

Aus dem Institut für Sport und Sportwissenschaften
Lehrstuhl Sportmedizin
(Prof. Dr. Burkhard Weisser)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**AUSWIRKUNGEN VON KÖRPERLICHER ALLTAGSAKTIVITÄT UND SPORT
AUF DAS IMMUNSYSTEM -
EINFLUSS AUF DIE ANTIKÖRPERBILDUNG
NACH IMPFUNG GEGEN HEPATITIS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jan Henrik Hellkötter
aus Essen

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Burkhard. Weisser

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Seekamp

Tag der mündlichen Prüfung: 06. März 2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 06. März 2017

gez.: Prof. Dr. Dietrich Kabelitz

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	7
2.1	Versuchsaufbau	7
2.2	Versuchspersonen.....	8
2.3	Impfung, Blutentnahme und Serum-Antikörperkonzentration	12
2.4	Abschätzung körperlicher Aktivität durch 3 Aktivitäts-Indizes	13
2.4.1	Der objektive Aktivitätsquotient AQ_W nach Williams.....	13
2.4.2	Der Aktivitätsindex AQ_{INT} als Maß für die subjektiv wahrgenommene Intensität ...	16
2.4.3	Untersuchung einer Hypothese: Haben individuell als „erschöpfend“ empfundener Aktivitäten einen besonderen Einfluss auf die Immunantwort?	17
2.4.4	Prozentualer Anteil der Stunden mit individuell als „erschöpfend“ empfundener körperlicher Belastung Q_{STD}	17
2.4.5	Modifikation des AQ_{INT} durch <i>negative</i> Gewichtung der vom Probanden als „erschöpfend“ empfundenen Aktivitäten: AQ_{EFF}	17
2.5	Statistik.....	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Antikörpertiter-Verläufe.....	19
3.1.1	Hepatitis A.....	19
3.1.2	Hepatitis B.....	20
3.2	Der objektive Aktivitätsindex (AQ_W) nach Williams	22
3.2.1	Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_W	22
3.3	Der Aktivitätsindex (AQ_{INT}) auf der Basis subjektiv eingeschätzter Insitäten.....	25
3.3.1	Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_{INT}	25
3.3.2	Abhängigkeit des Hbs-Titeranstiegs vom „subjektiven“ Aktivitätsindex AQ_{INT}) ..	26
3.4	Spezieller Einfluss der vom Probanden subjektiv als „erschöpfend“ empfundenen körperlichen Aktivitäten auf die Immunantwort	28
3.4.1	Anteil der Stunden mit individuell „erschöpfender“ körperlicher Belastung (Q_{STD}) an der Gesamtaktivität jedes Probanden	29
3.4.2	Einfluss des prozentualen Anteils (Q_{STD}) der Stunden mit übermäßiger körperlicher Belastung auf den Hbs-Titeranstieg.....	30
3.5	Der Aktivitätsindex AQ_{EFF} mit negativer Gewichtung der Stunden mit übermäßiger körperlicher Aktivität.....	33
3.5.1	Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_{EFF}	33
3.5.2	Abhängigkeit des Hbs-Titeranstiegs vom Aktivitätsindex AQ_{EFF}	34

4	Diskussion	36
4.1	Diskussion der Methode	36
4.1.1	Versuchspersonen	36
4.1.2	Impfung /Bestimmung der Serum-Antikörperkonzentration	36
4.1.3	Antikörperbestimmung zur Einschätzung immunologischer Reaktionen.....	37
4.1.4	Körperliche Aktivitäten und sportliche Belastung	39
4.1.5	Der Aktivitätsquotient AQ_W und die subjektive Einschätzung AQ_{INT}	39
4.1.6	Der immunologisch „effektive Aktivitätsquotient“ AQ_{EFF}	41
4.2	Diskussion der Ergebnisse	43
4.3	Schlussfolgerungen	46
5	Zusammenfassung	47
	LITERATURVERZEICHNIS	48
	ANHANG A - D.....	53
	DANKSAGUNG	58
	LEBENS LAUF	59

1 Einleitung

„SPORT IST GESUND“ ist eine im Volksmund allgemein gebräuchliche und anerkannte Aussage.

Hält diese Volksmeinung aber einer wissenschaftlichen Untersuchung wirklich stand?

Die Auswirkungen körperlicher Aktivität und sportlicher Betätigung auf das Immunsystem und auf die Gesundheit wurden bereits vielfach in Studien untersucht und diskutiert [1-12].

Der Einfluss körperlicher Belastung auf das Immunsystem konnte dabei anhand quantitativer und qualitativer Veränderungen verschiedener Parameter wie beispielsweise Leukozytenzahlen, Immunglobulinen oder Zytokinen nachgewiesen werden.

Modulationen treten zum Beispiel in Form einer Zunahme zirkulierender Zellzahlen oder Änderung ihrer Aktivität und Produktivität [13] auf.

In Abhängigkeit von akuter körperlicher Belastung wurden beispielsweise eine passagere Leukozytose [14], ein Anstieg der natürlichen Killerzellen [15] sowie ein vorübergehender Anstieg der neutrophilen Granulozyten nachgewiesen [16]. Bei regelmäßigem Ausdauertraining beobachtete man jedoch eher erniedrigte Gesamtleukozytenzahlen [17].

Qualitative Unterschiede konnten in Form von erhöhter Phagozytoseaktivität von Monozyten [18], von natürlichen Killerzellen [19] und Makrophagen [20, 21] nachgewiesen werden. Eine erhöhte Bakterizidie sowie vermehrte Enzymaktivitäten [14, 22-24] stützen die gesteigerte Immunaktivität in der Belastungs- und Postbelastungsphase.

Andere Untersuchungen zeigten Veränderungen sowohl bei der zellvermittelten [25] als auch bei der spezifischen humoralen Immunabwehr [26].

Unmittelbar nach Anstrengung ließ sich in Abhängigkeit von Dauer und Intensität beispielweise ein allgemeiner Anstieg der Immunglobuline nach moderater Belastung oder eine Suppression nach verausgabender Belastung nachweisen [10, 27, 28]. Eng korreliert mit Intensität und Dauer der Aktivität erwiesen sich Katecholamin- und Cortisol-Serumspiegel [18, 29].

Die manuellen und visuellen Analysen waren anfangs noch mühsam und zeitintensiv. Heute, im Zeitalter der EDV, liefern moderne Hightech-Untersuchungsverfahren wie molekularbiologische Analysen Erkenntnisse über ein weitaus komplexeres Zusammenspiel zwischen immunkompetenten Zellsystemen und immunmodulierenden Botenstoffen [2, 30, 31].

Waren bis dahin lediglich einige wenige Wirkungsweisen interzellulärer Botenstoffe wie zum Beispiel der Interleukine 1 und 2, der Prostaglandine oder des TNF- α bekannt, kam es im Zuge der weiteren molekularbiologischen Forschung zur fast explosionsartigen Entdeckung multipler inter- und intrazellulärer Transmitter.

So erweist sich die kontrahierende Muskulatur unter anderem als endokrines Organ und führt zu einer Ausschüttung des Myokins IL-6. IL-6 und weitere durch muskuläre Aktivität ausgeschüttete Cytokine tragen zur Unterdrückung der TNF- α -Produktion bei. Dieses führt zur Reduktion einer chronisch unterschweligen Entzündungsreaktion. Entzündungsreaktionen wiederum stellen einen bedeutenden Co-Faktor der neuzeitlichen Gesellschaftserkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 und Atherosklerose dar [30, 32-40].

Trotz vielfältiger gewonnener Erkenntnisse bleiben die genaueren Mechanismen dieser Immunmodulation jedoch weiterhin oft unklar [41-44].

Interessanterweise fiel in der Vergangenheit im Zuge des Strebens nach ständiger Leistungsverbesserung aber auch eine zunehmende Anfälligkeit von Hochleistungssportlern für Verletzungen und Infektionen auf [45-47].

Kontrovers diskutiert wurden vermeintlich erniedrigte Werte für Ig-A im Speichel im Gefolge intensiven Trainings als Ursache für ein gehäuftes Auftreten von Atemwegsinfektionen (URTI) [48-50]. Eine dauerhafte Erniedrigung der IgM-Spiegel wurde indes bei Sportlern mit moderatem Training gefunden [26].

Aus ganz pragmatischen Gründen waren deshalb zunächst nur sehr spezifische Probandenkollektive wie diese Hochleistungssportler Gegenstand klinischer Forschungen [41, 44, 51, 52].

Der Bevölkerungsdurchschnitt wird jedoch hauptsächlich durch den Breitensportler oder auch den Gelegenheitsportler repräsentiert, welcher sich in seinen Trainingsbemühungen um körperliche Fitness eher moderaten Belastungen aussetzt und häufig gar kein festes Trainingsschema besitzt. In klinischen Studien diente der Breitensportler meist lediglich zu Kontrollzwecken. Erst in der jüngeren Vergangenheit rückte im Zuge eines gesteigerten Gesundheitsbewusstseins der „Aktive Freizeitsportler“ zunehmend in den Fokus klinischer Untersuchungen [9, 53-56].

Studien, in denen Probanden ein Trainingsprogramm mit regelmäßigem, moderatem Ausdauertraining absolvierten, konnten einen stimulierenden Einfluss auf spezifische Immunreaktionen und somit einen positiven Effekt auf das Immunsystem nachweisen [10, 57, 58].

Im Gegensatz zu Hochleistungssportlern mit hohem Trainingspensum konnte bei Freizeitsportlern, die ein eher moderates Training absolvieren, eine verminderte Anfälligkeit für Infektionen aufgezeigt werden [59, 60]. Diese Studien wurden in der Mehrzahl „In-vitro-Beobachtungen“ an Gruppen mit einem fest vorgegebenen Trainingsschema im Vergleich zu inaktiven Kontrollgruppen durchgeführt [3, 61, 62]. Ein gezieltes, starres Ausdauertraining (Trainingsschema) ist bei einem „Alltagssportler“ jedoch sicher nicht die Regel.

Die aktuellen Bemühungen der Forschung zielen zunehmend in Richtung detaillierter Erkenntnisse über Funktion und Wirkungsweisen unterschiedlicher Transmitter und Moleküle, dagegen bleiben andere Fragen von alltäglicher Relevanz und Bedeutung weiterhin nur vage beantwortet oder unbeantwortet. Es besteht zwar ein gewisser Konsens bezüglich einer notwendigen Regelmäßigkeit sowie einer moderaten Intensität. Da aber in bisherigen Studien meist nur relativ homogene Probandenkollektive mit vorgegebenen Trainings-schemata und inaktive Kontrollgruppen untersucht wurden, können Fragen zur sinnvollen, effektiven Dauer sportlicher Aktivität im Sinne einer "dose-Response-Relation" bislang nur näherungsweise eingegrenzt werden [66-69]. Einigkeit herrscht über die Tatsache, dass sich übermäßige Belastung negativ auf das Immunsystem auswirken kann [6, 70].

Die intuitive Vorstellung einer umgekehrt U-förmigen Beziehung [1] zwischen sportlicher Aktivität und körperlicher Widerstandskraft bzw. immunologischen Abwehrkräften wird nicht mehr grundsätzlich in Frage gestellt [59, 71]. Untersucht wurden diesbezüglich bis jetzt allerdings eher die Extrembereiche körperlicher Anstrengung [72,73]. Studien zur Frage, welchen Einfluss körperliche und/ oder sportliche *Alltagsaktivität* ohne Durchführung eines gezielten Trainings auf das Immunsystem hat, fehlen bislang.

Bezogen auf den Breiten- und Freizeitsport gilt deshalb auch weiterhin die Hypothese: *MEHR SPORT IST BESSER*.

Die in den Anfängen durchgeführten Untersuchungen zur Thematik „Sport und Immunsystem“ erfassten die Auswirkungen von Sport oder körperlicher Aktivität auf das Immunsystem zunächst vornehmlich *quantitativ* in Form messbarer Veränderungen zellulärer Serumparameter. Auch Veränderungen der humoralen Immunantwort wurden *quantitativ* gemessen.

Zeigten diese Analysen anfangs lediglich unspezifische allgemeine Reaktionen des Immunsystems an, führten zunehmende Erkenntnisse und verbesserte Methoden alsbald auch zur Erfassung *qualitativer* Auswirkungen auf zelluläre und humorale Immunantworten.

1997 wurden erstmals die Veränderungen einer spezifischen Reaktion auf einen definierten Antigen-Reiz in Abhängigkeit von sportlicher Belastung untersucht [63]. Die Vorteile eines spezifischen Parameters zur Messung der Immunreaktion fanden danach auch in weiteren Studien Anwendung. So konnte ein signifikanter, positiver Effekt körperlicher Belastung auf die Antikörperbildung mehrmalig nach Impfungen gegen Tetanus und Diphtherie, Influenza oder Hepatitis bestätigt werden [57, 64, 65].

Die Virushepatitis ist eine weltweit verbreitete Erkrankung.

Von den verschiedenen Sub-Typen wie Hepatitis A, B, C, D und E stellen außerhalb des Gesundheitswesens und im Rahmen des Drogenmissbrauchs beim gesunden Menschen nur Hepatitis A und B ein ernstzunehmendes Infektionsrisiko dar.

Die fäkal-oral durch Schmierinfektionen übertragene Hepatitis A zeigt in ihrem Krankheitsverlauf unterschiedliche Ausprägungen mit zumeist gastrointestinaler Symptomatik und Ikterus; ein letaler Verlauf ist selten. Sie stellt heutzutage in Nord- und Mitteleuropa mit hohen hygienischen Standards zumeist keine lebensbedrohliche Erkrankung mehr dar und ist in Ihrer Inzidenz deutlich rückläufig.

Die auf sexuellem Wege, durch Drogenmissbrauch oder Blut übertragene Hepatitis B ist trotz guter medizinischer Versorgung eine weiterhin ernstzunehmende Erkrankung. Klinische Verlaufsformen variieren erheblich. Im Gegensatz zur Hepatitis A weist die Hepatitis B eine deutliche Morbidität und Mortalität mit bis zu 10% auf. Im Kindesalter und bei Immunsuppression beträgt die Mortalitätsrate sogar 30%, die Erkrankung zeigt oft chronische Verlaufsformen mit resultierender Leberzirrhose und erhöhtem Risiko von Leberzellkarzinomen.

Eine kurative Therapie der chronischen Verlaufsformen ist bis heute nicht existent, auch fehlt eine wirkungsvolle, antivirale Dauermedikation.

In Folge von Globalisierung, Migration und zunehmender Reiselust zeigte die Hepatitis B eine erneut leicht steigende Inzidenz von 3,43 pro 100.000 akuten Erkrankungen in Europa, in der Altersgruppe der 24 bis 35 jährigen sogar eine solche von 8,79 ♂ bzw. 7,42 ♀ pro 100.000 Einwohner (ECDC 2011).

Die aktive Immunisierung durch eine Impfung stellt weiterhin die einzig effektive Maßnahme zum Schutz gegen eine Hepatitis dar. Die bisher lediglich auf Risikogruppen wie beispielsweise auf medizinisches Personal beschränkte Empfehlung wurde deshalb 1992 von der WHO ausgeweitet und 1995 von der STIKO übernommen.

Eine Impfung erfolgt in der Regel durch intramuskuläre Injektion mit an Trägermolekülen gebundenen, inaktivierten Hepatitis-A-Viren sowie mit rekombinanten Hepatitis-B-Oberflächenantigenen, die aus gentechnisch veränderten Hefepilzen gewonnen werden. Die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten induziert die Bildung von T-Effektorzellen und T-Gedächtniszellen sowie die Differenzierung der B-Lymphozyten zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und zu B-Gedächtniszellen, die für einen langfristigen Impfschutz verantwortlich sind.

Die vorliegende Studie soll zur Klärung des Zusammenhanges zwischen körperlicher Aktivität und möglicher Modulation des Immunsystems beitragen. Betrachtungsgegenstand soll ein dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechendes Probandenkollektiv in alltäglicher und natürlicher Lebenssituation sein. Anhand der Messung von spezifischen Titerreaktionen auf einen gezielten Impfstimulus soll insbesondere auf folgende Fragestellungen eine Antwort gefunden werden:

1. Welchen Einfluss hat unterschiedliche körperliche Aktivität der untersuchten Alltagssportler auf die Reaktion des Immunsystems? Ist die Hypothese einer schnelleren oder stärkeren Immunreaktion des körperlich aktiveren Breitensportlers im Vergleich zu der des „Stubenhockers“ korrekt ?
2. Wie verlässlich ist die subjektiv empfundene Belastung als Indikator für die Wirkung der geleisteten Arbeit auf das Immunsystem? Inwieweit korrelieren Titerantwort und subjektive Wahrnehmung? Kann anhand der subjektiven Wahrnehmung auf einen gesundheitsförderlichen Effekt einer Belastung geschlossen werden?
3. Inwieweit wird die Reaktion des Immunsystems durch den Anteil erschöpfender Arbeit beeinflusst? Lässt übermäßige sportliche Aktivität bereits im Breitensport negative Auswirkungen auf das Immunsystem erkennen? Und wie viel „Sport“ ist dann eigentlich übermäßig?

2. Material und Methoden

Der Aufbau und Ablauf der Studie wurden vor Durchführung durch die Ethikkommission entsprechend geprüft und die Zustimmung wurde erteilt. (Anhang)

2.1 Versuchsaufbau

Untersucht wurde der Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem. Gemessen wurde die Immunantwort auf einen spezifischen Stimulus. Zeitliche Veränderungen der Serumtiter auf eine Hepatitis-Impfung wurden der jeweiligen körperlichen Aktivität der Versuchsperson gegenübergestellt.

Alle Teilnehmer wurden mit einem Kombinationsimpfstoff (Twinrix®) gegen Hepatitis A und B geimpft. Die hohe Wirksamkeit des Impfstoffes wurde bereits getestet und bestätigt [44].

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über insgesamt 7½ Monate vom Zeitpunkt der ersten Impfung an bis zur letzten Kontrollblutentnahme 6 Wochen nach der dritten und letzten Impfung. Die drei Impfungen erfolgten nach dem klassischen und vom Hersteller und der STIKO empfohlenen Impfschema „Null-Eins-Sechs- Monate“.

Zur Dokumentation der Reaktion des Immunsystems auf den Impfstoff erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Antikörperneubildung. Die Blutentnahmen erfolgten deshalb an vier Zeitpunkten unter standardisierten Kautelen nach Wischdesinfektion aus der rechten Cubitalvene jeweils vor Applikation des Impfstoffes sowie zur abschließenden Kontrolle ca. 6 Wochen nach der dritten und somit letzten Impfung.

Zeitplan der Impfungen und Blutentnahmen				
Zeitpunkt	1. Impfung	2. Impfung	3. Impfung	AK-Best.
0	X			X
4 Wochen		X		X
26 Wochen			X	X
32 Wochen				X

Tabelle 1: Schema der Impfungen und Blutentnahmen

Im beobachteten Zeitraum dokumentierten die Teilnehmer anhand eines Fragebogens (Anhang A) möglichst genau ihre physischen Tätigkeiten beziehungsweise sportlichen Aktivitäten sowie außersportlichen Belastungen (siehe auch Kap.2.4).

