit lysiertem Vollblut ([22], S. 1093, [86], S. 55).

Obwohl mit der Durchflusszytometrie unter der Verwendung von monoklonalen Antikörpern eine Methode zur Lymphozytendifferenzierung mit hoher Spezifität vorliegt, kann es jedoch auch hier zu technischen Unterschieden kommen, die beim Studienvergleich berücksichtigt werden müssen ([31], S. 533).

## 2.3.4 Interaktion des neuroendokrिनologischen Systems mit dem Immunsystem während körperlicher Belastung

Es existiert eine enge Interaktion zwischen dem Immunsystem, dem Nervensystem und dem Hormonsystem.

Zellen des Immunsystems exprimieren Rezeptoren für Hormone und in den lymphatischen Organen können Fasern des autonomen Nervensystems nachgewiesen werden. Das Immunsystem fungiert jedoch nicht nur als Zielorgan, sondern es existiert ein bidirektionaler Kommunikationsweg über Hormone und Zytokine, die von den Immunzellen produziert und freigesetzt werden ([50], S. 134, [65], S. 9).

Die Auswirkungen körperlicher Belastung auf das Immunsystem zu untersuchen eignet sich als Forschungsansatz für diese komplexen Vorgänge.

Körperliche Belastung wirkt wie ein physischer Reiz (z.B. Wärme) oder auch wie ein psychischer Reiz (z.B. Angst) auf den Körper als Stressor. Stress führt zu einer universellen Reaktion im Körper, in deren Folge das sympathico-adrenale System und die Hypothalamus-Hypophysen-Achse aktiviert werden. Über die freigesetzten Hormone wird auch eine Mo-

dulation des Immunsystems bewirkt ([19], S. 68, [84], S. 23).

Körperliche Belastung führt zum Konzentrationsanstieg vielzähliger Stresshormone im Blut, wie u.a. Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), Hypophysenhormone (ACTH, Wachstumshormone,  $\beta$ -Endorphine) und Cortisol aus der Nebennierenrinde.

Das Ausmaß der stressinduzierten Hormonfreisetzung ist abhängig von der Dauer und Intensität der körperlichen Belastung ([79], S. 3). Aber auch andere Faktoren wie Ernährungsweise, Tageszeit, Geschlecht, Alter, Menstruationszyklus und Trainingszustand können die Hormonantwort beeinflussen ([14], S. 336).

Die Wirkweise der Hormone – insbesondere der Katecholamine – wurde mit verschiedenen Studienansätzen untersucht. So wurde in Studien die Wirkung von Hormoninfusionen, von Hormonrezeptorblockade durch Medikamente als auch die Wirkung einer Hemmung der Hormonproduktion durch epidurale Blockade untersucht. Die verschiedenen Studienergebnisse wurden dann in Relation zur Auswirkung von körperlicher Belastung auf den Organismus gesetzt ([79], S. 3).

Da die Katecholamine bei einer Stressreaktion eine Schlüsselrolle in der Umverteilung der Immunzellen zu spielen scheinen und bislang der Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung, Freisetzung der Katecholamine und Immunmodulation vorrangig untersucht wurde, soll nun gesondert auf die Katecholamine eingegangen werden.

#### 2.3.4.1 Vorkommen der Katecholamine

Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sind biogene Amine und werden als Katecholamine zusammengefasst. Sie entstehen über mehrere Syntheseschritte aus der Aminosäure Tyrosin (Tyrosin-Dopa-Dopamin-Noradrenalin-Adrenalin) ([92], S. 71).

Dopamin fungiert v.a. als Neurotransmitter im Zentralnervensystem und als Botenstoff einiger postganglionärer Neurone des Sympathikus. Die Dopaminkonzentration steigt unter hoher körperlicher Ausdauerbelastung ( $\geq 80\%$   $\text{VO}_2$  max) im Vergleich zu den anderen Katecholaminen nur gering an (Dopamin: Faktor 2, Adrenalin und Noradrenalin: Faktor 10-20) an. Aus diesem Grunde wird dem Dopamin im Rahmen einer körperlichen Belastung keine besondere Bedeutung beigemessen ([19], S. 69).

Adrenalin und Noradrenalin werden im Nebennierenmark und in den sympathischen Nervenendigungen gebildet. Noradrenalin kommt als Neurotransmitter im Zentralnervensystem vor. Die Basalwerte im Plasma betragen für Noradrenalin 0.09-1.8 nmol/l (150-350 pg/ml), für Adrenalin 135-270 pmol/l (25-50 pg/ml) ([16], S. 493).

Der Prozentsatz von Adrenalin zu Noradrenalin im Sekret des Nebennierenmarks ist abhängig von der Spezies und vom Lebensalter. Der Adrenalinanteil eines erwachsenen Menschen beträgt ca. 70-90%, der Noradrenalinanteil ca. 10-30%. An den sympathischen Nervenendigungen wird hauptsächlich Noradrenalin freigesetzt und nur ein geringer Anteil an Adrenalin ([12], S. 742, [19], S. 69, [79], S. 3).

### 2.3.4.2 Allgemeine Wirkung der Katecholamine

Die Funktion des sympathico-adrenalen Systems ist abhängig von der Wirkung der beiden Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Die Hormonausschüttung wird über den Sympathikus gesteuert, sowohl physische als auch psychische Belastung können dazu führen ([12], S. 742).

Adrenalin und Noradrenalin wirken über Effektorzellen auf alle wichtigen Organe des Körpers ein, indem sie mit spezifischen Rezeptoren auf der Zelloberfläche interagieren. Eine gegensinnige Wirkung des gleichen Katecholamins an einem Zielorgan ist durch die unterschiedliche Verteilung der Rezeptorarten erklärbar. Bei den adrenergen Rezeptoren kann man folgende Arten unterscheiden ([12], S. 743, [16], S. 493-496):

- $\alpha$ -Rezeptoren: Vermittler der Vasokonstriktion, Darmrelaxation, Pupillendilatation, Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber. Der  $\alpha$ -Rezeptor reagiert gleichstark auf Adrenalin und Noradrenalin.
- $\beta_1$ -Rezeptor: Gleichstarke Reaktion auf Adrenalin und Noradrenalin, vermittelt die Lipolyse und Stimulation der Herztätigkeit.
- $\beta_2$ -Rezeptor: Reagiert auf Adrenalin besser als auf Noradrenalin und vermittelt Dilatation der Gefäße und Bronchien sowie die Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber.

### 2.3.4.3 Einfluss körperlicher Belastung auf die Katecholaminfreisetzung

Die Katecholaminausschüttung während körperlicher Belastung erhöht das Herzminutenvolumen, hält den Blutfluss aufrecht und versorgt den Organismus ausreichend mit Substraten durch die stoffwechselstimulierende Wirkung ([14], S. 336).

Der erhöhte Substrat- und Energiebedarf bei körperlicher Belastung wird sowohl durch Steigerung der Glykolyse und Glykogenolyse im arbeitenden Muskel und der Leber als auch durch Steigerung der Lipolyse im Fettgewebe und im Muskel sichergestellt.

Bei dynamischer Belastung steigt der Katecholaminspiegel im arteriellen Plasma linear mit der Dauer und exponentiell mit der Intensität. Eine Konzentrationssteigerung um den Faktor 10-20 wird sowohl während kurzer, intensiver Belastungsphasen (z.B. 90-100% VO<sub>2</sub> max pro 10 Minuten) als auch während längerer, moderater Belastungsphasen (z.B. 60-70% VO<sub>2</sub> max pro 60 Minuten) beobachtet ([45], S. 212, [79], S. 3).

Belastungen oberhalb der individuellen anaeroben Schwelle ( $\geq 5\%$  der IAS) führen zu einem Anstieg des Laktats über den „Laktat-steady-state“ und zu einer zunehmenden Azidose. Gleichzeitig steigen die Adrenalin- und Noradrenalinspiegel überproportional als Ausdruck einer gesteigerten sympathischen Aktivität ([112], S. 256).

Die Stimulation zur Hormonfreisetzung beginnt sofort nach Belastungseinsatz, bereits 30-60 Sekunden nach Beginn der Muskelarbeit können die Katecholamine im arteriellen Blut

nachgewiesen werden ([46], S. 2). Moderate Belastung stimuliert vorwiegend den Sympathikus, während intensive Belastung zusätzlich auch das Nebennierenmark aktiviert ([16], S. 497).

Die Katecholamine werden jedoch sehr schnell abgebaut. Die Halbwertszeit von Adrenalin z.B. beträgt ca. 2 Minuten. Besonders nach kurzzeitigen Extrembelastungen konnte ein sehr schneller Rückgang des Adrenalinpiegels auf den Ausgangswert beobachtet werden. Bereits 1 Minute nach Belastung fiel die Konzentration um ca. 35%. Aufgrund der schnellen Verstoffwechslungsrate sollte eine Blutabnahme zur Bestimmung der Katecholamine bereits während oder jedenfalls sofort am Belastungsende erfolgen ([44], S. 5).

#### 2.3.4.4 Modulation der Katecholaminwirkung

Die Katecholamine können durch verschiedene Faktoren in ihrer Antwort beeinflusst werden:

**Temperatur:** In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass unter derselben körperlichen Belastung (z.B.  $\text{VO}_2$  max pro 30 Minuten) die Noradrenalinwerte bei der heißeren Umgebungstemperatur (38°C) höher anstiegen als bei einer gemäßigten Umgebungstemperatur (20°C, 25°C) ([10], S. 136-137).

**Plasma-Glukosekonzentration:** Adrenalin wird stark durch die vorherrschende Glukosekonzentration im Plasma beeinflusst. Je niedriger die Glukosekonzentration, desto höher die Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark. Aus diesem Grunde sollte man auch die Ernährungsgewohnheiten und den -status in die Betrachtung miteinbeziehen ([46], S. 4).

**Muskelmasse:** Der Katecholaminspiegel im Plasma ist bei einer Belastung mit kleinen Muskelgruppen und einer niedrigen muskelgruppenspezifischen  $\text{VO}_2$  max höher als bei einer Belastung mit großen Muskelgruppen und einer höheren  $\text{VO}_2$  max ([44], S. 8).

**Training:** Der Ruhewert von Noradrenalin scheint sich generell unter Training nicht zu verändern. Jedoch liefern einige Studien widersprüchliche Ergebnisse, in denen ein erniedrigter Spiegel nach einer bestimmten Trainingsphase gemessen wurde.

Mehrjähriges intensives Training scheint die Adrenalinsekretionskapazität des Nebennierenmarks zu erhöhen. Hochtrainierte Langzeit-Ausdauersportler haben im Vergleich zu untrainierten Personen bei einer vorgegebenen relativen Arbeitsbelastung und maximaler Ausübung eine höhere Hormonantwort. Aber auch die periphere Wirkung der Katecholamine ist bei den Ausdauersportlern erhöht. Dies zeigt sich darin, dass bei submaximaler Arbeitsbelastung bei Trainierten im Vergleich zu Untrainierten eine geringere Katecholaminausschüttung erfolgt ([45], S. 211).



**Psyche:** Die AdrenalinKonzentration kann in psychisch stark belastenden Situationen über das Zehnfache des Ausgangswertes ansteigen. Diese Tatsache muss im Wettkampfs-geschehen unter Leistungsdruck und psychischen Stress berücksichtigt werden ([19], S. 70, [116], S.198).

**Körperhaltung:** Die NoradrenalinKonzentration kann durch die Körperhaltung beeinflusst werden. Ein Lagewechsel nach einem dreißigminütigen Liegen in Ruhe zu einem fünfminütigen aufrechten Stehen in Ruhe erhöht die Konzentration um den Faktor 2-3 ([16], S. 493).

#### 2.3.4.5 Wirkung der Katecholamine auf die Immunzellen

Katecholamine lösen sowohl endogen durch dynamische Belastung oder psychischen Stress als auch exogen durch Infusionen mit Epinephrin oder Isoproterenol eine Leukozytose mit Anstieg der Lymphozyten und Neutrophilen aus. Die Lymphozytose zeigt einen ausgeprägten Anstieg der NK-Zellen, der zytotoxischen T-Zellen und T-Suppressor-Zellen, unterschiedlich hohe Anstiege der B-Lymphozyten, jedoch nur eine geringe Veränderung bei den T-Helferzellen ([63], S. 210).

Während bei moderater Belastung die Konzentration von Noradrenalin für den Leukozytenanstieg verantwortlich zu sein scheint, gewinnt bei intensiver Belastungsintensität die Adrenalinfreisetzung mehr an Bedeutung ([10], S. 130). Noradrenalin hat auf die Lymphozytenumverteilung einen ähnlichen Effekt wie Adrenalin, ist jedoch in der Gesamtwirkung schwächer ([79], S. 3).

Immunzellen exprimieren als Zielzellen der Katecholamine  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren auf der Zellmembran.

Die Katecholamine führen scheinbar über einen  $\beta_2$ -vermittelten Mechanismus zu den Veränderungen bei den Lymphozyten. So verminderte die einwöchige Gabe eines nichtselektiven  $\beta$ -Blockers (Propranolol) die Lymphozytose nach einer erschöpfenden Fahrradergometrie, dahingegen zeigte die Gabe eines  $\beta_1$ -selektiven Antagonisten (Metaprolol) keine abschwächende Wirkung ([63], S. 211).

Die Oberflächendichte der Rezeptoren variiert je nach Zelltyp. Die niedrigste Rezeptordichte haben  $CD4^+$ -Zellen, NK-Zellen die höchste, dazwischen liegen  $CD8^+$ -Zellen und B-Lymphozyten. Makrophagen besitzen zwar eine größere Rezeptorzahl als Lymphozyten. Jedoch scheint hier die hohe Rezeptorzahl eher durch die Zellgröße – Makrophagen sind viel größere Zellen als Lymphozyten – als durch die Dichte bedingt zu sein ([84], S. 27).

Nach Katecholaminfreisetzung kann ein Anstieg der Oberflächendichte der  $\beta$ -Adrenorezeptoren beobachtet werden. Diese Hochregulation ist jedoch nur kurzzeitig, bereits nach einer Stunde hat sich die Rezeptordichte normalisiert oder ist sogar leicht gesunken ([10], S. 131).

Durch die Bindung der Katecholamine an die Rezeptoren führt die membrangebundene Adenylatzyklase (first messenger) das ATP (Adenosintriphosphat) in das cAMP (cyclische

Adenosin-3'-5'-monophosphat) über. Das cAMP spielt als sogenannter „second messenger“ eine zentrale Rolle in der hormonellen Signalübertragung ([19], S. 68, [79], S. 3).

Die Selektivwirkung der Katecholamine auf die verschiedenen Lymphozyten-Subpopulationen versucht man teilweise durch Unterschiede in der Rezeptordichte als auch teilweise durch die Wirksamkeit des cAMP second messenger Systems zu erklären. So haben z.B. die B-Lymphozyten zwar eine relativ hohe Rezeptordichte jedoch nur ein gering ausgebildetes cAMP-System ([10], S. 131)

### 2.3.5 Abschließende Betrachtung

Obwohl die Anfänge der Sportimmunologie bereits vor mehr als 100 Jahren zu datieren sind, ist besonders in der letzten Dekade auf diesem Gebiet intensive Forschungsarbeit geleistet worden.

Im Verlauf dieser Studienarbeit kristallisierte sich heraus, dass die Antwort auf sportliche Belastung komplexer Natur ist und aus einer Interaktion zwischen zentralnervösem, endokrinologischem und immunologischem System besteht.

Abhängig von der Sportart, der Intensität und Dauer der Belastung variiert der Reiz, der auf den Organismus einwirkt. Darüberhinaus müssen Umgebungseinflüsse, interindividuelle Unterschiede bei den Probanden, vorausgegangene Trainingseinheiten und eventuell ungenügende Regenerationsmaßnahmen mit berücksichtigt werden.

Damit erhobene Daten bestmöglich interpretiert werden können und die Studien sich untereinander besser vergleichen lassen, werden die üblichen Qualitätsanforderungen für medizinische Studien eingehalten. Bereits im Vorfeld muss eine exakte Definition der Rahmenbedingungen stattfinden und ein strenggefasstes Studienprotokoll erstellt werden.

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer muss ausgeschlossen werden, dass sie sich kurz vor Studienbeginn noch in einer intensiven Belastungsphase befanden oder während des Studienverlaufs ein zusätzliches eigenes Training absolvieren. Des Weiteren sollten die Probanden verpflichtet werden, dass sie sich vor und während der Studie möglichst gesund ernähren, auf ausreichenden Schlaf achten sowie belastende Faktoren wie z.B. Alkohol, langes Sonnen, Flüge, Höhengaufenthalte vermeiden. Bei den Probanden wird vor Studienbeginn ein Gesundheits-Check-up durchgeführt. Sie werden in möglichst großen Fallzahlen in eine Verum- und eine Kontrollgruppe randomisiert.

Um exogene Faktoren und Umgebungseinflüsse gering zu halten, sollten die Studien, wenn realisierbar, unter kontrollierten Laborbedingungen durchgeführt werden. Die Belastung muss objektivierbar sein, für Ausdauersportarten scheint die Bestimmung der IAS besser geeignet als diejenige der  $VO_2$  max. Neben der Belastungsintensität ist es auch wichtig genau zu notieren wann, wie lange und wie oft belastet wurde und welche Regenerationszeiten eingeplant wurden. Die Blutabnahme sollte zu repräsentativen Zeitpunkten erfolgen. Die Abnahmetechnik, eventuelle Verzögerungen und das genaue Handling bis zur Bestimmung müssen im Detail vermerkt werden.

# Kapitel 3

## Probandenkollektiv, Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sportmedizin der Technischen Universität München konzipiert und durchgeführt. Die Rekrutierung der Probanden sowie die Erhebung der anthropometrischen Daten und der Leistungsparameter erfolgte durch das Institut für Sportmedizin. Die Leistungsparameter wurden der vorliegenden Arbeit zur Bewertung der immunologischen Daten freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

### 3.1 Probanden

#### 3.1.1 Übersicht über das Probandenkollektiv

An der Studie nahmen 20 männliche Sportstudenten im Alter von 20-28 Jahren (Median 23 Jahre) mit annähernd gleichen konditionellen Voraussetzungen teil. Während des gesamten Studienzeitraums mussten sie keine praktischen Pflichtlehrveranstaltungen absolvieren, da sie sich zu diesem Zeitpunkt auf den theoretischen Prüfungsteil im Rahmen ihres Sportstudiums vorbereiteten.

#### 3.1.2 Eingangsuntersuchung und Stufentest

Die Probanden wurden vor Studienbeginn einer klinischen Eingangsuntersuchung am Institut für Sportmedizin unterzogen. Dieser Gesundheits-Check sollte keine Auffälligkeiten zeigen. Zur Überprüfung der kardiologischen und respiratorischen Funktion wurde der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen sowie ein EKG und eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Blutbilduntersuchung.

Zur Prüfung des Leistungsprofils wurde zwischen Tag 14 und Tag 5 vor Studienbeginn bei

allen Probanden ein Stufentest auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Der Stufentest umfasste eine Stufendauer von drei Minuten, beginnend mit 50 W sowie eine Steigerung um jeweils 50 W bis zur Ausdauerbelastung. Auf jeder Stufe wurden Laktat, Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Die individuelle anaerobe Schwelle (IAS) diente zur Feststellung der individuellen Leistungsfähigkeit.

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

Die Probanden wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn ein Hinweis auf folgende Punkte vor oder während des Studienzeitraums bestand:

1. abgelaufene u./o. bestehende atopische Erkrankung
2. vorausgegangene oder gegenwärtige Desensibilisierungstherapie
3. Dauermedikation u.a. mit Antiallergika, Antihistaminika, Sympathomimetika
4. Zeichen einer viralen oder bakteriellen Infektion
5. Konsum größerer Alkoholmengen ( $\geq 2$  Glas Bier oder  $\geq 2$  Glas Wein pro Tag)
6. zusätzliche erschöpfende körperliche Belastungsphasen oder Krafttraining
7. Höhengaufenthalte
8. intensives Sonnenbaden
9. längerdauernde Flüge wegen der Zeitverschiebung

### 3.1.4 Einteilung in Trainings- und Kontrollgruppe

Die Einteilung der 20 Studienteilnehmer in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe wurde 3 Tage vor Studienbeginn durchgeführt. Sie erfolgte anhand anthropometrischer Daten und der Leistungsfähigkeit anhand eines fahrradergometrischen Stufentests. Außerdem wurde darauf geachtet, dass Ausdauerotypen und kräftige Probanden auf beide Gruppen gleich verteilt wurden.

In Tabelle 3.1 auf Seite 39 sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung zusammengefasst.

Parameter	Einheit	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
Alter	Jahre	23.20 $\pm$ 2.25	23.20 $\pm$ 0.79
Körpergröße	cm	175.90 $\pm$ 5.92	181.40 $\pm$ 3.24
Körpergewicht	kg	72.10 $\pm$ 4.53	76.00 $\pm$ 3.25
Leistung <sub>IAS</sub>	Watt	227.50 $\pm$ 35.45	228.50 $\pm$ 46.25
Laktat <sub>IAS</sub>	mmol/l	3.25 $\pm$ 0.39	3.23 $\pm$ 0.30
Herzfrequenz <sub>IAS</sub>	1/Minute	153.90 $\pm$ 9.53	158.50 $\pm$ 14.83
Leistung <sub>max</sub>	Watt	320.30 $\pm$ 20.07	313.30 $\pm$ 29.44
Laktat <sub>max</sub>	mmol/l	10.76 $\pm$ 2.40	9.36 $\pm$ 2.46
Herzfrequenz <sub>max</sub>	1/Minute	179.40 $\pm$ 7.09	181.60 $\pm$ 6.69

**Tabelle 3.1:** Anthropometrische Daten und Leistungsfähigkeit im fahrradergometrischen Stufentest (Mittelwerte und Standardabweichungen)

## 3.2 Studienaufbau

### 3.2.1 Zeitraum und Zeitplan

Die Studie umfasste insgesamt einen Zeitraum von 15 Tagen. Die Belastungsphase erstreckte sich über die ersten 5 Tage, daran schloss sich eine Nachbeobachtung in der Regenerationsphase an. Die Tage 1, 3 und 5 wurden als Trainingstage festgelegt. An diesen Tagen absolvierte die Trainingsgruppe jeweils ein zweistündiges Krafttraining von 15:00-17:00 Uhr.

Das Blut wurde an den Tagen mit Krafttraining (Tage 1, 3 und 5) jeweils um 9:00 Uhr und direkt im Anschluss an die Belastungsphase um 17:00 Uhr abgenommen. In der Regenerationsphase wurde an den Tagen 6, 8, 11 und 15 um 9:00 Uhr die Blutabnahme bei der Trainingsgruppe durchgeführt. Der Kontrollgruppe wurde an den Tagen 1 und 15 um 9:00 Uhr das Blut abgenommen. 3 Tage vor Studienbeginn und am Tag 11 der Studie wurde anhand eines Intrakutantests (Multitest Mérieux) bei der Trainings- und Kontrollgruppe die Aktivität der zellvermittelten Immunität bestimmt.

In Tabelle 3.2 auf Seite 40 sind die Daten der Blutabnahme, der Trainingszeiten und der Regenerationsphase zusammengefasst.

### 3.2.2 Trainingseinheiten

Das Krafttraining bestand aus einem genau definierten Circuit-Training. Es setzte sich aus 5 Serien zu je 6 Übungen zusammen. Jede Übung dauerte 40 Sekunden. Die Gesamtbelastungszeit lag damit bei 20 Minuten. Die Übungen bestanden aus wiederholter

Tag	Blutabnahme		Training
	Messzeitpunkt	Zeit	Zeit
1	1	9:00 Uhr	15:00–17:00 Uhr
	2	17:00 Uhr	
3	3	9:00 Uhr	15:00–17:00 Uhr
	4	17:00 Uhr	
5	5	9:00 Uhr	15:00–17:00 Uhr
	6	17:00 Uhr	
6	7	9:00 Uhr	
8	8	9:00 Uhr	
11	9	9:00 Uhr	
15	10	9:00 Uhr	

**Tabelle 3.2:** Zeitplan der Studie

Beanspruchung der Beinstrecker, Armstrecker, Bauchmuskulatur, Beinbeuger, Armbeuger und Rückenmuskulatur. Die Wiederholungszahl war mit mindestens 25 vorgegeben. Die Gewichte wurden auf 60% der Maximalkraft des Probanden eingestellt. Die Pause zwischen den verschiedenen Stationen betrug 80 Sekunden, zwischen den einzelnen Circuit-Durchläufen 9 Minuten. Zur Muskellockerung wurden in den Pausen vorsichtige Dehn- und Streckübungen durchgeführt.

Zur Kontrolle der Trainingsintensität wurde an allen 3 Tagen vor Belastung, nach der ersten und nach der letzten Serie der Laktatgehalt im Kapillarblut gemessen.

