

Nieß AM, Striegel H, Hipp A, Hansel J, Simon P

Zusätzliche Antioxidanzengabe im Sport

– sinnvoll oder unsinnig?

Antioxidant supplementation in sports – sense or non-sense?

Abteilung Sportmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

ZUSAMMENFASSUNG

Nutritive Antioxidanzien als essenzielle Bestandteile der Nahrung werden von Sportlern häufig mit der Erwartung eingenommen, Mangelzuständen vorzubeugen, die Leistungs- und Regenerationsfähigkeit zu steigern und einen günstigen Effekt auf die Immunfunktion auszuüben. Obwohl die wichtige protektive Rolle nutritiver Antioxidanzien gegenüber oxidativem Stress gesichert ist, konnten bisherige Arbeiten keinen leistungssteigernden Effekt einer zusätzlichen Einnahme aufzeigen. Weiterhin liegen keine überzeugenden Daten dazu vor, dass die orale Zufuhr von Antioxidanzien den belastungsinduzierten Muskelschaden reduziert oder die muskuläre Ermüdung verzögert. Zwar bestehen für Vitamin C gewisse Anhaltspunkte für eine infektophylaktische Wirkung unter erhöhtem körperlichen Stress, doch lassen sich umgekehrt für die fettlöslichen Antioxidanzien β -Carotin oder Vitamin E auch suppressive Effekte auf einzelne immunologische Funktionen nachweisen. In Anbetracht neuerer Erkenntnisse ist zumindest nicht auszuschließen, dass Antioxidanzien einen suppressiven Effekt auf Signalfunktionen ausüben, die eine Bedeutung bei der Trainingsanpassung besitzen. Beachtet werden müssen auch mögliche Risiken, die im Rahmen einer längerfristigen Einnahme höherer Dosen einzelner Antioxidanzien beschrieben sind. Nicht vollständig geklärt ist, ob und in welchem Ausmaß regelmäßig hohe Umfänge an sportlicher Aktivität den Bedarf an Antioxidanzien zusätzlich erhöhen. Zur Vorbeugung einer Unterversorgung sollte in erster Linie die komplexe Zufuhr von Antioxidanzien über eine entsprechend ausgewogene Normalkost Beachtung finden. Die zusätzliche Zufuhr niedriger Dosen an Antioxidanzien kann im Einzelfall bei Athleten mit sehr hohem Energieumsatz oder unzureichendem Ernährungsverhalten erwogen werden.

Schlüsselwörter: Antioxidanzien, oxidativer Stress, Sport, Nahrungsergänzungsmittel

EINLEITUNG

Nahrungsergänzungsmittel und dabei auch Antioxidanzien erfreuen sich nicht nur beim Sportler einer wachsenden Beliebtheit. So konsumieren in den USA immerhin 22% der über 55-Jährigen regelmäßig Vitamin E und das zumeist in höheren Dosierungen von 400 I.U. und mehr. Zwar liegen die entsprechenden Zahlen in Deutschland deutlich niedriger, doch konnte auch hier mit dem Verkauf dieses Antioxidans in 2003 ein Umsatz von 78 Mio Euro erzielt werden (15).

Die Einnahme von Antioxidanzien und hier in erster Linie der antioxidativen Vitamine ist auch im Sport weit verbreitet. In

SUMMARY

The use of nutritional supplements is common in highly competitive sports but also popular among recreational athletes. Nutritional antioxidants (AO) as essential compounds of diet are often consumed by athletes as additional oral supplementation with the goal of reducing exercise-induced oxidative stress, enhancing performance and preventing poor antioxidant status. Exercise has been shown to induce an augmented generation of reactive oxygen species (ROS) via different mechanisms. There is further evidence that ROS formation in response to vigorous physical exertion can result in oxidative stress. Recent research has also revealed the important role of ROS as signaling molecules. In this context, ROS can modulate contractile function of skeletal muscle and induce gene expression via redox-sensitive transcription pathways which represents an important regulatory mechanism potentially involved in the process of training adaptation.

Although the protective role of several dietary AO in the biological system is well established, current data failed to show that additional oral supplementation of AO increased exercise performance. Furthermore, clear indicative findings that AO can reduce exercise-induced oxidative stress or muscle damage are not available as yet. Further arguments against the long-term consumption of large doses of antioxidants involve their suppressive effects on some immune functions and signalling processes and the potential side effects as described for selected AOs. Furthermore, it is currently unclear whether regular vigorous exercise increases the need for an additional intake of AO. Prevention of poor antioxidative status is achieved best by consuming complex mixtures of AO compounds via increased consumption of fruits and vegetables. Additional intake of AO in small doses may be considered on an individual basis in athletes who exhibit an extreme energy expenditure, lacking adequate nutrition or/and attempting to limit their energy intake.

Key words: antioxidants, oxidative stress, exercise, nutritional supplements

einer Arbeit von Faude et al. (19) lag die Einnahmehäufigkeit von Vitaminen C und E bei Bundeskaderathleten im Vergleich zu anderen Nahrungsergänzungsmitteln deutlich an der Spitze (Abbildung 1). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei ambitionierten Altersklassensportlern (68).

Die Erwartung, die hinter der Einnahme von Antioxidanzien steht, ist zum einen eine Vorbeugung möglicher Mangelzustände unter der Vorstellung, dass sportliche Aktivität den Bedarf an Antioxidanzien erhöht. Zum anderen erfolgt die Einnahme von dann zumeist höheren Dosierungen unter der Erwartung, die sportliche Leistungsfähigkeit, Belastbarkeit im Training, Regenerationsverhalten und Immunfunktion günstig zu beeinflussen, wobei auch

häufig ein muskelprotektiver Effekt postuliert wird (7). Trotz dieser Erwartungen ist der wirkliche Nutzen einer zusätzlichen Einnahme von Antioxidanzien im Sport bisher nicht belegt (5,6,36) und kontraproduktive, möglicherweise gar schädigende Effekte sind nicht ausgeschlossen.