Wochentag / Datum	Sportart(en)	jeweilige Dauer	jeweilige Intensität/Belastung (leicht, mittelschwer, schwer)

Abbildung 1: Fragebogen

2.2 Versuchspersonen

Zielgruppe der Betrachtung sollte zunächst ein möglichst repräsentatives Gesamtkollektiv gesunder Probanden beiderlei Geschlechts sein. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte zum größten Teil über öffentliche Aushänge, vornehmlich an unterschiedlichen Fakultäten der Universität, den Mensen und Sportstätten. Daher setzte sich das Kollektiv zu einem Großteil aus Studenten, hauptsächlich der Fachbereiche Agrarwissenschaften, Geistes- und Naturwissenschaften, Medizin und Sport zusammen.

Es wurden auch Probanden über die Bundeswehr, über eine Polizeischule sowie über Feuerwehr und Kurierdienste angesprochen.

Alle Probanden und Probandinnen wurden für die Studienteilnahme zunächst anhand eines speziellen Fragebogens (Anhang B) überprüft. Folgende medizinische Kriterien führten zum Ausschluss:

1. eine bereits durchgemachte Hepatitis- A- bzw. Hepatitis- B- Infektion,
2. der Kontakt zu Personen, die anamnestisch an Hepatitis A und/ oder B erkrankt waren, auch ohne nachweisbare Erregerübertragung,
3. Erkrankungen des Immunsystems,
4. die Einnahme immunsuppressiver oder modulierender Medikamente.

Weiter musste die kontinuierliche Dokumentation der sportlichen Betätigungen über die gesamte Studiendauer gewährleistet sein.

Danach wurden insgesamt 95 Probanden und Probandinnen in die Studie aufgenommen, von denen nach Bereinigung bzgl. Homogenität, Compliance und Vollständigkeit der Dokumentation ein Kollektiv von 40 Probanden mit kompletten Datenverläufen über alle 32 Wochen als ausreichende Grundlage für die statistische Auswertung zur Verfügung stand.

Die Aufbereitung dieses Studienkollektivs zeigen die folgende Tabelle 2 und die Hinweise zu den Ausschlüssen:

<i>In die Studie aufgenommene Probanden:</i>	n = <u>95</u>
<u>Probandenreduktion:</u>	
- positiver Titerwert bei Studienbeginn	- 9
- mangelnde Compliance	- 6
- Alter > 35 Jahre	- 7
- weibliche Probanden	- 17
- Non-Responder	- 1
	<u>55</u>
unvollständige Dokumentation:	
- fehlende Titerwerte (Hbs-AK)	- 7
- fehlende Intensitätsangaben	- 4
- Abbruch nach 4 Wochen	- 3
- Abbruch nach 26 Wochen	- 1
<u>Für die Statistik verwendet:</u>	n = <u>40</u>

Tabelle 2 : Aufbereitung des Studienkollektivs

Hinweise zu Ausschlüssen in Tabelle 2:

Bei der Bestimmung des Nullwertes wiesen trotz anderer Angaben bereits 6 Probanden einen positiven Antikörper-Titer gegen Hepatitis A (HAV-AK) auf. Bei der Bestimmung der Hepatitis-B-Antikörpertiter fanden sich für den Anti-Hbs-AK bei 2 Probanden bereits positive Werte, einmal ein AK-Titer von 279 IE/l sowie einmal ein Wert von 1 IE/l. Ein weiterer Proband wies schon Antikörper sowohl gegen Hepatitis A als auch gegen Hepatitis B auf. Diese insgesamt 9 Probanden mussten deshalb bei der weiteren statistischen und graphischen Auswertung ausgeschlossen werden. Weitere 6 Probanden konnten wegen mangelnder Compliance bzgl. der Dokumentation nicht weiter berücksichtigt werden.

Eine Altersbegrenzung bzw. Eingrenzung war trotz altersabhängiger Unterschiede des Immunsystems [74, 75] zunächst nicht geplant. Zur Erzielung eines homogenen möglichst aussagekräftigen Probandenkollektivs erfolgte nach Betrachtung des Altersspektrums die Beschränkung auf eine Altersgruppe von 18 bis 35 Jahren. Dementsprechend blieben weitere 7 Personen wegen zu hohen (6) oder zu geringen (1) Alters bei der Auswertung unberücksichtigt. Von diesen waren 4 Frauen.

Aufgrund der relativ geringen Zahl der verbliebenen weiblichen Teilnehmerinnen und der geschlechtsbedingten immunologischen Unterschiede wurde die Auswertung auf männliche Probanden beschränkt [76-78].

Ein offensichtlicher „Non-Responder“ mit einem Anti-Hbs-Titer nach 32 Wochen von 7 IE/l wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Die Schwelle zur Einstufung als Non-Responder liegt bei 10 IU/l.

In diesem Kollektiv wiesen 15 Probanden über den gesamten Beobachtungszeitraum Lücken in den Hbs-AK-Bestimmungen und fehlende Werte in der Dokumentation der Intensität ihrer Aktivitäten auf oder sie brachen bereits nach 4 bzw. 26 Wochen vorzeitig ab.

Dies führte zu einer weiteren Reduktion der Fallzahl, so dass für den Zeitpunkt des Studienendes noch 40 vollständige Datensätze zur statistischen Auswertung vorlagen.

Die Altersverteilung dieses Kollektivs gibt nachfolgende Grafik (Abb.2) wieder:

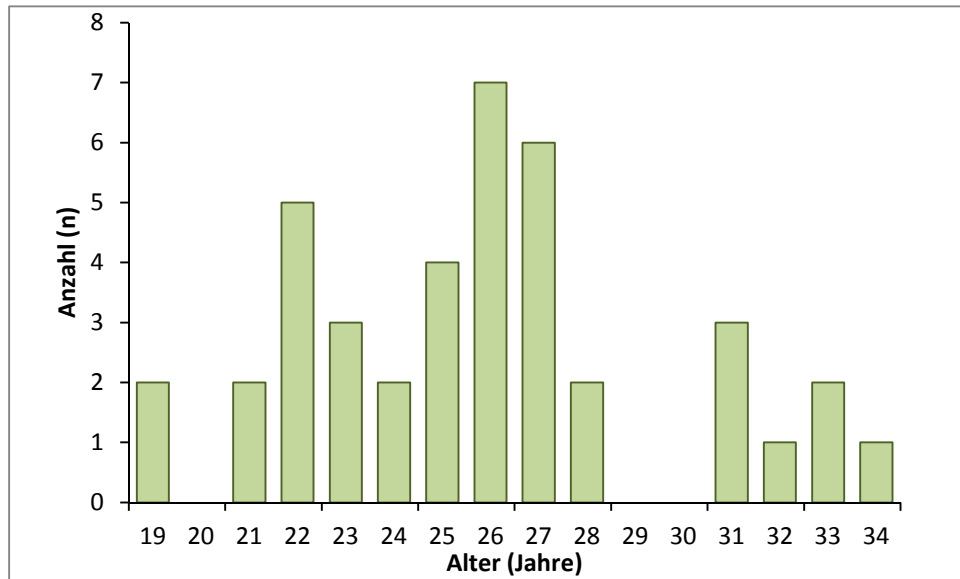


Abbildung 2: Altersverteilung des Probandenkollektivs in der Auswertung (n = 40)

Eventuelle Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurden vorab erhoben.

Im Untersuchungszeitraum litt keiner der Probanden an einer akuten schwerwiegenden oder chronischen Erkrankung. An Vorerkrankungen wurden bei den Studienteilnehmern zweimal Bluthochdruck, einmal eine Schilddrüsenerkrankung, einmal eine Lebererkrankung (i.S. einer Y-GT-Erhöhung) und einmal eine Psoriasis registriert.

Drei Studienteilnehmer gaben an, unter Asthma zu leiden. Einer von diesen litt zusätzlich an minderschweren Allergien. Neun weitere Probanden dokumentierten ebenfalls minderschwere Allergien gegen Hausstaub, Pollen und / oder Tierhaare. Regelmäßige Medikamenteneinnahmen auf Grund dieser Erkrankungen wurden jedoch nicht angegeben.

In zwei Fällen dokumentierten die Versuchspersonen die Einnahme von Amitriptylin, einmal die Einnahme von Voltaren.

Mehrfach nannten Probanden Operationen am Stütz- und Bewegungsapparat, 6 Probanden berichteten über eine Appendektomie, 3 über eine vorausgegangene Tonsillektomie.

Nach der Berechnung des BMI (Body-Maß-Index) zeigte sich bei sieben Personen ein leichtes bis mäßiges, in einem Fall ein stärkeres Übergewicht [79]. Vierzehn Studienteilnehmer gaben regelmäßigen Nikotinabusus in Form von Zigaretten an.

<u>Vorerkrankungen:</u>	
- Asthma bronchiale :	3
- Hypertonus :	1
- Schilddrüsenerkrankung :	1
- unklare Y-GT – Erhöhung :	1
<u>Voroperationen :</u>	
- Appendektomie :	6
- Tonsillektomie :	3
- OP am Bewegungsapparat:	5
<u>Medikamenteneinnahme :</u>	
- Voltaren :	1
- Amitryptilin :	2
<u>Minderschwere Allergien :</u>	10
<u>Adipositas:</u>	
- leicht / mäßig :	7
- stark :	1
<u>Nikotinabusus:</u>	14

Tabelle 3: Übersicht der Anamnese in Bezug auf Vorerkrankungen, OP, Medikamente, Allergien, Adipositas und Nikotin (Mehrfachnennungen möglich)

2.3 Impfung, Blutentnahme und Serum-Antikörperkonzentration

Unmittelbar vor jeder Impfinjektion in den Musculus deltoideus wurden 10 ml Vollblut, zumeist aus der Cubitalvene des gegenseitigen Armes, in einem 10 ml Serumröhrchen entnommen. Nach Zwischenlagerung im Kühlschrank (plus 4⁰ C) erfolgte binnen 24 Stunden nach Entnahme die Serumgewinnung durch Zentrifugation. Das gewonnene Serum wurde anschließend bei minus 18⁰C tiefgefroren gelagert bis zur endgültigen Bestimmung der Konzentrationen der Antikörper gegen das Hepatitis-A-Antigen sowie die Hepatitis-B-Antigene.

Nach Auftauen des Serums erfolgte die standardisierte Antikörperbestimmung mittels eines in der Labormedizin etablierten ELISA–Testverfahrens (Smith-Kline-Beecham[®]) [80].

Die untere Nachweisgrenze für Hepatitis-B-Antikörper lag bei 1 IE/l. Die maximal ablesbare Konzentration der Anti-HBs–Antikörper betrug 1000 IE/l, worunter alle Werte > 1000 IE/l subsummiert wurden.

Die Bestimmung der Antikörper gegen HAV erfolgte anhand einer qualitativen Einteilung in „positiv“ (1) = Antikörper vorhanden und „negativ“ (0) = keine Antikörper vorhanden.

2.4 Abschätzung körperlicher Aktivität durch 3 Aktivitätsindizes

Als Ausgangsbasis für die Berechnungen in der Studie dient der objektive **Aktivitätsquotient nach Williams** (s. unten), der es erlaubt, den Kalorienverbrauch im normalen Tagesablauf und bei zusätzlich durchgeführten Aktivitäten wie z.B. Spaziergehen, Radfahren oder intensivem Fußballspielen zu quantifizieren.

Im einem zweiten Ansatz werden - in Anlehnung an die **Borg-Skala** (s. unten und S. 34-39) - die vom Probanden dokumentierten subjektiv empfundenen Intensitäten in der „Williams`sche Formel“ (s.Kap.2.4.1) als Gewichtungsfaktoren verwendet, um zu überprüfen, welchen Einfluss auf das Immunsystem die subjektiv empfundene Belastung im Vergleich zum objektiv errechneten Kalorienverbrauch zeigt.

Im dritten Versuch wird hieran anknüpfend „post hoc“ die Frage untersucht, inwieweit eine als „erschöpfend“ empfundene Aktivität, d.h. eine unter Umständen grenzwertig anaerobe Stoffwechselsituation, den positiven Effekten einer gemäßigten Aktivität u.U. sogar entgegenwirken kann.

2.4.1 Der objektive Aktivitätsquotient AQ_w nach Williams

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 7½ Monaten dokumentierten die Versuchsteilnehmer wöchentlich anhand eines vorgegebenen Fragebogens (siehe Kap.2.1, Abb.1) die Art, die Dauer und die subjektiv empfundene Intensität ihrer Belastung durch körperliche und sportliche Betätigungen.

Der Gesamtkalorienverbrauch eines Menschen setzt sich in Anlehnung an die Arbeit von Williams (1977) „Ernährung und Sport“ [60] zusammen aus dem Ruheumsatz (ca.70%), dem ernährungsbedingten Verbrauch (ca.7,5%) sowie einem leistungsbedingten Mehrverbrauch (ca.22,5%). Das Ausmaß körperlicher Aktivität kann danach von Williams unter Einbeziehung von Art und Dauer der unterschiedlichen Betätigungen in einen **Aktivitätsquotienten (AQ_w)** umgerechnet

werden. Dieser beschreibt den Energieumsatz pro Zeit und stellt somit eine Leistungsgröße dar.

Der Minimalverbrauch eines Menschen setzt sich zusammen aus dem Energieverbrauch im Schlaf (Faktor 0,9) und dem in Ruhe (Faktor 1,3). Zum Minimalverbrauch wird jedem Probanden ein körperlicher Mehrverbrauch für „sehr leichte körperliche Tätigkeiten“ (z.B. leichte Hausarbeit) für täglich 2 Stunden (Faktor 2,5) angerechnet. Dieser realistische Mehrverbrauch gilt für den „Stubenhocker“ und den Leistungssportler gleichermaßen. Der mit unserer korrigierten AQ_W -Formel berechnete minimale realistische AQ_W beträgt 1,275.

Alle zusätzlichen körperlichen Aktivitäten werden von Williams drei aufsteigenden Belastungsgruppen mit den Gewichtungsfaktoren 3, 5 und 7 zugeordnet. Diese „objektiven Energieumsatzfaktoren“ resultieren aus Erfahrungswerten bezogen auf den Gesamtkalorienverbrauch eines Menschen.

Neben vorgegebenen Sportarten wie Fußball, Basketball oder Golfen wurden zusätzlich einige von den Probanden genannte sportliche oder landwirtschaftliche Tätigkeiten, die bei Williams nicht explizit klassifiziert wurden, von uns den entsprechenden Schweregraden zugeordnet. So wurde neben offensichtlichen Unterschieden wie zum Beispiel zwischen Spaziergehen (Faktor 3) und Joggen (Faktor 5), auch zwischen unterschiedlichen Ausprägungen der einzelnen Sportarten wie zum Beispiel „lockerem Kicken“ beim Fußball (Faktor 5) und leistungsorientiertem Wettkampf-Fußball (Faktor 7) differenziert.

Die von Williams zur Berechnung seines Aktivitätsquotienten AQ_W vorgeschlagene Formel auf der Basis von 24 h lautet :

$$AQ_W (X, Y, Z) =$$

$$[7,5 \times 0,9 + 2 \times 2,5 + (14,5 - X - Y - Z) \times 1,3 + X \times 3 + Y \times 5 + Z \times 7] / 24$$

X = Stunden mit leichten Tätigkeiten pro Woche
 Y = Stunden mit mittelschweren Tätigkeiten pro Woche
 Z = Stunden mit schweren Tätigkeiten pro Woche

Hier wird deutlich, dass der Aktivitätsindex AQ_W als Quotient aus Arbeit und Stunde einen **Leistungs**-Index darstellt.

Da die Probanden im Verlauf der Studie ihre sportlichen Aktivitäten nicht pro Tag, sondern jeweils über eine Woche im Fragebogen dokumentierten, werden die fixen Stunden für Schlaf, Ruhezeit und leichte Arbeiten jeweils mit sieben multipliziert, wie das folgende Schema nochmals übersichtlich zeigt :

$AQ_W(X, Y, Z) =$	$[52,5$	$\times 0,9$	Schlafzeit	Gewichtsfaktor	0,9
			(7,5h x7d)		
	$+ (101,5$	$- X - Y - Z) \times 1,3$	Ruhezeit abzgl. Aktivitätszeiten	Gewichtsfaktor	1,3
			(14,5 x 7d - X - Y - Z)		
	$+ 14$	$\times 2,5$	Hausarbeitszeit	Gewichtsfaktor	2,5
			(2h x 7d)		
	<i>(+ Aktivitätszeiten X, Y, Z über eine Woche :)</i>				
	$+ X$	$\times 3$	Zeit bei leichter Belastung	Gewichtsfaktor	3
	$+ Y$	$\times 5$	Zeit bei mittlerer Belastung	Gewichtsfaktor	5
	$+ Z$	$\times 7]$	Zeit bei hoher Belastung	Gewichtsfaktor	7
	$/ 168$	Gesamtwochenstunden			

Tabelle 5: Berechnungsschema des Aktivitätsindex AQ_W nach Williams

Anschließend werden die über 4, 26 und 32 Wochen berechneten individuellen AQ_W -Werte mit den entsprechenden Titeranstiegen korreliert und - nach deskriptiver Einteilung in drei aufsteigende Aktivitätsgruppen - anhand der Titer-Mittelwerte verglichen.

2.4.2 Der Aktivitätsindex AQ_{INT} als Maß für die subjektiv wahrgenommene Intensität

In Anlehnung an die erstmals vor über 40 Jahren verwendete Borg-Skala dienen heute vielfältige „Ratings of perceived Exertion“ (RPE) der Erfassung einer individuellen, subjektiven Anstrengung. Diese subjektiv formulierte Intensität körperlicher Aktivität zeigt erwiesenermaßen eine große Übereinstimmung mit der tatsächlich geleisteten und objektiv messbaren Arbeit [55, 57, 59]. Die individuelle Verausgabung der Teilnehmer wurde im Fragebogen unserer Studie als **Intensität** der sportlichen Betätigung abgefragt.

Während der Aktivitätsquotient AQ_W nach Williams (siehe 2.4.1) ein rein objektives Maß bei der Betrachtung der durchschnittlich erbrachten Leistung darstellt, ist der im Folgenden von uns verwendete, indizierte Aktivitätsquotient AQ_{INT} ein auf subjektiver Einschätzung beruhendes Maß für die individuelle empfundene Anstrengung. Verwendet wird also im Wesentlichen die „Williams'sche Formel“, worin aber jetzt die fest vorgegebenen objektiven Gewichtungsfaktoren (s. 2.4.1) durch die vom Probanden dokumentierten, subjektiv empfundenen Intensität-Scores ersetzt werden. Um die Relation zu den im vorderen ersten Teil der Formel unverändert übernommenen Gewichtungen für Schlaf (0,9), für Ruhe (1,3) und für leichte Hausarbeit (2,5) beizubehalten, werden auch für die subjektiv als „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ empfundenen Intensitäten/Belastungen dieselben Scores zur Gewichtung verwendet.

