



universität
wien

Magisterarbeit

Titel der Magisterarbeit

**„Belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems und
die mögliche Immunwirksamkeit einer exogenen
Glutaminsupplementation im (Ultra-) Ausdauersport bei
Erkrankungen der oberen Atemwege“**

verfasst von

Olivia Raffelsberger, Bakk.rer.nat

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, im Dezember 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreut von:

ao. Univ.- Prof. Dr. Gerhard Smekal

Abstract

Purpose: Prolonged exercise is linked to an increased susceptibility to infection, especially upper respiratory tract infection, in athletes. Upper respiratory tract symptoms are the most common reason to seek medical advice. Different causes may be the reason for upper respiratory tract symptoms. Prolonged endurance training and (ultra-) endurance tournaments are associated with a decrease of plasma glutamine and various changes in immune parameters. Glutamine has been suggested to have several positive effects on the immune system as an exogenous supplement.

Methods: This study reviews and focuses on literature between 2000 and 2014 in a hermeneutic approach. The first part of this study deals with the immune system with a special interest on tract infections and prolonged exercise. Actual trials with glutamine feeding in endurance athletes will be discussed in the second part of this study.

Results: Several glutamine feeding studies indicate that a glutamine supplementation does not prevent the post exercise change of immune parameters. Even though the plasma glutamine concentration can be kept constant during and after prolonged exercise with glutamine supplements the supplementation does not prevent several changes of immune parameters like reduced sIgA-levels, decreased concentration of neutrophils and lymphocytes, leucocytosis and reduced neutrophil function. The available data is not evident enough to recommend glutamine supplements to athletes.

Conclusion: Further research is necessary to identify potential underlying mechanisms of glutamine supplementation.

Kurzfassung

Absicht: Atemwegserkrankungen, insbesondere der oberen Atemwege, gehören zu den häufigsten Ursachen für Sportpausen im Ausdauersport. Die Ursachen für gehäuftes Auftreten von Atemwegserkrankungen sind multikausal und auch nutritive Supplemente, wie die bedingt essentielle Aminosäure Glutamin, werden hinsichtlich einer möglichen positiven Wirkung auf das Immunsystem diskutiert. Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, mittels vorhandener Literatur die Effekte einer exogen zugeführten Glutaminsupplementierung auf immunologische Parameter zu bündeln, um daraus eine Empfehlung für den möglichen Nutzen in der Praxis abzugeben.

Methode: Die Literatur wird schwerpunktmäßig über einen Zeitraum von 2000 bis 2014 hermeneutisch geprüft. Zu Beginn werden Atemwegserkrankungen und Immunsystem im Zusammenhang mit (Ultra-) Ausdauersport beschrieben und Auswirkungen körperlicher Belastung auf immunologische Parameter angeführt. Auf die möglichen Wirkungen einer exogenen Glutaminsupplementierung bei Ausdauerathletinnen und Athleten wird anhand von Studienergebnissen speziell eingegangen.

Resultate: Die aktuelle Literatur schließt den Einfluss einer Glutaminsupplementierung auf die belastungsinduzierte Immunsuppression tendenziell aus. Die Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels bei Athletinnen und Athleten durch eine exogene Zufuhr dürfte keinen Einfluss auf Immunparameter wie die s-IgA Sekretion, die Konzentration neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten, sowie die belastungsinduzierte Leukozytose und Funktion neutrophiler Granulozyten haben. Es gibt Hinweise für mögliche weitere Wirkmechanismen von Glutamin. Die Hinweise aus klinischen Studien sind aber zu gering, um eine Empfehlung zur Glutaminsupplementierung bei Ausdauerathletinnen und Athleten auszusprechen.

Conclusio: Weitere Studien zur Identifizierung der Mechanismen einer möglichen prophylaktischen Wirkung durch eine exogene Zufuhr an Glutamin im (Ultra-) Ausdauersport sind notwendig.

Vorwort

Beim Verfassen dieser Magisterarbeit standen mir viele Menschen mit guten Ratschlägen und vor allem seelischer Unterstützung zur Seite. An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Gerhard Smekal für die Betreuung und Unterstützung beim Erstellen der Magisterarbeit bedanken. Für die Unterstützung während meiner ganzen Studienzeit danke ich meinen Eltern Birgit und Franz, meinen Schwestern Amelie und Lena und meinem Freund Bernhard, die mir immer die wichtigen Dinge im Leben vor Augen halten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Hochintensives Ausdauertraining und Immunsystem	2
2.1 Das Immunsystem.....	2
2.1.1 Die angeborene, unspezifische Immunantwort	4
2.1.2 Zelluläre Bestandteile und humorale Faktoren der unspezifischen Immunantwort	4
2.1.3 Das Komplementsystem.....	9
2.1.4 Die antigenspezifische, adaptative Immunantwort	10
2.1.5 Zelluläre Bestandteile und humorale Faktoren der spezifischen Immunantwort	11
2.1.6 Barrieremechanismen – mechanische und physiologische Abwehr	14
2.2 Auswirkungen körperlicher Aktivität auf das Immunsystem	15
2.2.1 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Lymphozytenkonzentration	20
2.2.2 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Konzentration neutrophiler Granulozyten	21
2.2.3 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Konzentration natürlicher Killerzellen.....	22
2.2.4 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf den Hormonspiegel und Stützapparat	23
2.3 Hochintensives Ausdauertraining und Atemwegserkrankungen	29
2.3.1 Inzidenz von Erkrankungen der oberen Atemwege im Ausdauersport.....	33
2.3.2 Belastungssteuerung und Atemwegserkrankungen.....	35
2.3.3 Einschränkungen bei der Identifikation von Erkrankungen der oberen Atemwege	37
2.3.4 Mögliche Ursachen von Atemwegserkrankungen	38
3. Glutamin.....	44
3.1 Glutamin – eine bedingt essentielle Aminosäure	44
3.2 Aufgaben und Funktionen von Glutamin	47

3.3 Glutamin und Sport.....	51
3.3.1 Plasmaglutamin und Sport	52
3.3.2 Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration durch akute, hochintensive Belastungen	53
3.3.3 Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration durch akute Ausdauerbelastungen	56
3.3.4 langfristige Veränderungen des Plasmaglutaminspiegels durch Ausdauerbelastungen	58
3.3.5 Plasmaglutamin im Zusammenhang mit Overreaching und Overtraining.....	60
3.3.6 Zusammenhang zwischen Plasmaglutamin und Glutamat.....	60
3.3.7 Die Glutaminhypothese.....	61
3.3.8 Erkrankungen der oberen Atemwege und Plasmaglutaminkonzentration	62
3.4 Glutaminsupplementation.....	63
3.4.1 Glutaminsupplementation in vitro.....	67
3.4.2 Glutaminsupplementation im Tierversuch	68
3.4.3 Glutaminsupplementation bei Athletinnen und Athleten.....	69
3.5 Weitere mögliche Wirkmechanismen von Glutamin.....	83
3.5.1 Glutamin und Ermüdungsparameter	84
3.5.2 Glutamin und neutrophile Granulozyten.....	87
3.5.3 Glutamin und Glykogensynthese	92
3.5.4 Antioxidative Eigenschaften von Glutamin	93
3.5.5 Verbesserte gastrointestinale Funktion durch Glutamingabe.....	94
3.5.6 Glutaminsupplementation im Kraftsport.....	95
3.6 Empfehlungen für eine Glutaminsupplementation	96
3.7 Mögliche Nebenwirkungen einer erhöhten oralen Glutaminaufnahme.....	97
3.8 Glutamin und Wechselwirkungen mit Nährstoffen	98
3.8.1 Glutamin und BCAAs	99
3.8.2 Die Bedeutung von immunwirksamer Nahrung.....	99

4. Schlussfolgerungen	101
5. Literaturverzeichnis	104
6. Abbildungsverzeichnis	119
7. Tabellenverzeichnis	120
8. Eidesstattliche Erklärung	121
9. Lebenslauf	122

1. Einleitung

Atemwegserkrankungen, insbesondere der oberen Atemwege, gehören neben Verletzungen zu den häufigsten Ursachen für Sportkarenz und Arztbesuche im Hochleistungsausdauersport (Walsh et al., 2011, S. 11f). Der Körper von Ausdauerathletinnen und Athleten ist großem physiologischem und psychischem Stress ausgesetzt, was mit einer vorübergehender Unterdrückung des Immunsystems und einem erhöhten Krankheitsrisiko in Verbindung gebracht werden kann (Gunzer, Konrad & Pail, 2012, S. 1187). Die Ursachen für die erhöhte Inzidenz von Atemwegserkrankungen und verminderte Leistungsfähigkeit des Immunsystems bei Ausdauerathletinnen und Athleten sind multikausal und werden kontrovers diskutiert (Baum, Liesen & Enneper, 1994; zit. n. Liesen, Baum, Stark & Linnenbrock, 2001, S. 107).

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Literatur hinsichtlich folgender Forschungsfragen zu untersuchen:

Hauptfrage:

- Hat eine exogene Glutaminsupplementation einen Effekt auf immunologische Parameter die im Zusammenhang mit (Ultra-) Ausdauerbelastung und Atemwegserkrankungen stehen?

Zudem sollen folgende *Unterfragen* mithilfe aktueller Literatur beantwortet werden:

- Führen Langzeitausdauerbelastungen zu einem erhöhten Auftreten von Erkrankungen der oberen Atemwege und welche Ursachen können identifiziert werden?
- Kann der belastungsinduzierte Abfall des Plasmaglutaminspiegels bei Ausdauerbelastungen durch eine exogene Glutamingabe verhindert und können davon Interventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Atemwegserkrankungen abgeleitet werden?
- Ist eine Glutaminsupplementation zur Vermeidung von Erkrankungen der oberen Atemwege für Ausdauerathletinnen und Athleten empfehlenswert?

Der Zugang zu dieser Thematik erfolgt über einen rein hermeneutischen Weg. Es wird versucht, die oben genannten Fragen mit Literatur zwischen 2000 und 2014 zu beantworten. Ältere Publikationen fließen der Vollständigkeit halber punktuell mit ein. Die vorrangig englischsprachige Literaturrecherche erfolgte über die Literaturdatenbank

MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Darüber hinaus wurden folgende Datenbanken für die Recherche herangezogen: BISP (www.bisp-datenbanken.de), CENTRAL (www.thecochranelibrary.com/view/0/CENTRALHelp.html), Fachbereichsbibliothek Pharmazie und Ernährungswissenschaften (<http://bibliothek.univie.ac.at/fb-pharmazie/>), Fachbereichsbibliothek Sportwissenschaft (<http://bibliothek.univie.ac.at/fb-sportwissenschaft/>), google scholar (<http://scholar.google.at/>), Literatur der Hauptbibliothek Wien (<http://bibliothek.univie.ac.at/>) sowie der medizinischen Universität Wien (<http://ub.meduniwien.ac.at/>) und SPONET (www.sponet.de).

Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit dem Spannungsfeld Ausdauersport und Immunsystem. Reaktionen des Immunsystems auf langandauernde Ausdauerbelastungen, insbesondere die Wirkung auf die oberen Atemwege, werden angeführt und mit Studienergebnissen unterlegt. Im darauffolgenden Abschnitt der Arbeit werden Studien zum Thema Glutamin und Ausdauersport angeführt und die möglichen Wirkungen einer exogenen Zufuhr und die Bedeutung für den (Hochleistungs-) Ausdauersport diskutiert. Im abschließenden Kapitel Schlussfolgerungen werden die Haupt- und Unterfragen mithilfe der ausgewählten Literatur zusammengefasst und besprochen.

2. Hochintensives Ausdauertraining und Immunsystem

Das Immunsystem übernimmt eine Vielzahl von Aufgaben im menschlichen Organismus (Ansorge & Täger, 2014, S. 893). In den folgenden Kapiteln werden humorale und zelluläre Faktoren des Immunsystems beschrieben und ein Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und Immunsystem hergestellt. Darüber hinaus wird ein Schwerpunkt auf Erkrankungen der oberen Atemwege gelegt und diese im Zusammenhang mit (Ultra-) Ausdauerbelastungen diskutiert.

2.1 Das Immunsystem

Das Immunsystem des Menschen dient der Abwehr von Fremderregern (Bakterien, Parasiten, Pilzen, Viren), Wahrnehmung chemischer oder physikalischer Schädigung von Geweben oder Organen und ist in der Lage, fehlerhafte körpereigene Zellen (z.B.: abgestorbene Zellen) zu zerstören. Neben der Funktion als körpereigenes Sicherheitssystem kann das Immunsystem selbst auch die Ursache vieler Krankheiten sein.

Das Immunsystem verteilt sich über den ganzen Organismus und ist ein komplexes Netzwerk aus Molekülen, Organen und Zelltypen (Ansorge & Täger, 2014, S. 893). Die wichtigsten Komponenten, die Immunzellen arbeiten lokal in einzelnen Organen, oder wandern über Blut- und Lymphbahnen durch den Körper. Dabei erfolgt die Kommunikation mit Organen und anderen Immunzellen direkt, oder mittels Botenstoffen (Zytokine) (Gabriel, 2004, S. 228). Adhäsionsmoleküle, Chemokine, gefäßaktive Eicosanoide und Komplementfaktoren regulieren die gezielte Zellwanderung zum Ort einer lokalen Entzündung oder Verletzung (Ansorge & Täger, 2014, S. 893).

Das Immunsystem besteht aus mechanischen Barrieren (z.B.: Haut), Immunzellen und spezifischen Proteinen (Ansorge & Täger, 2014, S. 893f). Zum Verständnis immunologischer Vorgänge werden folgend die wichtigsten Bestandteile des Immunsystems und ihre molekularen Wechselwirkungen zusammengefasst.

Gabriel (2004, S. 228) beschreibt das Immunsystem als eine gestaffelt angeordnete Abwehr, bei welcher mehrere Systeme neben- und hintereinander geschaltet sind. Als mögliche Gliederung des Immunsystems empfehlen Liesen und Baum (1997, S. 115) eine Unterscheidung zwischen humoralem und zellulärem Immunsystem, sowie einem spezifischem und unspezifischem Teil. Auch Muster und Zielinski (2006, S. 48) gliedern das Immunsystem in eine zelluläre Abwehr und die in Körperflüssigkeiten gelösten Stoffe, das humorale Abwehrsystem.

Das Immunsystem muss als Netzwerk verstanden werden, dessen Bestandteile effizient und flexibel zusammenarbeiten. Eine Gliederung dient nur dem Zwecke des besseren Verständnisses (Gabriel, 2004, S. 228).

Bei allen Antworten des Immunsystems auf Fremdstoffe oder zelluläre Veränderungen nutzt das Immunsystem zwei eng miteinander verbundene, funktionelle Systeme:

- Die *angeborene, unspezifische Immunantwort* ist für die frühe erregerunspezifische Phase der Abwehr von Krankheitserregern durch Moleküle und Zellen gedacht.
- Die *antigenspezifische, adaptive Immunantwort* erfolgt verzögert einige Tage nach der Infektion und baut für fremdartige Substanzen eine spezifische Immunantwort auf (Ansorge & Täger, 2014, S. 893).

2.1.1 Die angeborene, unspezifische Immunantwort

Die Grenzflächen des Organismus bilden die erste Abwehrlinie für Krankheitserreger. Haut und Schleimhäute (Bronchien, Harnwege, Lunge, Mund, Nase, Rachen, Verdauungstrakt) dienen als erste mechanische Barrieren des Immunsystems, um das Eindringen von Erregern in den Organismus gering zu halten. Durch Verletzungen der Grenzsichten (wie beispielsweise durch Stich-, Schnitt-, Risswunden oder Verbrennungen) können Mikroorganismen leichter ins Körperinnere eindringen und Infektionen treten rascher auf (Gabriel, 2004, S. 229). Die Hauptaufgabe der angeborenen, unspezifischen Immunantwort liegt darin, eindringende Krankheitserreger zu erkennen und eine rasche Abwehrreaktion am Infektionsort einzuleiten (Martin & Resch, 2009, S. 9). Diese Abwehr erfolgt vorwiegend über Phagozytose. Bei der Phagozytose werden Fremdstoffe in die Abwehrzelle eingeschleust und intrazellulär lysiert (Liesen & Baum, 1997, S. 116). Die angeborene, unspezifische Immunantwort ist jedoch nicht erregerspezifisch (Ansorge & Täger, 2014, S. 898).

2.1.2 Zelluläre Bestandteile und humorale Faktoren der unspezifischen Immunantwort

Leukozyten, die weißen Blutkörperchen, sind die Zellen des Immunsystems (Martin & Resch, 2009, S. 10). Die Leukozyten werden in unterschiedliche Populationen eingeteilt:

- Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten (Müller-Newen & Petrides, 2014a, S. 857)

Zu den zellulären Bestandteilen der unspezifischen Immunantwort gehören basophile Granulozyten (Lokalisation in Blut, Gewebe, Haut), dendritische Zellen (Lokalisation in Blut, Lymphknoten, Milz), eosinophile Granulozyten (Lokalisation in Blut, Bronchialschleimhaut, Gewebe), Epithelzellen (Lokalisation in Haut, Gefäße, Schleimhaut), Langerhans-Zellen (Lokalisation in der Haut), Makrophagen (Lokalisation im Gewebe), Mastzellen (Lokalisation in Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Milz), Mikroglia (Lokalisation im zentralen Nervensystem), Monozyten (Lokalisation in Blut, Gewebe), natürliche Killerzellen (Lokalisation in Blut, Lymphknoten, Milz, Peritoneum) und neutrophile Granulozyten (Lokalisation in Blut, Gewebe) (Ansorge & Täger, 2014, S. 895). Die Entwicklung der Zellen des angeborenen Immunsystems erfolgt im

hämatopoetischen Knochenmark und wird über Zytokine gesteuert. Die verschiedensten Zellformen des angeborenen Immunsystems zirkulieren im Blut, oder wandern zur Ausdifferenzierung ins Gewebe aus (Martin & Resch, 2009, S. 12f).

Folgend werden die zellulären Bestandteile der angeborenen Immunantwort genauer beschrieben und ihre Funktionen angeführt. Die Reihenfolge der Auflistung leitet sich aus der prozentuellen zellulären Zusammensetzung einer Immunantwort ab:

Neutrophile Granulozyten machen 50 bis 65 Prozent der Leukozyten im Blut aus und werden im Knochenmark synthetisiert. Sechs bis 12 Stunden zirkulieren diese Bestandteile im Blut, ehe sie ins Gewebe treten und dort nach wenigen Tagen zugrunde gehen (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 887). Das Knochenmark verstärkt die Produktion neutrophiler Granulozyten bei schwer entzündlichen Prozessen. Die Hauptaufgabe neutrophiler Granulozyten liegt in der Phagozytose und Abtötung von Bakterien. Bei diesem Prozess bleibt Eiter, welches aus abgestorbenen neutrophilen Granulozyten entsteht, im Körper zurück (Liesen & Baum, 1997, S. 117). Neutrophile Granulozyten exprimieren Toll-like-Rezeptoren, welche konservierte Strukturen von Erregern spezifisch binden (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 887). Alle Toll-like-Rezeptoren sind Typ-1-Transmembranprodukte und erkennen unterschiedliche Mikroben. Eine grundsätzliche Unterscheidung in Toll-like-Rezeptoren, welche ihre Liganden an der Oberfläche erkennen und anderen, welche ihre Liganden an Endosomen oder Lysosomen identifizieren, ist möglich. Die Aufgabe der Toll-like-Rezeptoren auf der Plasmamembran liegt in der Identifizierung der Zellwandstruktur von Bakterien und Pilzen (Martin & Resch, 2009, S. 48f).

Eosinophile Granulozyten werden, verglichen mit den neutrophilen Granulozyten, seltener im peripheren Blutbild gefunden. Die Granula eosinophiler Granulozyten enthält aggressive Enzyme, welche zur Oberflächenschädigung von Pathogenen fähig sind (Liesen & Baum, 1997, S. 118). Diese Immunzellen verlassen nach wenigen Stunden die Blutbahn und gehen ins Gewebe (vorrangig Haut, Schleimhäute der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts) über. Eosinophile Granulozyten dienen der Abwehr nicht phagozytierbarer, mehrzelliger Erreger und exprimieren dafür $Fc\epsilon$ -Rezeptoren, welche Immunglobuline der Klasse E (IgE) binden. Eine IgE-Bindung führt zur Freisetzung von Lipasen und Proteasen aus der Granula, welche gegen Parasiten wirken (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 888).

Weniger als ein Prozent der im Blut zirkulierenden Leukozyten sind *basophile Granulozyten*. Die physiologische Funktion basophiler Granulozyten bei der Immunabwehr ist nicht eindeutig. Möglicherweise haben basophile Granulozyten eine Funktion in der Abwehr parasitärer Erreger (Liesen & Baum, 1997, S. 118). Wie eosinophile Granulozyten exprimieren basophile Granulozyten Fcε-Rezeptoren, wovon eine Aufgabe in der Parasitenabwehr abgeleitet werden kann. Durch eine polyvalente IgE Aktivierung wird vor allem Histamin und Heparin aus der Granula basophiler Granulozyten ausgeschüttet. In dieser Eigenschaft ähneln basophile Granulozyten den *Mastzellen*. Der Unterschied dieser beiden Zelltypen liegt darin, dass sich basophile Granulozyten unter normalen Bedingungen kaum im Gewebe befinden. Erst bei allergischen oder entzündlichen Reaktionen reichern sich basophile Granulozyten im Gewebe an und produzieren, abweichend von den Mastzellen, Interleukin-4 (IL-4). Mit diesem Vorgang wird die humorale Immunantwort unterstützt (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 888).

Neben den neutrophilen Granulozyten gehören auch *Monozyten* und *Makrophagen* zu den Zellen des mononukleären Phagozytensystems (Martin & Resch, 2009, S. 25). Monozyten sind die größten Leukozyten des Blutes und machen zwei bis sechs Prozent der Leukozytenpopulation aus (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 888). Bei Entzündungen werden vermehrt Monozyten ausgeschüttet und sammeln sich am Ort einer entzündlichen Reaktion an. Monozyten phagozytieren, entfalten zytotoxische Aktivität und sezernieren eine Vielzahl biologisch aktiver Mediatoren (Martin & Resch, 2009, S. 25). Der macrophage colony-stimulating factor stimuliert im Knochenmark die Differenzierung der Monozyten. Monozyten differenzieren im Gewebe zu Makrophagen mit ortstypischer Funktion, oder einer Subpopulation dendritischer Zellen aus. Die Makrophagen bilden nach den Granulozyten die zweite zelluläre Verteidigungslinie und sterben im Unterschied zu den neutrophilen Granulozyten nach Phagozytose eines Mikroorganismus nicht ab (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 888). Beim Gesunden übernehmen Makrophagen die Entsorgung untergegangener Zellen, wie beispielsweise gealterter Erythrozyten (Martin & Resch, 2009, S. 26). Nach intensiver körperlicher Belastung, insbesondere exzentrischer Muskelkontraktion, kommt es zur erhöhten Konzentration von Makrophagen im beanspruchten Gewebe, um dort degenerierte Muskelbestandteile abzubauen (Liesen & Baum, 1997, S. 119). Mittels major histocompatibility complex II präsentieren Makrophagen prozessierte Peptidfragmente an T-Lymphozyten und stellen mit dieser

Funktion eine Verbindung zwischen angeborenem und adaptativem Immunsystem her. Makrophagen sind über die Förderung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF), IL-1 und IL-6 an lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen beteiligt. Fieber, Stimulation der Leukozytenneubildung und Induktion von Akute-Phase Proteinen sind die Folge. Mit der Expression antiinflammatorischer Zytokine (IL-10, transforming growth factor- β) tragen Makrophagen auch zum Abklingen von Infektionen bei (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 888).

Dendritische Zellen kommen im Blut, den lymphatischen Organen und im Gewebe als interstitielle Zellen vor. Besonders hoch ist ihre Konzentration an Orten des Organismus, welche einer hohen Antigenexposition (z.B.: Haut) ausgesetzt sind. Ihre Phagozytosekapazität ist geringer als die der Makrophagen einzustufen. Dendritische Zellen haben die Aufgabe, Erreger lysosomal zu verdauen und Peptide aus Erregerproteinen auf ihrer Oberfläche zu präsentieren. Die mit Antigenen beladenen dendritischen Zellen wandern in den nächsten Lymphknoten und präsentieren dort den naiven T-Lymphozyten den Erreger. Zusätzlich bieten dendritische Zellen den naiven T-Lymphozyten alle notwendigen Stimuli (Oberflächenmoleküle, Zytokine), um diese erregerspezifisch zu aktivieren (Martin & Resch, 2009, S. 28f).

Bei *Mikroglia* handelt es sich um Zellen, die der Immunabwehr des zentralen Nervensystems dienen. Mikroglia haben eine, den Makrophagen ähnliche, Funktion und phagozytieren abgestorbene Zellen (May, Becker & Bock, 2014, S. 984).

Natürliche Killerzellen haben die Aufgabe, Zellen welche keinen MHCI (major histoncompatibility complex) auf ihrer Oberfläche exprimieren, und damit möglicherweise fremd oder virusinfiziert sind, abzutöten (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 890).

Neben den zellulären Bestandteilen, welche in die unspezifische Immunantwort eingreifen, wirken auch lösliche Faktoren und Hormone direkt oder regulierend auf die primäre Immunreaktion (Ansorge & Träger, 2014, S. 895). Zu den humoralen Bestandteilen der angeborenen Immunantwort gehören jene Faktoren, die an der Immunantwort beteiligt (Chemokine, Eicosanide, proinflammatorische Zytokine, Toll-like-Rezeptoren) und solche, die direkt in die Abwehr eingebunden sind (Akute-Phase Proteine, antimikrobielle Peptide, Komplementfaktoren, Myeloperoxidase Sauerstoffmetabolite) (Ansorge & Träger, 2014, S. 898).

Folgend werden humorale und lösliche Komponenten des angeborenen Immunsystems angeführt, welche in großen Mengen verfügbar sind (Martin & Resch, 2009, S. 9):

Akute-Phase Proteine bilden eine Gruppe aus ungefähr 40 Plasmaproteinen (Rink, Kruse & Haase, 2012, S. 40). Den in der Leber synthetisierten und an das Blut abgegebenen Akute-Phase Proteinen (APP) ist gemeinsam, dass sich ihre Konzentration 6-48 Stunden nach einer lokalen Entzündung im Organismus um das 2 bis 1000-fache verändert. Mit dieser gesteigerten Konzentration soll eine Ausbreitung der Entzündung verhindert werden (Häussinger & Löffler, 2014, S. 774). Das C-reaktive Protein (CRP) ist das bekannteste Akute-Phase Protein und kann bei Entzündungen bis auf das 1000-fache seiner normalen Konzentration ansteigen (Martin & Resch, 2009, S. 43). Beim Gesunden liegt die Konzentration des CRP im Blut zwischen 0 und 0,5 mg/dl. Bei Entzündungen oder Infektionen kann die Konzentration auf 10 bis 20 mg/dl ansteigen (Müller-Newen & Petrides, 2014a, S. 861). Rink et al. (2012, S. 40) führen an, dass das CRP als diagnostischer Marker zur Detektion entzündlicher Prozesse im Körper verwendet wird. Es kann angenommen werden, dass CRP an die Erregeroberfläche bindet und damit deren Aufnahme durch Phagozyten koordiniert (Häussinger & Löffler, 2014, S. 775).

Der Begriff *antimikrobielle Peptide* umfasst eine Vielzahl an Peptiden und Proteinen, welche auf unterschiedliche Weisen gegen Erreger aktiv und Teil der angeborenen Immunantwort sind. Antimikrobielle Peptide (AMPs) werden unter Normalbedingungen in geringen Mengen stetig ausgeschüttet und können bei Infektionen verstärkt freigesetzt werden. AMPs sind Moleküle, die beispielsweise Defensine oder Lysozym enthalten (Martin & Resch, 2009, S. 30f). Defensine die bekanntesten Vertreter der antimikrobiellen Peptide, wirken toxisch auf Bakterien, Hefen, Pilze und Viren (Rink et al., 2012, S. 40). Im menschlichen Organismus gibt es zwei Klassen der Defensine. α -Defensine dienen in der Dünndarmschleimhaut als Schutz, wohingegen β -Defensine aus Epithelzellen der Haut und Schleimhäuten freigesetzt werden, um chemisch die mechanische Barrierefunktion der Haut zu unterstützen (Martin & Resch, 2009, S. 31). Das hochwirksame Enzym Lysozym wirkt vordergründig gegen Bakterien und findet sich in sezernierter Form beispielsweise im Speichel und in Tränenflüssigkeit. Lysozym führt zur Auflösung von Zellwänden, ohne die Bakterien nicht lebensfähig sind (Martin & Resch, 2009, S. 41f).

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1, TNF- α und IL-6 wirken auf Immun- und Endothelzellen aktivierend und haben darüber hinaus eine pyrogene Wirkung im

Hypothalamus. Die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine beruht auf der Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (Ansorge & Täger, 2014, S. 896).

Interferone spielen eine wesentliche Rolle nach Virusinfektionen, bei der Apoptose und wirken wachstumshemmend (Müller-Newen, Heinrich, Hermanns & Schaper, 2014, S. 410). Sie teilen sich in drei Klassen (Typ-1-Interferone, Typ-2-Interferone, Typ-3-Interferone) und werden von infizierten Zellen freigesetzt, um nahestehende Zellen vor einer Infektion zu schützen (Rink et al., 2012, S. 40).

Ziel der Apoptose ist die Eliminierung nicht mehr benötigter oder geschädigter Zellen. Ausgelöst wird diese durch proteolytische Enzyme, den Caspaden. Deren Aktivierung erfolgt entweder über einen extrinsischen (Oberflächenrezeptorvermittelt), oder einen intrinsischen Weg. Aktivierte Effektorcaspasen zerstören Zielproteine proteolytisch und führen zum Zelltod (Heinrich, Koch & Brix, 2014, S. 637). Die Apoptose, oder auch programmierter Zelltod, ist für die Regulation des Immunsystems ein entscheidender Prozess (Mooren, Blöming, Lechtermann, Lerch & Völker, 2002, S. 147).

2.1.3 Das Komplementsystem

Das Komplementsystem besteht aus Blutplasma-Proteinen und wird der unspezifischen, angeborenen Immunantwort zugeordnet (Martin & Resch, 2009, S. 33). 25 verschiedene Proteine zirkulieren frei im Blut, oder werden als Membranstrukturen auf Zellen lokalisiert (Ansorge & Täger, 2014, S. 896). Bestandteile des Komplementsystems dienen der schnellen Erkennung und Markierung (Opsonierung) von Mikroorganismen. Die markierten Zellen können dann durch das angeborene Immunsystem besser erkannt und leichter aufgenommen werden. Anaphylatoxine, Spaltprodukte von Komplementfaktoren, locken und aktivieren Entzündungszellen. Damit regulieren die Proteine des Komplementsystems auch die adaptative Immunantwort der B-Lymphozyten (Martin & Resch, 2009, S. 33). Die zielgerichtete Bewegung der Leukozyten wird durch das Komplementsystem aktiviert und beeinflusst. Darüber hinaus hat das Komplementsystem bei der Entsorgung des Antigen-Antikörper-Komplexes eine unterstützende Funktion (Ansorge & Täger, 2014, S. 896f).

2.1.4 Die antigenspezifische, adaptative Immunantwort

Die antigenspezifische, adaptative Immunantwort läuft, aufbauend auf die unspezifische Immunreaktion, in mehreren Schritten ab und wird durch eine Anpassungsfähigkeit gegenüber neuen, oder veränderten, Krankheitserregern charakterisiert (Ansorge & Täger, 2014, S. 899). Gabriel (2004, S. 232) beschreibt die Aufgabe des adaptativen Immunsystems darin, den Krankheitserreger spezifisch zu bekämpfen.

Nur B- und T-Lymphozyten besitzen hochspezifische Antigenrezeptoren und bilden das zelluläre, adaptative Immunsystem. Ein Vorteil der adaptativen, spezifischen Immunantwort liegt in der Unterscheidung verschiedenster pathogener Strukturen. Im Gegensatz dazu, kann das angeborene Immunsystem nur auf eine begrenzte Anzahl an Mustererkennungsrezeptoren zurückgreifen (Martin & Resch, 2009, S. 10). Die spezifische Immunantwort kann zwischen körpereigen und körperfremd unterschieden, und fremde Stoffe (Antigene) als solche identifizieren. Erst nach deren Bindung an ein körpereigenes Protein erhalten sie Antigenfunktion. Eine Immunantwort richtet sich gegen spezielle Bereiche des Proteins, sogenannte Determinanten. Anhand der Oberflächenstruktur können T-Lymphozyten Antigene, beziehungsweise Antigen determinanten, erkennen. B-Lymphozyten identifizieren Antigene ohne zelluläre Hilfe. Nachdem das Antigen durch spezifische B- und T-Lymphozyten erkannt wurde, folgt die Aktivierung dieser Lymphozyten zu Effektorzellen (Ansorge & Täger, 2014, S. 899).

Gezielte zelluläre Abwehrmechanismen entstehen nach Gabriel (2004, S. 232) durch die Bildung spezifischer, zellabtötender T-Lymphozyten und B-Lymphozyten, welche für den Erreger spezifische Immunglobuline (Antikörper) bilden. Innerhalb weniger Tage können große Mengen an Immunglobulinen, unter erhöhtem Proteinbedarf, gebildet werden. Der Komplex aus Antigen (Krankheitserreger) und Antikörper (Immunglobulin) wird von Fresszellen phagozytiert und entsorgt.

Darauf folgt die Ausbildung von Gedächtniszellen und eine Terminierung der Immunantwort. Bei neuerlichem Kontakt mit demselben Krankheitserreger wird dadurch innerhalb eines kurzen Zeitabschnittes eine angepasste Immunantwort ermöglicht (Ansorge & Täger, 2014, S. 899).

2.1.5 Zelluläre Bestandteile und humorale Faktoren der spezifischen Immunantwort

B- und T-Lymphozyten sind die zellulären Bestandteile der spezifischen Immunantwort (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 889). Die Entwicklung der B- und T-Lymphozyten beginnt im Knochenmark. Aus dem gemeinsamen lymphoiden Vorläufer reifen B-Lymphozyten im Knochenmark, wohingegen die T-Lymphozyten-Vorläufer in den Thymus wandern, um dort auszudifferenzieren (Martin & Resch, 2009, S. 13). Reife B-beziehungsweise T-Lymphozyten werden in den Blutkreislauf entlassen, um über das Medium Blut an den Ort der Infektion zu gelangen (Müller-Newen & Petrides, 2014b, S. 889). Knochenmark und Thymus bezeichnet man aufgrund der Lymphozytenentstehung als primäre oder zentral lymphatische Organe. Sekundär lymphatische Organe (hautassoziierte lymphatische Gewebe, Lymphknoten, Milz, mucosaassoziierte lymphatische Gewebe) sind an strategisch wichtigen Punkten des Organismus lokalisiert. Lymphozyten, natürliche Killerzellen und Monozyten/Makrophagen wandern aus dem Blut in sekundär lymphatische Organe um zu prüfen, ob Antigene durch das angeborene Immunsystem präsentiert werden. Werden keine passenden Antigene gefunden, wandern die B- und T-Lymphozyten nach unterschiedlich langen Verweilzeiten über die Lymphflüssigkeit zurück ins Blut und zirkulieren dort bis zum Zelltod (Martin & Resch, 2009, S. 13f).

Über spezifische Rezeptoren erkennen Antikörper und B-Lymphozyten native Antigene (Fremdstoffe) direkt an ihrer Oberfläche (Ansorge & Träger, 2014, S. 900). T-Lymphozyten benötigen für die Erkennung der nativen Antigene nach Ansorge und Träger (2014, S. 900) eine „proteolytische Prozessierung des Proteins zu Oligopeptiden“. Die stärksten Antigene sind Eiweiße, beziehungsweise Bruchstücke von Eiweißen (Rink et al. 2012, S. 4).

Eine Charakterisierung der Immunzellen erfolgt über zellmembranständige Proteine, die als CD-Antigene bezeichnet werden. CD3 ist das CD-Antigen der T-Lymphozyten, CD4 jenes der T-Helferzellen, CD8 charakterisiert cytotoxische T-Zellen und CD19 beziehungsweise CD20 sind charakteristisch für B-Lymphozyten (Ansorge & Träger, 2014, S. 903).

T-Lymphozyten (CD3) haben bei der Immunantwort eine zentrale Rolle. Sie arbeiten als cytotoxische T-Zellen (CD8), regulatorische T-Zellen (CD4/CD25) und T-Helferzellen (CD4) (Ansorge & Träger, 2014, S. 904). Der spezifische T-Zell Rezeptor dient der

Erkennung von präsentierten Antigenen und führt zur Aktivierung der T-Lymphozyten. T-Lymphozyten zirkulieren in einem für sie typischen Muster. Über den Blutkreislauf gelangen die T-Lymphozyten in das Gewebe, um dort ihrer Überwachungsfunktion nachzukommen. Weiter dringen sie über Lymphgefäße zu den Lymphknoten vor und wandern über den ductus thoracicus zurück in den Blutkreislauf (Liesen & Baum, 1997, S. 120f).

