

David C. Nieman

Sportimmunologie: Aktuelle Perspektiven für den Sportler

Exercise Immunology: Current perspectives for athletes

Department of Health, Leisure and Exercise Science, Appalachian State University, Boone, NC

Zusammenfassung

Thematik: Der Artikel fasst das aktuelle Wissen zum Thema „Akute und chronische Auswirkungen körperlicher Belastung auf das Immunsystem von Sportlern“ zusammen und beleuchtet die Rolle von Ernährungsregimen als mögliche Gegenmaßnahme.

Schlussfolgerungen: 1. Unterscheidet sich die Immunfunktion in Ruhe signifikant bei Sportlern und Nicht-Sportlern? Die meisten Studien sprechen dafür, dass sich das Immunsystem in Ruhe bei Sportlern und Nicht-Sportlern eher ähnlich als unterschiedlich verhält. Eine Ausnahme bilden dabei die NK-Zellen, die bei Sportlern tendenziell höher liegen.

2. Nach langer und intensiver Belastung scheinen allerdings einige Immunparameter derart verändert, dass sie für empfindliche Athleten ein erhöhtes Infektionsrisiko bedeuten könnten.

3. Gibt es geeignete Nahrungsergänzungen, die in der Lage sind die belastungsbedingten Entzündungserscheinungen und die Immunsuppression zu minimieren? Während Daten aus Vitamin- und Mineralstudien generell negativ waren, führten Untersuchungen zur Bedeutung von Glutamin zu widersprüchlichen Ergebnissen. Einige Untersuchungen sprechen allerdings dafür, dass die Gabe von Kohlenhydraten vor, während und nach Belastungen, die mit einem Abfall des Blutglukosespiegels einhergehen, die Reaktion hormoneller Regelkreise sowie des Immunsystems abschwächen.

Schlüsselwörter: Lymphozyten, Neutrophile, Atemwegsinfekte, Vitamin C, Glutamin, Kohlenhydrate, Zytokine

Ist die Immunfunktion beim Sportler supprimiert?

Hochleistungssportler und ihre Trainer beschreiben in Wettkampfsituationen häufig eine geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen der oberen Atemwege (URTI) (28,42). Mehrere Übersichten und Untersuchungen, die sich auf epidemiologische Daten berufen, haben gezeigt, dass das Risiko für Atemwegsinfektionen in Phasen erhöhter Trainingsintensität sowie 1-2 Wochen nach Teilnahme an Ausdauerwettkämpfen zunimmt (34,48,49). Ein hoher Prozentsatz an Erkrankungen tritt auf, wenn die Athleten ihre individuelle Trainingsschwelle überschreiten, vor allem hinsichtlich der Intensität (10).

Im Gegensatz dazu wurde beobachtet, dass Sportler bei normaler Trainingsintensität weniger Infekte zeigten als Menschen, die nicht körperlich aktiv waren (28,42). 3 ran-

Summary

Objective: This article summarizes current understanding regarding the acute and chronic effects on immune function and infection risk in athletes, and the role of nutritional supplements as potential countermeasures.

Conclusions: 1. Does immune function in athletes vary significantly from that of nonathletes? Most studies have reported that the immune systems of athletes and nonathletes in the resting state are more similar than disparate with the exception of natural killer cell activity which tends to be elevated in athletes.

2. Following prolonged and heavy exertion, however, many measures of immune function are altered, and may increase the risk of infection in susceptible athletes.

3. Are nutrition supplements effective countermeasures to exercise-induced inflammation and immunosuppression? While data from the vitamin and mineral studies have been generally negative, and those involving glutamine conflicting, several investigations indicate that carbohydrate compared to placebo ingestion is associated with attenuated hormonal and immune responses.

Key words: lymphocyte, neutrophil, respiratory infection, carbohydrate, vitamin C, glutamine, cytokines

domisierte Trainingsstudien haben gezeigt, dass die Aufnahme eines nahezu täglichen leichten Trainings bei zuvor körperlich inaktiven Frauen mit einer signifikanten Erniedrigung an Atemwegsinfektionen verbunden war (33,39,41).

Alle diese Daten legen nahe, dass normale körperliche Aktivität zu einer verminderten Infektionsrate führt, während körperliche Überlastung (Training oder Wettkampf) die Infektabwehr verschlechtert. Beruht dieses erhöhte Infektionsrisiko des Athleten auf einer veränderten Immunfunktion? Zwei Untersuchungsansätze haben Einblick in diese Thematik genommen und unterstützen bzw. verwerfen diese Vermutung:

1. Unterscheidet sich die Immunfunktion von Athleten und Nicht-Sportlern in Ruhe?
2. Führt starke Erschöpfung zu vorübergehenden, aber klinisch signifikanten Veränderungen der Immunität (z.B. entsprechend der „open window“-Theorie) (47)?