Intensitäts-Scores der subjektiv empfundenen Belastung:

leicht	=	kaum belastet	Gewichtsfaktor 3
mittelschwer	=	noch nicht aus der Puste	Gewichtsfaktor 5
schwer	=	erschöpfend	Gewichtsfaktor 7

Anschließend werden die über 4, 26 und 32 Wochen berechneten individuellen AQ_{INT} -Werte - in Analogie zum AQ_W - mit den entsprechenden Titeranstiegen korreliert und nach deskriptiver Einteilung in drei aufsteigenden Aktivitätsgruppen anhand der Titer-Mittelwerte verglichen.

2.4.3 Untersuchung einer Hypothese: Haben individuell als „erschöpfend“ empfundene Aktivitäten einen besonderen Einfluss auf die Immunantwort?

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass starke körperliche Anstrengungen an der Schwelle zu anaerober Belastung, der sogenannten „Lactate-Threshold“, einen negativen Einfluss auf das Immunsystem haben können [4, 52, 81, 82].

Daher soll im dritten Teil dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit sich ein solcher Effekt u. U. auch bereits im Bereich alltäglicher Belastungen bzw. auch bereits im sogenannten Breitensport erkennen lässt.

2.4.4 Prozentualer Anteil der Stunden mit individuell als erschöpfend empfundener körperlicher Belastung : Q_{STD}

Zunächst wird für jeden einzelnen Probanden mit Hilfe seiner Angaben zur empfundenen Intensität der Belastung ein Quotient (Q_{STD}) aus Stunden mit „erschöpfender“ Aktivität und der Gesamtstundenzahl aller zusätzlichen körperlichen Aktivitäten berechnet.

$$Q_{STD} [\%] = \frac{\text{Stunden mit individuell „erschöpfender“ Belastung}}{\text{Gesamtstundenzahl der zusätzlichen körperlichen Aktivitäten}} \times 100$$

Dieser Quotient jedes Probanden wird mit seiner Immunantwort (Hbs-AK) nach 4, 26 und 32 Wochen korreliert, um den speziellen Einfluss von schwerer körperlicher Aktivität auf die Immunantwort zu untersuchen.

2.4.5 Modifikation des AQ_{INT} durch *negative* Gewichtung der vom Probanden als „erschöpfend“ empfundenen Aktivitäten: AQ_{EFF}

In diesem abschließenden Teil soll die Hypothese eines monotonen, d.h. unbeschränkt positiven Einflusses körperlicher Aktivität auf die Immunantwort im Bereich des sog. Breitensports statistisch eingehender hinterfragt werden.

Anstatt die Stunden, welche ein Proband subjektiv als „erschöpfend“ empfindet, im Aktivitätsindex AQ_{INT} mit der höchsten Gewichtung **+7** zu „belohnen“, werden sie versuchsweise **n e g a t i v** mit **-3** gewichtet, so dass die neuen Gewichtungsfaktoren für Stunden mit „geringer“, „mäßiger“ und „erschöpfender“ Intensität daher jetzt **3, 5, -3** lauten. Dies führt praktisch dazu, dass durch jede Stunde mit erschöpfender Belastung der eventuell positive Effekt einer Stunde mit „leichter“ Betätigung quasi wieder **aufgehoben wird** und umgekehrt.

Abschließend wird geprüft, ob der so modifizierte neue Index AQ_{Eff} eine deutlichere Korrelation mit der Immunantwort nach 4, 26 und 32 Wochen aufweist als die zuvor betrachteten AQ_W und AQ_{INT} .

2.5 Statistik

Die im Fragebogen erhobenen Daten wurden anhand von Tabellen und grafischen Darstellungen als Histogramme, Punktdiagramme und Mittelwertsverläufe wiedergegeben.

Soweit hinreichende Normalverteilung vorlag - ggf. nach entsprechender logarithmischer Transformation -, wurden Durchschnittswerte als arithmetische Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung der Einzelwerte (SD) bzw. Standardfehler des Mittelwerts (SEM) berechnet und dargestellt. In einigen Fällen fand auch der gegen Ausreißer robuste Medianwert Anwendung.

Die Abhängigkeit der nach 4, 26 und 32 Wochen gemessenen Titeranstiege von den dokumentierten körperlichen Aktivitäten bzw. subjektiv empfundenen Intensitäten wurde durch Verlaufskurven und Punktdiagramme grafisch dargestellt und anhand des Rang-Korrelations-Koeffizienten nach Spearman auf statistische Signifikanz überprüft.

Als generelles Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha = 5\%$, d.h. für eine zweiseitige Betrachtung, festgelegt. Bei dem explorativen Charakter der Studie erfolgten alle statistischen Tests deskriptiv, so dass auf eine α -Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplen Tests verzichtet wurde.

Da die Verteilungen der Hbs-Werte ebenso wie die der diversen Aktivitätsindizes sehr starke Abweichungen von einer NV aufweisen, die auch durch Transformation kaum zu beheben sind, erschien es auch fraglich, Regressionsgeraden zu berechnen [83] [84].

3 Ergebnisse

Grundlage für die folgenden Auswertungen bilden die 40 Probanden mit vollständiger Dokumentation ihrer Anti-HbS-AK-Werte und ihrer körperlichen Aktivitäten über die gesamte Studiendauer von 32 Wochen.

3.1 Antikörpertiter-Verläufe

3.1.1 Hepatitis A

Die zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nach 4, 26 und 32 Wochen abgenommenen Serumproben wurden auf gegen Hepatitis A gerichtete Antikörper (kurz: Anti-HAV-AK) untersucht. Sind Antikörper im Serum nachzuweisen, so wird die Probe als „Antikörper-positiv“ bezeichnet. Eine exaktere Titerhöhe wird nicht bestimmt. Abbildung 3 zeigt den Anteil der Versuchspersonen mit positiven Anti-HAV-Antikörpertitern in Prozent des Gesamtkollektivs zu den Beobachtungszeitpunkten nach 4 Wochen, nach 26 Wochen und nach 32 Wochen.

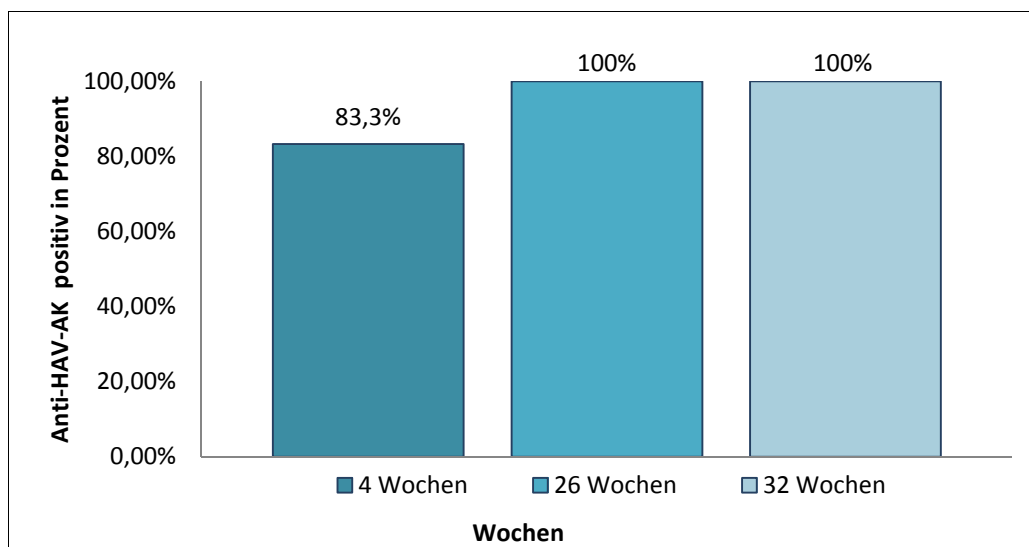


Abbildung 3: Positive Anti-HAV-Antikörpertiter in Prozent nach 4, 26 und 32 Wochen

Wie in der Grafik zu erkennen ist, zeigen sich bereits innerhalb des ersten Beobachtungszeitraumes von 4 Wochen mehr als 4/5 aller Probanden - unabhängig von der erbrachten Leistung - Anti-HAV-AK-positiv. Nach 26 Wochen ist das vollständige Kollektiv erfolgreich immunisiert.

3.1.2 Hepatitis B

In den nach 4, 26 und 32 Wochen abgenommenen Serumproben wurde jeweils die Konzentration von Antikörpern gegen Hepatitis-B-Oberflächen-Antigene bestimmt. Die so gewonnenen Antikörpertiter (Anti-HBs-AK) aller 40 Probanden, welche Werte zwischen 0 IE/l und max.1000 IE/l erreichen konnten, wurden gemittelt und gegen die Zeit aufgetragen. Die Abbildungen 4a und b und Tabelle 6 zeigen den individuellen Anstieg der Anti-HbS-Antikörper-Titer für die einzelnen Probanden sowie den Mittelwertsverlauf (MW \pm SEM) über 32 Wochen. Während 4 Wochen nach der ersten Impfung der durchschnittliche Titer lediglich bei 25 IU/l lag, stieg er bis zur 26. Woche etwa um das 19-fache auf einen durchschnittlichen Wert von 391 IU/l. Nach der 26. Woche zeigte sich ein deutlicher Boostereffekt der 3. Impfung im Anstieg des Anti-HBs-AK-Titers auf durchschnittlich 831 IU/l nach 32 Wochen.

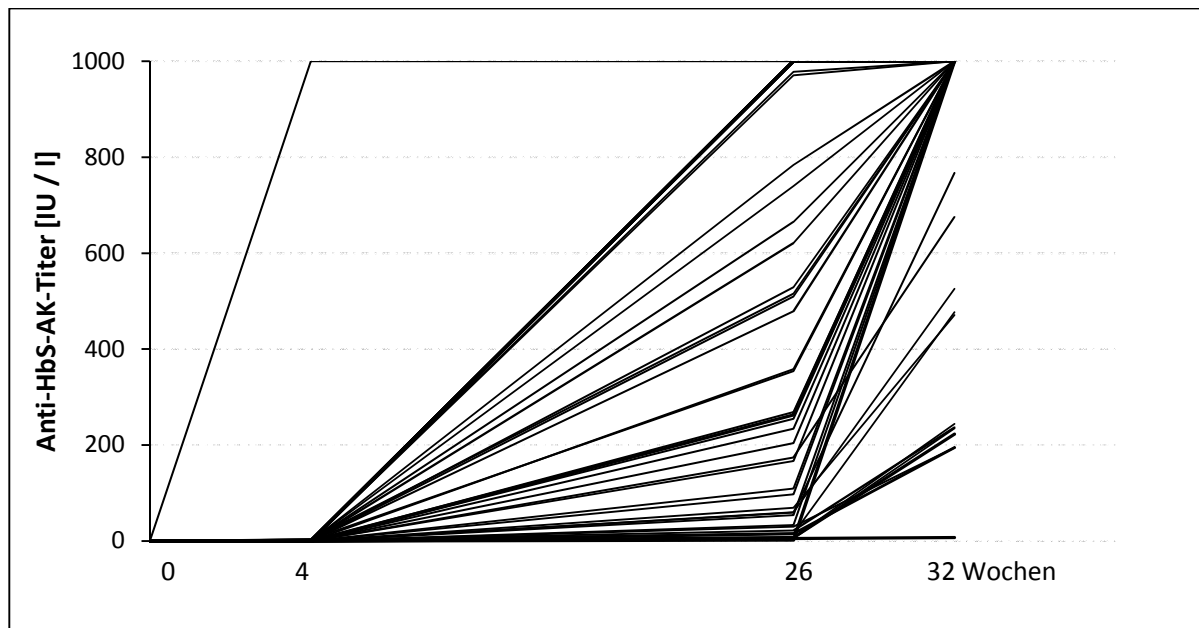


Abbildung 4a: Einzelverläufe der Anti-HbS-AK-Titerverläufe aller Probanden

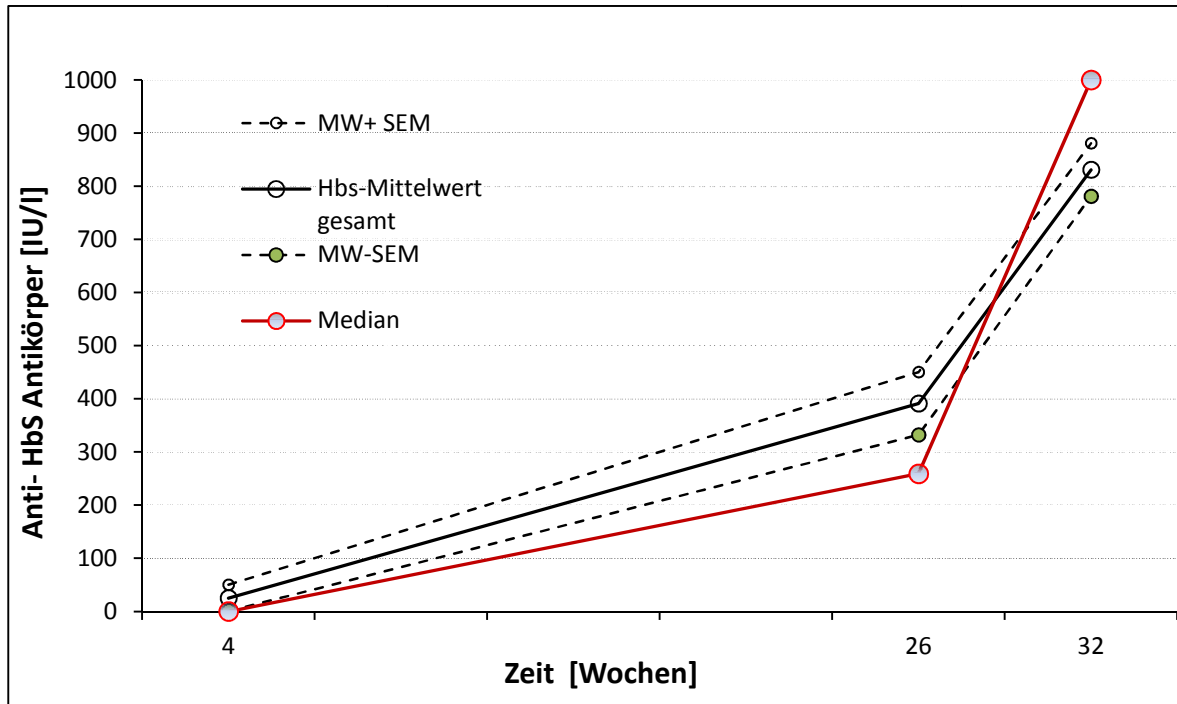


Abbildung 4b: Anstieg des Anti-HbS-Antikörpertiters im Einzelverlauf und als Mittelwert (MW±SEM) bzw. Median

Anti-HBs-AK-Titer nach	4 Wochen n = 40	26 Wochen n = 40	32 Wochen n = 40
Mittelwerte ± SEM	25,3 ± 24,9	391 ± 59	831 ± 50
Median	0	259	1000

Tabelle 6: durchschnittliche Anti-Hepatitis-B-Antikörperkonzentration (MW ± SEM) / Median (tabellarisch)

3.2 Der objektive Aktivitätsindex (AQ_W) nach Williams

3.2.1 Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_W

Im diesem Kapitel wird anhand unserer Erhebung als Erstes das von Williams eingeführte Maß für zusätzliche körperliche Aktivität AQ_W und sein Einfluss auf den Titerverlauf nach Impfung dargestellt.

Die nachfolgende Grafik (Abb.5) zeigt die Häufigkeiten der individuellen mittleren AQ_W über 32 Wochen im Kollektiv der 40 Probanden.