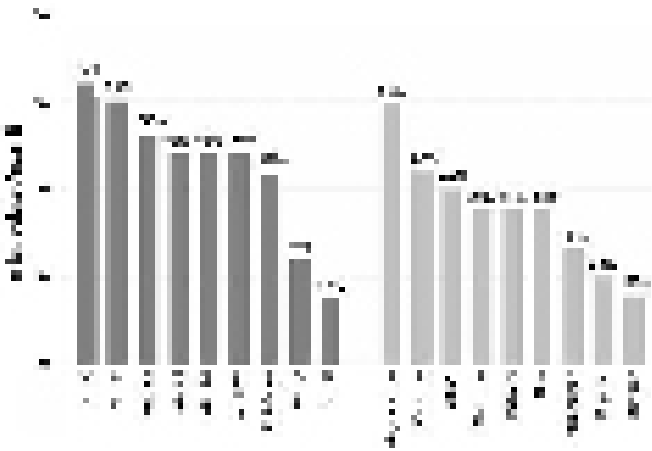


Abbildung 1: Einnahmehäufigkeit verschiedener Nahrungsergänzungsmittel von Bundeskaderathleten. Abbildung nach (19) und mit freundlicher Genehmigung des Philippka-Verlages.

BELASTUNGSINDUZIERTE GENERIERUNG VON ROS UND OXIDATIVER STRESS

Hohe körperliche Belastung induziert eine komplexe Stressreaktion, die sich auf verschiedenen, vielfach miteinander interagierenden Ebenen manifestiert. Ein Teilaspekt umfasst dabei die Generierung von Sauerstoffradikalen (reactive oxygen species, ROS). In Abhängigkeit von Bildungsrate, Ort ihrer Generierung und Kapazität antioxidativer Mechanismen führen ROS zu Veränderungen des zellulären Redoxstatus. Unkontrollierte Oxidationsvorgänge führen dabei zu oxidativem Stress, einem Szenario, dem in zunehmendem Maße eine wichtige Rolle beim Alterungsprozess und der Pathogenese vieler Erkrankungen zugerechnet wird. Dabei erscheint es jedoch vielfach noch unklar, inwieweit oxidativer Stress am Entstehungsprozess der jeweiligen Erkrankung beteiligt ist oder nur ein Epiphänomen darstellt (25). Bei geringeren Veränderungen des zellulären Redoxstatus stehen demgegenüber in erster Linie die modulierenden Eigenschaften von ROS im Vordergrund, die für eine intakte Zellfunktion, verschiedene Signalprozesse oder aber auch die Muskelkontraktilität unentbehrlich sind (13) (Abbildung 2).

DAS ANTIOXIDATIVE SYSTEM

Der Einwirkung von ROS stehen einerseits alimentäre und endogen produzierte Antioxidanzien sowie zum anderen körpereigene, teils enzymatisch wirksame antioxidative Schutzmechanismen gegenüber (58). Die Wirksamkeit dieses antioxidativen Systems basiert dabei auf einer komplexen Interaktion der genannten Teilkomponenten.

Von den nutritiven Antioxidanzien gelten die in ihrer antioxidativen Wirkung ausgeprägt potenten Tocopherole (Vitamin E) in der Lipidphase biologischer Systeme als die wichtigsten Effektoren

gegenüber ROS (43). β -Carotin und andere Provitamin-A-Carotinoide zählen ebenfalls zu den fettlöslichen Radikalfängern. Demgegenüber agiert die wasserlösliche Ascorbinsäure (Vitamin C) als dominantes alimentäres Antioxidans im Plasma und Interstitium (21) und kann ebenso wie Vitamin E einem Recyclingprozeß zugeführt werden. Auch sekundäre Pflanzenstoffe wie Isoflavonoide, Phenolsäuren oder Lignane entfalten eine antioxidative Wirkung. Die nicht direkt als Radikalfänger in Erscheinung tretenden Spurenelemente Zink, Kupfer und Mangan werden zur Funktion des antioxidativen Enzyms Superoxiddismutase (SOD) benötigt, gleiches gilt für Selen als Co-Faktor der Glutathionperoxidase. Von den endogenen antioxidativen Schutzmechanismen stellt das in Mitochondrien und Zytosol lokalisierte Metalloprotein Superoxiddismutase (SOD) die primäre Abwehr gegenüber Superoxidradikalen (O_2^-) dar (32). Im Gegensatz dazu detoxifiziert die Katalase (KAT) Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Sauerstoff und Wasser. Die Glutathionperoxidase (GPx) katalysiert die Reduktion von H_2O_2 und weiteren komplexen organischen Hydroperoxiden zu Wasser beziehungsweise Alkohol.

Neben diesen enzymatischen antioxidativen Schutzsystemen entfalten auch eine Reihe von Hitzeschockproteinen (HSP) protektive Effekte gegenüber dem Einfluß von ROS. Speziell HSP32, ein auch Hämoxxygenase-1 (HO-1) genanntes Stressprotein, entfaltet eine potente antioxidative Wirkung (20). Neben Hitzeschock können pH-Veränderungen, ATP-Depletion und der Einfluß von Zytokinen die Expression von Stressproteinen induzieren (20, 77). Auch Änderungen des zellulären Redoxstatus stimulieren die HSP-Synthese, was in Hinblick auf ihren protektiven Effekt gegenüber oxidativem Stress bedeutsam ist. HSP interagieren in Teilen mit den Effekten anderer antioxidativer Faktoren. So erhöht eine gesteigerte Expression von HSP25 und HSP27 die zelluläre Verfügbarkeit von reduziertem Glutathion (59). Obwohl die Bedeutung der HSP als antioxidative Schutzfaktoren derzeit noch nicht vollständig geklärt ist, existieren doch Hinweise dafür, daß sie insbesondere bei Limitierung der genannten enzymatischen Schutzsystemen, eine wichtige zellprotektive Rolle übernehmen (16).