## 3.3 Material

### 3.3.1 Chemikalien und Medien

- Antikörper, monoklonal, fluoreszenzmarkiert (Fa. Becton Dickinson, Heidelberg)
  - Anti Leu 2a (CD8), Anti Leu 3a (CD4) Simultest
  - Anti Leu 4 (CD3), Anti Leu 12 (CD19) Simultest
  - Anti Leu 11a (CD16)

- Anti Leu M3 (CD14)
- Aqua ad injectionem (Ampuwa, Fa. Fresenius, Bad Homburg)
- Bovines Serumalbumin (BSA), Fraktion V, 96-99% Albumin (Fa. Sigma, Deisenhofen)
- Fetales Kälberserum (FKS) (Fa. Biochrom, Berlin)
- Ficoll-Trennlösung, spez. Dichte 1.077 g/cm<sup>3</sup> (Fa. Biochrom, Berlin)
- Hanks balanced salt solution (HBSS), ohne Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> (Fa. Biochrom, Berlin)
- HCl-Lösung, 0.04 N in Isopropanol (Fa. Merck, Darmstadt)
- Heparin (Thrompophob ) 25000 IU Heparin Natrium in 5 ml Aq. ad inj. (Fa. Nordmark, Uetersen)
- K562-Zellen (American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA)
- L-Glutamat, 200 mM (Fa. Biochrom, Berlin)
- Multitest Mériex, Intrakutantest (Institut Mériex, Leimen)
- Natriumchromat Na<sup>51</sup>CrO<sub>4</sub>, spezifische Aktivität 250 mCi/mg <sup>51</sup>Cr (Radiochemical Centre LTD, Amersham, England)
- Natrium-Pyruvat, 100 mM (Fa. Biochrom, Berlin)
- PBS-Lösung Dulbeco (Fa. Biochrom, Berlin)
  - PBS I: + 1.0% BSA + 0.1% NaN<sub>3</sub>
  - PBS II: + 0.1% BSA + 0.1% NaN<sub>3</sub>
- Penicillin/Streptomycin, 10000 IE Penicillin, 0.1 mg Streptomycin/ml (Fa Biochrom, Berlin)
- RPMI 1640 mit 2 g/l NaHCO<sub>3</sub>, Phenolrot ohne Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> (Fa. Biochrom, Berlin)
- RPMI mit Zusätzen: + 10% FKS + 1% Penicillin/Streptomycin + 1% L- Glutamat + 1% Na Pyruvat (Fa. Biochrom, Berlin)
- Trypanblau, 0.5% (Fa. Biochrom, Berlin)
- Triton X-100-Lösung (Fa. Merck, Darmstadt)

### 3.3.2 Laborutensilien und Geräte

- 1 ml Eppendorf-Reaktionsgefäße (Fa. Eppendorf, Hamburg)
- 15 ml und 50 ml Reaktionsgefäße (Fa. Becton Dickinson, Heidelberg)
- 5 ml Rundbodenröhrchen (Fa. Becton Dickinson, Heidelberg)
- 25 cm<sup>3</sup> Gewebekulturflaschen aus Polystyrol (Fa. Greiner, Nürtingen)
- 96-Loch-Platte mit 8 x 12 flachen Vertiefungen (FA. Greiner, Nürtingen)
- Neubauerzählkammer (Fa. Brand, Wertheim)
- Zeiss-Standardmikroskop (Fa. Zeiss, Wetzlar)
- Zentrifuge „Rotanta“ (Fa. Hettich, Tuttlingen)
- Gamma Counter „bf gammaszint 8F 5000 G1“ (FA. Berthold, München)
- Durchflusszytometer „FACScan“ (Fa. Becton Dickinson, Heidelberg)

## 3.4 Methoden

### 3.4.1 Intrakutantest – Multitest Mérieux

#### 3.4.1.1 Prinzip des Intrakutantests

Zur Beurteilung der zellvermittelten Reaktivität wurde vor Studienbeginn der Multitest Mérieux durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein gebrauchsfertiges Testsystem mit 7 sogenannten Recall-Antigenen, d.h. Antigene gegen die das Immunsystem bereits sensibilisiert wurde und einer Kontrolllösung, die zur Unterscheidung unspezifischer von schwach positiven Reaktionen dient.

Nach intradermaler Applikation der standardisierten Antigene gegen Tuberkulin, Tetanus, Diphtherie, Candida, Streptokokken, Trichophyton, Proteus tritt nach 48 Stunden eine durch v.a. T-Lymphozyten bedingte Induration auf.

#### 3.4.1.2 Durchführung und Auswertung des Intrakutantests

Die Applikation der Antigene erfolgte durch festen Andruck des Teststempels von 5 Sekunden Dauer auf die vorher desinfizierte Haut der volaren Seite des Unterarms. Die Ablesung wurde 48 Stunden nach Applikation durchgeführt. Mit Hilfe eines Lineals wurden die Indurationsdurchmesser gemessen.



Reaktionen kleiner 2 mm wurden einheitlich mit 0 bewertet. Bei ovalen Indurationsstellen wurden die beiden Durchmesser (a; b) gemessen und der Durchschnittswert  $(a+b)/2$  berechnet.

Der Score ist die Summe der in mm gemessenen mittleren Durchmesser aller positiven Reaktionen. Dieser Wert quantifiziert zu einem bestimmten Zeitpunkt den Status zellvermittelter Immunreaktivität. Somit lassen sich anerge Personen (non responder), schwach reagierende hypoerge (low responder) und Personen mit normaler Immunantwort unterscheiden.

### 3.4.2 Isolierung der peripheren mononukleären Zellen des Blutes

10 ml peripher venöses Blut wurden mit einer 20 ml-Spritze, in der 2500 IE Heparin vorgelegt war, aus der Vena cubitalis entnommen.

Die Isolierung der peripheren mononukleären Zellen (PBML = peripher blood mononuclear lymphocytes) erfolgte nach der Methode von Boyum ([7], S. 77-79):

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte lassen sich die Zellen mittels Ficollgradient ( $1.077 \text{ g/cm}^3$ ) separieren. Hierbei kommt es zu einer Sedimentation der Erythrozyten und Granulozyten, wohingegen sich die PBML in einer Schicht zwischen Trennmedium und Serum absetzen.

Das Blut wurde mit Hanks balanced salt solution (HBSS) im Verhältnis 1:1 in 50 ml Reaktionsgefäßen gemischt. In drei 15 ml Reaktionsgefäße wurden je 3 ml Ficoll-Lösung vorgelegt, zu gleichen Teilen mit Blut überschichtet und anschließend 25 Minuten bei 600 g und  $21^\circ\text{C}$  zentrifugiert.

Danach wurde der Lymphozyten-Zellring mit einer Pasteurpipette über der Ficollschicht abgesaugt. Die in der Lymphozytensuspension vorhandenen Reste des Trennmittels wurden durch einen zweimaligen Waschvorgang mit HBSS und anschließender Zentrifugation über 10 Minuten bei 400 g/ $21^\circ\text{C}$  entfernt. Die Resuspension des Sediments erfolgte in 10 ml RPMI-Medium mit Zusätzen.

### 3.4.3 Zellzählung

Die Bestimmung der Zellzahl erfolgte aus einer Zellsuspension mit genau vorgegebenem Volumen (10 ml). Um die gewünschte Zellzahl pro Volumeneinheit zu erhalten, wurden  $50 \mu\text{l}$  der Zellsuspension in einem Eppendorfhütchen mit Trypanblau 1:1 verdünnt und die Zellzahl in einer Neubauerzählkammer bestimmt.

Die Berechnung der Zellkonzentration erfolgte nach der Formel:

$$\text{gezählte Zellen} \times 2 \times 10^4 = \text{Zellkonzentration pro ml Suspension.}$$

Der Anteil toter Zellen, deren Blaufärbung im Vergleich zu den vitalen Zellen intensiver und dunkler erscheint, lag regelmäßig unter 2%.

Das Einstellen der Zellzahl erfolgte durch Resuspension des Zellpellets in der jeweils ermittelten Flüssigkeitsmenge. Die peripheren mononukleären Zellen (Effektorzellen) wurden auf eine Endkonzentration von  $1 \times 10^6$  Zellen pro  $100 \mu\text{l}$  eingestellt. Die Zielzellen (K562-Zellen) wurden auf eine Endkonzentration von  $1 \times 10^4$  pro  $100 \mu\text{l}$  eingestellt.

### 3.4.4 Bestimmung der Lymphozyten-Subpopulationen mittels Durchflusszytometrie

#### 3.4.4.1 Prinzip der Durchflusszytometrie

Mononukleäre Zellen besitzen bestimmte Oberflächenantigene oder Epitope, anhand derer sie sich in verschiedene Subpopulationen einteilen lassen. Monoklonale Antikörper, die mit Fluoreszenzfarbstoffen konjugiert wurden, binden an das passende Antigen und markieren die Zelle dadurch. Die spezifischen Antikörper werden hierzu im Überschuss zu einer definierten Anzahl mononukleärer Zellen gegeben und inkubiert. Nach Auswaschen der ungebundenen Antikörper kann der prozentuale Anteil der markierten Subpopulation an den mononukleären Zellen im Durchflusszytometer bestimmt werden.

Nach dem Prinzip der „hydrodynamischen Fokussierung“ ([3], S. 4) werden die Zellen von einem Hüllstrom umgeben und mit Überdruck dem sogenannten Analysepunkt einzeln zugeführt. Der Analysepunkt entspricht in der Messküvette der Kreuzungsstelle zwischen dem Laserstrahl und dem Flüssigkeitsstrahl, der dem Zelltransport dient.

Die Messung erfolgte unter Verwendung eines Argonlasers bei einem Absorptionsspektrum von 488 nm. Passiert eine Zelle den Laserschnittpunkt am Analyseort werden Signale vom Vorwärtsstreulicht, vom Rechtwinkelstreulicht und von den Fluoreszenzen gemessen. Dies geschieht durch eine Kombination von Signalmessung und Verstärkung, wobei Vorwärts- und Rechtwinkelstreulicht linear, die Fluoreszenz logarithmisch verstärkt werden.

Die Streulicht- und Fluoreszenzsignale an den einzelnen Zellen werden simultan erfasst ([3], S. 5-7):

1. Bei dem Prozess der Lichtstreuung findet eine Interaktion zwischen den Zellen und dem einfallenden Lichtstrahl statt. Hierbei wird die Richtung, nicht jedoch die Wellenlänge des Lichtes verändert. Die zellulären Eigenschaften Zellgröße, Zellmembran, Zellkern und intrazelluläre granuläre Bestandteile besitzen folgenden Einfluss auf das Ausmaß der Lichtstreuung:
  - Das Vorwärtsstreulicht (forward light scatter, FSC) stellt den größten Anteil der Lichtstreuung dar und wird vorwiegend durch die Zellgröße bestimmt.
  - Das Rechtwinkelstreulicht (side scatter, SSC) wird durch die Zelldichte und Granularität beeinflusst.
2. Fluoreszenzsignale werden erzeugt, wenn die Oberflächenantigene vorher mit fluoreszenz-konjugierten Antikörpern markiert wurden. Der fluoreszierende Farbstoff ab-

sorbiert am Analysepunkt die Lichtenergie des Laserstrahls. Durch diese Absorption werden die Elektronen in einen energiereicheren Zustand übergeführt, kehren sie auf ihr Energiegrundniveau zurück, wird die aufgenommene Energie in Form von Photonen emittiert. Ein opto-elektronisches System fängt diese Signale auf und wandelt sie in digitalauswertbare Signale um.

#### 3.4.4.2 Durchführung der Antikörpermarkierung

Die gemäß Abschnitt 3.4.3 erhaltenen Zellen wurden zweimal in RPMI gewaschen und auf eine Konzentration von  $10 \times 10^6$  Zellen pro ml PBS I-Lösung eingestellt. Von jeder Zellsuspension wurde in fünf Rundbodenröhrchen je  $100 \mu\text{l}$  vorpipettiert und anschließend  $10 \mu\text{l}$  der jeweiligen Antikörperlösung hinzugefügt. Nach sorgfältigem Mischen wurden die Zellen 30 Minuten auf Eis inkubiert.

Im Anschluss an die Inkubationszeit wurde ein dreimaliger Waschvorgang durchgeführt, um überschüssige, nicht gebundene Antikörper zu entfernen. Hierzu wurden die Röhrchen mit PBS II-Lösung aufgefüllt, gemischt und anschließend zentrifugiert ( $400 \text{ g}/5$  Minuten). Dann wurde der Überstand vorsichtig abgesaugt und der Waschvorgang wiederholt. Die Zellen wurden zuletzt in  $300 \mu\text{l}$  PBS II-Lösung aufgenommen und am Durchflusszytometer gemessen.

### 3.4.5 Bestimmung der Natürlichen-Killerzell-Aktivität

#### 3.4.5.1 Testprinzip

Um die zytotoxische NK-Zellfunktion zu bestimmen wurde der Chrom 51-Freisetzungstest ( $^{51}\text{Cr}$  Test) nach der Methode von Brunner, ([13], S. 181-186) angewandt. Bei diesem Test werden Tumor-Zielzellen mit  $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$  radioaktiv markiert und mit Effektorzellen (NK-Zellen) inkubiert.

Die NK-Zellen lysieren die Zielzellen, dadurch wird  $^{51}\text{Cr}$  in das Medium freigesetzt. Die Zerfallsrate des radioaktiven Chroms im Überstand lässt sich mit Hilfe eines Gamma-Counters messen.

Durch diesen Vorgang lässt sich die NK-Zell-Aktivität quantitativ erfassen, denn bei genau definierten Inkubationszeiten und Zellverhältnissen ist die Menge des freigesetzten  $^{51}\text{Cr}$  direkt proportional zur Aktivität der NK-Zellen.

Die relative Zytotoxizität einer Effektorzell-Suspension lässt sich jedoch nur anhand zweier Vergleichswerte messen, der sogenannten Spontanfreisetzung und der sogenannten Totalfreisetzung:

- Die Spontanfreisetzung erfasst die freigesetzte  $^{51}\text{Cr}$  Aktivität im Überstand ohne den lysierenden Effekt der NK-Zellen. Im Testansatz befinden sich nur die radioaktiv markierten Zielzellen und RPMI Medium.

- Die Totalfreisetzung entspricht einer Lyserate von 100%. Die radioaktiv markierten Zielzellen werden nur mit Triton, einem Detergens, das die Zellmembran durchlässig macht, angesetzt. Die mit Triton inkubierten Zielzellen geben das aufgenommene  $^{51}\text{Cr}$  wieder vollständig frei.

### 3.4.5.2 Zielzellen des Zytotoxizitätstests: K562

Als Zielzellen diente die NK- sensitive erythroleukämische humane Zelllinie K562. Diese Zelllinie wurde in RPMI-Nährmedium in 25 cm<sup>3</sup> Gewebekulturflaschen angezüchtet und im Zeitintervall von 3-4 Tagen im Verhältnis 1:2 bis 1:4 geteilt.

Die Züchtung der Zellen und Inkubation erfolgte bei 37°C in einem mit 5% CO<sub>2</sub> begasten Brutschrank.

24 Stunden vor Testbeginn wurden die Zellen regelmäßig geteilt, um sicher zu stellen, dass sich alle Zellen bei Versuchsdurchführung in der logarithmischen Wachstumsphase befanden. Alle Zellen waren mykoplasmenfrei.

### 3.4.5.3 Durchführung des Tests

Die peripheren mononukleären Zellen (Effektorzellen) wurden auf eine Endkonzentration von  $1 \times 10^6$  Zellen pro 100  $\mu\text{l}$  eingestellt. Die Zielzellen (K562-Zellen) wurden auf eine Endkonzentration von  $1 \times 10^4$  pro 100  $\mu\text{l}$  eingestellt.

#### Markierung der Zielzellen:

Zu 0,5 ml der Zielzellsuspension (=  $2 \times 10^5$  Zellen pro 100  $\mu\text{l}$ ) wurden 50  $\mu\text{Ci}$  Na<sup>51</sup>CrO<sub>4</sub> gegeben und für 90 Minuten bei 37°C inkubiert. Um überschüssiges radioaktives <sup>51</sup>Chrom zu entfernen, wurde nach Beendigung der Markierungszeit zweimal mit RPMI gewaschen und 6 Minuten bei 400 g zentrifugiert. Das Zellpellet wurde dann auf eine Konzentration von  $1 \times 10^4$  Zellen pro 100  $\mu\text{l}$  eingestellt.

#### Effektorzellen:

Als Effektorzellen wurden mononukleäre Zellen mit einer Zelldichte von  $1 \times 10^6$  Zellen pro 100  $\mu\text{l}$  eingesetzt.

#### Bestückung der 96-Loch-Platte:

**Spontanfreisetzung:** In drei Vertiefungen der 96-Loch-Platte wurden je 100  $\mu\text{l}$  der radioaktiven K562 Suspension gegeben sowie 100  $\mu\text{l}$  RPMI Medium mit Zusätzen pipettiert.

**Totalfreisetzung:** Für die Totalfreisetzung wurden in drei Vertiefungen je 100  $\mu\text{l}$  der radioaktiven K562 Suspension und 100  $\mu\text{l}$  der Triton-Lösung pipettiert.

**Aktuelle Freisetzung:** Für die aktuelle Freisetzung wurden drei Vertiefungen mit je 25  $\mu\text{l}$  der Effektorzellsuspension (Zelldichte:  $1 \times 10^6$  Zellen pro 100  $\mu\text{l}$ ), 100  $\mu\text{l}$

der radioaktiven K562 Suspension (Zelldichte:  $1 \times 10^4$  Zellen pro  $100 \mu\text{l}$ ) und  $75 \mu\text{l}$  des RPMI Mediums mit Zusätzen bestückt. Die Lyseaktivität der NK-Zellen wurde somit mit dem Effektor/Zielzellverhältnis von 25 : 1 bestimmt.

**Inkubationszeit:**

Die fertigbestückte 96-Loch-Platte wurde für drei Stunden bei  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  Wasserdampfsättigung inkubiert und anschließend 5 Minuten bei  $450 \text{ g}$  zentrifugiert.

**Messung im Gammacounter:**

$100 \mu\text{l}$  des Überstands wurde in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß ( $1 \text{ ml}$ ) überführt und die Zerfallsraten im Gamma-Counter als cpm (counts per minute) über eine Messzeit von 10 Minuten pro Probe ermittelt.

**3.4.5.4 Berechnung der Werte**

Die drei Einzelwerte pro Ansatz wurden gemittelt. Somit erhält man den Wert für Spontan-, Total- und aktuelle Freisetzung. Die Lyse-Rate in % wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Lyse-Rate in \%} = \frac{\text{Aktuelle Freisetzung} - \text{Spontanfreisetzung}}{\text{Totalfreisetzung} - \text{Spontanfreisetzung}} \times 100$$

**3.4.6 Laktat-, Adrenalin- und Noradrenalinbestimmung**

Die Bestimmung des Laktatgehalts, der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen erfolgte am Institut für Sportmedizin. Die Daten wurden für die Beurteilung der Belastungsintensität in der vorliegenden Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

**3.5 Statistische Auswertung****Arithmetisches Mittel:**

Zur Mittelwertberechnung der Daten wurde das arithmetische Mittel verwandt.

**Wilcoxon-Test:**

Um die Daten der Trainingsgruppe in ihrem zeitlichen Verlauf statistisch charakterisieren zu können, wurden jeweils die Untersuchungsergebnisse der aufeinander folgenden Testzeiten anhand des Wilcoxon-Tests für zwei abhängige Stichproben (Paardifferenztest) auf ihre Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p \leq 0.05$  festgelegt.

**U-Test nach Mann-Whitney:**

Zur statistischen Auswertung des Alters der Probanden und der Daten des Intraku-

tantests nach Mérieux, wurde der U-Test nach Mann-Whitney für die Kontroll- und die Trainingsgruppe herangezogen.

Am Studienanfang und am Studienende wurden die immunologischen Parameter der Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem U-Test nach Mann-Whitney untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p \leq 0.05$  festgelegt.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Intrakutantest nach Mérieux

Die Daten des Intrakutantests nach Mérieux zeigten drei Tage vor Studienbeginn und am Tag 11 der Studie keinen signifikanten Unterschied bei der Kontroll- und der Trainingsgruppe (Tabelle 4.1, S. 49).

Zeitpunkt	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
	n	Durchmesser (mm)	n	Durchmesser (mm)	
3 Tage vor Studienbeginn	9	7.11 ± 3.06	9	6.44 ± 3.05	0.533
Tag 11 der Studie	9	9.33 ± 4.18	10	8.00 ± 2.11	0.510

**Tabelle 4.1:** Intrakutantest bei Trainings- und Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardabweichung; n: Zahl der Probanden) 3 Tage vor Studienbeginn und am Tag 11 der Studie. Die letzte Spalte gibt das Signifikanzniveau für den Unterschied von Trainings- und Kontrollgruppe an (U-Test nach Mann-Whitney).

### 4.2 Laktatmessung

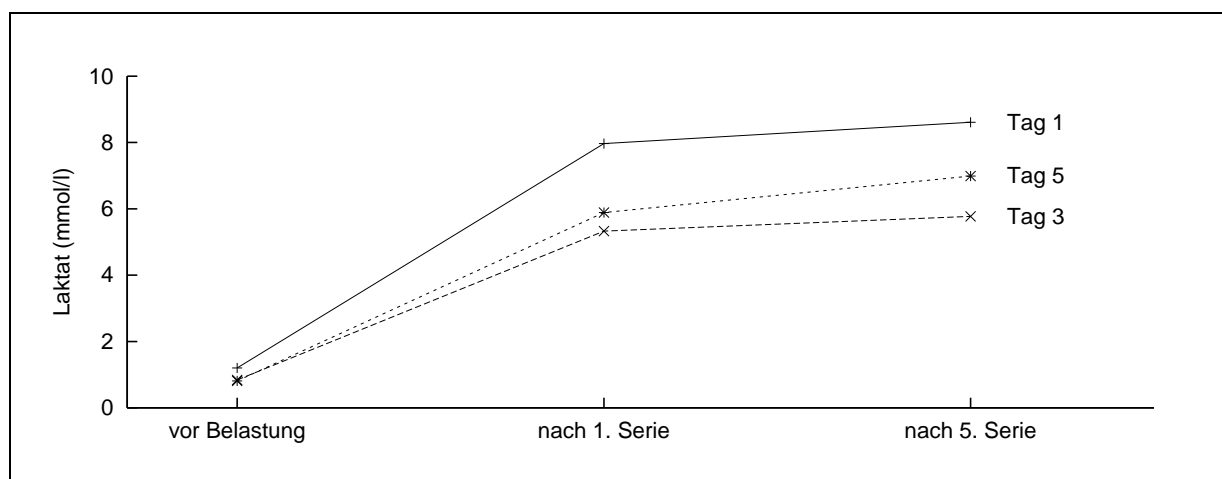
Zur Kontrolle der Trainingsintensität wurde an den 3 Trainingstagen nach der 1. und der letzten (5.) Serie die Laktatkonzentration im Kapillarblut gemessen.

Die Entwicklung der Laktatkonzentration war an den 3 Trainingstagen ähnlich. Nach der 1. Serie lagen die Werte deutlich im anaeroben Bereich. Dies war am Tag 1 ausgeprägter als

an den Tagen 3 und 5. An allen 3 Trainingstagen waren die Laktatwerte nach der letzten Serie nur wenig höher als nach der 1. Serie (Tabelle 4.2, S. 50; Abbildung 4.1, S. 50).

Laktatkonzentration (mmol/l)	Tag 1	Tag 3	Tag 5
vor Belastung	1.20	0.84	0.81
nach der 1. Serie	7.97	5.33	5.89
nach der 5. Serie	8.61	5.77	6.99

**Tabelle 4.2:** Mittelwerte der Laktatkonzentrationen der Trainingsgruppe (n = 10) an den Tagen mit Krafttraining



**Abbildung 4.1:** Verlauf der Laktatkonzentration der Trainingsgruppe an den Tagen mit Krafttraining

### 4.3 Darstellung der Katecholamin- und immunologischen Werte

Die Katecholamine und die immunologischen Parameter wurden zu den gleichen Messzeitpunkten erhoben. Entsprechend werden die Ergebnisse in den folgenden Abschnitten jeweils auf die gleiche Weise dargestellt.

Die gemessenen Parameter der Trainingsgruppe im Verlauf werden jeweils sowohl in einer Tabelle als auch graphisch dargestellt. Eine solche Tabelle (z.B. Tabelle 4.3, S. 51) gibt für



jeden Messzeitpunkt neben der Zahl der Probanden (n) den Mittelwert und die Standardabweichung der Messwerte an. In der letzten Spalte enthält sie das Signifikanzniveau für die Veränderung gegenüber dem jeweils vorhergehenden Messzeitpunkt (nichtparametrischer Wilcoxon-Test für Paardifferenzen). Die graphische Darstellung (z.B. Abbildung 4.2, S. 52) zeigt den Verlauf der jeweiligen Mittelwerte sowie die Standardabweichungen. Die Veränderungen mit Signifikanzniveau  $\leq 0.05$  sind durch einen Stern gekennzeichnet.

In einer weiteren Tabelle (z.B. Tabelle 4.4, S. 52) werden die Messwerte (Mittelwert und Standardabweichung sowie die Probandenzahl n) von Trainings- und Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten 1 und 10 gegenübergestellt. Die letzte Spalte enthält das Signifikanzniveau für den Unterschied von Trainings- und Kontrollgruppe (U-Test nach Mann-Whitney).

## 4.4 Katecholamine

### 4.4.1 Adrenalin

#### 4.4.1.1 Trainingsgruppe

Die Adrenalinwerte waren nach Belastung jeweils erhöht, signifikant jedoch nur am Messzeitpunkt 6 (Signifikanzniveau:  $p = 0.013$ ). Die Adrenalinwerte waren einmalig zu Beginn der Regenerationsphase (Messzeitpunkt 8) signifikant verändert (Tabelle 4.3, S. 51; Abbildung 4.2, S. 52).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	Adrenalin (pg/ml)	
1	1	9:00	9	76.78 ± 44.29	
2		17:00	10	87.30 ± 41.38	0.594
3	3	9:00	10	71.80 ± 46.75	0.508
4		17:00	10	83.80 ± 40.59	0.508
5	5	9:00	10	53.80 ± 9.68	0.037
6		17:00	10	109.10 ± 47.79	0.013
7	6	9:00	10	92.10 ± 27.17	0.059
8	8	9:00	10	57.30 ± 14.93	0.028
9	11	9:00	10	57.29 ± 25.52	0.859
10	15	9:00	10	56.00 ± 21.24	0.879

**Tabelle 4.3:** Adrenalinkonzentration bei der Trainingsgruppe

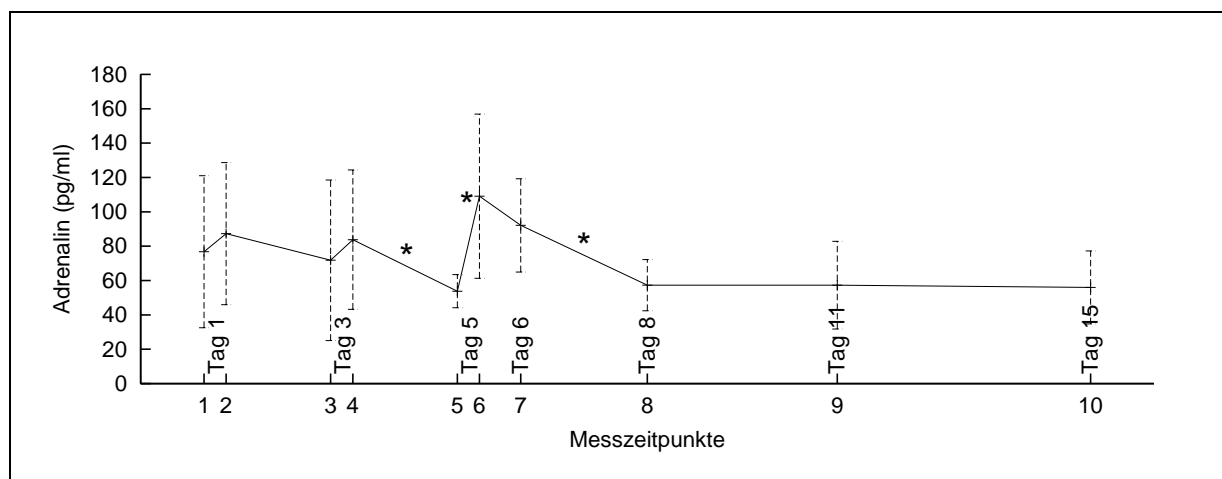


Abbildung 4.2: AdrenalinKonzentration bei der Trainingsgruppe.