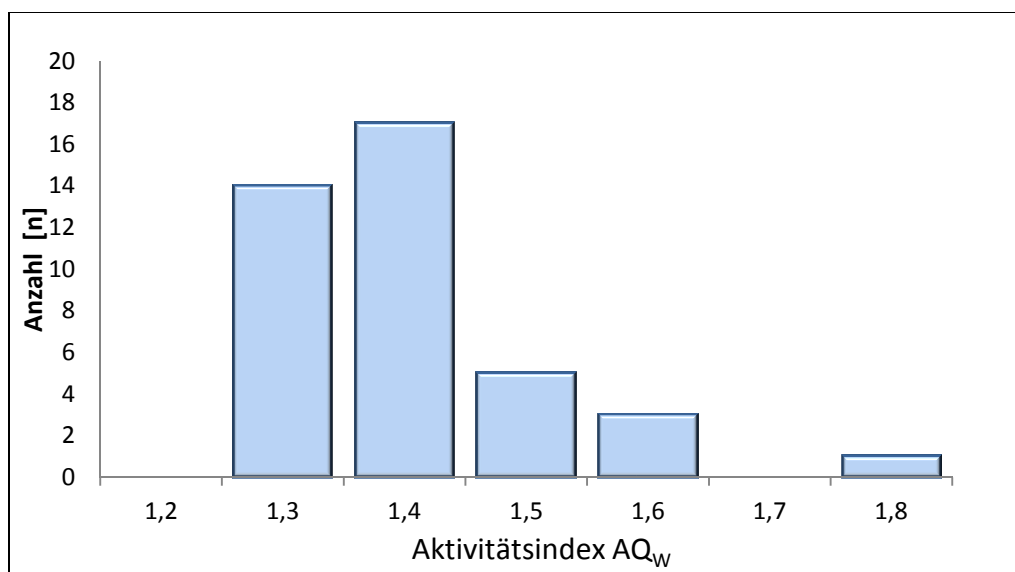
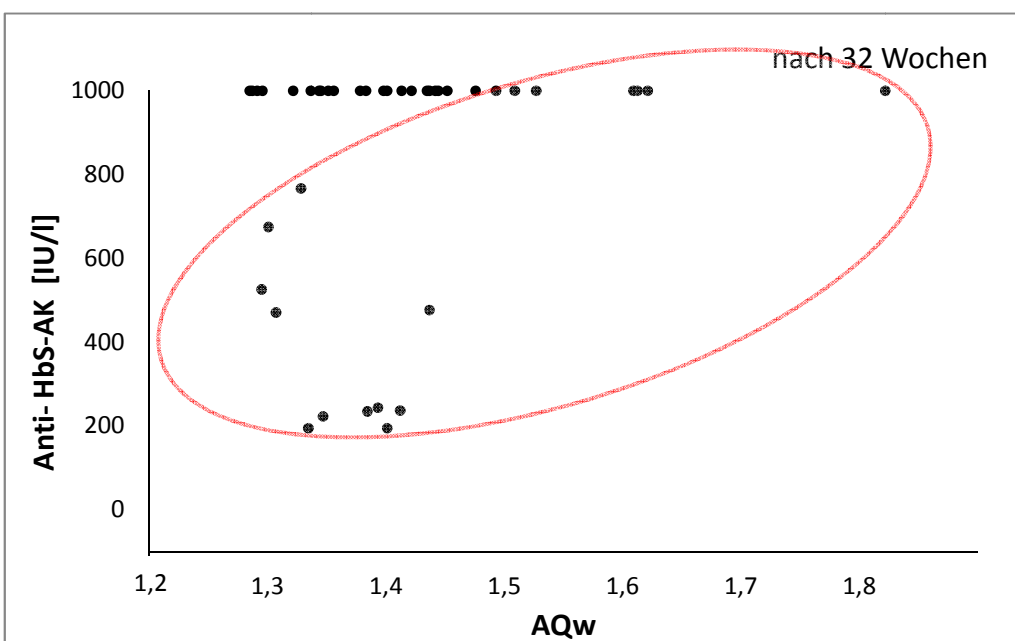
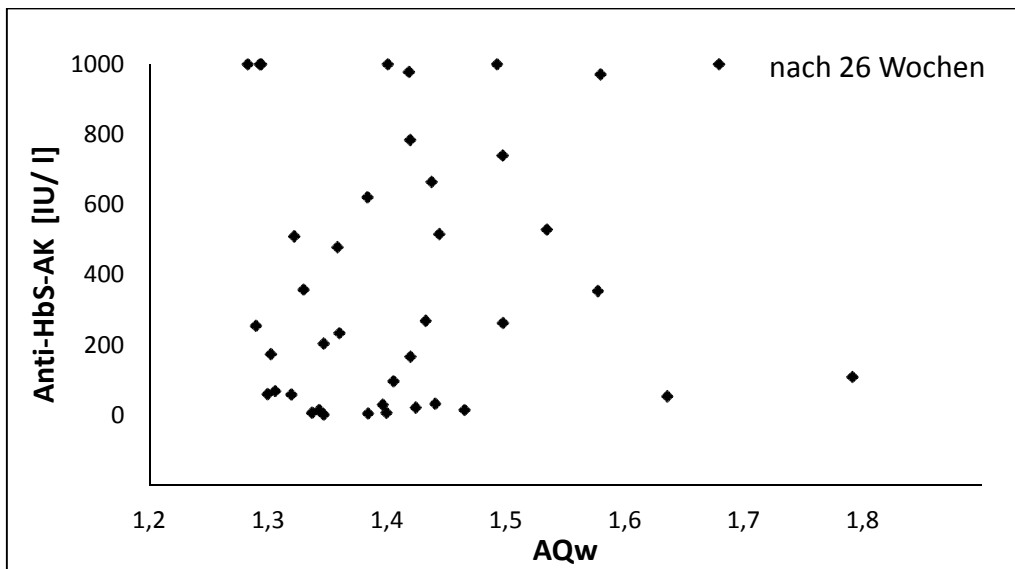
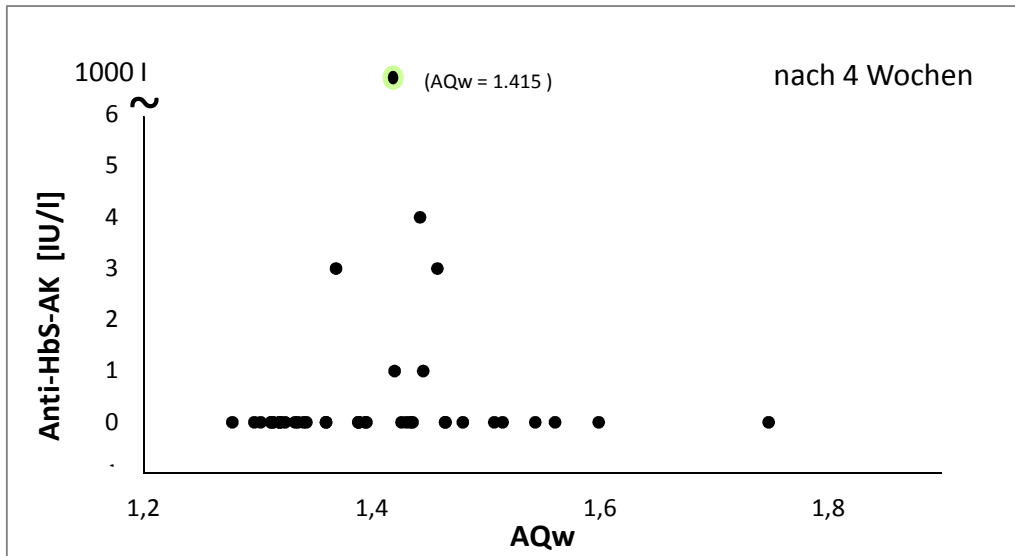


Abbildung 5: Häufigkeiten der individuellen mittleren AQ_W über 32 Wochen im Kollektiv der 40 Probanden

3.2.2 Abhängigkeit des Anti-HbS-AK Titeranstiegs vom Aktivitätsindex (AQ_W) nach Williams

Die folgenden drei Scatterplots (Abb. 6 a, b, c) zeigen die Anti-Hbs-AK Titerantwort in IU/l nach 4, 26 und 32 Wochen, aufgetragen gegen die bis zu diesem Zeitpunkt erbrachte mittlere körperliche Aktivität AQ_W nach Williams.



Abbildungen 6 a, b, c: Abhängigkeit der Anti-Hbs-AK Titeranstiege vom Aktivitäts-Index AQ_w nach 4, 26 und 32 Wochen

In der ersten Abbildung 6a der Anti-Hbs-AK Titer nach vier Wochen wurde die Skala auf 0 – 10 IU/l eingeschränkt, um die wenigen Probanden mit einem minimalen Respons von <10 IU/l darstellen zu können. Eine Abhängigkeit des Titeranstiegs von den bis dahin erbrachten Aktivitäten ist nicht zu erkennen ($r = 0,19$; $p = 0,25$).

Die zweite Abbildung 6b zeigt zwar nach 26 Wochen bereits deutliche Titeranstiege, diese weisen jedoch keinerlei Zusammenhang mit den körperlichen Aktivitäten auf ($r = 0,08$; $p = 0,61$).

In der dritten Abbildung 6c ist nach 32 Wochen erstmals eine positive Tendenz der Korrelation der Anti-Hbs-AK Titeranstiege mit den körperlichen Aktivitäten zu erkennen ($r = 0,26$; $p = 0,10$).

Tabelle 7 zeigt zusammengefasst nochmals die Rangkorrelationskoeffizienten der Anti-Hbs-AK Titeranstiege über die Zeit nach Spearman:

Rangkorrelation nach Spearman	nach 4 Wochen n = 40	nach 26 Wochen n = 40	nach 32 Wochen n = 40
Anti-Hbs-AK Titer vs. Aktivitätsindex AQ _w	$r = 0,19$ $p = 0,25$	$r = 0,08$ $p = 0,61$	$r = 0,26$ $p = 0,10$

Tabelle 7: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Anti-Hbs-AK Titeranstiegen nach 4, 26 und 32 Wochen mit den Aktivitätswerten (AQ_w) nach Williams

Die nur mäßige Korrelation des Aktivitätsmaßes AQ_w nach Williams mit dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg legt nahe, im folgenden Kapitel weiter zu untersuchen, inwieweit die vom Probanden subjektiv empfundene Intensität der Belastung ggf. einen deutlicheren Zusammenhang mit dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg aufweist.

3.3 Der Aktivitätsindex (AQ_{INT}) auf der Basis subjektiv eingeschätzter Intensitäten

3.3.1 Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_{INT}

In diesem Kapitel werden die in der Williams'schen Formel fest vorgegebenen Gewichtungsfaktoren für objektive Tätigkeitsmerkmale durch die vom Probanden subjektiv empfundenen und im Fragebogen dokumentierten Intensitäten ersetzt. Wie im Methodenteil bereits ausführlich dargestellt, werden dabei für „leichte“, „mittelschwere“ und als „schwer“ empfundene Tätigkeiten dieselben Gewichtungsfaktoren 3, 5 und 7 wie bei Williams verwendet.

Somit wird ein zu Williams analoger, modifizierter Aktivitäts- bzw. Intensitätsindex AQ_{INT} gleicher Größenordnung gebildet und im Folgenden dessen Zusammenhang mit der Höhe der Anti-Hbs-AK Titerantworten betrachtet.

Die nachfolgende Grafik (Abb.7) zeigt die Häufigkeitsverteilung der durchschnittlichen individuellen AQ_{INT} -Werte des Gesamtkollektivs über 32 Wochen, deren Verteilung im Vergleich zu denen der AQ_W -Werte (s.Abb.3) eine leichte Bimodalität bei 1.4 und 1.6 andeutet.

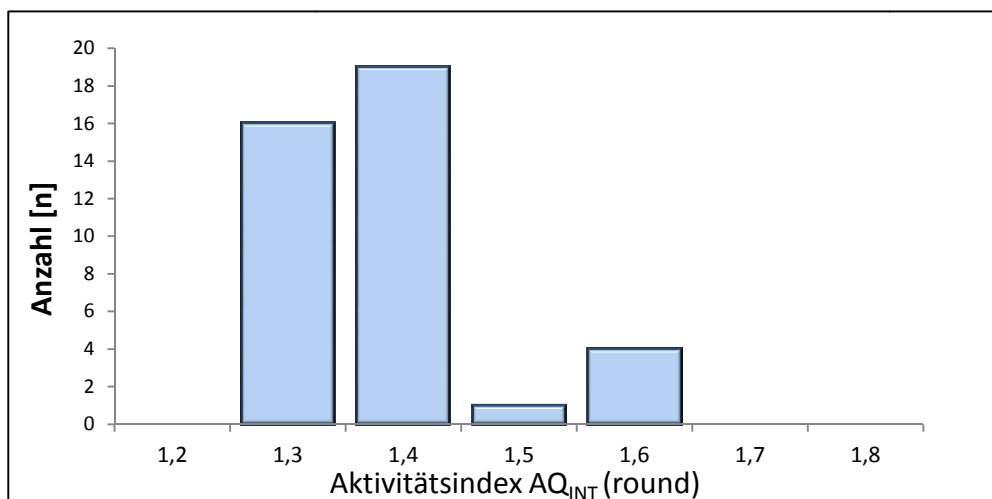


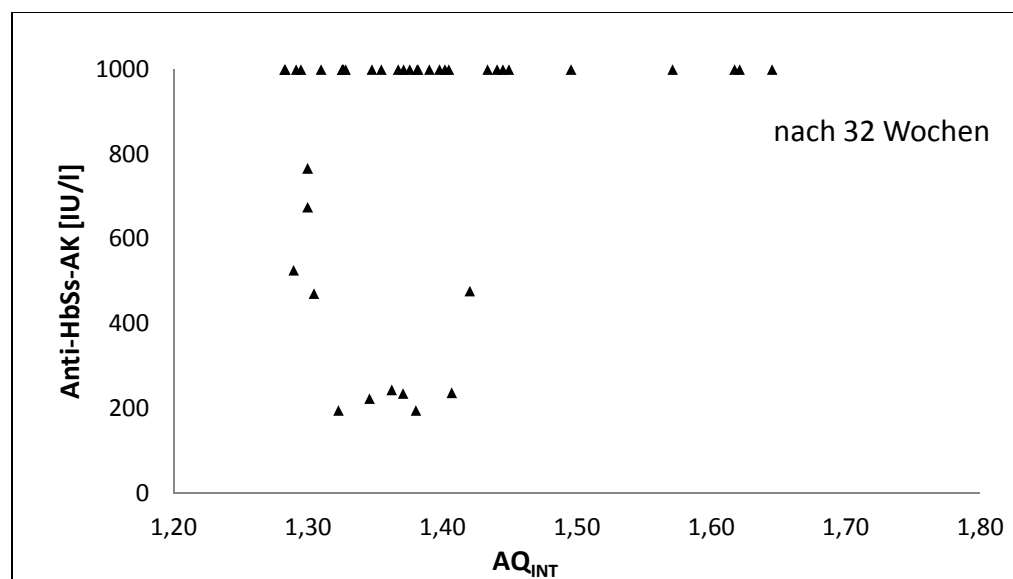
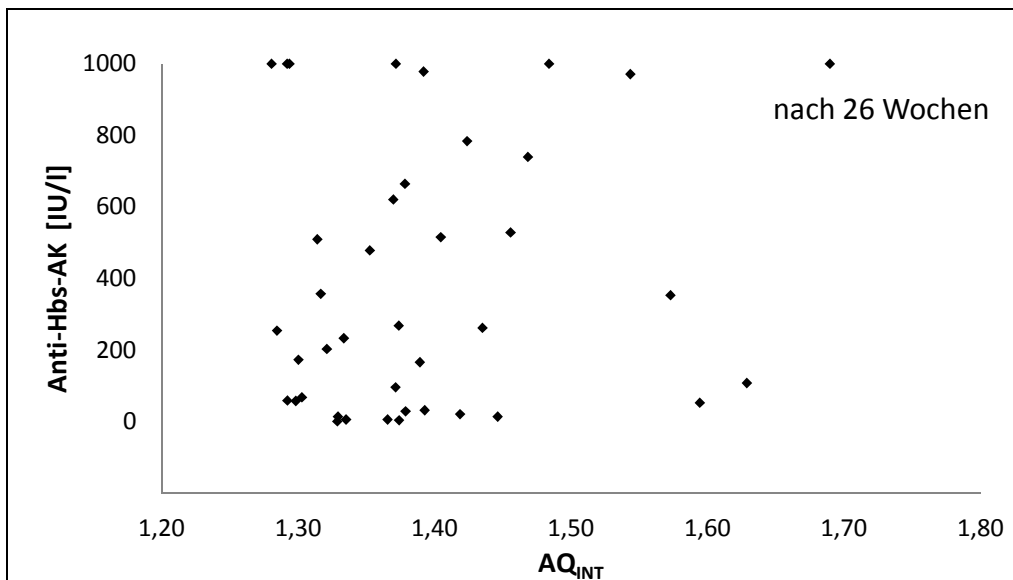
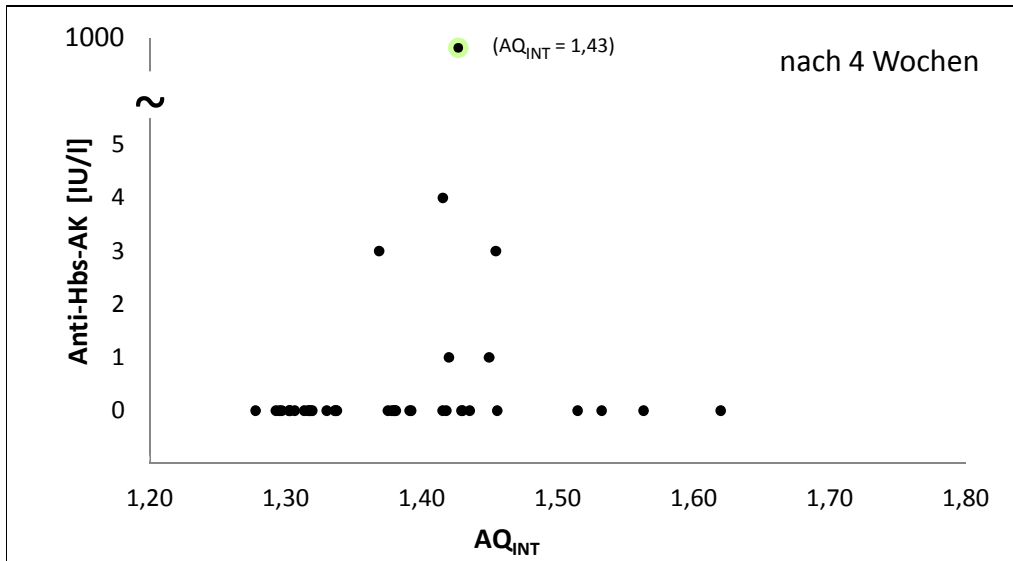
Abbildung 7: Häufigkeiten der individuellen mittleren AQ_{INT} über 32 Wochen im Kollektiv der 40 Probanden

Auch hier werden wiederum nur Datensätze mit vollständiger Dokumentation ausgewertet. Grundlage für die vorgenommene Einteilung bildeten 40 individuelle Mittelwerte über 32 Wochen.

3.3.2 Abhängigkeit des Anti-Hbs-AK Titeranstiegs vom „subjektiven“ Aktivitätsindex (AQ_{INT})

Anstelle der im Aktivitätsindex AQ_W objektiven, aber nur schematisch beschreibbaren Tätigkeitsmerkmale wurde - wie oben beschrieben - im AQ_{INT} die subjektiv empfundene Belastung als neuer Maßstab herangezogen. Es war zu erwarten, dass hierdurch die tatsächlich erbrachte Leistung besser zum Ausdruck kommen und eine deutlichere Korrelation mit den Anti-Hbs-AK Titeranstiegen erreicht würde.

Die folgenden Scatterplots (Abb. 8 a, b, c) des Anti-Hbs-AK Titers vs. AQ_{INT} weisen aber kaum erkennbare Unterschiede zu den Abbildungen 6 a, b, c der entsprechenden Plots von Anti-Hbs-AK versus AQ_W auf. Dementsprechend ist auch bei Bezugnahme auf die individuell empfundene Intensität einer Belastung keine wesentliche Verbesserung der Korrelation von körperlicher Aktivität mit der Titerantwort nach 4, 26 oder 32 Wochen festzustellen. Im Gegenteil hat sich die beim „objektiven“ AQ_W nach 32 Wochen gefundene statistische Tendenz einer positiven Korrelation ($r = 0.26$; $p = 0.10$) hier eher noch etwas abgeschwächt ($r = 0,23$; $p = 0,15$).



Abbildungen 8 a ,b, c: Abhängigkeit der Anti-Hbs-AK Titeranstiege vom Aktivitätsindex AQ_{INT} nach 4, 26 und 32 Wochen

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsrechnung:

Rangkorrelation nach Spearman	nach 4 Wochen n = 40	nach 26 Wochen n = 40	nach 32 Wochen n = 40
Anti-Hbs-AK Titer vs.	r = 0,30	r = 0,08	r = 0,23
Aktivitätsindex AQ _{INT}	p = 0,06	p = 0,62	p = 0,15

Tabelle 8: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Anti-Hbs-AK Titeranstiegen nach 4, 26 und 32 Wochen mit den „subjektiven“ Aktivitätswerten AQ_{INT}

Es stellte sich die Frage, weshalb der Index AQ_{INT} auf der Basis subjektiv empfundener Intensität der Belastung tendenziell eher noch schlechter mit der Immunantwort korreliert als der Index AQ_W nach Williams, der sich auf objektive Tätigkeitsmerkmale stützt?

Im folgenden Kapitel soll daher dieser Frage weiter nachgegangen werden, indem mit Hilfe der Intensitätsangaben für jeden Probanden der %-Anteil von Stunden mit höchster Intensität berechnet und mit der Immunantwort nach 4, 26 und 32 Wochen korreliert wird.

3.4 Spezieller Einfluss der vom Probanden subjektiv als „erschöpfend“ empfundenen körperlichen Aktivitäten auf die Immunantwort

Die bisherigen Ansätze zu Auswertungen des Einflusses von objektiv bzw. subjektiv empfundener körperlicher Belastung auf die Immunantwort nach Hepatitis-Impfung unterstellten, dass der Verlauf des Titeranstiegs nach Hepatitisimpfung mit zunehmender körperlicher Aktivität generell positiv beeinflusst wird.