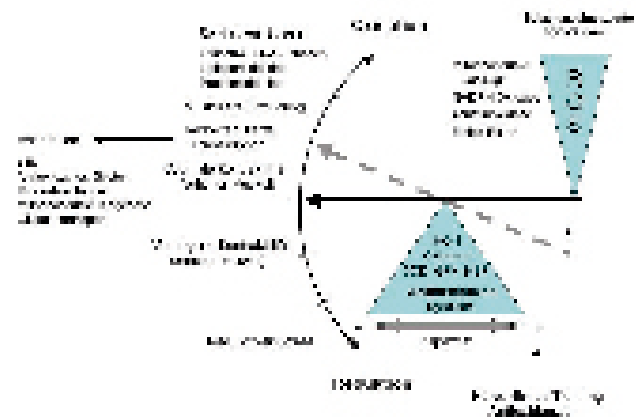


Abbildung 2: Determinanten und Konsequenzen einer Änderung der zellulären Redox-Homöostase im Rahmen körperlicher Belastung (schematische Darstellung). ROS: reactive oxygen species; CAT: Catalase; GPx: Glutathionperoxidase; HO-1: Hämoxxygenase-1; HSP: Hitzeschockproteine; SOD: Superoxiddismutase.

EFFEKTE VON KÖRPERLICHER BELASTUNG UND TRAINING AUF DAS ANTIOXIDATIVE SCHUTZSYSTEM

Passend zu einer durch körperliche Belastung erhöhten Generierung von ROS führt Training zu einer Anpassung des antioxidativen Schutzsystems. Von den klassischen enzymatischen Schutzsystemen zeigen die SOD und GPx eine trainingsbedingte Aktivitätszunahme, während sich für die KAT entsprechende Trainingseffekte in weniger einheitlicher Weise beobachten lassen (48,58).

Komplettiert werden diese enzymatischen Schutzsysteme durch die Expression von Stressproteinen. Akute körperliche Belastung führt zu einer gesteigerten muskulären Expression der HO-1 und von HSP der 70-kD – Familie (38,52). Ein vergleichbares Verhalten dieser Stressproteine konnte auch in zirkulierenden humanen Leukozyten aufgezeigt werden (20,51). Regelmäßige Trainingsbelastungen führen im Muskel zu einer Hochregulierung von HSP der 70-kD – Familie im Skelettmuskel (37). Letztendlich dürfte diese aktivitätsbedingte Hochregulierung der antioxidativen Mechanismen auch eine Erklärung dafür bieten, wieso trotz der belastungsinduzierten und gerade im Muskel deutlich gesteigerten Generierung von ROS, im Vergleich zu pathologischen Zuständen nur geringe oxidative Schäden nachweisbar sind und sich gerade beim Trainierten in Teilen sogar ein geringeres Ausmaß an oxidativem Stress aufzeigen lässt (48).

BEDARF AN ANTIOXIDANZIEN BEI SPORTLICHER AKTIVITÄT

Ob und in welchem Ausmaß beim Sportler der Bedarf an Antioxidanzien erhöht ist, lässt sich aktuell nicht eindeutig beantworten. So ist nicht geklärt, ob der Antioxidanzienbedarf proportional mit dem sportbedingt zusätzlichen Energieumsatz ansteigt oder infolge einer trainingsbedingten Anpassung des körpereigenen antioxidativen Systems nicht oder in einem nur geringen Ausmaß erhöht ist. Rousseau et al. (64) untersuchten bei Athleten unterschiedlicher Sportarten die Zufuhr von Antioxidanzien über die Normalkost und verglichen diese mit den Zufuhrempfehlungen (französische RDA), welche einen zusätzlichen Bedarf infolge körperlicher Aktivität mitberücksichtigen. In der Gruppe der Ausdauersportler, in der infolge des höchsten Energieumsatzes auch das höchste Ausmaß an ROS-Generierung angenommen werden kann, wurden die Zufuhrempfehlungen für Vitamin C erreicht, die für Vitamin E und Beta-Carotin jedoch nicht. Für Vitamin E zeigten sich dennoch normale Plasmaspiegel, während diese für β -Carotin bei 14% der Sportler leicht erniedrigt ermittelt wurden. Hinweise für vermehrten oxidativen Stress fanden sich dabei jedoch nicht. In einer Untersuchung an deutschen Bundeskaderathleten (19) wurden die Vorgaben beim Vitamin E erreicht und für Vitamin A im Mittel knapp unterschritten, was auf einen zu geringen Gemüse- und Obstanteil zurückzuführen ist. Entsprechend geht man derzeit davon aus, dass die Deckung des Bedarfs an Makronährstoffen mit Hilfe einer ausgewogenen, obst- und gemüsereichen Kost auch zu einer ausreichenden Versorgung mit den notwendigen antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen führt. Genau genommen bedeutet dies, dass bei der Auswahl der Ernährung der empfohlenen Nährstoffdichte für die verschiedenen Antioxidanzien Rechnung getragen werden sollte (66) (Tabelle 1). Dabei ist auch zu beachten, dass antioxidative Mikronährstoffe ihre optimale Wirkung im Zusammenspiel mit in Obst und Gemüse vorhandenen anderen

Nähr- und Ballaststoffen entfalten (60). Ernährungsleitlinien verschiedener Institutionen wie des IOC (28), der EU (17) oder dem American College of Sports Medicine (35) empfehlen denn auch die Deckung des Antioxidanzienbedarfs beim Sportler in erster Linie über eine ausgewogene Mischkost zu realisieren.

Gleichwohl gilt es gerade im Leistungssport Risikogruppen zu identifizieren, deren Antioxidanzienzufuhr infolge einer nicht adäquaten Normalkost suboptimal ausfallen können. Dazu zählen Sportler mit einer unter dem Bedarf liegenden Kalorienzufuhr, die sich extrem fettarm ernähren, viel auf "fast food" zurückgreifen oder infolge eines sehr hohen Gesamtenergieumsatzes einen höheren Anteil rasch resorbierbarer Energieträger konsumieren (35). Vegetarier zählen in Hinblick auf ein suffiziente Antioxidanzienzufuhr nicht zur Risikogruppe, da ihre Ernährung in aller Regel einen hohen Anteil an Vollwertprodukten, Obst, Gemüse, und pflanzlichen Ölen aufweist (4).

Bei begründeten Hinweisen auf eine mögliche Unterversorgung mit Antioxidanzien und nicht optimierbarer Normalkost sollte eine niedrigdosierte zusätzliche Zufuhr in Orientierung an der empfohlen Nährstoffdichte (Tabelle 1) erwogen werden.

Tabelle 1: Orientierende Angaben zur Zufuhr nitritiver Antioxidanzien pro 1000 kcal Energieaufnahme/-bedarf für Personen zwischen 10 und 50 Jahren (nach 66, modifiziert nach DGE, 2000).