Helferzellen (CD4+/CD3+) bilden eine Lymphozytensubpopulation und haben immunregulatorische Aufgaben. Der charakteristische CD4 Rezeptor dient bei Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen der Bindung an Proteine der MHC Klasse II. Die Aktivierung dieser Zellen führt zur Ausdifferenzierung zweier verschiedener Subtypen. Helferzellen vom Typ 1 produzieren vorwiegend IL-2 und Interferon γ . Damit wirken sie stimulierend auf zelluläre Abwehrmechanismen. Helferzellen vom Typ 2 erzeugen IL-4 und IL-10 und wirken als Stimulus der humoralen, spezifischen Immunabwehr durch die Aktivierung von B-Lymphozyten. Die Ausbildung von Helferzellen Typ 1 reduziert die Produktion von Helferzellen Typ 2. Mit diesem Mechanismus reguliert sich die Abwehrreaktion auf ein bestimmtes Antigen zwischen der Ebene zytotoxisch-zellulär oder humoral-antikörpervermittelt (Liesen & Baum, 1997, S. 120f).

Die Lymphozytensubpopulation mit dem CD-Antigen 8+ teilen sich in zwei Unterklassen auf. Eine dieser Gruppen wirkt zytotoxisch und hat die Aufgabe der Erkennung und Zerstörung virusinfizierter Zellen über. Die Suppressorzellen bilden die andere Gruppe der CD8+ Zellen, welche hemmend auf überschießende Immunreaktionen wirken (Liesen & Baum, 1997, S. 121).

B-Lymphozyten (CD19+) können nach ihrer Aktivierung zu Plasmazellen differenzieren, welche Antikörper (Immunglobuline, Ig) produzieren (Ansorge & Täger, 2014, S. 911). Diese Ausdifferenzierung erfolgt unter der Mithilfe von Helferzellen Klasse II. Plasmazellen sind die alleinigen Produzenten der charakteristischen Antikörper der adaptiven Immunreaktion (Liesen & Baum, 1997, S. 122). Immunglobuline werden über einen Membran-Anker auf reifen B-Zellen fixiert (repräsentieren den B-Zell Rezeptor), oder kommen in Blut beziehungsweise Gewebsflüssigkeiten frei vor (Ansorge & Täger, 2014, S. 914).

Antikörper des menschlichen Organismus unterteilen sich in fünf verschiedene Klassen (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) und sind in ihrer Grundstruktur gleich aufgebaut (zwei leichte

und zwei schwere Ketten, Ypsilon förmig geordnet) (Ansorge & Täger, 2014, S. 914). Als Fab-Fragmente werden die beiden vorderen Anteile bezeichnet, die auch in der Lage sind, Antigene zu binden. Das hintere, komplementbindende Fragment, wird als Fc-Fragment bezeichnet (Liesen & Baum, 1997, S. 125f). Die Immunglobulinklassen übernehmen unterschiedliche Funktionen:

- Immunkomplexbildung

Unter dem Begriff Immunkomplexbildung versteht man die Eigenschaft der Antikörper, über eine bestimmte Anzahl an Bindungsstellen für Antigene, Verbindungen mit diesen einzugehen. Dadurch wird es Antikörpern möglich, größere Komplexe aus etlichen Antigenen und zusätzlichen Antikörpern zu erzeugen. Diese Aggregate können von Granulozyten und Makrophagen besser phagozytiert werden (Ansorge & Täger, 2014, S. 916).

- Neutralisation (IgA, IgG)

Antikörper binden bei der Neutralisation Krankheitserreger oder Toxine. Damit wird deren Eintritt ins Gewebe oder in Zellen verhindert (Ansorge & Täger, 2014, S. 916).

- Opsonierung (IgG, IgM)

Bei der Opsonierung werden Antigene mittels Fab-Teil der Antikörper gebunden und damit die Oberfläche des Erregers markiert. Durch diesen Vorgang wird den Phagozyten ein direkter Kontakt ermöglicht und die Phagozytose beschleunigt (Ansorge & Täger, 2014, S. 916).

- Komplementvermittelte Zytotoxizität (IgG, IgM)

Bindet ein Antikörper an ein Antigen hat dies eine Konformationsänderung im Antikörpermolekül zur Folge. Diese führt nach Ansorge und Täger dazu (2014, S. 916), „dass zwei benachbarte Antikörper an den CH₂-Domänen die Bindungsstelle für den Komplementfaktor C1q präsentieren und somit die Komplementkaskade aktiviert wird“.

- Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (IgG)

Der Antikörper bindet an Oberflächenantigene eines Erregers. Fcγ-Rezeptoren tragende natürliche Killerzellen binden an das freie Fc-Teil. Durch Kreuzvernetzungen der Rezeptoren kommt es zur Ausschüttung cytotoxischer Mediatoren und das cytolytische Programm zur Zerstörung der Zielzellen wird aktiviert (Ansorge & Täger, 2014, S. 916).

- Mastzellsensibilisierung (IgE)

Bei der Mastzellensensibilisierung binden Antikörper ohne vorausgehende Antigenbildung an eine Mastzelle. Dadurch bleibt die Mastzelle vorläufig noch inaktiv (Ansorge & Täger, 2014, S. 916). Ansorge und Täger (2014, S. 916) führen weiter aus, dass „erst nachdem das Antigen eine Kreuzvernetzung zwischen mindestens zwei rezeptorgebundenen IgE-Molekülen ausgelöst hat, wird die Mastzelle aktiviert und degranuliert“.

2.1.6 Barrieremechanismen – mechanische und physiologische Abwehr

Eine Reihe von Mechanismen, die nicht unmittelbar mit dem Immunsystem in Verbindung gebracht werden, schützen den Menschen täglich vor Infektionen (Rink et al., 2012, S. 39). Durch äußere und innere Grenzsichten wird der Organismus vor Erregern geschützt. Die Haut und ihre verhornte Plattenepithelschicht stellen eine beinahe undurchdringliche erste Grenze für Pathogene dar (Liesen & Baum, 1997, S. 114). Abgestorbene Epithelzellen auf der Außenseite der Haut und Fett aus Talgdrüsen machen die Haut wasserundurchdringlich. Erreger gelangen vorrangig durch Verletzungen dieser Grenzsichten in den Organismus (Rink et al., 2012, S. 39). Innere Oberflächen, wie beispielsweise jene der Respirationsorgane oder des Gastrointestinaltrakts, sind schwieriger vor Erreger zu schützen, da diese für Resorptionsvorgänge durchlässig sein müssen (Liesen & Baum, 1997, S. 114). Zudem sind die Oberflächen der Lungenschleimhaut (100m²) beziehungsweise des Magen-Darm-Trakts (200 bis 300m²) deutlich größer als jene der Haut (2m²). Innere Oberflächen produzieren Mucine, welche als Schleim an der Oberfläche des Bronchial- und Lungensystems und des Magen-Darm-Trakts für zusätzlichen Schutz vor Erregern sorgen (Rink et al., 2012, S. 39). Bereits in der Nase beginnt der Schutz der Atemwege durch die Lage der Öffnung. Auf dem Schleim, der in Nase und Nebenhöhlen produziert wird, bleiben Bakterien und Viren haften. Einen weiteren Schutz bildet das Flimmerepithel der Atemwege. Dieses entfernt Erreger und Partikel durch gerichtete Cilienbewegungen aus dem Respirationstrakt. Gelangen Bakterien oder Viren in die Lunge, treffen sie in den Alveolen auf Alveolarmakrophagen, welche die Erreger phagozytieren und unschädlich machen. Schleimhäute im Mund und Rachenraum sind von Bakterien besiedelt. Auch im Speichel finden sich in etwa 100 Millionen Keime. Diese Bakterien vermeiden durch Kolonisationsresistenz eine Infektion und enthalten Substanzen (IgA, Lysozym), welche einer Vermehrung von Erregern

entgegenwirken (Jassoy, 2013, S. 34f). Im Magen-Darm-Trakt werden mit der Nahrung aufgenommene Pathogene durch pH-Wechsel im Verdauungsapparat inaktiviert (Rink et al., 2012, S. 39). Liesen und Baum (1997, S. 114) führen an, dass die Wirksamkeit des Schutzmechanismus der inneren Grenzflächen jenem der Haut als äußere Schutzschicht weit unterlegen ist und es dadurch gehäuft zu Infektionen der Respirationswege oder des Magen-Darm-Trakts kommen kann.

2.2 Auswirkungen körperlicher Aktivität auf das Immunsystem

Körperliche Belastungen führen zu unterschiedlichen akuten und chronischen Veränderungen des Immunsystems. Diese Immunveränderungen finden in den unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers (Blut, Haut, Lunge, Muskel, obere Atemwege, etc.) statt (Nieman, 2000, S. 496). Während moderate körperliche Bewegung mit einem gestärkten Immunsystem assoziiert wird, werden hohe Intensitäten, lange Belastungszeiten und intensive Trainingsperioden mit verschlechterter Immunfunktion und einem erhöhten Auftreten von Krankheiten beschrieben (Nieman, 1994; zit. n. Ferrari, Gobatto & Manchado-Gobatto, 2013, S. 289). Das Immunsystem reagiert in Abhängigkeit von Dauer, Intensität und Reizstärke auf körperliche Aktivität (Buhl & Weber, 2004, S. 134). Um den Zusammenhang zwischen Sport und Immunsystem zu verdeutlichen, kann das J-Modell herangezogen werden (Nieman, 1994; zit. n. Gabriel, 2004, S. 243).

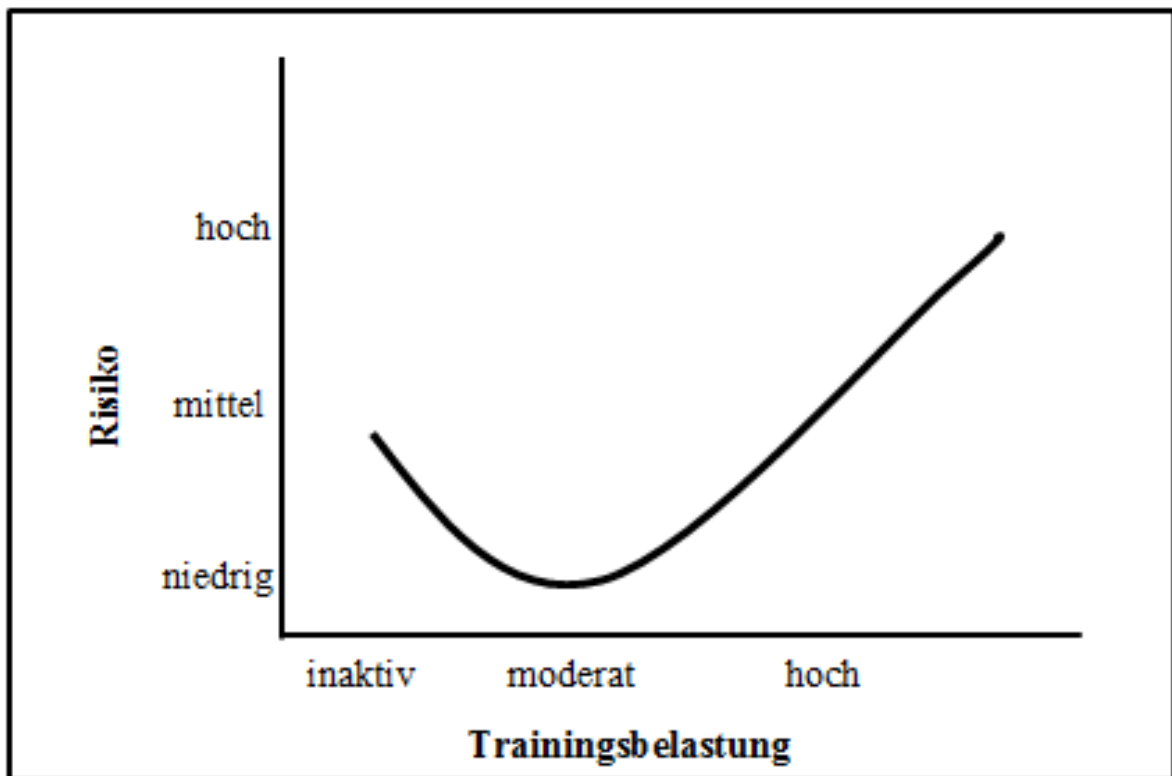


Abb. 1: J-förmige Kurve (mod. n. Gabriel, 2004, S. 245).

Sportlerinnen und Sportler mit moderaten Trainingsbelastungen haben ein geringeres Erkrankungsrisiko, verglichen mit Athletinnen und Athleten, die ein intensives Training mit hohen Umfängen und Intensitäten absolvieren, oder gänzlich Inaktive (Gabriel, 2004, S. 243). In Abhängigkeit von Intensität und Umfang körperlicher Aktivität, beziehungsweise den Erholungszeiten zwischen den Belastungen, kann der Körper in Balance bleiben, oder wird durch zu hohe Trainingsbelastungen aus dem Gleichgewicht gebracht (Smith & Norris, 2000, S. 684). Trainingsbelastungen und Wettkampf führen zu Ermüdung und einem akuten, aber reversiblen, Leistungsabfall. Im Trainingsprozess geht es um ein ausgewogenes Verhältnis und eine zielgerichtete Planung von Belastungs- und Erholungsphasen (Halson & Jekendrup, 2004, S. 968). Lehman, Foster und Keul (1993; zit. n. Smith & Norris, 2000, S. 684) geben zu bedenken, dass die Regeneration nach körperlicher Aktivität individuell stark streut. Stress und Stresstoleranz, auch außerhalb des Trainings, spielen unter identen Trainingsbedingungen eine Rolle für die individuelle Reaktion auf einen Trainingsreiz.

Andauernder physischer und psychischer Stress, sowie verkürzte Regenerationszeiten (Gleeson, 2005; zit. n. Gleeson, 2007, S. 694) können zur chronischen Unterdrückung des

Immunsystems und einem vermehrten Auftreten von Erkrankungen wie Infektionen beitragen (Gleeson, 2007, S. 694).

Um eine effektive Arbeitsweise des Immunsystems zu gewährleisten, ist der Transport der Immunzellen durch den Organismus (vorrangig über Blut) von großer Bedeutung. Durch psychischen und physischen Stress werden im Körper Stresshormone (Glucocortikoide, Katecholamine) freigesetzt (Gabriel, 2004, S. 233). Athens et al. (1961; zit. n. Gabriel, 2004, S. 233) führen an, dass sich durch die äußere Zufuhr oder innere Ausschüttung von Stresshormonen das Zirkulationsverhalten der Immunzellen verändert. Stresshormone bewirken neben der veränderten Zirkulation eine allgemeine Hemmung der Immunzellen in ihrer Funktionsweise und die Aktivierung der Immunzellen in einen effizienten, hochaktiven Zustand dauert länger. Eine Abwehrreaktion kann selbst bei zeitgerechtem Eintreffen der Immunzellen am Infektionsherd qualitativ reduziert ausfallen.

Neutrophile Granulozyten, welche bis zu 20 Stunden im Blut verweilen, können an der Einwanderung in entzündlich veränderte Gewebe gehindert werden. Ähnliches wurde bei Lymphozyten beobachtet, welche durch eine Anreicherung an Stresshormonen in geringeren Konzentrationen im Blut vorkamen (Cupps & Fauci, 1982; zit. n. Gabriel, 2004, S. 233). In Summe führen diese Effekte zu einer verzögerten Abwehrreaktion, da Abwehrzellen nicht rasch genug an den Ort der Infektion gelangen. Darüber hinaus haben Makrophagen am Ort der Infektion nicht genügend Kontaktstellen, um die Information an den spezifischen Teil des Immunsystems weiterzugeben. Ausreichende Regenerationsphasen zur Reduktion des Stresshormonspiegels (durch physischen und psychischen Stress verursacht) sind zur Vermeidung einer chronischen Unterdrückung des Immunsystems und gehäuft auftretender Erkrankungen und Infektionen einzuhalten (Gabriel, 2004, S. 233f).

Im folgenden Abschnitt wird vordergründig auf die Wirkung erschöpfender, langandauernder Ausdauerbelastung auf das Immunsystem und dessen humorale und zelluläre Bestandteile eingegangen. Langandauernde Ausdauerbelastungen definieren sich durch Umfänge über zwei Stunden und einer Energieversorgung der Muskulatur, nach Ausschöpfung des Kohlenhydratdepots, über Fett (Liesen & Baum, 1997, S. 7). Marathon, Triathlon und Ultraausdauerwettkämpfe können beispielhaft für solche Belastungen angeführt werden (Liesen & Baum, 1997, S. 23). Ultraausdauerwettkämpfe werden immer beliebter und finden unter Ausdauerathletinnen und Athleten großen Anklang. Die Belastungszeiten reichen von einigen Stunden, über einen Tag, oder werden in Etappen

über mehrere Tage verteilt (Waskiewicz et al., 2012, S. 1679). Diese Belastungen verursachen metabolischen Stress auf den Körper und führen zu einer Reihe von Veränderungen im hämatologischen, kardiovaskulären und muskuloskelettalen System (McKenzie, 2012, S. 381). Langandauernde körperliche Belastungen führen zu Veränderungen des Immunsystems und entzündlichen Reaktionen im menschlichen Organismus (Bessa et al., 2008; zit. n. Waskiewicz et al., 2012, S. 1679).

Die Sofortreaktion des Körpers auf Bewegung wird durch eine Mobilisierung der Immunzellen charakterisiert (Gabriel, 2004, S. 234). Auch wenn nur zwei bis vier Prozent der Immunzellen im Blut vorliegen, zeigen sich bei sportlicher Belastung erhebliche Veränderungen der Leukozytenkonzentration in der Blutbahn. Mittels mikroskopischer Zähltechniken können diese Veränderungen aufgezeigt werden (Schulz, 2002, S. 18). In der Regel führt körperliche Belastung zum sofortigen Anstieg der Leukozyten im Blut, der sogenannten belastungsinduzierten Leukozytose (Buhl & Weber, 2004, S. 135). Die belastungsinduzierte Leukozytose wird durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems charakterisiert (Gabriel, 2006, S. 412). In Ruhe befinden sich viele Immunzellen an Gefäßwänden angeheftet. Diese lösen sich nach Belastungsbeginn durch den Anstieg der AdrenalinKonzentration und werden in die Blutzirkulation transportiert. Hohe Belastungsintensitäten korrelieren hier mit einer hohen AdrenalinKonzentration (Gabriel, 2004, S. 234f). Gabriel und Kindermann (1997, S. 31) dokumentierten in diesem Zusammenhang bei einer mehr als einstündigen Ergometerbelastung mit 100% der IAS (individuelle anaerobe Schwelle) an trainierten Triathleten einen Anstieg der Konzentration von Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Der Anstieg der Immunzellen begann wenige Minuten nach Belastungsbeginn und erreichte bei Lymphozyten und Monozyten nach 30 Minuten das jeweilige Konzentrationsmaximum.

Eine Verdoppelung der Gesamtleukozytenzahl konnten Waskiewicz et al. (2012, S. 1679f) an 14 Athleten im Rahmen eines 24-h-Rennens nach der Marathondistanz beobachten. Die belastungsinduzierte Leukozytose wurde vorrangig durch Monozyten und neutrophile Granulozyten bedingt. Ein signifikanter Abfall konnte im Rahmen dieser Studie bei den eosinophilen Granulozyten beobachtet werden.

Zusammenfassend spricht man bei einer Leukozytenvermehrung während akuter körperlicher Belastung von einer belastungsinduzierten frühen Leukozytose (Liesen & Baum, 1997, S. 8). In Abhängigkeit von Belastungsdauer und Intensität können im Venenblut neutrophile Granulozyten um das Doppelte, Lymphozyten um das Vierfache

und natürliche Killerzellen um das Neunfache der Ruhewerte ansteigen (Gabriel, 2004, S. 236).

Die späte belastungsinduzierte Leukozytose beginnt eine halbe bis eine Stunde nach Belastungsende und ist durch eine erhöhte Cortisolausschüttung bedingt (Gabriel, 2006, S. 412). Dabei kommt es zu einem raschen Konzentrationsabfall der sich im Blut befindenden Lymphozyten (einschließlich natürlicher Killerzellen) und Monozyten (Gabriel & Kindermann, 1997, S. 31). Darüber hinaus ist in Anlehnung an Gabriel (2000, S. 45) ein Anstieg neutrophiler Granulozyten nach Belastungsende zu verzeichnen. Kein zweiter Anstieg in der Nachbelastungsphase konnte für eosinophile Granulozyten gezeigt werden. Pacque, Booth, Ball und Bwyder (2007, S. 499) beobachteten bei einer Ultraausdauerbelastung (82km) an 17 Athletinnen und Athleten, dass die Gesamtleukozytenzahl direkt nach der Belastung erhöht und 24 Stunden nach dem Rennen noch über den Kontrollkonzentrationen lag. Atamaniuk et al. (2008, S. 714) beobachteten an 14 ausdauertrainierten Ultramarathonläuferinnen und Läufern (Belastungsdauer sechs Stunden) erhöhte Leukozytenkonzentrationen bis 24 Stunden nach dem Rennen.

Bei ultralangen körperlichen Belastungen, wie beispielsweise 24-Stunden Läufen, stabilisiert sich die Leukozytose zuerst auf einem relativ hohen Niveau und fällt gegen Ende deutlich ab (Liesen & Baum, 1997, S. 24). Galun et al. (1987, S. 253f) konnten dieses Phänomen an einem 120 Kilometer langen Marsch (24 Stunden) darstellen. Blutproben wurden bei der Studie vor dem Marsch und nach 50, 85 und 120 Kilometern entnommen. Nach 16 Stunden kam es zu einem langsamen Abfall der Leukozytenkonzentration, welche nach Belastungsende unter den Kontrollwert sank. Eine mögliche Erklärung für das Absinken der Leukozyten könnte eine Migration dieser in den beschädigten Muskel sein. 24 Stunden nach dem Marsch konnten keine Veränderungen der Leukozytenkonzentrationen festgestellt werden. 16 Stunden nach dem Rennen war die VO_2max (Ergometrie) unverändert, es kam jedoch zu milden orthopädischen Problemen.

Folgend werden die Auswirkungen langandauernder körperlicher Belastung auf ausgewählte Immunzellen der angeborenen und adaptativen Immunantwort beschrieben. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf signifikante Veränderungen der Anzahl sowie Funktion einzelner Immunparameter gelegt.

2.2.1 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Lymphozytenkonzentration

Bewegung hat Einfluss auf Anzahl und Funktion der Lymphozyten im Blut. Während bei Belastung die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten ansteigt, sinkt nach Belastungsende deren Konzentration signifikant ab (Neubauer, Reichhold, Nersesyan, König & Wagner, 2008; zit. n. Krüger & Mooren, 2014, S. 121). Liesen und Baum (1997, S. 10) führen an, dass die Zahl der Lymphozyten ein bis drei Stunden nach intensiver Belastung unter den Ausgangswert sinkt, bei niedrigeren Intensitäten dieses Phänomen jedoch nicht zu beobachten ist. Atamaniuk et al. (2008, S. 714) konnten im Rahmen einer Ultramarathonstudie an 14 ausdauertrainierten Studienteilnehmerinnen und Teilnehmern einen signifikanten Lymphozytenabfall nach Belastungsende feststellen. 24 Stunden nach Belastung konnten Konzentrationen wie vor dem Rennen beobachtet werden. Auch Mooren et al. (2012, S. 1084) konnten im Rahmen einer Marathonstudie (n=10) einen Abfall der Lymphozytenkonzentration unmittelbar nach einem Marathon zeigen. Auch in dieser Studie normalisierten sich die Lymphozytenwerte 24 Stunden nach dem Rennen auf einem, mit dem Kontrollwert zwei Tage vor dem Marathon erhobenen, vergleichbaren Niveau.

Auch bei Kilometerumfängen über 80 Kilometer konnte ein Lymphozytenabfall direkt nach Belastungsende beobachtet werden (Pacque et al., 2007, S. 499).

Neubauer et al. (2008; zit. n. Krüger & Mooren, 2014, S. 121) nehmen an, dass das Phänomen der reduzierten Immunzellkonzentration das Ergebnis zweier verschiedener Prozesse ist. Einen Erklärungsversuch zur Beschreibung der reduzierten Konzentration an Immunzellen nach Belastungsende beschreiben Yednock und Rosen (1990; zit. n. Gabriel, 2004, S. 237) als *homing*. Die Immunzellen bleiben in den Organen und Lymphknoten und ihre Wanderung durch den Organismus wird verlangsamt. Dadurch wird der Transport der Zellen für eine mögliche Infektabwehr verlangsamt. Als zweite Hypothese beschreiben Mars, Govender, Weston, Naicker und Chuturgoon (1998; zit. n. Krüger & Mooren, 2014, S. 121), dass Immunzellen durch Apoptose zu Grunde gehen und sich die reduzierten Zellkonzentrationen unter anderem damit erklären lassen. Krüger und Mooren (2014, S. 121) führen weiter aus, dass diese beiden Abläufe (*homing*, Apoptose) parallel verlaufen und in einem Zusammenhang mit den Belastungskomponenten körperlicher Aktivität stehen. Die Intensität körperlicher Belastung steht dabei im Zusammenhang mit der Apoptose von Lymphozyten. Krüger und Mooren (2014, S. 128f) führen an, dass es sowohl Studien gibt, welche einen Abfall der Lymphozytenkonzentration und in Folge eine

gesteigerte Apoptose zeigen, als auch solche Studien, bei welchen nur die Anzahl der Lymphozyten sank. Studienaufbau und unterschiedliche Mobilität der Immunzellen nach Belastung werden als Erklärungsversuche für diese Ergebnisse angeführt. Die Autoren ergänzen, dass die Apoptose der Lymphozyten ein regulierender Prozess sei, um alte, aktivierte oder potentiell autoreaktive Lymphozyten zu eliminieren. In diesem Zusammenhang führt Simpson (2011; zit. n. Krüger & Mooren, 2014, S. 129) an, dass Lymphozyten, welche während körperlicher Belastung vermehrt im Blut vorkommen, zu einem großen Prozentsatz gealterte Zellen sind. Es kann diskutiert werden, ob die durch körperliche Aktivität eingeleitete Apoptose dazu beiträgt, das frische und naive T-Zell-Repertoire zu erweitern.

Allein eine reduzierte Lymphozytenkonzentration nach körperlicher Belastung dürfte jedoch nicht für eine mögliche belastungsinduzierte Immunsuppression verantwortlich sein (Walsh et al., 2011, S. 23f).

2.2.2 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Konzentration neutrophiler Granulozyten

Je länger aerob belastet wird, desto höher ist die Konzentration neutrophiler Granulozyten und das Verhältnis neutrophiler Granulozyten zu Lymphozyten nach Belastungsende. Die Blutkonzentration neutrophiler Granulozyten ist bei lang andauernden, aeroben Belastungen (z.B.: 100km Lauf) am höchsten (Gabriel & Kindermann, 1997, S. 31). Mooren et al. (2012, S. 1084) zeigten an 10 männlichen Teilnehmern im Rahmen des Münster Marathons eine erhöhte Konzentration neutrophiler Granulozyten kurz nach Belastungsende. Direkt nach der Belastung waren die Konzentrationen am höchsten und sanken in den Folgestunden deutlich ab. 24 Stunden nach Belastungsende waren die Konzentrationen immer noch oberhalb der, zwei Tage vor dem Wettkampf bestimmten, Ruhekonzentrationen.

Bei einem Ultraausdauerrennen (82km) konnten Pacque et al. (2007, S. 499) eine erhöhte Konzentration neutrophiler Granulozyten direkt nach dem Rennen zeigen. Auch 24 Stunden nach der lang andauernden Belastung war die Konzentration der neutrophilen Granulozyten noch über dem Kontrollwert.

Santos et al. (2013, S. 239f) beschreiben in ihrer Studie an 15 männlichen Marathonläufern (durchschnittliche Laufzeit 2:52 Stunden, durchschnittliches Trainingspensum/Woche

130±12km) einen Abfall der Phagozytosekapazität neutrophiler Granulozyten verglichen mit der Kontrollgruppe (n=12, untrainierte Männer). Auch in dieser Studie konnten die Autoren bei Marathonbelastungen einen Anstieg neutrophiler Granulozyten und einen Rückgang nekrotischer, neutrophiler Granulozyten nach Belastungsende, verglichen mit den Werten vor der Marathonbelastung (7 und 2 Tage vor dem Marathon), feststellen.

Robson, Blannin, Walsh, Castell und Gleeson (1999, S. 128) zeigten an 18 gesunden Männern, dass langandauernde körperliche Belastung (55% VO₂max, 164±23min) zu verminderter Funktion neutrophiler Granulozyten ein und 2,5 Stunden nach Belastungsende führt. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit Werten einer Ergometerbelastung (37±19min) bei 80% der VO₂max. Die Aktivität neutrophiler Granulozyten wurde über die Oxidative-Burst Technik gemessen.

Gabriel et al. (1995, S. 281) untersuchten die Auswirkung intensiver und erschöpfender Ausdauerbelastung auf die Phagozytosefunktion neutrophiler Granulozyten. An sieben Männern und zwei Frauen beobachteten die Autoren nach einem 100km Lauf (zwischen 7:29 und 9:50 Stunden), dass der Prozentsatz phagozytischer neutrophiler Granulozyten (Phagozytoserate) gleich blieb, jedoch deren Aktivität (die Anzahl der phagozytierten Bakterien) um 34 Prozent zurückging.

Fukatsu, Sato und Shimizu (1996, S. 2337) untersuchten zehn gesunde Studenten bei einem 50km Lauf. Im Rahmen der Studie kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass aerobe Belastungen die bakterizide Funktion neutrophiler Granulozyten, durch einen Anstieg von Cortisol und Ketonkörpern, vermindert.

Gabriel und Kindermann (1997; zit. n. Gabriel, 2004, S. 237f) erklären den Anstieg der neutrophilen Granulozyten über eine vermehrte Cortisolausschüttung. Cortisol führt zur Rekrutierung neutrophiler Granulozyten aus dem Knochenmark und verlängert die Verweildauer dieser in der Blutzirkulation.

2.2.3 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf die Konzentration natürlicher Killerzellen

Die größten belastungsinduzierten Veränderung aller Leukozytensubpopulationen in den Zellkonzentrationen weisen die natürlichen Killerzellen auf. Nach Ergometerbelastungen mit 80, 100 (60min) und 110% der IAS sank die Konzentration natürlicher Killerzellen gering unter die Ausgangskonzentration. Sechs Stunden nach Belastungsende waren keine

belastungsinduzierten Veränderungen der Konzentration natürlicher Killerzellen erkennbar (Gabriel, 2000, S. 58).

Kakanis et al. (2010, S. 126) beobachteten an 10 Elite Radfahrern und Triathleten bei einer zweistündigen Ergometerbelastung mit Intensitäten von 70 bis 80% VO_2max einen signifikanten Abfall der natürlichen Killerzellen vier bis acht Stunden nach Belastungsende.

2.2.4 Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf den Hormonspiegel und Stützapparat

Durch Bewegung kommt es auch zu Veränderungen des Hormonspiegels (Gabriel & Kindermann, 1997, S. 47). Die Neurotransmitter und Hormone Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin werden unter dem Begriff Katecholamine zusammengefasst und aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (May et al., 2014, S. 980). Besonders Adrenalin und Noradrenalin, sowie das durch Sport sezernierte Steroidhormon Cortisol, nehmen Einfluss auf Parameter des Immunsystems (Liesen & Baum, 1997; zit. n. Schulz, 2002, S. 24). Adrenalin wird verstärkt bei anaeroben Belastungen und intensiven, mehrstündigen Ausdauerbelastungen ausgeschüttet. Noradrenalin nimmt bei intensiven und mehrstündigen Belastungsformen stark zu (Gabriel, 2000, S. 190).

Gabriel (2000, S. 65) zeigte bei Belastungen am Ergometer mit 80 (60min), 100 (60min) und 110% ($28 \pm 8\text{min}$) der IAS, dass es bei 110% der IAS zu den höchsten Plasma-Katecholaminanstiegen kam. Bei Belastungen mit 100 beziehungsweise 110% der IAS wurden etwa gleich hohe maximale Anstiege des Serum-Cortisols gemessen. Leicht erhöht waren selbige Werte in beiden Testprotokollen zwei Stunden nach Belastungsende.

Die Sekretion von Cortisol ist in hohem Maße von der Belastungsdauer abhängig. Bei intensiven Ausdauerbelastungen und Belastungszeiten von mehreren Stunden kommt es zur gesteigerten Ausschüttung (Gabriel, 2000, S. 190). Direkt nach einer Ultraausdauerbelastung von 86,5km konnte an 14 Athleten ein signifikanter Serumcortisolanstieg gezeigt werden. 24 Stunden nach Belastungsende zeigte diese Konzentration keine Abweichung vom Kontrollwert (Peters, Shaik & Kleinveldt, 2010, S. 42). Auch Robson et al. (1999, S. 128) beobachteten bei Ergometerbelastungen (80% VO_2max und $37 \pm 19\text{min}$, 55% VO_2max und $164 \pm 23\text{min}$) einen Plasmacortisolanstieg.

Tab. 1: *Durchschnittliche Plasmacortisolkonzentrationen (nmol/l) vor, bei und nach Belastung*

Zeitpunkt	Cortisolkonzentration bei Langzeitbelastung (55% VO ₂ max, 164±23min)	Cortisolkonzentration bei intensiver Belastung (55% VO ₂ max, 37±19min)
vor der Belastung	439±39	464±46
1h Belastung	390±28	-
nach der Belastung	752±61#*	617±70*
1h nach der Belastung	511±42	517±73
#...signifikanter Unterschied zwischen Langzeitbelastung und intensiver Belastung *...signifikanter Unterschied zu den Cortisolwerten vor der Belastung		

Quelle: mod. n. Robson et al. (1999, S. 131)

Bei länger andauernder Belastung (55% VO₂max und 164±23min) konnte unter standardisierten Bedingungen nach Belastungsende ein signifikant erhöhter durchschnittlicher Cortisolwert (752±61nmol/l) beobachtet werden. Die direkt nach der Langzeitbelastung eruierten, durchschnittlichen Cortisolwerte unterschieden sich signifikant von den durchschnittlichen Kontrollwerten (439±39nmol/l) und den durchschnittlichen Werten nach intensiver Belastung (617±70nmol/l) (Robson et al., 1999, S. 131).

Eine signifikant gesteigerte Cortisolausschüttung nach körperlicher Belastung (Ironman) erhöht den systemischen Stress auf den Körper (Neubauer, König & Wagner, 2008, S. 242). Der durch lange Belastungszeiten ausgelöste Cortisolanstieg wirkt sich hemmend auf die Achse Hypothalamus-Hypophyse und über Botenstoffe auf Leber, Milz und Thymus aus (Buhl & Weber, 2004, S. 136). Ein belastungsinduzierter Anstieg der Cortisolkonzentration im Plasma stimuliert nicht nur den Proteinkatabolismus und die Glutaminausschüttung, sondern führt auch zu einer gesteigerten Gluconeogenese im Gastrointestinaltrakt, der Leber und den Nieren (Stumvoll, Perriello, Meyer & Gerich, 1999; zit. n. Gleeson, 2008, S. 2046).

Neben zellulären Veränderungen des Immunsystems beanspruchen hohe körperliche Belastungen den Bewegungs-, Halte- und Stützapparat. Unterschiedliche Marker können

zur Bestimmung belastungsinduzierter Muskelschäden und als Entzündungsparameter herangezogen werden (Gabriel, 2006, S. 412). In einer Studie an 14 Athleten wurden im Rahmen eines 24-Stunden-Rennens kapillare und venöse Blutproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten genommen, um Serummarker für belastungsinduzierte Muskelschäden und Entzündungsparameter zu erheben (Waskiewicz et al., 2012, S. 1679).

Tab. 2: *Veränderte Serummarker durch belastungsinduzierten Muskelschaden und Entzündung*

Variable	Kontrolle (3h)		Post-Marathon		Post-12h		Post- 24h	
	MW (SD)	Min- Max	MW (SD)	Min- Max	MW (SD)	Min- Max	MW (SD)	Min- Max
CK (U/l)	249.2 (136.1)	96- 559	786.9** (821.9)	169.0- 3361	4,280** (3,544.9)	533- 11,653	17,502** (15,040)	922- 50,446
AST (U/l)	28.7 (7.7)	19-54	-	-	-	-	388.5** (295.8)	45-978
ALT (U/l)	24.1 (6.4)	14-35	-	-	-	-	84.4** (50.7)	27-179
GGT (U/l)	29.6 (35.1)	12- 145	29.6 (34.7)	11.0- 143	29.6 (345)	13-143	27.9 (3.2)	13-130
hsCRP (mg/dl)	1.7 (2.7)	0.3- 10.6	1.7 (2.5)	0.3- 10.0	8.7** (4.6)	2.0- 20.1	39.2** (16.7)	16.3- 79.0
IL-6 (pg/ml)	0.87 (0.68)	0.01- 1.91	20.29*** (7.77)	11.99- 34.58	27.36*** (7.67)	12.77- 36.47	28.49*** (11.99)	16.7- 50.25
*p<0,05; **p<0,005 ***p<0,0005 verglichen mit den Kontrollwerten CK...Creatin Kinase AST...Aspartat Aminotransferase ALT...Alanin Aminotransferase GGT...Gamma Glutamyltrasferase hsCRP...hoch-sensitives C-reaktives Protein IL-6...Interleukin-6								

Quelle: mod. n. Waskiewicz et al. (2012, S. 1683)

Diese Ergebnisse bestätigen, dass langandauernde körperliche Belastungen bei moderaten Intensitäten mit Veränderungen des aktiven Bewegungsapparates verbunden sind. Werte für die Marker Creatin Kinase (CK), Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase, hsCRP und IL-6 stiegen gegenüber den Ausgangswerten signifikant an (Waskiewicz et al., 2012, S. 1683).