#### 4.4.1.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Adrenalinwerte bei der Trainings- und Kontrollgruppe zeigten an den Messzeitpunkten 1 und 10 keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4.4, S. 52).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	Adrenalin (pg/ml)	n	Adrenalin (pg/ml)	
1	1	9:00	9	76.78 ± 44.29	9	70.33 ± 28.14	0.895
10	15	9:00	10	56.00 ± 21.24	10	50.50 ± 24.27	0.427

Tabelle 4.4: AdrenalinKonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe

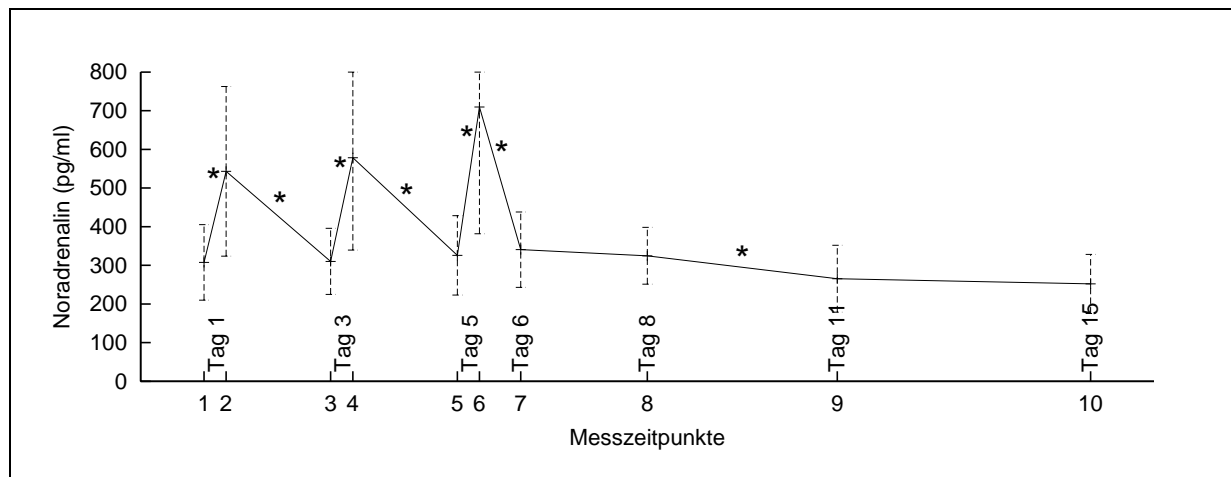
## 4.4.2 Noradrenalin

### 4.4.2.1 Trainingsgruppe

An allen 3 Trainingstagen waren die Noradrenalinwerte nach Belastung (Messzeitpunkt 2, 4 und 6) im Vergleich zu den Ruhewerten (Messzeitpunkt 1, 3 und 5) signifikant erhöht. In der Regenerationsphase waren die Noradrenalinwerte an den Messzeitpunkten 7 und 9 signifikant verändert (Tabelle 4.5, S. 53; Abbildung 4.3, S. 53).

Mess-zeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanz-niveau
			n	Noradrenalin (pg/ml)	
1	1	9:00	10	307.80 ± 97.67	
2		17:00	10	543.10 ± 219.45	0.005
3	3	9:00	10	310.30 ± 85.66	0.005
4		17:00	10	578.40 ± 238.69	0.013
5	5	9:00	10	325.80 ± 102.74	0.007
6		17:00	10	709.90 ± 327.94	0.005
7	6	9:00	10	340.70 ± 97.47	0.005
8	8	9:00	10	324.80 ± 73.39	0.508
9	11	9:00	10	265.50 ± 86.45	0.047
10	15	9:00	10	252.10 ± 76.39	0.721

**Tabelle 4.5:** Noradrenalin-Konzentration bei der Trainingsgruppe



**Abbildung 4.3:** Noradrenalin-Konzentration bei der Trainingsgruppe.

#### 4.4.2.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Noradrenalinwerte zeigten bei der Trainings- und Kontrollgruppe am Messzeitpunkt 1 und 10 keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4.6, S. 54).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	Noradrenalin (pg/ml)	n	Noradrenalin (pg/ml)	
1	1	9:00	10	307.80 ± 97.67	10	236.20 ± 63.38	0.096
10	15	9:00	10	252.10 ± 76.39	10	349.90 ± 146.73	0.174

**Tabelle 4.6:** NoradrenalinKonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe

## 4.5 Immunologische Parameter

### 4.5.1 CD19<sup>+</sup>-Zellen

#### 4.5.1.1 Trainingsgruppe

Der Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen stieg im Vergleich zum Ausgangswert (Messzeitpunkt 1) nach Belastung (Messzeitpunkt 2) signifikant an ( $p = 0.014$ ). Auch am Messzeitpunkt 3 war er verglichen mit dem Vorwert signifikant erhöht ( $p = 0.014$ ). Am Messzeitpunkt 5 war der Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen signifikant erhöht ( $p = 0.028$ ), fiel jedoch nach Belastung (Messzeitpunkt 6) signifikant ab ( $p = 0.005$ ).

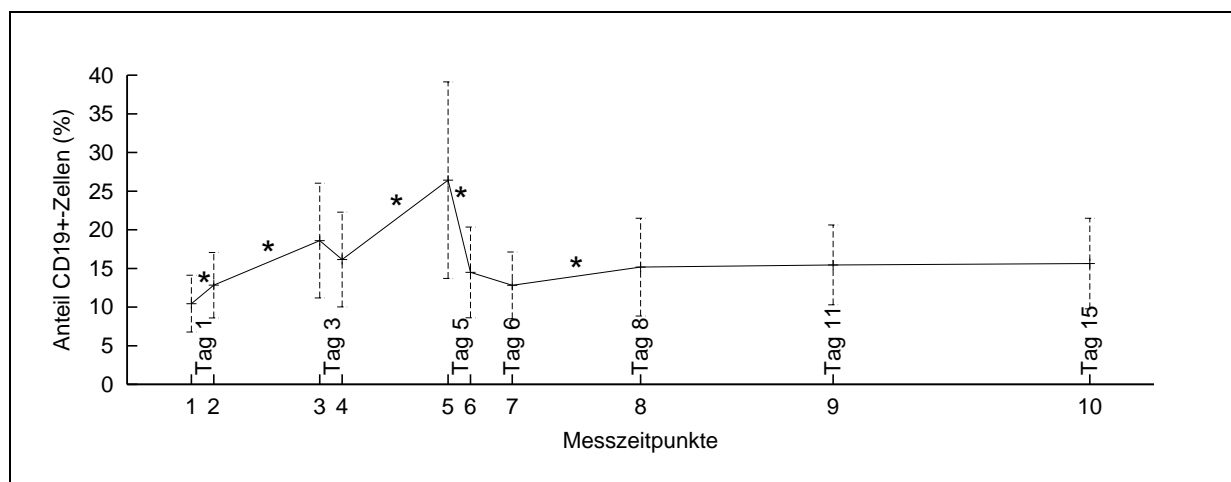
Am Messzeitpunkt 8 in der Regenerationsphase stieg der Wert nochmals signifikant an ( $p = 0.011$ ), bis zum Studienende blieben die Werte (Messzeitpunkt 9 und 10) in etwa gleich hoch (Tabelle 4.7, S. 55; Abbildung 4.4, S. 55).

#### 4.5.1.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Ein Vergleich der Werte für die CD19<sup>+</sup>-Zellen der Trainings- und Kontrollgruppe ergab für den Messzeitpunkt 1 keinen signifikanten Unterschied. Am Messzeitpunkt 10 waren die Werte bei der Trainingsgruppe schwach signifikant erhöht ( $p = 0.049$ ) (Tabelle 4.8, S. 56).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD19 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	10.44 ± 3.67	
2		17:00	10	12.83 ± 4.24	0.014
3	3	9:00	10	18.60 ± 7.42	0.014
4		17:00	10	16.15 ± 6.12	0.241
5	5	9:00	10	26.42 ± 12.71	0.028
6		17:00	10	14.49 ± 5.87	0.005
7	6	9:00	10	12.81 ± 4.32	0.166
8	8	9:00	10	15.17 ± 6.32	0.011
9	11	9:00	10	15.45 ± 5.17	0.767
10	15	9:00	10	15.63 ± 5.86	0.953

**Tabelle 4.7:** Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe



**Abbildung 4.4:** Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

Mess-zeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe			Signifikanz-niveau
			n	CD19 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)		n	CD19 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)		
1	1	9:00	10	10.44 ±	3.67	9	10.46 ±	5.36	0.514
10	15	9:00	10	15.63 ±	5.86	10	11.56 ±	4.91	0.049

**Tabelle 4.8:** Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

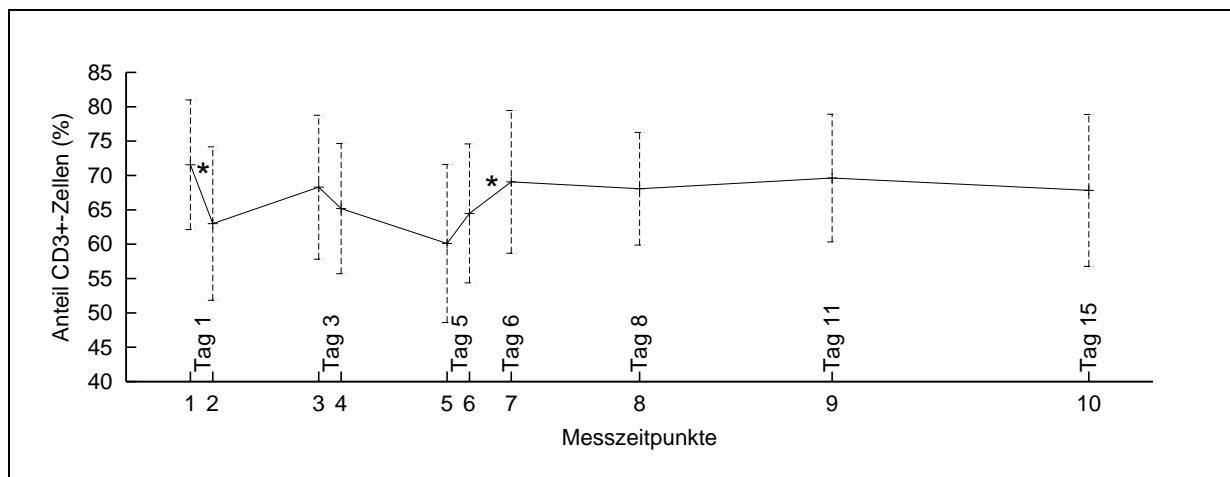
## 4.5.2 CD3<sup>+</sup>-Zellen

### 4.5.2.1 Trainingsgruppe

Der Anteil der CD3<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen war nach der ersten Belastung (Messzeitpunkt 2) im Vergleich zum Ruhewert (Messzeitpunkt 1) signifikant erniedrigt ( $p = 0.022$ ). An den folgenden Trainingstagen traten nach Belastung (Messzeitpunkt 4 und 6) keine weiteren signifikanten Veränderungen auf. Zu Beginn der Regenerationsphase (Messzeitpunkt 7) stieg der Wert signifikant ( $p = 0.028$ ) an, blieb jedoch unter dem Ausgangswert (Messzeitpunkt 1) (Tabelle 4.9, S. 56; Abbildung 4.5, S. 57).

Mess-zeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanz-niveau
			n	CD3 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	71.56 ± 9.44	
2		17:00	10	63,58 ± 11.16	0.022
3	3	9:00	10	68.29 ± 10.47	0.114
4		17:00	10	65.18 ± 9.47	0.139
5	5	9:00	10	60.10 ± 11.51	0.386
6		17:00	10	64.48 ± 10.12	0.333
7	6	9:00	10	69.07 ± 10.39	0.028
8	8	9:00	10	68.06 ± 8.20	0.508
9	11	9:00	10	69.62 ± 9.29	0.103
10	15	9:00	10	67.83 ± 11.05	0.202

**Tabelle 4.9:** Anteil der CD3<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe



**Abbildung 4.5:** Anteil der CD3<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

#### 4.5.2.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Werte für die CD3<sup>+</sup>-Zellen am Tag 1 und 15 zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Trainings- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4.10, S. 57).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD3 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	n	CD3 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	71.56 ± 9.44	9	66.71 ± 9.81	0.142
10	15	9:00	10	67.83 ± 11.05	10	68.27 ± 9.62	0.970

**Tabelle 4.10:** Anteil der CD3<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

### 4.5.3 CD4<sup>+</sup>-Zellen

#### 4.5.3.1 Trainingsgruppe

Der Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen fiel nach Belastung am Messzeit/-punkt 2 im Vergleich zum Ausgangswert (Messzeitpunkt 1) signifikant ab ( $p = 0.017$ ). Am Messzeitpunkt 5 war der Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Vergleich zum Vorwert signifikant erniedrigt ( $p = 0.005$ ). Am Messzeitpunkt 6 nach Belastung stieg der Wert signifikant ( $p = 0.005$ ).

In der Regenerationsphase war der Wert am Messzeitpunkt 9 im Vergleich zum vorhergehenden Wert signifikant erhöht ( $p = 0.007$ ). Am Messzeitpunkt 10 lagen die Werte etwa in Höhe des Ausgangswerts (Tabelle 4.11, S. 58; Abbildung 4.6, S. 59).

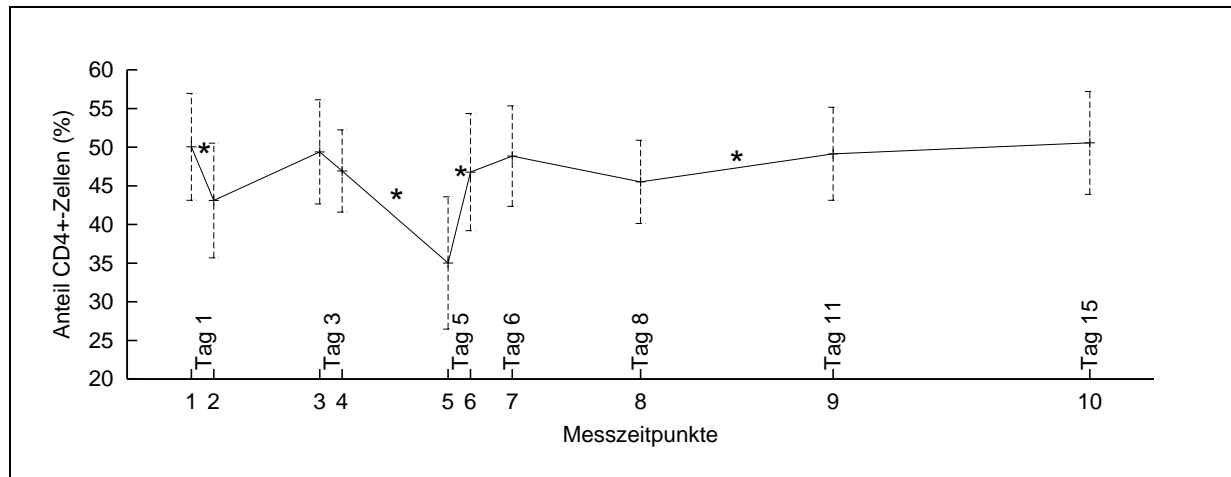
Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD4 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	50.04 ± 6.91	
2		17:00	10	43.10 ± 7.42	0.017
3	3	9:00	10	49.38 ± 6.74	0.075
4		17:00	10	46.91 ± 5.32	0.203
5	5	9:00	10	35.02 ± 8.57	0.005
6		17:00	10	46.77 ± 7.57	0.005
7	6	9:00	10	48.84 ± 6.50	0.260
8	8	9:00	10	45.50 ± 5.38	0.075
9	11	9:00	10	49.14 ± 6.01	0.007
10	15	9:00	10	50.55 ± 6.66	0.138

**Tabelle 4.11:** Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

#### 4.5.3.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Der Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen unterschied sich am Messzeitpunkt 1 und 10 bei der Trainings- und Kontrollgruppe nicht signifikant (Tabelle 4.12, S. 59).





**Abbildung 4.6:** Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD4 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	n	CD4 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	50.04 ± 6.91	9	44.09 ± 10.32	0.253
10	15	9:00	10	50.55 ± 6.66	10	50.66 ± 9.97	0.970

**Tabelle 4.12:** Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

## 4.5.4 CD8<sup>+</sup>-Zellen

### 4.5.4.1 Trainingsgruppe

In der Trainingsphase traten keine signifikanten Veränderungen der CD8<sup>+</sup>-Zellen auf.

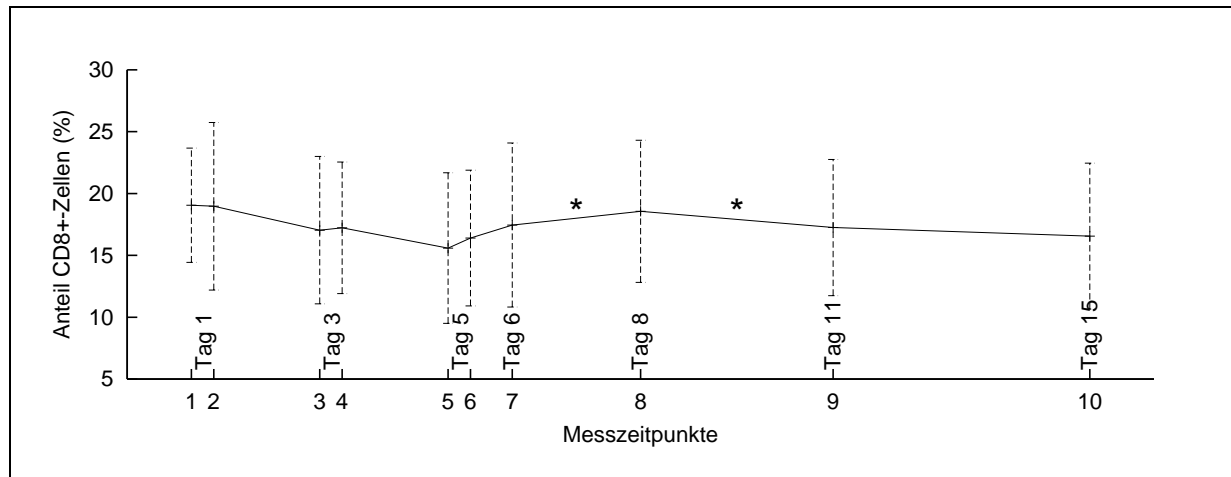
In der Regenerationsphase war der Wert am Messzeitpunkt 8 im Vergleich zum Vorwert schwach signifikant erhöht ( $p = 0.050$ ), der Wert am Messzeitpunkt 9 verglichen mit dem vorhergehenden Messwert signifikant erniedrigt ( $p = 0.028$ ) (Tabelle 4.13, S. 60; Abbildung 4.7, S. 61).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD8 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	19.05 ± 4.62	
2		17:00	10	18.97 ± 6.77	0.647
3	3	9:00	10	17.04 ± 5.96	0.051
4		17:00	10	17.23 ± 5.32	0.386
5	5	9:00	10	15.59 ± 6.09	0.102
6		17:00	10	16.40 ± 5.49	0.541
7	6	9:00	10	17.45 ± 6.63	0.097
8	8	9:00	10	18.56 ± 5.75	0.050
9	11	9:00	10	17.25 ± 5.51	0.028
10	15	9:00	10	16.55 ± 5.90	0.241

**Tabelle 4.13:** Anteil der CD8<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

### 4.5.4.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Der Anteil der CD8<sup>+</sup>-Zellen zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Trainings- und Kontrollgruppe an den Messzeitpunkten 1 und 10 (Tabelle 4.14, S. 61).



**Abbildung 4.7:** Anteil der CD8<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD8 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	n	CD8 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	19.05 ± 4.62	9	19.24 ± 6.13	0.807
10	15	9:00	10	16.55 ± 5.90	10	17.77 ± 9.10	0.940

**Tabelle 4.14:** Anteil der CD8<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

## 4.5.5 CD14<sup>+</sup>-Zellen

### 4.5.5.1 Trainingsgruppe

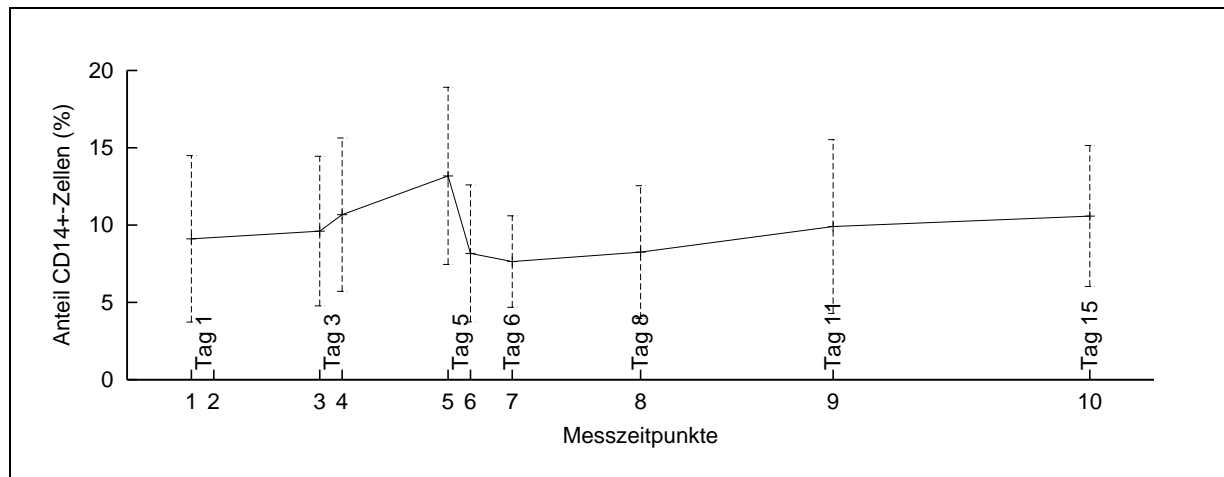
Der Anteil der CD14<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen hat sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant verändert. Die Werte für den Messzeitpunkt 2 können aufgrund messtechnischer Probleme nicht angegeben werden (Tabelle 4.15, S. 62; Abbildung 4.8, S. 63).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD14 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	9.11 ± 5.38	
2		17:00		±	
3	3	9:00	9	9.61 ± 4.84	
4		17:00	10	10.67 ± 4.96	0.859
5	5	9:00	10	13.18 ± 5.73	0.314
6		17:00	10	8.17 ± 4.43	0.097
7	6	9:00	10	7.64 ± 2.96	0.879
8	8	9:00	10	8.25 ± 4.30	0.610
9	11	9:00	10	9.91 ± 5.62	0.333
10	15	9:00	10	10.58 ± 4.56	0.307

**Tabelle 4.15:** Anteil der CD14<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

### 4.5.5.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Werte für die Kontrollgruppe am Messzeitpunkt 1 können aufgrund messtechnischer Probleme nicht angegeben werden. Am Messzeitpunkt 10 zeigten die Werte für die CD14<sup>+</sup>-Zellen zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4.16, S. 63).



**Abbildung 4.8:** Anteil der CD14<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD14 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	n	CD14 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
10	15	9:00	10	10.58 ± 4.56	9	13.02 ± 3.62	0.142

**Tabelle 4.16:** Anteil der CD14<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

## 4.5.6 CD16<sup>+</sup>-Zellen

### 4.5.6.1 Trainingsgruppe

Der Anteil der CD16<sup>+</sup>-Zellen veränderte sich in der Belastungsphase nicht signifikant.

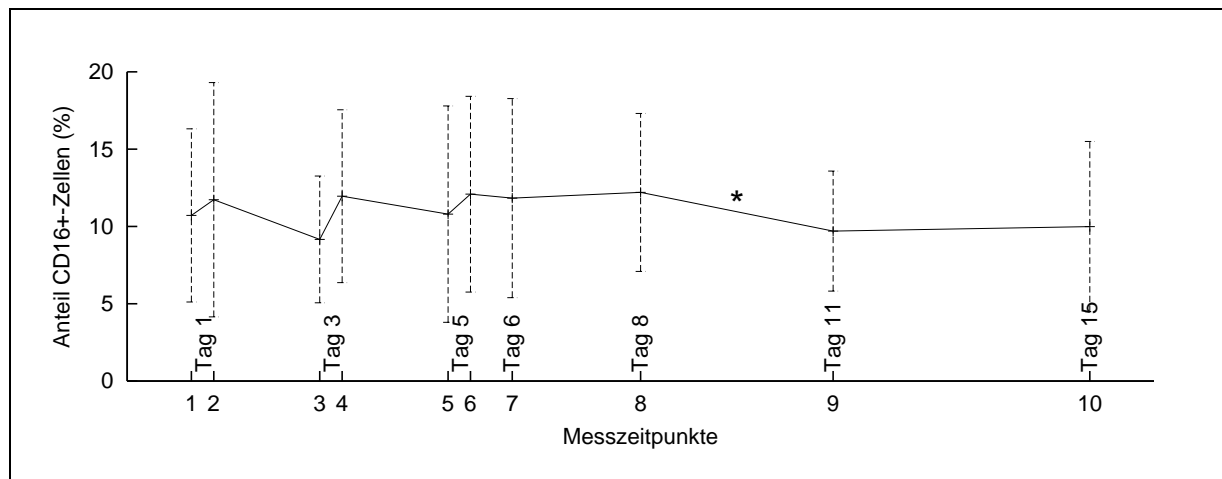
In der Regenerationsphase kam es am Messzeitpunkt 9 im Vergleich zum Vorwert zu einem schwach signifikanten Abfall der CD16<sup>+</sup>-Zellen ( $p = 0.047$ ) (Tabelle 4.17, S. 64; Abbildung 4.9, S. 65).