Antioxidanz / Co-Faktor	Einheit	Männer / Frauen
Vitamin C	mg	38 / 50
Vitamin E	mg TÄ ¹	5,9 / 6,2
Vitamin A	mg RÄ ²	0,42
Zink ³	mg	3,8
Selen ³	μ g	12-28 / 15 – 36
Mangan ³	mg	0,8 – 2,0 / 1,0 – 2,6

¹ RÄ: 1 mg Retinol-Äquivalent = 1 mg Retinol = 6 mg β -Carotin = 12 mg andere Provitamin A- Carotinoide = 3333 I.E. Vitamin A - Aktivität

² TÄ: Tocopherol-Äquivalent = 1 mg RRR- α -Tocopherol = 1,49 I.E. Vitamin E

³ Co-Faktoren antioxidativer Enzyme

DIE HÖHERDOSIERTE GABE VON ANTIOXIDANZIEN

Antioxidanzien und belastungsinduzierter Muskelschaden

Beim insbesondere im Rahmen ungewohnter exzentrischer Kontraktionen auftretenden Muskelschaden kommt es infolge einer initialen ultrastrukturellen mechanischen Schädigung der Sarkomere zu einem vermehrten Übertritt myozellulärer Enzyme ins Plasma und letztendlich auch zu einer passageren Reduktion der maximalen Kraftentwicklung (29). Beim Ablauf des belastungsinduzierten Muskelschadens wird ROS eine in ihrem Ausmaß noch unklare Bedeutung zugerechnet (29). Neben einer direkten myozellulären Generierung gelten in den Muskel einwandernde neutrophile Granulozyten und Monozyten als potenzielle Quellen von ROS (14, 18). Zahlreiche Studien untersuchten den Effekt einer Gabe von Antioxidanzien und dabei insbesondere von Vitamin E auf den belastungsinduzierten Muskelschaden. Bei zusammenfassender Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien (29, 31, 50, 72) findet sich für das Verhalten der CK im Plasma, dem am meisten untersuchten Marker für eine myozelluläre Schädigung, teilweise ein geringerer Anstieg unter höherdosierter Gabe von Vitamin E. Andere Arbeiten konnten diesen Effekt jedoch nicht bestätigen. Vielmehr zeigten sich harte Endpunkte wie eine hi-

stologische ultrastrukturelle Schädigung (73,75), die Erholung der verringerten maximalen Kraftentwicklung (40) oder das Beschwerdebild (57,70) in den meisten Arbeiten von einer hochdosierten Antioxidanzengabe unbeeindruckt. Eine Arbeit berichtet neben einem unveränderten Kraftverhalten unter Gabe von Vitamin C sogar über eine verzögerte Muskelregeneration (9). Somit dürften Antioxidanzien zwar einen gewissen stabilisierenden Effekt auf die Freisetzung zytosolischer Enzyme wie der CK ausüben, das eigentliche Ausmaß des belastungsinduzierten Muskelschadens jedoch kaum beeinflussen.

Antioxidanzien und Kontraktilität des Skelettmuskels

In den letzten Jahren fanden sich zunehmende Hinweise darauf, dass ROS wichtige modulierende Effekte auf die kontraktile Funktion des Skelettmuskels ausüben. Nach dem Modell von Reid et al. (62) führt im erholten Skelettmuskel eine Zunahme des myozellulären ROS-Gehaltes zunächst zu einer Kontraktilitätssteigerung. Umgekehrt führt im erholten M. tibialis der Ratte die kombinierte Gabe der Antioxidanzien α -Tocopherol und α -Liponsäure zu einer verringerten Kraftentwicklung (10).

Kommt es demgegenüber zu einer stärkeren Zunahme generierter ROS wie z.B. im Rahmen höherer körperlicher Belastung, so kehrt sich dieser prokontraktile Effekt von ROS in eine suppressive Wirkung um. Bei in-situ und in-vivo Experimenten am Diaphragma der Ratte führte die hochdosierte Gabe von Antioxidanzien zu einer Verzögerung der muskulären Ermüdung (62). In einer Untersuchung gelang Reid (63) eine partielle Übertragung dieser Ergebnisse auf das Humansystem durch intravenöse Gabe hoher Dosen des Antioxidans N-Azetylcystein (NAC), welche zu einer Verzögerung der Ermüdung im M. tibialis anterior unter niedrigfrequenter externer Stimulation (10 Hz) führte. Allerdings blieb sowohl die Ermüdung unter höheren Stimulationsfrequenzen, die eher dem Zustand bei sportlicher Aktivität entsprechen, als auch die Erholung der kontraktilen Funktion nach Belastung durch die Gabe von NAC unbeeinflusst. Zudem führten die hohen Dosen an verabreichtem NAC in dieser Studie zu teils deutlichen Nebenwirkungen bei den Probanden. In einen ähnlichen Ansatz fanden Medved et al. (41) unter kontinuierlicher hochdosierter Infusion von NAC bei trainierten Radsportlern im erschöpfenden ergometrischen Dauertest eine Verlängerung der Zeit bis zur Ermüdung. Interventionsstudien mit oraler Gabe von NAC oder antioxidativen Vitaminen zeigten demgegenüber keine Effekte auf die Ermüdung und keine Auswirkungen auf den muskulären Energiestoffwechsel (1,45).

Antioxidanzien und Immunsystem

Insbesondere längere und intensive Ausdauerbelastungen können mit einer passager erhöhten Infektneigung einhergehen (46). Unabhängig davon übt eine Unterversorgung mit Antioxidanzien einen immunsuppressiven Effekt aus. Gut dokumentiert ist der ungünstige Einfluß von Mangelzuständen auf das Immunsystem für die Vitamine C, E und Beta-Carotin sowie für Selen und Zink (8, 22, 27, 71). In Teilen kann dies dadurch erklärt werden, dass sich oxidativer Stress ungünstig auf Immunfunktionen wie die Proliferation von T-Zellen und die Phagozytenfunktion auswirkt. So gilt gerade auch für den Sportler, dass eine adäquate Versorgung mit Antioxidanzien über eine ausgewogene, mit der entsprechenden Nährstoffdichte versehenen Ernährung, die Immunfunktion unterstützt (22).