Immunfunktion in Ruhe bei Sportlern und Nicht-Sportlern

Bislang vorliegende Untersuchungen zur Immunfunktion von Sportlern und Nicht-Sportlern in Ruhe konnten trotz zwingender epidemiologischer Daten keine klinisch relevanten Veränderungen der Immunität nachweisen (31,37,50,62). Von allen immunologischen Parametern stellte sich nur die Aktivität der NK-Zellen (natural killer cells) als beständiger Indikator für die Charakterisierung der Immunfunktion von

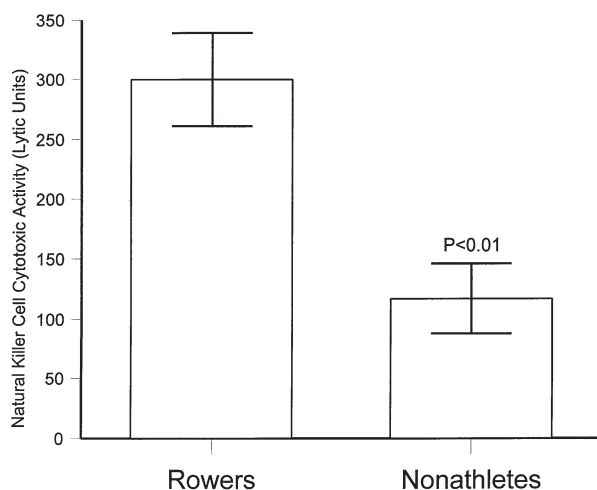


Abbildung 1: Die NK Zellaktivität war bei Hochleistungsrunderinnen 1.6-fach höher als bei Nicht-Athleten. (Daten aus Nieman et al. (37)).

Sportlern und Nicht-Sportlern dar (28,31,37,62). In einer Untersuchung, die Hochleistungsrunderinnen mit Kontrollpersonen vergleicht, wurde z.B. bei den Ruderinnen eine 1,6-fach höhere NK-Zellaktivität gefunden (37, Abb.1).

Vereinzelt wurde eine supprimierte Funktion der Neutrophilen beschrieben, dies scheint aber kein konstanter Befund zu sein und von der Trainingsintensität abzuhängen (14,37,50). Bis heute misslangen Versuche, eine Korrelation zwischen Veränderungen in der NK-Zell- und Neutrophilenfunktion sowie dem Infektionsrisiko herzustellen (37,50).

Weitere Untersuchungen sollten klären, ob die IgA-Konzentration im Speichel möglicherweise einen aussagekräftigen Parameter zur Beurteilung des Infektionsrisikos darstellt. Mackinnon et al. (21) zeigten, dass Elite-Hockey- und Squashspieler mit einer niedrigen IgA-Konzentration im Speichel häufiger an URTI erkrankten. Dieser Befund wurde später in einer Untersuchung an Eliteschwimmern von Gleeson et al. bestätigt (13). Die vor einzelnen Trainingseinheiten bestimmte IgA-Konzentration im Speichel zeigte eine signifikante Korrelation zur Infektionsrate, und die Zahl der Infektionen konnte vorhergesagt werden anhand der Vorsaison- und der mittleren Vortrainingswerte der Speichel-IgA-Konzentration (Abb. 2). Bei Hochleistungsrunderinnen und Tennisspielerinnen zeigte sich allerdings keine Korrelation zwischen der IgA-Konzentration im Speichel und der Er-

krankungshäufigkeit an Atemwegsinfektionen (16,27). So sind die Daten bis heute noch nicht zwingend und weitere Untersuchungen mit größeren Probandengruppen und längeren Beobachtungszeiten sind notwendig, um die Bedeutung der Speichel-IgA-Konzentration für die Vorhersage des Infektionsrisikos zu klären.

Änderungen der Immunität nach längerer, intensiver Belastung

Die Größenordnung der Veränderungen in der Immunitätslage nach längerer und intensiverer Belastung könnte eine höhere klinische Bedeutung haben als die trainingsinduzierten Veränderungen des Immunsystems in Ruhe (28,42,47). Während dieses sogenannten „open window“ einer veränderten Immunitätslage (zwischen 3 und 72 Stunden, abhängig von der Messmethodik), könnten Viren und Bakterien eindringen und so das Risiko für klinische und subklinische Infektionen erhöhen. Aktuelle Untersuchungen sollen zeigen, ob die Athleten, die nach erschöpfender Belastung die höchste Immunsuppression aufweisen, auch die höchsten Infektionsraten in den folgenden 1-2 Wochen (36,42) haben. Diese Beziehung muss abgesichert werden, um die Theorie des „open window“ auch beim Menschen akzeptieren zu können.