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD16 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	10.71 ± 5.60	
2		17:00	10	11.73 ± 7.58	0.508
3	3	9:00	10	9.16 ± 4.10	0.359
4		17:00	10	11.96 ± 5.59	0.153
5	5	9:00	10	10.80 ± 7.00	0.374
6		17:00	10	12.09 ± 6.33	0.333
7	6	9:00	10	11.83 ± 6.44	0.799
8	8	9:00	10	12.20 ± 5.11	0.799
9	11	9:00	10	9.70 ± 3.88	0.047
10	15	9:00	10	9.99 ± 5.51	0.721

**Tabelle 4.17:** Anteil der CD16<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

### 4.5.6.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Ein Vergleich der Werte für die CD16<sup>+</sup>-Zellen bei der Trainings- und Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied an den Messzeitpunkten 1 und 10 (Tabelle 4.18, S. 65).



**Abbildung 4.9:** Anteil der CD16<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	CD16 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	n	CD16 <sup>+</sup> -Zellen (Anteil in %)	
1	1	9:00	10	10.71 ± 5.60	9	12.59 ± 5.46	0.369
10	15	9:00	10	9.99 ± 5.51	10	11.16 ± 6.41	0.650

**Tabelle 4.18:** Anteil der CD16<sup>+</sup>-Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe

## 4.5.7 NK-Zell-Aktivität

### 4.5.7.1 Trainingsgruppe

Die NK-Zell-Aktivität war am Messzeitpunkt 2 nach Belastung im Vergleich zum Ausgangswert (Messzeitpunkt 1) signifikant erhöht ( $p = 0.018$ ). Am Messzeitpunkt 3 war sie im Vergleich zum Vorwert stark signifikant erniedrigt ( $p = 0.005$ ). Am Messzeitpunkt 4 nach Belastung war die NK-Zell-Aktivität verglichen mit dem Ruhewert des gleichen Tages (Messzeitpunkt 3) signifikant erhöht ( $p = 0.038$ ), blieb jedoch unter dem Ausgangswert.

In der Regenerationsphase (Messzeitpunkt 9) war der Wert für die NK-Zell-Aktivität im Vergleich zum Vorwert signifikant ( $p = 0.036$ ) erniedrigt (Tabelle 4.19, S. 66; Abbildung 4.10, S. 67).

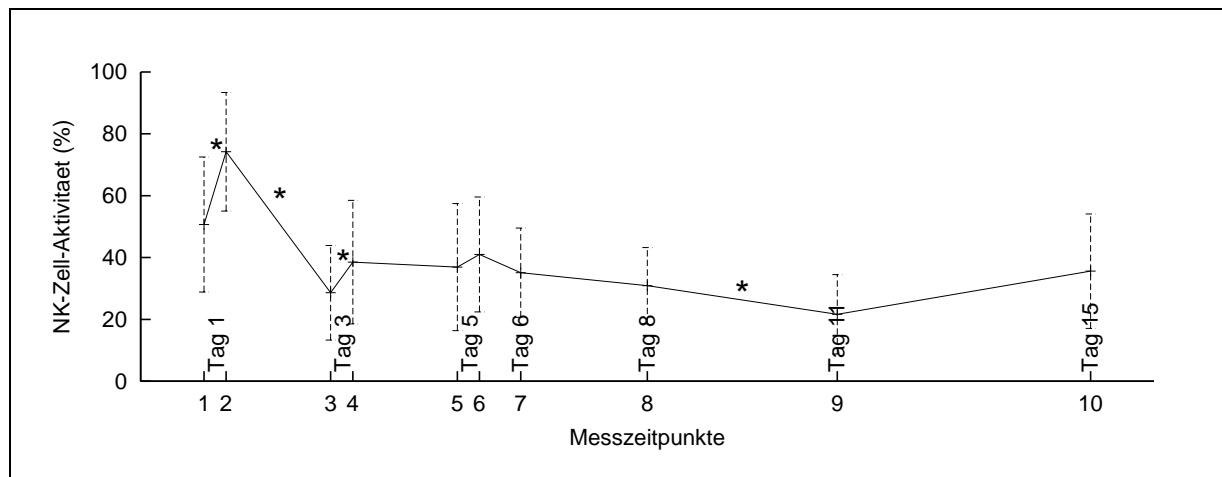
Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Signifikanzniveau
			n	NK-Zell-Aktivität (Zytotoxizität in %)	
1	1	9:00	9	$50.67 \pm 21.85$	
2		17:00	10	$74.20 \pm 19.17$	0.018
3	3	9:00	10	$28.60 \pm 15.28$	0.005
4		17:00	10	$38.50 \pm 19.97$	0.038
5	5	9:00	10	$36.90 \pm 20.54$	0.610
6		17:00	10	$41.00 \pm 18.58$	0.184
7	6	9:00	10	$35.10 \pm 14.43$	0.153
8	8	9:00	10	$30.90 \pm 12.30$	0.386
9	11	9:00	8	$21.63 \pm 12.82$	0.036
10	15	9:00	10	$35.60 \pm 18.51$	0.123

**Tabelle 4.19:** NK-Zell-Aktivität der Trainingsgruppe

### 4.5.7.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Werte für die NK-Zell-Aktivität an den Messzeitpunkten 1 und 10 zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4.20, S. 67).





**Abbildung 4.10:** NK-Zell-Aktivität (Effektor/Zielzell-Verhältnis 25 : 1) als Zytotoxizität (in %) bei der Trainingsgruppe

Messzeitpunkt	Tag	Uhrzeit	Trainingsgruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
			n	NK-Zell-Aktivität (Zytotoxizität in %)	n	NK-Zell-Aktivität (Zytotoxizität in %)	
1	1	9:00	9	50.67 ± 21.85	8	46.00 ± 13.49	0.531
10	15	9:00	10	35.60 ± 18.51	10	44.60 ± 23.81	0.426

**Tabelle 4.20:** NK-Zell-Aktivität bei Trainings- und Kontrollgruppe



# Kapitel 5

## Diskussion

### 5.1 Sportimmunologie als Teilbereich der Sportmedizin

Der Einsatz immunologischer Verfahren zur Zellseparation, wie z.B. die gruppenweise Trennung mit der Dichtegradientenseparation oder die Differenzierung einzelner Zellen nach Oberflächenmarkierung im Durchflusszytometer, ermöglichte es im Bereich der Sportmedizin belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems gezielter zu untersuchen. In der letzten Dekade entwickelte sich durch das wachsende Forschungsinteresse auf diesem Gebiet die Sportimmunologie zu einem bedeutenden Teilbereich der Sportmedizin.

Die Mehrzahl der publizierten Arbeiten wurden im Bereich des Ausdauersports (Radfahren, Laufen, Schwimmen) durchgeführt. Im Kraftsportbereich wurden bislang nur wenige Studien veröffentlicht.

Ein direkter Vergleich der sportimmunologischen Studien ist generell durch die Vielfalt der Studienprotokolle erschwert. Sie variieren u.a. bezüglich der Anzahl und Auswahl der Probanden, des Beobachtungszeitraumes, der Belastungsintensität, -häufigkeit und -dauer, der Analysenmethodik der Parameter (siehe Abschnitt 2.3.3).

Die verschiedenen Sportarten des Ausdauersport- und Kraftsportbereichs unterscheiden sich in ihren qualitativen (Ausdauer-, Schnelligkeits- und Kraftkomponente) und quantitativen Leistungsaspekten (Intensität, Dauer und Häufigkeit). Diese qualitativen und quantitativen Unterschiede erschweren eine allgemeine Definition der Leistungsfähigkeit. Je nachdem, welche Komponenten betont sind, variiert u.a. die Art der Energiebereitstellung, der Einsatz der Muskelmasse und die Reaktionsweise des hormonellen, des metabolischen und des immunologischen Systems.

Eine exakte Definition der Belastungskomponenten, insbesondere der Belastungsintensität, ist jedoch die Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit sportimmunologischer Studien.

### **Belastungsangabe im Ausdauersport**

Im Ausdauersportbereich wird die Bestimmung der Belastungsintensität in vielen Studien als Prozentsatz der Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ) angegeben ([43], S. 251, [56], S. 179, [80], S. 673). Diese Art der Leistungsvorgabe ist nach Gabriel nicht korrekt, weil damit die individuelle Belastungsintensität nicht erfasst werden kann. Die Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung wird durch die Belastungsart, den Grad der Ausbelastung, den Trainings- und Ernährungszustand der Probanden beeinflusst, dadurch treten interindividuelle Schwankungen auf und ein Studienvergleich wird erschwert ([32], S. 364).

Die Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) im Stufentest hingegen ermöglicht anhand der Laktatkinetik eine exakte Festlegung der Belastungsintensität. Aus diesem Grunde sollte in den Studien im Ausdauersportbereich die Belastungsintensität als Prozentsatz der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle angegeben werden. Diese Leistungsvorgabe schafft die Voraussetzung Studien trotz verschiedener Belastungsintensitäten zu vergleichen ([25], S. 147).

### **Belastungsangabe im Kraftsport**

Im Krafttraining wirken folgende Belastungskomponenten zusammen und definieren dadurch die Gesamtbelastung ([18], S. 107-109, [40], S. 232-234):

Die Bewegungsfrequenz und der Prozentsatz der Maximalkraftleistung, auch als Wiederholungsmaximum (WM) angegeben, bestimmen die Belastungsintensität. Die Gesamtbelastungsdauer setzt sich aus der Zahl der Wiederholungen pro Serie, der Serienzahl pro Übung und der Zahl der verschiedenen Übungen zusammen. Zwischen den einzelnen Serien und Übungen sind Pausen eingefügt.

Die Art der Energieversorgung wird durch die Zusammensetzung der einzelnen Belastungskomponenten beeinflusst.

Entscheidend für die Ermüdungstendenz der Muskulatur ist auch die Wahl der Übungsfolge. Übungen mit häufigem Wechsel der Muskelgruppen, wie z.B. beim Circuit-Training, ermöglichen größere Regenerationszeiten der bereits beanspruchten Muskulatur. Krafttraining mit Belastung nur einer Muskelgruppe führt dahingegen schneller zur Ermüdung der beanspruchten Muskulatur.

## **5.2 Sportimmunologische Studien im Kraftsportbereich**

Im Folgenden werden Daten von sportimmunologischen Studien des Kraftsportbereichs und Studien mit exzentrischer Belastung zusammengefasst, deren Ergebnisse mit der vorliegenden Studie im weiteren Verlauf verglichen und diskutiert werden.

Da die Anzahl der bisher durchgeführten Krafttrainingsstudien im Vergleich zu derjenigen im Ausdauersportbereich sehr gering ist, werden zur Diskussion genereller sportimmunologischer Ergebnisse oder zur Erörterung bestimmter Sachverhalte auch die Resultate von Ausdauersportstudien herangezogen. Die jeweilige Belastungsform wird, falls erforderlich, direkt im laufenden Text beschrieben.

Tabelle 5.1 auf Seite 72 gibt einen Überblick über die jeweiligen Studienprotokolle. Unter der Hauptspalte „Probanden“ ist zu ersehen, welche Studien mehr als eine Trainingsgruppe (TG) untersuchte und welche Studien zusätzlich eine Kontrollgruppe (KG) einbezogen haben. Die Anzahl der Probanden wird nach Geschlechtern getrennt angegeben (m/w). Auch das Alter der Probanden wird, soweit bekannt, angeführt.

Die Hauptspalte „Belastungskomponenten“ umfasst den jeweiligen Belastungsmodus (CT: Circuit-Training, KT: Krafttraining, eB: exzentrische Belastung), den Prozentsatz der Maximalkraftleistung und die Anzahl der verschiedenen Übungen. Des Weiteren wird die Serienanzahl angegeben, das Symbol „∞“ steht für die Zahl von Serien, nach deren Ausführung körperliche Erschöpfung auftritt. Die Wiederholungen pro Serie werden je nach Studie entweder als Anzahl der Wiederholungen oder als Prozentsatz der maximalen Bewegungsfrequenz (BF) definiert. In der nächsten Spalte sind Studien mit einmaliger Belastung mit dem Symbol „●“ angeführt, wurde hingegen mehrmalig belastet, wird die Belastungshäufigkeit durch das Produkt „Anzahl der Wochen×Belastungen pro Woche“ angegeben.

Die Hauptspalte „Erfassung der Parameter“ informiert über den Zeitpunkt der Blutabnahmen. Der Ausgangswert am Studienanfang wurde in jeder Studie erhoben. Dies wird in der ersten Spalte durch das Symbol „○“ angegeben. Das Symbol „●“ kennzeichnet die Studien mit mehrmaliger Belastung, bei denen die Parameter vor jeder einzelnen Belastung erfasst wurden. In der nächsten Spalte kennzeichnet das Symbol „○“ Studien, in denen eine Parametererfassung während der Belastung stattfand; erfolgte die Messung sofort nach jeder Belastung wird dies mit dem Symbol „●“ markiert. Unter dem Punkt „Regenerationsphase“ sind die Messzeiten nach der letzten Belastung aufgeführt („○“: bis zu 24 Stunden, „●“: über 24 Stunden hinaus).

Tabelle 5.2 auf Seite 78 fasst die Immunparameter, die in den angeführten Krafttrainingsstudien bestimmt wurden, zusammen. Die Spalte „weitere Parameter“ informiert, ob in den Studien zusätzlich eine Katecholamin- und Laktatbestimmung oder ein Intrakutantest durchgeführt wurden. Die Spalte „Präparationstechnik“ gibt an, ob die Vollblut-Lyse-Technik oder die Dichtegradienten-Separation zur Lymphozytenisolierung angewandt wurden. Das Symbol „○“ steht für die Anwendung der jeweiligen Präparationstechnik bei einem Teil der Untersuchungen.

Detailinformationen, die in den beiden Tabellen 5.1 und 5.2 nicht berücksichtigt werden konnten, sind im Folgenden für die einzelnen Studien aufgelistet.

### Vorliegende Studie

- Probanden: Sportstudenten

Studie	Probanden			Belastungskomponenten					Erfassung der Parameter			
	Trainings-/Kontrollgruppe	Anzahl m/w	Alter (J.)	Belastungsmodus	Maximalkraft(%1-WM)	Anzahl d. Übungen	Serienzahl	Wiederholungen (Anzahl bzw. % d. max. BF)	einmalige Belastung (●) bzw. Anz. Wochen×Bel. pro Woche vor erster/einziger (○) bzw. jeder (●) Belastung	während (○) bzw. sofort nach (●) jeder Belastung	Regenerationsphase, bis zu einem Tag (○)/mehrere Tage (●)	
vorliegende Studie	TG	10/0	23.2 ± 2.25	CT	60	6	5	25	1×3	●	●	●
	KG	10/0	23.2 ± 0.75							○	○	○
Nieman et al. 1995 [72]	TG	10/0	46.9 ± 1.2	KT	65	1	∞	10	●	○	●	○
Stock et al. 1995 [106]	TG	10/0	25.6 ± 2.3	KT		5	3	70%	●	○	●	○
Palmø et al. 1995 [77]	TG	8/0	20-29	eB		1	4		●	○	○	○
	KG	8/0	22-28							○	○	○
Rall et al. 1996 [85]	TG1	3/5	25.8 ± 2.5	KT	80	5	3	8	12×2	○		●
	TG2	3/5	70.3 ± 5.0	KT	80	5	3	8	12×2	○		●
	KG	2/4	68.8 ± 2.9							○		
Miles et al. 1998 [60]	TG	0/70	23.4 ± 4.2	KT	75	1	6	10	●	○	●	
Flynn et al. 1999 [23]	TG	0/15	72.6 ± 3.5	KT	70	8	3	8	10×3	○		○
	KG	0/14	72.9 ± 4.9							○		○
Bermon et al. 1999 [5]	TG	8/8	70.1 ± 1.0	KT	80	3	3	8	8×3	○		○
	KG	8/8	70.5 ± 0.9							○		○
Brenner et al. 1999 [11]	TG	8/0	24.9 ± 2.3	CT	70	5	3	10	●	○	●	●
Miles et al. 1999 [61]	TG	0/12		eB		2	2/3	25/20	●	○	●	●
Malm et al. 1999 [58]	TG	12/0	22-35	eB		1	5	30	●	○		●

Tabelle 5.1: Protokolle der Krafttrainingsstudien

- Belastungskomponenten:
  - Circuit-Training mit 6 Übungen (Bein- u. Armstrecker, Bauchmuskulatur, Bein- u. Armbeuger, Rückenmuskulatur) mit jeweils 60% der Maximalkraft (60%1-WM)
  - 5 Serien mit je 25 Wiederholungen, Seriadauer: 40 Sekunden
  - Pause zwischen den Serien: 80 Sekunden; nach einem Zirkeldurchlauf: 9 Minuten
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: ca. 20 Minuten
  - drei Trainingseinheiten mit je einem Tag Pause zwischen den einzelnen Belastungen
- Erfassung der Parameter:
  - TG: in der Trainingsphase Ruhewert morgens und sofort nach Belastung an den Trainingstagen (Tag 1, 3, 5) sowie in der Regenerationsphase morgens 1, 3, 6 und 10 Tage nach der letzten Belastung
  - KG: Ruhewerte morgens am ersten und letzten Studientag

#### Nieman et al. (1995) [72]

- Probanden: mindestens 2-jährige Kraftsporterfahrung und Fähigkeit mit mindestens 150% des eigenen Körpergewichts zu trainieren
- Belastungskomponenten:
  - Kniebeugen mit Gewichtsbelastung (65%1-WM) bis zur Erschöpfung
  - 10 Wiederholungen pro Serie und einer Pause von 3 Minuten zwischen den Serien
  - Bewegungsgeschwindigkeit: alle 6 Sekunden eine Wiederholung
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: ca. 35 Minuten, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - vor Belastung, sofort nach Belastung und nach 2 Stunden Regeneration

#### Stock et al. (1995) [106]

- Probanden: Sportstudenten
- Belastungskomponenten:
  - 5 verschiedene Übungen (ohne nähere Beschreibung der Muskelgruppen)

- 3 Serien mit 70% der maximalen Bewegungsfrequenz und kurzen Pausen zwischen den Serien
- Angabe der Pausendauer und des Gewichts nicht erfolgt
- Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: ca. 30 Minuten, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - vor Belastung, sofort nach Belastung und nach 45 Minuten Regeneration

#### **Palmø et al. (1995) [77]**

- Belastungskomponenten:
  - exzentrische Übung eines Beins mit isolierter Belastung des M. quadrizeps femoris (Vorwärts- und Rückwärtsbewegung des Unterschenkels erfolgte durch ein motorgesteuertes Fahrradergometer mit einer konstanten Geschwindigkeit von 30 rpm)
  - 4 Serien mit je einer Dauer von 5 Minuten, Pausenlänge zwischen den Serien: 2 Minuten
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: 20 Minuten, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - TG: vor Belastung, nach der 3. Serie und nach 4 Stunden Regeneration
  - KG: zeitgleich zur TG

#### **Rall et al. (1996) [85]**

- Belastungskomponenten:
  - 5 verschiedene Übungen (Brust-, Bauch- und Rückenmuskulatur, Beinstrecker und Beinpresse) mit jeweils 80% der Maximalkraft (80%1-WM)
  - 3 Serien mit je 8 Wiederholungen, Pausendauer zwischen den Serien: 2 Minuten
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: ca. 35 Minuten
  - zwei Trainingseinheiten pro Woche mit je 2-3 Tagen Pause dazwischen
  - Gesamttrainingszeit: 12 Wochen mit Kraftanpassung nach jeweils 2 Wochen
- Erfassung der Parameter:



- TG: vor und nach der zwölfwöchigen Trainingsphase erfolgten je 2 Blutabnahmen an aufeinander folgenden Tagen, deren Werte jeweils gemittelt wurden. (Die Blutabnahmen nach der Belastungsphase erfolgten 24 und 48 Stunden nach der letzten Belastung.)
- KG: zeitgleich zur TG

**Miles et al. (1998) [60]**

- Belastungskomponenten:
  - Kniebeugen mit geschultertem Gewicht (75%1-WM)
  - 6 Serien, 10 Wiederholungen pro Serie und einer Pausendauer von 2 Minuten zwischen den Serien
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: ca. 15 Minuten, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - vor Belastung, innerhalb 5 Minuten nach Belastung

**Flynn et al. (1999) [23]**

- Belastungskomponenten:
  - 8 Übungen des unteren Körperbereichs (Beinstrecker, -beuger, -abduktion und -adduktion, Streckung und Beugung der Hüftregion, Plantar- und Dorsalflexion des Sprunggelenks) mit 70% der Maximalkraft (70%1-WM)
  - 3 Serien mit je 8 Wiederholungen, Pausendauer zwischen den Serien: 2 Minuten
  - drei Trainingseinheiten pro Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) über 10 Wochen
- Erfassung der Parameter:
  - TG: vor und nach der zehnwöchigen Trainingsphase jeweils Ruhewert morgens sowie 1 Minute und 2 Stunden nach Belastung
  - KG: vor und nach der zehnwöchigen Trainingsphase jeweils Ruhewert morgens

**Bermon et al. (1999) [5]**

- Belastungskomponenten:
  - 3 Übungen (Beinpresse, Kniestreckung, Brustmuskulatur-Butterfly) mit jeweils 80% der Maximalkraft (80%1-WM)

- 3 Serien mit je 8 Wiederholungen, Pausendauer zwischen den Serien betrug 2 Minuten
- drei Trainingseinheiten pro Woche an nicht aufeinander folgenden Tagen über 8 Wochen
- Erfassung der Parameter:
  - TG: Ruhewerte morgens vor Beginn und am Ende der achtwöchigen Trainingsphase
  - KG: zeitgleich zur TG

### **Brenner et al. (1999) [11]**

- Belastungskomponenten:
  - Circuit-Training mit 5 Übungen (Beinpresse, Kniestrecker, Beinbeuger, Bicepsbeugen, Bankdrücken) mit jeweils 60-70% der Maximalkraft (60-70%1-WM)
  - 3 Serien mit je 10 Wiederholungen
  - keine Angabe der Pausendauer zwischen den Serien
  - einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - vor Belastung, sofort nach Belastung sowie nach 3, 24 und 72 Stunden Regeneration
  - NK-Zell-Aktivität: Dichtegradienten-Separation; NK-Zell-Zahl: Vollblut-Lyse-Technik

### **Miles et al. (1999) [61]**

- Belastungskomponenten:
  - maximale exzentrische Flexion und Extension im Ellbogengelenk (nicht dominanter Arm), 2 Serien mit jeweils 25 Wiederholungen
  - maximale exzentrische Flexion und Extension im kontralateralen Kniegelenk, 3 Serien mit jeweils 20 Wiederholungen, Bewegungsfrequenz: 1 Wiederholung pro 15 Sekunden, Pausenlänge zwischen den Serien betrug 2 Minuten
  - Gesamtbelastungsdauer pro Trainingseinheit: 27.5 Minuten, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - 24 Stunden und 10 Minuten vor Belastung, sofort und 2 Stunden nach Belastung; Nachbeobachtungsphase: Tag 1, 2, 3, 5, 7 und 9 jeweils Ruhewerte morgens

**Malm et al. (1999) [58]**

- Belastungskomponenten:
  - Stufengehen mit exzentrischer Belastung
  - 5 Serien mit jeweils 30 Stufen (1 Stufe pro Bein)
  - Pausendauer zwischen den Serien betrug 1 Minute, einmalige Belastung
- Erfassung der Parameter:
  - vor Belastung sowie nach 6, 24 und 48 Stunden Regeneration

### 5.3 Bedeutung der Blutabnahmezeit

Gabriel et al. ([33], S. 455) führten Blutabnahmen sofort nach Belastung und 5 Minuten nach Belastung durch, um bereits stattgefundenen Veränderungen bei den Immunzellen in diesem Zeitbereich aufzudecken. Die Ergebnisse dieser beiden Blutabnahmen, obwohl nur ein minimaler Zeitunterschied von 5 Minuten bestand, zeigten bereits Veränderungen bei den Zellzahlen. Zur Vermeidung dieser Schwankungen sollte die Blutabnahme sofort nach Belastung durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie fanden die Blutabnahmen immer zur gleichen Tageszeit statt, um einen etwaigen Einfluss zirkadianer Rhythmen auf die Lymphozyten-Subpopulationen gering zu halten und dadurch eine Beeinträchtigung der Ergebnisse zu vermeiden.

Die Blutabnahme der Ruhewerte wurde jeweils um 9:00 Uhr festgesetzt. Sie wurde großzügig im zeitlichen Abstand zur Belastung (15:00 Uhr) gewählt, um eine mögliche psychische Stressreaktion vor Belastung auszuschließen und eine eventuell dadurch ausgelöste Adrenalinfreisetzung zu vermeiden. Des Weiteren waren die Probanden zu diesem Zeitpunkt nüchtern. Dadurch konnten kurzfristige Verschiebungen bei den Lymphozyten-Subpopulationen, wie sie in der Literatur für  $CD8^+$ - und  $CD4^+$ -Zellen bis zu einer Stunde nach vorausgegangener Mahlzeiten beschrieben wurden, umgangen werden ([6], S. 250).

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Studienergebnisse von Gabriel erfolgte die Blutabnahme nach Belastung direkt im Anschluss an die jeweilige Trainingseinheit (17:00 Uhr).

Um eine Aussage treffen zu können, inwieweit mögliche Veränderungen bei den immunologischen Parametern auch über die Trainingsphase hinaus bestehen bleiben, wurde mehrmals in der zehntägigen Regenerationsphase eine Blutabnahme zu repräsentativen Zeiten durchgeführt.

Studie	Mono- zyten			B-Lym- phozyten			T-Lympho- zyten			NK-Zellen			weitere Parameter	Präparations- Techniken	
	CD14 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD20 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD56 <sup>+</sup>	CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup>	NK-Zell-Aktivität	Katecholamine	Laktat	Intrakutantest	Vollblut-Lyse-Technik	Dichtegradienten-Separation
vorliegende Studie	•	•		•	•	•	•			•	•	•	•		•
Nieman et al. 1995 [72]		•		•				•		•	•	•			•
Stock et al. 1995 [106]	•		•	•	•	•			•		•			•	
Palmø et al. 1995 [77]	•	•		•	•	•	•			•	•				•
Rall et al. 1996 [85]		•		•	•	•							•	•	
Miles et al. 1998 [60]		•		•					•					•	
Flynn et al. 1999 [23]				•	•	•		•		•				•	
Bermon et al. 1999 [5]			•	•	•	•			•		•			•	
Brenner et al. 1999 [11]									•	•				○	○
Miles et al. 1999 [61]				•					•					•	
Malm et al. 1999 [58]	•		•	•	•	•			•					•	

**Tabelle 5.2:** Parameter der Krafttrainingsstudien

## 5.4 Betrachtung der einzelnen Parameter

Im Folgenden wird auf die verschiedenen in der vorliegenden Studie erhobenen Parameter genauer eingegangen.