Der Sinn einer über den Bedarf hinausgehenden Gabe von Antioxidanzien muss demgegenüber einer mehr differenzierteren Betrachtung unterworfen werden. In den Arbeiten von Peters et al. (55) wurde an Teilnehmern eines 90km-Ultradistanzlaufes der prophylaktische Einfluß von Vitamin C in der Dosierung von 600 mg/d auf die Häufigkeit infektassoziierter Symptome an den oberen Luftwegen untersucht. Dabei zeigte sich während der zweiwöchigen Beobachtungsphase nach dem Rennen in der Verumgruppe eine um die Hälfte reduzierte Häufigkeit von Infekten, die auch in einer Folgestudie in Abgrenzung zu weiteren Antioxidanzien wie Vitamin E und Beta-Carotin beobachtet werden konnte (56). Unter Miteinbeziehung dieser beiden und vier weiterer Studien kommt eine kleine Metaanalyse zum Schluß, dass unter physischem Stress die Gabe von 500-800mg/d Vitamin C das Auftreten von Infektsymptomen reduziert (26). Allerdings wurde in diesen Arbeiten nur nach Infektsymptomen gefragt und keine Infektdiagnostik durchgeführt. So bleibt unklar, ob unter Vitamin C tatsächlich die Infekthäufigkeit und nicht nur die -symptomatik beeinflusst wird. Auch konnten bisher keine Mechanismen identifiziert werden, über die ein möglicher infektprophylaktischer Effekt von Vitamin C erklärt werden könnte (11,54).

Für eine höherdosierte Gabe weiterer Antioxidanzien zur Immunprotektion existiert aktuell keinerlei Evidenz. Höhere Dosierungen von Vitamin E oder β -Carotin scheinen sich sogar eher immunsuppressiv auszuwirken (22). So reduziert sich bei Gaben von >300mg/d Vitamin E die Phagozytenfunktion (12) während Megadosen von Vitamin A die inflammatorische Antwort und Komplementbildung abzuschwächen vermögen (22).

Antioxidanzien und Trainingsanpassung

Redoxsensitive Signalwege und Transkriptionsfaktoren stellen fundamentale zelluläre Steuerungsmechanismen dar (13,67). Zu Vertretern dieser Signalwege zählen das Tumorsuppressorgen p53, der nuclear factor- κ B (NF- κ B), das activator protein-1 (AP-1) und die mitogen-activated kinases (MAPKs) (3). Darüberhinaus unterliegen auch weitere Transkriptionsfaktoren wie der heat shock transcriptional factor-1 (HSF-1) oder der hypoxic-inducible factor-1 (HIF-1) einer Beeinflussbarkeit durch ROS.

Für die Trainingsanpassung des Skelettmuskels ist nach bisherigen Erkenntnissen den MAPKs eine wichtige Bedeutung zuzumessen. So übernehmen sie eine wichtige modulierende Funktion bei der Differenzierung von Muskelzellen und der mitochondrialen Biogenese. (24). Zumindest zwei ihrer vier bekannten Isoformen erfahren im menschlichen Skelettmuskel eine gesteigerte Phosphorylierung unter körperlicher Belastung (2). Erste Erkenntnisse deuten weiterhin darauf hin, dass die muskuläre Fettsäureaufnahme und -oxidation bei Belastung über eine Phosphorylierung der MAPK^{erk1/2} aktiviert werden kann (61). Die Studie von Wretman et al. (76) zeigt am isolierten Rattenmuskel eine Induzierbarkeit der MAPK^{erk1/2} mit einer 5-fachen Zunahme der Phosphorylierung durch eine akute konzentrische Belastung. Durch die Gabe von NAC wurde dieser Anstieg der Phosphorylierung der MAPK^{erk1/2} nahezu aufgehoben, womit als ein Trigger eine kontraktionsinduzierte Generierung von ROS identifiziert werden konnte. Ähnlich suppressierende Effekte auf die MAPKs und darüber hinaus auch auf die Bindungsaktivität von NF- κ B, die Expression der SOD oder den kontraktionsinduzierten Glukosetransport sind unter Gabe potenter Antioxidanzien beschrieben (23,33,34,65,74). Darüberhinaus konnten im Tiermodell Hin-

weise dafür gefunden werden, dass durch die hochdosierte Gabe von Vitamin E sich möglicherweise der anti-atherogene Effekt körperlichen Trainings abschwächt (42).

In die selbe Richtung gehen Ergebnisse von Jackson et al. (30), welche die Expression der Stressproteine HSP60 und HSP70 im menschlichen Skelettmuskel unter dem Einfluss von Vitamin E untersuchten. Vor und nach sechswöchiger Einnahme von 400 mg Vitamin E oder Placebo wurde ein 45-minütiger Dauertest auf dem Fahrradergometer bei 70% der VO_2 max durchgeführt. Dabei zeigte sich nach Vitamingabe in der Verumgruppe ein aufgehobener belastungsinduzierter Anstieg der HSP-Expression. Einen ähnlichen Effekt zeigte die Gabe von 1200 I.U./d Vitamin E auf die Expressionszunahme von HSP70 in humanen Granulozyten nach einer erschöpfenden Laufbandbelastung (50).

Diese ersten Ergebnisse geben den Hinweis, dass es unter der hochdosierten Gabe von Antioxidanzien zu einer Abschwächung von Anpassungsreaktionen kommen kann, die einen potenziellen Einfluß auf die Trainingsadaptation ausüben. In welcher Weise dieser Effekt tatsächlich eine relevante Bedeutung besitzt, ist derzeit noch unklar. Nicht auszuschließen ist, dass die hochdosierte Gabe von Antioxidanzien sinnvolle Anpassungseffekte an körperliches Training gerade auch im Bereich des körpereigenen antioxidativen Systems abschwächt und dadurch oxidativem Stress sogar förderlich ist (34,49).