Mehrere Tierversuche haben wichtige Bestätigung für die „open window“ Theorie erbracht. Davis et al. (6) z.B. zeigten, dass die antivirale Resistenz der alveolären Makrophagen von Mäusen bis zu 8 Stunden nach erschöpfender Belastung supprimiert ist. Als mögliche Ursache wird unter anderem die adrenale Katecholaminausschüttung diskutiert (19).

Mehrere Bestandteile des Immunsystems weisen nach erschöpfender Belastung Veränderungen auf; zu den wichtigsten zählen dabei:

- Neutrophilie und Lymphopenie, als Folge hoher Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, Wachstumshormon (STH) und Cortisol (11,28,40,57,60,61).

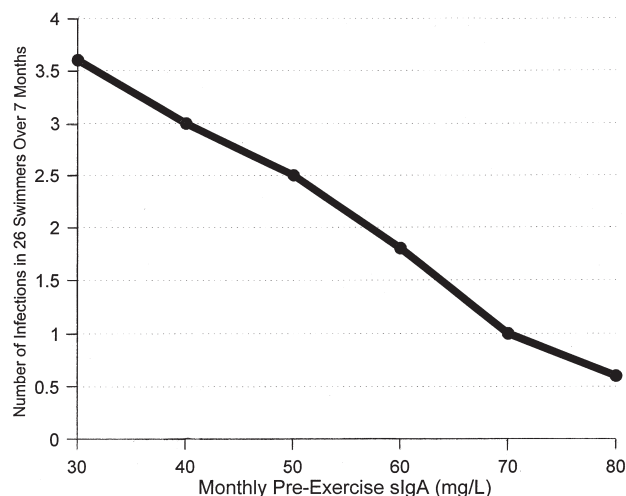


Abbildung 2: Bei Hochleistungsschwimmern zeigte die Speichel-IgA-Konzentration eine Korrelation zur Infektionsrate (aus Gleeson et al. (13)).

- Anstieg der Phagozytoseaktivität und anderer Aktivierungsmarker der Granulozyten und Monozyten im Blut (18,40,51), als Zeichen einer Entzündungsreaktion auf Substanzen, die vom verletzten Muskel freigesetzt werden. Ebenso werden allerdings ein Abfall der Phagozytoseaktivität der nasalen Neutrophilen (1,24) sowie der oxidative Burst-Aktivität der Blutgranulozyten. (55,61) beschrieben.
- Abfall der zelltoxischen Aktivität der NK-Zellen (28,56,57,66) und der mitogen induzierten Lymphozytenproliferation (als Maß für die T-Zellen-Funktion) (8,28,44,57).
- Abfall in der Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ (5)
- Anstieg der Plasmakonzentration von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen (z.B. Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1ra)) (4,7,11,26, 45,46, 64).
- Abfall der in vitro Produktion von Zytokinen (Interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 und IL-10) in Antwort auf Mitogene und Endotoxine (64).
- Abfall der IgA-Konzentration in Nasenschleimhaut und Speichel sowie der nasalen mukoziliären Clearance (20,22,25,27)
- Schwächere MHC II-Expression und Antigen-Präsentation in Makrophagen (65,66) (Abb. 3)

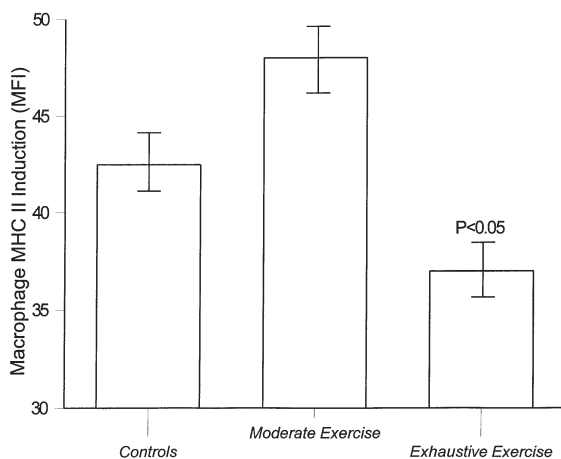


Abbildung 3: Die MHC Expression nach erschöpfender Arbeit war bei Nagetieren erniedrigt (aus Woods et al. (65).

Die Daten lassen vermuten, dass das Immunsystem für eine kurze Zeit nach erschöpfender Belastung supprimiert und „gestresst“ ist (28). So ist es durchaus denkbar, auch wenn es bisher unbewiesen ist, dass das Infektionsrisiko für URTI bei einem Sportler, der vermehrt erschöpfenden Belastungen, neuen pathogen Erregern oder anderen Stressfaktoren wie Schlafdefizit, schwerem mentalen Stress, Fehlernährung oder Gewichtsabnahmen ausgesetzt ist, zunimmt.