Folgend werden die Marker für belastungsinduzierte Muskelveränderung und Entzündung genauer betrachtet:

Plasma Creatin Kinase

An 42 männlichen Ironman-Athleten (3,8km Schwimmen, 180km Rad, 42,195km Lauf) wurde der CK Wert als Marker für belastungsinduzierte Muskelveränderungen untersucht. Durch langandauernde körperliche Belastung kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasma-CK Werte nach einem Ironman. Der Plasma-CK Wert war auch fünf Tage nach der Wettkampfbelastung noch 281 Prozent über dem Kontrollwert (Neubauer et al., 2008, S. 420f). 70-fach erhöhte CK Werte konnten in einer Studie an 14 männlichen 24-Stunden Läufern beobachtet werden (Waskiewicz et al., 2012, S. 1679).

Alanin und Aspartat Aminotransferase

Waskiewicz et al. (2012, S. 1683) konnten im Rahmen eines 24-Stunden Ultramarathons eine signifikant gesteigerte Serumaktivität von Alanin und Aspartat Aminotransferase 24 Stunden nach Belastungsende beobachten.

Eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit des Immunsystems kann durch die veränderte Kapazität der Zytokinsynthese in Leukozyten bedingt sein. Je nach betroffenem Zytokin führt dies zur Abschwächung der Akute-Phase-Reaktion (IL-1, IL-6, TNF- α), oder die spezifische Immunantwort tritt verzögert auf (IL-2, Interferon-?). Als Folge kommt es zu einem verlängerten oder erschwerten Verlauf von Infektionen. Ein nicht ausreichendes Angebot an, für die Synthese notwendigem, Substrat kann für eine beeinträchtigte Zytokinsynthese durch Immunzellen ursächlich angeführt werden (Liesen et al., 2001, S. 107).

Interleukin 6

IL-6 führt zu einer Freisetzung von CRP, dem wichtigsten Akute-Phase Protein, das in der Diagnostik von Entzündungen eingesetzt wird. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 haben neben ihrer aktivierenden Wirkung auf Endothel- und Immunzellen eine pyrogene

Wirkung im Hypothalamus (Ansorge & Täger, 2014, S. 895f). Nach einer 160km langen Ultramarathonbelastung konnten 130-mal höhere IL-6 Konzentrationen als vor der Belastung festgestellt werden (Nieman, 2009, S. 192). Eine 30-fach gesteigerte Serum IL-6 Konzentration konnten Waskiewicz et al. (2012, S. 1679) an 14 männlichen Ultraausdauerläufern bei einem 24-h Rennen feststellen. Die erhöhten IL-6 Werte wurden dabei mit einer erhöhten atmungsinduzierten Alkalose diskutiert, welche ursächlich für den IL-6 Anstieg sein könnte.

Wallberg, Mattson, Enqvist und Ekblom (2011, S. 1081) untersuchten die IL-6 Antwort auf Ultraausdauerbelastung in zwei Belastungsprotokollen (24h Protokoll bei 60% VO₂max, 6 Tage Rennen bei durchschnittlich 38% VO₂max). Durch die Ergebnisse dieser beiden Studiendesigns kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei Ausdauerbelastungen über 12 Stunden die IL-6 Konzentration vorrangig über die Intensität und weniger über die Dauer der Belastung beeinflusst wird. Bei kürzeren Belastungen spielen Intensität und Dauer eine Rolle auf die IL-6 Akkumulation im Plasma.

IL-6 gilt als wichtiger Regler für immunologische und metabolische Antworten des Organismus auf Bewegung (Fischer, 2006, S. 6).

Interleukin 10

Für IL-10 konnte ein Konzentrationsanstieg bis 24 Stunden nach einer Ironmanbelastung beobachtet werden. Fünf Tage nach der Belastung sank die IL-10 Konzentration unter den Kontrollwert (Neubauer et al., 2008, S. 420f). Die Konzentration von IL-10 stieg nach einer 160km Ultramarathonbelastung um das 30-fache an (Nieman, 2009, S. 192).

Hoch-sensitives C-reaktives Protein

Die Konzentration von hsCRP war bis 19 Tage nach einer Ironmanbelastung erhöht (Neubauer et al., 2008, S. 417). Bei einer Ultraausdauerbelastung von 168±23,1km im Rahmen eines 24-h-Rennens stieg die hsCRP Konzentration um das 20-fache des Kontrollwerts an (Waskiewicz et al., 2012, S. 1679).

Zusammenfassend kommt es in Abhängigkeit von Dauer und Intensität körperlicher Belastung zu einer veränderten Leukozytenzahl während und nach Belastung (Krüger & Mooren, 2014, S. 129). Die verminderten Zellkonzentrationen und reduzierten zelltötenden Eigenschaften einzelner Immunzellen mehrere Stunden nach Belastungsende werden als

open window bezeichnet (Gabriel, 1997; zit. n. Gabriel, 2004, S. 237). Dabei kommt es zu einer kurzfristigen Unterdrückung des Immunsystems und die Entstehung von Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege, kann begünstigt werden (Kakanis et al., 2010, S. 119). Drei bis 72 Stunden nach Belastungsende stellen Bakterien und Viren, der Theorie des *open window* folgend (Nieman, 2000, S. 496), eine erhöhte Gefahr für das Auftreten klinischer und subklinischer Infektionen dar (Vahid, Valiollah & Mehdi, 2009, S. 2718). Die beschriebenen Veränderungen des Immunsystems auf körperliche Belastung sind vorübergehend und benötigen entsprechende Regenerationszeiten zur Wiederherstellung. Innerhalb von 24 Stunden normalisiert sich die Leukozytenzahl. Vereinzelt konnte bei Studien eine verringerte Konzentration natürlicher Killerzellen mehrere Tage nach körperlicher Belastung beobachtet werden. Bei der Regeneration von Akute-Phase-Proteinen, der IgA-Produktion und der Synthese von Sauerstoffradikalen muss mit längeren Zeiträumen gerechnet werden (Liesen & Baum, 1997, S. 23). Zur größten belastungsinduzierten Unterdrückung einzelner Immunfunktionen kommt es bei Ausdauerbelastungen über 1,5 Stunden bei moderater bis hoher Intensität (55-75% VO₂max) begleitet von Nahrungskarenz (Gleeson, 2007, S. 693).

2.3 Hochintensives Ausdauertraining und Atemwegserkrankungen

Intensive und langandauernde körperliche Belastungen werden mit vorübergehenden Immunveränderungen assoziiert (Gleeson, 2007, S. 693). Eine akute, intensive körperliche Ausdauerbelastung induziert eine Antwort des Immunsystems, welche die einer Entzündung ähnlich ist (Maughan & Gleeson, 2010; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189). Die Anzahl der Monozyten, natürlichen Killerzellen und neutrophilen Granulozyten steigt an, die Konzentration der Lymphozyten sinkt (Blannin, 2006; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189) und die Plasmakonzentration von Hormonen wie Cortisol, Ephedrin, Prolaktin oder Wachstumshormonen geht kurz nach Belastungsende nach oben (Maughan & Gleeson, 2010; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189). Darüber hinaus kommt es zu einer gesteigerten Ausschüttung entzündungshemmender (IL-10, IL-1ra) und proinflammatorischer (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8) Zytokine sowie Akute-Phase-Proteinen (Gunzer et al., 2012, S. 1189). Die Expression der Toll-like-Rezeptoren und damit deren Funktion in der Wahrnehmung von Pathogenen, wird reduziert (Cooper, Random-Aizik, Schwindt & Zaldvar, 2007; zit. n. Gunzer et al., 2012, 1189). Die Produktion und Funktion der T-Zellen wird belastungsinduziert und durch die hohen Stresshormonkonzentrationen vermindert

(Gleeson, 2007; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189). Selbiges ist beim Oxidativen Burst phagozytischer neutrophiler Granulozyten und der Plasmaglutaminkonzentration (10 bis 20%) zu beobachten (Maughan & Gleeson, 2010; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189). Die Konzentration der Serumimmunglobuline bleibt beinahe unverändert, bei der Konzentration von IgA im Speichel kommt es zu einem Abfall der Konzentrations- und Sekretionsrate (Bishop, 2006; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1189). Diese Veränderungen in Funktion und Konzentration der Immunzellen führen möglicherweise zu einem gesteigerten Risiko für Infektionen und Erkrankungen. Direkt nach Belastungsende und mit beginnender Erholung reduziert sich die belastungsinduzierte Leukozytose und die Zellkonzentrationen pendeln sich rund um die Ausgangswerte ein (Akerström & Pedersen, 2007, S. 416).

Studien (Castell et al., 1996, S. 488; Nieman, Johanssen, Lee & Arabatzis, 1990, S. 325; Peters & Bateman, 1983, S. 582f) belegen ein erhöhtes Auftreten von Krankheiten nach langandauernder körperlicher Belastung wie beispielsweise einem Marathon.

Gerade Erkrankungen des oberen Respirationstrakts sind neben Verletzungen des Bewegungsapparates häufige Ursache für Trainings- und Wettkampfausfälle im Leistungssport und stellen bei unzureichender Schonung ein gesundheitliches Risiko für Sportlerinnen und Sportler dar (Gabriel, 2004, S. 227). 30 bis 40% aller Athletinnen und Athleten, welche sportärztliche Betreuung aufsuchen, klagen über Symptome im oberen Respirationstrakt (Gleeson & Pyne, 2001; zit. n. Cox et al., 2008, S. 438). Im Leistungssport werden physische und psychische Höchstleistungen gefordert. Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege stellen für einen Großteil der Menschheit nur eine geringe Beeinträchtigung dar. Im Hochleistungssport können jedoch Kleinigkeiten, wie Halsschmerzen oder grippeähnliche Symptome, zwischen Erfolg und Misserfolg entscheiden (Mackinnon, 1999, S. 5). Die Inanspruchnahme medizinischer Unterstützung beim Auftreten von Symptomen in den oberen Atemwegen ist bei Leistungsathletinnen und Athleten deutlich höher als bei Untrainierten (Douglas & Hanson, 1978; zit. n. Mackinnon, 1999, S. 4). Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung und Notwendigkeit einer Auseinandersetzung mit möglichen Interventionen und Therapieansätzen bei Erkrankungen der oberen Atemwege im (Hoch-) Leistungssport.

Zahlreiche Studien der letzten 30 Jahre untersuchten den Zusammenhang zwischen Veränderungen einzelner Immunparameter und dem Risiko von Erkrankungen der oberen Luftwege bei Athletinnen und Athleten (Walsh et al., 2011, S. 12). Läuferinnen und Läufer

(Nieman, 2009), Radrennfahrer (Ferrari et al., 2013), Langläufer (Berglund & Hemmingsson, 1990), Ruderinnen (Nieman et al., 2000) und andere Ausdauersportarten wurden auf Symptome einer Atemwegserkrankung im Zusammenhang mit langandauernden körperlichen Belastungen untersucht.

Gerade im Laufbereich versuchten viele Studien, einen Zusammenhang zwischen langandauernder körperlicher Belastung (Marathon, Ultramarathon) und dem Auftreten von Symptomen im oberen Respirationstrakt zu belegen. Große Teilnehmerinnen- und Teilnehmerzahlen und die Dichte an Wettkämpfen machen es in dieser Ausdauersportart einfach, Daten zu gewinnen (Mackinnon, 1999, S. 5). Ein Unterschied zwischen Frauen und Männern im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen und Ausdauersport ist nicht anzunehmen (Gleeson, Bishop, Oliveira, McCauley & Tauler, 2011, S. 122).

Grundsätzlich wird zwischen den oberen und unteren Atemwegen unterschieden. Diese haben die Aufgabe die Luft zu leiten, wobei der Gasaustausch zwischen Luft und Blut in den Alveolen (Lungenbläschen) stattfindet (Faller & Schünke, 2008, S. 382). Großteils sind Erkrankungen der oberen Atemwege viral oder, in selteneren Fällen, bakteriell bedingt (Swain & Kaplan, 1998; zit. n. Cox et al., 2008, S. 438) und zeigen sich in Symptomen wie Rhinorrhoe, Entzündungen im Nasen-Rachen-Raum oder geschwollenen Drüsen. Brustschmerzen, Husten und Keuchen werden dem unteren Respirationstrakt zugeordnet. Begleitet werden diese Symptome von systemischen Erscheinungen wie Fieber, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, allgemeiner Mattigkeit und in manchen Fällen erscheinen die Symptome grippeähnlich (Schwellnus, Lichaba & Derman, 2010, S. 52).

Eine Infektion ist per Definition das Eindringen von Krankheitserregern (Mikroorganismen, Viren) in den Organismus und führt folgend zu einer Infektionskrankheit (Jassoy, 2013, S. 26).

Die Atemwege beschreiben die Eintrittsstelle, den Weg und den Verwertungsort der Atemluft und setzen sich aus folgenden Komponenten zusammen: Nase, Nasenhöhlen, Rachenraum, Larynx, Trachea, Hauptbronchien, Bronchien, Bronchiolen und Alveolen. Durch Infektionen treten klinisch nachweisbare Entzündungen auf (Schwarzkopf, 2013, S. 242).

Folgende Atemwegsinfektionen werden beschrieben:

- *Rhinitis und Pharyngitis*

Eine Entzündung des Nasen- beziehungsweise Rachenraums tritt aufgrund der benachbarten Lage vermehrt kombiniert auf. Verursacht werden sie zumeist durch Viren (Schwarzkopf, 2013, S. 242). Ein großer Anteil an Infektionen im Nasen- beziehungsweise Rachenraum wird durch Adenoviren, Coronaviren oder Rhinoviren ausgelöst. Influenza A, Influenza B, Parainfluenza 1-4 und der Respiratory-Syncytial-Virus besitzen mittleres pathogenes Potential (Hahn, Falke, Kaufmann & Ullmann, 1999, S. 548).

- *Sinusitis*

Die Nebenhöhlen können von bakteriellen oder viralen Infektionen betroffen sein (Schwarzkopf, 2013, S. 243).

- *Tonsillitis*

Die Mandelentzündung gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten und kann bakteriell oder viral bedingt sein. Besonders Streptokokken, aber auch Staphylokokken, kommen als Bakterien in Frage (Schwarzkopf, 2013, S. 243).

- *Epiglottitis*

Die Kehlkopfentzündung wird vorrangig durch Viren ausgelöst. Haemophilus influenza trifft bei dieser Infektion häufig als Erreger auf (Schwarzkopf, 2013, S. 244).

- *Tracheitis*

Eine Luftröhrenentzündung entsteht meist bei einer bereits bestehenden Erkältung und wird von Bakterien ausgelöst. Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Darmbakterien und Klebsiella pneumoniae sind die häufigsten Erreger (Schwarzkopf, 2013, S. 244).

- *Bronchitis/ Bronchiolitis*

Kann eine Infektion der Luftröhre nicht unterbunden werden, breitet sich diese über die Bronchien aus (Schwarzkopf, 2013, S. 243).

- *Typische/ atypische Pneumonie*

Eine Reihe an Erregern kommen als Ursache einer typischen Pneumonie in Frage: Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumonia. Völlig andere Erreger sind bei der atypischen Pneumonie vorzufinden (Schwarzkopf, 2013, S. 244f).

- *Pleuritis*

Die Pleuritis stellt in den meisten Fällen eine Komplikation einer bakteriellen oder viralen Pneumonie dar, oder stellt sich postoperativ ein (Schwarzkopf, 2013, S. 246).

Besonders im Hochleistungssport gibt es mehr Ungewissheit als Beweise für einen Zusammenhang zwischen Atemwegserkrankungen und körperlicher Belastung. Dennoch wird die These unterstützt, dass die belastungsinduzierte Immunsuppression zu einer höheren Anfälligkeit für infektiöse Erkrankungen der oberen Atemwege führen kann (Walsh et al., 2011, S. 11). Es wird diskutiert, ob die auftretenden Symptome durch Infektionen bedingt, oder andere entzündliche Stimuli im Zusammenhang mit Bewegung für deren Häufung im Leistungssport verantwortlich sind (Cox et al., 2008; zit. n. Walsh et al., 2011, S. 11).

2.3.1 Inzidenz von Erkrankungen der oberen Atemwege im Ausdauersport

Infektiöse oder andere entzündliche Stimuli (z.B.: Allergien, Asthma) können bei Athletinnen und Athleten respiratorische Symptome auslösen. Viele Studien unterscheiden die möglichen Ursachen der Symptome jedoch nicht und bewerten Atemwegssymptome fälschlicherweise oft als Infektion (Cox et al., 2008; zit. n. Walsh et al., 2011, S. 11). Diese Thematik wird in einem der folgenden Kapitel genauer betrachtet.

Studien mit Marathonläuferinnen und Läufern sowie anderen Ausdauersportarten deuten an, dass lang andauernde und intensive Trainings- und Wettkampfbelastungen verschiedene Veränderungen des Immunsystems hervorrufen und, in Verbindung mit weiteren Faktoren, zu einem erhöhten Auftreten von Erkrankungen der oberen Atemwege führen (Nieman, 2007, S. 412; Nieman et al. 1990, S. 316).

Walsh et al. (2011, S. 12) geben zu bedenken, dass wenig Evidenz hinsichtlich der erhöhten Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege bei Eliteathletinnen und Athleten im Ausdauerbereich besteht.

Pro- und retrospektive Langzeitstudien kamen zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit von Erkrankungen der oberen Atemwege bei Athletinnen und Athleten mit jener der Allgemeinbevölkerung beinahe ident ist (Cox et al., 2008, S. 438). Gleeson et al. (2002; zit. n. Walsh et al., 2011, S. 13) führen in diesem Zusammenhang an, dass Erkrankungen der

oberen Atemwege bei Athletinnen und Athleten keinem saisonalen Verlauf folgen und demnach gesondert zu betrachten sind.

In den Herbst- und Wintermonaten kann in der Allgemeinbevölkerung ein gehäuftes Auftreten von Erkältungen und Infektionen beobachtet werden. In den Frühlings- und Sommermonaten treten die Symptome vorrangig durch Allergene bedingt auf (Walsh et al. 2011, S. 13). Unterschiedliche untersuchten das Auftreten von Atemwegserkrankungen bei Athletinnen und Athleten aus Ausdauersportarten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Erkrankungen der oberen Atemwege vermehrt in trainingsintensiven Zeiten und im Zeitraum rund um Wettkämpfe auftreten Studien (Peters & Bateman, 1983, S. 582f; Nieman et al., 1990, S. 316).

Peters und Bateman (1983, S. 582f) belegten in einer der ersten Studien eine erhöhte Inzidenz von Atemwegserkrankungen 10 bis 14 Tage nach einer Ultraausdauerbelastung (56km). In dieser Studie wurden 150 Testpersonen mit einer Kontrollgruppe (n=124) verglichen. Beispielhafte Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege waren Halsschmerzen, Husten und nasale Symptome (laufende Nase, Niesen). 33,3 Prozent der Läufer gaben in den 14 Tagen nach dem Wettkampf Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege, verglichen mit 15,3 Prozent in der Kontrollgruppe, an.

Castell et al. (1996, S. 489) konnten zeigen, dass die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen im oberen Respirationstrakt nach kürzen Belastungen (10km) deutlich seltener, als nach Marathon- und Ultramarathonbelastungen ist. Auch Mackinnon (1999, S. 5) kommt zu dem Schluss, dass kürzere Distanzen, verglichen mit höheren Umfängen, geringere Inzidenzen an Erkrankungen der oberen Atemwege aufweisen.

Im Rahmen des Los Angeles Marathons wurde der Zusammenhang zwischen selbstbeobachteten Atemwegserkrankungen, Trainingsdaten und der Marathonteilnahme untersucht. Acht Tage vor dem Rennen wurde ein vierseitiger Fragebogen versandt und die Personen, in Abhängigkeit von Trainingspensum und Zielzeit, in sechs Gruppen unterteilt. Von 1828 symptomfreien Personen vor dem Rennen gaben 12,9% das Auftreten von Atemwegserkrankungen in den sieben Tagen nach dem Marathon an. Verglichen wurden diese Werte mit einer Kontrollgruppe von 134 Personen und ähnlichem Trainingspensum, die jedoch nicht am Marathon teilnahmen. In der Kontrollgruppe kam es zu drei Vorfällen (2,2%). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass gehäuftes Auftreten von

Erkrankungen der oberen Atemwege im Zusammenhang mit hohen Trainingsbelastungen und Belastungen, wie beispielsweise einem Marathon, steht (Nieman et al. 1990, S. 316).

Furusawa, Tajima, Okawa, Takahashi und Ogata (2007, S. 513) untersuchten das selbstbewertete Auftreten von Erkrankungen der oberen Atemwege an 21 Personen mit Rückenmarksverletzungen und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe (n=13). Ein Monat vor einem Rollstuhl-Marathonrennen und zwei Wochen danach wurden in den Studienzeitraum miteingerechnet. In der Marathongruppe konnte kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von Atemwegserkrankungen vor und nach einer Marathonbelastung gezeigt werden. Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe konnte kein Unterschied beobachtet werden. Eine erhöhte Inzidenz konnte bei Personen mit höheren Trainingsumfängen (>65km/Woche) zwei Wochen nach dem Marathonrennen, verglichen mit geringeren Umfängen (<65km/Woche), erfasst werden.

Mackinnon (1999, S. 9) führt kritisch an, dass es wenige Untersuchungen über die langfristige Wirkung von regelmäßigem (Ultra-) Ausdauertraining im Zusammenhang mit Erkrankungen der oberen Atemwege gibt. Ein höherer Prozentsatz der Literatur beschäftigt sich mit den Auswirkungen einer einzelnen Belastung (z.B.: Wettkampf) und dessen Auswirkungen auf das Immunsystem. Bei den Studien über Langzeiteffekte körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit Erkrankungen der oberen Atemwege konnte Linde (1987, S. 23f) über einen Zeitraum von 12 Monaten eine höhere Inzidenz an Atemwegserkrankungen bei 44 Eliteorientierungsläufern, verglichen mit einer Kontrollgruppe (44 Personen), zeigen.

2.3.2 Belastungssteuerung und Atemwegserkrankungen

Epidemiologische Hinweise weisen auf einen Zusammenhang zwischen Intensität körperlicher Aktivität und Erkrankungen der oberem Atemwege hin (Nielsen, 2013, S. 121). Der Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und dem Risiko einer Erkrankung der oberen Atemwege kann mittels *J-Kurve* beschrieben werden (vergl. Kapitel 2.2). Dabei steigt das Risiko für eine Erkrankung der oberen Atemwege mit zunehmend andauernder körperlicher Anstrengung und gesteigerten Intensitäten (Ahmadinejad, Alijani, Mansori & Ziaee, 2014, S. 3). Darüber hinaus induziert das Modell der J-Kurve ein geringeres Risiko einer Atemwegserkrankung bei körperlicher Belastung mit moderaten Intensitäten (> 3 MET). An 547 Frauen und Männern wurde die Hypothese

der J-Kurve, im Zusammenhang mit moderater Intensität und geringerem Risiko für Erkrankungen der oberen Atemwege, bestätigt. Für inaktive, beziehungsweise hochaktive, Personen steigt das Risiko einer Erkrankung der oberen Atemwege (Matthews et al., 2002, S. 1246). Fondell et al. (2011, S. 272) konnten eine Risikoreduktion für Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege von 18% bei moderat bis intensiver körperlicher Aktivität (≥ 6 MET/), verglichen mit geringer körperlicher Aktivität (≤ 3 -5MET), zeigen. Im Rahmen dieser Studie wurden 1509 Frauen und Männer über eine Studiendauer von vier Monaten untersucht. Zudem folgern die Autoren aus ihren Ergebnissen, dass Personen, insbesondere Männer, mit hohen Stresslevels größere Vorteile durch körperliche Aktivität haben.

Bei einer Ultraausdauerbelastung von 56 Kilometern beobachteten Peters und Bateman (1983; zit. n. Mackinnon, 1999, S. 5), dass bei höheren Laufgeschwindigkeiten die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen in den oberen Atemwegen anstieg, demnach die Intensität der (kurzfristigen) körperlichen Belastung von Bedeutung ist.

Einzelne Studien (Gleeson, Bishop, Oliveira & Tauler, 2013; Ferrari et al., 2013) versuchten sich dieser Thematik über einen langfristigen Zugang zu nähern und untersuchten den Zusammenhang zwischen Erkrankungen der oberen Atemwege und längeren Trainingsperioden. Ferrari et al. (2013, S. 289f) konnten in einer 29-wöchigen Studie an 8 Radrennfahrern (18 ± 2 Jahre) mittels WURRS (The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey) eine signifikant erhöhte Inzidenz für Erkrankungen im oberen Respirationstrakt in Trainingsphasen mit erhöhten Umfängen, verglichen mit Trainingsphasen mit erhöhter Intensität, feststellen. Bei dieser Studie kam es zu einer Dreiteilung der 29-wöchigen Studiendauer in neun Wochen Vorbereitung mit erhöhten Trainingsumfängen, neun Wochen erste Wettkampfperiode gefolgt von einer 11-wöchigen zweiten Wettkampfphase mit erhöhten Intensitäten.

Gleeson et al. (2013, S. 451f) zeigten in einer viermonatigen Studie mit 75 Athletinnen und Athleten ein signifikant erhöhtes Auftreten an Symptomen einer Atemwegserkrankung in Trainingsgruppen mit mittleren ($8,5 \pm 1$ h/Woche) und hohen ($14,5 \pm 3,4$ h/Woche) Trainingsumfängen. Auch bei dieser Studie wurden die Symptome über einen Fragebogen (Symptome: andauernder Muskelschmerz, Fieber, Gelenksschmerzen, Halsschmerzen, Husten, laufende Nase, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schleim im Hals, Schmerzen, wiederholtes Niesen) abgefragt.

Im Rahmen des Stockholm Marathons konnten Ekblom, Ekblom und Malm (2006, S. 289f) an 340 Athletinnen und 1354 Athleten keinen Zusammenhang zwischen dem Trainingspensum vor dem Marathonrennen, der Laufzeit, dem Geschlecht, dem sozialen Status und der Inzidenz von Erkrankungen der oberen Atemwege feststellen.

Peters, Campbell und Pawley (1992; zit. n. Machinnon, 1999, S. 8f) kamen zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit eines Auftretens von Symptomen im oberen Respirationstrakt am geringsten war, wenn vor einem Ultraausdauerwettkampf moderat trainiert wurde, verglichen mit geringen Umfängen und hohen Intensitäten.

Gunzer et al. (2012, S. 1187) führen an, dass die Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen hochintensiven Belastungen und Atemwegserkrankungen eher unschlüssig sind. Es wird jedoch angenommen, dass eine belastungsinduzierte Unterdrückung des Immunsystems durch physische und psychische Stressoren zu einer gesteigerten Häufigkeit von Symptomen einer Erkrankung der oberen Atemwege führen kann (Cox et al., 2008, S. 438).

2.3.3 Einschränkungen bei der Identifikation von Erkrankungen der oberen Atemwege

Vielfach wird auf einen Zusammenhang zwischen (Ultra-) Ausdauerbelastungen und Infektionen der oberen Atemwege hingewiesen, ohne den Symptomursachen auf den Grund zu gehen (Walsh et al., 2011, S. 11f). Bei der Erhebung eines Zusammenhangs zwischen Infektionen der oberen Atemwege und Sport ist das Hinzuziehen subjektiver Bewertungen (self-reported) der Symptome gängig (Novas, Rowbottom & Jenkins, 2003; zit. n. Ferrari et al., 2013, S. 291). Der goldene Standard zur Diagnose von Infektionen der oberen Atemwege über Symptomaufstellungen erscheint jedoch nicht ideal (Cox et al., 2008, S. 438). Diese subjektiven Bewertungen können zu falsch positiven Ergebnissen führen, da Symptome wie Halsschmerzen oder Fieber auch andere Ursachen (z.B.: Allergien) haben können (Ferrari et al., 2013, S. 291). Auch Cox et al. (2008, S. 438) führen eine Diskrepanz zwischen subjektiv empfundenen und tatsächlich im Labor diagnostizierten Infektionen an. Die Autoren werfen ein, dass ein großer Anteil von Symptomen, den Respirationstrakt betreffend, nicht mit einem Pathogen in Zusammenhang gebracht werden können. Gerade bei wiederkehrenden Infektionen sollten auch andere Ursachen bedacht werden.

Zur Diagnose von Infektionen empfehlen Schwellnus et al. (2010, S. 54) den Einsatz serologischer Parameter. Aus diesem Grunde kritisieren die Autoren zahlreiche vorhandene Studien, welche diesem Standard nicht entsprechen und nur mittels Symptomerhebung auf einen Zusammenhang zwischen Ausdauersport und dem erhöhten Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege schließen.

In einer Studie an 70 Eliteathletinnen und Athleten wurden die Ergebnisse einer Diagnose mittels klinischer Symptome mit jenen einer laborbasierten-Klassifikation verglichen. Auf Basis einer klinischen Symptomdiagnose ist den Autoren zufolge keine ausreichende Differenzierung für die Feststellung einer Ursache-Wirkung-Beziehung möglich (Cox et al., 2008, S. 442).

2.3.4 Mögliche Ursachen von Atemwegserkrankungen

Erkrankungen der oberen Atemwege sind bei Eliteathletinnen und Athleten, insbesondere im Ausdauersport, häufig. Die Ursachen dafür sind unklar (Bermon, 2007, S. 6). Viele Einflüsse auf das Immunsystems können den Körper in seiner Fähigkeit, Krankheiten zu bekämpfen, beeinflussen (Ferrari et al., 2013, S. 289). Neben Trainingsumfang und Intensität gibt es noch weitere Einflussfaktoren auf das Immunsystem. Fehlernährung, Höhenaufenthalte, Infektionen, psychische Belastungen, Schlafmangel und unzureichende Regeneration sollen beispielhaft genannt werden (Gabriel, 2004, S. 243). Pyne et al. (2000; zit. n. Schulz, 2002, S. 17) führen aus, dass physische Belastung als großer Stressor auf das Immunsystem gesehen werden muss. Neben den bereits genannten Einflussfaktoren fügen die Autoren genetische Resistenz (Enzymbesatz, Infektionen, Sauerstoffradikalbildung), Alter, Umweltbelastungen (Akklimatisation, Feuchtigkeit, Hitze, Luftverschmutzung) und individuelle Stressverarbeitung hinzu.

Eine Anzahl von Stressoren, darunter auch inadäquate Ernährung, wirken auf die Konzentration von Stresshormonen (Gleeson & Bishop, 2000, S. 555).

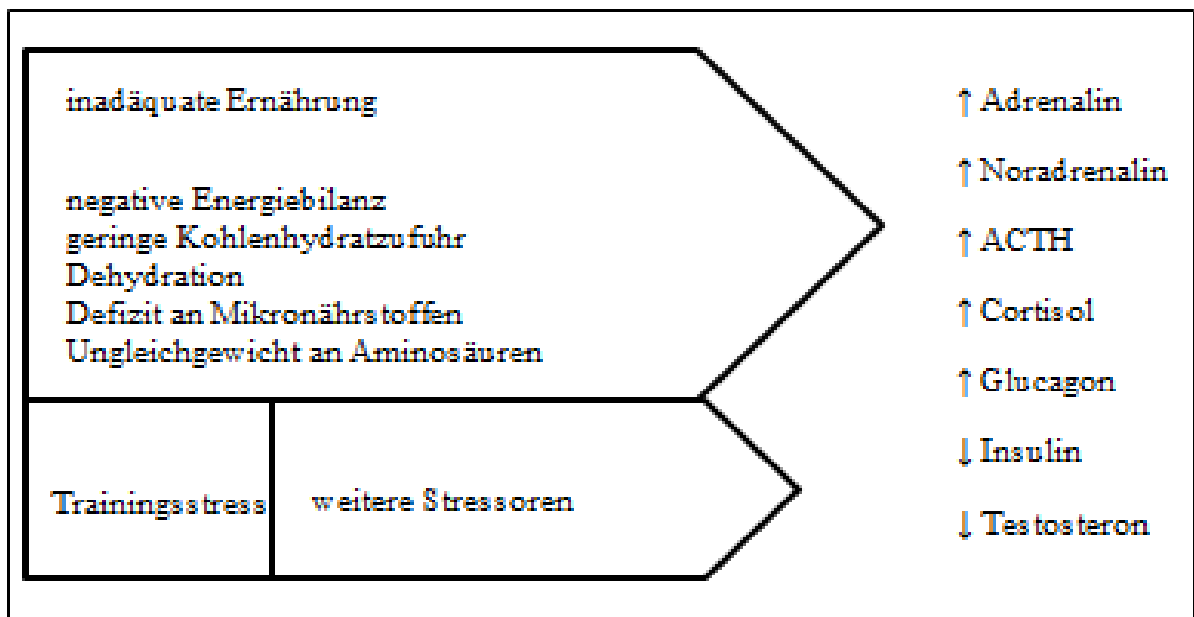


Abb. 2: Ernährung und die Stresshormonantwort (mod. n. Gleeson & Bishop, 2000, S. 555).

Veränderte Stresshormonkonzentrationen im Plasma sind zu einem großen Anteil für die veränderte Immunfunktion nach Belastung verantwortlich. Durch eine Vielzahl an Stressoren kommt es zu gesteigerten Konzentrationen an ACTH (Adrenocorticotropin), Adrenalin, Cortisol, Glucagon und Noradrenalin (Gleeson & Bishop, 2000, S. 555). Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, führen Stresshormone zu einem veränderten Zirkulationsverhalten der Immunzellen und allgemeiner Hemmung dieser in Funktionsweise und Aktivierung in einen hochaktiven Zustand (Athens et al., 1961; zit. n. Gabriel, 2004, S. 233).

Im Zusammenhang mit Ausdauersportarten werden vergrößerte Luftvolumina bei Belastung und ernährungsbedingte Defizite im Zusammenhang mit Erkrankungen der oberen Atemwege diskutiert (Alaranta et al., 2005; zit. n. Schwellnus et al., 2010, S. 53). Niinima, Cole, Mintz und Shephard (1980; zit. n. Castell & Newsholme, 2001, S. 55) führen an, dass eine vermehrte Atmung durch den Mund bei langandauernden Belastungen dazu führt, dass der Abwehrmechanismus (Härchen, Lokalisation) der Nase übergangen wird.

Viele Ausdauersportarten werden darüber hinaus im Freien betrieben. In Abhängigkeit von der Jahreszeit können Allergene, Erreger, Pollen und sehr kalte Luft eingeatmet werden (Helenius, Lumme & Hahtela, 2005, S. 566). Das Einatmen kalter Luft kann das Austrocknen der Atemwege begünstigen (Walsh et al., 2002, S. 1633).

Immunglobulin A, beziehungsweise die durch Sport veränderte mucosale Immunität wird in vielen Studien (Krzywkowski et al., 2001a; Mackinnon & Hooper, 1994; Krzywkowski et al., 2001b), im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen diskutiert.

IgA kommt mit einer durchschnittlichen Serumkonzentration von 4g/L im Blut vor und ist an den Grenzflächen des Organismus zu finden. Auf Schleimhäuten (Atem-, Genital-, Verdauungstrakt) und in Körperflüssigkeiten wie Galle, Muttermilch, Schweiß, Speichel oder Tränenflüssigkeit findet man die am häufigsten vorkommende Subklasse des IgA, das sekretorische IgA (sIgA) (Ansorge & Täger, 2014, S. 916). Das sIgA ist das vorherrschende Immunglobulin der mucosalen Sekretion und ein wichtiger Faktor in der Abwehr von Atemwegsinfektion-erzeugenden Pathogenen (Mackinnon & Hooper, 1994, S. 179). Die bakterielle und virale Anheftung wird durch sIgA reduziert. Darüber hinaus wirkt sIgA antiviral, reduziert Toxine und hemmt die Aufnahme von Pathogenen über die Schleimhaut (Krzywkowski et al., 2001; zit. n. Roshan & Barzegarzadeh, 2009, S. 222). Das mucosale Immunsystem bietet Schutz bei Atemwegsentzündungen, insbesondere jenen des oberen Respirationstrakts. Das sIgA ist an diesem Prozess mengenmäßig am häufigsten beteiligt (Krzywkowski et al., 2001b, S. 832).

Einzelne Studien (Fahlman & Engels, 2005; Kimura et al., 2008) konnten einen Zusammenhang zwischen Infektionen der oberen Atemwege bei Athletinnen und Athleten und der veränderten Speichel IgA Konzentrations- und Sekretionsrate herstellen. Dabei zeigten verschiedene Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen verminderter sIgA-Konzentration im Speichel, oder einer verminderten Speichelsekretionsrate, begleitet von einem erhöhten Auftreten von Atemwegserkrankungen bei Athletinnen und Athleten (Nieman et al., 2006, S. 160; Gleeson et al., 2012).