### 5.4.1 Intrakutantest „Multitest Mérieux“

Um die Aktivität der zellvermittelten Immunität qualitativ zu erfassen, wurde drei Tage vor Studienbeginn und am Tag 11 der Studie der Intrakutantest „Multitest Mérieux“ bei der Trainings- und Kontrollgruppe durchgeführt. Es trat weder zwischen den beiden Gruppen noch im zeitlichen Verlauf zwischen erster und zweiter Testung ein Unterschied in der Immunantwort auf. Dieses Ergebnis wird auch durch eine andere Krafttrainingsstudie ([85], S. 1361) gestützt, in der ein ähnliches Testsystem mit 7 Recallantigenen eingesetzt wurde. Sowohl am Studienanfang als auch nach einem 12-wöchigen Krafttraining waren weder die einzelnen Indurationsdurchmesser noch die positive Gesamtreaktion signifikant verändert.

### 5.4.2 Belastungsbedingter Laktatanstieg

Der Laktatgehalt wurde in der vorliegenden Studie zur Bewertung der Belastungsintensität bestimmt. Die Messung erfolgte an den drei Trainingstagen jeweils vor Belastung, nach der 1. und der letzten Serie. Der Laktatanstieg verhielt sich an allen Trainingstagen ähnlich. Bereits die Werte nach der 1. Serie lagen deutlich im anaeroben Bereich (5.33-7.97 mmol/l), im Vergleich hierzu waren diejenigen nach der letzten Serie nur geringfügig höher (5.77-8.61 mmol/l).

Anhand der registrierten Laktatwerte kann die Intensität des absolvierten Krafttrainings als submaximal eingestuft werden ([106], S. 169).

Die Bewegungsfrequenz beeinflusst maßgeblich die Laktatbildung. Eine hohe Frequenz verlagert die Energiebereitstellung in den anaeroben Bereich und kann zu Laktatwerten größer als 10 mmol/l führen ([93], S. 368).

Die Bewegungsfrequenz, mit der die Übungen in dieser Studie durchgeführt wurden, kann mit 25 Wiederholungen pro 40 Sekunden als zügig charakterisiert werden. Dadurch wurde der anaerob-laktazide Stoffwechselweg aktiviert und es trat bereits nach der 1. Serie eine Laktatakkumulation auf.

Die Ursache für die nur mäßig erhöhten Laktatwerte am Belastungsende verglichen mit den Werten nach der 1. Serie kann durch folgende Faktoren erklärt werden ([18], S. 49, [93], S. 366):

**Pausendauer:** Die großzügige Zeitvorgabe bei den Pausen, sie betrug 80 Sekunden zwischen den einzelnen Serien und 9 Minuten nach jedem Zirkeldurchlauf, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Stoffwechselforgänge. Längere Pausen ermöglichen eine

Regeneration der beanspruchten Muskulatur, eine Normalisierung des Herz-Kreislauf-Systems und eine Elimination des angefallenen Laktats. Ab einer Laktatkonzentration von 5 mmol/l beträgt die Eliminationsrate 0.5 mmol/l/min. Die Halbwertszeit für eine Laktatkonzentration von ca. 5 mmol/l wird mit etwa 10 Minuten, diejenige von ca. 10 mmol/l mit 15 Minuten veranschlagt.

**Aktive Regeneration:** Eine aktive Regeneration durch vorsichtige Dehn- und Streckübungen der belasteten Muskelgruppen in den Pausen fördert den Laktatabbau zusätzlich.

**Art der Belastung:** Der charakteristische Aufbau des Circuit-Trainings schafft optimale Voraussetzungen, die sowohl eine rasche Erholungsfähigkeit des Muskel- und Herz-Kreislauf-Systems als auch den Abbau von Metaboliten, garantieren. Der häufige Wechsel der Muskelgruppen verhindert nicht nur eine Muskelermüdung, sondern reduziert auch das Ausmaß der Laktatakkumulation im Muskelgewebe.

Hochintensive Ausdauerbelastungen mit konsekutiver Laktatakkumulation und Muskela-zidose rufen sowohl eine verstärkte Stresshormonausschüttung als auch größere Veränderungen des Immunsystems hervor. Die Azidose im Gewebe bewirkt, dass besonders die NK-Zellen die Blutbahn verlassen und in den Bereich der geschädigten Muskulatur einwandern ([33], S. 456, [50], S. 109).

### 5.4.3 Belastungsbedingter Katecholaminanstieg

Körperliche Belastung aktiviert das sympathico-adrenale System und führt zu einer Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Die Basalwerte im Plasma betragen für Noradrenalin 0.09-1.8 nmol/l (150-350 pg/ml), für Adrenalin 135-270 pmol/l (25-50 pg/ml) ([16], S. 493).

Neben den regulatorischen Funktionen, die eine Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems und des Energieumsatzes an eine körperliche Belastung erfordert, wird den Katecholaminen auch eine Schlüsselrolle bei den belastungsinduzierten Veränderungen des Immunsystems zugeschrieben ([41], S. 96, [42], S. 261, [114], S. 30).

Bei Ausdauerbelastungen konnte in Abhängigkeit von der Belastungsdauer ein linearer und in Abhängigkeit von der Intensität ein exponentieller Anstieg der Katecholamine beobachtet werden ([45], S. 212, [79], S. 3). Anaerobe Ausdauerbelastungen führen durch die stärkere sympathische Aktivität zu einer höheren Katecholaminausschüttungen als aerobe Belastungen ([113], S. 19).

Nach moderaten Belastungen (30-60%  $\text{VO}_2$  max) ist der Katecholaminspiegel um das Zwei- bis Fünffache erhöht ([43], S. 256, [80], S. 676). Nach intensiven bis hochintensiven (75-100%  $\text{VO}_2$  max) und erschöpfenden Ausdauerbelastungen steigt der Katecholaminspiegel um den Faktor 10-20 im arteriellen Plasma an ([2], S. 479, [22], S. 1094, [24], S. 1494)

In der vorliegenden Studie war die NoradrenalinKonzentration nach allen drei Trainingseinheiten um den Faktor 2 erhöht. Die AdrenalinKonzentration veränderte sich nur nach der letzten Belastung am Tag 5 signifikant (ca. zweifach).

Dieser verhältnismäßig geringe Anstieg der Stresshormone wurde auch in anderen Krafttrainingsstudien festgestellt ([77], S. 1445, [106], S. 166) festgestellt. Selbst nach einer hochintensiven erschöpfenden Kraftsportbelastung trat nur ein moderater Katecholaminanstieg auf, wohingegen das Ausmaß der immunologischen Veränderungen mit demjenigen nach intensiven Ausdauerbelastungen vergleichbar war ([72], S. 325).

Im Kraftsportbereich wird das Katecholaminverhalten scheinbar nicht vorrangig durch Dauer und Intensität der jeweiligen Belastung dominiert, sondern auch durch andere Faktoren beeinflusst.

Das Verhältnis der Kraft- und Ausdauerkomponente scheint bei einer Kraftsportbelastung einen wichtigen Einfluss auf die Katecholaminantwort zu besitzen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Pullinen ([82], S. 125), in der das Verhalten der KatecholaminKonzentration auf vier erschöpfende Kraftsportbelastungen mit Variation der Kraft- und Ausdauerkomponente untersucht wurde. Die Belastung (bilaterale Beiflexion und -extension) erfolgte mit 80%, 60%, 40% und 20% der Maximalkraft an 4 verschiedenen Tagen bis zur Erschöpfung, zwischen den Belastungen lagen jeweils 3 Erholungstage. Der höchste Katecholaminanstieg trat nach der Belastung auf, in der das niedrigste Gewicht (20% der Maximalkraft), jedoch über den längsten Zeitraum bis zur Erschöpfung, bewegt wurde.

An diesem Ergebnis lässt sich sowohl der fließende Übergang der drei qualitativen Leistungsaspekte Ausdauer-, Schnelligkeits- und Kraftkomponente als auch deren Auswirkung auf den Stoffwechsel verdeutlichen. Die Betonung der Ausdauerkomponente führt zu einer stärkeren Katecholaminantwort.

Auch der Intervallcharakter der Kraftsportübungen mit z.T. großzügiger Pausendauer und die kurze Halbwertszeit der Katecholamine (3-4 Minuten) muss als mögliche Ursache für den geringen Katecholaminanstieg am Belastungsende in Betracht gezogen werden.

Obwohl den Katecholaminen eine Schlüsselposition bei der belastungsinduzierten Immunmodulation zugesprochen wird, müssen besonders beim Krafttraining und auch bei exzentrischen Belastungsformen andere Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf das Immunsystem haben.

Folgende Aspekte werden in der Literatur als Ursachen für belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems diskutiert, sind jedoch noch nicht im Detail erforscht:

**Hormone:** Andere Hormone, wie z.B. Endorphine, Wachstumshormon, Steroidhormone u.a. Geschlechtshormone (Testosteron, Östradiol), könnten eine Rolle spielen, zumal Immunzellen auch Rezeptoren für diese Hormone besitzen ([4], S. 171, [10], S. 135, [50], S. 11).

**Hyperthermie:** Der belastungsinduzierten Steigerung der Körperkerntemperatur wird

ein immunmodulatorischer Effekt zugeschrieben. Die immunologischen Veränderungen betreffen sowohl Anzahl als auch Funktion der Immunzellen ([38], S. 385, [50], S. 86).

**Zytokine und Muskelzellproteine:** Besonders nach exzentrischen Kraftbelastungen und hochintensiven längeren Ausdauerbelastungen werden ausgedehnte Muskelläsionen und lokale Entzündungsreaktionen beobachtet. Freigesetzte Muskelzellproteine und Zytokine (IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ ) stimulieren Immunzellen in das geschädigte Gebiet einzuwandern und beim Regenerationsprozess zu helfen ([4], S. 173, [50], S. 25, [69], S. 137).

**Verändertes Adhäsionsverhalten:** Der Aktivitätsstatus und die Expressionsdichte von Adhäsionsrezeptoren (z.B. CD11a, LFA-1) auf Immunzellen bestimmt deren Anhaftungsfähigkeit an Endothelien und damit das Vermögen die Zirkulation zu verlassen ([25], S. 169).

**Kardiozirkulatorische und mechanische Faktoren:** Die Erhöhung des Herz-Minuten-Volumens und des Blutdrucks führt besonders am Belastungsanfang zu einer Zellmobilisation in vorher geringer perfundierte Gebiete. Diese Mobilisation wird mechanisch durch den gesteigerten Blutfluss und den damit verbundenen Scherkräften begünstigt ([25], S. 153).

#### 5.4.4 B-Lymphozyten

Die B-Lymphozyten zählen zum spezifischen Immunsystem und sind Träger der sogenannten humoralen Immunantwort. Nach Antigenkontakt differenzieren sie sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen.

##### 5.4.4.1 Veränderungen nach Ausdauersportbelastung

Wie aus den sportimmunologischen Publikationen im Ausdauersportbereich zu erkennen ist, verhalten sich die B-Lymphozyten sofort nach Belastung nicht einheitlich.

Trotz intensiver und z.T. erschöpfender Belastung für 1-2 Stunden auf dem Fahrradergometer ([88], S. 134, [108], S. 169, [109], S. 279, [110], S. 383) oder auf dem Laufband ([94], S. 466) konnten keine oder nur geringfügige, nicht signifikante Veränderungen festgestellt werden. Diese Studienresultate veranlasste einige Autoren sogar zu der Schlussfolgerung, dass körperliche Belastung die B-Lymphozyten generell unbedeutend oder gar nicht beeinflusst ([94], S. 472).

Andere Autoren beobachteten sofort nach intensiver (80% VO<sub>2</sub> max, 45 Minuten), nach erschöpfender als auch nach kurzzeitiger, anaerober Belastung auf dem Fahrradergometer einen signifikanten Anstieg der B-Lymphozyten ([33], S. 449, [34], S. 166, [73], S. 202).



Ein signifikanter Abfall der Ruhewerte der B-Lymphozyten konnte sowohl nach einem 4-wöchigen konditionellen Vorbereitungstraining der Hockeynationalmannschaft auf die Olympischen Spiele 1988 unter extremen physischen und psychischen Belastungen ([51], S. 41) als auch in geringerem Ausmaß nach einer 12-wöchigen moderaten Fahrradergometerbelastung mit einer Trainingsfrequenz von 4 Mal pro Woche für 30 Minuten und einer Belastungsintensität von 70-85% der maximalen Herzfrequenz ([102], S. 3) beobachtet werden.

### **Einfluss der Markierungsmethode auf die Anzahl der B-Lymphozyten**

Für diese Unstimmigkeit bei den Ergebnissen machte man zunächst die Methoden zur B-Zell-Identifizierung, wie sie in den früheren Studien verwandt wurde, verantwortlich ([100], S. 174). Diese Methoden garantieren keine klare Unterscheidung zwischen non-T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen und täuschen einen Anstieg der B-Zellen vor. Hierzu zählen folgende Testverfahren ([17], S. 279):

- Rosettenmethode: Eine Zumischung von Schafserythrozyten führt nur bei T-Zellen, jedoch nicht bei den B-Zellen zur Rosettenbildung. Die B-Lymphozyten werden als sogenannte non-T-Zellen identifiziert.
- Bestimmung der B-Lymphozyten über ihren Rezeptor für Komplement.
- Bestimmung der B-Lymphozyten über ihren Rezeptor für den Fc-Teil des IgG.

Deuster et al. ([17], S. 276) setzten in ihrer Studie zwei Markierungsmethoden ein, beide gelten als spezifische Identifizierungsmethode für B-Lymphozyten. Sie benutzten einerseits einen Antikörper (anti-humanes IgD des Kaninchens), der die  $\delta$ -Kette von menschlichen Immunglobulinen (IgD) nachweist, andererseits einen Antikörper (Anti-Leu-12), der mit allen B-Lymphozyten aufgrund der leichten  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Ketten reagiert. Mit beiden Methoden konnte eindeutig ein Abfall der B-Zellen sofort nach erschöpfender Belastung auf dem Laufband und ein Erreichen des Ausgangswerts eine Stunde nach Belastung gezeigt werden.

Die Markierung der B-Zellen mit dem monoklonalen Antikörper Anti-Leu 12 zählt als hochspezifische Methode. Nach der CD-Nomenklatur, die sich international zur Bezeichnung der Antigene auf den Zelloberflächen durchgesetzt hat, wird CD19 synonym verwandt. Außer CD19 wird in den sportimmunologischen Studien auch CD20 als Zellmarker eingesetzt. CD20 ist als B-Zellmarker jedoch nicht so spezifisch wie CD19, weil auch einige T-Zellen CD20 exprimieren ([103], S. 502).

Obwohl neuere Studien die Zellmarkierung mit den monoklonalen Antikörpern CD19 und CD20 einsetzten, bestand weiterhin die Diskrepanz bei den Ergebnissen.

### **Einfluss der Isolierungsmethode auf die Anzahl der B-Lymphozyten**

Auch die Isolierungsmethode der Lymphozyten vor der Messung im Durchflusszytometer kann die Anzahl der B-Lymphozyten beeinflussen ([86], S. 55). Einerseits wird die Dichtegradientenseparation mit Ficoll-Hypaque (siehe Abschnitt 3.4.2, S. 43), andererseits die sogenannte Vollblut-Lysetechnik eingesetzt.

Folgende Übersicht fasst die einzelnen Schritte der Vollblut-Lysetechnik kurz zusammen ([60], S. 1605):

- Direkte Inkubation des monoklonalen Antikörpers (10  $\mu$ l) mit dem Vollblut (100  $\mu$ l) für 20 Minuten bei 4°C im Dunkeln
- Zugabe einer gebrauchsfertigen Lyselösung von Becton Dickinson (2 ml)
- Inkubation zur Lyse der Erythrozyten für 10 Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur
- Zentrifugation für 5 Minuten bei 250 g
- Waschvorgang mit PBS-Lösung (1 ml)
- Aufnahme des Zellpellets in 1%iger Formaldehyd-PBS-Lösung

Field et al. ([22], S. 1089) untersuchten in ihrer Studie die Veränderungen bei den B-Lymphozyten nach einer erschöpfenden Fahrradergometer-Belastung (80% VO<sub>2</sub> max) unter gleichzeitiger Verwendung der Vollblut-Lysetechnik und der Dichtegradientenseparation mit Ficoll-Hypaque, um methodenbedingte Unterschiede aufzudecken.

Bei der Vollblut-Lysetechnik diente Kaliumhydrogencarbonat (10 mmol/l) zur Erythrozytenlyse. Die Inkubationszeit mit dem monoklonalen Antikörper (CD20) betrug für beide Methoden 30 Minuten ([22], S. 1090).

Nach Belastung blieb die Anzahl der B-Lymphozyten aus der Probe mit der Vollblut-Lysetechnik unverändert, wohingegen der Prozentsatz der B-Lymphozyten aus der Probe, die mit Ficoll-Hypaque vorbehandelt war, signifikant erniedrigt war. Als mögliche Erklärung gaben die Autoren an, dass die Ficoll-Hypaque- oder die Vollblut-Lysetechnik zu einer Veränderung der Immunglobulinstruktur der B-Lymphozyten führen könnte, die auch gleichzeitig die Expression von CD20 modifizieren könnte ([22], S. 1093).

#### **5.4.4.2 Veränderungen nach Kraftsportbelastung**

In der vorliegenden Studie wurde zur Zellmarkierung der monoklonale Antikörper CD19 angewandt. Der Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen veränderte sich mehrmals signifikant sowohl in der Trainingswoche als auch in der anschließenden Regenerationsphase.

### **Einmalige akute Kraftsportbelastung**

Nach der 1. Belastung stiegen die B-Lymphozyten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant an. Einen signifikanten Anstieg der B-Lymphozyten beobachteten ebenfalls nach einer einmaligen Krafttrainingsbelastung die Autoren Miles et al. ([60], S. 1607) und Nieman et al. ([72], S. 324). Beide benutzten auch den Zellmarker CD19. Während Nieman et al. wie in der vorliegenden Studie Ficoll-Hypaque zur Lymphozytenisolierung einsetzten, wandten Miles et al. die Vollblut-Lysetechnik an.

Obwohl in der Studie von Stock et al. ([106], S. 168) die Probanden ähnlich wie in der vorliegenden Studie mit einer submaximalen Kraftsportbelastung trainierten, trat hier ein signifikanter Abfall der B-Lymphozyten auf. Die beiden Studienprotokolle unterschieden sich sowohl in der Markierungs- als auch in der Präparationsmethode. Stock et al. setzten den Marker CD20 und die Vollblut-Lysetechnik ein. Nach den Angaben in der Literatur würde man jedoch eher unter Verwendung der zuletzt genannten Verfahren einen Anstieg der B-Lymphozyten erwarten.

Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich nach einmaliger exzentrischer Belastung ([58], S. 461, [77], S. 1442).

Auch im Kraftsport ist es, ähnlich wie im Ausdauersport, schwierig das Verhalten der B-Lymphozyten auf eine einmalige Belastung hin zu charakterisieren. Selbst unter Berücksichtigung der verschiedenen Markierungs- und Isolierungsmethoden lassen sich die einzelnen Studienergebnisse nur schwer einordnen.

### **Wiederholte Kraftsportbelastung und Regenerationsphase**

Auch das weitere Verhalten der B-Lymphozyten in der vorliegenden Studie war nicht einheitlich, könnte aber mit einem belastungsbedingten Summationseffekt durch die zeitlich eng aufeinander folgenden Trainingseinheiten erklärt werden. Besonders das Verhalten sofort nach Belastung differierte. Nach der 1. Belastung stieg der Prozentsatz der B-Lymphozyten signifikant an, nach der 2. Belastung trat keine signifikante Veränderung auf (tendenzieller Abfall) und nach der 3. Belastung war er signifikant erniedrigt.

Auffällig war, dass die B-Lymphozyten an den Messzeitpunkten 3 und 5, die letztendlich einem Wert nach 40-stündiger Regeneration entsprechen, jeweils signifikant erhöht waren. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Shinkai et al. ([101], S. 600), in der 30 Minuten nach einer Fahrradergometer-Belastung (60%  $\text{VO}_2$  max, 1 Stunde) der Ausgangswert wieder erreicht wurde, nach 6-stündiger Regeneration die B-Lymphozyten jedoch nochmals signifikant stiegen. Ein ähnliches Verhalten der B-Lymphozyten beobachteten Gray et al. ([37], S. 1254) nach einer Intervallbelastung auf dem Laufband (1 Minute Laufen bei 100%  $\text{VO}_2$  max und 1 Minute Gehen im Wechsel) bis zur körperlichen Erschöpfung. So könnte auch in der vorliegenden Studie der signifikante Anstieg der B-Lymphozyten nach 40 Stunden Regeneration als belastungsbedingter Langzeiteffekt interpretiert werden. Nach der 3. Belastung erfolgte die Messung bereits im zeitlichen Abstand

von 16 Stunden, zu dieser Zeit konnte kein signifikanter Anstieg beobachtet werden.

Über den zugrunde liegenden Mechanismus, der 40 Stunden nach Belastung zu einem signifikanten Anstieg führte, kann jedoch nur spekuliert werden. Belastungen mit exzentrischer Komponente wie im Kraftsport verursachen im Vergleich zu konzentrischen Belastungsformen ausgedehntere Muskelläsionen und eine milde Akute-Phase-Reaktion. Im Rahmen der Reparaturvorgänge setzen aktivierte Monozyten Zytokine (IL-1, IL-6 und TNF  $\alpha$ ) frei, insbesondere IL-1 und IL-6 wirken stimulierend auf B-Lymphozyten ([25], S. 185, [50], S. 25, [90], S. 117).

Das signifikante Absinken der B-Lymphozyten nach der letzten Belastung könnte sowohl als Adaptions- als auch als Erschöpfungsmechanismus des Immunsystems auf den wiederholten Belastungsreiz interpretiert werden.

Im weiteren Verlauf der Regenerationsphase stiegen die B-Lymphozyten nochmals signifikant an und lagen auch am Studienende über dem Ausgangswert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die B-Lymphozyten bei der Trainingsgruppe signifikant erhöht.

Studien im Kraftsportbereich, in denen die akute Auswirkung einer wiederholten Belastung auf das Immunsystem untersucht wurden, konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

In einigen Studien wurde über mehrere Wochen belastet und der belastungsbedingte chronische Effekt auf das Immunsystem bestimmt. Nach einem zehn- und zwölfwöchigen Trainingsregime zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ([23], S. 1908, [85], S. 1361), nach einer achtwöchigen Belastung war der Prozentsatz der B-Lymphozyten signifikant erniedrigt ([5], S. 336). Dieser Abfall wurde jedoch auch bei der Kontrollgruppe beobachtet und mit jahreszeitlichen Schwankungen erklärt.

#### 5.4.5 T-Lymphozyten

Jeder T-Lymphozyt besitzt einen T-Zellrezeptor (ca. 5% TCR-1 und 95% TCR-2), der das CD3-Molekül als festen Bestandteil integriert hat. Dieser Oberflächenmarker CD3 dient der Antigenerkennung und Signalübertragung ins Zellinnere. Die TCR-2 tragenden Zellen lassen sich durch den CD4- und CD8-Marker weiter in zwei sich nicht überlappende Populationen differenzieren ([90], S. 17).

Die T-Helferzellen exprimieren den CD4-Marker, die T-Suppressor-zytotoxischen Zellen den CD8-Marker auf ihrer Zelloberfläche. Die CD4<sup>+</sup>-Zellen besitzen einen stimulierenden, die CD8<sup>+</sup>-Zellen einen hemmenden Einfluss auf die Immunantwort.

Das Verhältnis der CD4<sup>+</sup>-Zellen zu den CD8<sup>+</sup>-Zellen spielt eine wichtige Rolle bei immunologischen Erkrankungen ([2], S. 478, [95], S. 156). Unter Ruhebedingungen wird ein Verhältnis unter 1.5 oder eine Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen weniger als 400/ $\mu$ l (Referenzwert: 500-1200/ $\mu$ l) als kritisch für die Immunabwehr angesehen. Die Immunfunktion ist dann abgeschwächt und die Infektanfälligkeit steigt.

Auch nach sportlicher Belastung tritt ein Abfall des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten auf ([8], S. 321, [33], S. 453, [43], S. 251). Ob diese Reduktion nach körperlicher Belastung ähn-

lich schwer zu gewichten ist, wie im Rahmen von immunologischen Erkrankungen, wird kontrovers diskutiert. Während die Autoren Keast und Werle ([42], S. 257, [115], S. 14) einen erniedrigten Quotienten als passagere Immunsuppression interpretieren, sind andere Autoren mit dieser Schlussfolgerung zurückhaltender ([35], S. 1154, [95], S. 156).

#### 5.4.5.1 Veränderungen nach Ausdauersportbelastung

Die meisten Studien im Ausdauersportbereich beschrieben sofort nach Belastung einen Abfall des Prozentsatzes der pan-T-Lymphozyten ( $CD3^+$ -Zellen), dieser resultierte vorwiegend aus der Reduktion bei den T-Helferzellen ( $CD4^+$ -Zellen), während der Prozentsatz der T-Suppressor-zytotoxischen Zellen ( $CD8^+$ -Zellen) keine Veränderungen zeigte oder anstieg. Alle diese Veränderungen führten zu einem Abfall des  $CD4^+/CD8^+$ -Quotienten ([8], S. 321, [32], S. 362, [33], S. 449, [43], S. 251, [109], S. 275).

Dieses Verhalten konnte sowohl bei moderaten (25 bis 50%  $VO_2$  max) als auch bei intensiven ( $\geq 75\%$   $VO_2$  max) oder erschöpfenden Ausdauerbelastungen auf dem Fahrradergometer beobachtet werden. Die Veränderungen waren jedoch ausgeprägter je intensiver oder je länger belastet wurde ([8], S. 321, [32], S. 362, [43], S. 258, [109], S. 277).