Gezielte Ernährung als Gegenmaßnahme

Können Nahrungsergänzungen die belastungsbedingten Entzündungserscheinungen und Immunsuppression verhindern und so dem Athleten eine Fortsetzung des intensiven Trainings ohne Erkrankungsgefahr an URTI ermöglichen? Dieser Thematik gilt im Rahmen der Sportimmunologie ein großes Interesse, wobei die Frage bisher nur zum Teil beantwortet werden kann (3,29,30,43). Untersucht wurde der Einfluss von verschiedenen Nahrungsbestandteilen bzw. ergänzungen, vor allem Zink (58,59), Fettzusammensetzung (63), Vitamin C, A, E (32,48,49,59), Glutamin (23, 52-54) und Kohlenhydraten (12,15,26,29,38,40) auf das Immunsystem und die Infektabwehr nach intensiven und langdauernden Belastungen.

Mehrere doppelblinde Placebestudien an südafrikanischen Ultramarathonläufern haben gezeigt, dass eine 3wöchige Vitamin C-supplementierung (ca. 600 mg/Tag) mit einer geringeren Angabe von URTI-Symptomen einhergeht (48,49). Dies konnte allerdings von anderen Untersuchergruppen nicht bestätigt werden, und auch die Anzahl der berichteten Infekte erscheint unrealistisch hoch (möglicherweise haben die Läufer belastungsbedingte Beschwerden ebenfalls als Krankheitssymptome angegeben). *Himmelsstein et al.* (17) beschrieben eine unveränderte URTI-Inzidenz bei 44 Marathonläufern und 48 Inaktiven, randomisiert einer 2monatigen Gabe von Placebo oder Vitamin C (1000 mg/Tag) unterworfen. Eine weitere doppelblinde, placebokontrollierte Studie konnte ebenfalls bei Vitamin C-Gabe (1000 mg/Tag über 8 Tage) keine Veränderung der Immunantwort auf einen 2,5 stündigen intensiven Lauf nachweisen (32).

Glutamin ist zusammen mit Glukose eine wichtige Energiequelle für Lympho- und Monozyten; geringere Mengen gehen direkt mit einer geringeren Lymphozytenproliferation einher. Erniedrigte Plasma-Glutaminspiegel wurden infolge verschiedener Stressoren beobachtet, zu denen auch körperliche Belastung zählt (12,53). Ob derartige belastungsbedingte Abnahmen des Glutaminspiegels zu einer geschwächten Immunität mit schlechterem Schutz gegen virale Infektionen führen, ist noch nicht bewiesen, aber die Mehrheit der Untersuchungen favorisiert eine derartige Vermutung nicht (23,53,54).

Eine Abnahme der Blutglukosekonzentration geht über eine Aktivierung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse mit einer erhöhten Freisetzung von ACTH und Cortisol, erhöhten STH- und erniedrigten Insulinspiegeln sowie unterschiedlichen Effekten auf die AdrenalinKonzentration im Blut einher (29). Unter der Voraussetzung einer Beziehung zwischen Stresshormonen und der Immunantwort bei längeren intensiven Belastungen, wäre es denkbar, dass eine Kohlenhydratgabe – im Vergleich zu Placebo – die Glukosekonzentration aufrechterhalten, den Anstieg an Stresshormonen verringern und hierdurch Veränderungen im Immunsystem vermindern könnte.

Diese Hypothese wurde zunächst bei einer Gruppe von 30 erfahrenen Marathonläufern getestet (26,29). Im Rahmen einer doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studie wurde die Auswirkung einer Kohlenhydrataufnahme (6% Lösung) auf die Immunantwort nach einem 2,5stündigen Lauf getestet. Die Kohlenhydrataufnahme vor, während (11/h) und nach dem Lauf führte zu einem geringeren Anstieg sowohl von Cortisol wie auch des Neutrophilen/Lymphozytenverhältnisses. Zusätzlich waren die Verschiebungen innerhalb der Leukozyten- und Lymphozytenuntereinheiten (26,29), sowie die Anstiege von IL-6 und IL-1ra als Bestandteile einer Entzündungsreaktion unter Kohlenhydrataufnahme geringer ausgeprägt (26) (Abb.4).