Im Umkehrschluss könnte dann ein hoher s-IgA Level mit einem verringertem Risiko einer Erkrankungen der oberen Atemwege assoziiert werden (Walsh et al., 2011, S. 25). Bei (Ultra-) Ausdauerathletinnen und Athleten konnten Studien (Nieman et al., 2006, S. 169; Pacque et al., 2007, S. 496) einen Zusammenhang zwischen geringem oder reduziertem s-IgA und dem erhöhten Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege feststellen. Nieman et al. (2006, S. 160f) zeigten an 29 Athletinnen und 126 Athleten nach dem 160km langen Western States Endurance Run ($26,2 \pm 0,3$ h) eine sIgA Reduktion. Dabei war der Abfall der sIgA Sekretion bei Personen, die später das Auftreten von Symptomen im oberen Respirationstrakt angaben, 53 Prozent höher. Bei insgesamt 24% der teilnehmenden

Athletinnen und Athleten kam es in der zweiwöchigen follow-up Periode an mindestens zwei Tagen zu Symptomen in den oberen Atemwegen.

Pacque et al. (2007, S. 496) führten am Rande des Cradle Mountain Run (82km) an vier Teilnehmerinnen und 13 Teilnehmern eine Studie über die Wirkung von Ultraausdauerlaufbelastungen auf das Immunsystem durch. Die Autoren konnten beobachten, dass die sIgA Konzentration 24 Stunden nach Belastungsende noch niedriger waren als vor dem Rennen. Gleiches konnte bei der Serum IgA-Konzentration festgestellt werden.

Dem gegenüber stehen Studien (Ferrari et al., 2013; Peters et al., 2010), welche eine Suppression der mucosalen Immunität im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Atemwege ausschließen.

Ferrari et al. (2013, S. 292) zeigten an acht Radrennfahrern über eine 29-wöchige Studiendauer eine Reduktion der durchschnittlichen Serum IgA Konzentration verglichen mit der Kontrollgruppe um 50,9%. Die unterschiedlichen Trainingsschwerpunkte (Umfang, Intensität) wirkten sich jedoch nicht auf das Serum IgA aus, welches über die 29 Wochen konstant blieb. Auffallend ist jedoch, dass es in dieser Studie zu einer erhöhten Inzidenz an Infektionen der oberen Atemwege bei höheren Umfängen kam, dies sich aber nicht auf die Serum IgA Konzentration auswirkte. Im Rahmen dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen immunologischen Parametern, Trainingsbelastungen und Leistung nachgewiesen werden.

Peters et al. (2010, S. 39) konnten in einer Ultramarathonstudie mit 14 Athleten keinen Zusammenhang zwischen Symptomen einer Infektion der oberen Atemwege und Ig-Konzentrationen im Speichel herstellen. Die Autoren beobachteten eine Häufung von Symptomen nach einer Ultraausdauerbelastung bei Athleten die sieben bis 14 Tage vor dem Wettkampf Symptome angaben. Eine Reaktivierung von Viruserkrankungen vor dem Wettkampf wird als Erklärungsversuch für eine erhöhte Inzidenz von Symptomen einer Infektion der oberen Atemwege nach einer Ultraausdauerbelastung angegeben.

Im Zusammenhang mit den Forschungsfragen dieser Arbeit führen Krieger, Crowe und Blank (2004, S. 585) an, dass eine orale Glutaminsupplementierung während oder nach körperlicher Belastung zwar das Absinken des Plasmaglutaminspiegels verhindert, dies jedoch keinen Einfluss auf die sIgA Sekretion hat.

Walsh et al. (2011, S. 12) geben zu bedenken, dass nur wenige Studien die Ursachen für das Auftreten von Symptomen einer Erkrankung der oberen Atemwege erheben. Auch die Autoren Cox et al. (2008, S. 438) merken an, dass Fragen über Ätiologie und Inzidenz zahlreicher Symptome im oberen Respirationstrakt größtenteils ungeklärt bleiben.

Sieben virale Pathogene werden mit Infektionen der Luftwege in Zusammenhang gebracht. Adenoviren, Coronavirus, Epstein-Barr-Virus, Influenza Virus (A und B), Metapneumovirus, Parainfluenza (1, 2 und 3) und der Rhinovirus können angeführt werden (Cox et al., 2008, S. 440). Neben den bereits genannten möglichen Pathogenen führt McDonald (1997; zit. n. Cox et al., 2008, S. 438) den RSV (Respiratory Syncytial Virus) als Krankheitserreger an.

Reid, Gleeson, Williams und Clancy (2004, S. 42f) gingen in einer Studie an 19 Athletinnen und 22 Athleten (verschiedene Ausdauersportarten) den Gründen für andauernde Müdigkeit und wiederkehrenden Erkrankungen der oberen Atemwege nach. Dabei klagten 22 Personen der Stichprobe über wiederkehrende Erkrankungen. Der größte Anteil wurde (fälschlicherweise) einer Infektion der oberen Atemwege zugeschrieben. In 68% der Fälle konnten Ursachen für Symptome identifiziert werden. Defizite des humoralen Immunsystems (IgG 3 Defizit, Serum IgA Defizit), Hypoglykämie, vorausgehende Infektionen (Cytomegalovirus, Epstein Bar Virus, Ross River Virus, Toxoplasmose, Mykoplasma), EBV Reaktivierung, Allergien, Schlafstörungen (Schichtarbeit), schlecht eingestelltes oder nicht diagnostiziertes Asthma, Dysfunktion der oberen Atemwege, Schilddrüsenprobleme und geringe Eisenserumspiegel konnten als Ursachen gelistet werden.

Auch Spence et al. (2007, S. 581f) konnten in ihrer Studie an 63 Ausdauersportlern (Unterteilung in 32 Eliteathleten und 31 Athleten) folgende Pathogene identifizieren: Rhinovirus, Influenza A & B, Parainfluenza 1/2/3, Coronavirus, Metapneumovirus, Epstein Bar Virus und Streptokokken Pneumonia. Bei zwei oder mehr definierten Krankheitssymptomen (WURSS-44) wurden Proben aus dem Nasen-Rachenraum entnommen. Insgesamt gab es während der Studiendauer von fünf Monaten (Training und Wettkampf) 37 Krankheitsfälle bei 28 Testpersonen, 57% davon waren Elite Athleten. 11 von 37 Krankheitsepisoden waren bakteriell oder viral bedingt, wobei der Rhinovirus die häufigste Ursache darstellte. Die Autoren merken kritisch an, dass nicht alle Erkrankungen der oberen Atemwege durch Pathogene bedingt sind und möglicherweise auch unbekannte Pathogene die Ursache darstellen. Auch bestehe die Möglichkeit, dass nichtinfektiöse

Ursachen für das Auftreten von Symptomen im oberen Respirationstrakt verantwortlich sein können. In diesem Studiendesign konnte beobachtet werden, dass Erkrankungen der oberen Atemwege, welche nicht durch ein Pathogen verursacht wurden, von kürzerer Dauer waren.

Auch Cox et al. (2008, S. 438) führen an, dass Erkrankungen der oberen Atemwege nicht nur bakteriell oder viral bedingt sind, sondern andere entzündliche Faktoren in die Pathogenese einfließen.

In einer prospektiven, 14 Monate andauernden, Studie an 70 Eliteathletinnen und Athleten aus unterschiedlichen Sportarten konnten 30% der aufgetretenen Symptome im oberen Respirationstrakt einem bakteriellen oder viralen Pathogen zugeordnet werden. Die Ätiologie von 43% der Symptomfälle konnte im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden (Cox et al., 2008, S. 439f).

Mackinnon (1999, S. 15) fasst folgende mögliche Mechanismen, die im Zusammenhang mit Erkrankungen der oberen Atemwege und Ausdauersport stehen zusammen:

- große ventilatorische Flussraten führen zu Veränderungen der Schleimhäute im Respirationstrakt
- Einwanderung von Pathogenen über Schleimhäute in den Körper
- Unterdrückung einzelner oder mehrerer Immunfunktionen
- psychologischer Stress in Training oder Wettkampf
- veränderte Zirkulation von immunwirksamen (Stress-) Hormonen
- Verringerung an, für das Immunsystem wichtigen, Faktoren wie Glutamin oder Vitamin C

Im Zusammenhang mit wichtigen Ernährungsbestandteilen für das Immunsystem führen Cox et al. (2008, S. 444) zusätzlich Vitamin D an.

Nieman (2000, S. 496) fasst zusammen, dass sich das Erkrankungsrisiko durch das Auftreten mehrerer Einflussfaktoren auf das Immunsystem vergrößert. Möglicherweise müssen die Gründe für die Häufung von Erkrankungen der oberen Atemwege bei (Ultra-) Ausdauerathletinnen und Athleten in einem multifaktoriellen Gebilde an auslösenden Faktoren gefunden werden.

Besonders Athletinnen und Athleten, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, Betreuerinnen und Betreuer sowie Trainerinnen und Trainer sind an Möglichkeiten zur

Risikoreduktion einer möglichen Krankheitsentstehung interessiert. Im folgenden Abschnitt der Arbeit wird näher auf die bedingt essentielle Aminosäure Glutamin eingegangen, die im Spannungsfeld (Ultra-) Ausdauerbelastung und Infektionen der oberen Atemwege als mögliches exogenes Supplement diskutiert wird.

3. Glutamin

Glutamin ist die in größten Mengen vorkommende freie natürliche Aminosäure in Muskelgewebe und Plasma des Menschen (Jonnalagadda, 2007; zit. n. Gleeson, 2008, S. 2045). Es gibt Hinweise, dass eine exogene Glutamingabe einen möglichen Beitrag zum Erhalt von Muskelmasse leisten und das Immunsystem von Athletinnen und Athleten nach körperlicher Belastung unterstützen kann (Pittoly, 2005, S. vii). Glutamin ist eine Aminosäure die 1873 als Molekül mit biologischer Bedeutung für den menschlichen Organismus entdeckt wurde und entsteht aus α -Glutaminsäure durch Glutaminsynthetase unter ATP-Verbrauch (Adenosintriphosphat) (Hlasiwetz & Habermann, 1873, S. 150f).

In den folgenden Kapiteln werden die Aufgaben und Funktionen von Glutamin beschrieben und ein möglicher Zusammenhang zwischen Glutaminsupplementierung und Ausdauerbelastung an Beispielen diskutiert.

3.1 Glutamin – eine bedingt essentielle Aminosäure

Aminosäuren, welche am Aufbau von Peptiden und Proteinen beteiligt sind, nennt man proteinogene (proteinbildende) α -Aminosäuren und werden über Amidbindungen miteinander verknüpft. Alle α -Aminosäuren besitzen den gleichen grundlegenden Aufbau. Am α -C-Atom werden eine Ammoniumgruppe (NH_3^+), eine Carboxylatgruppe (COO^-), ein H-Atom und ein variabler organischer Rest gebunden. Die organischen Aminosäuren unterscheiden sich in einer unterschiedlichen Zusammensetzung des Rests (R, Seitenkette) voneinander (Schmuck, Engels, Schirmeister & Fink, 2009, S. 628).

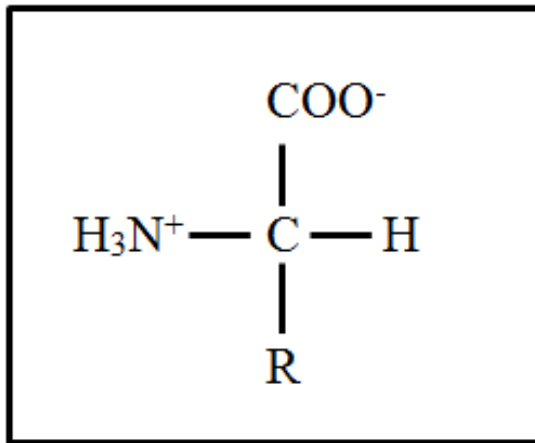


Abb. 3: Grundstruktur von L-Aminosäuren (mod. n. Schmuck et al., 2009, S. 628).

Glutamin ist eine proteinogene α -Aminosäure, die in der Natur als Bausteine von Peptiden und Proteinen vorkommt. In der variablen Seitenkette besitzt Glutamin eine Säureamidgruppe und gehört zur Gruppe der Aminosäuren mit ungeladenen polaren Seitenketten (Löffler & Müller, 2014, S. 40).

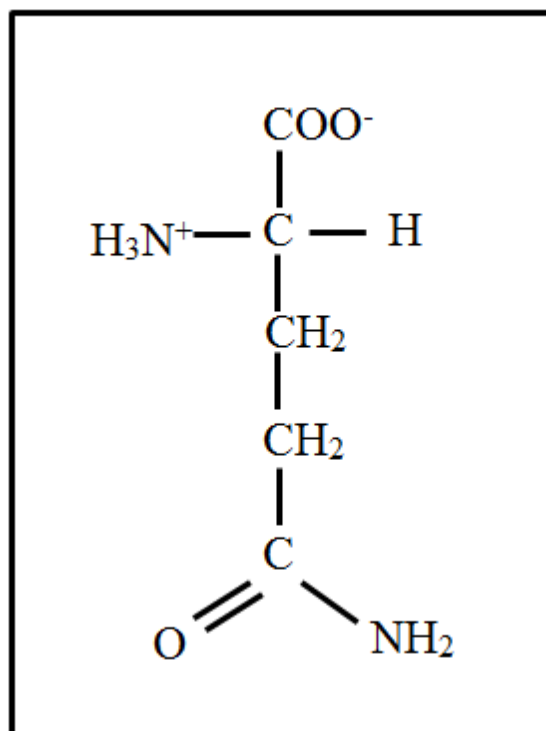


Abb. 4: Glutamin - eine proteinogene Aminosäure (mod. n. Löffler & Müller, 2014, S. 52).

Glutamin kommt sowohl im menschlichen Plasma als auch intrazellulär vor und macht etwa 60% der freien Aminosäuren im Muskel aus (Nagashima, Soejima & Saito, 2013, S.

469). Glutamin wird im Körper in den Zellen des Darms, in Fettgewebe, Herz, Leber, Lunge, den Nieren und zu einem großen Prozentsatz in der Skelettmuskulatur synthetisiert (Röhm, 2014b, S. 332) und in die Zirkulation freigesetzt (Nagashima et al., 2013, S. 469). Bei Nahrungskarenz, wie beispielsweise Ausnüchterung über Nacht, kommt es zur Ausschüttung von Glutamin aus der Skelettmuskulatur. Acht bis neun Gramm Glutamin werden täglich aus der Skelettmuskulatur in die Blutzirkulation abgegeben (Castell, 2003, S. 325). Glutamin ist damit die mengenmäßig am häufigsten vorkommende freie Aminosäure des Körpers (Gröber, 2008, S. 235).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2013, S. 36) führt an, dass Nahrungsprotein den Körper mit Aminosäuren und anderen Stickstoffverbindungen versorgt, da diese zum Aufbau körpereigener Proteine und metabolisch aktiver Substanzen benötigt werden. Für den Erwachsenen besteht unentbehrlicher (essentieller) Bedarf an Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Diese Aminosäuren müssen über die Nahrung zugeführt werden.

Glutamin gehört zur Gruppe der bedingt essentiellen Aminosäuren, welche dadurch charakterisiert werden, dass sie aus anderen Aminosäuren synthetisiert werden können. Sieben Aminosäuren (Asparagin, Arginin, Cystein, Glutamin, Glycin, Prolin, Tyrosin) können unter veränderten Stoffwechselbedingungen und Wachstum durchaus essentiell werden und müssen dann mit der Nahrung zugeführt werden (Röhm, 2014a, S. 316). Gröber (2008, S. 279) führt als Risikogruppen mit erhöhtem Glutaminbedarf Leistungssportlerinnen, Leistungssportler, Schwerarbeiterinnen, Schwerarbeiter und Personen mit Mangelernährung an. Auch hyperkatabole Krankheitszustände wie Darmerkrankungen, fiebrige Erkrankungen, Immunschwächen (z.B.: Krebs), Operationen oder Verbrennungen können zu einer Verarmung des Körpers an Glutamin führen und einen Mehrbedarf verursachen. Medikamente wie Chemotherapeutika können darüber hinaus einen arzneimittelbedingten Mehrbedarf an Glutamin verursachen.

Infektionen, Operationen, Sepsen, Traumata und Verbrennungen führen zu einer Reduktion des Glutamingehalts in Plasma und Muskulatur (Pittoly, 2005, S. 4). Selbiges wurde bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen eines Overtrainings und nach langandauernden Ausdauerbelastungen beobachtet (Nagashima et al., 2013, S. 469).

3.2 Aufgaben und Funktionen von Glutamin

Die Aufgaben der bedingt essentiellen Aminosäure Glutamin sind vielschichtig (Röhm, 2014a, S. 314). Glutamin ist ein wichtiges Substrat des Energiestoffwechsels, des Immunsystems, im Säure-Basen-Haushalt, für die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion des Magen-Darm-Trakts, für die Nukleotidsynthese und die Glutathionproduktion. Viele dieser Vorgänge stehen im Zusammenhang mit der Glutamatbildung aus Glutamin über die Glutaminaseaktivität (Nagashima et al., 2013, S. 470).

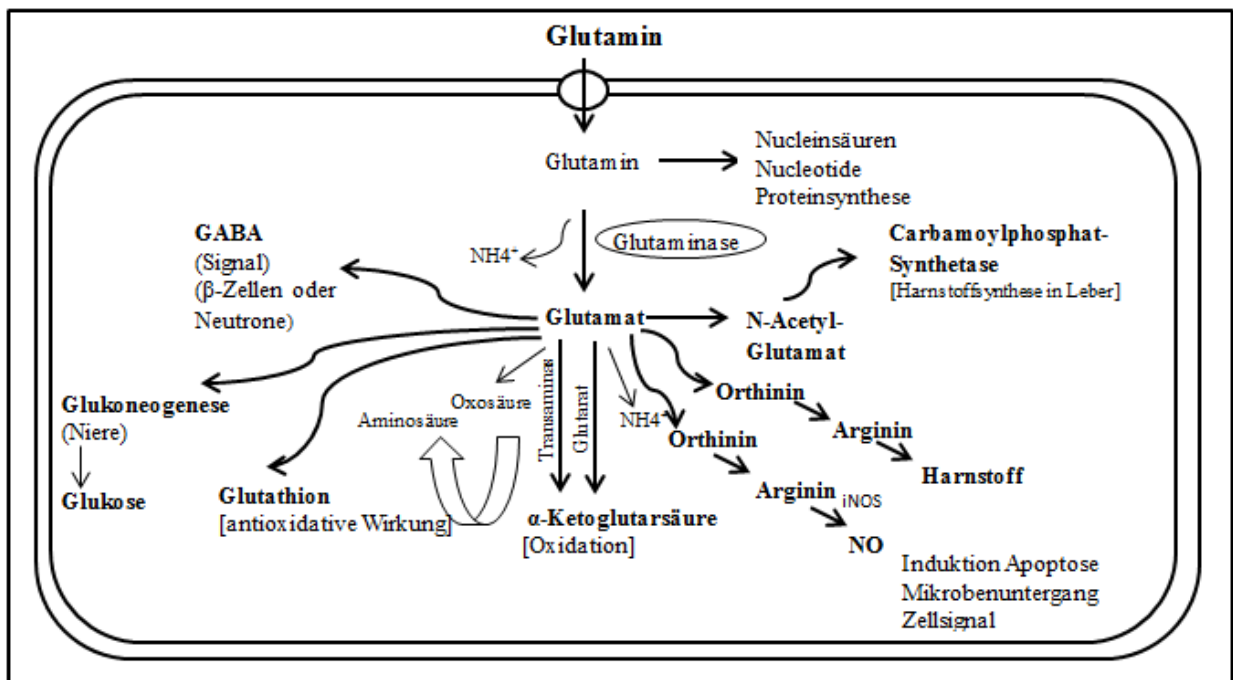


Abb. 5: Überblick über den Glutamin, beziehungsweise Glutamat, Metabolismus in der Säugetierzelle (mod. n. Nagashima et al., 2013, S. 470).

Im zentralen Nervensystem ist Glutamat der bedeutendste erregende Neurotransmitter (May et al., 2014, S. 989). Glutamat kann zu γ -Aminobutyrat (GABA), Ornithin, 2-Oxoglutarat (α -Ketoglutarat), Glukose oder Glutathion umgewandelt werden (Röhm, 2014a, S. 314). N-Acetyl-Glutamat wirkt als Effektor des Enzyms Carbamoylphosphat-Synthetase, welches bei der Harnstoffsynthese die erste Reaktion katalysiert (Nagashima et al., 2013, S. 470).

Den B- und T-Lymphozyten steht neben Glukose auch Glutamin als Energiesubstrat zur Verfügung (Newsholme & Leech, 1983; zit. n. Buhl & Weber, 2004, S. 136). Dieses benötigen sie, um den metabolischen Ansprüchen der Zelle (Glutamin als Voraussetzungen

für Nukleotidbiosynthese, Zellproliferation) zu entsprechen (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 814). Glutamin und Glukose werden für die Energiegewinnung genutzt, jedoch kommt es nur zu einer partiellen Oxidation der Substrate (Newsholme, Newsholme & Curi, 1987, S. 145). Enterozyten gewinnen das benötigte ATP aus dem oxidativen Abbau der Aminosäuren Aspartat, Glutamat und Glutamin. Diese Aminosäuren werden dem Blutkreislauf beinahe vollständig entzogen. Nach der Desaminierung von Glutamin zu Glutamat (über α -Ketoglutarat) wird es im Citratzyklus abgebaut und zur ATP-Synthese genutzt (Röhm, 2014b, S. 330). Die Aminosäuren Aspartat, Glutamat und Glutamin halten die Integrität der Darmbarriere aufrecht und verhindern dadurch das Eintreten von Mikroorganismen in die Blutzirkulation (Van der Hulst et al., 1993; zit. n. Li, Yin, Li, Kim & Wu, 2007, S. 242). Auch für Monocyten (Miles, Naukam, Hackney & Clarkson, 1999, S. 322) und Makrophagen ist Glutamin als Substrat wichtig (Ardawi & Newsholme, 1983; zit. n. Castell, 2002, S. 371). Letztere verwerten Glutamin in gleich hohen, oder sogar höheren, Mengen wie Glucose als Energiesubstrat. Gröber (2008, S. 235f) führt an, dass alle sich schnell teilenden Zellen (manche Immunzellen, Stammzellen, Zellen der Darmschleimhaut, Tumorzellen), zwingend auf eine ausreichende Glutaminversorgung angewiesen sind. Eine unzureichende Versorgung hat Beeinträchtigungen der Immunfunktion und Funktionsstörungen des Dünndarms zur Folge. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Dünndarmfunktion ist Glutamin als primärer energieliefernder Nährstoff besonders wichtig. Ist die Darmfunktion durch eine unzureichende Versorgung mit Glutamin gestört, können Erreger leichter in den Organismus eindringen.

Eine große Gruppe an Immunzellen ist demnach auf die Muskelglutaminsynthese und Ausschüttung des Substrats in den Blutkreislauf angewiesen, um ihren metabolischen Anforderungen zu entsprechen (Gleeson, 2008, S. 2045).

Glutamin ist wie alle proteinogenen Aminosäuren Baustein von Peptiden und Proteinen (Röhm, 2014a, S. 314). Die bedingt essentielle Aminosäure Glutamin dient jedoch nicht nur dem Zellwachstum, sondern führt auch zur Expression von Oberflächenantigenen, Ausbildung von Zytokinen und der Synthese von Heat Shock Proteinen (Roth et al., 2002, S. 217). Darüber hinaus gilt Glutamin als Stickstoffdonor für Purin und Pyrimidin, den Grundbestandteilen für die Ausbildung von Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Die daraus gebildeten Nukleotide werden für die Synthese neuer DNA und RNA in der

Proliferation von Lymphozyten sowie in der mRNA Synthese und DNA Reparatur in den Makrophagen benötigt (Castell, 2003, S. 324).

Glutamin hat eine funktionelle Rolle im Aminosäurestoffwechsel, bei dem unterschiedliche Organe bestimmte Aufgaben übernehmen. Bei der Produktion und Verstoffwechselung der Aminosäuren ist es wichtig, dass nur kleine Mengen an Ammoniumionen (NH_4^+) entstehen, da diese stark neurotoxisch wirken. Freies Glutamin im Blut dient unter anderem als Transportmolekül für Aminostickstoff. Die Leber ist als einziges Organ in der Lage, NH_4^+ zur Ausscheidung in Harnstoff umzuwandeln. Aus der Niere wird Ammoniak (NH_3) aus Glutamin freigesetzt und trägt dadurch zur pH-Regulation bei (Röhm, 2014b, S. 325). Im normalem Säure-Basen-Haushalt nehmen die Nieren wenig Glutamin aus dem Plasma auf und es kommt zur fast vollständigen Rückresorption des, über den Tubuluslumen aufgenommenen, Glutamins (Röhm, 2014b, S. 331). Bei azidösen Zuständen verwerten die Nieren vermehrt Glutamin zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts. Daraus folgt ein gedrosselter Harnstoffzyklus in der Leber. Darüber hinaus wird der Glutaminverbrauch der Leber angeregt und die Glutaminverstoffwechselung der Enterozyten minimiert (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 814).

Glutamin hat eine Bedeutung bei der Gluconeogenese (Nagashima et al., 2013, S. 469). In der Niere und in der Leber spielt Glutamin dabei als Vorläufer eine Rolle (Agostini & Biolo, 2010, S. 58).

Im Muskelstoffwechsel hat Glutamin eine Schlüsselfunktion. Acht bis neun Gramm Glutamin werden täglich von der Muskulatur in die Blutzirkulation ausgeschüttet (Elia, Wood, Khan & Pillicino, 1990; zit. n. Castell, 2002, S. 371). In der Skelettmuskulatur finden sich hohe Aktivitäten von Aminosäuren Transaminase und Glutaminsynthetase, Schlüsselenzyme für die Glutaminsynthese. Glutamin entsteht aus Glutamat und Ammoniak. Dieser Vorgang wird über die Glutaminsynthetase katalysiert (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 814). Ein Teil des für die Glutaminsynthese benötigten Glutamats entsteht durch den Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren (Isoleucin, Leucin, Valin) (Röhm, 2014b, S. 332), oder über die Kombination aus 2-Oxoglutarat mit BCAAs; katalysiert durch BCAA Transaminase. Das benötigte Ammoniak wird aus dem freien Ammoniakpool des Körpers, oder über Desaminierung von BCAAs gewonnen (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 814). Glucocorticoide regulieren unter anderem die Glutaminsynthese, welche durch die Glutaminsynthetase induziert wird. Hohe Glutaminkonzentrationen

beschleunigen den Abbau des Glutaminsynthetaseproteins und verhindern in Folge eine gesteigerte Glutaminbildung (Röhm, 2014b, S. 332). Gerade intensive Belastungen werden mit erhöhten Entzündungsparametern und Muskelverletzungen assoziiert. α -Glutamin führt im Muskel zu einer Reduktion von Entzündungsparametern und CK nach Belastung (Rahmani-Nia, Farzaneh, Esmail, Arsalan & Ali Shamsi, 2014, S. 54). Glutamin dient sowohl dem Aufbau, als auch dem Erhalt von Muskelmasse, stabilisiert den Blutzuckerspiegel, verbessert die Konzentrationsfähigkeit und wirkt auf das Kurz- und Langzeitgedächtnis. Darüber hinaus ist Glutamin der Vorläufer des körpereigenen Antioxidans L-Glutathion (Gröber, 2008, S. 235). Antioxidantien stabilisieren hochreaktive Radikale und reduzieren somit die Gefahr für DNA, Eiweiße, Fette und Zellen (Schmuck et al., 2009, S. 505). Das im Blut und in den Erythrozyten vorkommende L-Glutathion ist einer der bedeutendsten Radikalfänger des menschlichen Organismus (Gröber, 2008, S. 240).

Endprodukte des Glutaminmetabolismus sind Alanin, Aspartat, Glutamat und CO₂. Etwa 10 bis 30 Prozent des Kohlenstoffs von Glutamin werden komplett oxidiert (Castell & Newsholme, 2001, S. 51). Hiscock und Pedersen (2002, S. 814f) führen kritisch an, dass die partielle Oxidation des Substrates Glutamin darauf schließen lässt, dass Glutamin im Energiestoffwechsel eine untergeordnete Rolle spielt.

Li et al. (2007, S. 240) fassen folgende Wirkungen für Glutamin im Zusammenhang mit dem Immunsystem zusammen:

- Substrat für Immunzellen
- Regulation der T-Lymphozytenproliferation
- Regulation der Proteinsynthese
- Regulation der Zytokinproduktion
- Makrophagenaktivität
- Apoptosehemmer

Aus nutritiver Sicht ist anzumerken, dass die Deutsche Gesellschaft für Ernährung keine Empfehlung für die tägliche Glutaminzufuhr gibt.

Milch-, Soja- und Vollkornprodukte stellen natürliche Lebensmittelquellen für Glutamin dar (Gröber, 2008, S. 278). Das zirkulierende Plasmaglutamin entsteht durch eine nutritive Aufnahme und die körpereigene Synthese von Glutamin durch zahlreiche Organe (Kargotich et al., 2007, S. 215). Beim Gesunden ist die Konzentration von Glutamin im

Muskel 20 bis 200 Mal höher als beispielsweise die Konzentration essentieller Aminosäuren. 80 Gramm Glutamin finden sich täglich im Blutstrom, wobei nur 5 bis 8 Gramm über eine nutritive Aufnahme zugeführt werden (Biolo, Fleming, Maggi & Wolfe, 1995; zit. n. Agostini & Biolo, 2010, S. 58). Für den gesunden Erwachsenen beträgt die Glutaminkonzentration im Blutplasma vier bis 12ml/100ml (Meister, 1956, S. 103). Röhms (2014b, S. 325) führt für Glutamin eine postprandiale Plasmaglutaminkonzentration von 600 bis 800 $\mu\text{Mol/L}$ an.

In der Skelettmuskulatur beträgt die Glutaminkonzentration 20mM/kg Körpergewicht (Rennie et al., 1981, S. 627). Im Falle von Infektionen, Verbrennungen, oder bei übertrainierten Personen kann die Plasmaglutaminkonzentration sehr stark absinken (Pittoly, 2005, S. 17). Auch bei langandauernden Ausdauerbelastungen kommt es zu einem Abfall der Plasmaglutaminkonzentration, jedoch zeigen sich keine vergleichbar großen Konzentrationsunterschiede wie bei Krankheitszuständen (Nagashima et al., 2013, S. 469). Mögliche Folgen eines Glutaminmangels zeigen sich in einem Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Sportlerinnen und Sportlern, Muskelschwäche, Muskelkatabolismus und Kachexie. Im Darm kann ein Glutaminmangel zu Zottenatrophie, Entzündungen der Schleimhäute, Geschwüren und bakteriellen Übergängen vom Darm in den Körper führen. Darüber hinaus führt ein Glutaminmangel zu verlängerter Rekonvalensenz und Wundheilungsstörungen (Gröber, 2008, S. 237).

3.3 Glutamin und Sport

In einer Reihe von Experimenten untersuchten Ardawi und Newsholme (1983, S. 835) in den 80-er Jahren die Bedeutung von Glutamin für bestimmte Zellen des Immunsystems. Die Bedeutung des Glutaminmetabolismus wurde an einer hohen Glutaminaseaktivität in Ruhe, bei stimulierten Lymphozyten und der gehemmten Proliferation der Lymphozyten bei Glutaminabwesenheit festgehalten. Die beiden Autoren etablierten die Bedeutung von Glutamin als Substrat für Lymphozyten und Makrophagen. Glutamin wird dabei in selben, oder höheren, Maße wie Glukose von den Immunzellen verstoffwechselt.

Plasmaglutamin- und Glutamatkonzentrationen variieren in Abhängigkeit von Art, Dauer und Intensität der körperlichen Bewegung (Smith & Norris, 2000, S. 684). Kurze Belastungen (Belastungszeiten <1h) mit hohen Intensitäten führen zu einem Anstieg des Plasmaglutaminspiegels (Pittoly, 2005, S. 4). Langzeitausdauerbelastungen, wie

beispielsweise ein Marathon, sind mit einem Abfall der Plasmaglutaminkonzentration verbunden (Gröber, 2008, S. 238).

3.3.1 Plasmaglutamin und Sport

In Abhängigkeit von Art, Dauer und Intensität der Bewegung verändert sich der Muskel- und Plasmaglutaminspiegel während und nach körperlicher Belastung (Eriksson, Broberg, Björkman & Wahren, 1985; zit. n. Rahmani-Nia et al., 2014, S. 55). Es wird angenommen, dass diese Veränderung bei Ausdauerathletinnen und Athleten von einer vorübergehenden Unterdrückung des Immunsystems begleitet wird (Castell, 2003, S. 323).

Zur Bestimmung der Plasmaglutaminkonzentration in Ruhe und bei Belastung kommen unterschiedliche Analysemethoden zur Anwendung:

- Escherichia Coli Bioassay

Diese Methode erzeugt, verglichen mit anderen Möglichkeiten zur Bestimmung des Plasmaglutaminspiegels, die höchsten Konzentrationen (Kargotich et al., 2007, S. 215).

- High-Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

Die HPLC Methode ist für die Bestimmung von Aminosäurenkonzentrationen weit verbreitet und wird auch für die Konzentrationsbestimmung von Glutamin angewandt (Henrikson & Meredith, 1984, S. 65f).

- Enzymatische Bestimmung

Die Enzymatische Bestimmung erfolgt über Asparaginase (Windmueller & Spaeth, 1995; zit. n. Castell, 2003, S. 327) oder Glutaminase (Lund, 1974; zit. n. Castell, 2003, S. 327).

Nahrungskarenz reduziert das Glutaminangebot im Darm. Demnach muss der Zeitpunkt der Probenentnahme bei der Plasmaglutaminbestimmung berücksichtigt werden (Castell & Newsholme, 1997, S. 740). Beim Vergleich von Studien muss zudem beachtet werden, dass Forschungsgruppen differierende Analysemethoden zur Plasmaglutaminbestimmung verwenden und dies zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann (Castell, 2003, S. 327).

Die Plasmaglutaminkonzentration variiert je nach metabolischem Anforderungsprofil zwischen den unterschiedlichen Sportarten während und nach Belastung. Körperliche Aktivität wirkt sich in Abhängigkeit von Art, Dauer und Intensität der Belastung auf den

Plasmaglutaminspiegel aus. Die Autoren untersuchten die Ruheplasmaglutaminspiegel und tägliche Eiweißaufnahme in fünf Sportarten (Gewichtheben, Kontrollgruppe/kein Sport, Langstreckenlauf, Rad und Schwimmen). Die durchschnittlich höchsten Plasmaglutaminspiegel konnten im Radsport beobachtet werden. Eine signifikant inverse Korrelation konnte zwischen der Plasmaglutaminkonzentration und dem zugeführten Protein (relativ zum Körpergewicht) hergestellt werden. Die Autoren summieren, dass die Ruheplasmakonzentration von Glutamin zwischen verschiedenen Sportarten variiert. Mögliche Erklärungsversuche wären unterschiedliche metabolische Anforderungen der Sportart oder diätetische Faktoren, welche den Plasmaglutaminspiegel beeinflussen können (Hiscock & Mackinnon, 1998, S. 1693).

Folgend werden unterschiedliche Belastungsanforderungen und deren Auswirkungen auf die Plasmaglutaminkonzentration beschrieben.

3.3.2 Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration durch akute, hochintensive Belastungen

Studien zeigten, dass es bei kurzzeitigen und intensiven Belastungen zu einem Anstieg (Babij, Matthews & Rennie, 1983; Parry-Billings et al., 1992) oder keiner Veränderung (Nagashima et al., 2013; Gleeson et al., 1998) des Plasmaglutaminspiegels kommt.