Die vorangegangenen Ergebnisse haben aber keinen deutlichen Effekt in diese Richtung gezeigt, weder anhand des „objektiven“ AQ_W nach Williams noch anhand des AQ_{INT} auf der Basis von subjektiv empfundener Intensität.

Im Gegensatz zum Breitensport ist ein nachteiliger Effekt übermäßiger körperlicher Anstrengung mit passager immunsuppressiven Auswirkungen im Rahmen professionellen Extremsports anerkannt. Es gibt Hinweise in der Literatur, die einen

eher kontraproduktiven Einfluss von übermäßiger körperlicher Belastung auf das Immunsystem beschreiben [6, 81, 85].

Könnte es sein, dass sich dieser Effekt - auch im hier beobachteten Breitensport - bereits negativ bemerkbar macht und sich ebenfalls nachweisen lässt?

Im Folgenden wird daher zunächst für jeden Probanden der %-Anteil (Q_{STD}) der Stunden mit höchster Intensität nach 4, 26 und 32 Wochen berechnet.

3.4.1 Anteil der Stunden mit individuell „erschöpfender“ körperlicher Belastung (Q_{STD}) an der Gesamtaktivität jedes Probanden

Der Anteil der Stunden mit „erschöpfender“ Aktivität an der Gesamtstundenzahl aller zusätzlichen körperlichen Aktivitäten wurde im Methodikteil bereits definiert als:

$$Q_{STD} [\%] = \frac{\text{Stunden mit individuell „erschöpfender“ Belastung}}{\text{Gesamtstundenzahl der zusätzlichen körperlichen Aktivitäten}} \times 100$$

Dieser Quotient jedes Probanden wird im Folgenden mit seiner Anti-Hbs-Immunantwort nach 4, 26 und 32 Wochen korreliert, um den speziellen Einfluss von schwerer körperlicher Aktivität auf die Immunantwort näher zu untersuchen.

Die Abbildungen 9 a - c nach 4, 26 und 32 Wochen lassen im Kollektiv der 40 Probanden eine auffällig negative Abhängigkeit der Anti-Hbs-AK Titerantworten vom jeweiligen %-Anteil (Q_{STD}) der erschöpfender Aktivitäten erkennen. Auch der Verlauf nach 4 Wochen (Abb. 9 a) - mit bis dahin lediglich 6 Respondern und nur sehr geringen Anstiegen - deckt sich mit der Vermutung, dass mit zunehmender Zahl von Stunden übermäßiger körperlicher Anstrengungen die Immunreaktion in Form des Titeranstiegs systematisch abnehmen könnte ($r = - 0,82$; $p = 0,045$; $n = 6$).

Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Rangkorrelation in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der 6 Responder nach 4 Wochen:

Rangkorrelation nach Spearman	nach 4 Wochen		nach 26 Wochen	nach 32 Wochen
	n = 40 alle	n = 6 nur 6 Responder	n = 40	n = 40
Anti-Hbs-AK Titer vs. Q_{STD} (%-Anteil der Stunden mit „erschöpfenden“ Aktivitäten)	r = 0,24 p = 0,13	r = - 0,82 p = 0,045	r = - 0,38 p = 0,015	r = - 0,36 p = 0,022

Tabelle 9: Rangkorrelation der Gesamtgruppe und der 6 Responder

Um jedoch eine ggf. triviale Erklärung dieser Korrelationen auszuschließen, muss noch gezeigt werden, dass in unserem Kollektiv der %-Anteil (Q_{STD}) der Stunden mit übermäßiger Belastung mit zunehmender Gesamtstundenzahl statistisch gesehen annähernd konstant blieb. Unter der Hypothese, dass im Prinzip körperliche Aktivität die Immunantwort steigern kann, würde sich ansonsten der in unserem Datenmaterial gefundene negative Zusammenhang zwischen dem zunehmendem %-Anteil (Q_{STD}) erschöpfender Belastungen und der Immunantwort als eine sog. mittelbare bzw. Scheinkorrelation erklären lassen.

Die folgenden zwei Abbildungen machen aber deutlich, dass die Stunden mit übermäßigen Belastungen im Kollektiv mit der Gesamtstundenzahl signifikant proportional ansteigen ($r = 0,49$; $p = 0,001$) (Abb.10). Demzufolge wird umgekehrt aus der zweiten Abbildung 11 erkennbar, dass der %-Anteil der Stunden mit erschöpfender Belastung (Q_{STD}) für die Probanden von der Gesamtleistung im Wesentlichen unabhängig ist ($r = -0,05$; $p = 0,75$).

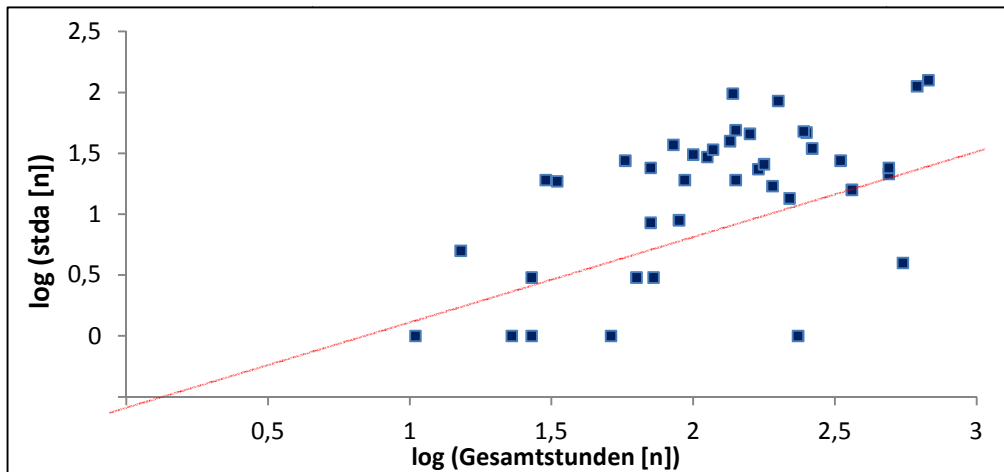


Abbildung 10: Gegenüberstellung der Stunden mit „erschöpfender“ Tätigkeit (stda) und der Gesamtstundenzahl (n = 40)

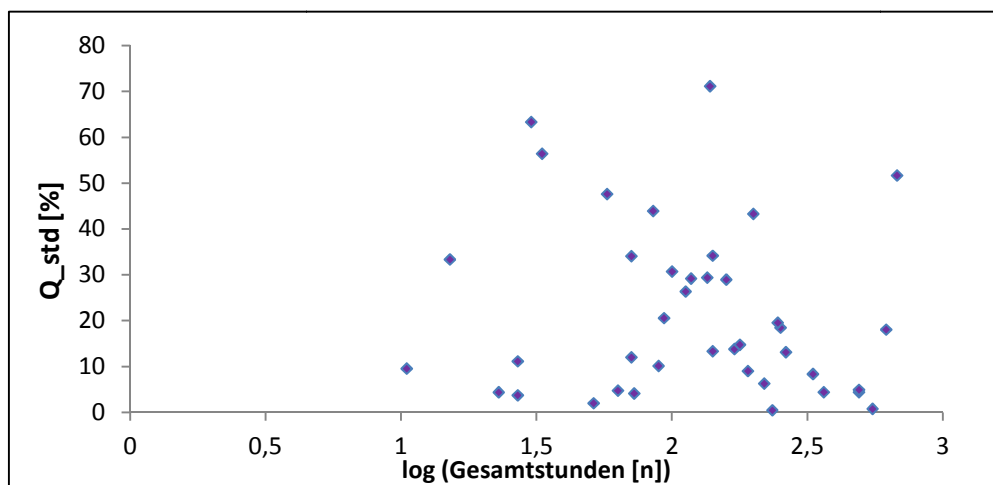


Abbildung 11: Gegenüberstellung vom %-Anteil von „erschöpfenden“ Stunden (Q_{std}) und der Gesamtstundenzahl (n = 40)

Die aus den Grafiken abzulesenden Ergebnisse dieser Abbildungen 10 und 11 bekräftigen deutlich die aus den Grafiken der Abbildungen 9 a, b und c abzuleitende Annahme, dass mit steigendem %-Anteil erschöpfend empfundener Belastungen (Q_{STD}) an der Gesamtaktivität ein zunehmend negativer Einfluss auf das Immunsystem verbunden sein kann.

Dieser Hypothese wird im folgenden Kapitel weiter nachgegangen.

3.5 Der Aktivitätsindex AQ_{EFF} mit negativer Gewichtung der Stunden mit übermäßiger körperlicher Aktivität

Die im vorangegangenen Abschnitt dargelegten Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass man nach Hepatitisimpfung nicht automatisch von einem aufsteigend monotonen, d.h. unbeschränkt positiven Einfluss körperlicher Aktivitäten auf die Immunantwort ausgehen darf.

Im Folgenden sollen daher die bei der Berechnung des AQ_{INT} mit übermäßiger, d.h. als erschöpfend empfundener Belastung noch als positiv gewerteten Stunden nun **negativ** gewichtet werden und anschließend soll überprüft werden, ob der so modifizierte Aktivitätsindex, der als effektiver Index AQ_{EFF} bezeichnet werden soll, eine verbesserte Korrelation zur Immunantwort zeigt.

3.5.1 Häufigkeitsverteilung des Aktivitätsindex AQ_{EFF}

Analog zur Auswertung der Aktivitätsindizes AQ_W und AQ_{INT} werden auch hier bei der Berechnung der AQ_{EFF} nur die 40 Datensätze mit vollständiger Dokumentation nach 32 Wochen ausgewertet.

Die nachfolgende Grafik (Abb.12) zeigt die Häufigkeiten der individuellen mittleren AQ_{eff} über 32 Wochen im Kollektiv der 40 Probanden.

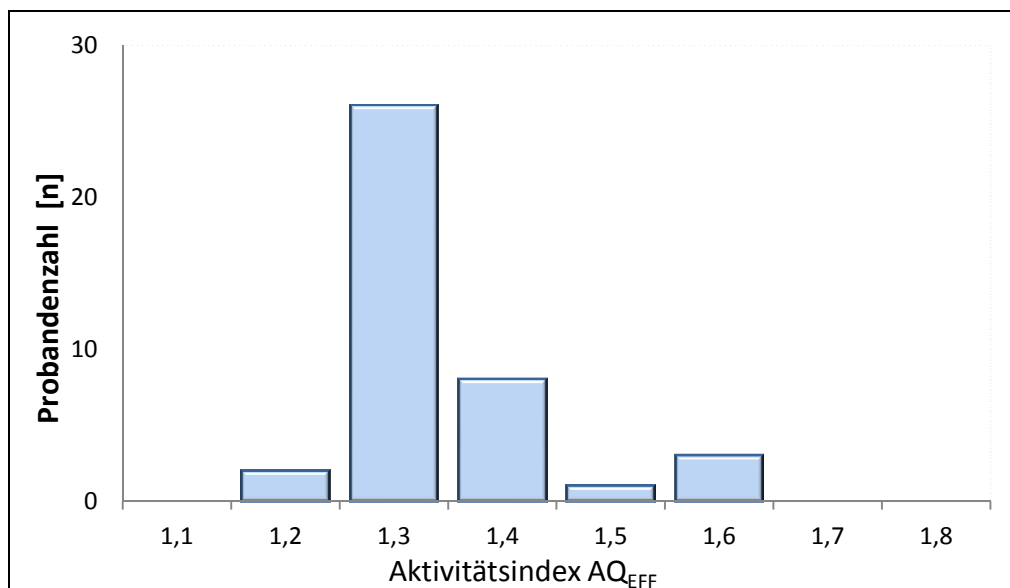
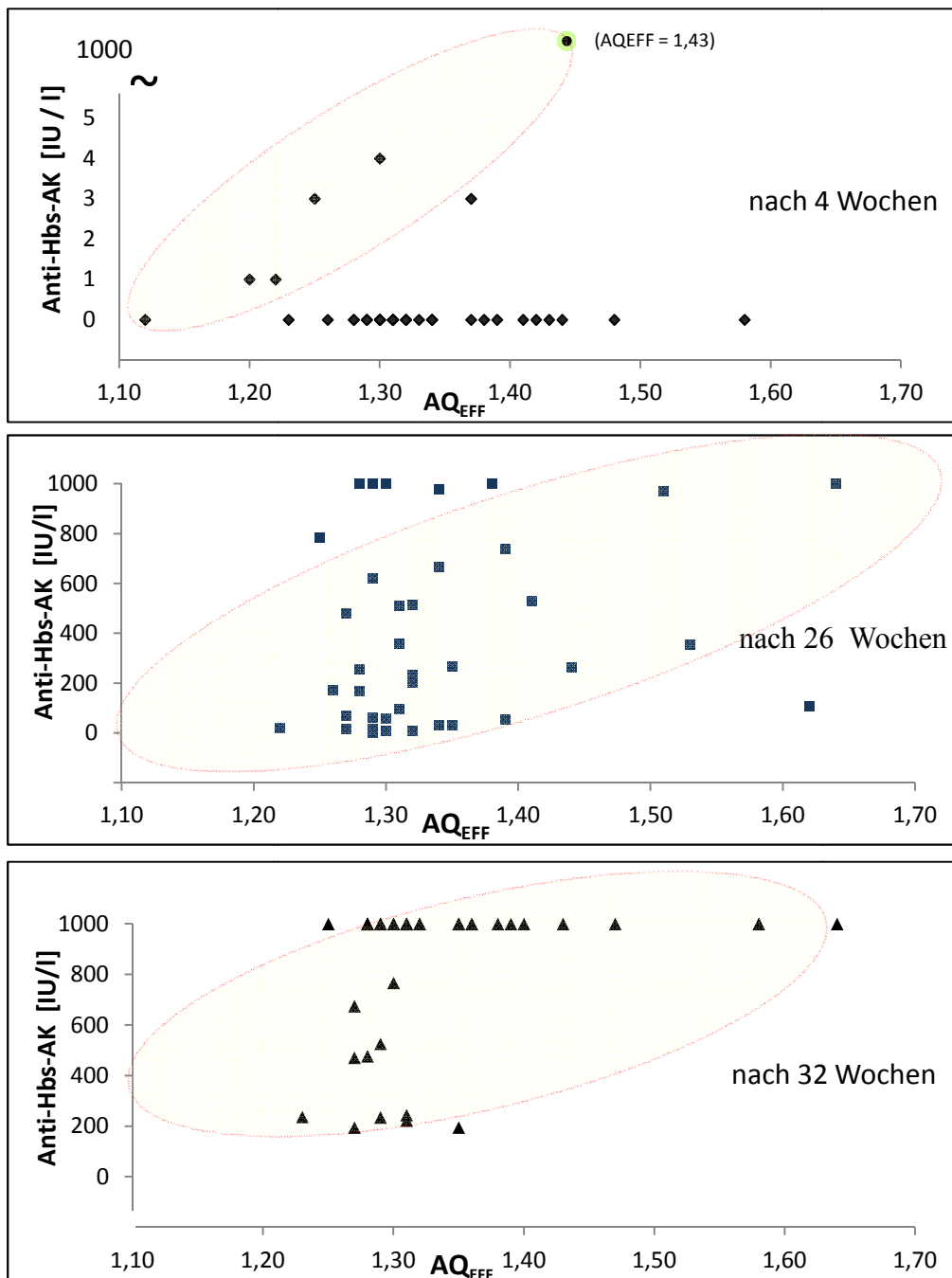


Abbildung 12: Häufigkeiten der individuellen mittleren AQ_{EFF} über 32 Wochen im gesamten Probandenkollektiv ($n = 40$) (round)

3.5.2 Abhängigkeit des Anti-Hbs-AK Titers vom Aktivitätsindex AQ_{EFF}

Wie nach den Ergebnissen der Betrachtung des Einflusses erschöpfender Aktivitäten auf die Anti-Hbs-AK Titerantwort zu erwarten war (Kapitel 3.4), lassen die folgenden Abbildungen 13 a, b, c bereits graphisch eine deutlich verbesserte Korrelation der Titerantworten mit dem Aktivitätsindex erkennen, nachdem die Stunden mit höchster Belastung entsprechend der Hypothese *negativ* in die Aktivitätsbilanz des AQ_{EFF} eingeflossen sind.



Abbildungen 13 a ,b, c: Abhängigkeit der Anti-Hbs-AK Titeranstiege vom Aktivitätsindex AQ_{EFF} nach 4, 26 und 32 Wochen

Die folgende Tabelle 11 der Korrelationskoeffizienten nach Spearman gibt den deutlich verbesserten Zusammenhang zwischen dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg und dem Aktivitätsindex AQ_{EFF} wieder.

Auch hier wird der Verlauf von insgesamt 6 Respondern nach 4 Wochen wieder gesondert ausgewiesen.

Rangkorrelation nach Spearman	nach 4 Wochen (n=40)		nach 26 Wochen (n=40)	nach 32 Wochen (n=40)
	alle	nur 6 Responder		
Anti-Hbs-AK Titer vs. Aktivitätsindex AQ_{eff}	r = -0,15 p = 0,36	r = 0,88 p = 0,02	r = 0,25 p = 0,12	r = 0,40 p = 0,01

Tabelle 11: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Anti-Hbs-AK Titeranstiegen und dem Aktivitätsindex AQ_{eff} in der Gesamtgruppe und den 6 Respondern nach 4, 26 und 32 Wochen

Diese Ergebnisse bestärken nochmals die im Kapitel 3.4 geäußerte Vermutung, dass zunehmende körperliche Aktivitäten nicht generell und unbeschränkt positiv auf das Immunsystem wirken müssen, sondern im Bereich von grenzwertig anaeroben Stoffwechselsituationen durchaus auch kontraproduktiv sein könnten.

Da bei der Berechnung der Aktivitätsindizes AQ_W und AQ_{INT} im Gegensatz zu AQ_{EFF} noch von einem unbeschränkt positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die Immunantwort ausgegangen wurde, könnte dieses Ergebnis jetzt durchaus eine plausible Erklärung für die unbefriedigenden Korrelationen mit dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg sein.

Hierauf soll in der Diskussion noch ausführlicher eingegangen werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Versuchspersonen

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Männer zwischen 18 u. 35 Jahren untersucht. Der Grund für die Beschränkung auf dieses Kollektiv ist in einer primär nicht geplanten, sukzessiven Reduktion des Probandenkollektivs zu sehen. Liberale Teilnahme Kriterien übertrugen sich offensichtlich auch auf die Bereitschaft zur Dokumentation. Einige wenige unvollständige Datensätze konnten bei eindeutiger Erkennbarkeit eines über die Zeit konstanten Aktivitätsniveaus über 2, maximal 3 Wochen interpoliert werden. Fälle mit längeren Trainingspausen wurden verworfen.

Ein Ausschluss der weiblichen Teilnehmer war zwar zunächst nicht geplant, doch nach Sondierung der Datensätze und Herausfiltern der unvollständigen oder fehlerhaften Daten stellte sich heraus, dass das verbliebene weibliche Kollektiv sehr inhomogen (z.B. bezüglich des Alters) war und deshalb für eine repräsentative Aussage zu klein erschien [86]. Übrig blieb das oben genannte deutlich reduzierte, aber mit einer Teilnehmerzahl von n=40 am Beobachtungsendpunkt noch ausreichend große Kollektiv.