Mögliche Risiken einer höherdosierten Gabe von Antioxidanzien

Die Einnahme auch höherer Dosen von antioxidativen Vitaminen wie β -Carotin, Vitamin C und E galt lange Zeit als unbedenklich. Allerdings ist es schon länger bekannt, dass jedes Antioxidans auch pro-oxidante Effekte entfalten kann (25). Erste Hinweise auf einen gesundheitsgefährdenden Einfluß höherer Dosen an Antioxidanzien ergaben sich aus einer Studie, welche den Einfluß von Vitamin E und β -Carotin auf das Lungenkrebsrisiko männlicher Raucher untersuchte (53). Interessanterweise kam es im 5 bis 8-jährigen follow-up unter Einnahme von 20 mg/d β -Carotin zu einer um 8% höheren Gesamtmortalität, welche in erster Linie aus einer höheren Rate an Lungenkrebs und ischämischen Herzerkrankungen resultierte. Eine Metaanalyse zum Effekt von Vitamin E auf die Gesamtmortalität konnte bei insgesamt 135.967 Personen mit einem mittleren Alter zwischen 48 und 84 Jahren oberhalb einer Dosierung von 400 I.U./d Vitamin E in Langzeitgabe einen signifikanten Anstieg der Gesamtmortalität dokumentieren (44). In der HOPE-Studie war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Einnahme von 400 mg/d Vitamin E mit einer höheren Rehospitalisierungsrate vergesellschaftet (39). Auch wenn diese Ergebnisse aus Studien mit älteren oder bereits erkrankten Personen nicht unbedingt direkt auf gesunde junge Menschen übertragbar sind, so sollte doch die Möglichkeit gesundheitlicher Risiken durch hochdosierte Antioxidanziengaben auch beim Sportler nicht ignoriert werden. So zeigte die Arbeit von Nieman et al. (47), dass eine zweimonatige Einnahme von Vitamin E in der Dosierung von 800 I.U./d zu einem höheren Ausmaß an belastungsinduziertem oxidativen Stress und einem stärkeren Anstieg proinflammatorischer Zytokine nach einem Langdistanz-Triathlon führt. Nach der gegenwärtigen Datenlage ist demnach auch beim Sportler von einer längerfristigen Einnahme von Antioxidanzien in höheren Dosen abzuraten. Dies gilt insbesondere auch für die antioxidativ wirksamen Co-Faktoren

Zink, Kupfer, Mangan und Selen. Zink hat zwar eine relativ geringe Toxizität, dennoch ist bei chronischer Einnahme von bereits 25 - 50 mg/d mit einer Störung der Kupferabsorption sowie mit einem Anstieg des LDL- und Abfall des HDL-Cholesterins zu rechnen. Entsprechend sollte bei längerfristiger Einnahme von Zink ein Sicherheitslimit von ≤ 25 mg/d beachtet werden (69).

ZUSAMMENFASSENDE SCHLUSFOLGERUNGEN

In welchem Ausmaß regelmäßige sportlicher Aktivität den Bedarf an Antioxidanzien erhöht, ist gegenwärtig nicht vollständig geklärt. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass bei Deckung des Energiebedarfs mit einer abwechslungsreichen, gemüse- und obstreichen Mischkost eine ausreichende Nährstoffdichte und damit suffiziente Versorgung mit Antioxidanzien beim Sportler gewährleistet ist. Die zusätzliche Zufuhr niedriger Dosen an Antioxidanzien kann im Einzelfall bei Athleten mit sehr hohem Energieumsatz oder unzureichendem Ernährungsverhalten erwogen werden. Die längerfristige Einnahme höherer Dosen an Antioxidanzien kann nach der gegenwärtigen Datenlage nicht empfohlen werden, da kontraproduktive Effekte und gesundheitliche Risiken nicht auszuschließen sind.

Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: Keine.

LITERATUR

- AKOVA B, SÜRMEŒ-GÜR E, GÜR H, DIRICAN M, SARANDÖL E, KÜCÜKOGLU S: Exercise-induced oxidative stress and muscle performance in healthy women: role of vitamin E supplementation and endogenous oestradiol. *Eur J Appl Physiol* 84 (2001) 141-147.
- ARONSON D, VIOLAS MA, DUFRESNE SD, ZANGEN D, FIELDING RA, GODDYEAR LJ: Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 99 (1997) 1251-1257.
- BAEUEERLE PA, HENKEL T: Function and activation of NF-kappaB. *Annu Rev Immunol* 12 (1994) 141-179.
- BARR SI, RIDEOUT CA: Nutritional considerations for vegetarian athletes. *Nutrition* 20 (2004) 696-703.
- BERG A, KÖNIG D, GRATHWOHL D, FREY I, KEUL J: Antioxidanzien und Leistungssport - Was ist gesichert? *Dtsch Z Sportmed* 51 (2000) 86-91.
- BLOOMER RJ, GOLDFARB AH, MCKENZIE MJ: Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* 38 (2006) 1098-1105.
- BROUNS F, VAN NIEUWENHOVEN M, JEUKENDRUP A, VAN MARKEN LICHTENBELT W: Functional foods and food supplements for athletes: from myths to benefit claims substantiation through the study of selected biomarkers. *Brit J Nutr* 88 (2002) S177-S186.
- CALDER PC, JACKSON AA: Undernutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev* 13 (2000) 3-29.
- CLOSEG, ASTHON T, CABLE T, DOMINIC D, HOLLOWAY C, MCARDLE F, MACLAREN DPM: Ascorbic acid supplementation does not attenuate post-exercise muscle soreness following muscle-damaging exercise but may delay the recovery process. *Br J Nutr* 95 (2006) 976-981.
- COOMBES JS, POWERS SK, ROWELL B, HAMILTON KL, DODD SL, SHANELY RA, SEN CK, PACKER L: Effects of vitamin E and a-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol* 90 (2001) 1424-1430.
- DAVIDSON G, GLEESON M: Influence of acute vitamin C and/or