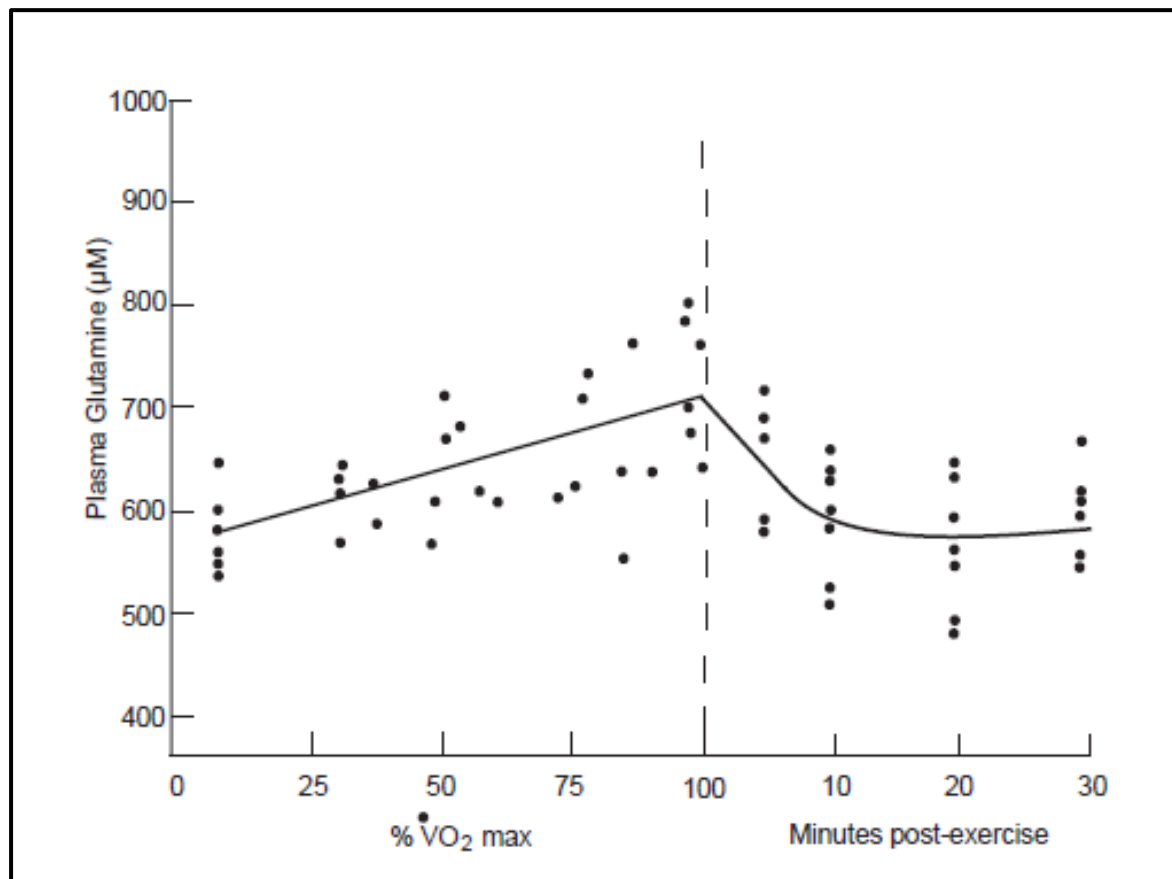


Abb. 6: *Plasmaglutaminkonzentrationen während Belastung und Erholung* (Babij et al., 1983; mod. n. Nagashima et al., 2013, S. 470).

Babij et al. (1983, S. 504f) zeigten an acht Testpersonen einen linearen Plasmaglutaminanstieg (durchschnittliche Plasmakonzentration vor Belastung: 575 µMol/L; durchschnittliche Plasmakonzentration nach Belastung: 734 µMol/L) bei 10-minütigen Belastungen mit 25, 50, 75 Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme und bei maximaler Auslastung. Zudem konnte ein rascher Abfall der Plasmaglutaminkonzentration 10 Minuten nach Belastungsende auf das Niveau der Ausgangskonzentrationen beobachtet werden.

Parry-Billings et al. (1992, S. 1353f) zeigten bei 10x6 Sekunden Sprints auf dem Laufband einen durchschnittlichen Anstieg des Plasmaglutaminspiegels von 556 auf 616 µMol/L.

Nagashima et al. (2013, S. 471) untersuchten das Plasmaglutaminverhalten an acht männlichen College-Radrennfahrern bei einem 30 Sekunden Wingate Anaerobic Test. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied der Plasmaglutaminkonzentration zwischen den Werten vor Belastung und in der Erholungsphase feststellen.

Gleeson et al. (1998, S. 543) beobachteten an sechs Männern und zwei Frauen bei exzentrischer Kraftbelastung (20 Wiederholungen) an der kniestreckenden Muskulatur keine signifikanten Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration in den Tagen nach Belastung. Die Autoren kommen anhand ihrer Studienergebnisse zu dem Schluss, dass kurzfristige, belastungsinduzierte Muskelveränderungen (signifikant erhöhte CK-Werte, Muskelkater) keine Veränderungen in den Plasmaglutaminkonzentrationen hervorrufen.

Tab. 3: *Veränderungen der durchschnittlichen Plasma CK-Werten nach Belastung*

	Plasma CK (U*1 ⁻¹)	Muskelkater-Score
vor der Belastung	302 (127)	6 [6-6]
1 Tag n. B.	5440 (2571)*	22 [13-42]**
2 Tage n. B.	-	31 [15-42]**
3 Tage n. B.	21714 (6416)**	25 [13-30]**
4 Tage n. B.	-	14 [7-24] *
7 Tage n. B.	3462 (909)**	8 [6-16]
10 Tage n. B.	737 (263)	6 [6-8]
signifikanter Unterschied zum Kontrollwert *...P<0,05 **...P<0,01		

Quelle: mod. n. Gleeson et al. (1998, S. 544)

Aus der Tabelle geht deutlich hervor, dass bis sieben Tage nach der Belastung der CK Wert, als Marker für entzündliche Prozesse, signifikant erhöht blieb (Gleeson et al., 1998, S. 544).

Tab. 4: *Veränderungen der durchschnittlichen Plasmaglutaminkonzentrationen nach exzentrischer Belastung*

	Glutamin (µMol/L)
vor der Belastung	549 (47)
1 Tag n. Belastung	549 (44)
3 Tage n. B.	589 (30)
7 Tage n. B.	598 (44)
10 Tage n. B.	594 (44)

Quelle: mod. n. Gleeson et al. (1998, S. 545)

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Plasmaglutaminkonzentrationen nach exzentrischer Belastung konnte in den Tagen nach Belastung kein Unterschied in der Konzentration festgestellt werden (Gleeson et al., 1998, S. 545).

3.3.3 Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration durch akute Ausdauerbelastungen

Akute, langandauernde und intensive körperliche Belastung geht mit einem Abfall des Plasmaglutaminspiegels einher. Dieser erniedrigte Wert bleibt zwei bis vier Stunden nach Belastungsende signifikant unter dem Ausgangswert (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 815). Nach Marathonbelastungen wurden vorübergehende Plasmaglutaminreduktionen sechs bis neun Stunden nach Belastungsende beobachtet (Castell & Newsholme, 2001, S. 49). Robson et al. (1999, S. 130f) untersuchten 18 Ausdauerathleten mit zwei unterschiedlichen Testprotokollen (A: 37±19min mit 80% VO₂max, B: 164±23min mit 55% VO₂max) am Radergometer.

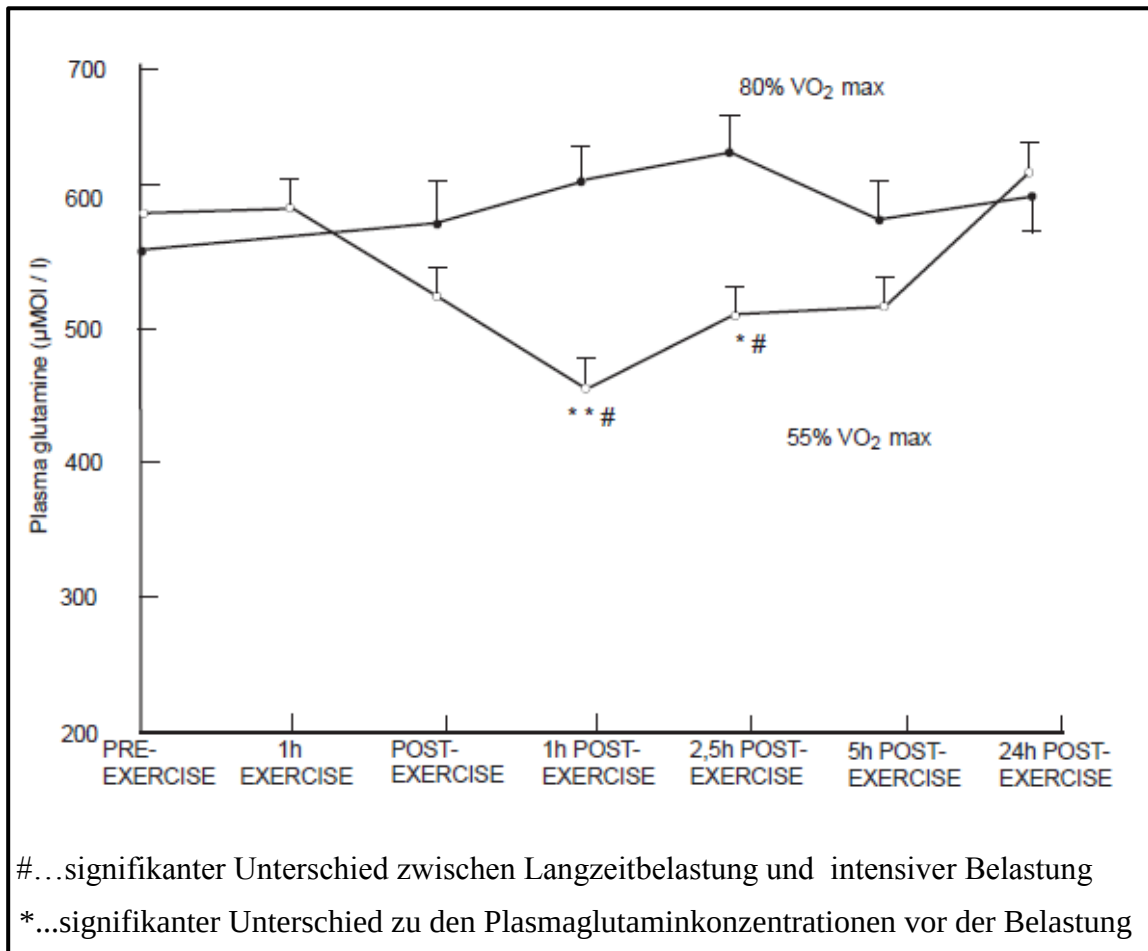


Abb. 7: Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration mit 55 und 80% VO₂max (mod. n. Robson et al., 1999, S. 132).

Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der Plasmaglutaminspiegel eine beziehungsweise 2,5 Stunden nach langandauernder körperlicher Belastung (B) gegenüber dem Kontrollwert (vor Belastungsbeginn) signifikant erniedrigt war. Keine signifikante Veränderung der Glutaminkonzentration konnte beim intensiven Testprotokoll (A) eine, beziehungsweise 2,5 Stunden nach Belastungsende beobachtet werden (Robson et al., 1999, S. 132).

Borgenvik et al. (2012, S. 3679) untersuchten neun Athleten bei einem 24-Stunden Ultraausdauerevent (Kajakfahren, Laufen und Radfahren). Die Autoren kamen bei einer standardisierten Energiezufuhr zu dem Ergebnis, dass ein belastungsinduzierter Plasmaglutaminabfall (19%) nicht mit einer veränderten Glutaminkonzentration im Muskel (Biopsie) einhergeht.

Neben dem Plasmaglutaminabfall durch langandauernde Belastung wird moderate Belastung mit einer verbesserten Glutaminverfügbarkeit assoziiert. Bei moderaten Belastungen stellt sich eine Balance zwischen Glutaminsynthese und peripherer Verwertung ein. Totaler Bewegungs- und Sportkarenz führte bei gesunden Testpersonen zu reduzierter Glutaminsynthese und Verfügbarkeit im Organismus (Agostini & Biolo, 2010, S. 58).

3.3.4 langfristige Veränderungen des Plasmaglutaminspiegels durch Ausdauerbelastungen

Kargotich et al. (2007, S. 211f) zeigten an 20 wenig trainierten Athleten (Trainingsinterventionsgruppe n=10, Kontrollgruppe n=10) nach einem 6-wöchigen, progressiven Ausdauertraining stetig ansteigende Plasmaglutaminspiegel in Ruhe. In der Trainingsgruppe wurden die Plasmaglutaminspiegel vor Trainingswoche 1 und nach Woche 2, 4 und 6 erhoben. 36 Stunden vor der jeweiligen Messung wurde kein Sport betrieben. Die Trainingsbelastung, basierend auf der maximalen Sauerstoffaufnahme bei einer Ergometrie, bestand aus einer 90-minütigen Ergometerbelastung bei 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme. Die wöchentlichen Umfänge variierten (1. Woche: 3 Einheiten, 2. Woche: 4 Einheiten, 3./4. Woche: 5 Einheiten, 5./6. Woche: 6 Einheiten) und wurden unter standardisierten Umgebungsbedingungen durchgeführt.

Tab. 5: *Progressive Belastung und Plasmaglutaminkonzentrationen in der Trainingsgruppe*

Parameter	pre	Woche 2	Woche 4	Woche 6
VO ₂ max (ml*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	44,2±1,9	46,3±1,4	48,8±2,2*	51,2±1,2*
Glutamin (µMol/l)	966±32	1074±56*	1255±42**	1176±24*
*...signifikanter Unterschied				

Quelle: mod. n. Kargotich et al. (2007, S. 213f)

Neben der signifikant steigenden durchschnittlichen VO₂max über die Studiendauer konnten die Autoren einen signifikanten Unterschied in der Plasmaglutaminkonzentration

in Ruhe feststellen. Die Plasmaglutaminkonzentration in Ruhe stieg über die Studiendauer gegenüber dem Ausgangswert signifikant an. In der Kontrollgruppe wurden keine veränderten Parameter festgestellt (Kargotich et al., 2007, S. 213f).

Rowbottom, Keast, Garcia-Webb und Morton (1997, S. 1233) untersuchten den Plasmaglutaminspiegel im Zusammenhang mit einer Leistungsentwicklung über eine Studiendauer von 9 Monaten. Acht gut trainierte Triathleten gaben alle sechs Wochen Blutproben ab und verbesserten ihre Laufgeschwindigkeit an der anaeroben Schwelle über die 9-monatige Studiendauer. Die Anfangswerte ($15,6 \pm 0,2$ km/h) steigerten sich signifikant auf eine Laufgeschwindigkeit von $16,6 \pm 0,6$ km/h an der anaeroben Schwelle. Die ansteigenden Plasmaglutaminspiegel korrelierten in dieser Studie mit den gesteigerten Laufgeschwindigkeiten an der anaeroben Schwelle.

Folgende mögliche Hypothesen können als Ursachen für den Plasmaglutaminabfall nach akuten Ausdauerbelastungen angeführt werden:

- gesteigerte Glutaminaufnahme für anaplerotische Prozesse und Gluconeogenese (Dos Santos, Caperuto, de Mello, Batista & Rosa, 2009; zit n. Agostini & Biolo, 2010, S. 59)
- Glutaminaufnahme durch aktivierte Immunzellen (Newshome & Calder, 1997; zit. n. Agostini & Biolo, 2010, S. 59)
- verringerte Synthetaseaktivität führt zur Reduktion der Synthese (Dos Santos et al., 2009; zit n. Agostini & Biolo, 2010, S. 59)

Exogen zugeführtes Glutamin zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels wird zur Reduktion von Entzündungsparametern und Vermeidung der belastungsinduzierten Unterdrückung des Immunsystems diskutiert (Agostini & Biolo, 2010, S. 58). Newsholme (1994, S. 142f) postulierte, dass ein Plasmaglutaminabfall unter die physiologische Konzentration von $0,5$ - $0,9$ mMol zu einer geringeren Verfügbarkeit von Glutamin führt. In Folge dessen wären Immunzellen in ihrer Funktion eingeschränkt und das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege häufiger.

Eine gesteigerte Glutaminverfügbarkeit trägt möglicherweise zur Reduktion einer Entzündung bei und wird mit gesundheitlichen Vorteilen für optimales Training in Zusammenhang gebracht und diskutiert (Agostini & Biolo, 2010, S. 58f).

3.3.5 Plasmaglutamin im Zusammenhang mit Overreaching und Overtraining

Die Ruheplasmakonzentration bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen von Overreaching und Overtraining ist verglichen mit gut trainierten Personen erniedrigt (Kingsbury, Kay & Hjelm, 1998, S. 25). Unter dem Begriff Overreaching versteht man einen durch Trainingsbeanspruchung und/oder Trainingsstress ausgelösten temporären Leistungsabfall mit oder ohne physiologischen und psychischen Symptomen. Die Dauer ist mit einigen Tagen bis wenigen Wochen zeitlich begrenzt (Halson & Jekendrup, 2004, S. 969). Im Unterschied zum Overreaching, welches auch bewusst in den Trainingsprozess zur Leistungssteigerung eingesetzt werden kann, versteht man unter dem Begriff Overtraining einen chronischen Leistungsabfall. Die Leistungsabnahme wird von biochemischen, physischen, psychischen und immunologischen Symptomen und einem erhöhten Infektionsrisiko begleitet. Von einem Overtraining kann gesprochen werden, wenn der Leistungsabfall mit den Symptomen mindestens drei Wochen andauert (Smith, 2003, S. 1118). Gerade bei Athletinnen und Athleten mit Overtraining häufen sich Erschöpfungsgefühle, geschwächtes Immunsystem, Leistungseinbrüche und wiederkehrende Infektionen (Pittoly, 2005, S. 5). Parry-Billings et al. (1992, S. 1353f) führen an, dass auch bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen eines Overtrainings erniedrigte Plasmaglutaminspiegel zu beobachten sind. Die Autoren konnten eine 9%-ige Reduktion der Plasmakonzentration bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen eines Overtrainings zeigen.

Eine 23%-ige Reduktion des Plasmaglutaminspiegels in Ruhe konnten Mackinnon und Hooper (1996, S. 285) nach einer zweiwöchigen, intensiven Trainingsperiode feststellen.

3.3.6 Zusammenhang zwischen Plasmaglutamin und Glutamat

Glutamat ist ein Nebenprodukt des Glutaminmetabolismus. Eine gesteigerte Glutaminutilisierung wird von einer erhöhten Plasmaglutamatkonzentration begleitet (Castell, 2003, S. 327). Smith und Norris (2000, S. 684f) führen an, dass das Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von Glutamin zu Glutamat als Marker zur Bestimmung der Trainingstoleranz bei anstrengender körperlicher Belastung herangezogen werden kann. Bei dieser Studie wurden Glutamin- und Glutamatkonzentrationen von 21 Athletinnen und 31 Athleten aus unterschiedlichen Sportarten (Eisschnelllauf, Langlauf, Schwimmen) zu verschiedenen Zeitpunkten über zwei bis vier Makrozyklen erhoben. Die

Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Plasmaglutaminkonzentration die Trainingsumfänge und die Plasmaglutamatkonzentration die Trainingsintensität widerspiegelt. Die beiden Autoren empfehlen das Verhältnis Glutamin zu Glutamat als allgemeinen Marker zur Bestimmung der Trainingstoleranz. Bei Athleten mit Symptomen eines Overtrainings konnte ein erniedrigtes Plasmaglutamin/Glutamat-Verhältnis ($<3,58$) verglichen mit gut Trainierten ($>5,88$) beobachtet werden.

3.3.7 Die Glutaminhypothese

Der belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfall bei langandauernder körperlicher Belastung wird, als Teil der Leukozytose, von einem Lymphozytenabfall begleitet. Der Plasmaglutaminabfall nach langandauernder Belastung wie beispielsweise einem Marathon ist vorübergehend und dauert zwischen sechs und neun Stunden (Castell, 2003, S. 326). Ein Abfall des Plasmaglutaminspiegels unter einen physiologischen Level führt, so leiten es viele Autorinnen und Autoren ab, zu einer Abschwächung der Funktion von Immunzellen, da diese auf Glutamin als Energiesubstrat zugreifen (Castell et al., 1996, S. 488). Diese Ausführung stützt sich auf eine Studie von Parry-Billings et al. (1990, S. 523f). Im Rahmen einer in vitro Studie konnte bei einer reduzierten Glutaminkonzentration eine herabgesetzte Lymphozytenproliferation und Makrophagenphagozytoserate beobachtet werden. Castell et al. (1996, S. 489) formulierten die These, dass der belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfall mit Veränderungen des Immunsystems bei Ausdauerathletinnen und Athleten zusammenhängt.

Die Glutaminhypothese, so führen Hiscock und Pedersen (2002, S. 819) an, geht davon aus, dass ein belastungsinduzierter Abfall der Plasmaglutaminkonzentration die Glutaminverfügbarkeit für Immunzellen mindert und dies für eine reduzierte Immunfunktion und erhöhte Inzidenz von Erkrankungen bei Athletinnen und Athleten ursächlich sei.

Gleeson (2008, S. 2047) beschreibt die Glutaminhypothese wie folgt:

The glutamine hypothesis is that a decrease in plasma glutamine concentrations, brought about by heavy exercise and training, limits the availability of glutamine for cells of the immune system that require glutamine for energy and nucleotid biosynthese. Thus, the glutamine hypothesis provides a

mechanism to explain exercise-induced immune impairment and increased susceptibility to infection in endurance athletes. (Gleeson, 2008, S. 2047)

3.3.8 Erkrankungen der oberen Atemwege und Plasmaglutaminkonzentration

Ein belastungsinduzierter Abfall des Plasmaglutaminspiegels und der intrazellulären Konzentration wird als möglicher Grund für Immunverschlechterungen und gesteigerter Häufigkeit von Atemwegserkrankungen bei Athletinnen und Athleten diskutiert. Der Plasmaglutaminabfall durch intensive und langandauernde Belastungen wurde als mögliche verantwortliche Variable für die Immunsuppression bei Athletinnen und Athleten erwogen (Gleeson, 2008, S. 2045). Die intrazelluläre Glutaminkonzentration steht im Zusammenhang mit der Synthese von Gewebsproteinen (Rennie et al., 1981, S. 627) und es gibt Hinweise für einen Zusammenhang mit einer geförderten Glykogensynthese (Bowtell et al., 1999, S. 1770). Dahinterliegende Mechanismen sind noch ungeklärt und weiterführender Studien notwendig (Gleeson, 2008, S. 2045).

Castell et al. (1996, S. 488) berichteten von einem reduzierten Plasmaglutamingehalt bei Athletinnen und Athleten mit Atemwegserkrankungen. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Atemwegserkrankungen und einer geringen Plasmaglutaminkonzentration bei Leichtathletinnen und Leichtathleten (Kingsbury et al., 1998, S. 25) beziehungsweise Schwimmerinnen und Schwimmern (Mackinnon & Hooper, 1996, S. 285) feststellen.

Kingsbury et al. (1998, S. 25) untersuchten Eliteathletinnen und Athleten in einem Zeitraum um die Olympischen Spiele 1992. In drei Situationen wurden Analysen der Plasma-Aminosäurenkonzentration durchgeführt:

- in intensiven Trainingsperioden vor den Olympischen Spielen
- im Ausgleichstraining nach den Olympischen Spielen mit moderaten Intensitäten
- bei Personen mit niedrigem Plasma-Aminosäure-Profil wurden drei Wochen nach einer Supplementierung erneut Werte erhoben

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei erhöhtem Auftreten von Symptomen wie Müdigkeit ein erniedrigter Plasmaglutaminspiegel vorliegt. Ruheplasmaglutaminspiegel zwischen 330 und 420 $\mu\text{Mol/L}$ wurden beobachtet. Die Werte für Gesunde unterschieden sich nicht von Personen, welche an einer Infektion litten.

Der Glutaminhypothese folgend müssten übertrainierte Personen mit erniedrigtem Glutaminspiegel anfälliger für Erkrankungen der oberen Respirationswege sein. Dennoch gibt es bis jetzt keinen direkten Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen niedrigem Plasmaglutaminlevel, verschlechterter Immunfunktion und Atemwegserkrankungen (Gleeson, 2008, S. 2046).

Mackinnon und Hooper (1996, S. 285) untersuchten in ihrer 4-wöchigen Studie an Schwimmerinnen (n=16) und Schwimmern (n=6) die Wirkung von verstärktem Training auf den Plasmaglutaminspiegel in Ruhe. Darüber hinaus wollten die Autoren feststellen, ob ein veränderter Plasmaglutaminspiegel zu Infektionen der oberen Atemwege führen kann. Bei sechs Schwimmerinnen und zwei Schwimmern traten Symptome eines Overtrainings (OT overtraining), definiert über abfallende Schwimmleistungen und andauernde Ermüdung, auf. Darüber hinaus zeigten 10 von 24 Schwimmerinnen und Schwimmern (42%, 1 OT) Symptome einer Infektion der oberen Atemwege. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede in den Plasmaglutaminspiegeln zwischen gesunden Personen und jenen, die Symptome einer Infektion der oberen Atemwege aufwiesen. Die Ruhe-Plasmaglutaminkonzentration stieg im Laufe der Studiendauer signifikant an, jedoch zeigte sich diese Wirkung nur bei gut trainierten (Personen mit OT wurden ausgeschlossen). In der Gruppe der Personen mit Overtraining-Symptomen sank die durchschnittliche Plasmaglutaminkonzentration in Ruhe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Konzentration zwischen gesunden Schwimmerinnen und Schwimmern und Personen, welche Infektionen der oberen Atemwege aufwiesen.

3.4 Glutaminsupplementation

Bei schweren Erkrankungen kann es zur ineffizienten Bildung von endogenem Glutamin kommen (Wernermann, 2008, S. 2040). Dabei, wie beispielsweise bei Operationen, Verbrennungen oder Verletzungen, kommt es zu einem signifikanten Abfall der Glutaminkonzentration (35 bis 50%) über mehrere Tage im Blut (Castell, 2002, S. 371). Bei Verbrennungen mit mehr als 30% Körperoberflächenverlust kommt es zu den massivsten Abfällen der Plasmaglutaminkonzentration von durchschnittlich 490 auf 200 μM (Parry-Billings et al., 1990, S. 523f). Durch längere Krankenhausaufenthalte kommt es zur Reduktion von Muskelmasse, dem Hauptsyntheseort von endogenem Glutamin (Wernermann, 2008, S. 2040). Klinische Studien zeigten den Effekt einer Glutamingabe

im Zusammenhang mit künstlicher Ernährung auf Zellen des Immunsystems (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 817) und auf die Funktion des Darms bei Ratten und im menschlichen Organismus (Ardawi & Newsholme, 1983; zit. n. Hiscock & Pedersen, 2002, S. 817). Scheltinga et al. (1991, S. 295) kamen in einer doppelblinden, randomisierten Studie zu dem Ergebnis, dass eine Glutamin-angereicherte intravenöse Ernährung (0,57g/kg/Tag) zu reduzierten mikrobiellen Kulturen und Infektion bei Patientinnen und Patienten nach Bestrahlung und Chemotherapie führt.

Eine tägliche Dosis zwischen 20 und 25 Gramm Glutamin wird im klinischen Setting zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels auf einem durchschnittlichen Niveau eingesetzt (Wernermann, 2008, S. 2040). Neu, DeMarco und Li (2002, S. 69) führen an, dass eine Glutaminsupplementierung bei Personen mit geringen Energie- und Proteinreserven, sowie hohen Stressbelastungen, Vorteile bringen kann. Darunter fallen Ältere, postoperative Personen, Krebspatientinnen und Patienten und Kinder mit geringem Geburtsgewicht. Darüber hinaus berichten die Autoren von Vorteilen einer Glutaminsupplementierung bei Glucocortikoidbehandlung, da diese katabol wirkt.

Neben zahlreichen Studien, welche positive Effekte einer Glutamingabe im klinischen Setting zeigten, berichten Heyland et al. (2013, S. 1489) von einer gesteigerten Mortalität bei Glutaminsupplementation. Wernermann (2014, S. 4) führt an, dass hinsichtlich der Toxizität von Glutamin Forschungsbedarf besteht.

Es kann angenommen werden, dass die Plasmaglutaminkonzentration einen metabolischen Zusammenhang zwischen Muskel und Immunsystem herstellt (Castell & Newsholme, 1997, S. 738) und wird demnach auch im Feld der Sportmedizin immer wieder diskutiert (Neu et al., 2002, S. 69). Körperliche Aktivität beeinflusst die Glutaminsynthese und dessen Aufnahme im menschlichen Organismus (Agostini & Biolo, 2010, S. 58). Bei körperlicher Aktivität werden bei weitem nicht solche ausgeprägten Glutaminkonzentrationsunterschiede wie bei Verbrennungen erreicht. Belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfälle um 100 µM sind die Regel. Es ist unklar, ob ein belastungsinduzierter Glutaminabfall eine verschlechterte Versorgung der Immunzellen und eine Funktionsverschlechterung dieser zur Folge hat (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 817). Castell und Newsholme (1997, S. 739) zeigten an acht gesunden Personen die Plasmaglutaminreaktion bei einer Gabe von 0,1g Glutamin pro Kilogramm Körpergewicht beziehungsweise einer Dosis von 5g.

Tab. 6: *Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer mit Glutaminaufnahme in Gramm*

ID	Geschlecht	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Glutaminaufnahme (g)
1	weiblich	79	52	7,9
2	männlich	74	28	7,4
3	männlich	87	51	8,7
4	weiblich	69	44	6,9
5	weiblich	64	22	5
6	weiblich	69	44	5
7	weiblich	79	52	5
8	weiblich	66	26	5

Quelle: mod. n. Castell & Newsholme (1997, S. 739)

Die teilnehmenden Personen kamen am Tag der Testung nüchtern zur Blutprobenabgabe. Mit 250ml Wasser wurde das Glutamin schnellstmöglich aufgenommen. 15, 30, 45, 60 und 120 (240) Minuten nach Glutaminaufnahme wurden weitere Blutproben entnommen (Castell & Newsholme, 1997, S. 729).

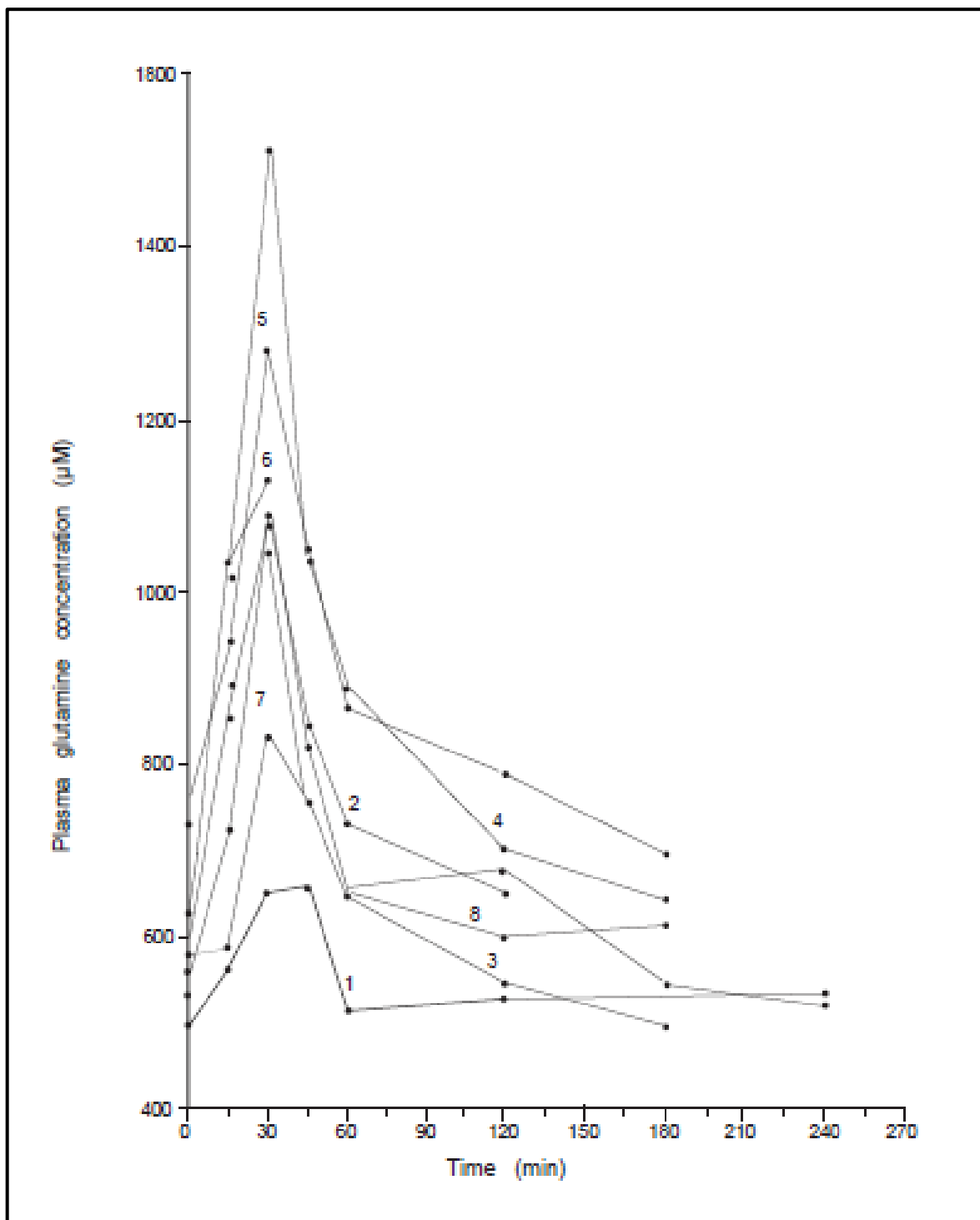


Abb. 8: Verlauf der Plasmaglutaminkonzentration bei 8 Testpersonen nach oraler Glutaminsupplementierung (mod. n. Castell & Newsholme, 1997, S. 739).

Die Plasmaglutaminkonzentration stieg vom Kontrollwert (vor Glutaminsupplementierung) ausgehend um mindestens 50 Prozent. Dabei wurden die höchsten Konzentrationen 30 Minuten nach oraler Glutaminverabreichung erreicht. Die

Werte blieben ein bis zwei Stunden erhöht, ehe sie sich um die Kontrollwerte (500 bis 700 $\mu\text{Mol/L}$) einpendelten. Die Teilnehmerinnen, welche nur 5g Glutamin aufnahmen (1 bis 3 Gramm weniger als das errechnete Äquivalent des Körpergewichts), zeigten ähnliche Ergebnisse. Bei keiner Testperson traten Beschwerden oder Nebenwirkungen auf (Castell & Newsholme, 1997, S. 739f).

Es wird angenommen, dass eine intravenöse oder orale Glutaminsupplementation unterschiedliche Effekte auf Darm und das Immunsystem von Mensch und Tier aufweist. Folgend werden Wirkmechanismen einer Glutaminsupplementierung in vitro und im Tierversuch angeführt und mögliche positive Effekte einer Supplementierung bei Athletinnen und Athleten in Anlehnung an die Glutaminhypothese diskutiert (Castell, 2003, S. 333).

3.4.1 Glutaminsupplementation in vitro

Ergebnisse aus in vitro Studien deuten eine positive Wirkung einer Glutaminsupplementation auf Teile des Immunsystems an (Castell, 2003, S. 337). Dabei zeigten in vitro Studien, dass eine Glutamingabe die Proliferation von Lymphozyten steigert (Wu, 1996, S. 363). Rohde et al. (1995, S. 146) untersuchten den Einfluss von Glutamin auf die Lymphozytenproliferation und zeigten, dass Glutamin diese mitogen abhängige Reaktion konzentrationsabhängig verbessert. In Abhängigkeit von der Dosis kam es zu gesteigerter Proliferation und LAK-Aktivität (lymphokin-activated-killers) bei gesunden Menschen (n=6). Das Glutaminoptimum lag bei dieser Studie zwischen 0,3 und 1,0mMol. Die relative Fraktion von CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+ und DC19+ wurde durch eine 0,6mM Glutamingabe nicht verändert. Auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen konnte durch eine Glutaminzufuhr in vitro nicht beeinflusst werden.

Parry-Billings et al. (1990, S. 523f) konnten eine optimale Zellproliferation bei 600 $\mu\text{Mol/L}$ beobachten.

Diese Empfehlung für Glutamin als Energiesubstrat und für die Nukleotidsynthese bei Immunzellen führte zur Hypothese, dass ein Abfall der Plasmaglutaminkonzentration unter 600 $\mu\text{Mol/L}$ zu schädlichen Effekten auf die Immunfunktion führt (Parry-Billings, Blomstrand, McAndrew & Newsholme, 1990; zit. n. Gleeson, 2008, S. 2046). Darüber hinaus konnte bei in vitro Versuchen eine verminderte Apoptoserate und eine angeregte Antikörperproduktion der Lymphozyten gezeigt werden (Franek & Sramkova, 1996, S.

139). Wu und Meininger (2002, S. 61) beobachteten bei einer extrazellulären Glutaminsupplementation eine maximale NO (Stickstoffmonoxid) Produktion bei aktivierten Makrophagen. In kultivierten Lymphokin-aktivierten Killerzellen aktiviert Glutamin deren lytisches Potential und wird für die Aktivierung natürlicher Killerzellen (Liang et al., 1989) benötigt.

In vitro untersuchten Ogle et al. (1994, S. 128) Proben von 12 Personen mit Verbrennungen (32-87%). Die Autoren wollten herausfinden, ob eine Glutamingabe die bakterizide Fähigkeit neutrophiler Granulozyten verbessert. Dafür wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verbrennung neutrophile Granulozyten isoliert und deren Fähigkeit zur Eliminierung von *Staphylococcus aureus* in Anwesenheit, beziehungsweise Abwesenheit, von Glutamin in vitro untersucht. Eine verbesserte bakterizide Funktion und erhöhte Glutaminspeicher konnten bei Glutaminsupplementierung beobachtet werden.