Einige Autoren ([62], S. 211, [73], S. 202) fanden kurz nach intensiver Belastung auf dem Fahrradergometer ( $\geq 75\%$   $VO_2$  max) einen prozentualen Anstieg sowohl der  $CD4^+$ - als auch der  $CD8^+$ -Zellen. Da die  $CD8^+$ -Zellen stärker anstiegen als die  $CD4^+$ -Zellen, trat auch hier eine Reduktion des  $CD4^+/CD8^+$ -Quotienten auf.

#### Einfluss der $CD8^+$ -NK-Zellen auf den $CD4^+/CD8^+$ -Quotienten

Der CD8-Marker wurde mit schwächerer Fluoreszenzintensität auch auf der Zelloberfläche von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) nachgewiesen ([48], S. 4482). Mit dreifarbigem Immunfluoreszenz konnte gezeigt werden, dass 35% der  $CD16^+/CD56^+$ -NK-Zellen und 75% der  $CD16^-/CD56^+$ -NK-Zellen zusätzlich den CD8-Marker auf der Oberfläche exprimieren.

Baum et al. ([2], S. 479) untersuchten die Auswirkung der mobilisierten NK-Zellen auf das  $CD4^+/CD8^+$ -Verhältnis nach einer kurzzeitigen hochintensiven Belastung auf dem Fahrradergometer (100%  $VO_2$  max, 4 Minuten). Nach Belastung bestand eine Reduktion des  $CD4^+/CD8^+$ -Quotienten um ca. 50%, unter Berücksichtigung der  $CD8^+$ -NK-Zellen war der Quotient nur noch um ca. 30% vermindert. So kann eine Erhöhung bei den  $CD8^+$ -NK-Zellen einen erniedrigten Quotienten zwischen T-Helfer- und T-Suppressor-zytotoxischen Zellen vortäuschen.

Aus diesem Grunde muss bei der Interpretation der Daten immer in Betracht gezogen werden, ob in der jeweiligen Studie nur eine Einzelmarkierung oder eine Kombination von Markern verwandt wurde ([35], S. 1154).

### Verlust der CD8<sup>+</sup>-Zellen durch die Präparationstechnik

Je nachdem, ob die Dichtegradientenseparation mit Ficoll-Hypaque oder die Vollblut-Lysetechnik eingesetzt wird, erhält man ein unterschiedliches Ergebnis für die CD8<sup>+</sup>-Zellen. Unter der Vorbehandlung mit Ficoll-Hypaque tritt ein selektiver Verlust der CD8<sup>+</sup>-Zellen auf ([22], S. 1093, [59], S. 133, [86], S. 55). Zwei Erklärungen werden für diesen Verlust angeführt ([86], S. 56): einerseits könnte der Verlust durch die höhere Zelldichte der CD8<sup>+</sup>-Zellen bedingt sein, die sie im Vergleich zu den anderen T-Zellen besitzen, andererseits könnte auch eine Aggregatbildung mit Erythrozyten und eine darauffolgende Präzipitation während der Zentrifugation dafür verantwortlich sein.

#### 5.4.5.2 Veränderungen nach Kraftsportbelastung

In der vorliegenden Studie veränderte sich der Anteil der CD3<sup>+</sup>-Zellen, CD4<sup>+</sup>-Zellen und der CD8<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen mehrmals signifikant sowohl in der Trainingswoche als auch in der anschließenden Regenerationsphase.

#### Einmalige akute Kraftsportbelastung

Nach der 1. Belastung fiel der Prozentsatz der CD3<sup>+</sup>-Zellen signifikant ab, dieser signifikante Abfall war in erster Linie bedingt durch die Reduktion bei den CD4<sup>+</sup>-Zellen, der relative Anteil der CD8<sup>+</sup>-Zellen veränderte sich nicht.

Stock et al. ([106], S. 168) beobachteten sofort nach einmaliger Kraftsportbelastung ebenfalls einen erniedrigten Prozentsatz für die CD3<sup>+</sup>- und CD4<sup>+</sup>-Zellen, während die CD8<sup>+</sup>-Zellen signifikant anstiegen. Das unterschiedliche Verhalten bei den CD8<sup>+</sup>-Zellen könnte einerseits darin begründet sein, dass in der vorliegenden Studie die Verwendung von Ficoll-Hypaque zu einem selektiven Verlust der CD8<sup>+</sup>-Zellen geführt hat, andererseits könnte der Anstieg der CD8<sup>+</sup>-Zellen bei Stock et al. auch partiell durch CD8<sup>+</sup>-NK-Zellen verursacht sein. Der CD8-Marker wird nicht nur von den T-Lymphozyten, sondern auch von den NK-Zellen exprimiert. Daher kann man bei einer Einzelmarkierung nicht davon ausgehen, dass ein Anstieg der CD8<sup>+</sup>-Zellen eindeutig durch T-Lymphozyten verursacht wurde, insbesondere wenn zeitgleich auch ein signifikanter Anstieg der NK-Zellen auftritt ([106], S. 167- 168).

Andere Autoren ([60], S. 1606, [72], S. 324) beschrieben einen Anstieg der CD3<sup>+</sup>-Zellen sofort nach Kraftsportbelastung, ob diese Veränderung aufgrund der CD4<sup>+</sup>- oder CD8<sup>+</sup>-Zellen basierte, ist nicht ersichtlich, da diese Parameter nicht bestimmt wurden.

In der Studie von Malm et al. ([58], S. 464) traten keine signifikanten Veränderungen der pan-T-Lymphozyten (CD3<sup>+</sup>-Zellen) und der Untergruppen (CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen) auf. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in der die Blutabnahme sofort nach Belastung durchgeführt wurde, fand diejenige von Malm et al. erst 6 Stunden nach Belastung statt. Kurz nach Belastung im Zeitbereich von weniger als 20 Sekunden bis zu 5 Minuten werden

jedoch die größten Veränderungen der Zellzahlen, insbesondere auch diejenigen für die T-Lymphozyten, beschrieben ([33], S. 455).

Auch in der Studie von Flynn et al. ([23], S. 1909) veränderten sich die CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen nicht signifikant. Im Vergleich zur vorliegenden Studie, in der 10 jüngere Männer (Alter:  $23.2 \pm 2.25$  J.) belastet wurden, setzte sich hier die Trainingsgruppe aus 15 älteren Frauen (Alter:  $72.6 \pm 3.5$  J.) zusammen. Im Alter nimmt generell die Leistung des Immunsystems ab ([50], S. 78, [59], S. 132). Ab dem 60. Lebensjahr tritt eine deutliche Involution der Thymusdrüse auf, die die Reifung der zytotoxischen T-Zellen beeinträchtigt und zu einer Abnahme des Prozentsatzes vorwiegend bei den CD3<sup>+</sup>-Zellen und den CD8<sup>+</sup>-Zellen führt, die CD4<sup>+</sup>-Zellen sind weniger betroffen. Bislang gibt es nur wenige Studien, die die Auswirkung einer akuten körperlichen Belastung, v.a. im Kraftsportbereich, auf die Immunfunktion älterer Menschen untersucht haben. Deshalb ist es schwierig eine Aussage zu treffen, ob das hier vorliegende Ergebnis mit einer altersbedingten Beeinträchtigung des Immunsystems zusammenhängen könnte.

### Wiederholte Kraftsportbelastung und Regenerationsphase

In der vorliegenden Studie war der Prozentsatz der CD3<sup>+</sup>-Zellen nach der 1. und 2. Belastung erniedrigt, nach der 3. Belastung dahingegen erhöht. Jedoch war nur der Wert nach der 1. Belastung signifikant. Zu Beginn der Regenerationsphase (Messzeitpunkt 7) stieg der Prozentsatz der CD3<sup>+</sup>-Zellen signifikant an, im weiteren Verlauf traten nur noch geringe Schwankungen auf.

Ähnliche Veränderungen wie bei den CD3<sup>+</sup>-Zellen konnten nach der 1. und 2. Belastung jeweils für die CD4<sup>+</sup>-Zellen beobachtet werden. Am Tag 5 der Studie zeigten sie jedoch ein unterschiedliches Verhalten. Am Messzeitpunkt 5 (Ruhewert des Tages 5) war ihr Prozentsatz signifikant erniedrigt, nach der 3. Belastung signifikant erhöht. Auch in der Regenerationsphase (Messzeitpunkt 9) stiegen die CD4<sup>+</sup>-Zellen signifikant an.

Der Prozentsatz der CD8<sup>+</sup>-Zellen veränderte sich nach der 1. Belastung nicht, nach der 2. und 3. Belastung nur geringfügig (tendenziell erhöht). In der Regenerationsphase war der Prozentsatz der CD8<sup>+</sup>-Zellen am Messzeitpunkt 8 schwach signifikant erhöht und am Messzeitpunkt 9 signifikant erniedrigt.

Die Reduktion der zirkulierenden Lymphozyten in der Nachbelastungsphase soll teilweise durch Zellinfiltration in die geschädigte Muskulatur zustande kommen ([33], S. 456, [50], S. 25). Round et al. ([91], S. 8-9) führten Muskelbiopsien nach exzentrischer Kraftsportbelastung durch und fanden vorherrschend Makrophagen, bei den restlichen Zellen handelte es sich um T-Lymphozyten mit einer Dominanz der CD4<sup>+</sup>-Zellen und nur wenige B-Lymphozyten, NK-Zellen wurden nicht vorgefunden. Im Rahmen dieser Repairmechanismen beseitigen Makrophagen durch Phagozytose verletztes Muskelgewebe, den CD4<sup>+</sup>-Zellen wird in diesem Zusammenhang eine regulatorische Funktion zur Vermeidung immunologischer Fehlreaktionen zugeordnet ([50], S. 25).

Auch in der vorliegenden Studie könnte der signifikant erniedrigte Prozentsatz der CD4<sup>+</sup>-

Zellen am Messzeitpunkt 5 mit einer vorausgegangenen Mobilisation in die geschädigte Muskulatur zusammenhängen.

Wie bereits in Abschnitt 5.4.4.2 beschrieben, gibt es bislang keine Daten über die Wiederholung einer genau definierten Kraftsportbelastung im Zeitbereich von einigen Tagen und deren Auswirkung auf das Immunsystem.

In zwei Krafttrainingsstudien, in denen die Probanden mehrwöchig belastet wurden, fanden die Untersucher am Trainingsende nach 10 ([23], S. 1905) und nach 12 Wochen ([85], S. 1361) keine signifikanten Veränderungen bei den T-Lymphozyten (CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen). Nach einem achtwöchigen Training ([5], S. 336) wurde ein signifikant erniedrigter Prozentsatz für die CD3<sup>+</sup>- und CD4<sup>+</sup>-Zellen beschrieben, die CD8<sup>+</sup>-Zellen wurden nicht gemessen. Jedoch trat dieses Ergebnis auch bei der Kontrollgruppe auf, so dass die Veränderung auf den Einfluss der Jahreszeiten (Sommer- und Wintermonate) zurückgeführt wurde.

Auch im Ausdauersportbereich waren bislang die meisten Studien so konzipiert, dass die Auswirkung eines einmaligen Belastungsreizes auf die Immunantwort untersucht wurde ([97], S. 137). In einigen Studien, in denen zwar eine Wiederholung erfolgte, wurde jedoch die Regenerationszeit zwischen den einzelnen Belastungen wesentlich kürzer gewählt (maximal 1 Stunde), so dass ein Vergleich mit der vorliegenden Studie nicht geeignet ist ([22], S. 1089, [67], S. R223).

In der Studie von Hoffman-Goetz et al. ([39], S. 1069) wurde eine wiederholte Belastung auf dem Fahrradergometer (65% VO<sub>2</sub> max, 1 Stunde) an 5 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse weisen ähnlich wie diejenigen der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Immunantwort trotz des gleichbleibenden Belastungsreizes an den einzelnen Tagen variiert ([39], S. 1072).

Als Ursache für die unterschiedliche Reaktionsweise auf die einzelnen Belastungen müssen neben Adaptionsmechanismen des Immunsystems auch Summationseffekte der Trainingseinheiten diskutiert werden.

### 5.4.6 Monozyten

Die Monozyten gehören zum unspezifischen Immunsystem. Durch ihre vielfältigen Funktionen wie z.B. Antigenpräsentation und Immunregulation (Sekretion immunstimulierender oder -hemmender Substanzen) bilden sie ein Bindeglied zwischen dem unspezifischen und spezifischen Immunsystem (siehe Abschnitt 2.1.3.5).

Monozyten exprimieren auf ihrer Oberfläche verschiedene Rezeptoren. Die beiden Wichtigsten sind der Fc-Rezeptor CD64 mit einem hohen Affinitätsgrad für IgG und der CD14-Rezeptor für lipopolysaccharidbindendes Protein ([90], S. 23).



#### 5.4.6.1 Veränderungen nach Ausdauersportbelastung

Körperliche Belastung modifiziert die Monozyten in ihrer Funktion und ihrer Anzahl ([42], S. 259).

Die Phagozytoseleistung wird sowohl durch moderate als auch intensive Belastungsintensität verbessert ([50], S. 19). Die Steigerung der Phagozytose wird einerseits durch die erhöhten Zytokinspiegel (TNF  $\alpha$ , IL-1- $\beta$ ), andererseits durch die Auslösung einer milden Akute-Phase-Reaktion mit Freisetzung von Komplementkomponenten (C3 wirkt als Opsonin) im Rahmen der Akutbelastung erklärt.

Die Monozytose in der Nachbelastungsphase ist von der Belastungsintensität und Dauer abhängig ([80], S. 673, [104], S. 434, [108], S. 169, [110], S. 383). Eine Mobilisierung der Monozyten wurde nur nach intensiver Belastung ( $\geq 70\%$  VO<sub>2</sub> max, 45-60 Minuten), jedoch nicht nach moderater Belastung (25 und 50% VO<sub>2</sub> max, 60 Minuten) beobachtet.

Den Angaben in der Literatur zufolge zeigen die Monozyten ähnlich wie die Granulozyten ein biphasisches Mobilisierungsmuster ([94], S. 471). Die Monozyten steigen sofort nach Belastung maximal an und bleiben im weiteren Verlauf 1 bis 3 Stunden erhöht ([26], S. 150, [50], S. 8). Einige Autoren, die in der Regenerationsphase die Kinetik über einen längeren Zeitraum verfolgten, konnten 5 bis 6 Stunden nach Belastung einen zweiten Anstieg beobachten ([37], S. 1254, [104], S. 436). 24 Stunden nach Belastung wurde das Ausgangsniveau erreicht.

Die Monozytose in der Nachbelastungsphase wird gleich der Lymphopenie nachteilig für die Immunfunktion gewertet ([50], S. 23). Intensive Belastung führt bei Monozyten zu einer gesteigerten Prostaglandinsynthese. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) soll durch die Hemmung der zytotoxischen NK-Zell-Funktion immunsuppressiv wirken ([50], S. 15, [80], S. 673).

#### 5.4.6.2 Veränderungen nach Kraftsportbelastung

Der Anteil der CD14<sup>+</sup>-Zellen an den mononukleären Zellen veränderte sich nicht signifikant. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Gesamtbelastung des Krafttrainings zu gering war, um eine signifikante Veränderung bei den Monozyten hervorzurufen.

(Aufgrund messtechnischer Probleme fehlt die statistische Berechnung für den Messzeitpunkt 2 und 3.)

Obwohl Stock et al. ([106], S. 168) ihre Probanden mit einem vergleichbaren submaximalen Krafttraining belasteten, das zu einem ähnlichen Laktatanstieg ( $6.6 \pm 2.3$  mmol/l) wie in der vorliegenden Studie führte, stieg der Prozentsatz der CD14<sup>+</sup>-Zellen hier schwach signifikant. Ob hierfür Unterschiede in der Pausenvorgabe (kurze Pausen bei Stock et al., lange Pausen in der vorliegenden Studie) zwischen den einzelnen Übungssequenzen oder die verschiedene Vorbehandlung der Blutproben (Vollblut-Technik bei Stock et al., Ficoll-Hypaque in der vorliegenden Studie) verantwortlich sein könnten, bleibt spekulativ.

Malm et al. ([58], S. 461) beschrieben 6 Stunden nach exzentrischer Belastung einen signifikanten Anstieg der Monozyten, wohingegen andere Autoren sofort nach exzentrischer

Belastung und in der Regenerationsphase keine signifikanten Veränderungen beobachteten ([61], S. 326, [77], S. 1442).

### 5.4.7 Natürliche Killerzellen

Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) stammen ursprünglich von derselben Vorläuferzelle wie die T-Lymphozyten ab, sie exprimieren jedoch nicht den für T-Lymphozyten typischen T-Zell-Rezeptor und den Oberflächenmarker CD3. Sie werden als CD3-negative „large granular lymphocytes“ (LGL-Zellen) definiert. Die charakteristischen Oberflächenmerkmale der NK-Zellen beim Menschen sind CD16 und CD56 ([76], S. 3).

Das Charakteristikum der NK-Zellen ist, dass sie ohne vorausgegangene Aktivierung und nicht MHC-abhängig andere Zellen spontan lysieren können. Sie werden sowohl durch psychische als auch durch physische Belastung in die Blutzirkulation mobilisiert.

#### 5.4.7.1 Veränderungen nach Ausdauersportbelastung

Die belastungsinduzierten Veränderungen der NK-Zellen werden generell auf zwei Arten untersucht. Einerseits wird ihr relativer Anteil an den mononukleären Zellen o./u. ihre absolute Zellzahl im peripheren Blut gemessen, andererseits ihre zytotoxische Funktion *in vitro* geprüft.

In der Sportimmunologie werden zur Quantifizierung der zirkulierenden NK-Zellen im Durchflusszytometer vorwiegend monoklonale Antikörper eingesetzt, die die Oberflächenmerkmale CD16 und CD56 erfassen. Einige Studien haben auch den Oberflächenmarker CD57 benutzt. Diese Studienergebnisse müssen jedoch zurückhaltend interpretiert werden, da nur 50% der CD57<sup>+</sup>-Zellen im peripheren Blut tatsächlich NK-Zellen sind, bei dem Rest handelt es sich um T-Lymphozyten ([36], S. 28).

Die NK-Zellen repräsentieren mit einem Anteil von 10-15% die kleinste Population in der Blutzirkulation. In Relation zu den anderen Lymphozyten-Subpopulationen reagieren sie jedoch am stärksten auf den Belastungsreiz, je nach Belastungsintensität wurde ein Anstieg der absoluten Zellzahl um das Zwei- bis Fünffache und eine Erhöhung des relativen Anteils an den peripheren mononukleären Zellen auf 25-30% beobachtet ([25], S. 180, [36], S. 28).

Das Ausmaß der Veränderung der NK-Zell-Zahl hängt sowohl von der Intensität als auch von der Dauer der Belastung ab. Signifikante Veränderungen des Prozentsatzes der NK-Zellen wurden bereits bei moderaten Belastungen (30% VO<sub>2</sub> max) mit einer Belastungsdauer von 2 Stunden oder weniger beschrieben. Oberhalb dieser Schwelle wurde im allgemeinen ein größerer Anstieg der NK-Zellen hervorgerufen, je höher die Belastungsintensität lag ([32], S. 359, [43], S. 251, [74], S. 1126, [109], S. 275).

Der Einfluss der Belastungsdauer auf die Veränderungen der NK-Zell-Zahl ist aufgrund der geringen Datenlage noch nicht eindeutig festzulegen. Kendall et al. ([43], S. 258) erhielten sowohl für die Belastungszeit von 30 Minuten als auch für diejenige von 120 Minuten einen

ähnlichen Anstieg der NK-Zellen nach einer submaximalen Belastung auf dem Fahrradergometer, jedoch wurde in dieser Studie der Oberflächenmarker CD57 eingesetzt, der zu einem großen Prozentsatz auch T-Lymphozyten erfasst.

Nach länger andauernden Belastungen (mehr als 120 Minuten) scheint sich das Ausmaß der Veränderung wieder zu vermindern. So unterschied sich die NK-Zell-Zahl nach einer dreistündigen Laufbandbelastung mit 70% VO<sub>2</sub> max nicht signifikant vom Ausgangswert ([36], S. 29).

Folgende Kinetik kann man bei der belastungsinduzierten Veränderung der NK-Zellen feststellen ([36], S. 32, [50], S. 10). Abhängig von der Belastungsintensität und Dauer werden während und sofort nach der Belastung die höchsten Werte sowohl für die absolute NK-Zell-Zahl als auch für den Prozentsatz gemessen. Bereits einige Minuten nach der Belastung verlassen die NK-Zellen die Blutzirkulation, im Zeitraum von 30 Minuten bis zu 3 Stunden nach der Belastung fällt der Wert signifikant unter das Ausgangsniveau. Dieses Phänomen wird nach intensiven bis hochintensiven ( $\geq 75\%$  VO<sub>2</sub> max) oder erschöpfenden Belastungsformen, jedoch nicht nach moderater Belastung (bis zu 50% VO<sub>2</sub> max) beobachtet. Normalerweise erreichen die Werte innerhalb von 2 bis 24 Stunden das Ausgangsniveau wieder.

Shek et al. ([94], S. 466) führten die Bestimmung der NK-Zellen in der Nachbelastungsphase am Tag 1 und 7 nach einer submaximalen Belastung auf dem Laufband (65% VO<sub>2</sub> max, 2 Stunden) fort und fanden den Prozentsatz der NK-Zellen noch am 7. Tag signifikant erniedrigt. Da bislang keine Daten über eine längere Nachbeobachtung in der Literatur existieren, muss nach Gannon et al. ([36], S. 32) dieses Resultat jedoch zunächst durch weitere gut kontrollierte Studien erhärtet werden.

#### 5.4.7.2 Veränderungen nach Kraftsportbelastung

In der vorliegenden Studie stieg der Prozentsatz der NK-Zellen sofort nach jeder Belastung an. Jedoch waren diese Veränderungen nicht signifikant. In der Regenerationsphase am Tag 11 war der Prozentsatz schwach signifikant erniedrigt.

Andere Autoren fanden nach einmaliger Krafttrainingsbelastung ([11], S. 458, [23], S. 1905, [72], S. 324, [106], S. 166) oder exzentrischer Belastung ([77], S. 1442) signifikant erhöhte Werte.

In der vorliegenden Studie wurde der Oberflächenmarker CD16 benutzt, der auch von Palmø et al. zur Markierung der NK-Zellen eingesetzt wurde. Mit diesem Marker werden auch größtenteils überlappend die CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>-Zellen registriert, da 90% der CD16<sup>+</sup>-Zellen das Antigen CD56 auf ihrer Zelloberfläche koexprimieren. Eine kleine Subpopulation mit geringer Aktivität die CD3<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>-Zellen, die ca. 10% der peripheren NK-Zellen stellen, werden mit dem CD16-Marker nicht erfasst ([36], S. 27, [48], S. 4485).

In den anderen Studien wurde entweder der Einzelmarker CD56 ([72], S. 323) oder die NK-Zellen durch eine Kombination von Markern als CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>-Zellen identifiziert ([11], S. 453, [23], S. 1907, [106], S. 167).

Ein Vergleich von Studien, die zur NK-Zell-Identifizierung entweder die Einzelmarker CD16 oder CD56 einsetzten oder eine Kombination der beiden Marker, ergab ähnliche Ergebnisse für die NK-Zell-Zahl ([99], S. 181).

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit denen anderer Krafttrainingsstudien könnte also eher durch Unterschiede in der Belastungsform als durch den Einsatz verschiedener Oberflächenmarker erklärt werden.

### 5.4.8 Natürliche Killerzell-Aktivität

Körperliche Belastung beeinflusst sowohl die NK-Zell-Zahl als auch ihre zytotoxische Funktion, die sogenannte NK-Zell-Aktivität. Die NK-Zell-Aktivität wird mit einem in vitro-Test, dem Chrom 51-Freisetzungstest, bestimmt. In diesem Test werden periphere mononukleäre Zellen mit radioaktiv-markierten Zielzellen (K562 Tumorzellen) inkubiert. Die zytotoxische Aktivität wird anhand der Radioaktivität, die von den lysierten Zielzellen in den Überstand freigegeben wird, quantifiziert und als Lyse-Rate in Prozent ausgedrückt. Das Effektor/Zielzell-Verhältnis variiert je nach Studie von 2.5 : 1 bis 100 : 1. Der Test ist in Abschnitt 3.4.5 ausführlich beschrieben.

#### 5.4.8.1 Veränderung nach Ausdauersportbelastung

In einem ruhenden Menschen befindet sich die Mehrzahl der zirkulierenden NK-Zellen in einem nicht aktivierten Zustand. Körperliche Belastung wirkt normalerweise als Stimulus und führt über die Freisetzung von Interleukin-2 (IL-2) und von  $\beta$ -Endorphin zu einem erhöhten Aktivitätsspiegel bei den NK-Zellen ([36], S. 35).

Untersuchungen im Ausdauersport zeigten, dass die NK-Zell-Aktivität während der Belastungsphase ansteigt, kurz nach Belastung ihr Maximum erreicht und ein bis zwei Stunden nach Belastung auf ein Minimum fällt. Innerhalb von 24 Stunden erreicht sie wieder das Ausgangsniveau. Das Ausmaß der beobachteten Veränderungen hängt von der Intensität und Dauer der Belastung ab ([36], S. 39, [50], S. 14, [99], S. 186-187).

Ein Anstieg der NK-Zell-Aktivität wurde sowohl während leichter und moderater (25 und 50%  $VO_2$  max, 60 Minuten) als auch während intensiver (75%  $VO_2$  max, 60 Minuten) und erschöpfender Belastung beschrieben ([8], S. 321, [21], S. 162, [22], S. 1089, [78], S. 23, [109], S. 275).

Auch die Suppression der NK-Zell-Aktivität in der Nachbelastungsphase scheint von der Belastungsintensität und Dauer abzuhängen. Einige Autoren beobachteten eine Suppression nur nach anstrengender Belastung, jedoch nicht nach leichter und moderater Belastung ([80], S. 673, [109], S. 275). Andere Autoren ([22], S.1089, [68], S. 63) fanden trotz maximaler Belastung keine Suppression der NK-Zell-Aktivität und machten hierfür eine zu kurze Belastungsdauer (6 Minuten, 13 Minuten) verantwortlich.