- carbohydrate ingestion on hormonal, cytokine, and immune responses to prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15 (2005) 465-479.
12. DEVARAJ S, LI D, JIALAL L: The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid peroxidation, interleukin1 beta secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest* 98 (1996) 756-763.
 13. DRÖGE W: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82 (2002) 47-95.
 14. DUARTE JA, CARVALHO F, BASTOS ML, SOARES JMC, APPELL H-J: Do invading leucocytes contribute to the decrease in glutathione concentrations indicating oxidative stress in exercised muscle, or are they important for its recovery? *Eur J Appl Physiol* 68 (1994) 48-53.
 15. ELSNER A: Vitaminepräparate - Ein florierender Markt. *Dtsch Ärzteblatt* 102 (2005) 1186-1187.
 16. ESSIG DA, NOSEK TM: Muscle fatigue and induction of stress protein genes: a dual function of reactive oxygen species? *Can J Appl Physiol* 22 (1997) 409-428.
 17. EUROPEAN COMMISSION: Report of the Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sports men. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out64_en.pdf
 18. FANTONE JC, WARD PA: Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury: oxygen metabolites and their relation to human disease. *Human Pathol* 16 (1985) 973-978.
 19. FAUDE O, FUHRMANN M, HERRMANN M, KINDERMANN W, URHAUSEN A: Ernährungsanalysen und Vitaminstatus bei deutschen Spitzensportlern. *Leistungssport* (2005) 4-9.
 20. FEHRENBACH E, NIESS E: The role of heat shock proteins in the exercise response. *Exerc Immunol Rev* 5 (1999) 57-77.
 21. FREIB, ENGLAND L, AMES BN: Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci* 86 (1989) 6377-6381.
 22. GLEESON M: Can nutrition limit exercise-induced immunodepression? *Nutr Rev* 64 (2006) 119-131.
 23. GOMEZ-CABRERA M-C, BORRAS C, PALLARDO FV, SASTRE J, JILL, VINA J: Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol* 567.1 (2005) 113-120.
 24. GREDINGERE, GERBER AN, TAMIR Y, TAPSCOTT SJ, BENGAL E: Mitogen-activated protein kinase pathway is involved in the differentiation of muscle cells. *J Biol Chem* 271 (1998) 4138-4142.
 25. HALLIWELLB: Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 344 (1994) 721-724.
 26. HEMILA H, CHALKER E, D'SOUZA RRD, DOUGLAS RM, TREACY B: Vitamin C for preventing and treating common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2005).
 27. IBS K-H, RINK L: Zinc-altered immune function. *J Nutr* 133 (2003) 1452-1456.
 28. INTERNATIONAL OLYMPIC COMMITTEE: IOC consensus statement on sports nutrition 2003. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report723.pdf.
 29. JACKSON MJ: Free radical mechanisms in exercise-related muscle damage, in: (eds.) Rea (Hrsg): *Oxidative stress in skeletal muscle*. Birkhaeuser Verlag, Basel/Switzerland, 1998, 75-86.
 30. JACKSON MJ: Reactive oxygen species and redox-regulation of skeletal muscle adaptations to exercise. *Phil Trans R Soc B* 360 (2005) 2285-2291.
 31. JACKSON MJ, KHASSAF M, VASILAKI A, MCARDLE F, MCARDLE A: Vitamin E and the oxidative stress of exercise. *Ann NY Acad Sci* 1031 (2004) 158-168.
 32. JILL: Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems, in: Holloszy JO (Hrsg): *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Williams&Wilkins, Baltimore, 1995, 135-166.
 33. JILL, GOMEZ-CABRERA M-C, STEINHAFEL N, VINA J: Acute exercise activates nuclear factor (NF)-kB signaling pathway in rat skeletal muscle. *FASEB J* 18 (2004) 1499-1506.
 34. JILL, GOMEZ-CABRERA MC, VINA J: Exercise and Hormesis - Activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann NY Acad Sci* 1067 (2006) 425-435.
 35. JOINT POSITION STATEMENT AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE: Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 2130-2145.
 36. KÖNIG D, WAGNER KH, ELMAFDA I, BERG A: Exercise and oxidative stress: Significance of antioxidants. *Exerc Immunol Rev* 7 (2001) 108-133.
 37. LIU Y, GAMPERT L, NETHING K, STEINACKER JM: RESPONSE AND FUNCTION OF SKELETAL MUSCLE HEAT SHOCK PROTEIN 70. *FRONTIERS BIOSCI* 11 (2006) 2802-2827.
 38. LOCKEM, NOBLE EG, ATKINSON BG: Exercising mammals synthesize stress proteins. *Am J Physiol* 258 (1990) 723-729.
 39. LONN E, BOSCH J, YUSUF S, SHERIDAN P, POGUE J, ARNOLD JM, ROSS C, ARNOLD A, SLEIGHT P, PROBSTFIELD J, DAGENAIS GR: Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 293 (2005) 1338-1347.
 40. MASTALOUDIS A, TRABER M, CASTENSEN K, WIDRICK JJ: Antioxidants did not prevent muscle damage in response to an ultramarathon run. *Med Sci Sports Exerc* 38 (2006) 72-80.
 41. MEDVED I, BROWN MJ, BJORKSTEN AR, MURPHY KT, PETERSEN AC, SOSTARIC S, GONG X, MCKENNA MJ: N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance trained individuals. *J Appl Physiol* 97 (2004) 1477-1485.
 42. MEILHAC O, RAMACHANDRAN S, CHIANG K, SANTANAM N, PARTHASARATHY S: Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 1681-1688.
 43. MEYDANI M: Vitamin E. *Lancet* 345 (1995) 170-175.
 44. MILLERER, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D, RIEMERSMA RA, APPEL LJ, GUALLAR E: Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 142 (2005) 37-46.
 45. NIELSEN AN, MIZUNO M, RATKEVICIUS A, MOHR T, ROHDE M, MORTENSEN SA, QUISTORFF B: No effect of antioxidant supplementation in triathletes on maximal oxygen uptake, 31P-NMRS detected muscle energy metabolism and muscle fatigue. *Int J Sports Med* 20 (1999) 154-158.
 46. NIEMANDC: Exercise, upper respiratory tract infection, and immune system. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) 128-139.
 47. NIEMANDC, HENSON DA, MCANULTY SR, MCANULTY LS, MORROW JD, AHMED A, HEWARD CB: Vitamin E and immunity after the Kona triathlon world championship. *Med Sci Sports Exerc* 37 (2004) 1328-1335.
 48. NIESS AM: Generation and disposal of reactive oxygen and nitrogen species (RONS), in: Mooren FC, Völker K (Hrsg): *Molecular and cellular exercise physiology*. Human Kinetics, Campaign (IL) USA, 2005, 179-197.
 49. NIESS AM, FEHRENBACH E, NORTHOFF H, DICKHUTH H-H: Freie Radikale und oxidativer Stress bei körperlicher Belastung und Trainingsanpassung - Eine aktuelle Übersicht. *Dtsch Z Sportmed* 53 (2002) 345-353.
 50. NIESS AM, FEHRENBACH E, SCHLOTZ E, SOMMER M, ANGRES C, TSCHOSITSCH K, BATTENFELD N, GOLLYIC, BIESALSKI HK, NORTHOFF, H, DICKHUTH HH: Effects of RRR- α -tocopherol on leukocyte expression of HSP72 in response to exhaustive treadmill exercise. *Int J Sports Med* 23 (2002) 445-452.
 51. NIESS AM, PASSEK F, LORENZ I, SCHNEIDER EM, DICKHUTH H-H, NORTHOFF H, FEHRENBACH E: Expression of the antioxidant stress protein heme oxygenase-1 (HO-1) in human leukocytes - Acute and adaptional responses to endurance exercise. *Free Radic Biol Med* 26 (1999) 184-192.
 52. NOBLE EG, MORASKA A, MAZZEO RS, ROTH DA, OLSSON MC, MOORE RL, FLESHNER M: Differential expression of stress proteins in rat myocardium after wheel or treadmill run training. *J Appl Physiol* 86 (1999) 1696-1701.
 53. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNUST MD, BALMES J, CULLEN MR, GLASS A, KEOGH JP, MEYSKENS FL, VALANIS B, WILLIAMS JH, BARNHART S, HAMMAR S: Effects of a combination of beta carotene and

- vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334 (1996) 1150-1155.
54. PALMER FM, NIEMAN DC, HENSON DA, MCANULTY SR, MCANULTY L, SWICK NS, UTTER AC, VINCI DM, MORROW JD: Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following exercise. *Eur J Appl Physiol* 89 (2003) 100-107.
 55. PETERS EM, BATEMAN ED: Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med J* 64 (1983) 582-584.
 56. PETERS EM, GOETZSCHE JM, JOSEPH LE, NOAKES TD: Vitamin C as effective as combinations of antioxidant nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infections in ultra marathon runners. *SA J Sports Med* 11 (1996) 23-27.
 57. PETERSEN EW, OSTROWSKI K, IBFELT T, RICHELLE M, OFFORD E, HALKJAER-KRISTENSEN J, PEDERSEN BK: Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. *Am J Physiol* 280 (2001) 1570-1575.
 58. POWERS SK, HAMILTON K: Antioxidants and Exercise. *Clin Sports Med* 18 (1999) 525-536.
 59. PREVILLEX, SALVEMINI S, GIRAUD S, CHAUFOUR S, PAUL C, STEPIEN G, URSINI MV, ARRIGO AP: Mammalian small stress proteins protect against oxidative stress through their ability to increase glucose-6-phosphatase dehydrogenase activity and by maintaining optimal cellular detoxifying machinery. *Exp Cell Res* 247 (1999) 61-78.
 60. PRIOR RL: Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 78 (2003) 570-578.
 61. RANEY MA, TURCOTTE LP: Regulation of contraction-induced FA uptake and oxidation by AMPK and ERK1/2 is intensity dependent in rodent muscle. *Am J Physiol* 291 (2006) E1220-E1227.
 62. REID MB: Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol* 90 (2001) 724-731.
 63. REID MB, DOBRIVOJE S, STOKIC S, KOCH SM, KHAWLI FA, LEIS AA: N-Acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest* 94 (1994) 2468-2474.
 64. ROUSSEAU AS, HININGER I, PALAZETTI S, FAURE H, ROUSSEL A-M, MARGARITIS I: Antioxidant vitamin status in high exposure to oxidative stress in competitive athletes. *Br J Nutr* 92 (2004) 641-668.
 65. SANDSTROM ME, ZHANG SJ, BRUTON J, SILVA JP, REID MB, WESTERBLAD H, KATZ A: Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle. *J Physiol* 575 (2006) 251-262.
 66. SCHEK A: Top-Leistung im Sport durch bedürfnisgerechte Ernährung. Philippka-Verlag, 2005.
 67. SIMON P, FEHRENBACH E, NIESS AM: Regulation of immediate early gene expression by exercise: Short-cuts for the adaptation of immune function. *Exerc Immunol Rev* 12 (2006) 112-131.
 68. STRIEGEL H, SIMON P, WURSTER C, NIESS AM, ULRICH R: The use of nutritional supplements among master athletes. *Int J Sports Med* 27 (2006) 236-241.
 69. SUTER PM: Checkliste Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2002.
 70. THOMPSON D, WILLIAMS C, KINGSLEY M, NICHOLAS CW, LAKOMY HK, MCARDLE F, JACKSON MJ: Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. *Int J Sports Med* 22 (2001) 68-75.
 71. THOMPSON CD: Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 58 (2004) 391-402.
 72. TIDUS PM, HOUSTON ME: Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Medicine* 20 (1995) 12-23.
 73. VAN DER MEULEN JH, MCARDLE A, JACKSON MJ, FAULKNER JA: Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscle in rats: The role of vitamin E. *J Appl Physiol* 83 (1997) 817-823.
 74. VINA J, BORRAS C, GOMEZ-CABRERA MC, ORR W: Role of reactive oxygen species and (phyto)estrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free Radic Res* 40 (2006) 111-119.
 75. WARREN JA, JENKINS RR, PACKER L, WITT EH, ARMSTRONG RB: Elevated muscle vitamin E does not attenuate eccentric exercise-induced muscle injury. *J Appl Physiol* 72 (1992) 2168-2175.
 76. WRETMAN C, LIONIKAS A, WIDEGREN U, LÄNNERGREN J, WESTERBLAD H, HENRICKSSON J: Effects of concentric and eccentric contractions on phosphorylation of MAPKerk1/2 and MAPKp38 in isolated rat skeletal muscle. *J Physiol* 535 (2001) 155-164.
 77. ZUO J, RUNGGER D, VOELLMY R: Multiple layers of regulation of human heat shock transcription factor 1. *Mol Cell Biol* 15 (1995) 4319-4330.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Andreas M. Niefs
Abteilung Sportmedizin
Medizinische Klinik
Universitätsklinik Tübingen
Silcher Str. 5
72076 Tübingen
E-Mail: andreas.niess@med.uni-tuebingen.de