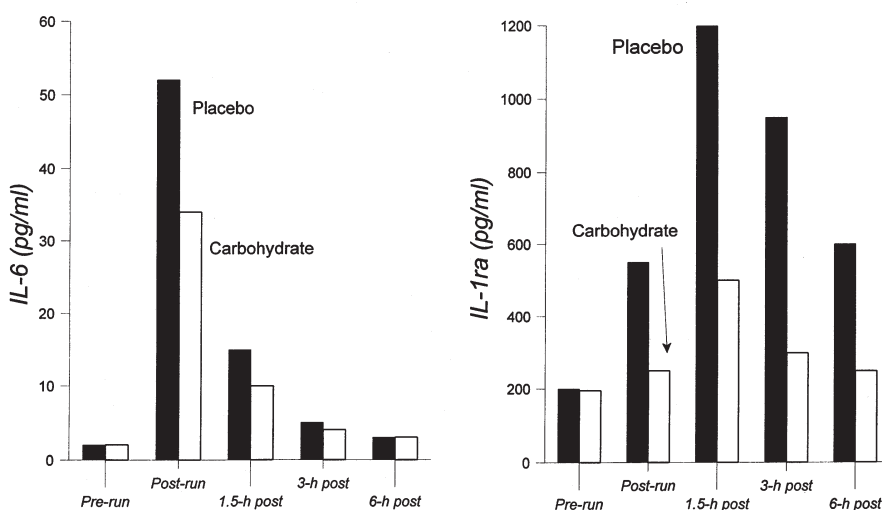


Abbildung 4: Die Plasmakonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1ra) waren bei 10 Triathleten nach einem 2,5 stündigen Lauf bei ca. 75% der VO_2 max unter Plazebo-bedingen signifikant höher als unter Kohlenhydratgabe (aus Nieman et al. (38)).

In einer nachfolgenden Studie wurden 10 Triathleten einer 2,5 stündigen Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer bei ca. 75% der VO_2 max unterzogen, wobei ein kohlenhydrathaltiges Getränk oder Plazebo aufgenommen wurde (15,38,40). Die Kohlenhydrataufnahme war mit einem höheren Blutglukosespiegel nach der Belastung verbunden, geringeren Plasmakonzentrationen an Cortisol und STH sowie einer geringeren Störung der Blutzellzahlen. Die Plasma IL-6 Konzentration nach Fahrradbelastung unter Kohlenhydratgabe betrug 1/5 der Werte bei Laufbandbelastung unter Plazebobedingungen (38). IL-1ra war einige Stunden nach Belastung um ca. 60% erniedrigt gegenüber dem Plazeboversuch. Zusammengefasst legen diese Daten nahe, dass eine Kohlenhydrataufnahme während längerer und intensiver Belastung die hormonale Antwort und die Immunreaktion auf den physischen Stress und mögliche Entzündungserscheinungen reduziert (29,30,43). Drei weitere Studien an Ruderern, Tennis- und Fußballspielern, haben allerdings gezeigt, dass, wenn die Belastungsintensität eher mäßig ist und die Veränderungen in der Plasmaglukosekonzentration, Cortisolausschüttung und den Immunvariablen relativ klein sind, eine Kohlenhydratgabe lediglich einen geringen Einfluss auf die Immunantwort hat (2,35,36).

Perspektiven und künftige Forschungsziele

Ist nun der Sportler hinsichtlich seines Immunsystems gefährdet? Für die meisten Athleten gilt dies vermutlich nicht, obwohl die Antwort „ja“ lauten könnte für Perioden, in denen der Sportler überlastet ist (z.B. nach Wettkämpfen oder während Trainingshöhepunkten). Abgesehen von den NK-Zellen scheint sich das Immunsystem von Sportler und Nichtsportlern in Ruhe eher zu gleichen als zu unterscheiden. Die erhöhte NK-Zellaktivität bei Ausdauerathleten könnte eine gewisse Wachsamkeit des Immunsystems gegenüber bestimmten Virusarten darstellen sowie ein langfristig geringeres Krebsrisiko.

Allerdings sind Veränderungen der Immunfunktion nach intensiven körperlichen Belastungen zu erwarten. Die meisten dieser Veränderungen wurden charakterisiert als „stressabhängig“ oder „immunsuppressiv“, aber es sind auch andere Erklärungen möglich (28,42). So könnten z.B. die belastungsbedingten Veränderungen im Immunsystem entzündliche Prozesse innerhalb der metabolisch aktiven Gewebe widerspiegeln und keine Beziehung zu einem Schutz des Sportlers vor pathogenen Keimen haben (1). Hier sind weitere Humanversuche notwendig, um zu beweisen, dass das „open window“ einer veränderten Immunität nach intensiver Belastung mit einem verminderten Schutz gegenüber Viren und Bakterien und damit mit dem Risiko subklinischer und klinischer Infektionen verbunden ist. Diese Studien erfordern eine hohe Probandenzahl, da die natürliche Inzidenz von URTI nach anstrengender Belastung wie z.B. einem Marathonlauf unter 15% beträgt (etwas höhere Raten sind möglicherweise nach einem Ultramarathon zu erwarten) (34,48).