Angaben zum Effekt körperlicher Aktivität auf das Immunsystem in Form von Schwellenwerten sind bisher nicht weiter erforscht. Ein Ziel dieser Studie war es, mögliche Schwellenwerte zu erkennen und ggf. näherungsweise einzugrenzen. Die Bildung einer Kontrollgruppe erschien vom Studienansatz her nicht realisierbar bzw. unsinnig. Die Analyse der Aktivitätsniveaus der Probanden zeigte eine hinreichende Konstanz über die Zeit, so dass statistische Vergleiche im Hinblick auf Unterschiede des Anti-Hbs-AK Titeranstiegs erlaubt waren.

4.1.2 Impfung /Bestimmung der Serum-Antikörperkonzentration

In dieser Studie wurde systematisch der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Bildung von Antikörpern gegen Hepatitis A (Anti-HAV-AK) und Hepatitis B (Anti-Hbs-AK) nach Impfung untersucht. Das durchgeführte Impfschema erfolgte genau nach

Herstellerangaben; eine in den durchgeführten Intervallen vorgenommene Auffrischung hat sich als Standard durchgesetzt [87]. Der Impfstoff Twinrix[®] ist als Kombinationsimpfstoff bereits eingehend analysiert und in seiner Wirksamkeit gegenüber monovalenten Einzelimpfstoffen bestätigt [64, 88]. Die Bestimmung der Antikörperkonzentrationen erfolgte mittels des ELISA- Verfahrens. Dieses ist in der heutigen Labormedizin als Standardverfahren etabliert [80].

Mit der Impfung wurden simultan 2 voneinander unabhängige definierte, psychisch unbeeinflussbare Reize gesetzt, die für alle Versuchspersonen gleich waren.

Alle Versuchspersonen bekamen unter gleichen Bedingungen dieselbe Menge der beiden Antigene injiziert. Die Reaktion des Körpers auf diese definierte Menge Antigen war durch Messung der Serumkonzentration der spezifischen Anti-HAV-AK und Anti-Hbs-AK , die ausschließlich gegen das verabreichte Antigen gerichtet sind, sicher überprüfbar. Auch fand im Beobachtungszeitraum bei den Versuchspersonen kein weiterer Kontakt mit den spezifischen Antigenen statt. So konnte sicher ausgeschlossen werden, dass unterschiedliche Titerantworten durch möglicherweise zusätzlich aufgenommene Hepatitis-Antigenmengen bedingt wurden. In der Sportimmunologie findet man in der Literatur nur wenige Untersuchungen über den Einfluss körperlicher Betätigung auf die Immunantwort nach definierter Antigenexposition. Zum Beispiel konnte H. Krause positive Auswirkungen aeroben Ausdauertrainings auf die spezifische humorale Immunantwort nach einmaliger Impfung gegen Tetanus und Diphtherie nachweisen [57, 63, 89, 90].

4.1.3 Antikörperbestimmung zur Einschätzung immunologischer Reaktionen

Die Messung, Analyse und Interpretation immunologischer Reaktionen auf sportliche Aktivität war und ist auf Grund multipel einflussnehmender Faktoren im Gesamtorganismus weiterhin ein komplexes Unterfangen. Neue Messmethoden und vereinfachte Analysen erleichtern die Arbeit zwar deutlich und gentechnische Verfahren bieten völlig neue Perspektiven: eine eindeutige Interpretation ist jedoch nicht immer ganz einfach.

Die Messung zellulärer Bestandteile wie Leukozyten, Lymphozyten und deren Subpopulation bietet die Möglichkeit, Veränderungen des Immunsystems auf

körperliche Beanspruchungen zu bestimmen. Veränderungen absoluter und prozentualer Zellzahlen treten akut während oder im Anschluss an eine körperliche Beanspruchung auf. Die Ausprägung korpuskulärer Alterationen ist abhängig von der Dauer und der Intensität der Tätigkeit [91]. Der individuelle Trainingszustand ist ebenfalls von Bedeutung [29, 92, 93].

Aber auch die Messung von zellulären Botenstoffen und Hormonen im Serum beinhaltet strukturelle und logistische Problematiken. Vielfältige Einflussgrößen erschweren es - insbesondere in Untersuchungen größeren Umfangs - aussagekräftige und reproduzierbare Ergebnisse zu gewinnen. Unter anderem müssen zum Beispiel streng standardisierte Abnahmekautelen eingehalten werden. Relativ einfach hingegen ist die Interpretation eines im Blut gefundenen Immunglobulins wie z.B. IgG oder IgM. Seine Anwesenheit ist ein eindeutiger Indikator für die Ausprägung einer Immunantwort in Folge einer entsprechenden Stimulation. Sämtliche gebildeten AK finden sich im Blut (Ausnahme IgA). Im Gefolge einer Impfung spiegeln sie ein exaktes Abbild der immunologischen Aktivierung wider.

Eine allein quantitative Messung der einzelnen „ungerichteten“ Immunglobuline zur Beurteilung einer Immunmodulation war in der Vergangenheit wenig erfolgreich [94]. In der Literatur liegen bis heute nur relativ wenige Studien vor, die zur Messung reaktiver Veränderungen des Immunsystems auf körperliche Aktivität Antikörpertiter verwenden [57, 63, 65, 86]. Ein Grund hierfür ist sicherlich die Notwendigkeit eines zuvor gesetzten spezifischen Antigen-Stimulus, welcher einen Vergleich der Immunreaktionen erst ermöglicht. Eine quantitative Bestimmung aller Antikörper einer Klasse lässt über den Aktivierungszustand des Immunsystems nur Vermutungen zu, da einzelne Fremdkörperreaktionen in der Gesamtheit aller parallel ablaufenden Reaktionen verschwinden.

Die Messung von AK-Titern ermöglicht es jedoch, eine spezifische Reaktion auf einen zuvor gesetzten Stimulus sowohl quantitativ als auch qualitativ zu erfassen.

Die in dieser Studie durchgeführte Impfung mit dem Hepatitisimpfstoff Twinrix® erlaubt die Korrelation einer gezielten Immunreaktion zu sportlicher Leistung quantitativ und weitgehend ohne verfälschende Nebeneinflüsse.

4.1.4 Körperliche Aktivitäten und sportliche Belastung

In dieser Studie wurde vorab - auch wegen der ansonsten erforderlichen hohen Teilnehmerzahl - auf eine Schichtung des Probandenkollektivs und auf eine Kontrollgruppe verzichtet. Aktivitätsbezogene Voraussetzungen der Teilnehmer wurden ebenfalls nicht gefordert. Es wurde kein einheitlicher Trainingsplan erstellt. Jeder Teilnehmer dokumentierte stattdessen sämtliche über den Beobachtungszeitraum durchgeführten Aktivitäten sowohl in ihrer Dauer, in ihrer Art als auch in ihrer Ausprägung i.S. der subjektiv empfundenen Anstrengung (Intensität/Belastung). Eine gewisse unbewusste Verfälschung und Unschärfe, hervorgerufen durch beispielsweise retrospektive Dokumentation, ist sicherlich nicht zu negieren, sollte sich aber in Ihrem Effekt über den Gesamtbeobachtungszeitraum relativieren. Unabhängig von vorgegebenen Trainingseinheiten oder Trainingszuständen flossen alle geleisteten Aktivitäten in die Betrachtung mit ein. Eine durch den Probanden verursachte, unbewusste, aber systematische Verfälschung durch Antworten i.S. einer positiven Erwartungshaltung seitens des Untersuchers erscheint bei Fehlen „richtiger“ oder „falscher“ Antworten minimiert.

4.1.5 Der Aktivitätsquotient AQ_W und die subjektive Einschätzung AQ_{INT}

Die Mehrzahl aller Studien wurde bisher an ausgewählten Probandenkollektiven durchgeführt. Diese waren in der Regel Leistungssportler mit umfangreichem Trainingspensum. Seltener stand ein ausschließlich gemäßigtes, aerobes Trainingsspektrum im Fokus. Die Aktivitätsspanne reichte von aktiven Yogaübungen bis zu Hochleistungs-Zirkeltraining [57, 86]. Verglichen wurde zumeist eine aktive Beobachtungsgruppe mit einer inaktiven Kontrollgruppe [10]. Eine Erfassung und Miteinbeziehung der zusätzlich zum „festen Programm“ durchgeführten Aktivitäten fand bisher in Studien jedoch nicht statt.

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, ein möglichst repräsentatives Abbild der alltäglichen Belastungssituation zu schaffen. Genau deshalb wurde auf die Vorgabe eines festen Pensums verzichtet. Die Schwierigkeit dabei bestand in erster Linie darin, eine akzeptable Gewichtung geleisteter Aktivitäten wie zum Beispiel Golf und Fußball zu schaffen. Eine Möglichkeit stellt die Abschätzung des täglichen Energieumsatzes bzw. des Kalorienverbrauches dar. Durch die Berechnung eines

objektiven Leistungsmaßes bietet der Williams'sche Ansatz mit dem AQ (hier: AQ_W) eben diese Möglichkeit, hier quasi Äpfel mit Birnen vergleichen zu dürfen.

Auch körperliche Beanspruchungen im Sinne „allgemeiner Aktivität“, wie sie jeder Mensch im alltäglichen Leben leistet, blieben bislang unberücksichtigt. Auswirkungen sportlicher „Extra-Leistung“ auf das Immunsystem sind unstrittig gut zu quantifizieren. Auswirkungen „allgemeiner Aktivität“ erscheinen hingegen deutlich schwerer messbar, wenngleich ebenfalls akzeptiert. Ihre Miterfassung ermöglicht jedoch eine eingehendere Differenzierung zwischen „wirklichen Stubenhockern“ und lediglich „unsportlichen Individuen“. Über einen objektiven Aktivitätsquotienten können im AQ_W auch geringere „Extra-Belastungen“ wie alltägliche Hausarbeit miterfasst werden.

Die dokumentierten Aktivitäten und Sportarten wurden in unterschiedliche Belastungsgrade eingeteilt. Die Eingruppierung erfolgte zur Bestimmung des Multiplikationsfaktors des Ruheumsatzes (MdR) in Anlehnung an „M.H.Williams – Ernährung, Sport und Fitness“ [95, 96]. Die Berechnung des kalorienbezogenen Aktivitätsquotienten AQ_W ermöglicht so eine objektive Einordnung der erbrachten täglichen Leistung zum minimal möglichen Grundumsatz.

Die Stärke des objektiven AQ_W ist gleichfalls auch seine Schwäche. So erfolgt die Bewertung der dokumentierten Aktivität schematisiert z.B. nach genannten Sportarten. Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass die gleiche Tätigkeit möglicherweise mit unterschiedlicher Intensität ausgeführt werden kann. So steht außer Frage, dass ein Fußball-Torhüter sicherlich binnen 90 Minuten nicht notwendigerweise den gleichen Kalorienverbrauch wie ein Mittelfeldspieler aufweist.

Bei der Berechnung des AQ_{INT} werden die Aktivitäten jetzt nach Angabe des subjektiven Empfindens klassifiziert. Die Gewichtung der subjektiven Einschätzung „leichter“, „mittelschwerer“ und „schwerer“ Tätigkeit erfolgt aber auch entsprechend der beim objektiven AQ_W bei Williams vorgegebenen Faktoren 3, 5 und 7. Die subjektive Einschätzung der individuellen Belastungsempfindung wich erwartungsgemäß häufig von der objektiven Bewertung einer Tätigkeit ab. Die Einschätzung gleicher Aktivitäten wird demnach je nach Probanden unterschiedlich empfunden. Eine objektiv mittelschwere Tätigkeit wird vom Einen als leicht, vom Anderen als schwer eingestuft. Trotz der individuellen Unterschiede fand eine

Überbewertung leichter körperlicher Aktivitäten in keinem Fall statt, z.B. wurde Spaziergehen nie als subjektiv erschöpfend bezeichnet.

Eine Trennung von aerobem und anaerobem Sportverhalten wurde bislang nur in sehr geringem Umfang bei Leistungssportlern vorgenommen. Aufgrund des erhöhten zeitlichen und technischen Aufwandes beschränkten sich die Studien auf einen zumeist kurzen Beobachtungszeitraum. Gemessene Parameter waren neben der Herzfrequenz auch die Bestimmung des VO_2 zum VO_{2max} [9]. Ein forciertes, anaerobes Trainingspensum/Trainingsschema von Leistungssportlern entspricht ebenso wenig dem allgemeinen Bevölkerungsdurchschnitt wie ein rein aerobes. Eine gemischt aerobe-anaerobe Belastungssituation entspricht dagegen dem Breitensportler wohl eher. Das in dieser Studie dokumentierte Aktivitätsspektrum schloss körperliche Belastungen jeglicher Art mit ein. Das Probandenkollektiv reichte vom Stubenhocker ohne sportliche Ambition bis hin zum Amateur-Leistungssportler und erscheint ausreichend repräsentativ.

4.1.6 Der immunologisch „effektive Aktivitätsquotient“ AQ_{EFF}

Die subjektiven Einschätzungen der geleisteten Aktivitäten dienten der Berechnung des hier neu eingeführten subjektiven Aktivitätsquotienten AQ_{INT} . Dieser sollte eine realistischere Einschätzung der eigentlichen Belastung des Organismus durch sportliche Aktivität ermöglichen.

Wie bereits im Methodenteil (Kap. 2.4.2) erläutert wurde, zeigen Ratings of Perceived Exertion (RPE) erwiesenermaßen auch an der Grenze des subjektiven VO_{2max} , der Schwelle zum anaeroben Stoffwechsel, eine hohe Validität. Diese ist zudem unabhängig vom individuellen Trainingszustand [96-100].

So bot sich außer der Berechnung des AQ_{INT} (siehe Kap. 3.3) auch die Möglichkeit, den subjektiv als „erschöpfend“ empfundenen Anteil am Gesamtpensum (siehe auch Kap. 3.4.1) zu ermitteln. Dieser Anteil erschöpfender Tätigkeit am Gesamtpensum ist erstaunlicherweise deutlich negativ korreliert mit der Titerantwort. Diese Korrelation stärkt die Vermutung, dass übermäßige sportliche Aktivität auch im Bereich des Breitensports schon negativen Einfluss auf die spezifische Immunantwort haben könnte.

Unter dieser Annahme stellt die Berechnung des AQ_{EFF} den Versuch dar, die negativen Auswirkungen erschöpfender Aktivität zu erkennen und Ihren

Gesamteffekt entsprechend einzuordnen und zu gewichten. Die statistisch deutliche Korrelation zeigt, dass durch eine negative Gewichtung der als „erschöpfend“ empfundenen Tätigkeiten mit -3 anstelle von +7 die prognostische Aussagefähigkeit zum AK-Titer deutlicher zum Ausdruck kommt und sich somit eine deutlich verbesserte Korrelation mit dem resultierenden AK-Titer ergibt ($p < 0,01$).

Diese auf den ersten Blick willkürliche Korrektur des Gewichtungsfaktors erweist sich zum einen durch die hohe Korrelation des Anteils erschöpfender Tätigkeit zur Titerantwort gerechtfertigt, zum anderen finden sich bereits Studien, welche die Vermutung negativer Auswirkungen sportlicher Verausgabung untermauern.

Bereits 1994 äußerte Shepard den Verdacht nachteiliger Auswirkungen verausgabender Anstrengungen auf die Immunabwehr [101]. Ramel et al. fanden 2003 einen verminderten CD4/CD8-Quotienten als Ausdruck ausgeprägter Anstrengung bei Ausdauersportlern als ursächlich für eine erhöhte Infektanfälligkeit [81]. Buyukyazi et al. beschrieben 2004 einen negativen Zusammenhang zwischen CD4+ T-Helferzellen und dem maximalen Sauerstoffverbrauch als indirekten Hinweis für eine Immunsuppression durch intensive sportliche Aktivität [85]. Brolinson et al. bestätigten 2007 einen möglichen negativen Effekt wiederholter erschöpfender Trainingseinheiten auf das Immunsystem [6].

Besonders zu beachten ist, dass die Wahl des Faktors -3 zur Gewichtung einer Stunde mit erschöpfender Tätigkeit genau den positiven Effekt einer Stunde mit „leichter Intensität“ mit dem Faktor +3 aufhebt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die probandenbezogenen Titerantworten nach einer Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B gemessen und mit der erbrachten körperlichen Aktivität im Beobachtungszeitraum korreliert. Bei der Betrachtung der Anti-HAV-AK zeigte sich jedoch, wie im Kapitel 3.1.1 dargestellt, bereits innerhalb des ersten Beobachtungszeitraumes von 4 Wochen bei mehr als 4/5 aller Probanden, unabhängig von der erbrachten Leistung, eine positive Titerantwort. Nach 26 Wochen war das vollständige Kollektiv erfolgreich immunisiert. Aus diesem Grunde war eine weitere statistische Analyse im Verlauf nicht notwendig.

Bei der Betrachtung der Anti-HBs-AK Titerantworten in Abhängigkeit zum Aktivitätsquotienten (AQ_w) nach Williams kann nach den Beobachtungszeiträumen von 4 und 26 Wochen kein signifikanter Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Titerantwort nachgewiesen werden. Lediglich nach dem gesamten Beobachtungszeitraum von 32 Wochen war ein tendenziell positiver Zusammenhang zu erkennen. Letztlich kann hierdurch nur der Verdacht gestützt werden, dass körperliche Aktivität durchaus einen positiven Effekt auf das Immunsystem hat.

Die nur mäßige Korrelation des Aktivitätsmaßes AQ_w mit dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg legte nahe, im Folgenden weiter zu untersuchen, inwieweit der vom Probanden subjektiv empfundene Belastungsgrad ggf. einen deutlicheren Zusammenhang aufweist.

Sollte die Einführung des AQ_{INT} ein realistischeres Abbild immunmodulierender Belastungen widerspiegeln, zeigte sich aber überraschenderweise, dass sich beim Vergleich der subjektiven Gewichtung körperlicher Anstrengung (AQ_{INT}) mit den Titerantworten - entgegen den Erwartungen - gar keine Verbesserung erkennen lässt.

Leider erwiesen sich die Bedingungen der Rekrutierung und Datenerhebung im Rahmen der offenen Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe schwieriger als erwartet, so dass letztlich nur eine begrenzte Zahl von Probanden zur Auswertung gelangte. Ziel war es, ein repräsentatives Abbild des Bevölkerungsdurchschnittes ohne

Einflussnahme auf geleistete Aktivitäten zu analysieren. Aus diesem Ansatz heraus erschien es nicht realisierbar, eine Kontrollgruppe zu bilden.

Außerdem bestand auch keine reale Möglichkeit, die Compliance der freiwilligen Selbstauskunft und Dokumentation zu kontrollieren. Letzteres und die geringe Fallzahl könnten Ursache dafür sein, dass der Zusammenhang zwischen objektiver körperlicher Aktivität bzw. der dabei subjektiv empfundenen Intensität (ausgedrückt durch AQ_W und AQ_{INT}) und dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg - wenn überhaupt vorhanden - in unserem Datenmaterial nur mäßig zum Ausdruck kam.