Liesen et al. (2001, S. 108f) untersuchten, ob eine Glutamingabe die Zytokinsynthese nach langandauernder Ausdauerbelastung beeinflusst. Die Autoren konnten in vitro keinen signifikanten Einfluss unterschiedlicher Glutaminkonzentrationen (300, 600, 900, 2000µM) auf die Synthese von IL-1ß, IL-6, IFN-γ und TNF-α beobachten. Auf dem Fahrradergometer wurden 10 Probanden mit 80-90% der 4mmol Schwelle 90 Minuten belastet, ehe Blutproben 30 Minuten und 24 Stunden nach Belastungsende entnommen und in vitro mit Glutamin supplementiert wurden. 30 Minuten nach Belastungsende konnte eine signifikante reduzierte IFN-γ Produktion beobachtet werden, gefolgt von einem Anstieg 24 Stunden später. Dieses Phänomen konnte bei allen Konzentrationen beobachtet werden. Die beobachteten Zytokine zeigten in vitro bei unterschiedlichen Glutaminkonzentrationen ähnliche Verläufe. Die Autoren merken jedoch an, dass der geringe belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfall von 5% möglicherweise keinen Einfluss auf funktionelle immunologische Parameter hatte.

3.4.2 Glutaminsupplementation im Tierversuch

Wells, Kew, Yagoob, Wallace und Calder (1999, S. 881) untersuchten die Wirkung von Glutamin auf die Zytokinproduktion von Makrophagen in Mäusen. Zwei Wochen wurden die gesunden Tiere mit folgenden Supplementen versorgt:

- 200g/kg Casein

- 19,6g/kg Glutamin oder
- 54,8g/kg angereichertem Glutaminsupplement

Die Produktion von drei Zytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-6) war am höchsten in der angereicherten Glutaminsupplementgruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass eine orale Glutaminsupplementierung das Immunsystem fördere, insbesondere durch Makrophagenständige Zytokine. Die orale Gabe von Glutamin schützt vor Lymphozyten- und Glutathionabfall bei Mäusen.

Lagranha et al. (2005, S. 101) zeigten in einer Studie an Ratten bei einer einstündigen Belastung am Ergometer (85% VO₂max) eine Wirkung auf die Funktion neutrophiler Granulozyten bei oraler Glutamingabe (1g/kg Körpergewicht) vor Belastungsbeginn. Bei oraler Glutaminsupplementation kam es zu einem Anstieg der Phagozytosekapazität und einem Abfall der NO (Stickstoffmonoxid) Produktion. Die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies stieg an.

Shewchuk, Baracos und Field (1997, S. 474) evaluierten die Wirkung von Bewegung und oraler Glutaminsupplementation bei Ratten auf das Immunsystem. Dabei konnte keine signifikante Wirkung von Glutamin auf das Immunsystem nachgewiesen werden. Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine Glutaminsupplementierung keinen zusätzlichen Effekt auf trainierte Tiere aufweist.

3.4.3 Glutaminsupplementation bei Athletinnen und Athleten

Zusammenfassend führt langandauernde, körperliche Belastung zu einer Reihe von Veränderungen im Immunsystem. Eine einzelne Belastung führt zum Anstieg immunkompetenter Zellen während Belastung und einem Lymphozytenabfall mit Belastungsende. Darüber hinaus führen langandauernde Belastungen auf zellulärer Ebene zu reduzierter Lymphozytenproliferation, zytotoxischer Aktivität natürlicher Killerzellen und LAK-Aktivität (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1259). Intensive und langandauernde Belastungen werden mit chronisch entzündlichen Prozessen, Hyperalgesie, erhöhter Verletzungsanfälligkeit und Muskelbeschwerden wie Muskelkater in Verbindung gebracht (Rahmani-Nia et al., 2014, S. 59). Intensive und langandauernde körperliche Belastungen führen zu belastungsinduzierten Muskelveränderungen und entzündlichen Reaktionen in der Muskulatur. In Folge kommt es zu einem Glutaminmehrbedarf in den Immunzellen, dem betroffenen Gewebe und einem Glutaminbedarf, der das Angebot überschreitet. Als

logische Konsequenz sinkt der Glutamingehalt in Muskel und Plasma ab. Im Zusammenhang mit (Ultra-) Ausdauersport wird die Sinnhaftigkeit einer exogenen Glutaminsupplementation diskutiert (Newsholme, 2001, S. 2520). Die Hypothese, dass Athletinnen und Athleten nach langandauernden Belastungen anfälliger für Erkrankungen und Infektionen der oberen Atemwege seien, kann möglicherweise durch den Plasmaglutaminabfall erklärt werden (Parry-Billings et al., 1990; zit. n. Castell, 2002, S. 372). Es wird diskutiert, ob Glutamin eine dämpfende Wirkung auf den belastungsinduzierten Entzündungsprozess hat (Rahmani-Nia et al., 2014, S. 59) und spezifische, immunstimulierende Effekte herbeiführt (Castell & Newsholme, 1997, S. 738).

Basierend auf einer unkritischen Übernahme von Aussagen aus Fachliteratur werben unterschiedliche Anbieter am Nahrungsmittelsektor mit folgenden Wirkungen einer exogenen Glutaminsupplementation:

- nutritive Unterstützung des Immunsystems zur Vermeidung von Infektionen
- verbesserte Barrierefunktion des Darms
- verbesserte Abwehr von Endotoxinen
- verbesserter intrazellulärer Wasserhaushalt
- schnellere Wasseraufnahme aus dem Darm
- Stimulation der Muskelglykogensynthese
- Stimulation der Muskelproteinsynthese
- gesteigertes Muskelwachstum
- Laktatreduktion (Gleeson, 2008, S. 2045f)

Einzelne Studien (Castell et al., 1996; Rohde, MacLean & Pedersen, 1998b; Rohde, Asp, MacLean & Pedersen, 1998a; Krzywkowski et al., 2001a; Krzywkowski et al., 2001b; Walsh, Blannin, Bishop Robson & Gleeson, 2000) untersuchten, ob durch eine orale Glutamingabe bei Ausdauerathletinnen und Athleten eine positive Wirkung auf das Immunsystem erzielt werden kann.

Tab. 7: Wirkungen einer exogenen Glutamingabe bei Ausdauerathletinnen und Athleten

Referenz	Methode	Glutamingabe	Wirkungen
Castell et al. (1996, S. 488f)	(Ultra-) Marathon (n=151)	oral, 5g α -Glutamin in 330ml Mineralwasser (Glutamingabe: direkt nach Belastung, 2h nach Belastung)	Geringere Inzidenz von Infektionen (self-reported) in Glutamingruppe
Rohde et al. (1998b, S. 856f)	Rad (n=8)	oral, 100mg/kg Körpergewicht (Glutamingabe: vor und nach Belastung)	Kein Effekt auf LAK Aktivität und Lymphozytenanzahl
Rohde et al. (1998a, S. 448f)	Marathon (n=16)	oral, 100mg/kg Körpergewicht (Glutamingabe: nach Belastung)	Kein Effekt auf LAK Aktivität, Proliferation und Anzahl der Leukozytensubpopulation
Krzywkowski et al. (2001a, S. 1259f)	Rad (n=10)	oral, 17,5g (Glutamingabe: während und nach Belastung)	Kein Einfluss auf Speichel IgA, zirkulierende Lymphozytenzahl, LAK-Aktivität, CD3 T-Zell Rezeptor und natürliche Killerzellen
Krzywkowski et al. (2001b, S. 832f)	Rad (n=11)	oral (Glutamingabe: während und nach Belastung)	Kein Einfluss auf Speichel IgA
Walsh et al. (2000, S. 39f)	Rad (n=7)	oral	Kein Effekt auf: Leukozytose und Plasmaelastase

Quelle: mod. n. Castell (2003, S. 338)

Castell et al. (1996, S. 488) supplementierten in einer doppelblinden Studie 5g α -Glutamin mit 330ml Mineralwasser (G) oder Maltodextrin in 330ml Mineralwasser (P) bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus unterschiedlichen Sportarten. Dabei wurden, in Abhängigkeit von der Sportart, unterschiedliche Belastungsprotokolle gewählt:

- Marathonläuferinnen und Läufer → Marathon
- Ultramarathonläuferinnen und Läufer → Ultramarathon
- Mittelstrecklerinnen und Mittelstreckler → optional: 10km Rennen oder 15 Meilen Trainingslauf
- Ruderinnen und Ruderer → optional: 1h Zirkeltraining oder 5km Ruderergometer

Dabei kam es direkt nach Belastungsende und zwei Stunden nach Belastung zur Glutamin-beziehungsweise Placebogabe. Ein belastungsinduzierter 20%-iger Abfall der Plasmaglutaminkonzentration konnte unter den Marathonläuferinnen und Läufern beobachtet werden. Geringere Plasmaglutaminkonzentrationsunterschiede (12-15%) wurden bei den Trainingsläufen, beziehungsweise beim 10 Kilometer Rennen, gemessen. Hiscock und Pedersen (2002, S. 818) führen, beziehend auf die Studie von Castell et al. (1996, S. 489), an, dass die Plasmaglutaminkonzentration zwar um 20% in der Marathongruppe absank, zwischen den beiden Studiengruppen (Glutamin und Placebo) jedoch nicht unterschieden wurde. In einer späteren Publikation von Castell et al. (1997, S. 47) wurde ein Plasmaglutaminabfall sowohl in der Glutamin-, als auch in der Placebosupplementationsgruppe beschrieben. Gleeson (2008, S. 2047) führt im Zusammenhang mit der Glutaminmenge in der Studie von Castell et al. (1996, S. 488f) an, dass eine Dosis von 5g α -Glutamin in 330ml Wasser direkt und zwei Stunden nach Belastungsende unzureichend für eine Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels ist.

Eine andere Studie mit Glutaminsupplementierung zeigte, dass eine Dosis von 0,1g/kg Körpergewicht (ungefähr 7g) den Plasmaglutaminspiegel in 30 Minuten um 50% erhöht. Innerhalb von 90 bis 120 Minuten erreichten die Konzentrationen wieder ihren Ausgangswert (Ziegler et al., 1990; zit. n. Gleeson, 2008, S. 2047). Gleeson (2008, S. 2047) führt an, dass Dosen von 5g in zeitlichen Intervallen (alle 30 bis 60 Minuten) gegeben werden müssen, um den moderat erhöhten Plasmaglutaminspiegel über mehrere Stunden konstant zu halten. Castell (2003, S. 340) fasst zusammen, dass eine Glutaminsupplementation zu einem Zeitpunkt der Ausschöpfung der Kapazität, wie beispielsweise in klinischen Stresssituationen oder nach langandauernder körperlicher Belastung, erfolgen muss. Die Glutamingabe zu einem Zeitpunkt hoher oder erhöhter

Konzentrationen, wie beispielsweise zu Beginn der Belastung, führt möglicherweise zu einer Hemmung bestimmter Aktionen wie der Zytokinproduktion und/oder Zellfunktion. Der Zeitpunkt der Supplementierung erscheint entscheidend.

Über einen Fragebogen wurden die Athletinnen und Athleten in der Studie von Castell et al. (1996, S. 489) aus den unterschiedlichen Sportarten zum Auftreten von Symptomen einer Erkrankung bis sieben Tage nach der Glutamingabe befragt. Unter den Begriff Symptome fielen Hinweise auf eine Erkältung oder Grippe, Halsschmerzen und Husten. Auch das Auftreten unspezifischer Symptome wie Durchfall und Erbrechen wurde berücksichtigt. Im Rahmen dieses Studiendesigns wurde für Erkrankungen des Respirationstrakts der Begriff Infektion gewählt, ohne die Symptomursachen klinisch abzuklären. Die Autoren beobachteten ein reduziertes Auftreten von Infektionen in der Glutamingruppe bei einer Gabe von 5g α -Glutamin.

Tab. 8: *Symptomfreiheit bei Glutamin/Placebo nach einem (Ultra-)Marathon*

	Teilnehmerinnen/Teilnehmer	Keine Infektionen (%)
Glutamin	72	80,8 $\pm$ 4,2*
Placebo	79	48,8 $\pm$ 7,4*
*...signifikanter Unterschied zwischen Glutamin- bzw. Placebogruppe (p<0,001)		

Quelle: mod. n. Castell et al. (1996, S. 489)

Auf Basis des Fragebogens über das Auftreten von Atemwegserkrankungen gaben 81% (n=72) der Testpersonen aus der Glutamingruppe, verglichen mit 49% (n=79) aus der Placebogruppe, an, dass es 7 Tage nach der Belastung zu keinen Symptomen gekommen sei (Castell et al., 1996, S. 489). Aus diesen Studienergebnissen schlussfolgerten Castell et al. (1996, S. 489), dass eine orale Versorgung mit Glutamin direkt und zwei Stunden nach Belastung die Inzidenz von Infektionen bei Athletinnen und Athleten verringert. Die Autoren nehmen an, dass die Wirkung von exogenem Glutamin nach belastungsinduziertem Absinken des Plasmaglutaminspiegels zu einem Auffüllen des physiologischen Niveaus führt. Mit einer oralen Supplementierung, so die Annahme, stünde vermehrt Glutamin für die Schlüsselzellen des Immunsystems zur Verfügung.

Dies könnte einer verschlechtern Immunfunktion, ausgedrückt beispielsweise durch eine reduzierte Lymphozytenproliferation, entgegenwirken (Castell & Newsholme, 1997, S. 738).

In einer späteren Veröffentlichung kamen Castell et al. (1997, S. 47) zu dem Ergebnis, dass eine Glutaminsupplementierung bei Athletinnen und Athleten nach langandauernder körperlicher Belastung (Brüssel Marathon) keinen Einfluss auf die Verteilung der Lymphozyten oder die Plasmakonzentration von IL-6, INF- γ und des C-reaktiven Proteins hat. Castell und Newsholme (1997, S. 741) beschreiben jedoch, dass sich das Verhältnis zwischen CD4⁺ und CD8⁺ durch eine Glutaminsupplementierung verändert.

Tab. 9: *Wirkung von Glutamin oder Placebo auf das CD4/CD8 Verhältnis nach einer Marathonbelastung*

CD4 ⁺ (Helferzellen)/CD8 ⁺ (Suppressorzellen)	
Glutamingruppe	Placebogruppe
3,13±0,55* (n=7)	2,65±9,31 (n=5)
Mittelwert ± Standardabweichung, *...p<0,02	

Quelle: mod. n. Castell & Newsholme (1997, S. 741)

Das Verhältnis von CD4⁺ zu CD8⁺ Zellen wurde eine Stunde nach einer Marathonbelastung ermittelt. Dabei zeigte sich in der Placebogruppe ein signifikant geringeres Verhältnis. Ein Abfall dieses Verhältnisses unter 1,5 wird als mögliche Ursache für Immunveränderungen bei Athletinnen und Athleten angeführt. Dieses Verhältnis wurde sowohl in der Glutamin-, als auch in der Placebogruppe, nicht erreicht (Castell & Newsholme, 1997, S. 741).

Weitere Studien (Rohde et al, 1998b; Rohde et al., 1998a; Krzywkowski et al., 2001a; Krzywkowski et al., 2001b; Walsh et al., 2000) untersuchten den Effekt einer exogenen Glutamingabe auf spezifische Indikatoren einer guten Immunfunktion. Ein Großteil der Studien kam zu dem Ergebnis, dass eine Glutaminsupplementierung zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels keinen Einfluss auf Immunparameter wie die s-IgA Konzentration (Krzywkowski et al., 2001b, S. 832), Konzentration neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1259) sowie die belastungsinduzierte Leukozytose und Funktion neutrophiler Granulozyten bei Ausdauerathletinnen und Athleten besitzt (Walsh et al., 2000, S. 39).

Rohde et al. (1998b, S. 856) führten eine randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie an acht gut trainierten Personen durch. Die Testpersonen fuhren 60, 45 und 30 min mit 75%

der maximalen Sauerstoffaufnahme am Ergometer. Zwischen den Belastungen wurde zwei Stunden pausiert. 100mg Glutamin pro Kilogramm Körpergewicht wurden 30 Minuten vor der Belastung, direkt danach und 30 Minuten nach Belastungsende verabreicht. Die arterielle Plasmaglutaminkonzentration in der Placebogruppe sank von durchschnittlich $508 \pm 35 \mu\text{M}$ (vor Belastung) auf $402 \mu\text{M} \pm 38$ (2h nach Belastungsende). In der Glutamin-Gruppe blieb die Glutaminkonzentration über der Konzentration vor Belastungsbeginn. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich kein Unterschied in der Konzentration von Lymphozyten, Leukozytensubpopulationen, Lymphozytenproliferation, LAK Aktivität und in der Aktivität natürlicher Killerzellen. Trotz unterschiedlicher Plasmaglutaminkonzentration in den beiden Interventionsgruppen konnte eine orale Glutaminsupplementation die belastungsinduzierte Immunsuppression nicht verhindern. Diese wurde charakterisiert durch einen Abfall der Lymphozytenkonzentration (2 Stunden nach Belastung) und der verminderten LAK Zellaktivität. Die Autoren schließen aus ihrer Untersuchung, dass belastungsinduzierte Immunveränderungen nicht mit einem Plasmaglutaminabfall zusammenhängen.

Ähnliches konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Rohde et al. (1998a, S. 448) gezeigt werden. Diese Studie untersuchte, ob eine orale Glutaminsupplementation Einfluss auf die belastungsinduzierten Veränderungen der Lymphozytenkonzentration bei langandauernden Ausdauerbelastungen hat. 16 Marathonläufer des Kopenhagen Marathons wurden dafür in eine Placebo- ($n=7$) oder Glutamingruppe ($n=9$) eingeteilt. Dabei wurden 100mg/kg Körpergewicht Glutamin oder Placebo 0, 30, 60 und 90 Minuten nach dem Rennen supplementiert. In der Placebogruppe zeigte sich ein Abfall des Plasmaglutaminspiegels (vor Belastung: $647 \pm 32 \mu\text{M}$, 2 Stunden nach Belastung: $470 \pm 22 \mu\text{M}$) unter den Wert vor Belastungsbeginn, wohingegen der Plasmaglutaminspiegel der Glutamingruppe (durchschnittlich $759 \mu\text{M}$) unverändert blieb. Die Autoren summierten, dass eine exogene Glutaminsupplementation keinen Effekt auf die Aktivität der LAK-Zellen und belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems hat. Zudem leiten die Autoren aus ihren Daten ab, dass der Abfall der Plasmaglutaminkonzentration nicht für die reduzierte LAK-Aktivität verantwortlich ist. Es konnte kein Unterschied in der mitogen-induzierten Lymphozytenproliferation zwischen den Studienteilnehmern der Glutamin- oder Placebogruppe festgestellt werden.

Krzywkowski et al. (2001a, S. 1259) untersuchten die Wirkung einer exogenen Glutamingabe während und nach einer 2-stündigen Ergometerbelastung mit 75% der

maximalen Sauerstoffaufnahme auf die Lymphozytenfunktion. An dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie nahmen 10 Athleten teil. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Plasmaglutaminabfall (vor der Belastung: 631 μ M; 2 Stunden nach Belastung 538 μ M) nach Belastung in der Placebogruppe festgehalten werden.

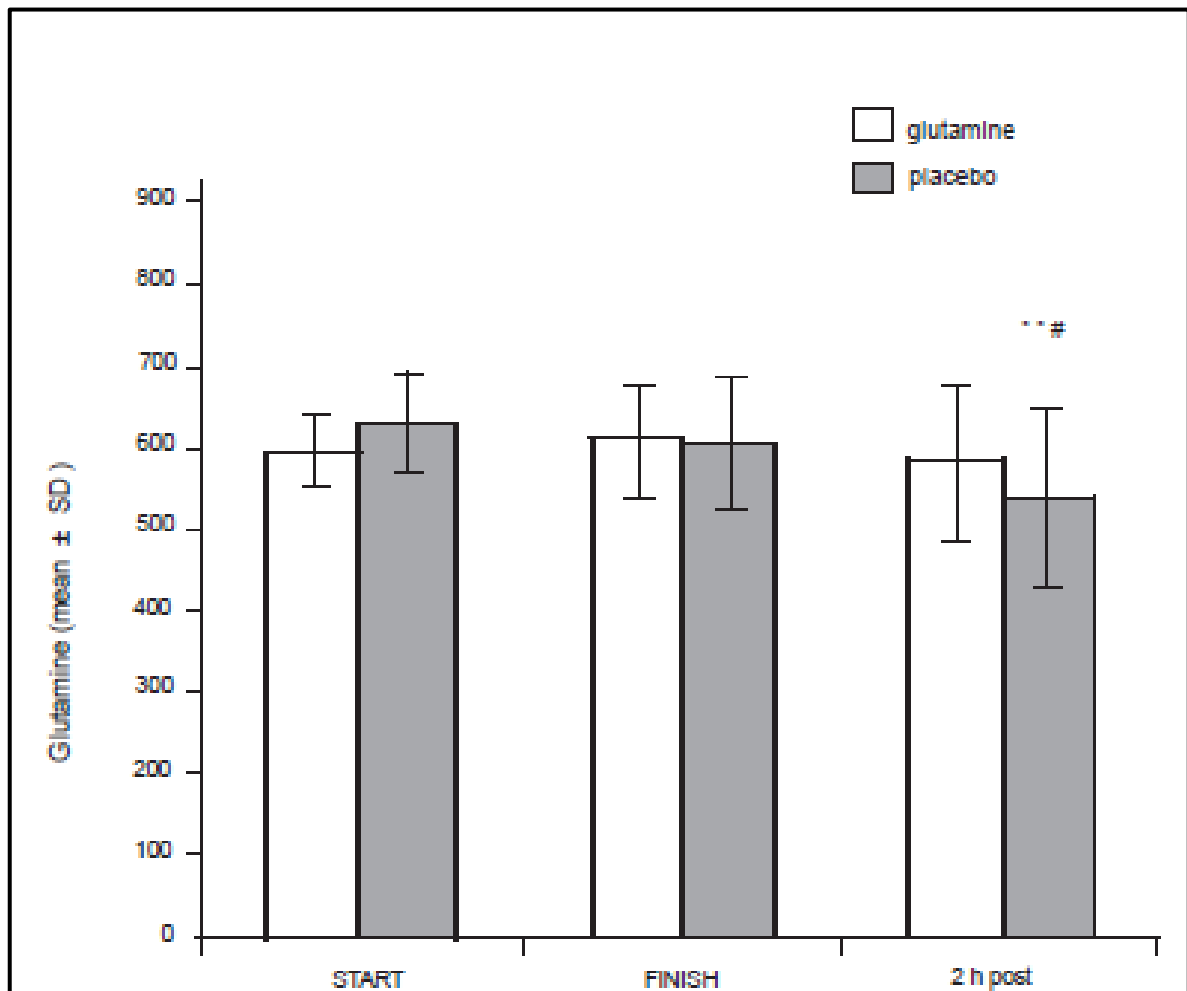


Abb. 9: Plasmaglutaminkonzentrationen (mod. n. Krzywkowski et al., 2001a, S. 1262).

Die Glutaminsupplementierung führte zu einer Abschwächung des Plasmaglutaminabfalls (Ruhe: 598 μ M, direkt nach Belastung: 609 μ M, 2h nach Belastungsende: 583 μ M). In der Placebogruppe kam es zu einem signifikanten Plasmaglutaminabfall 2 Stunden nach Belastungsende (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1262).

Die Konzentration der Leukozyten veränderte sich durch die Ergometerbelastung in beiden Supplementgruppen (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1262).

Tab. 10: *Leukozytenkonzentrationen*

	Kontrolle	Belastungsende	2h post
Leukozyten			
Glutamin	5,2±1,0	14,0±4,5*	14,4±4,1*
Placebo	5,6±1,4	16,3±4,9*	14,3±3,6*
Lymphozyten			
Glutamin	2,0±9,5	3,1±1,3*	1,4±0,5*
Placebo	1,9±0,5	3,2±1,2*	1,3±0,8*
Neutrophile Granulozyten			
Glutamin	2,7±0,5	9,8±3,7*	11,9±3,9*
Placebo	3,1±1,1	12,0±4,3*	12,2±3,7*
Monozyten			
Glutamin	0,4±0,1	0,8±0,2*	0,8±0,3*
Placebo	0,4±0,1	0,9±0,3*	0,7±0,3*
Konzentration: Billionen Zellen/L			
*...signifikanter Unterschied zum Kontrollwert ($p \leq 0,001$)			

Quelle: mod. n. Krzywkowski et al. (2001a, S. 1262)

Die Gesamtleukozytenzahl, Konzentration der Lymphozyten, Konzentration der neutrophilen Granulozyten und Monozyten stieg, verglichen mit den Kontrollwerten, während und unmittelbar nach Belastungsende. Die Lymphozytenkonzentration stieg während Belastung und fiel 2 Stunden nach Belastungsende signifikant unter den Kontrollwert. Der Anstieg neutrophiler Granulozyten war bei Glutaminsupplementierung signifikant niedriger, als in der Placebogruppe (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1262).

Nieman et al. (1997, S. 153) führen an, dass die Supplementierung von Kohlenhydraten zu veränderten Transportmechanismen neutrophiler Granulozyten führt.

In der oben erwähnten Studie wurde Maltodextrin in der Placebomischung verwendet. Dadurch, so führen auch die Autoren an, könnte der Effekt einer Glutaminsupplementierung auf die Konzentration neutrophiler Granulozyten in diesem

Studiendesign verzerrt sein. Es zeigte sich ein geringer (nicht signifikanter) Trend hinsichtlich der Konzentrationen von Ephedrin und Wachstumshormonen bei Glutaminsupplementierung (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1263).

Tab. 11: *Konzentration von Blutglukose und Plasmahormonen*

	n	Kontrolle	Belastungsende	2h post
Glukose (mmol/l)	10			
Glutamin		4,7±0,4	3,9±0,6#	4,4±0,7*
Kontrolle		4,7±0,6	3,8±0,8#	4,3±0,6*
Insulin (pmol/l)	10			
Glutamin		7,3±4,0	1,2±1,2#	5,0±4,5#
Kontrolle		6,6±2,9	1,1±1,0#	3,9±2,9#
Ephedrin (nmol/l)	8			
Glutamin		0,1±0,1	2,9±1,7∫	0,2±0,2*
Kontrolle		0,2±0,1	4,5±4,8∫	0,4±0,2*
Norephedrin (nmol/l)	8			
Glutamin		3,7±3,8	17,4±4,9#	5,0±4,8
Kontrolle		4,8±5,5	17,4±11,3#	7,4±10,6
Wachstumshormone (ng/ml)	9			
Glutamin		1,9±4,2	13,8±9,4*	1,2±1,6∫
Kontrolle		4,6±6,5	16,5±15,6*	2,1±2,1∫
*...signifikanter Unterschied zum Kontrollwert ($p \leq 0,05$); ∫...signifikanter Unterschied zum Kontrollwert ($p \leq 0,01$); #... signifikanter Unterschied zum Kontrollwert ($p \leq 0,001$)				

Quelle: mod. n. Krzywkowski et al. (2001a, S. 1263)

Die Konzentration von Glukose und Insulin sank belastungsinduziert direkt nach und zwei Stunden nach Belastungsende, verglichen mit den Kontrollwerten, ab. Ephedrin, Norephedrin und Wachstumshormone stiegen direkt nach der Belastung an. Es konnten

jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Supplementgruppen festgestellt werden. In beiden Supplementgruppen konnte auch bei dieser Studie ein Abfall der zirkulierenden Lymphozyten, Speichel IgA, T-Zell Proliferation, natürlichen Killerzellen und eine Reduktion der LAK-Zellaktivität beobachtet werden. Die Stabilisierung des Plasmaglutaminspiegels durch Supplementierung hatte keinen Einfluss auf Lymphozytensubpopulationen, zytotoxische Aktivität und Proliferationskapazität. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Glutamin als Supplement während und nach Belastung keinen Einfluss auf die Lymphozytenfunktion besitzt (Krzywkowski et al, 2001a, S. 1262f).

Krzywkowski et al. (2001b, S. 832f) untersuchten den Einfluss einer oralen Glutamingabe auf den belastungsinduzierten Abfall der IgA-Konzentration im Speichel. 11 Athleten nahmen an dieser Studie teil und führten an drei verschiedenen Tagen (Mindestabstand zwischen den Belastungen: 2 Wochen) eine zweistündige Ergometerbelastung bei 75% der maximalen Sauerstoffaufnahme durch. Als Supplemente kamen Glutamin (17,5g), Protein (65g) als natürliche Eiweißquelle oder Placebo (Maltodextrin) in Form eines isokalorischen Getränks zum Einsatz. In der Placebogruppe kam es zu einem 15%-igen Abfall des Plasmaglutaminspiegels zwei Stunden nach Belastungsende, wohingegen in den beiden anderen Supplementgruppen kein Abfall beobachtet wurde. Mit keinem der getesteten Supplementen konnte ein Abfall der IgA Konzentration im Speichel verhindert werden.

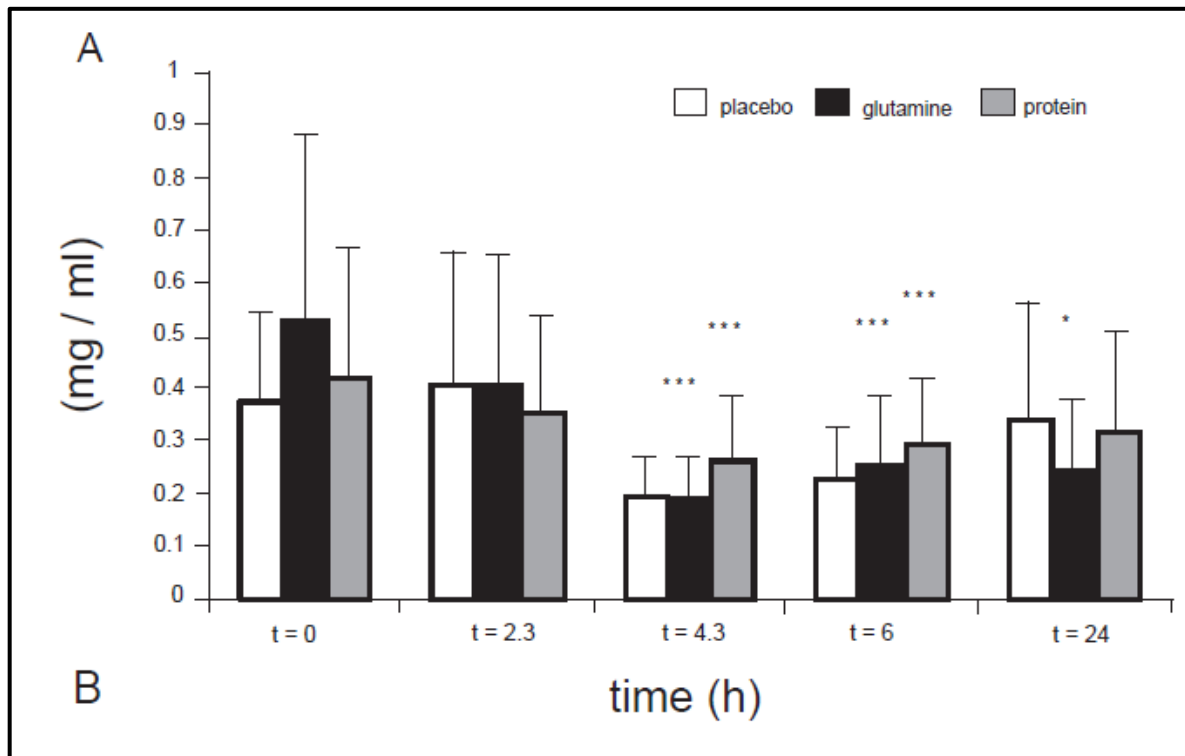


Abb. 10: Absolute IgA Konzentration (mod. n. Krzywkowski et al., 2001b, S. 836).

Die IgA-Konzentration sank nach Belastungsende und zeigte in allen Supplementgruppen nach 140 Minuten die tiefsten Werte. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Plasmaglutaminkonzentration in keinem Zusammenhang mit dem belastungsinduzierten Abfall der IgA Speicherkonzentration steht. Mit beiden Supplementen (Glutamin, nutritives Protein) konnte der Plasmaglutaminabfall abgewandt, der Abfall der IgA-Konzentration im Speichel jedoch nicht verhindert werden. Die Autoren führen an, dass die IgA-Konzentration 24 Stunden nach Belastungsende in der Glutamingruppe am niedrigsten war (Krzywkowski et al., 2001b, S. 836).

Zu diesem Ergebnis kamen auch Machinnon und Hooper (1994, S. 179). In einer Studie aus dem Schwimmsport konnten sie keinen Zusammenhang zwischen Plasmaglutaminkonzentration und Infektionen der oberen Atemwege feststellen.

Walsh et al. (2000, S. 39f) untersuchten sieben gut trainierte Athleten, die nüchtern mit 60% der $VO_2\text{max}$ eine zweistündige Ergometerbelastung durchführten. Diese wurde eine Woche später noch einmal wiederholt. Es kam jeweils zu einer Glutamin- und einer Placebosupplementierung in folgendem Studiendesign:

- Zuckerfreies Zitronenwasser in einem 15 Minuten Intervall für 90 Minuten

- ➔ 250ml zuckerfreies Getränk mit Glutamin (1,2%) oder Placebo in einem 15 Minuten Intervall (protokollierte Getränkegabe bis zwei Stunden nach Belastungsende)

Venöse Blutproben wurden vor, während und nach der Belastung entnommen. Der Plasmaglukosewert fiel, verglichen mit den Kontrollwerten in beiden Supplementgruppen ab.

Tab. 12: *Plasmaglukose und Cortisol bei Glutamin und Placebosupplementierung*

	Glukose (mM)		Cortisol (nM)	
	Placebo	Glutamin	Placebo	Glutamin
Kontrolle	4,9 (0,2)	5,0 (0,3)	413 (50)	459 (63)
90min	4,6 (0,2)	4,3 (0,3)*	467 (61)	580 (36)
nach Belastung	4,5 (0,3)	4,2 (0,3)*	609 (91)	696 (61)
40min post	4,2 (0,3)*	4,3 (0,2)*	492 (64)	607 (63)
80min post	4,3 (0,2)	4,6 (0,2)	403 856)	407 (51)
120min post	4,3 (0,1)*	4,6 (0,2)	324 (28)	340 (53)
*...signifikanter Unterschied zum Kontrollwert ($p < 0,05$)				

Quelle: mod. n. Walsh et al. (2000, S. 43)

Die Plasmacortisolkonzentration stieg nach Belastungsende in beiden Supplementgruppen stark an und erreichte 80 Minuten nach Belastungsende das Ausgangsniveau. Zwischen den Supplementgruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine orale Glutaminsupplementation keinen Einfluss auf das Ausmaß der belastungsinduzierten Leukozytose besitzt. Zudem konnte kein Effekt auf die Plasmaelastasekonzentration nach Belastung (stieg in beiden Gruppen) oder die Plasmaelastasekonzentration als Antwort bakterieller Stimulation (fiel in beiden Gruppen) gezeigt werden. Die Funktion neutrophiler Granulozyten, gemessen an der Oxidativen Burst Aktivität isolierter Zellen, veränderte sich nicht. Die orale Glutaminsubstitution während und nach körperlicher Belastung zeigte einen Einfluss auf den Plasmaglutaminspiegel und verhindert dessen belastungsinduzierten Abfall (Walsh et al., 2000, S. 43f).

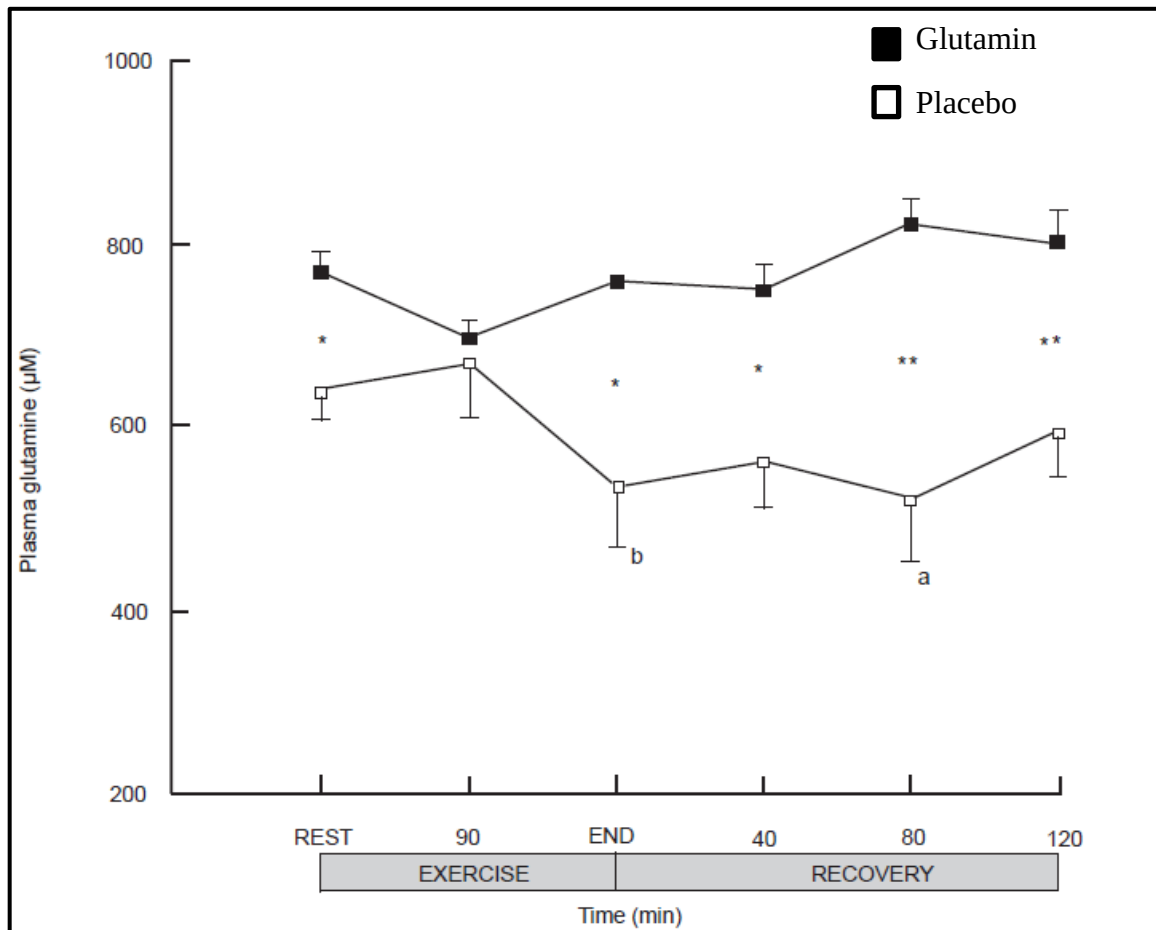


Abb. 11: *Plasmaglutaminkonzentrationen vor, während und nach Belastung* (mod. n. Walsh et al., 2000, S. 46).