Tierversuche legen zwar nahe, dass es eine Verbindung zwischen starker Erschöpfung, veränderter Immunität und einem verringerten Schutz gegen pathogene Erreger gibt, aber diese Beziehung könnte unterschiedlich in Abhängigkeit von der Spezies, der Belastungsart und dem Erreger sein (6).

Parallelen wurden immer wieder gezogen zwischen den belastungsbedingten Veränderungen der Immunität und denjenigen nach Traumen (45-47). Physische Traumen, die mit einem größeren Volumen an zerstörtem Gewebe einhergehen, führen ebenfalls zu einer abgeschwächten Immunreaktion und einem höheren Infektionsrisiko für den Patienten (9). Dabei entsprechen viele der verletzungsbedingten zellulären Immundefekte denen, die nach langandauernder und intensiver Belastung beschrieben werden (z.B. erniedrigte DHT-Antwort, Lymphopenie, erniedrigte Lymphozytenproli-

ferationskapazität und NK-Zellaktivität, hyperaktive inflammatorische Prozesse) (9,28). Das „Trauma“ eines Ultramarathonlaufes z.B. kann von einer ausreichenden Größe sein, um ähnliche Immunveränderungen wie große Operationen, Verletzungen oder andere Formen psychischen oder physischen Stresses auszulösen.

Der Einfluss von Nahrungsergänzungen wie Zink, Vitamin A,C und E, Glutamin, Fettsäuren und Kohlenhydrate auf die akute Immunantwort nach Belastung wurde wiederholt bei Ausdauerathleten untersucht (43). Die meiste Aufmerksamkeit wurde hierbei Vitamin C und Glutamin geschenkt, aber die Daten sind bisher uneinheitlich und scheinen nur wenig Auswirkung auf die Immunveränderungen nach Belastung zu ergeben. Die eindrucksvollsten Ergebnisse wurden bei Gabe von Kohlenhydraten berichtet. Die Aufnahme von kohlenhydrathaltigen Getränken während der Belastung war mit höheren Plasmaglukosespiegeln verbunden, sowie geringeren Anstiegen von Cortisol und STH, geringeren Beeinträchtigungen in der Immunzellzusammensetzung im Blut, geringerer Phagozytose- und oxidative burst Aktivität der Granulo- und Monozyten und einer geringeren Antwort pro- und antiinflammatorischer Zytokine.

Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass sich der physiologische Stress für das Immunsystem reduziert, wenn die Athleten vor, während und nach längerer, intensiver Belastung kohlenhydrathaltige Getränke zuführen. Kohlenhydrathaltige Getränke scheinen daher eine mögliche Gegenmaßnahme zu den belastungsbedingten Entzündungserscheinungen und der Immunsuppression darzustellen.

Zusätzlich scheint die Beziehung zwischen Kohlenhydrataufnahme und einer veränderten Immunität ein gutes Modell zu sein, zu prüfen, ob die belastungsbedingten Veränderungen der im Blut bestimmten Immunparameter von klinischer Bedeutung sind oder nur vorübergehende Veränderungen ohne signifikante Bedeutung für die menschliche Gesundheit darstellen.