### Faktoren, die eine Veränderung der NK-Zell-Aktivität vermitteln

Verschiedene humorale Faktoren, die belastungsinduziert freigesetzt werden, können die NK-Zellen und deren Funktion direkt über spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche beeinflussen. Viele dieser Substanzen wurden jedoch bislang nur in in vitro-Studien identifiziert und der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt. Einen stimulierenden Einfluss besitzen bestimmte Zytokine (IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) und Hormone (Wachstumshormon, Katecholamine,  $\beta$ -Endorphin). Kortisol und den Prostaglandinen (PGE<sub>2</sub>) wird ein suppressiver Effekt auf die NK-Zell-Aktivität in der Nachbelastungsphase zugesprochen ([36], S. 39, [53], S. 146).

Auch eine Veränderung der Rezeptoreigenschaften auf den NK-Zellen kann einerseits durch eine gesteigerte Rezeptorsensitivität, andererseits durch Erhöhung der Rezeptordichte die NK-Zell-Funktion beeinflussen ([53], S. 147).

Alternativ macht man auch belastungsinduzierte Veränderungen auf Molekularebene für einen gesteigerten Funktionszustand verantwortlich ([36], S. 40-41). Getriggert durch Zytokine (IL-2, IL-6, IL-12) wird die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Zelloberfläche hochreguliert. Diese Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei der Initialbindung der Zielzelle und erhöhen dadurch die Zytotoxizität der NK-Zelle. Jedoch sollen die Adhäsionsmoleküle nicht nur die Interaktion mit den Zielzellen fördern, sondern den NK-Zellen ebenfalls ein schnelleres Verlassen der Zirkulation in der Nachbelastungsphase ermöglichen. Dadurch würden sie auch die Suppression der NK-Zell-Aktivität in dieser Phase verstärken.

Die peripheren NK-Zellen sind eine heterogene Population mit verschiedenen Oberflächeneigenschaften. Eine belastungsinduzierte Veränderung der NK-Zell-Aktivität kann auch Folge einer Umverteilung von NK-Zellen mit unterschiedlichem Aktivitätszustand sein ([25], S. 181, [53], S. 145). Der Anstieg der NK-Zellen während Belastung wird hauptsächlich (ca. 80%) durch eine Zunahme der CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>-Zellen verursacht. Dieser Subpopulation wird die größte Zytotoxizität gegenüber den K562-Tumorzellen (Zielzellen im Chrom 51-Freisetzungstest) zugesprochen. Die anderen Untergruppen (15% CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>-</sup>-Zellen, 5% CD3<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>-Zellen) mit geringerer Aktivität steigen nur unbedeutend an ([25], S. 181).

### Suppression der NK-Zell-Aktivität

Besonders die Suppression in der Nachbelastungsphase rief Meinungsverschiedenheiten hervor, ob die supprimierte NK-Zell-Aktivität durch eine verminderte zytotoxische Fähigkeit der einzelnen NK-Zellen hervorgerufen wird, oder nur Ausdruck der Zellschwankungen bei den zirkulierenden NK-Zellen ist ([87], S. R1496).

Speziell die Inhibition der NK-Zell-Aktivität durch Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>), die bei intensiver Belastung vermehrt von Monozyten synthetisiert und freigesetzt werden, wird kontrovers diskutiert.

In vitro-Tests haben den hemmenden Einfluss von PGE<sub>2</sub> auf die NK-Zell-Funktion

bestätigt. Der genaue Wirkmechanismus, der letztendlich zu der Suppression der NK-Zell-Aktivität führt, ist jedoch nicht bekannt. Möglicherweise wirken die Prostaglandine indirekt über eine Hemmung der IL-2-Produktion durch mononukleäre Zellen. Dem Zytokin IL-2 wird seinerseits ein stimulierender Effekt auf die NK-Zell-Funktion zugesprochen ([36], S. 41).

Pedersen et al. ([81], S. 127) konnten zeigen, dass der Prostaglandin-Synthesehemmer Indomethacin sowohl oral (täglich 150 mg für 2 Tage) als auch in vitro (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) die Suppression der NK-Zell-Funktion nach einer intensiven (75%  $\text{VO}_2$  max, 60 Minuten) Belastung auf dem Fahrradergometer aufhob. Nach Entfernung der Monozyten aus der Blutprobe wurde die belastungsinduzierte Suppression nicht beobachtet. Diese Befunde führten zu der Schlussfolgerung, dass die Monozyten durch die Prostaglandinfreisetzung die NK-Zell-Aktivität supprimierten.

Rhind et al. ([87], S. R1496) konnten in einer Doppelblindstudie dieses Resultat erhärten. Im zweiwöchigen Abstand wurde je eine intensive Belastung auf dem Fahrradergometer (65%  $\text{VO}_2$  max, 2 Stunden) durchgeführt. Die Vorbehandlung der Probanden über 5 Tage mit 75 mg Indomethacin oral verhinderte den Anstieg der Prostaglandine und die Suppression der NK-Zell-Aktivität 2 Stunden nach Belastung, während nach der Gabe von Placebo eine erhöhte Prostaglandinkonzentration und eine supprimierte NK-Zell-Funktion auftrat. Die NK-Zell-Zahl war in beiden Versuchsreihen ähnlich.

Braun et al. ([9], S. 2237) fanden keinen Einfluss von Indomethacin auf die NK-Zell-Aktivität. 2 Tage vor einer hochintensiven Laufbandbelastung (85%  $\text{VO}_2$  max, 1 Stunde) wurde in dieser Studie mit der oralen Indomethacinapplikation (150 mg/Tag) begonnen.

#### 5.4.8.2 Veränderungen nach Kraftsportbelastung

In der vorliegenden Studie wurde der Chrom 51-Freisetzungstest zur Bestimmung der NK-Zell-Aktivität mit dem Effektor/Zielzell-Verhältnis 25 : 1 durchgeführt. (Dieses Verhältnis hat sich in Vortests als geeignet erwiesen.)

Die NK-Zell-Aktivität veränderte sich sowohl während der Belastungsphase als auch in der Regenerationsphase mehrfach signifikant.

#### Einmalige akute Kraftsportbelastung

Sofort nach der 1. Belastung (Messzeitpunkt 2) stieg in der vorliegenden Studie die NK-Zell-Aktivität im Vergleich zum Ausgangswert signifikant an. Dieses Resultat wurde auch in anderen Krafttrainingsstudien beschrieben ([23], S. 1908, [77], S. 1442).

Brenner et al. ([11], S. 455) registrierten dahingegen sofort nach Belastung keinen signifikanten Anstieg der NK-Zell-Aktivität, obwohl hier ähnlich wie in der vorliegenden Studie die Probanden in Form eines Circuit-Trainings belastet wurden. Die Belastungsintensität eines Krafttrainings wird grundsätzlich durch das eingesetzte Gewicht und die Bewegungsgeschwindigkeit definiert. Die Gesamtbelastung wird außerdem durch die Serien- und Wie-

derholungsanzahl als auch durch die Pausendauer zwischen den einzelnen Übungen und Zirkeldurchläufen beeinflusst. Während die Gewichtsvorgabe in beiden Studien vergleichbar war, lag jedoch die Anzahl der Übungen, der Serien und der Wiederholungen in der Studie von Brenner et al. niedriger (siehe Tabelle 5.1, S. 72). Hieraus resultierte in der Studie von Brenner et al. eine geringere Gesamtbelastung des Circuit-Trainings verglichen mit derjenigen der vorliegenden Studie und führte letztendlich zu einem unterschiedlichen Ergebnis bei der NK-Zell-Funktion.

In der Studie von Nieman et al. ([72], S. 326) war die NK-Zell-Aktivität sofort nach Belastung signifikant erniedrigt. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde hier mit einer Einzelübung (Kniebeugen mit Gewichtsbelastung) bis zur Erschöpfung belastet. Die Suppression der NK-Zell-Aktivität wurde auch 2 Stunden nach Belastung noch beschrieben, zu einem späteren Zeitpunkt in der Nachbelastungsphase wurde jedoch nicht gemessen.

In der vorliegenden Studie erfolgte die nächste Messung (Messzeitpunkt 3) 40 Stunden nach Belastung, hier war die NK-Zell-Aktivität gegenüber dem Vorwert stark signifikant erniedrigt. Ob diese Suppression der NK-Zell-Aktivität als ein Langzeiteffekt in der Nachbelastungsphase gewertet werden darf, kann aufgrund der geringen Datenlage in der Literatur schwer eingeschätzt werden.

Bestätigt wird dieses Ergebnis nur durch eine Studie im Ausdauersportbereich. Shek et al. ([94], S. 466) beobachteten bis zu 7 Tage nach einer einmaligen, submaximalen Laufbandbelastung (65%  $\text{VO}_2$  max, 2 Stunden) eine supprimierte NK-Zell-Aktivität.

Brenner et al. ([11], S. 455) führten nach einem Circuit-Training eine Beobachtung bis zu 72 Stunden durch. Eine Suppression der NK-Zell-Aktivität wurde in der gesamten Nachbelastungsphase nicht festgestellt. Da für ihr Auftreten die Belastungsintensität und Belastungsdauer entscheidend ist, war in der Studie von Brenner et al. möglicherweise die Gesamtbelastung des Circuit-Trainings zu gering, um eine Suppression auszulösen.

In der Studie von Palmø et al. ([77], S. 1444) führten die Probanden eine Übung mit exzentrischer Belastung nur einer Extremität durch. Aufgrund einer zu geringen Intensität trat auch hier keine Suppression der NK-Zell-Aktivität 4 Stunden nach Belastung auf.

Auch Flynn et al. ([23], S. 1910) fanden 2 Stunden nach Krafttrainingsbelastung keine Suppression der NK-Zell-Aktivität. Da sich die Trainingsgruppe aus 15 älteren Frauen zusammensetzte, wurde als mögliche Ursache eine zu geringe absolute Arbeitsleistung der Probandinnen in Betracht gezogen.

Die fehlende Suppression könnte jedoch auch generell durch das höhere Alter der Probandinnen erklärt werden. Mit zunehmenden Alter steigt einerseits die NK-Zell-Aktivität, andererseits nimmt der suppressive Effekt der Prostaglandine ab. Bei älteren Menschen wurde sowohl eine niedrigere Konzentration der Prostaglandine im Plasma als auch eine reduzierte Ansprechbarkeit der zirkulierenden Lymphozyten auf die hemmende Wirkung der Prostaglandine beobachtet ([87], S. R1503).

### Wiederholte Kraftsportbelastung und Regenerationsphase

In der vorliegenden Studie war die NK-Zell-Aktivität sofort nach jeder Belastung erhöht. Jedoch war der Anstieg nach der 3. Belastung nicht signifikant. Die nächste Messung in der jeweiligen Nachbelastungsphase erfolgte nach der 1. und 2. Belastung jeweils 40 Stunden (Messzeitpunkt 3 und 5), nach der 3. Belastung 16 Stunden (Messzeitpunkt 7) später. Zu diesen Messzeiten war die NK-Zell-Aktivität immer erniedrigt, signifikant jedoch nur am Messzeitpunkt 3 nach der 1. Belastung.

Auch in der Regenerationsphase am Messzeitpunkt 9 war die NK-Zell-Aktivität signifikant erniedrigt.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse zeigt zwar ein einheitliches Muster: sofort nach jeder Belastung war der Wert für die NK-Zell-Aktivität angestiegen, nach einigen Stunden Regeneration war er erniedrigt. Das Ausmaß der jeweiligen Veränderung war jedoch unterschiedlich, die größten und signifikantesten Veränderungen traten nach der 1. Belastung auf. Diejenigen nach der 2. und 3. Belastung waren nicht so ausgeprägt.

Die Frage, ob hierfür Anpassungsvorgänge oder Erschöpfungsmechanismen des Immunsystems verantwortlich sind, lässt sich aufgrund fehlender Vergleichsdaten derzeit nicht beantworten.

Auch ein Summationseffekt der einzelnen Belastungen muss ursächlich für die verschiedene Reaktionsstärke in Betracht gezogen werden. Beispielsweise könnten Zytokine oder andere Mediatoren (z.B. Prostaglandine), die belastungsinduziert im Rahmen von Reparaturvorgängen der verletzten Muskulatur freigesetzt wurden, auch die Immunantwort auf die darauffolgende Trainingseinheit beeinflussen.

Bei den Effektorzellen, die im Chrom 51-Freisetzungstest eingesetzt werden, handelt es sich nicht um vorher spezifisch identifizierte NK-Zellen, sondern um eine bestimmte Anzahl der gesamten mononukleären Zellen. Ein Anstieg oder Abfall der NK-Zell-Aktivität reflektiert aus diesem Grunde eher die veränderte Proportion der NK-Zellen innerhalb der peripheren mononukleären Zellen ([36], S. 34).

Anhand des relativen Anteils der NK-Zellen an den peripheren mononukleären Zellen kann man jedoch beurteilen, ob eine Veränderung der NK-Zell-Aktivität nur quantitativ durch eine Zellumverteilung oder durch eine veränderte Lysefähigkeit dieser Zellen hervorgerufen wurde.

In der vorliegenden Studie waren die NK-Zell-Aktivität und der Prozentsatz der CD16<sup>+</sup>-Zellen, außer an den Messzeitpunkten 8 und 10, jeweils im Vergleich zum Vorwert in gleicher Richtung verändert. Dies legt eine Korrelation zwischen Zell-Zahl und Funktion nahe. Die Schwankung der NK-Zell-Aktivität war jedoch stärker und an den Messzeitpunkten 2, 3, 4 und 9 signifikant, während der Prozentsatz der CD16<sup>+</sup>-Zellen nur am Messzeitpunkt 9 schwach signifikant verändert war. Möglicherweise wurde der signifikante Anstieg oder Abfall der NK-Zell-Aktivität neben den Zellschwankungen auch durch eine Funktionsänderung der Zellen mitverursacht.



Da in der vorliegenden Studie nur die Katecholamine bestimmt wurden, bleibt es spekulativ, ob auch andere Substanzen an der Modulation der NK-Zell-Funktion beteiligt waren.

Pedersen et al. ([80], S. 673) verglichen in ihrer Studie ein leichtes Rückenmuskeltraining (29% VO<sub>2</sub> max, 60 Minuten) mit einer erschöpfenden Belastung auf dem Fahrradergometer (80% VO<sub>2</sub> max, 60 Minuten). Nur die erschöpfende Belastungsform führte zu signifikanten Veränderungen der NK-Zell-Aktivität. Der Katecholaminanstieg war bei der erschöpfenden Belastung (Adrenalin: Faktor 7.8, Noradrenalin: Faktor 15.5) ausgeprägter als bei der leichten (Adrenalin: Faktor 1.4, Noradrenalin: Faktor 2.1). Diese Beobachtung veranlasste sie zu der Schlussfolgerung, dass nur Belastungen mit einem hohen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und des Stresshormonspiegels die NK-Zell-Funktion modifizieren ([80], S. 677).

Diese Schlussfolgerung kann durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Obwohl nur ein moderater Konzentrationsanstieg der Katecholamine vorlag, traten signifikante Veränderungen der NK-Zell-Funktion auf. Auch andere Krafttrainingsstudien beobachteten dieses Phänomen ([72], S. 326, [77], S. 1445).

Das unterschiedliche Verhalten der Katecholamine könnte möglicherweise durch die verschiedene Belastungsform (Ausdauerbelastung vs Krafttraining) erklärt werden. Im Abschnitt 5.4.3 wurde dieser Zusammenhang bereits erläutert.

Möglicherweise sind belastungsbedingt vermehrt NK-Zellen in die Zirkulation gelangt, deren Hormonrezeptoren derart modifiziert waren, dass auch niedrige Hormonkonzentrationen ausgereicht haben, um eine Veränderung der NK-Zell-Funktion zu bewirken.

Es wurde bereits mehrfach gezeigt, dass Ausdauersport zu einem Anstieg der  $\beta$ -Adrenorezeptorendichte auf den zirkulierenden Lymphozyten führt ([57], S. 2003, [63], S. 203, [115], S. 14). Die Zunahme der Rezeptorendichte auf den immunkompetenten Zellen soll offensichtlich ihre Sensitivität für adrenerge Stimuli steigern ([115], S. 20). Die Untersuchung der Rezeptoreigenschaften von NK-Zellen nach Kraftsportbelastung wäre aus diesem Grunde interessant.

## 5.5 Ausblick

Die gewonnenen Ergebnisse geben zu weiteren Untersuchungen Anlass. Der Einfluss einer Belastungswiederholung auf das Immunsystem ist sowohl im Ausdauer- als auch im Kraftsport bislang ungenügend erforscht. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass Belastungsformen mit hoher exzentrischer Komponente zu ausgedehnteren Muskelläsionen und lokalen Entzündungsreaktionen führen als rein konzentrische. Daher könnte man bei exzentrischen Belastungen eher einen Summationseffekt der einzelnen Trainingseinheiten erwarten.

Zukünftige Studien sollten außerdem durch ein längeres Monitoring in der Regenerationsphase später auftretende Veränderungen des Immunsystems berücksichtigen.

Schwerpunktmäßig wurde bisher der Effekt von Ausdauerbelastungen auf das Immunsystem untersucht, wenig Forschungsarbeit wurde dahingegen im Kraftsportbereich geleistet.

Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit von Krafttrainingsstudien mit unterschiedlicher Belastungsintensität zu erzielen, wäre die Durchführung einer Studienserie am selben Probandenkollektiv und unter enger Einbindung einer Kontrollgruppe ideal. Des Weiteren könnten auch die Probengewinnung und Analyseverfahren standardisiert werden.

Die Gesamtbelastung beim dynamischen Krafttraining setzt sich aus verschiedenen Belastungskomponenten zusammen. Eine Variation dieser Komponenten kann zu Veränderungen im metabolischen und hormonellen System führen. So bestimmt z.B. die Bewegungsgeschwindigkeit die Art der Energiebereitstellung, hohe Bewegungsfrequenzen bedingen durch die vorherrschende anaerobe Stoffwechsellage eine Laktatakkumulation. Dadurch wird denkbar auch das Immunsystem beeinflusst, die genauen Zusammenhänge ließen sich in Form einer Studienserie eingehend untersuchen.

Die Beobachtung, dass Katecholamine bei Kraftsportbelastungen nur moderat ansteigen, hat hier ihre Schlüsselrolle bei der Immunmodulation in Frage gestellt.

Um diese Frage zu klären, würde sich folgender Studienansatz als geeignet anbieten: An verschiedenen Tagen wird jeweils eine erschöpfende Kraftsportbelastung mit stufenweiser Variation der Ausdauer- und Kraftkomponente durchgeführt und zu repräsentativen Zeiten sowohl Immunparameter als auch Katecholamine bestimmt. Zwischen den Belastungstagen muss ausreichend Erholungszeit eingeplant werden, um einen Summationseffekt der einzelnen Belastungen zu vermeiden.

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

An einem randomisierten Probandengut (anthropometrische Daten, Leistungsfähigkeit) wurde einerseits der Einfluss einer einmaligen submaximalen Kraftsportbelastung, andererseits die Auswirkung eines wiederholten Belastungsreizes und ein daraus resultierender Summationseffekt auf die Immunantwort untersucht. Außerdem wurde in der Regenerationsphase bis zu zehn Tage nachbeobachtet, um einen möglicherweise belastungsbedingten Langzeiteffekt zu erfassen.

Die Trainingsgruppe absolvierte an drei Tagen ein zweistündiges Krafttraining (15:00-17:00 Uhr), zwischen den Trainingstagen wurde jeweils ein Tag pausiert.

Die Blutabnahme wurde bei der Trainingsgruppe an den Trainingstagen jeweils vor Belastung (9:00 Uhr) und direkt im Anschluss an die Belastungsphase (17:00 Uhr) durchgeführt. In der Regenerationsphase erfolgte sie jeweils am 6., 8., 11. und 15. Studientag (9:00 Uhr). Die Kontrollgruppe wurde am ersten und letzten Studientag (9:00 Uhr) in die Blutabnahme einbezogen.

Zur Differenzierung der mononukleären Zellen des peripheren Bluts wurden monoklonale Antikörper gegen die Epitope CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 und CD19 eingesetzt und ihr relativer Anteil im Durchflusszytometer bestimmt. Die Messung der NK-Zell-Aktivität erfolgte mit dem Chrom 51-Freisetzungstest.

In der Belastungsphase traten nur nach der 1. und 3. Kraftsportbelastung signifikante Veränderungen der Subpopulationen auf.

Nach einmaligem Krafttraining (1. Trainingstag) war der relative Anteil der CD19<sup>+</sup>-Zellen signifikant erhöht, die Anteile der CD3<sup>+</sup>- und CD4<sup>+</sup>-Zellen signifikant erniedrigt. Nach der 3. Belastung war der Prozentsatz der CD19<sup>+</sup>-Zellen erniedrigt, wohingegen derjenige der CD4<sup>+</sup>-Zellen signifikant erhöht war. Die anderen Subpopulationen (CD8<sup>+</sup>-, CD14<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-Zellen) zeigten sofort nach Belastung keine signifikanten Veränderungen.

Auffällig war, dass einerseits der belastungsinduzierte Katecholaminanstieg nur moderat war, andererseits die signifikanten Veränderungen bei den Lymphozyten-Subpopulationen (CD19<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Zellen) auftraten, deren Ansprechbarkeit auf Katecholamine generell als

gering eingestuft wird. Die Lymphozyten-Subpopulationen (CD16<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen), die aufgrund einer hohen  $\beta$ -Adrenozeptorendichte auf der Zelloberfläche als katecholaminsensitiv gelten, zeigten dahingegen nach Belastung keine signifikanten Veränderungen. Dies weist darauf hin, dass die hier stattgehabte Zellmobilisation nicht primär der sympathoadrenergen Regulation unterlag.

Nach einmaliger Krafttrainingsbelastung stieg die NK-Zell-Aktivität signifikant an. Die nachfolgende Messung (Ruhewert des 3. Studientages) ergab einen signifikant erniedrigten Wert. Auch nach der 2. Belastung war die NK-Zell-Aktivität signifikant erhöht. Am 5. Studientag hingegen war weder der Wert sofort nach Belastung noch der Ruhewert signifikant verändert, dies kann als Adaption der Immunantwort auf die wiederholte Belastung gewertet werden.

Die Veränderungen der NK-Zell-Aktivität wurden nicht allein durch eine parallel aufgetretene Zellzahlschwankung, sondern auch durch einen Aktivitätswechsel der NK-Zellen auf Einzelzellbasis hervorgerufen.

In der Regenerationsphase konnten bis zu 6 Tage nach der letzten Belastung signifikante Veränderungen sowohl der relativen Anteile der Subpopulationen (CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-Zellen) als auch der NK-Zell-Aktivität beobachtet werden.

Am Studienende lagen die B-Lymphozyten bei der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher.

Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass das Immunsystem auf eine Wiederholung derselben Trainingseinheit unterschiedlich reagiert. Diese verschiedene Reaktionsweise lässt sich einerseits mit Adaptionsvorgängen oder Erschöpfungsmechanismen des Immunsystems erklären, andererseits müssen aber auch Summationseffekte der eng aufeinander folgenden Belastungen in Betracht gezogen werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch noch einige Tage nach der letzten Belastung Veränderungen des Immunsystems im Sinne eines Langzeiteffekts auftreten können. Eine weitere Beobachtung war, dass die belastungsinduzierte Zellmobilisation nicht primär der Regulation durch Katecholamine zu unterliegen scheint, wie es für den Ausdauersportbereich postuliert wird.

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko von Atemwegsinfekten . . . . .	20
2.2	Möglichkeiten der Energiebereitstellung bei maximaler Beanspruchung in Abhängigkeit von der Zeit . . . . .	25
2.3	Laktatleistungskurve mit Laktat-Schwellenbereichen . . . . .	30
4.1	Laktatkonzentration der Trainingsgruppe . . . . .	50
4.2	Adrenalinkonzentration bei der Trainingsgruppe. . . . .	52
4.3	Noradrenalinkonzentration bei der Trainingsgruppe. . . . .	53
4.4	Anteil der CD19 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	55
4.5	Anteil der CD3 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	57
4.6	Anteil der CD4 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	59
4.7	Anteil der CD8 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	61
4.8	Anteil der CD14 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	63
4.9	Anteil der CD16 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	65
4.10	NK-Zell-Aktivität (Effektor/Zielzell-Verhältnis 25 : 1) als Zytotoxizität (in %) bei der Trainingsgruppe . . . . .	67



# Tabellenverzeichnis

2.1	Wirkung und Syntheseort wichtiger Zytokine . . . . .	10
2.2	Antigene dieser Studie nach der CD-Nomenklatur . . . . .	11
3.1	Anthropometrische Daten und Leistungsfähigkeit im fahrradergometrischen Stufentest . . . . .	39
3.2	Zeitplan der Studie . . . . .	40
4.1	Intrakutantest bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	49
4.2	Laktatkonzentrationen der Trainingsgruppe . . . . .	50
4.3	Adrenalinkonzentration bei der Trainingsgruppe . . . . .	51
4.4	Adrenalinkonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	52
4.5	Noradrenalinkonzentration bei der Trainingsgruppe . . . . .	53
4.6	Noradrenalinkonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	54
4.7	Anteil der CD19 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	55
4.8	Anteil der CD19 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	56
4.9	Anteil der CD3 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	56
4.10	Anteil der CD3 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	57
4.11	Anteil der CD4 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	58
4.12	Anteil der CD4 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	59
4.13	Anteil der CD8 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	60
4.14	Anteil der CD8 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	61

---

4.15 Anteil der CD14 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	62
4.16 Anteil der CD14 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	63
4.17 Anteil der CD16 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei der Trainingsgruppe . . . . .	64
4.18 Anteil der CD16 <sup>+</sup> -Zellen an mononukleären Zellen im peripheren Blut bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	65
4.19 NK-Zell-Aktivität der Trainingsgruppe . . . . .	66
4.20 NK-Zell-Aktivität bei Trainings- und Kontrollgruppe . . . . .	67
5.1 Protokolle der Krafttrainingsstudien . . . . .	72
5.2 Parameter der Krafttrainingsstudien . . . . .	78



# Abkürzungsverzeichnis

<b>ADCC</b>	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
<b>APP</b>	Akute-Phase-Protein
<b>APR</b>	Akute-Phase-Reaktion
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>cAMP</b>	cyclisches Adenosin-3'-5'-monophosphat
<b>CD</b>	cluster of differentiation
<b>crP</b>	c-reaktives Protein
<b>CT</b>	Circuit-Training
<b>eB</b>	exzentrische Belastung
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>E/Z-Verhältnis</b>	Effektor/Zielzell-Verhältnis
<b>Fc</b>	Fragment crystalline
<b>FSC</b>	forward light scatter
<b>HBSS</b>	Hanks balanced salt solution
<b>IAS</b>	individuelle anaerobe Schwelle
<b>IE</b>	Internationale Einheiten
<b>IFN</b>	Interferon
<b>Ig</b>	Immunglobuline
<b>IL</b>	Interleukin
<b>KG</b>	Kontrollgruppe
<b>KT</b>	Krafttraining
<b>LGL</b>	large granular lymphocyte
<b>MHC</b>	major histocompatibility complex
<b>NK-Zellen</b>	natürliche Killerzellen
<b>PBS</b>	Phosphate Buffered Saline
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>RIA</b>	Radioimmunassay
<b>RM</b>	Repetition Maximum

<b>RPMI-Medium</b>	Roswell Park Memorial Institute Medium
<b>SSC</b>	side scatter
<b>TG</b>	Trainingsgruppe
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TCR</b>	T-Zellrezeptor
<b>WM</b>	Wiederholungs-Maximum
<b>VO<sub>2</sub> max</b>	maximale Sauerstoffaufnahme

# Literaturverzeichnis

- [1] Baum, M., Liesen, H.: *Sport und Immunsystem*. Orthopäde, 26:976–980, 1997.
- [2] Baum, M., Teßarek, E., Liesen, H.: *Die Bestimmung des CD4/CD8-Verhältnisses bei Belastungsuntersuchungen wird stark durch die Mobilisierung von natürlichen Killerzellen beeinflusst*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 46:478–481, 1995.
- [3] Becton Dickinson GmbH: *Einführung in die analytische Durchflußcytometrie*. Heidelberg, 1987.
- [4] Berg, A., Northoff, H., Keul, J.: *Immunologie und Sport*. Internist, 33:169–178, 1992.
- [5] Bermon, S., Philip, P., Ferrari, P., Candito, M., Dolisi, C.: *Effects of a short-term strength training programme on lymphocyte subsets at rest in elderly humans*. Eur. J. Appl. Physiol., 79:336–340, 1999.
- [6] Bongers, V., Bertrams, J.: *The influence of common variables on T cell subset analysis by monoclonal antibodies*. J. Immunol. Meth., 67:243–253, 1984.
- [7] Boyum, A. I.: *Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood*. Scand. J. Clin. Invest., 97:77–79, 1968.
- [8] Brahmi, Z., Thomas, J. E., Park, Mahin, Park, Melvin, Powdeswell, I. R. G.: *The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects*. J. Clin. Immunol., 5:321–328, 1985.
- [9] Braun, W. A., Flynn, M. G., Jacks, D. E., McLoughlin, T., Sowash, J., Lambert, C. P., Mylona, E.: *Indomethacin does not influence natural cell-mediated cytotoxic response to endurance exercise*. J. Appl. Physiol., 87:2237–2243, 1999.
- [10] Brenner, I., Shek, P. N., Zamecnik, J., Shepard, R. J.: *Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise*. Int. J. Sports Med., 19:130–143, 1998.
- [11] Brenner, I. K. M., Natale, V. M., Vasiliou, P., Moldoveanu, A. I., Shek, P. N., Shepard, R. J.: *Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response*. Eur. J. Appl. Physiol., 80:452–460, 1999.