Wenn wir aber unterstellen, dass die Probanden halbwegs realistische Angaben über die subjektive Empfindung ihrer Leistungen gemacht haben, entsteht Erklärungsbedarf.

Das Fehlen eines statistisch aussagekräftigen Zusammenhanges des AQ_{INT} zur Titerantwort lässt am Wert einer subjektiv modulierten, RPE-basierten Belastungseinschätzung zweifeln, wo doch angeblich mit zunehmender Leistung der Titeranstieg positiv beeinflusst werden sollte.

Wie in Kapitel 4.1.6 bereits dargelegt wurde, existieren allerdings auch Hinweise darauf, dass übermäßige körperliche Anstrengungen im Extremsportbereich durchaus auch einen negativen Einfluss auf das Immunsystem haben können [4, 81, 82].

Warum also sollte ein solcher Effekt nicht auch bereits im Breitensport bei „erschöpfender“ Leistung auftreten?

Daher wurde in einem dritten Ansatz unserer Studie „post hoc“ die Hypothese untersucht, ob sich etwa schon im Breitensport an der Schwelle zu anaerober Belastung ein negativer Effekt übermäßiger körperlicher Aktivitäten auf den Titeranstieg nach Hepatitisimpfung bemerkbar machen könnte.

Als Erstes zeigte sich bei der Betrachtung des Quotienten Q_{STD} (= prozentualer Anteil von Stunden mit erschöpfend empfundener Belastung bezogen auf die Gesamtstundenzahl jedes Probanden) eine auffällig negative Korrelation mit dem Titeranstieg zum Zeitpunkt nach 26 Wochen ($r = -0,38$; $p = 0,015$; $n = 40$) und 32 Wochen ($r = -0,36$; $p = 0,022$; $n = 40$). Aber auch bereits nach 4 Wochen ergab die isolierte Betrachtung der bis dahin lediglich 6 Responder einen deutlichen

statistischen Hinweis auf den von uns vermuteten negativen Zusammenhang zwischen übermäßiger körperlicher Anstrengung und dem Anti-Hbs-AK Titeranstieg ($r = -0,82$; $p = 0,045$; $n = 6$).

Der offensichtliche Zusammenhang der Immunantwort mit dem prozentualen Anteil erschöpfender Belastung führt zur Erkenntnis, dass möglicherweise eine Korrektur der Gewichtungsfaktoren notwendig sein könnte. So könnte zum Beispiel an Stelle der Gewichtung 3, 5, 7 die Gewichtung 3, 5, -3 dazu führen, dass eine Stunde als „erschöpfend“ empfundener Tätigkeit gerade den positiven Effekt einer Stunde als „leicht“ empfundener Tätigkeit aufhebt, was durchaus plausibel wäre.

Die Hypothese, dass der kontinuierlich steigende Kalorienverbrauch bei zunehmender Belastung nicht automatisch auch eine unbegrenzt steigende Immunkompetenz bedingt, führte daher zur Bildung einer völlig neuen Bewertungsvariablen, dem AQ_{EFF} (siehe Kap.3.5.2).

Die vom Probanden als „leicht“ und „mittelschwer“ empfundenen Aktivitäten wurden wie bisher mit den Faktoren 3 und 5 gewichtet, während dagegen die als „schwer“ empfundenen Aktivitäten mit dem Faktor -3 negativ in die Berechnungen eingingen. Als Ergebnis dieser Maßnahme zeigte sich nun tatsächlich eine deutlich höhere Korrelation des Anti-Hbs-AK Titers mit dem Aktivitätsquotienten AQ_{EFF} zu allen drei Kontrollzeitpunkten nach 4, 26 und 32 Wochen. Selbst nach 4 Wochen gibt die kleine Gruppe von sechs Respondern bereits Hinweis auf einen signifikanten Anstieg des Anti-Hbs-AK Titers mit zunehmendem AQ_{EFF} ($r = 0,88$; $p = 0,02$; $n = 6$). Nach 26 Wochen war die Korrelation zwar nicht mehr signifikant, aber der tendenzielle Zusammenhang immer noch klar erkennbar ($r = 0,25$; $p = 0,12$; $n = 40$) mit einer deutlichen Steigerung zum Studienende nach 32 Wochen mit nunmehr eindeutiger Signifikanz ($r = 0,40$; $p = 0,01$; $n = 40$).

Die bei der Berechnung des AQ_{EFF} negative Gewichtung erschöpfender Aktivitäten verleiht dem AQ_{EFF} also eine unter immunologischen Gesichtspunkten gesteigerte prognostische Aussagefähigkeit.

An dieser Stelle sei aber nochmals deutlich gesagt: Die Hypothese eines negativen Einflusses übermäßig erschöpfender Aktivitäten wurde erst im Nachhinein „post hoc“ formuliert und die hier gefundenen statistischen Signifikanzen dürfen daher lediglich explorativ bewertet werden.

Es bedarf daher unbedingt weiterer besser kontrollierter, prospektiver Studien mit einer ausreichenden Fallzahl, um den hier aus unserem begrenzten Datenmaterial abgeleiteten Effekt auch statistisch konfirmativ zu bestätigen.

Solange aber diese Hypothese aufgrund der obigen statistischen Aussagen als ausreichend plausibel angenommen werden darf, wären damit die unbefriedigenden Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Anti-Hbs-AK Titeranstiegen und den Aktivitätsquotienten AQ_W sowie AQ_{INT} durchaus zu erklären.

Der bereits allgemein akzeptierte und durch multiple Studien bestärkte positive Effekt einer körperlichen Aktivität auf die Immunantwort nach Impfung scheint danach nicht unbegrenzt monoton mit zunehmender Aktivität größer zu werden. Es könnte ein gewisser - wenn auch individueller - Kulminationspunkt erreicht werden, von dem ab eine weiter gesteigerte, übermäßige Belastung die positiven Effekte eines moderaten Trainings sogar wieder aufhebt.

4.3 Schlussfolgerungen

Bisherige Studien weisen darauf hin, dass moderates, aerobes Ausdauertraining einen positiven Effekt auf die Reaktion des Immunsystems ausübt. Untersuchungen an Leistungssportlern beschreiben aber auch negative Auswirkungen langandauernden anaeroben Trainings. Sowohl völlige Sportabstinenz als auch übermäßige körperliche Aktivität als Extreme können danach offensichtlich zu einer verminderten Reagibilität/Reaktivität und sogar Suppression des Immunsystems führen. Diese Erkenntnis wird durch die vorliegende Untersuchung unterstützt.

Im Weiteren deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass der negative Aspekt erschöpfender Belastung bereits im Breitensport deutlichen Einfluss nehmen kann. Auch wenn diese Studie keinen näheren Hinweis auf eine vermeintliche Schwelle für die Quantität liefern kann, gibt sie dem Gesundheitssportler doch Aufschluss über die Frage nach der Intensität „gesunder“ Alltagsaktivität oder sportlicher Betätigung. So konnte gezeigt werden, dass die subjektive empfundene Anstrengung als durchaus gutes Kriterium zur Einschätzung eines gesundheitsförderlichen Ausmaßes sportlicher Belastung dienen kann. Starke körperliche Erschöpfung hingegen stellt vom immunologisch-gesundheitlichen Aspekt her einen klaren Indikator für einen negativen Einfluss sportlicher Aktivität dar.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher körperlicher Aktivitäten auf das Immunsystem, respektive die spezifische humorale Immunität untersucht. Alle Teilnehmer der Studie wurden mit einer Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B geimpft. Grundvoraussetzung zur Teilnahme war, dass keine Hepatitis-Impfung oder Erkrankung vorausgegangen war. Des Weiteren wurde lediglich die Dokumentation jeglicher körperlicher Aktivität während des Untersuchungszeitraumes in ihrer Art, Dauer und Intensität gefordert.

Zu den Zeitpunkten nach 0, 4 und 26 Wochen erfolgten neben den Impfungen nach empfohlenem Schema die Bestimmung der Serumantikörperkonzentrationen gegen Hepatitis A und B mittels eines standardisierten ELISA-Testverfahrens. Alle bis auf einen Probanden zeigten einen erwarteten Anstieg der Hepatitis-Antikörper in mehr oder weniger „Boosterimpfung-typischer“ Weise, sodass nach 32 Wochen alle Probanden einen adäquaten Impfschutz zeigten, meist sogar die maximal messbare Titerantwort aufwiesen.

Entsprechend der dokumentierten Leistungen wurden für jeden Probanden Aktivitätsquotienten nach objektiven Kriterien und subjektiven Einschätzungen ermittelt. Diese wurden mit den Titerantworten korreliert. Wider Erwarten zeigten sowohl der objektive Aktivitätsindex AQ_W als auch die subjektive Modifikation AQ_{INT} nur geringe tendentielle Korrelation zu den Titerantworten. Erst nach Berücksichtigung des erschöpfenden Anteils geleisteter Aktivität zeigte sich überraschenderweise eine hochsignifikante, n e g a t i v e Korrelation zur Titerantwort.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der erwiesenermaßen positive Einfluss gemäßiger aerober Belastung auf das Immunsystem schon durch übermäßig erschöpfende anaerobe Belastungen im Rahmen des Breitensports deutlich gemindert werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Walsh NP, G.M., Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P., *Position statement. Part one: Immune function and exercise*. 2011.
2. Izquierdo, M., et al., *Cytokine and hormone responses to resistance training*. Eur J Appl Physiol, 2009. 107(4): p. 397-409.
3. Shimizu, K., et al., *Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people*. Exerc Immunol Rev, 2008. 14: p. 24-37.
4. Haaland, D.A., et al., *Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review*. Clin J Sport Med, 2008. 18(6): p. 539-48.
5. Gleeson, M., *Immune function in sport and exercise*. J Appl Physiol, 2007. 103(2): p. 693-9.
6. Brolinson, P.G. and D. Elliott, *Exercise and the immune system*. Clin Sports Med, 2007. 26(3): p. 311-9.
7. Petersen, A.M. and B.K. Pedersen, *The anti-inflammatory effect of exercise*. J Appl Physiol, 2005. 98(4): p. 1154-62.
8. Nieman, D.C. and B.K. Pedersen, *Exercise and immune function. Recent developments*. Sports Med, 1999. 27(2): p. 73-80.
9. Mitchell, J.B., et al., *The effect of moderate aerobic training on lymphocyte proliferation*. Int J Sports Med, 1996. 17(5): p. 384-9.
10. Nehlsen-Cannarella, S.L., et al., *The effects of moderate exercise training on immune response*. Med Sci Sports Exerc, 1991. 23(1): p. 64-70.
11. Lewicki, R., et al., *Effect of maximal physical exercise on T-lymphocyte subpopulations and on interleukin 1 (IL 1) and interleukin 2 (IL 2) production in vitro*. Int J Sports Med, 1988. 9(2): p. 114-7.
12. Eskola, J., et al., *Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation*. Clin Exp Immunol, 1978. 32(2): p. 339-45.
13. Tvede, N., et al., *Mechanisms of B-lymphocyte suppression induced by acute physical exercise*. J Clin Lab Immunol, 1989. 30(4): p. 169-73.
14. Kokot, K., et al., *Activation of leukocytes during prolonged physical exercise*. Adv Exp Med Biol, 1988. 240: p. 57-63.
15. Pedersen, B.K. and N. Tvede, *[The immune system and physical training]*. Ugeskr Laeger, 1993. 155(12): p. 856-62.
16. Lewicki, R., et al., *Effect of physical exercise on some parameters of immunity in conditioned sportsmen*. Int J Sports Med, 1987. 8(5): p. 309-14.
17. Davidson, R.J., et al., *Hematological changes associated with marathon running*. Int J Sports Med, 1987. 8(1): p. 19-25.
18. Gabriel, H.S., I. Urhausen, A. Biro, G. Kindermann, W., *Lymphozytensubpopulationen in Abhängigkeit von β -Endorphin, ACTH und Cortisol bei Unterschiedlicher Ausdauerbelastung*. Sport und Medizin, 32. Deutscher Sportärztekongreß München 1990, 1990: p. 618 - 620.
19. Shephard, R.J. and P.N. Shek, *Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis*. Sports Med, 1999. 28(3): p. 177-95.
20. Fehr, H.G., H. Lotzerich, and H. Michna, *Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1989. 58(6): p. 613-7.

21. Fehr, H.G., H. Lotzerich, and H. Michna, *The influence of physical exercise on peritoneal macrophage functions: histochemical and phagocytic studies*. Int J Sports Med, 1988. 9(1): p. 77-81.
22. Dufaux, B. and U. Order, *Complement activation after prolonged exercise*. Clin Chim Acta, 1989. 179(1): p. 45-9.
23. Dufaux, B., U. Order, and H. Liesen, *Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system*. Int J Sports Med, 1991. 12 Suppl 1: p. S38-42.
24. Rodriguez, A.B., C. Barriga, and M. De la Fuente, *Phagocytic function of blood neutrophils in sedentary young people after physical exercise*. Int J Sports Med, 1991. 12(3): p. 276-80.
25. Smith, J.A. and D.B. Pyne, *Exercise, training, and neutrophil function*. Exerc Immunol Rev, 1997. 3: p. 96-116.
26. Hack, V.W., M. Weicker, H., *Lymphotozylensubpopulationen und Immunglobulinkonzentration in Ruhe und nach erschöpfender Laufbandbelastung von hochausdauertrainierten Athleten während zweier Trainingsphasen*. Dtsch. Zeitschr. Sportmed. 44 Sonderheft (1993), 1993.
27. Nehlsen-Cannarella, S.L., et al., *The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulin levels*. Int J Sports Med, 1991. 12(4): p. 391-8.
28. Nieman, D.C. and S.L. Nehlsen-Cannarella, *The effects of acute and chronic exercise of immunoglobulins*. Sports Med, 1991. 11(3): p. 183-201.
29. Härdtner, H., *Die Dynamik des Verhaltens von Lymphozytensubpopulationen, Cytokinen und beeinflussenden Hormonen vor und nach Belastung*. Kurzreferateband, Sport und Medizin 32. Deutscher Sportärztekongress München (1990). Tropon Werke Köln, 1990.
30. Steensberg, A., et al., *IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. 285(2): p. E433-7.
31. Lira, F.S., et al., *Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue*. Cytokine, 2009. 45(2): p. 80-5.
32. Pedersen, B.K. and C.P. Fischer, *Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine*. Trends Pharmacol Sci, 2007. 28(4): p. 152-6.
33. Pedersen, B.K., et al., *Role of myokines in exercise and metabolism*. J Appl Physiol, 2007. 103(3): p. 1093-8.
34. Pedersen, B.K., et al., *The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor?* Proc Nutr Soc, 2004. 63(2): p. 263-7.
35. Pedersen, B.K. and C.P. Fischer, *Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. 10(3): p. 265-71.
36. Pedersen, B.K., *The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control*. Essays Biochem, 2006. 42: p. 105-17.
37. Pedersen, B.K., *Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality*. Scand J Med Sci Sports, 2007. 17(3): p. 196-204.
38. Petersen, A.M. and B.K. Pedersen, *The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise*. J Physiol Pharmacol, 2006. 57 Suppl 10: p. 43-51.
39. Bruunsgaard, H., *Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation*. J Leukoc Biol, 2005. 78(4): p. 819-35.
40. Winkelman, C., *Inactivity and inflammation: selected cytokines as biologic mediators in muscle dysfunction during critical illness*. AACN Clin Issues, 2004. 15(1): p. 74-82.
41. Mackinnon, L.T., *Immunity in athletes*. Int J Sports Med, 1997. 18 Suppl 1: p. S62-8.
42. Gleeson, M., B. McFarlin, and M. Flynn, *Exercise and Toll-like receptors*. Exerc Immunol Rev, 2006. 12: p. 34-53.

43. Woods, J.A., V.J. Vieira, and K.T. Keylock, *Exercise, inflammation, and innate immunity*. Neurol Clin, 2006. 24(3): p. 585-99.
44. MacKinnon, L.T., *Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes*. Immunol Cell Biol, 2000. 78(5): p. 502-9.
45. Fitzgerald, L., *Exercise and the immune system*. Immunol Today, 1988. 9(11): p. 337-9.
46. Angeli, A., et al., *The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder*. J Endocrinol Invest, 2004. 27(6): p. 603-12.
47. Spence, L., et al., *Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes*. Med Sci Sports Exerc, 2007. 39(4): p. 577-86.
48. Mackinnon, L.T. and S. Hooper, *Mucosal (secretory) immune system response to the exercise of varying intensity and durind overtraining*. Int.Sports Med. 15 (1994), 1994: p. 179-183.
49. Pyne, D.B., et al., *Mucosal immunity, respiratory illness, and competitive performance in elite swimmers*. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(3): p. 348-53.
50. Koch, A.J., et al., *Salivary immunoglobulin A response to a collegiate rugby game*. J Strength Cond Res, 2007. 21(1): p. 86-90.
51. Gleeson, M., et al., *The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers*. Clin Exp Immunol, 1995. 102(1): p. 210-6.
52. Gleeson, M., *Immune system adaptation in elite athletes*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2006. 9(6): p. 659-65.
53. Duncan, G.E., et al., *Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency: a randomized trial*. Arch Intern Med, 2005. 165(20): p. 2362-9.
54. Dalleck, L.C., et al., *Dose-response relationship between moderate-intensity exercise duration and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women*. J Womens Health (Larchmt), 2009. 18(1): p. 105-13.
55. Klentrou, P., et al., *Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans*. Eur J Appl Physiol, 2002. 87(2): p. 153-8.
56. Belotto, M.F., et al., *Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes*. Clin Exp Immunol, 2010. 162(2): p. 237-43.
57. Yang, Y., et al., *Effects of a Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults*. Am J Chin Med, 2007. 35(4): p. 597-607.
58. Fleshner, M., *Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response*. Int J Sports Med, 2000. 21 Suppl 1: p. S14-9.
59. Niemann, D.C., et al., *The effect of moderate exercise training and natural killer cells and acute upper respiratory tract infections*. Int.J.Sports Med. 11 (1990), 1990: p. 467-473.
60. Kruger, J., D.M. Buchner, and T.R. Prohaska, *The prescribed amount of physical activity in randomized clinical trials in older adults*. Gerontologist, 2009. 49 Suppl 1: p. S100-7.
61. LaPerriere, A., et al., *Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations*. Int J Sports Med, 1994. 15 Suppl 3: p. S127-30.
62. Yan, H., et al., *Effect of moderate exercise on immune senescence in men*. Eur J Appl Physiol, 2001. 86(2): p. 105-11.
63. Krause, H., *Auswirkungen von aeroben Ausdauertraining auf die soezifische humorale Immunantwort nach einmaliger Tetanus-Diphtherie-Impfung*. 1997.
64. Chlibek, R., et al., *[Immunogenicity of vaccines against viral hepatitis A and B in the population above 40 years of age -- impact of risk factors]*. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2007. 56(3): p. 119-28.