Literatur

1. Belcastro AN, Arthur GD, Albisser TA, Raj AJ: Heart, liver, and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise. *J Appl Physiol* 80 (1996) 1331-1335.
2. Bishop NC, Blannin AK, Robson PJ, Walsh NP, Gleeson M: The effects of carbohydrate supplementation on immune responses to a soccer-specific exercise protocol. *J Sports Sci* 17 (1999) 787-796.
3. Bishop NC, Blannin AK, Walsh NP, Robson PJ: Nutritional aspects of immunosuppression in athletes. *Sports Med* 28 (1999) 151-176.
4. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK: Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 499 (Pt 3) (1997) 833-841.
5. Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH, Pedersen BK: In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 1176-1181.
6. Davis JM, Kohut ML, Colbert LH, Jackson DA, Ghaffar A, Mayer EP: Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J Appl Physiol* 83 (1997) 1461-1466.
7. Drenth JP, Van Uum SHM, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Meer JW: Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but down regulates ex vivo TNF α and IL-1 β production. *J Appl Physiol* 79 (1995) 1497-1503.
8. Eskola J, Ruuskanen O, Soppi E, Viljanen MK, Jarvinen M, Tolonen H, Kouvalainen K: Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. *Clin Exp Immunol* 32 (1978) 339-345.
9. Faist E, Schinkel C, Zimmer S: Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 20 (1996) 454-459.
10. Foster C: Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1164-1168.
11. Gannon GA, Rhind SG, Suzui M, Shek PN, Shephard RJ: Circulating levels of peripheral blood leucocytes and cytokines following competitive cycling. *Can J Appl Physiol* 22 (1997) 133-147.
12. Gleeson M, Blannin AK, Walsh NP, Bishop NC, Clark AM: Effect of low- and high-carbohydrate diets on the plasma glutamine and circulating leukocyte responses to exercise. *Int J Sport Nutr* 8 (1998) 49-59.
13. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA, Clancy RL: Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 67-73.
14. Hack V, Strobel G, Weiss M, Weicker H: PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *J Appl Physiol* 77 (1994) 1731-1735.
15. Henson DA, Nieman DC, Blodgett AD, Butterworth DE, Utter A, Davis MJ, Sonnenfeld G, Morton DS, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL: Influence of exercise mode and carbohydrate on the immune response to prolonged exercise. *Int J Sports Nutr* 9 (1999) 221-236.
16. Henson DA, Nieman DC, Kernodle MW, Sonnenfeld G, Morton D, Thompson MP: Immune function in adolescent tennis athletes and controls. *Pediatr Res* (in press).
17. Himmelstein SA, Robergs RA, Koehler KM, Lewis SL, Qualls CR: Vitamin C supplementation and upper respiratory tract infections in marathon runners. *JEPonline* 1(2) (1998) 1-17.
18. Jordan J, Beneke R, Hutler M, Veith A, Luft FC, Haller H: Regulation of MAC-1 (CD11b/CD18) expression on circulating granulocytes in endurance runners. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 362-367.
19. Kohut ML, Davis JM, Jackson DA, Colbert LH, Strasner A, Essig DA, Pate RR, Ghaffar A, Mayer EP: The role of stress hormones in exercise-induced suppression of alveolar macrophage antiviral function. *J Neuroimmunol* 81 (1998) 193-200.
20. Ljungberg G, Ericson T, Ekblom B, Birkhed D: Saliva and marathon running. *Scand J Med Sci Sports* 7 (1997) 214-219.
21. Mackinnon LT, Ginn EM, Seymour GJ: Temporal relationship between decreased salivary IgA and upper respiratory tract infection in elite athletes. *Aust J Sci Med Sport* 25 (1993) 94-99.
22. Mackinnon LT, Hooper SL: Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med* 15 (1994) S179-S183.
23. Mackinnon LT, Hooper SL: Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 28 (1996) 285-290.
24. Müns G: Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *Int J Sports Med* 15 (1993) 96-99.
25. Müns G, Singer P, Wolf F, Rubinstein I: Impaired nasal mucociliary clearance in long-distance runners. *Int J Sports Med* 16 (1995) 209-213.
26. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC, Henson DA, Butterworth DE, Bailey E, Warren BJ, Davis JM: Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 hours of running. *J Appl Physiol* 82 (1997) 1662-1667.
27. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Fagoaga OR, Kelln WJ, Henson DA, Shannon M, Davis JM: Salivary immunoglobulins in elite female rowers and controls. *Eur J Appl Physiol* 81 (2000) 222-228.
28. Nieman DC: Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 82 (1997) 1385-1394.
29. Nieman DC: Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exerc Immunol Rev* 4 (1998) 64-76.
30. Nieman DC: Nutrition, exercise and immune system function. *Clin Sports Med* 18 (1999) 537-548.
31. Nieman DC, Buckley KS, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Ahle JC, Sirmandle S, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL: Immune function in marathon runners versus sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 986-992.
32. Nieman DC, Henson DA, Butterworth DE, Warren BJ, Davis JM, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL: Vitamin C supplementation does not alter the immune response to 2.5 hours of running. *Int J Sports Nutr* 7 (1997) 174-184.

33. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, Nehlsen-Cannarella SL: Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993) 823-831.
34. Nieman DC, Johansson LM, Lee JW, Cermak J, Arabatzis K: Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 30 (1990) 316-328.
35. Nieman DC, Kernodle MW, Henson DA, Sonnenfeld G, Davis JM: Acute immune responses to tennis drills in adolescent athletes. *Res Quart Exerc Sport* (in press).
36. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Shannon M, Davis JM, Austin MD, Hisey CL, Holbeck JC, Hjertman JME, Bolton MR, Schilling BK: Immune response to two hours of rowing in female elite rowers. *Int J Sports Med* 20 (1999) 476-481.
37. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Shannon M, Hjertman JME, Bolton MR, Austin MD, Schilling BK, Schmitt R, Thorpe R: Immune function in female elite rowers and nonathletes. *Br J Sports Med* (in press).
38. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, Williams F, Butterworth DE: Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 671-678.
39. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Butterworth DE, Fagoaga OR, Utter A: Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 679-686.
40. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Henson DA, Utter A, Davis JM, Williams F, Butterworth DE: Influence of carbohydrate ingestion and mode on the granulocyte and monocyte response to heavy exertion in triathletes. *J Appl Physiol* 84 (1998) 1252-1259.
41. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DBW, Lee JW, Arabatzis K: The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11 (1990) 467-473.
42. Nieman DC, Pedersen BK: Exercise and immune function: recent developments. *Sports Med* 2 (1999) 73-80.
43. Nieman DC, Pedersen BK: *Nutrition and Exercise Immunology*. Boca Raton, FL: CRC Press (2000).
44. Nieman DC, Simandle S, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Davis JM, Buckley KS, Ahle JC, Butterworth DE, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL: Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. *Int J Sports Med* 16 (1995) 404-408.
45. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK: Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol (Lond)* 515(Pt 1) (1999) 287-291.
46. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK: Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol (Lond)* 508(Pt 3) (1998) 949-953.
47. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, MacLean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, Zacho M: Exercise-induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 18(Suppl 1) (1996) S2-S7.
48. Peters EM, Goetzschke JM, Grobbelaar B, Noakes TD: Vitamin C supplementation reduces the incidence of posttrace symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr* 57 (1993) 170-174.
49. Peters EM, Goetzschke JM, Joseph LE, Noakes TD: Vitamin C as effective as combinations of anti-oxidant nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infection in ultramarathon runners. *S Afr J Sports Med* 11(3) (1996) 23-27.
50. Pyne DB, Baker MS, Fricker PA, McDonald WA, Telford RD, Weidemann MJ: Effects of an intensive 12-wk training program by elite swimmers on neutrophil oxidative activity. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 536-542.
51. Raj DA, Booker TS, Belcastro AN: Striated muscle calcium-stimulated cysteine protease (calpain-like) activity promotes myeloperoxidase activity with exercise. *Pflugers Arch* 435 (1998) 804-809.
52. Rohde T, Asp S, MacLean DA, Pedersen BK: Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine—an intervention study. *Eur J Appl Physiol* 78 (1998) 448-453.
53. Rohde T, Krzywkowski K, Pedersen BK: Glutamine, exercise, and the immune system—is there a link? *Exerc Immunol Rev* 4 (1998) 49-63.
54. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK: Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 856-862.
55. Sato H, Abe T, Kikuchi T, Sato H, Abe T, Kikuchi T, Endo T, Hasegawa H, Suzuki K, Nakaji S, Sugawara K, Ohta S: Changes in the production of reactive oxygen species from neutrophils following a 100-km marathon. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 51 (1996) 612-616.
56. Shephard RJ, Shek PN: Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med* 28 (1999) 177-195.
57. Shinkai S, Kurokawa Y, Hino S, Hirose M, Torii J, Watanabe S, Shiraishi S, Oka K, Watanabe T: Triathlon competition induced a transient immunosuppressive change in the peripheral blood of athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 33 (1993) 70-78.
58. Singh A, Failla ML, Deuster PA: Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol* 76 (1994) 2298-2303.
59. Singh A, Papanicolaou DA, Lawrence LL, Howell EA, Chrousos GP, Deuster PA: Neuroendocrine responses to running in women after zinc and vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 536-542.
60. Suzuki K, Naganuma S, Totsuka M, Suzuki KJ, Mochizuki M, Shiraishi M, Nakaji K, Sugawara K: Effects of exhaustive endurance exercise and its one-week daily repetition on neutrophil count and functional status in untrained men. *Int J Sports Med* 17 (1996) 205-212.
61. Suzuki K, Sato H, Kikuchi T, Abe T, Nakaji S, Sugawara K, Totsuka M, Sato K, Yamaya K: Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 81 (1996) 1213-1222.
62. Tvede N, Steensberg J, Baslund B, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK: Cellular immunity in highly trained elite racing cyclists during periods of training with high and low intensity. *Scand J Med Sci Sports* 1 (1991) 163-166.
63. Venkatraman JT, Pendergast D: Effect of the level of dietary fat intake and endurance exercise on plasma cytokines in runners. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1198-1204.
64. Weinstock C, König D, Harnischmacher R, Keul J, Berg A, Northoff H: Effect of exhaustive exercise stress on the cytokine response. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 345-354.
65. Woods JA, Ceddia MA, Kozak C, Wolters BW: Effects of exercise on the macrophage MHC II response to inflammation. *Int J Sports Med* 18 (1997) 483-488.
66. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC: Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 57-66.

Anschrift des Verfassers

David C. Nieman

Department of Health, Leisure, and Exercise Science
 Appalachian State University, Varsity Gym, Rivers Street
 P.O. Box 32071, Boone, NC 28608
 Tel.: (828) 262-6138, Fax: (828) 262-3138
 e-mail: niemandc@appstate.edu

Deutsche Übersetzung: Dr. U. Künstlinger