- [12] Brück, K.: *Funktionen des endokrinen Systems*. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Herausgeber): *Physiologie des Menschen*, Seiten 719–751. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985.
- [13] Brunner, K. T., Manel, J., Cerottini, J.-C., Chapins, B.: *Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51cr labelled allogenic targets cells*. *J. Immunol.*, 14:181–186, 1968.
- [14] Bunt, J. C.: *Hormonal alterations due to exercise*. *Sports Medicine*, 3:331–345, 1986.
- [15] Burmester, G.-R., Hansen, A.: *Zelluläre und molekulare Basis der Immunität*. In: Schmailzl, K. J. G. (Herausgeber): *Harrisons Innere Medizin 2*, Seiten 1807–1824. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien, 1995.
- [16] Dennhardt, R.: *Physiologie und Pharmakologie des vegetativen Nervensystems*. In: Schmailzl, K. J. G. (Herausgeber): *Harrisons Innere Medizin 1*, Seiten 489–505. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien, 1995.
- [17] Deuster, P. A., Curiale, A. M., Cowan, M. L., Finkelman, F. D.: *Exercise-induced changes in populations of peripheral blood mononuclear cells*. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 20:276–280, 1988.
- [18] Ehlenz, H., Grosser, M., Zimmermann, E.: *Krafttraining*. BLV Verlagsgesellschaft mbH, München, Wien, Zürich, 1998.
- [19] Engelhardt, M., Neumann, G.: *Sportmedizin: Grundlagen für alle Sportarten*. BLV Verlagsgesellschaft mbH, München, Wien, Zürich, 1994.
- [20] Eskola, J., Ruuskanen, O., Soppi, E., Viljanen, M. K., Järvinen, M., Toivonen, H., Kouvalainen, K.: *Effects of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation*. *Clin. exp. Immunol.*, 32:339–345, 1978.
- [21] Espersen, G. T., A., Elbæk, Schmidt-Olsen, S., Ejlersen, E., Varming, K., Grunnet, N.: *Short-term changes in the immune system of elite swimmers under competition conditions*. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 6:156–163, 1996.
- [22] Field, C. J., Gougeon, R., Marliss, E. B.: *Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery*. *J. Appl. Physiol.*, 71:1089–1097, 1991.
- [23] Flynn, M. G., Fahlman, M., Braun, W. A., Lambert, C. P., Bouillon, L. E., Brolinson, P. G., Armstrong, C. W.: *Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women*. *J. Appl. Physiol.*, 86:1905–1913, 1999.
- [24] Frey, M. J., Mancini, D., Fischberg, D., Wilson, J. R., Molinoff, P. B.: *Effect of exercise duration on density and coupling of  $\beta$ -adrenergic receptors on human mononuclear cells*. *J. Appl. Physiol.*, 66:1494–1500, 1989.

- [25] Gabriel, H.: *Sport und Immunsystem: Modulationen und Adaptionen der Immunität durch Belastung und Training*. Verlag Karl Hofmann, Schorndorf, 2000.
- [26] Gabriel, H., Brechtel, L., Urhausen, A., Kindermann, W.: *Recruitment and recirculation of leucocytes after an ultramarathon run: Preferential homing of cells expressing high levels of the adhesion molecule LFA-1*. *Int. J. Sports Med.*, 15:148–153, 1994.
- [27] Gabriel, H., Kindermann, W.: *Flow cytometry: Principles and applications in exercise immunology*. *Sports Med.*, 20:302–320, 1995.
- [28] Gabriel, H., Kindermann, W.: *Infektionen und Sport: Häufigkeit, Ursachen und präventive Aspekte*. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 46:73–85, 1995.
- [29] Gabriel, H., Kindermann, W.: *The acute immune response to exercise: What does it mean?* *Int. J. Sports Med.*, 18:28–45, 1997.
- [30] Gabriel, H., Kindermann, W.: *Immunsystem und körperliche Belastung: Was ist gesichert?* *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 49:93–99, 1998.
- [31] Gabriel, H., Schwarz, L., Born, P., Kindermann, W.: *Differential mobilization of leukocyte and lymphocyte subpopulations into the circulation during endurance exercise*. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 65:529–534, 1992.
- [32] Gabriel, H., Schwarz, L., Steffens, G., Kindermann, W.: *Immunoregulatory hormones, circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities*. *Int. J. Sports Med.*, 13:359–366, 1992.
- [33] Gabriel, H., Urhausen, A., Kindermann, W.: *Circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion*. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 63:449–457, 1991.
- [34] Gabriel, H., Urhausen, A., Kindermann, W.: *Mobilization of circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations during and after short, anaerobic exercise*. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 65:164–170, 1992.
- [35] Gabriel, H., Urhausen, A., Valet, G., Heidelbach, U., Kindermann, W.: *Overtraining and immune system: a prospective longitudinal study in endurance athletes*. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30:1151–1157, 1998.
- [36] Gannon, G. A., Shek, P. N., Shepard, R. J.: *Natural killer cells: modulation by intensity and duration of exercise*. *Exercise Immunology Review*, 1:26–48, 1995.
- [37] Gray, A. B., Telford, R. D., Collins, M., Weidemann, M. J.: *The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise*. *Med. Sci Sports Exerc.*, 25:1252–1258, 1993.

- [38] Hoffman-Goetz, L., Pedersen, B. K.: *Exercise and the immune system: a model of the stress response*. Immunology Today, 15:382–387, 1994.
- [39] Hoffman-Goetz, L., Simpson, R. J., Cipp, N., Arumugam, Y., Houston, M. E.: *Lymphocyte subset responses to repeated submaximal exercise in men*. J. Appl. Physiol., 68:1069–1074, 1990.
- [40] Hollmann, W., Hettinger, T.: *Sportmedizin – Arbeits- und Trainingsgrundlagen*. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1976.
- [41] Kappel, M., Poulsen, T. D., Galbo, H., Pedersen, B. K.: *Effects of elevated plasma noradrenalin concentration on the immune system in humans*. Eur. J. Appl. Physiol., 79:93–98, 1998.
- [42] Keast, D., Cameron, K., Morton, A. R.: *Exercise and the immune response*. Sports medicine, 5:248–267, 1988.
- [43] Kendall, A., Hoffman-Goetz, L., Houston, M., MacNeil, B., Arumugam, Y.: *Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects*. J. Appl. Physiol., 69:251–260, 1990.
- [44] Kjaer, M.: *Epinephrine and some other hormonal responses to exercise in man: With special reference to physical training*. Int. J. Sports Med., 10:2–15, 1989.
- [45] Kjaer, M.: *Hormonelle und metabolische Regulation während körperlicher Arbeit und in der Regenerationsphase nach Trainings- und Wettkampfbelastungen*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 47:211–215, 1996.
- [46] Kjaer, M., Dela, F.: *Endocrine responses to exercise*. In: Hoffman-Goetz, L. (Herausgeber): *Exercise and Immune Function*, Seiten 2–13. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1996.
- [47] Kramarz, S.: *Leistungssport und Immunsystem*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 48:448–452, 1997.
- [48] Lanier, L. L., Le, A. M., Civin, C. I., Loken, M. R., Phillips, J. H.: *The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T-lymphocytes*. J. Immunol., 136:4480–4486, 1986.
- [49] LaPerriere, A., Antoni, M. H., Ironson, G., Perry, A., McCabe, P., Klimas, N., Helder, L., Schneiderman, N., Fletcher, M. A.: *Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations*. J. Sports Med., 15:127–130, 1994.
- [50] Liesen, H., Baum, M.: *Sport und Immunsystem*. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1997.

- [51] Liesen, H., Kleiter, K., Mücke, S., Order, U., Wiedenmayer, W., Riedel, H.: *Leukozyten und Lymphozytensubpopulationen bei den Spielern der Feldhockeynationalmannschaft während der Olympiavorbereitung*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 40:41–52, 1989.
- [52] Liesen, H., Riedel, H., Order, U., Mücke, S., Wiedenmayer, W.: *Zelluläre Immunität bei Hochleistungssportlern*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 40:4–14, 1989.
- [53] Mackinnon, L. T.: *Exercise and natural killer cells: What is the relationship?* Sports Medicine, 7:141–149, 1989.
- [54] Mackinnon, L. T.: *Immunity in athletes*. Int. J. Sports Med., 18:62–68, 1997.
- [55] Mackinnon, L. T.: *Future directions in exercise and immunology: Regulation and integration*. Int. J. Sports Med., 19:205–209, 1998.
- [56] MacNeil, B., Hoffman-Goetz, L., Kendall, A., Houston, M., Arumugam, Y.: *Lymphocyte proliferation responses after exercise in men: fitness, intensity, and duration effects*. J. Appl. Physiol., 70:179–185, 1991.
- [57] Maisel, A. S., Harris, T., Rearden, C. A., Michel, M. C.:  *$\beta$ -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure*. Circulation, 82:2003–2010, 1990.
- [58] Malm, C., Lenkei, R., Sjödin, B.: *Effects of eccentric exercise on the immune system in men*. J. Appl. Physiol., 86:461–468, 1999.
- [59] McCoy, J. P., Overton, W. R.: *Quality control in flow cytometry for diagnostic pathology: II. A conspectus of reference ranges for lymphocyte immunophenotyping*. Cytometry, 18:129–139, 1994.
- [60] Miles, M. P., Leach, S. K., Kraemer, W. J., Dohi, K., Bush, J. A., Mastro, A. M.: *Leukocyte adhesion molecule expression during intense resistance exercise*. J. Appl. Physiol., 84:1604–1609, 1998.
- [61] Miles, M. P., Naukam, R. J., Hackney, A. C., Clarkson, P. M.: *Blood leukocyte and glutamine fluctuations after eccentric exercise*. Int. J. Sports Med., 20:322–327, 1999.
- [62] Moyna, N. M., Acker, G. R., Weber, K. M., Fulton, J. R., Goss, F. L., Robertson, R. J., Rabin, B. S.: *The effects of incremental submaximal exercise on circulating leukocytes in physically active and sedentary males and females*. Eur. J. Appl. Physiol., 74:211–218, 1996.
- [63] Murray, D. R., Irwin, M., Rearden, C. A., Ziegler, M., Motulsky, H., Maisel, A. S.: *Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise: Mediation via a  $\beta_2$ -adrenergic-dependent mechanism*. Circulation, 86:203–213, 1992.

- [64] Nehlsen-Cannarella, S. L.: *Oh killer cell, natural killer cell, let us count the ways we know you*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 47:220–227, 1996.
- [65] Nehlsen-Cannarella, S. L., Fagoaga, O., Folz, J., Grinde, S., Hisey, C., Thorpe, R.: *Fighting, fleeing, and having fun: The immunology of physical activity*. Int. J. Sports Med., 18:8–21, 1997.
- [66] Nehlsen-Cannarella, S. L., Nieman, D. C., Balk-Lamberton, A. J., Markoff, P. A., Chritton, D. B. W., Gusewitch, G., Lee, J. W.: *The effects of moderate exercise training on immune response*. Med. Sci. Sports Exerc., 23:64–70, 1991.
- [67] Nielsen, H. B., Secher, N. H., Christensen, N. J., Pedersen, B. K.: *Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise*. Am. J. Physiol., 271:R222–R227, 1996.
- [68] Nielsen, H. B., Secher, N. H., Kappel, M., Hanel, B., Pedersen, B. K.: *Lymphocyte, NK, and LAK cell responses to maximal exercise*. Int. J. Sports Med., 17:60–65, 1996.
- [69] Nieman, D. C.: *Exercise, infection, and immunity*. Int. J. Sports Med., 15:131–141, 1994.
- [70] Nieman, D. C.: *Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system*. Med. Sci. Sports Exerc., 26:128–139, 1994.
- [71] Nieman, D. C., Brendle, D., Henson, D. A., Suttles, J., Cook, V. D., Warren, B. J., Butterworth, D. E., Fagoaga, O. R., Nehlsen-Cannarella, S. L.: *Immune function in athletes versus nonathletes*. Int. J. Sports Med., 16:329–333, 1995.
- [72] Nieman, D. C., Henson, D. A., Sampson, C. S., Herring, J. L., Suttles, J., Conley, M., Stone, M. H., Butterworth, D. E., Davis, J. M.: *The acute immune response to exhaustive resistance exercise*. Int. J. Sports Med., 16:322–328, 1995.
- [73] Nieman, D. C., Miller, A. R., Henson, D. A., Warren, B. J., Gusewitch, G., Johnson, R. L., Davis, J. M., Butterworth, D. E., Herring, J. L., Nehlsen-Cannarella, S. L.: *Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response*. Int. J. Sports Med., 15:199–206, 1994.
- [74] Nieman, D. C., Miller, A. R., Henson, D. A., Warren, B. J., Gusewitch, G., Johnson, R. L., Davis, J. M., Butterworth, D. E., Nehlsen-Cannarella, S. L.: *Effect of high- versus moderate-intensity exercise on natural killer cell activity*. Med. Sci. Sports Exerc., 25:1126–1134, 1993.
- [75] Order, U., Riedel, H., Liesen, H., Wiedenmayer, W., Hellwig, T., Geist, S.: *Leukozyten und Lymphozytensubpopulationen: Untersuchungen bei 40-bis 60-jährigen Langstreckenläufern vor und nach einem 31-km-Lauf nach vorangegangenen sechswöchigen*



- gem intensitätsgesteuertem Vorbereitungstraining*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 40:22–29, 1989.
- [76] O'Shea, J., Ortaldo, J. R.: *The biology of natural killer cells*. In: Lewis, C. E., McGee, J. O'D. (Herausgeber): *The Natural Killer Cell*, Seiten 1–40. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1992.
- [77] Palmø, J., Asp, S., Daugaard, J. R., Richter, E. A., Klokke, M., Pedersen, B. K.: *Effect of eccentric exercise on natural killer cell activity*. J. Appl. Physiol., 78:1442–1446, 1995.
- [78] Pedersen, B. K.: *Influence of physical activity on the cellular immune system: Mechanism of action*. Int. J. Sports Med., 12:23–29, 1991.
- [79] Pedersen, B. K., Bruunsgaard, H., Klokke, M., Kappel, M., MacLean, D. A., Nielsen, H. B., Rohde, T., Ullum, H., Zacho, M.: *Exercise-induced immunomodulation – possible roles of neuroendocrine and metabolic factors*. Int. J. Sports Med., 18:2–7, 1997.
- [80] Pedersen, B. K., Tvede, N., Hansen, F. R., Andersen, V., Bendix, T., Bendixen, G., Benedtzen, K., Galbo, H., Haahr, P. M., Klarlund, K., Sylvest, J., Thomsen, B. S., Halkjær-Kristensen, J.: *Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise*. Scand. J. Immunol., 27:673–678, 1988.
- [81] Pedersen, B. K., Tvede, N., Klarlund, K., Christensen, L. D., Hansen, F. R., Galbo, H., Kharazmi, A., Halkjær-Kristensen, J.: *Indomethacin in vitro and in vivo abolishes post-exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood*. Int. J. Sports Med., 11:127–131, 1990.
- [82] Pullinen, T., Nicol, C., MacDonald, E., Komi, P. V.: *Plasma catecholamine responses to four resistance exercise tests in men and women*. Eur. J. Appl. Physiol., 80:125–131, 1999.
- [83] Pyne, D. B., Gleeson, M.: *Effects of intensive exercise training on immunity in athletes*. Int. J. Sports Med., 19:183–191, 1998.
- [84] Rabin, B. S., Moyna, N. M., Kusnecov, A., Zhou, D., Shurin, M. R.: *Neuroendocrine effects on immunity*. In: Hoffman-Goetz, L. (Herausgeber): *Exercise and Immune Function*, Seiten 21–35. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1996.
- [85] Rall, L. C., Roubenhoff, R., Cannon, J. G., Abad, L. W., Dinarello, C. A., Meydani, S. N.: *Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation*. Med. Sci. Sports Exerc., 28:1356–1365, 1996.
- [86] Renzi, P., Ginns, L.: *Analysis of T cell subsets in normal adults. Comparison of whole blood lysis technique to Ficoll-Hypaque separation by flow cytometry*. J. Immunol. Meth., 98:53–56, 1987.

- [87] Rhind, S. G., Gannon, G. A., Suzui, M., Shepard, R. J., Shek, P. N.: *Indomethacin inhibits circulating PGE<sub>2</sub> and reverses postexercise suppression of natural killer cell activity*. Am. J. Physiol., 276:R1496–R1505, 1999.
- [88] Ricken, K.-H., Rieder, T., Hauck, G., Kindermann, W.: *Changes in lymphocyte subpopulations after prolonged exercise*. Int. J. Sports Med., 11:132–135, 1990.
- [89] Roitt, I. M.: *Leitfaden der Immunologie*. Blackwell Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 1993.
- [90] Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K.: *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1995.
- [91] Round, J. M., Jones, D. A., Cambridge, G.: *Cellular infiltrates in human skeletal muscle: Exercise induced damage as a model for inflammatory muscle disease?* J. Neurol. Sci., 82 S.1-11, 1987.
- [92] Schmidt, R. F.: *Erregungsübertragung von Zelle zu Zelle*. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Herausgeber): *Physiologie des Menschen*, Seiten 54–75. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985.
- [93] Schnabel, G., Harre, D., Borde, A.: *Trainingswissenschaften*. Sport und Gesundheit Verlag GmbH, Berlin, 1994.
- [94] Shek, P. N., Sabiston, B.H., Buguet, A., Radomski, M.W.: *Strenuous exercise and immunological changes: A multiple-time-point analysis of leukocyte subsets, CD4/CD8 ratio, immunoglobulin production and NK cell response*. Int. J. Sports Med., 16:466–474, 1995.
- [95] Shepard, R. J., Rhind, S., Shek, P. N.: *Exercise and training: Influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures*. Int. J. Sports Med., 15:154–166, 1994.
- [96] Shepard, R. J., Shek, P. N.: *Exercise training and the immune function*. In: Hoffman-Goetz, L. (Herausgeber): *Exercise and Immune Function*, Seiten 94–113. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1996.
- [97] Shepard, R. J., Shek, P. N.: *Impact of physical activity and sport on the immune system*. Reviews on environmental health, 11:133–147, 1996.
- [98] Shepard, R. J., Shek, P. N.: *Acute and chronic over-exertion: Do depressed immune responses provide useful markers*. Int. J. Sports Med., 19:159–171, 1998.
- [99] Shepard, R. J., Shek, P. N.: *Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity*. Sports Med., 28:177–195, 1999.

- [100] Shepard, R. J., Verde, T. J., Thomas, S. G., Shek, P.: *Physical activity and the immune system*. Can. J. Spt. Sci., 16:163–185, 1991.
- [101] Shinkai, S., Watanabe, S., Asai, H., Shek, P. N.: *Cortisol response to exercise and post-exercise suppression of blood lymphocyte subset counts*. Int. J. Sports Med., 17:597–603, 1996.
- [102] Shore, S., Shinkai, S., Rhind, S., Shepard, R. J.: *Immune responses to training: How critical is training volume?* J. Sports Med. Phys. Fitness, 39:1–11, 1999.
- [103] Smith, J. A.: *Guidelines, standards, and perspectives in exercise immunology*. Med. Sci. Sports Exerc., 27:497–506, 1995.
- [104] Smith, L. L., Bond, J. A., Holbert, D., Houmard, J. A., Israel, R. G., McCammon, M. R., Smith, S. S.: *Differential white cell count after two bouts of downhill running*. Int. J. Sports Med., 19:432–437, 1998.
- [105] Stegmann, H., Kindermann, W., Schnabel, A.: *Lactate kinetics and individual anaerobic threshold*. Int. J. Sports Med., 2:160–165, 1981.
- [106] Stock, C., Schaller, K., Baum, M., Liesen, H., Weiß, M.: *Catecholamines, lymphocyte subsets and cyclic adenosine monophosphate production in mononuclear cells and CD4<sup>+</sup> cells in response to submaximal resistance exercise*. Eur. J. Appl. Physiol., 71:166–172, 1995.
- [107] Tidball, J. G.: *Inflammatory cell response to acute muscle injury*. Med. Sci. Sports Exerc., 27:1022–1032, 1995.
- [108] Tvede, N., Heilmann, C., Halkjær-Kristensen, J., Pedersen, B. K.: *Mechanisms of B-lymphocyte suppression induced by acute physical exercise*. J. Clin. Lab. Immunol., 30:169–173, 1989.
- [109] Tvede, N., Kappel, M., Halkjær-Kristensen, J., Galbo, H., Pedersen, B. K.: *The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production*. Int. J. Sports Med., 14:275–282, 1993.
- [110] Tvede, N., Pedersen, B. K., Hansen, F. R., Bendix, T., Christensen, L. D., Galbo, H., Halkjær-Kristensen, J.: *Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses*. Scand. J. Immunol., 29:383–389, 1989.
- [111] Urhausen, A., Coen, B., Weiler, B., Kindermann, W.: *Individual anaerobic threshold and maximum lactate steady state*. Int. J. Sports Med., 14:134–139, 1993.
- [112] Urhausen, A., Gabriel, H., Kindermann, W.: *Blood hormones as markers of training stress and overtraining*. Sports Med., 20:251–276, 1995.

- [113] Urhausen, A., Weiler, B., Coen, B., Kindermann, W.: *Plasma catecholamines during endurance exercise of different intensities as related to the individual anaerobic threshold*. Eur. J. Appl. Physiol., 69:16–20, 1994.
- [114] Weicker, H., Werle, E.: *Interaction between hormones and the immune system*. Int. J. Sports Med., 12:30–37, 1991.
- [115] Werle, E., Jost, J., Koglin, J., Weiss, M., Weicker, H.: *Modulation der zellulären Immunabwehr auf Rezeptorebene während akuter körperlicher Belastung*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 40:14–22, 1989.
- [116] Zintl, F.: *Ausdauertraining*. BLV Verlagsgesellschaft mbH, München, Wien, Zürich, 1997.

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Blümel danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Frau Prof. Dr. Sylvia Haas möchte ich herzlich danken, dass sie nach dem Tode von Herrn Prof. Dr. G. Blümel die weitere Betreuung übernommen hat und dadurch den Abschluss dieser Arbeit ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. habil. Sabine Johann und Herrn Dr. Tilo Lederer, die mich anfangs in das fremde Themengebiet eingearbeitet haben und mir jederzeit mit wertvollen Tipps und Anregungen zur Seite standen.

Bei Frau Heinze möchte ich mich herzlich bedanken, dass sie mich bei den Laborarbeiten mit Rat und Tat unterstützte.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. D. Jeschke und Herrn Dr. habil. R. Lorenz (Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München) für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Planung und Durchführung des Krafttrainings bedanken. Ganz besonders möchte ich mich für die freundliche Überlassung der leistungsphysiologischen Daten (Adrenalin, Noradrenalin, Laktat) bedanken. Dadurch konnten die immunologischen Veränderungen, die in der vorliegenden Arbeit erfasst wurden, besser interpretiert werden. Den Probanden danke ich für ihre Teilnahme an der Studie.

Der Firma Biotest Pharma GmbH, Frankfurt/Main danke ich für die finanzielle Unterstützung der Studie.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Frau Dr. Daniela Huber für die konstruktive Kritik zu dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei meinem Freund Dr. Heribert Schütz für die Hilfestellung bei der Textverarbeitung und Graphik sowie für die „moralische Unterstützung“.