Eine gesteigerte Gesamtleukozytenzahl konnte in beiden Supplementgruppen beobachtet werden. Die höchsten Werte wurden direkt nach Belastungsende erreicht. Die Autoren kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels keinen Einfluss auf die belastungsinduzierte Leukozytose beziehungsweise die Degranulation neutrophiler Granulozyten bei bakterieller Stimulation hat (Walsh et al., 2000, S. 48).

Der Ruheplasmaglutaminspiegel erscheint bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen eines Overtrainings reduziert (Gleeson, 2008, S. 2046). Parry-Billings et al. (1992, S. 1353f) beobachteten eine 9%-ige Differenz zwischen den Plasmaglutaminkonzentrationen bei Gesunden und Personen mit Symptomen eines Overtrainings.

Angelehnt an die Glutaminhypothese würde ein reduzierter Plasmaglutaminspiegel zu verschlechterten Immunwerten führen und bei Athletinnen und Athleten mit Symptomen eines Overtrainings müssten Infektionen der oberen Atemwege vermehrt vorkommen.

Auch hier weist der Autor einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Plasmaglutaminspiegel, verschlechterter Immunfunktion und erhöhter Wahrscheinlichkeit von Infektionen bei Athletinnen und Athleten ab (Gleeson, 2008, S. 2046).

Studien mit oraler Glutamingabe zeigten, dass eine exogene Glutaminzufuhr zu keiner verbesserten zellulären Immunantwort, bedingt durch einen gleichbleibenden Plasmaglutaminspiegel, führt (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819). Auch wenn der Plasmaglutaminspiegel während und nach langandauernder körperlicher Belastung durch Substitution konstant gehalten werden kann, hat dies nicht zur Folge, dass belastungsinduzierte Veränderungen der Immunfunktion verhindert werden (Gleeson, 2008, S. 2045). In vitro führt Glutamin zur verbesserten Zellproliferation (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819). Gleeson (2008, S. 2045) führt beziehungsweise auf die in vitro Ergebnisse an, dass der Plasmaglutaminkonzentrationsabfall nach langandauernder Ausdauerbelastung für eine Hemmung der Proliferation zu gering sei.

Ein Großteil der Studien (Rohde et al., 1998b; Rohde et al., 1998a; Krzywkowski et al., 2001b; Krzywkowski et al., 2001a; Walsh et al., 2000) konnte keine positiven Effekte einer Glutamingabe zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels während und nach Belastung auf das Immunsystem zeigen.

Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einer Reduktion des Plasmaglutaminspiegels und belastungsinduzierten Veränderungen des Immunsystems hergestellt werden (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 813). Darüber hinaus hat eine Glutamingabe keinen Einfluss auf sekretorische IgA-Level (Krzywkowski et al., 2001b, S. 832; Roshan & Barzegarzadeh, 2009, S. 222), IL-6 Level nach Belastung (Hiscock et al., 2003, S. 145), Lymphozyten und neutrophile Granulozyten (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1259), belastungsinduzierte Leukozytose und die Funktion neutrophiler Granulozyten (Walsh et al., 2000, S. 39).

3.5 Weitere mögliche Wirkmechanismen von Glutamin

In den folgenden Kapiteln werden weitere Wirkmechanismen einer exogenen Glutaminsupplementierung diskutiert und mögliche Vorteile für Ausdauersportlerinnen und Sportler herausgearbeitet.

3.5.1 Glutamin und Ermüdungsparameter

Hochintensive, körperliche Belastung führt zu vorübergehender Müdigkeit aufgrund eines ATP-Abfalls und exzessiver Produktion von Ammoniak und Wasserstoffionen im Körper. Die Akkumulation unterschiedlichster Ermüdungsparameter führt zu schlechter sportlicher Leistung. Darüber hinaus können Muskelgewebsverletzungen zu entzündlichen Prozessen im Körper führen. Sport mit hohem Energieverbrauch, beziehungsweise hohen Wiederholungsraten, führt zur Ausschüttung intrazellulärer Proteine wie CK, Zytokinen oder Laktat ins Blut (Koo, Woo, Kang & Shin, 2014, S. 1241f).

Die Autoren (Koo et al., 2014, S. 1241f) führten an fünf Männern eine Studie mit BCAA-, Glutamin- und Placebogabe im Rudersport durch. Sieben Tage vor der Testung begann die Supplementierung mit

- BCAA (BS): 25% Valin, 25% Isoleucin, 50% Leucin; 3,15g/Tag
- Glutamin (GS): 6g α -Glutamin/Tag
- Placebo

Am Tag der Testung (2000m Rudertest) wurde Blut vor, direkt nach und 30 Minuten nach Belastungsende entnommen. Die Geschwindigkeit beim Rudertest entsprach der maximal möglichen Leistung der Teilnehmer und wurde in einem Abstand von einer Woche drei Mal mit unterschiedlicher Supplementierung durchgeführt.

Tab. 13: Blutwerte

	Gruppe	Ruhe	nach Belastung	30min Erholung
Laktat (mmol/L)	PS	2,36±1,09	8,28±2,92*	4,94±,79* []]
	BS	1,66±0,43	9,24±3,15*	6,28±1,12* []]
	GS	2,30±0,37	10,54±0,82*	4,42±1,05* []]
Phosphorsäure (µg/dl)	PS	4,10±0,77	5,62±0,28*	4,42±0,39
	BS	4,52±0,85	5,54±0,46*	4,36±0,52 []]
	GS	3,96±0,44	5,68±0,41*	3,40±0,27 []]
Ammoniak (mg/d)	PS	88,80±31,99	335,80±85,37*	123,00±56,32 []]
	BS	111,00±24,24	418,00±60,74*	165,80±57,01 []]
	GS	129,60±26,17	430,80±102,32*	119,20±25,44 []]
CK (IU/L)	PS	214,20±78,61	240,40±86,91*	227,40±74,74
	BS	217,40±50,04	258,00±62,72*	235,80±51,09
	GS	203,20±44,40	222,60±45,13*	190,20±42,17 []]
Mittelwert±SD; *...p<0,05 vs. Ruhe []] ...<0,05 vs. Belastungsende PS...Placebogabe, BS...BCAA-gabe, GS...Glutamingabe				

Quelle: mod. n. Koo et al. (2014, S. 1243)

Die Blutlaktatwerte variierten zwischen den Entnahmezeitpunkten, unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Supplementgruppen. Auch bei der Konzentration der Phosphorsäure und Ammoniak konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Supplementgruppen gezeigt werden. Der CK-Wert der Glutamingruppe ist 30 Minuten nach Belastungsende niedriger als nach der Belastung. Es scheint, als habe die Glutaminsupplementation einen positiven Effekt in der Erholung nach maximal intensiven Belastungen, verglichen mit der BCAA- und Placebosupplementation. Zwischen den IL-6, IL-8 und IL-15 Werten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Supplementgruppen festgestellt werden (Koo et al., 2014, S. 1243f).

In einer doppelblinden Studie an 17 Männern und einer Glutaminsupplementation ($0,1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 3x/Woche für eine Studiendauer von vier Wochen wurde ein möglicher Zusammenhang mit Entzündungsparametern und veränderten EMG-Oberflächensignalen

nach exzentrischer Belastung untersucht. Als Placebo wurde Maltodextrin in Lösung eingesetzt. Sechs exzentrische Sätze mit 75% des 1-Repetition-Maximum (1RM) wurden bis zur Erschöpfung durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden folgende Muskeln herangezogen: Musculus rectus femoris und Musculus vastus medialis. In beiden Gruppen kam es zu erhöhten CK-Werten nach Belastung, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Supplementgruppen festgehalten werden. Die Autoren resümierten, dass eine orale Glutaminsupplementation keinen Einfluss auf Marker einer belastungsinduzierten Muskelveränderung durch Krafttraining hat (Rahmani-Nia et al., 2014, S. 54).

Cruzat, Rogero und Tirapegui (2010, S. 24) kamen zu dem Ergebnis, dass eine orale Glutaminsupplementation mit L-Alanyl Glutamin oder freiem α -Glutamin dazu beitragen kann, den belastungsinduzierten Entzündungslevel, sowie den CK-Wert zu senken. In dieser Studie wurden Ratten einer Ausdauerbelastung im Wasser ausgesetzt.

Street, Byrne und Eston (2011, S. 116) fanden bei einer exogenen α -Glutamingabe von $0,3\text{g kg}^{-1}$ null, 24, 48 und 72 Stunden nach einer Kraftbelastung heraus, dass dies positive Auswirkungen auf die Muskelkraft und Milchsäurekonzentration im Muskel durch belastungsinduzierte Muskelschädigungen hatte. Keine Veränderung fanden die Autoren jedoch in der CK-Antwort.

Candow, Chilibeck, Burke, Davidson und Smith-Palmer (2001, S. 142) untersuchten an 31 Athletinnen und Athleten in einer doppelblinden Studie, ob eine orale Glutamingabe ($0,9\text{g/kg}$ fettfreie Körpermasse/Tag) einen Effekt auf das Krafttraining hat. Die Substrate wurden jeweils direkt nach dem Training und kurz vor Bettruhe (an jedem Tag der Woche) zugeführt. Das 6-wöchige Krafttraining setzte sich bei verschiedenen Übungen aus 4 bis 5 Sätzen mit 6 bis 12 Wiederholungen zusammen. Die Intensität lag zwischen 60 und 90% des 1RM. In beiden Interventionsgruppen kam es zu Leistungsanstiegen, gemessen am 1RM. Bei der Kniebeuge kam es zu einer durchschnittlichen Verbesserung des 1RM um 30%, beim Bankdrücken um 14%. In der Glutamingruppe kam es zu einer verbesserten Kniestreckleistung um 6% und eine 41%-igen Erhöhung der 3-Methylhistidinabgabe über den Urin. Die Autoren Candow et al. (2001, S. 148) kommen anhand ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass eine Glutamingabe keinen signifikanten Einfluss auf die Adaption an Krafttraining (Muskelleistung, Körperzusammensetzung, Muskeldegenerationsrate) besitzt.

Street et al. (2011, S. 116) untersuchten 16 sportliche Männer und teilten diese in eine Glutamin- und eine Placebogruppe auf. Nach 100 Drop-Jumps aus 60cm kam es zu einer oralen Glutamin- (0,3g/kg Körpergewicht) oder Placebogabe (0,3g/kg Körpergewicht) direkt nach der Belastung und 24, 48 beziehungsweise 72 Stunden später. Schmerzen im Zusammenhang mit Muskelkater wurden mittels einer 10cm langen Skala beurteilt. Maximale Schmerzen wurden mit 10 Punkten bei einer Beinbeugung mit 90 Grad Kniewinkel beurteilt. Die Autoren Street et al. (2011, S. 120) schlussfolgerten, dass eine Glutamingabe sinnvoll hinsichtlich einer Dämpfung des Muskelkaters und Kraftverlusts nach belastungsinduzierten Muskelschädigungen sei.

Eine mögliche Erklärung für diese differierenden Ergebnisse könnte die Form, in welcher Glutamin supplementiert wurde, sowie der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Supplementierungen sein (Rahmani-Nia et al., 2014, S. 59).

3.5.2 Glutamin und neutrophile Granulozyten

Lange wurde angenommen, dass nur Glukose als Energiesubstrat für neutrophile Granulozyten zur Verfügung steht. Besonders bei schwer verlaufenden Infektionserkrankungen wird Glutamin als Energiesubstrat von neutrophilen Granulozyten verstoffwechselt (Neu et al., 2002, S. 72). Zusammen mit Makrophagen sind neutrophile Granulozyten für die Phagozytose von Pathogenen verantwortlich (Castell & Newsholme, 2001, S. 56). Neben der ansteigenden Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten bei anstrengender körperlicher Belastung, konnte eine reduzierte Funktion dieser bei Läuferinnen, Läufern, Radfahrerinnen und Radfahrern nach Belastung beobachtet werden. In belastungsinduzierten Stresssituationen kommt es zur vermehrten Ausschüttung unreifer neutrophiler Granulozyten, welche die gesteigerten Konzentrationen ausmachen. Die Funktion unreifer neutrophiler Granulozyten ist mit jener der reifen jedoch nicht vergleichbar. Darüber hinaus konnte bei Athletinnen und Athleten mit Glutamingabe eine Reduktion von IL-8, dem Chemoattractant Protein der neutrophilen Granulozyten, beobachtet werden (Castell, 2003, S. 339f).

Sasaki et al. (2013, S. 442) untersuchten 26 männliche Judoka über einen Studienzeitraum von zwei Wochen. Dabei wurde untersucht, ob eine orale α -Glutamingabe in Tablettenform (2*1500mg/Tag, vor und nach dem Training) die Funktion neutrophiler Granulozyten verbessert. Sowohl die Glutamin-, als auch die Kontrollgruppe bestand aus

13 männlichen Athleten. Die Autoren gingen davon aus, dass eine Supplementierung mit der bedingt essentiellen Aminosäure zu einer schnelleren Wiederherstellung der Immunzellen nach belastungsinduzierten Immunveränderungen führt. Im Zusammenhang mit der Funktion neutrophiler Granulozyten wurden die ROS-Aktivität, Phagozytose Aktivität, Serum opsonische Aktivität und Serumkonzentration myogener Enzyme gemessen. Folgende Trainingsbelastungen wurden im Rahmen dieses Studiendesigns durchgeführt:

Tab. 14: *Trainingsprogramm*

	6:30-70:30	17:30-20:00
Montag	Training A	Training D
Dienstag	Training B	Training D
Mittwoch	Training C	Training D
Donnerstag	Training A	Training D
Freitag	Training B	Training D
Samstag	Training C	frei
Sonntag	frei	frei
Training A: 1x800m, 3x400m, 3x200m, 3x100m, Joggen; Training B: Krafttraining Training C: 30min Dauerlauf (30-50m Sprints eingebaut); Training D: judospezifisch		

Quelle: mod. n. Sasaki et al. (2013, S. 443)

Die Anzahl der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten stieg in beiden Interventionsgruppen signifikant an (Sasaki et al., 2013, S. 446).

Tab. 15: *neutrophile Granulozyten – 3 Messungen*

NG (/µl)	Ausgangswert G (MW±SD)	Glutamin 1 (MW±SD)	Glutamin 2 (MW±SD)	Ausgangs- wert K (MW±SD)	Kontrolle 1 (MW±SD)	Kontrolle 2 (MW±SD)
pre- ULE	3645,3±994,8	3214,8± 1030,1	3524,2± 1372,2	3302,6± 1762,5	3436,2± 1406,7	2982,8± 698,0
post- ULE	4353,8± 1215,9***	3670,3± 1177,7***	4082,1± 1403,7***	3897± 1881,5***	3323,9± 1280,7***	34350,8± 944,3***
change %	21,8±29,4	14,9±16,7	20,0±25,6	23,2±32,1	2,4± 12,6**	16,9±25,0
NG...neutrophile Granulozyten ULE...unified loading exercise **...p<0,05 signifikanter Unterschied zwischen den Trainingswochen und dem Kontrollwert ***...p<0,05 signifikanter Unterschied zwischen pre-ULE und post-ULE						

Quelle: mod. n. Sasaki et al. (2013, S. 446)

Bei allen Messungen während der 2-wöchigen Interventionszeit zeigten sich signifikant erhöhte IgA und IgG Konzentrationen und erniedrigte Werte für C3 und C4 (Komplementfaktoren). Jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Glutamin- und der Kontrollgruppe gezeigt werden (Sasaki et al., 2013, S. 446f).

Tab. 16: Veränderungen der neutrophilen Granulozyten am Beispiel ROS

	Ausgangs- wert Glutamin (MW±SD)	Glutamin 1 (MW±SD)	Glutamin 2 (MW±SD)	Ausgangs- wert Kontrolle (MW±SD)	Kontrolle 1 (MW±SD)	Kontrolle 2 (MW±SD)
ROS (Floreszenz Intensität)						
Pre-ULE	32,2±7,5	31,9±2,6	30,6±2,8*	29,5±1,3	30,0±4,0	27,7±2,8
Post-ULE	31,4±3,4	35,8±2,2* *	32,5±4,2	28,0± 1,9**	31,6±5,1	29,8±3,0
Change %	-0,2±14	12,8±11,6	6,9±16,1	-4,7±7,7	7,0±22,6	9,0±17,0
ULE...unified loading exercise **...p<0,05 signifikanter Unterschied zwischen den Trainingswochen und dem Kontrollwert *...p<0,05 signifikanter Unterschied zwischen Glutamin- und Kontrollgruppe						

Quelle: mod. n. Sasaki et al. (2013, S. 448)

Im Zusammenhang mit der Funktion neutrophiler Granulozyten kam es zu einem Abfall der Phagozytose Aktivität in der Glutamingruppe. Auch in der Kontrollgruppe kam es zu einem Abfall der Phagozytose Aktivität und ROS (Reaktive Sauerstoffspeziesproduktion). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen. Die ROS Aktivität stieg in der Glutamingruppe signifikant nach einer Interventionswoche, jedoch konnte diese Wirkung nur in der ersten Interventionswoche beobachtet werden. Die Autoren fassen zusammen dass die Glutamingruppe unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Funktion neutrophiler Granulozyten und Muskelregeneration, verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigte. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine orale Glutaminsupplementierung vor und nach einer Trainingseinheit zur schnelleren Regeneration des Muskels beitragen kann und die Unterdrückung der neutrophilen Granulozyten vermindern. Die Autoren geben aber auch zu bedenken, dass ihre Studie die Wirkmechanismen von Glutamin auf die neutrophilen Granulozyten nicht aufklären konnten (Sasaki et al., 2013, S. 446f).

Lagranha et al. (2008, S. 337) führen an, dass zahlreiche Studien an Menschen und Tieren die Bedeutung von Glutamin für die Funktion neutrophiler Granulozyten und als Substrat belegen.

Tab. 17: Wirkungen einer Glutamingabe auf neutrophile Granulozyten

Referenz	Glutamin-konzentration	Funktion
Cury et al. (1999)	0,5-1mM	↑ ATP und NADPH Produktion
Furukawa et al. (2000)	0,5-2,0mM	↑ bakterizide Wirkung
Pithon-Curi et a. (2003)	0,5-2,0mM	↓ DNA Fragmentierung, Chromatinkondensation, mitochondriale Depolarisation
Mühling et al. (2005)	1,0mM	↑ Superoxidproduktion, Wasserstoffperoxid Produktion, Myeloperoxidase Aktivität
Pithon-Curi, Levada, Lopes, Doi & Curi (2002a)	1,0-2,0mM	↑ ROS Produktion, NADPH Komponenten
Pithon-Curi, Trezena, Tavares-Lima & Curi (2002b)	2,0mM	↓ TNF α -Produktion
Moinard, Caldefie-Chezet, Walrand, Vasson & Cynober (2002)	6,8mM/kg	↑ ROS-Produktion
Lagranha et al. (2004)	1g/kg	↓ DNA Fragmentation, Chromatin Kondensation, mitochondriale Dekompensation
Lagranha et al. (2005)	1g/kg	↑ Phagozytose, ROS Produktion
↑...erhöht; ↓... erniedrigt		

Quelle: mod. n. Lagranha et al. (2008, S. 343)

3.5.3 Glutamin und Glykogensynthese

Die Wirksamkeit einer oralen Glutamingabe hinsichtlich einer gesteigerten Glykogensynthese wurde wissenschaftlich wenig aufgearbeitet. Es gibt Hinweise, dass Glutamin die Glykogensynthese fördert (Gleeson, 2008, 2045).

Bowtell et al. (1999, S. 1770) untersuchten die Wirkung einer exogenen Glutamingabe auf die Kohlenhydratspeicherung und Glykogensynthese nach anstrengender körperlicher Betätigung. Auf eine belastungsinduzierte Muskelglykogenentladung folgte eine Gabe von 330ml:

- 18,5%-iger Glucose-Polymer Lösung
- 8g Glutamin in 18,5%-iger Glucose-Polymer Lösung
- 8g Glutamin in Placebolösung

Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Gabe von 8g Glutamin in Placebolösung die Muskelglykogenspeicherung ähnlich förderte wie eine 18,5%-ige Glucose-Polymer Lösung.

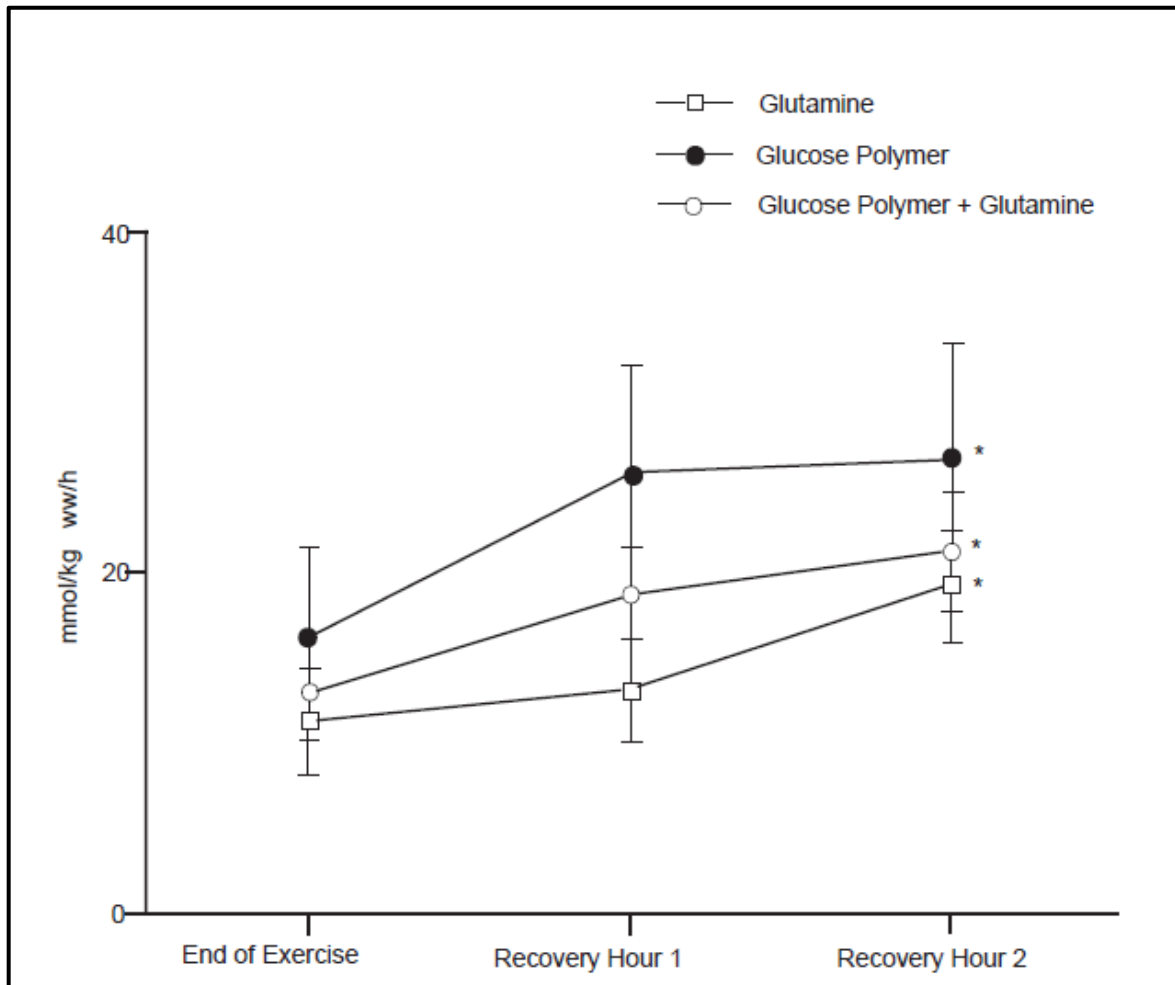


Abb. 12: Muskelglykogenkonzentration in der Regenerationsphase nach intensiver Belastung (mod. n. Bowtell et al., 1999, S. 1773).

Die Mischung aus 8g Glutamin mit 18,5%-iger Glucose-Polymerlösung führte zu einer gesteigerten Glykogenspeicherung (25%) außerhalb der Muskulatur in der Leber zwei Stunden nach Belastung (Bowtell et al., 1999, S. 1773).

Gleeson (2008, S. 2045) führt jedoch in diesem Zusammenhang an, dass die Mechanismen hinter dieser möglichen Wirkung von Glutamin erst geklärt werden müssen.

3.5.4 Antioxidative Eigenschaften von Glutamin

Die Zelle besitzt ein antioxidatives System, um mit ROS fertig zu werden. Dieses System setzt sich aus antioxidativen Enzymen, antioxidativen Vitaminen und Glutathion zusammen. Belastungsinduzierte Veränderungen von Geweben (Muskelkater, Myofibrillrisse, Verschlechterungen im Immunsystem) können von ROS begleitet werden (Ji & Leichtweis, 1997; zit. n. Nagashima et al., 2013, S. 471). Glutamin ist eine wichtige

Komponente im Glutathionmetabolismus und dient als Vorläufer von Glutathion (Castell, 2003, S. 339). Glutamin kann einfach in Glutaminsäure umgewandelt werden, welche neben Glycin und Cystein das Tripeptid Glutathion aufbaut (Kim, 2011, S. 893). Feng, Hoos und Klimberg (1998, S. 224) untersuchten die Wirkung einer exogenen Glutaminsupplementation (1g/Tag) auf die Glutathionausschüttung im Darm bei Ratten. Die Glutaminaufnahme im Darm der Ratten stieg um 50 Prozent an und die Glutathionausschüttung verdreifachte sich.

Bei körperlicher Aktivität reagiert der Glutathionspiegel sofort und kann als Marker für belastungsinduzierten, oxidativen Stress herangezogen werden (Gohil, Viguie, Stanley, Brooks & Packer, 1988, S. 115). Glutathion spielt eine antioxidative Rolle bei intensiven Belastungen (Gambelunghe, Rossi, Micheletti, Mariucci & Rufini, 2000, S. 9). In Abhängigkeit von der Belastungsintensität kommt es zu Glutathionveränderungen. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Glutamin, Glutathion und den Immunzellen angenommen (Castell, 2003, S. 339). Furukawa et al. (2000, S. 274) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Glutamingabe positive Auswirkungen auf die Superoxidproduktion neutrophiler Granulozyten besitzt.

3.5.5 Verbesserte gastrointestinale Funktion durch Glutamingabe

Marshall (1998, S. 479) führt an, dass der Darm belastungsinduzierte entzündliche Prozesse triggert. Möglicherweise reduziert intensive körperliche Belastung die Glutaminproduktion des Darms über eine Hemmung der Glutaminsynthetase.

Es wird spekuliert, ob ein Glutamingabe nicht nur die Funktion mancher Immunzellen verbessert, sondern auch die Verdauung und den Abwehrmechanismus des Darms (Newsholme & Carrie, 1994, S. 13). Coëffier et al. (2001, S. 148) beobachteten an neun Freiwilligen einen modulierenden Effekt bei enteraler Glutaminsupplementierung auf die pro-inflammatorische Zytokinproduktion der intestinalen Mucosa des Menschen. Dafür kam es in einem cross-over Design zu einer enteralen Gabe von Glutamin oder Salzwasser. Duodenale Zellen wurden 24 Stunden mit und ohne Glutamin kultiviert. Dabei kam es sowohl in vitro als auch in vivo zu erniedrigten IL-6 beziehungsweise IL-8 Konzentrationen bei Glutamingabe. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Glutamingabe die pro-inflammatorische Zytokinproduktion in der menschlichen intestinalen Mucosa reduziert.

Zuhl et al. (2014, S. 183) untersuchten acht Personen bei einer Gabe von Glutamin oder Placebo nach einer Stunde am Laufband. In der Placebogruppe zeigte sich, dass die intestinale Permeabilität nach Belastung verglichen mit den Kontrollwerten und der Glutamingruppe anstieg. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine Glutaminsupplementierung die belastungsinduzierte Permeabilitätsveränderung verhindert und dies möglicherweise im Zusammenhang mit einer HSF-1 Aktivierung (heat shock transcription factor) steht.

3.5.6 Glutaminsupplementation im Kraftsport

Der Effekt einer Glutaminsupplementierung auf die menschliche Skelettmuskulatur und dessen Energiemetabolismus ist Gegenstand zahlreicher Studien (Neu et al., 2002, S. 71). Die Muskulatur synthetisiert und speichert, quantitativ betrachtet, den größten Anteil des Körperglutamins. Demnach hat die Muskulatur eine wichtige Funktion bei der Bereitstellung und Regulation von Glutamin (Castell & Newsholme, 2001, S. 52). Newsholme et al. (1988; zit. n. Castell & Newsholme, 2001, S. 52f) entwarfen die Hypothese, dass die Muskulatur über chemische Botenstoffe wie Zytokine mit dem Immunsystem zur Regulation des Glutaminspiegels in Beziehung steht.

Glutamin bewirkt einen Wasserrückhalt in der Muskelzelle und führt zu einem gesteigerten Zellvolumen. Das gesteigerte Zellvolumen wirkt im menschlichen Organismus als anaboles Signal und führt zur gesteigerten Glykogen- und Proteinbildung (Hardy, 1985, S. 6f). Bei erhöhtem Glutaminbedarf, der auch durch körperliche Aktivität verursacht werden kann, kommt es im Muskel zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von Glutamin. Der Körper versucht bei Glutaminmangel die Konzentration im Blut aufrecht zu erhalten. Dabei wird die Konzentration im Muskel in der Bedeutung hinten angestellt (Welbourne, 1995; zit. n. Gröber, 2008, S. 236). Die exogene Zufuhr von Glutamin ist nach Rahmani-Nia et al. (2014, S. 54) eine mögliche Intervention zur Unterstützung der Kraftentwicklung und soll den Proteinabbau nach intensiven Belastungen im Krafttraining verhindern (Antonio & Street, 1999, S. 1). Orale Glutaminzufuhr kann nach Rahmani-Nia et al. (2014, S. 55) zu einer Erneuerung der Glutamin Homöostase und zur positiven Proteinbilanz beitragen. Glutamin soll die Eigenschaft haben, die Entzündungsreaktion nach Bewegung (v.a. exzentrische Krafteinsätze) zu verringern.

Die Antwort des Plasmaglutaminspiegels auf exzentrische Kraftbelastungen ist nicht klar (Nagashima et al., 2013, S. 469).

Der Einsatz von Glutaminsupplementation im Kraftsport wird kontrovers diskutiert. Während Gleeson (2008, S. 2048) Glutamin als möglichen Stimulus des anabolen Effekts (Muskelglykogensynthese, Proteinsynthese) für möglich hält, argumentieren Nogiec und Kasif (2013, S. 1), dass Glutamin kein effektives Supplement im Kontext einer gesteigerten Proteinsynthese und Muskelmasse sei.

3.6 Empfehlungen für eine Glutaminsupplementation

Für eine exogene Supplementierung empfehlen Cruzat et al. (2010, S. 24) freies α -Glutamin oder das Dipeptid Alanyl-Glutamin.

Glutaminderivate wie L-Alanyl-Glutamin sind besonders unter niedrigen pH-Werten stabiler und eignen sich für eine Supplementierung besser als die Aminosäure Glutamin selbst (Fürst, 2001, S. 2564). Glutamin kommt in Sportgetränken aufgrund seiner Instabilität in Lösung kaum vor (Gleeson, 2008, S. 2047). Coster, McCauley und Hall (2004, S. 25) führen an, dass Glutamin in Lösung instabil ist und Nahrungsmittel mit Glutamin eine relativ kurze Halbwertszeit aufweisen. Aus diesem Grund, so führen die Autoren an, lassen sich Dipeptide kommerziell besser vermarkten.

Mögliche Vorteile einer Glutaminsupplementierung in Sportgetränken wurden bis jetzt nicht ausreichend untersucht. Eine gesteigerte Flüssigkeitsabsorption und Retention durch Glutamin ist möglich, aber eher unwahrscheinlich (Gleeson, 2008, S. 2048).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt keine Empfehlung für die tägliche Aufnahme von Glutamin bei Gesunden ab.

Die tägliche Glutaminaufnahme über Nahrungseiweiß beträgt zwischen 3 und 6g. Diese Werte ergeben sich aus der empfohlenen täglichen Eiweißzufuhr zwischen 0,8 bis 1,2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht (Gleeson, 2008, S. 2048). Newsholme (2001, S. 2520) führt an, dass unter normalen Ernährungsbedingungen wenig des nutritiv über Proteine zugeführten Glutamins in den Blutkreislauf gelangt. Das aufgenommene Glutamin wird von den Epithelzellen des Magen-Darm-Trakts verwertet.

Die Glutaminaufnahme erfolgt über Natrium abhängige und Natrium unabhängige Mechanismen (Silva et al., 1998; zit. n. Gleeson, 2008, S. 2047f). Diese Vorgänge werden

nicht nur über ein hormonelles Milieu kontrolliert, sondern auch chemische Botenstoffe wie Zytokine könnten hier eine Rolle spielen (Castell, 2003, S. 325).

In den Nordamerikanischen Ernährungsempfehlungen wird angemerkt, dass unterschiedliche Glutamindosen in Studien zu keinen nachteiligen Effekten bei Personen geführt haben. Die Daten über die Dosis einer α -Glutaminsupplementation variieren. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist es nicht möglich, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie ein UL (upper limit) abzuleiten (DRI, 2005, S. 719).

Fünf bis 30g Glutamin sind in Anlehnung an Gröber (2008, S. 239) Dosen, die im Leistungssport als tägliche Ergänzung üblich sind. Holecek (2013, S. 607) beschreibt Glutaminsupplemente mit einem Gehalt von 2 bis 40 Gramm Glutamin pro Tag. Das entspricht einer Aufnahme von 3 bis 60% der empfohlenen Stickstoffaufnahme über Aminosäuren. Gleeson (2008, S. 2045) führt an, dass die Glutaminaufnahme bei Athletinnen und Athleten durch eine erhöhte Gesamtenergieaufnahme, Eiweißsupplemente, Proteinhydrolysate und freie Aminosäuren sehr hoch sein kann. Eine tägliche Gabe von 20 bis 30g Glutamin gilt als unbedenklich. Eine 14-tägige Studie an Athletinnen und Athleten mit einer oralen Glutamingabe von 28g/Tag kam zu diesem Ergebnis.

Es ist unwahrscheinlich dass eine orale Glutaminsupplementierung einen Einfluss auf die belastungsinduzierte Unterdrückung des Immunsystems aufweist. Die vorhandenen Hinweise sind nicht stichhaltig genug um eine Glutaminsupplementation für Athletinnen und Athleten zu empfehlen (Gleeson, 2008, S. 2048).

3.7 Mögliche Nebenwirkungen einer erhöhten oralen Glutaminaufnahme

Es gibt Studien (Wong, Magnuson, Nakagawa & Bursey, 2011; Tsubuku, Hatayama, Mawatori, Smriga & Kimura, 2004), welche die Aufnahme von Glutamin hinsichtlich Toxizität und mutagener Aktivität als sicher einstufen. Auch wenn ein Supplement, wie im Fall von Glutamin, ein Nährstoff ist, bedeutet es nicht zwingend, dass ein übermäßiger Konsum gesund ist (Holecek, 2013, S. 608). Es wird angenommen, dass Glutamin hinsichtlich Toxizität relativ ungefährlich ist. Patientinnen und Patienten mit Nierenproblemen wird dennoch von einer Supplementierung mit Glutamin abgeraten (Gleeson, 2008, S. 2048).