65. Schuler, P.B., et al., *The effect of physical activity and fitness on specific antibody production in college students*. J Sports Med Phys Fitness, 1999. 39(3): p. 233-9.
66. Gill, J.M. and A.R. Cooper, *Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus*. Sports Med, 2008. 38(10): p. 807-24.
67. Blair, S.N., M.J. LaMonte, and M.Z. Nichaman, *The evolution of physical activity recommendations: how much is enough?* Am J Clin Nutr, 2004. 79(5): p. 913S-920S.
68. Andersen, L.B., *Physical activity and physical fitness as protection against premature disease or death*. Scand J Med Sci Sports, 1995. 5(6): p. 318-28.
69. Blair, S.N., et al., *How much physical activity is good for health?* Annu Rev Public Health, 1992. 13: p. 99-126.
70. Gleeson, M. and N.C. Bishop, *The T cell and NK cell immune response to exercise*. Ann Transplant, 2005. 10(4): p. 43-8.
71. Shephard, R.J., et al., *Personal health benefits of Masters athletics competition*. Br J Sports Med, 1995. 29(1): p. 35-40.
72. Scharhag, J., et al., *Does prolonged cycling of moderate intensity affect immune cell function?* Br J Sports Med, 2005. 39(3): p. 171-7; discussion 171-7.
73. Tuan, T.C., et al., *Deleterious effects of short-term, high-intensity exercise on immune function: evidence from leucocyte mitochondrial alterations and apoptosis*. Br J Sports Med, 2008. 42(1): p. 11-5.
74. Venjatraman, J.T. and G. Fernandes, *Exercise, immunity and aging*. Aging (Milano), 1997. 9(1-2): p. 42-56.
75. Shinkai, S., M. Konishi, and R.J. Shephard, *Aging, exercise, training, and the immune system*. Exerc Immunol Rev, 1997. 3: p. 68-95.
76. Carroll, M.L., et al., *Adaptive immunity to rhinoviruses: sex and age matter*. Respir Res, 2010. 11: p. 184.
77. Bouman, A., et al., *Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans*. Am J Reprod Immunol, 2004. 52(1): p. 19-26.
78. Shohat, T., et al., *Gender differences in the reactogenicity of measles-mumps-rubella vaccine*. Isr Med Assoc J, 2000. 2(3): p. 192-5.
79. Neovius, M.G., et al., *Sensitivity and specificity of classification systems for fatness in adolescents*. Am J Clin Nutr, 2004. 80(3): p. 597-603.
80. Corridori, S., et al., *[Comparative evaluation of the diagnostic specificity and sensitivity of third generation tests by the detection of hepatitis B virus markers in the serum. I. HBsAg]*. Boll Ist Sieroter Milan, 1985. 64(3): p. 195-200.
81. Ramel, A., K.H. Wagner, and I. Elmadfa, *Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men*. J Sports Sci, 2003. 21(12): p. 1001-8.
82. Gomez-Merino, D., et al., *Effects of combined stress during intense training on cellular immunity, hormones and respiratory infections*. Neuroimmunomodulation, 2005. 12(3): p. 164-72.
83. Sachs, L., *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 7.Auflage. 1992: Springer Verlag.
84. SAS, *SAS: Statistical Analysis System*. 2009, Institute Inc.: Cary, NC, USA.
85. Buyukyazi, G., et al., *Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training*. J Sports Med Phys Fitness, 2004. 44(2): p. 207-14.
86. Rosic, I., S. Malicevic, and S. Medic, *[The significance of age and sex for the absence of immune response to hepatitis B vaccination]*. Srp Arh Celok Lek, 2008. 136(1-2): p. 33-7.

87. Harries, A.D., et al., *Early anti-HBs antibody response to accelerated and to conventional hepatitis B vaccination regimens in healthy persons*. J Infect, 1991. 23(3): p. 251-4.
88. Tsai, I.J., et al., *Immunogenicity and reactogenicity of the combined hepatitis A and B vaccine in young adults*. Vaccine, 2000. 19(4-5): p. 437-41.
89. Orr, N., et al., *Long-term immunity in young adults after a single dose of inactivated Hepatitis A vaccines*. Vaccine, 2006. 24(20): p. 4328-32.
90. Kohut, M.L., et al., *Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2002. 57(9): p. M557-62.
91. Gabriel, H. and W. Kindermann, *The acute immune response to exercise: what does it mean?* Int J Sports Med, 1997. 18 Suppl 1: p. S28-45.
92. Tvede, N., et al., *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, 1993. 14(5): p. 275-82.
93. Robson, P.J., et al., *Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes*. Int J Sports Med, 1999. 20(2): p. 128-35.
94. Kohut, M.L., G.W. Boehm, and J.A. Moynihan, *Moderate exercise is associated with enhanced antigen-specific cytokine, but not IgM antibody production in aged mice*. Mech Ageing Dev, 2001. 122(11): p. 1135-50.
95. Williams, M.H., *Ernährung, Sport und Fitness*. 1997: Ullstein Mosby Verlag.
96. Chen, M.J., X. Fan, and S.T. Moe, *Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis*. J Sports Sci, 2002. 20(11): p. 873-99.
97. Irving, B.A., et al., *Comparison of Borg- and OMNI-RPE as markers of the blood lactate response to exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2006. 38(7): p. 1348-52.
98. Faulkner, J. and R. Eston, *Overall and peripheral ratings of perceived exertion during a graded exercise test to volitional exhaustion in individuals of high and low fitness*. Eur J Appl Physiol, 2007. 101(5): p. 613-20.
99. Mielke, M., et al., *The development of rating of perceived exertion-based tests of physical working capacity*. J Strength Cond Res, 2008. 22(1): p. 293-302.
100. Svedahl, K. and B.R. MacIntosh, *Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement*. Can J Appl Physiol, 2003. 28(2): p. 299-323.
101. Shephard, R.J. and P.N. Shek, *Potential impact of physical activity and sport on the immune system--a brief review*. Br J Sports Med, 1994. 28(4): p. 247-55.
102. Marsland, A.L., et al., *Trait positive affect and antibody response to hepatitis B vaccination*. Brain Behav Immun, 2006. 20(3): p. 261-9.

Anhang B

Fragebogen für Teilnehmer der Studie

Name:

Kennummer :

Geb. Datum:

Alter:

(wird vom Studienleiter ausgefüllt)

Größe:

Gewicht:

- Raucher / Nichtraucher

Waren Sie früher an infektiöser Gelbsucht erkrankt ?

- Nein
 Ja , an Hepatitis A
 Ja , an Hepatitis B

Haben Sie sich schon einmal gegen Hepatitis impfen lassen ?

- Nein
 Ja , gegen Hepatitis A
 Ja , gegen Hepatitis B

Leiden Sie an einer der folgenden Störungen / Grunderkrankungen ?
 (zutreffendes bitte ankreuzen / ggf. nähere Erläuterungen daneben)

Anmerkungen / Erklärungen :

- Diabetes Mellitus (Zucker)
 Asthma
 Allergien (z.B.:Heuschnupfen, Hausstaub, u.ä.)
 Bluthochdruck
 Angeborener / erworbener Immunschwäche
 Bösartige Geschwülste (Krebs)
 Herz
 Lunge
 Nieren
 Leber
 Magen /Darm
 Anderes

Sind an Ihnen Operationen durchgeführt worden ?
 Wenn ja , wann und welche ?

- Nein
 Ja

Waren Sie aus anderen Gründen für längere Zeit im Krankenhaus ? (Falls Ja , bitte kurz schildern !)

- Nein
 Ja

Befinden Sie sich zur Zeit in Ärztlicher Behandlung? (Falls Ja , bitte kurz schildern!)

- Nein _____
- Ja _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ? (Falls Ja , bitte kurz schildern!)

- Nein _____
- Ja _____

Bestand/Besteht in den letzten Wochen eine Infektionskrankheit, die mit Antibiotika behandelt wurde/wird?
(Falls Ja , bitte kurz schildern!)

- Nein _____
- Ja _____

Sport :

Treiben Sie regelmäßig Sport ?

- Nein
- Ja

Wenn Ja :

- Hochleistungssport (Bundesebene) Sportart : _____
- Leistungssport (Landesebene) _____
- Freizeitsport Sportart(en) : _____

Wie würden sie Ihren momentanen Fitneßzustand beschreiben ?

- schlecht
- mäßig
- gut
- sehr gut

Trinken Sie Alkohol ? (Kreuzen Sie bitte die am ehesten zutreffende Aussage an)

- nie
- ca. 1 x / Monat
- ca. 1 x / Woche
- täglich (z.B. ca. 1 Fl. Bier)
- täglich (z.B. > 1 Fl. Bier)

Anhang C

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

Frau
Dr. H. Krause
Institut für Sport
und Sportwissenschaften
Ohlshausenstr. 40, Haus 74
24098 Kiel

Universitäts-Kinderklinik
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

28.9.1999

AZ: A 144/99

Studienplan: Einfluß körperlichen Trainings auf die Antikörperbildung nach Impfung gegen Hepatitis B

Antragsteller: Frau Dr. Heike Krause, Institut für Sport und Sportwissenschaften der CAU zu Kiel

Datum des Erstantrages: 15.07.1999 (Eingang 27.7.1999)

Datum des überarb. Antrages: 24.9.1999

Bestätigung

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft.

Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

(39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention, Hamburg 14.-17. September 2005)



H. Richter¹, A. Koch², J. Hellkötter¹, B. Brinkmann¹, B. Dilba³, E. Westphal⁴, H. Hirche⁵, B. Weisser¹, H. Rieckert¹

¹ Institut für Sport und Sportwissenschaften, Lehrstuhl Sportmedizin, CAU zu Kiel, Leitung: Prof. Dr. B. Weisser

² Schifffahrtsmedizinisches Institut der Marine, Leiter: Dr. R. Pinnow

³ Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, CAU zu Kiel, Direktoren: Prof. Dr. M.J. Müller, Prof. Dr. G. Rimbach, Prof. Dr. K. Schwarz

⁴ Institut für Immunologie, CAU zu Kiel, Direktor: Prof. Dr. D. Kabelitz

⁵ Institut für Med. Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Univ. Duisburg-Essen, Direktor: Prof. Dr. K.-H. Jöckel
<http://www.uni-kiel.de/fakultas/philosophie/iss/>

Körperliche Alltagsaktivität und Sport – Einfluss auf die Antikörperbildung nach Impfung gegen Hepatitis B

EINLEITUNG

Es ist bekannt, dass moderates sportliches Training die Immunkompetenz positiv beeinflusst. Welchen Umfang ein Training haben muss, um im o.g. Sinne wirksam zu sein, wurde bisher nicht untersucht. Intensives erschöpfendes Training kann den gegenteiligen Effekt haben, was allerdings widersprüchlich diskutiert wird. Insbesondere fehlen Studien zum Einfluss körperlicher (sportlicher) Alltagsaktivität ohne Durchführung eines gezielten körperlichen Trainings auf das Immunsystem. Die vorliegende Studie versucht, zur Klärung der Sachlage beizutragen.

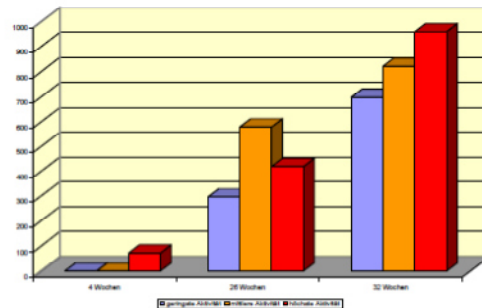
METHODE

95 gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 18-32J aus verschiedenen Ausbildungs- und Berufsfeldern (Sportstudenten, Studenten anderer Fächer, Landwirte, Polizei- und Offiziersanwärter) sportlich aktive (Freizeit- und Leistungs-, jedoch kein Hochleistungssport) und inaktive, wurden mit dem Kombinationsimpfstoff Twinrix® erstmals gegen Hepatitis A und B geimpft. Boosterimpfungen erfolgten nach 4 und 26 Wochen. Anti-HBs-Antikörper (AK) und Anti-HAV(Hepatitis A Virus)-AK wurden jeweils direkt vor den Impfungen und 6 Wochen nach der letzten Impfung mittels ELISA bestimmt. Während des gesamten Beobachtungszeitraums von 32 Wochen dokumentierten die Versuchsteilnehmer, mit Ausnahme leichter Hausarbeit, täglich Art, Dauer und subjektive Belastungsintensität ihrer körperlichen und sportlichen Betätigungen. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität wurde unter Einbeziehung von Art und Dauer der Betätigung in Aktivitätsquotienten (AQ) umgerechnet. Auswertbar waren die Daten von n= 43 Versuchspersonen, im Alter von 25,16 ± 4,13J. Diese wurden, gestaffelt nach dem Ausmaß ihrer kumulierten Aktivitäten innerhalb des Gesamtbeobachtungszeitraums von 32 Wochen, in 3 gleich große Gruppen geteilt: geringste Aktivität: AQ= 1,2-1,34 (1,5±0,8h/Wo), n=15; mittlere Aktivität: AQ= 1,35-1,42 (3,6±1,5h/Wo), n= 14; höchste Aktivität: AQ> 1.42 (10±6,2h/Wo), n=14.

ERGEBNISSE

Die kumulierten Aktivitäten über 32 Wochen zeigen zur Anti-HBs-AK-Konzentration nach 4 ($r=0,340$; $p<0,026$) und 32 Wochen ($r=0,358$; $p<0,022$) eine signifikante Korrelation. Zum Zeitpunkt 26 Wochen ist dies nicht der Fall, jedoch besteht auch hier die deutliche Tendenz zu höheren AK-Werten bei aktiveren Personen (s. Tabelle und Grafik).

	Anti-HBs-AK nach 4 Wo	Anti-HBs-AK [U/l] nach 26 Wo	Anti-HBs-AK nach 32 Wo
geringste Aktivität	0,13 U/l	296,13 U/l	699,0 U/l
mittlere Aktivität	0,07 U/l	579,46 U/l	821,23 U/l
höchste Aktivität	72,21 U/l	419,07 U/l	959,77 U/l



Dargestellt sind die Anti-HBs-AK-Konzentrationen in U/l zu den Zeitpunkten 4, 26 und 32 Wochen für jeweils die Personengruppe mit der geringsten, der mittleren und der höchsten kumulierten Aktivität über 32 Wochen.

Die subjektiven Intensitätsangaben ohne Berücksichtigung ihrer speziellen Art zeigen statistisch nicht signifikante, jedoch auffällige Zusammenhänge mit der jeweiligen Anti-HBs-AK-Konzentration (nach 4 Wo $r=0,345$; $p<0,023$ bzw. nach 32 Wo $r=0,291$; $p<0,065$).

Die Anti-HAV-AK-Konzentration zeigt zu keinem Zeitpunkt einen Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität. Dies scheint an einer für diese Impfung ungeeigneten Wahl der Messzeitpunkte zu liegen und sollte in einer weiteren Untersuchung überprüft werden.

FAZIT

Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Umfang regelmäßig ausgeübter körperlicher Aktivität und der Höhe der nach 32 Wochen erreichten Anti-HBs-AK-Konzentration. Die inaktivste Gruppe hatte die niedrigsten AK-Werte. Die dem gegenüber höheren Werte der mittleren Aktivitätsgruppe zeigten, dass sich bereits eine regelmäßig betriebene relativ geringe sportliche Alltagsaktivität positiv auf das Immunsystem im Sinne der AK-Bildung nach Impfung auswirkt. Die höchsten Werte zeigten sich bei der aktivsten Gruppe. Damit kann gesagt werden, dass anscheinend im Rahmen von Berufsausbildung, Freizeit- und Leistungssport regelmäßig ausgeübte körperliche Aktivität immunstimulierend wirkt und zwar um so stärker, je umfangreicher sie betrieben wird.

Die Frage, ab welchem Ausmaß körperliche Aktivität immunsuppressiv im Sinne von verminderter AK-Bildung wirkt, konnte hier nicht beantwortet werden. Frühere Studien haben jedoch gezeigt, dass schon einmaliges erschöpfendes Ausdauertraining zur Suppression verschiedener Immunparameter für einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden führen kann und dass nach Wettkämpfen wie z.B. Marathon sowie in intensivsten Trainingsphasen im Rahmen von Hochleistungssport die Infektrate steigt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich danken

dem Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Weisser, Direktor des Instituts für Sportwissenschaft der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und dem ehemaligen Leiter Prof.em Dr. med H. Rieckert für die Überlassung des Themas,

dem Herrn Prof. Dr.med. Andreas Koch, Direktor des Institutes für Experimentelle Medizin, Sektion Maritime Medizin c/o Schifffahrtmedizinisches Institut der Marine für die tatkräftige und finanzielle Unterstützung der Studie,

Frau Dr.med. Heike Krause für die Beratung und Unterstützung bei der Planung und Erstellung der Studie,

und Frau Uta Pateley für die Durchführung der Laboruntersuchungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Herbert Hirche, dem ehemaligen Leiter der Abteilung Biometrie am Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Essen-Duisburg, für seine kompetente und hilfreiche Unterstützung bei der Statistik und Berechnung

und zu guter Letzt meinen geliebten Eltern, die insbesondere durch ihre moralische Unterstützung zur Fertigstellung und Beendigung der Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Als zweites von drei Kindern des Studiendirektors Hartmut Hellkötter und der Oberstudienrätin Inge Hellkötter, geb. Quabeck, wurde ich, Jan Henrik Hellkötter, am 02.02.1973 in Essen geboren.

Meine Familie zog 1977 in die Heimatstadt meines Vaters Tecklenburg in Nordrhein-Westfalen um, wo ich von 1979 bis 1983 die Friedrich-Adolf-Krummacher Grundschule zu Tecklenburg besuchte.

1983 wechselte ich auf das Graf-Adolf-Gymnasium in Tecklenburg welches ich 1992 dann mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloss.

Von 1993 bis 1994 leistete ich meinen Zivildienst im Fachbereich der Anästhesie des Elisabeth-Hospitals in Ibbenbüren.

Zum Wintersemester 1993/94 erfolgte die Immatrikulation an der Christian -Albrechts-Universität zu Kiel. Während meines Studiums arbeitete ich als Studentische Hilfskraft im OP der Lubinus-Klinik in Kiel und als Extrawache im Städtischen Krankenhaus.

Meine Famulaturen absolvierte ich in einem Freisemester im Staatlichen Krankenhaus in Knysna, Südafrika.

Im Juni 2002 legte ich den dritten Abschnitt meiner Ärztlichen Prüfung an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ab.

Seit Februar des Jahres 2003 arbeite ich in der Inland Klinik Rendsburg-Eckernförde, ehemals Kreiskrankenhaus, in der ich zunächst mein AiP absolvierte und danach als Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie tätig war.

Im Oktober 2008 wechselte ich in die Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie.

Am 19.Dezember 2012 absolvierte ich erfolgreich meine Prüfung zum Facharzt für Allgemeine Chirurgie.

Im Juli 2015 wechselte ich erneut in die Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie und bin seither im Gelenkzentrum der Inland Klinik Eckernförde tätig.