Im Zusammenhang mit einer oralen Glutaminsupplementation werden in Anlehnung an Holecek (2013, S. 607) folgende, mögliche Nebenwirkungen diskutiert:

- Veränderungen im Aminosäuretransport
- Veränderungen im Glutaminmetabolismus
- Veränderungen im Ammoniaktransport
- Veränderte Aminosäurenkonzentrationen in Körperflüssigkeiten
- Veränderungen im Immunsystem
- Auswirkungen auf Tumorwachstum
- Entzugerscheinungen nach abgesetzter Glutaminzufuhr

Langzeitstudien über die orale Glutaminsupplementierung sind im Zusammenhang mit Nebenwirkungen erforderlich (Holecek, 2013, S. 607).

In den Nordamerikanischen Ernährungsempfehlungen wird eine hohe Glutaminsäure- und Ammoniakkonzentration mit einer neurotoxischen Wirkung in Zusammenhang gebracht. Damit stellen Glutaminsäure und Ammoniak bei einer gesteigerten Glutaminaufnahme eine potentielle Gefahr dar. Es wird kritisch angemerkt, dass es zu wenige Studien über die Langzeitwirkung einer Glutaminsupplementation hinsichtlich Toxizität gibt. Einen weiteren zu bedenkenden Faktor stellen schnell wachsende Tumore, welche Glutamin als Substrat verstoffwechseln, dar. Die Tumorwachstumsrate korreliert mit der Glutaminaseaktivität und es muss ausgeschlossen werden, dass eine zusätzliche Glutaminsupplementierung eine Krebserkrankung fördert. In vivo Studien konnten diese Hypothese jedoch nicht belegen (DRI, 2005, S. 717f).

3.8 Glutamin und Wechselwirkungen mit Nährstoffen

Wechselwirkungen und Zusammenspiel von Nährstoffen stellen ein großes Forschungsfeld im Zusammenhang mit immunwirksamer Ernährung dar (Kim, 2011, S. 894). Loi et al. (2009, S. 501) zeigten beispielsweise an einer Argininreichen Diät erhöhte Plasmaglutaminwerte bei postoperativen Patientinnen und Patienten. Die Kombination unterschiedlicher Nährstoffe kann zu synergistischen Effekten führen und muss bei der Einnahme von Nahrungssupplementen bedacht werden (Kim, 2011, S. 895).

3.8.1 Glutamin und BCAAs

BCAAs (Branched Chain Amino Acids) werden im Skelettmuskel metabolisiert und dienen als Vorläufer bei der Glutaminsynthese (Koo et al., 2014, S. 1241). Die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin haben auf belastungsinduzierte Muskelschäden positive Effekte, jedoch ist über ihre Wirkung auf das Immunsystem, möglicherweise in ihrer Funktion als Vorläufer von Glutamin, wenig bekannt (Negro, Giardina, Marzani & Marzatico, 2008; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1198). Es wurde gezeigt, dass die Gabe von BCAAs zur gesteigerten Proteinsynthese im Muskelgewebe, als Antwort auf Krafttraining, führt (Nogiec & Kasif, 2013, S. 1). Bassit, Sawada, Bacurau, Navarro und Costa Rose (2000, S. 1214) untersuchten 12 Triathleten im Rahmen einer olympischen Distanz (1,5km Schwimmen, 40km Rad, 10km Lauf). Sechs Teilnehmer wurden mit BCAAs (30 Tage vor dem Wettkampf 6g/Tag + 30 Minuten vor dem Wettkampf) supplementiert, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebopräparat. Auffallend war, dass sich der Plasmaglutaminspiegel in der BCAA-Gruppe nicht veränderte und demnach durch eine exogene BCAA-Supplementierung konstant gehalten werden konnte. Die Autoren beobachteten darüber hinaus ein 34% reduziertes Auftreten subjektiv bewerteter Infektionen in der BCAA-Supplementgruppe.

BCAAs, als Vorstufen von Glutamin, haben möglicherweise immunmodulierende Effekte. Signifikante Ergebnisse stehen in diesem Zusammenhang aber noch aus (Gunzer et al., 2012, S. 1200).

3.8.2 Die Bedeutung von immunwirksamer Nahrung

Die größten belastungsinduzierten Immunveränderungen werden bei dauerhaften, langen (>1,5h) Belastungen mit mittleren bis hohen Intensitäten (50-77% VO₂max) ohne Nahrungszufuhr beobachtet (Gleeson, 2007, S. 698). Die Nährstoffverfügbarkeit hat das Potential, Aspekte des Immunsystems zu beeinflussen, da viele Nährstoffe Teil des Energiestoffwechsels, oder der Proteinsynthese sind. Ein Großteil der Antworten des Immunsystems beinhalten Zellreplikation oder die Produktion funktionspezifischer Proteine wie Antikörper, Akute-Phase Proteine oder Zytokine (Gleeson & Bishop, 2000, S. 554). Gerade im Hochleistungssport sind Athletinnen und Athleten hohen physischen und psychischen Belastungen ausgesetzt. Um den Körper, auch bei verkürzten Regenerationszeiten, optimal zu versorgen, greifen viele Sportlerinnen und Sportler zu

Nahrungssupplementen und versprechen sich davon die unterschiedlichsten Effekte (verbesserte Kraft- und Ausdauerfähigkeit, verbesserte Regeneration, etc.) (Pittoly, 2005, S. 1). Gerade langandauernde körperliche Belastungen werden mit hormonellen und biochemischen Veränderungen assoziiert, welche das Immunsystem beeinflussen. Auch eine inadäquate Ernährung kann auf die Immunkompetenz nach anstrengender Belastung wirken (Gleeson & Bishop, 2000, S. 554). Speziellen Lebensmitteln wird dabei eine immunologische oder pharmakologische Wirkung bei der Aufnahme nachgesagt (Kim, 2011, S. 892). Eine adäquate Zufuhr an Eisen, Vitamin A, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin E und Zink ist für die Aufrechterhaltung des Immunsystems von großer Bedeutung (Gleeson, Nieman & Pedersen, 2004, S. 115). Eine $\geq 6\%$ -ige Zufuhr an Kohlenhydraten während Belastung erscheint bei langandauernden Ausdauerbelastungen als der effizienteste Zugang über Makronährstoffe, um das Immunsystem zu unterstützen (Gunzer et al., 2012, S. 1187). In Situationen mit ausgeschöpften Kohlenhydratspeichern steigt die Konzentration der zirkulierenden Stresshormone im Organismus und verschiedene Immunparameter werden beeinträchtigt (Gleeson et al., 2004, S. 115). Die Einnahme von Kohlenhydraten während Belastung dämpft den Anstieg von Stresshormonen wie beispielsweise Cortisol und es scheint, als lindere die Kohlenhydratsupplementierung das Ausmaß der belastungsinduzierten Unterdrückung des Immunsystems (Gleeson & Bishop, 2000, S. 554). Nieman (2007, S. 412) führt an, dass Kohlenhydrate jedoch größtenteils uneffektiv bei anderen Immunparametern wie der Funktion natürlicher Killerzellen, T-Zellen oder Speichel IgA sind.

Auch Defizite in der Proteinzufuhr haben einen Einfluss auf die Immunfunktion und eine adäquate Zufuhr aller Aminosäuren ist für die Aufrechterhaltung der Immunkompetenz notwendig (Gunzer et al., 2012, S. 1197). Proteindefizite kommen in der Regel jedoch bei Ausdauerathletinnen und Athleten kaum vor und die täglichen Empfehlungen für nutritives Protein (0,8-1,7g/kg Körpergewicht) werden leicht erreicht (Calder & Jackson, 2000; zit. n. Gunzer et al., 2012, S. 1197). Bei Energierestriktionen oder einer exzessiven Verwendung von Supplementen sollte der Aspekt einer ausgewogenen Proteinzufuhr jedoch bedacht werden. Wenige Studien untersuchten die Wirkung von Fett und dessen Wirkung auf das Immunsystem bei Athletinnen und Athleten (Gunzer et al., 2012, S. 1197f).

Die Zufuhr eines einzelnen Nahrungsbestandteils erscheint weniger effektiv, als eine ausgeglichene Mischkost. Mit der Ausnahme von Kohlenhydraten gibt es keine Makronährstoffempfehlungen, um das Risiko von Erkrankungen der oberen Atemwege

nach sportlicher Betätigung zu reduzieren (Gunzer et al., 2012, S. 1187). Um die Immunfunktion bei Athletinnen und Athleten aufrecht zu erhalten ist eine ausbalancierte Nahrungsaufnahme mit Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Mikronährstoffen empfehlenswert (Gleeson, 2006, S. 119).

4. Schlussfolgerungen

Langandauernde, moderat-intensive körperliche Belastungen führen zu einem Abfall des Plasmaglutaminspiegels, einem veränderten Hormonspiegel und in Abhängigkeit von Art, Dauer und Intensität der Bewegung zu Konzentrationsveränderungen der Immunzellen und derer Funktionen (Gleeson, 2006, S. 125). Ein Zusammenhang zwischen veränderten Immunparametern und dem gehäuftem Auftreten von Atemwegserkrankungen wurde bei Sportlerinnen und Sportlern untersucht (Walsh et al., 2011, S. 12). Cox et al. (2008, S. 438) gehen davon aus, dass multifaktorielle Umstände zu einer Unterdrückung des Immunsystems bei Athletinnen und Athleten und damit einem gehäuftem Auftreten von Erkrankungen der oberen Atemwege führen.

Bezugnehmend auf die Glutaminhypothese versuchten Studien (Castell et al., 1996; Keast, Arstein, Harper, Fry & Morton, 1995; Parry-Billings et al., 1990) einen Zusammenhang zwischen belastungsinduzierter Immunsuppression und der Plasmaglutaminkonzentration herzustellen.

Die Glutaminhypothese leitete sich aus Ergebnissen von in vitro Studien ab, welche folgende Aussagen lieferten:

- Glutamin ist ein wichtiges Substrat für Zellkulturen
- Zellen des Immunsystems haben eine hohe Kapazität für die Oxidation von Glutamin
- Glutamingabe führt zu verbesserter Lymphozytenproliferation und erhöhter LAK-Aktivität

Darüber hinaus konnten in Tierstudien weitere positive Wirkungen einer Glutamingabe gezeigt werden:

- geringerer Glutaminausstrom aus der Skelettmuskulatur
- verbesserte Stickstoffbilanz
- verringerte Zottenatrophie im Darm (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819)

Auch Hinweise aus klinischen Studien (siehe Kapitel 3.4) über die positiven Wirkungen enteraler und parenteraler Glutaminsupplementierung bei Patientinnen und Patienten unterstützten die Glutaminhypothese. In Abhängigkeit von Belastungsdauer und Intensität kommt es in vivo zu einem Abfall der Plasmaglutaminkonzentration um durchschnittlich 100µMol/L (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819). In klinischen Studien konnten in katabolen Situationen, wie starken Verbrennungen, Reduktionen der Plasmaglutaminkonzentration unter 200µmol/L beobachtet werden (Pittoly, 2005, S. 17). Rohde et al. (1995, S. 146) kommen in einer in vitro Studie zu dem Ergebnis, dass ein Abfall der Glutaminkonzentration >100µM/L notwendig ist, um eine verschlechterte Proliferation zu beobachten.

In vivo Studien ergaben zumeist relativ schwache belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfälle zwischen 10 und 20 Prozent. In Folge ist eine orale Glutaminsupplementierung und Wiederherstellung der Plasmaglutaminkonzentration zur Beeinflussung der Zellproliferation und LAK-Aktivität unwahrscheinlich. Darüber hinaus ist es unklar, ob der belastungsinduzierte Plasmaglutaminabfall tatsächlich mit einer reduzierten Glutaminverfügbarkeit für Immunzellen zusammenhängt (Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819). In einer nicht publizierten Beobachtung von Hiscock et al. (nicht publiziert; zit. n. Hiscock & Pedersen, 2002, S. 819) kam es zu einem belastungsinduzierten Plasmaglutaminabfall. Dabei wurden Glutaminkonzentrationen signifikant unter den Kontrollwerten gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die intrazellulären Glutaminkonzentrationen trotz erniedrigten Plasmaglutaminkonzentrationen erholten. Die Autoren sind der Auffassung, dass der Abfall zirkulierender Immunzellen deutlich entscheidender bei der Bewertung der belastungsinduzierten Immunveränderungen sei, als der Plasmaglutaminspiegel.

Castell et al. (1996, S. 488) zeigten den einzigen prophylaktischen Effekt einer oralen Glutaminsupplementation nach einer Marathonbelastung. Eine Glutaminsupplementation von 5g direkt und zwei Stunden nach einer Marathonbelastung führte zu einem reduzierten Auftreten von Erkrankungen (Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege wurden erhoben) bei Athletinnen und Athleten.

Die Mehrzahl der Studien konnten jedoch keinen nutzbringenden Effekt durch eine Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels nachweisen. Ein niedriger Plasmaglutaminspiegel dürfte in keinem Zusammenhang mit belastungsinduzierten

Immunveränderungen stehen (Rohde et al., 1998a; Rohde et al., 1998b; Krzywkowski et al., 2001b; Krzywkowski et al., 2001a; Walsh et al., 2000).

Eine Supplementierung mit der bedingt essentiellen Aminosäure Glutamin hat mit einer großen Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die belastungsinduzierte Immunsuppression im Ausdauersport (Gleeson, 2008, S. 2048). Darüber hinaus hat eine Glutaminsupplementierung zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels bei Athletinnen und Athleten keinen Einfluss auf Immunparameter wie die s-IgA Sekretion (Krzywkowski et al., 2001b, S. 832), die Konzentration neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten (Krzywkowski et al., 2001a, S. 1259) sowie die belastungsinduzierte Leukozytose und Funktion neutrophiler Granulozyten (Walsh et al., 2000, S. 39).

Im Zusammenhang mit einer Unterdrückung des Immunsystems durch körperliche Belastung gibt es möglicherweise noch unbedachte Aspekte des Immunsystems, bei welchen eine Ergänzung von Glutamin essentiell sein könnte. Es empfiehlt sich weitere Forschungsarbeit auf diesem Themengebiet (Castell, 2003, S. 340). Es gibt Hinweise einer möglichen Wirkung auf die Stimulation anaboler Prozesse (Glykogen- & Proteinsynthese) durch Glutamin. Dennoch sind die Hinweise aus klinischen Studien zu gering, um eine Glutaminsupplementierung für Athletinnen und Athleten am momentanen Stand der Forschung zu empfehlen. Auch wenn ein direkter Effekt reduzierter Glutaminverfügbarkeit auf das Immunsystem von Athletinnen und Athleten unwahrscheinlich erscheint, hat Glutamin einen indirekten Einfluss auf das Immunsystem. Dieser indirekte Effekt entsteht über den Erhalt von Glutathion und die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion des Magen-Darm-Trakts (Gleeson, 2008, S. 2048). Castell (2003, S. 324) fügt die mögliche Wirkung von Glutamin auf die Funktion neutrophiler Granulozyten hinzu. Es bedarf weiterer Studien, um die Mechanismen einer prophylaktischen Wirkung von Glutaminsupplementationen bei Ausdauerathletinnen und Athleten zu identifizieren (Gleeson, 2008, S. 2047).

5. Literaturverzeichnis

- Agostini, F., & Biolo, G. (2010). *Effect of physical activity on glutamine metabolism*. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(1), 58-64.
- Ahmadinejad, Z., Alijani, N., Mansori, S., & Ziaee, V. (2014). *Common Sports-Related Infections: A Review on Clinical Pictures, Management and Time to Return to Sports*. *Asian Journal of Sports Medicine*, 5(1), 1-9.
- Akerström, T. C., & Pedersen, B. K. (2007). *Strategies to enhance immune function for marathon runners: what can be done?* *Sports Medicine*, 37(4-5), 416-419.
- Ansorge, S., & Träger, M. (2014). *Immunologie*. In P. C. Heinrich, M. Müller & L. Graeve (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 893-930). Berlin: Springer-Verlag.
- Antonio, J., & Street, C. (1999). *Glutamine: A potential useful supplement for athletes*. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24(1), 1-14.
- Ardawi, M. S. N., & Newsholme, E. A. (1983). *Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat*. *Biochemical Journal*, 212(3), 835-842.
- Atamaniuk, J., Stuhlmeier, K. M., Vidotto, C., Tschan, H., Dossenbach-Glaninger, A., & Müller, M. M. (2008). *Effects of ultra-marathon on circulating DNA and mRNA expression of pro- and anti-apoptotic genes in mononuclear cells*. *European Journal of Applied Physiology*, 104(4), 711-717.
- Babij, P., Matthews, S. M., & Rennie, M. J. (1983). *Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man*. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 50(3), 405-411.
- Bassit, R. A., Sawada, L. A., Bacurau, R. F., Navarro, F., & Costa Rose, L. F. (2000). *The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(7), 1214-1219.
- Berglund, B., & Hemmingsson, P. (1990). *Infectious disease in the elite cross-country skiers: a one-year incidence study*. *Journal of Clinical Sports Medicine*, 2, 19-24.
- Bermon, S. (2007). *Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link?* *Exercise Immunology Review*, 13, 6-14.
- Borgenvik, M., Nordin, M., Mikael Mattsson, C., Enqvist, J.K., Blomstrand, E., & Ekblom, B. (2012). *Alterations in amino acid concentrations in the plasma and muscle in human subjects during 24 h of simulated adventure racing*. *European Journal of Applied Physiology*, 112(10), 3679-3688.

- Bowtell, J. L., Gelly, K., Jackman, M. L., Patel, A., Simeoni, M., & Rennie, M. J. (1999). *Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise*. European Journal of Applied Physiology, 86(6), 1770-1777.
- Buhl, H., & Weber, K. (2004). *Sport und Immunsystem*. Umwelt und Gesundheit, 4, 134-137.
- Candow, D. G., Chilibeck, P. D., Burke, D. G., Davidson, K.S., & Smith-Palmer, T. (2001). *Effect of glutamine supplementation combined with resistance training in young adults*. European Journal of Applied Physiology, 86(2), 142-149.
- Castell, L. M. (2002). *Can glutamine modify the apparent immunodepression observed after prolonged, exhaustive exercise?* Nutrition, 18(5), 371-375.
- Castell, L. M. (2003). *Glutamine supplementation in vitro and in vivo, in exercise and in immunodepression*. Sports Medicine, 33(5), 323-345.
- Castell, L. M., & Newsholme, E. A. (1997). *The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise*. Nutrition, 13(7-8), 738-742.
- Castell, L. M., & Newsholme, E. A. (2001). *The relation between glutamine and the immunodepression observed in exercise*. Amino Acids, 20(1), 49-61.
- Castell, L. M., Poortmans, J. R., & Newsholme, E. A. (1996). *Does glutamine have a role in reducing infections in athletes?* European Journal of Applied Physiology, 73(5), 488-490.
- Castell, L. M., Poortmans, J. R., Leclercq, R., Brasseur, M., Duchateau, J., & Newsholme, E. A. (1997). *Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation [abstract]*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 75(1), 47-53.
- Coëffier, M., Miralles-Barrachina, O., Le Pessot, F., Lalaude, O., Daveau, M., Lavoinnie, A., ... Dechelotte, P. (2001). *Influence of glutamine on cytokine production by human gut in vitro [abstract]*. Cytokine, 13(3), 148-154.
- Coster, J., McCauley, R., & Hall, J. (2004). *Glutamine: metabolism and application in nutrition support*. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 13(1), 25-31.
- Cox, A. J., Gleeson, M., Pyne, D. B., Callister, R., Hopkins, W. G., & Fricker, P. A. (2008). *Clinical and laboratory evaluation of upper respiratory symptoms in elite athletes*. Clinical Journal of Sports Medicine, 18(5), 438-445.
- Cruzat, V. F., Rogero, M. M., & Tirapegui, J. (2010). *Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise*. Cell Biochemistry and Function, 28(1), 24-30.

- Cury, R., Newsholme, P., Pithon-Curi, T. C., Pires-de-Melo, M., Garcia, C., Homem-de-Bittencourt, P. I., & Guimaraes, A. R. (1999). *Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 32(1), 15-21.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2013). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* (1.Aufl, 5. korrigierter Nachdruck). Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag.
- Dietary Reference Intake (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. 1. Zugriff am 16. Oktober 2014 unter http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Energy/energy_full_report.pdf
- Ekblom, B., Ekblom, Ö., & Malm, C. (2006). *Infectious episodes before and after a marathon race*. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports, 16(4), 287-293.
- Fahlman, M. M., & Engels, H. J. (2005). *Mucosal IgA and URTI in American college football players: a year longitudinal study*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 37(3), 374-380.
- Faller, A., Schünke, M. (2008). *Der Körper des Menschen. Einführung in Bau und Funktion* (15.Auf.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Ferrari, H. G., Gobatto, C.A., & Manchado-Gobatto, F.B. (2013). *Training load, immune system, upper respiratory symptoms and performance in well-trained cyclists throughout a competitive season*. Biology of Sport, 30(4), 289-294.
- Fischer, C. P. (2006). *Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?* Exercise Immunology Review, 12, 6-33.
- Fondell, E., Lagerros, Y. T., Sundberg, C. J., Lekander, M., Bälter, O., Rothman, K. J., & Bälter, K. (2011). *Physical activity, stress, and self-reported upper respiratory tract infection*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 43(2), 272-279.
- Franek, F., & Sramkova, K. (1996). *Protection of B lymphocyte hybridoma against starvation-induced apoptosis: survival-signal role of some amino acids*. Immunology Letters, 52(2-3), 139-144.
- Fukatsu, A., Sato, N., & Shimizu, H. (1996). *50-mile walking race suppresses neutrophil bactericidal function by inducing increases in cortisol and ketone bodies*. Life Sciences, 58(25), 2337-2343.
- Fürst, P. (2001). *New developments in glutamine delivery*. Journal of Nutrition, 131(9), 2562S-2568S.

- Furukawa, S., Saito, H., Inoue, T., Matsuda, T., Fukatsu, K., Han, I., ... Hidemura, A. (2000a). *Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients in vitro*. *Nutrition*, 16(5), 323-329.
- Furukawa, S., Saito, H., Matsuda, T., Inoue, T., Fukatsu, K., Han, I., Ikeda, S., ... Muto, T. (2000b). *Relative effects of glucose and glutamine on reactive oxygen intermediate production by neutrophils [abstract]*. *Shock*, 13(4), 274-278.
- Furusawa, K., Tajima, F., Okawa, H., Takahashi, M., & Ogata, H. (2007). *The incidence of post-race symptoms of upper respiratory tract infection in wheelchair marathon racers*. *Spinal Cord*, 45(7), 513-517.
- Gabriel, H. (2000). *Sport und Immunsystem. Modulationen und Adaptionen der Immunität durch Belastung und Training*. Schorndorf: Hofmann.
- Gabriel, H. (2004). *Sport und Immunsystem*. In R. Pokan, H. Förster, P. Hofmann, H. Hörtnagl, E. Ledl-Kurkowski, & M. Wonisch, *Kompandium der Sportmedizin. Psychologie, Innere Medizin und Pädiatrie* (S. 227-250). Wien: Springer-Verlag.
- Gabriel, H. (2006). *Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem*. *Notfall und Hausarztmedizin*, 32, 411-415.
- Gabriel, H., & Kindermann, W. (1997). *The acute immune response to exercise: what does it mean?* *International Journal of Sports Medicine*, 18(1), 28-45.
- Gabriel, H., Müller, H. J., Kettler, K., Brechtel, L., Urhausen, A., & Kindermann, W. (1995). *Increased phagocytic capacity of the blood, but decreased phagocytic activity per individual circulating neutrophil after an ultradistance run*. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 71(2-3), 281-284.
- Galun, E., Burstein, R., Assia, E., Tur-Kaspa, I., Rosenblum, J., & Epstein, Y. (1987). *Changes of White Blood Cell Count During Prolonged Exercise*. *International Journal of Sports Medicine*, 8(4), 253-255.
- Gambelunghe, C., Rossi, R., Micheletti, A., Mariucci, G., & Rufini, S. (2000). *Physical exercise intensity can be related to plasma glutathione levels*. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 57(2), 9-14.
- Gleeson, M. (2006). *Can nutrition limit exercise-induced immunodepression?* *Nutrition Reviews*, 64 (3), 119-131.
- Gleeson, M. (2007). *Immune function in sport and exercise*. *Journal of Applied Physiology* 103(2), 693-699.

- Gleeson, M. (2008). *Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training*. The Journal of Nutrition, 138, 2045S-2049S.
- Gleeson, M., & Bishop, N. (2000). *Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements*. Immunology and Cell Biology, 78(5), 554-561.
- Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M., & Tauler, P. (2013). *Influence of training load on upper respiratory tract infection incidence and antigen-stimulated cytokine production*. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports, 23(4), 451-457.
- Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M., McCauley, T., & Tauler, P. (2011). *Sex differences in immune variables and respiratory infection incidence in an athletic population*. Exercise Immunology Review, 17, 122-135.
- Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M., McCauley, T., Tauler, P., & Muhamad, A. S. (2012). *Respiratory infection risk in athletes: association with antigen-stimulated IL-10 production and salivary IgA secretion*. Scandinavian Journal of Science and Medicine in Sports, 22(3), 410-417.
- Gleeson, M., Nieman, D. C., & Pedersen, B. K. (2004). *Exercise, nutrition and immune function*. Journal of Sports Sciences, 22(1), 115-125.
- Gleeson, M., Walsh, N. P., Blannin, A. K., Robson, P. J., Cook, L., Donnelly, A. E., & Day, S. H. (1998). *The effect of severe eccentric exercise-induced muscle damage on plasma elastase, glutamine and zinc concentrations*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 77(6), 543-546.
- Gohil, K., Viguie, C., Stanley, W. C., Brooks, G. A., & Packer, L. (1988). *Blood glutathione oxidation during human exercise*. Journal of Applied Physiology, 64(1), 115-119.
- Gröber, U. (2008). *Metabolic Tuning statt Doping. Mikronährstoffe im Sport*. Stuttgart: Hirzel Verlag.
- Gunzer, W., Konrad, M., & Pail, E. (2012). *Exercise-induced immunodepression in endurance athletes and nutritional intervention with carbohydrate, protein and fat-what is possible, what is not?* Nutrients, 4(9), 1187-1212.
- Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S. H., & Ullmann, U. (1999). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (3.Aufl.). Berlin: Springer.
- Halson, S., & Jekendrup, A. (2004). *Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research*. Sports Medicine, 34(14), 967-981.
- Hardy, P. M. (1985). *The Protein Amino Acids*. In G. C. Barrett, Chemistry and biochemistry of the amino acids (S. 6-24). London: Chapman & Hall.

- Häussinger, D., & Löffler, G. (2014). *Leber-Zentrales Stoffwechselorgan*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 770-786). Berlin: Springer-Verlag.
- Heinrich, P. C., Koch, H. J., & Brix, J. (2014). *Apoptose - Der programmierte Zelltod*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 633-637). Berlin: Springer Verlag.
- Helenius, I., Lumme, A., & Haahtela, T. (2005). *Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes*. *Sports Medicine*, 35(7), 565-574.
- Henrikson, R. L., & Meredith, S. C. (1984). *Amino acid analysis by reverse-phase high performance liquid chromatography: precolumn derivatization with phenylisothiocyanate*. *Annals of Biochemistry*, 136(1), 65-74.
- Heyland, D., Muscedere, J., Wischmeyer, P. E., Cook, D., Jones, G., ... Day, A. G. (2013). *A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients*. *The New England Journal of Medicine*, 368(16), 1489-1497.
- Hiscock, N., & Mackinnon, L. T. (1998). *A comparison of plasma glutamine concentration in athletes from different sports*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(12), 1693-1696.
- Hiscock, N., & Pedersen, B. K. (2002). *Exercise-induced immunodepression – plasma glutamine is not the link*. *Journal of Applied Physiology*, 93(3), 813-822.
- Hiscock, N., Petersen, E. W., Krzywkowski, K., Boza, J., Halkjaer-Kristensen, J., & Pedersen, B. K. (2003). *Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6*. *Journal of Applied Physiology*, 95(1), 145-148.
- Hlasiwetz, H., & Habermann, J. (1873). *Über die Proteinstoffe*. *Annual Chemistry*, 169, 150-166.
- Holecek, M. (2013). *Side effects of long-term glutamine supplementation*. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(5), 607-616.
- Jassoy, C. (2013). *Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie* (2.Aufl.). In C. Jassoy, & A. Schwarzkopf, *Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie* (S. 25-31). Stuttgart: Thieme.
- Kakanis, M., Peake, J., Brenu, E., Simmonds, M., Gray, B., Hooper, S., & Marshall-Gradisnik, S. (2010). *The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes*. *Exercise Immunology Review*, 16, 119-137.
- Kargotich, S., Keast, D., Goodman, C., Bhagat, C.I., Joske, D. J., Dawson, B., & Morton, A. R. (2007). *Monitoring 6 weeks of progressive endurance training with plasma glutamine*. *International Journal of Sports Medicine*, 28(3), 211-216.

- Keast, D., Arstein, D., Harper, W., Fry, R. W., & Morton, A. R. (1995). *Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence of the immune system*. Journal of the Australian Medical Association, 162(1), 15-18.
- Kim, H. (2011). *Glutamine as an Immunonutrient*. Yonsei Medical Journal, 52(6), 892-897.
- Kimura, F., Aizawa, K., Tanabe, K., Shimizu, K., Kon, M., Lee, H., ... Kono, I. (2008). *A rat model of saliva secretory immunoglobulin: a suppression caused by intense exercise*. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports, 18(3), 367-372.
- Kingsbury, K. J., Kay, L., & Hjelm, M. (1998). *Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection*. British Journal of Sports Medicine, 32, 25-33.
- Koo, G. H., Woo, J., Kang, S., & Shin, K. O. (2014). *Effects of Supplementation with BCAA and L-glutamine on Blood Fatigue Factors and Cytokines in Juvenile Athletes Submitted to Maximal Intensity Rowing Performance*. Journal of Physical Therapy Science, 26(8), 1241-1246.
- Krieger, J. W., Crowe, M., & Blank, S. E. (2004). *Chronic glutamine supplementation increases nasal but not salivary IgA during 9 days of interval training*. Journal of Applied Physiology, 97(2), 585-591.
- Krüger, K., & Mooren, F. C. (2014). *Exercise-induced leukocyte apoptosis*. Exercise Immunology Review, 20, 117-134.
- Krzywkowski, K., Petersen, E.W., Ostrowski, K., Kristensen, J., Boza, J., & Pedersen, B. K. (2001a). *Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function*. American Journal of Physiology. Cell Physiology, 281(4), 1259-1265.
- Krzywkowski, K., Petersen, E.W., Ostrowski, K., Link-Amster, H., Boza, H., Halkjaer-Kristensen, J., & Pedersen, B.K. (2001b). *Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA*. Journal of Applied Physiology, 91(2), 832-838.
- Lagranha, C. J., de Lima, T. M., Senna, S. M., Doi, S.Q., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2005). *The effect of glutamine supplementation on the function of neutrophils from exercised rats [abstract]*. Cell Biochemistry and Function, 23(2), 101-107.
- Lagranha, C. J., Levada-Pires, A. C., Sellitti, D. F., Procopio, J., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2008). *The effect of glutamine supplementation and physical exercise on neutrophil function*. Amino Acids, 34(3), 337-346.

- Lagranha, C. J., Senna, L. M., de Lima, T. M., Silva, E., Doi, S. Q., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2004). *Beneficial effect of glutamine on exercise-induced apoptosis of rat neutrophils*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(2), 210-217.
- Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, S. W., & Wu, G. (2007). *Amino acids and immune function*. *British Journal of Nutrition*, 98(2), 237-252.
- Liesen, H., & Baum, M. (1997). *Sport und Immunsystem. Praktische Einführung in die Sportimmunologie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag .
- Liesen, H., Baum, M., Stark, A., & Linnenbrock, M. (2001). *Können hohe Glutaminkonzentrationen die Funktionalität immunologischer Zellen nach intensiver Belastung verbessern? [Elektronische Version]*. *BISp-Jahrbuch*. 107-112.
- Linde, F. (1987). *Running and upper respiratory tract infections*. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 9, 21-23.
- Löffler, G., & Müller, M. (2014). *Kohlenhydrate, Lipide, Aminosäuren und Nucleotide-Bausteine des Lebens*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 26-53). Berlin: Springer-Verlag.
- Loi, C., Zazzo, J. F., Delpierre, E., Niddam, C., Neveux, N., Curis, E., ... Cynober, L. (2009). *Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet--a pharmacokinetic randomized controlled study*. *Critical Care Medicine*, 37(2), 501-509.
- Mackinnon, L. T. (1999). *Advances in exercise immunology*. United States: Human Kinetics.
- Mackinnon, L. T., & Hooper, S. L. (1994). *Advances in exercise immunology*. *International Journal of Sports Medicine*, 15(3), 179-183.
- Mackinnon, L. T., & Hooper, S. L. (1996). *Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28(3), 285-290.
- Marshall, J. C. (1998). *The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [abstract]*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(5), 479-484.
- Martin, M., & Resch, K. (2009). *Immunologie*. Stuttgart: Eugen Ulmer.
- Matthews, C. E., Ockene, I. S., Freedson, P. S., Rosal, M. C., Merriam, P. A., & Hebert, J. R. (2002). *Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(8), 1242-1248.
- May, P., Becker, C. M., & Bock, H. H. (2014). *Nervensystem*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 968-994). Berlin: Springer-Verlag.

- McKenzie, D. C. (2012). *Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise*. British Journal of Sports Medicine, 46(6), 381-284.
- Meister, A. (1956). *Metabolism of Glutamine*. Physiological Reviews, 36(1), 103-127.
- Miles, M. P., Naukam, R. J., Hackney, A. C., & Clarkson, P. M. (1999). *Blood leukocyte and glutamine fluctuations after excentric exercise*. International Journal of Sports Exercise, 20(5), 322-327.
- Moinard, C., Caldefie-Chezet, F., Walrand, S., Vasson, M. P., & Cynober, L. (2002). *Evidence that glutamine modulates respiratory burst in stressed rat polymorphonuclear cells through its metabolism into arginine*. The British Journal of Nutrition, 88(6), 689-695.
- Mooren, F. C., Blöming, D., Lechtermann, A., Lerch, M. M., & Völker, K. (2002). *Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise*. European Journal of Applied Physiology, 93(1), 147-153.
- Mooren, F.C., Völker, K., Klocke, R., Nikol, S., Walternberger, J., & Krüger, K. (2012). *Exercise delays neutrophil apoptosis by a G-GSF dependent mechanism*. Journal of Applied Physiology, 113(7), 1082-90.
- Mühling, J., Nickolaus, K.A., Halabi, M., Fuchs, M., Krüll, M., Engel, J., ... Hempelmann, G. (2005). *Alterations in neutrophil (PMN) free intracellular alpha-keto acid profiles and immune functions induced by L-alanyl-L-glutamine, arginine or taurine*. Amino Acids, 29(3), 289-300.
- Müller-Newen, G., & Petrides, P. E. (2014a). *Blut-Bestandteile und Blutplasma*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), Biochemie und Pathobiochemie (S. 857-862). Berlin: Springer-Verlag.
- Müller-Newen, G., & Petrides, P. E. (2014b). *Blut-Thrombocyten und Lekocyten*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), Biochemie und Pathobiochemie (S. 877-892). Berlin: Springer-Verlag.
- Müller-Newen, G., Heinrich, P., Hermanns, H., & Schaper, F. (2014). *Prinzipien zellulärer Kommunikation*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), Biochemie und Pathobiochemie (S. 393-410). Berlin: Springer-Verlag.
- Muster, M., & Zielinski, R. (2006). *Bewegung und Gesundheit. Gesicherte Effekte von körperlicher Aktivität und Ausdauertraining*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Nagashima, M., Soejima, Y., & Saito, K. (2013). *Glutamine and exercise*. The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine, 2(4), 469-473.

- Neu, V., DeMarco, V., & Li, N. (2002). *Glutamine: clinical applications and mechanism of action*. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(1), 69-75.
- Neubauer, O., König, D., & Wagner, K. H. (2008). *Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress*. *European Journal of Applied Physiology*, 104(3), 417-426.
- Newsholme, E. A. (1994). *Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes*. *International Journal of Sports Medicine*, 15(3), 142-147.
- Newsholme, E. A., & Carrie, A. L. (1994). *Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells [abstract]*. *Gut*, 35(1), 13-17.
- Newsholme, E. A., Newsholme, P., & Curi, R. (1987). *The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance to sepsis, trauma and burns*. *Biochemical Society Symposium*, 54, 145-162.
- Newsholme, P. (2001). *Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection?* *The Journal of Nutrition*, 131(9), 2516S-2522S.
- Nielsen, H. G. (2013). *Exercise and Immunity*. *Current Issues in Sports and Exercise Medicine*, 121-140.
- Nieman, D. C. (2007). *Marathon training and immune function*. *Sports Medicine*, 37(4-5), 412-415.
- Nieman, D. C. (2000). *Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic immunity*. *Immunology and Cell Biology*, 78, 496-501.
- Nieman, D. C. (2009). *Immune function responses to ultramarathon race competition*. *Journal of Medicine in Sports*, 13(4), 189-196.
- Nieman, D. C., Fagoaga, O. R., Butterworth, D. E., Warren, B. J., Utter, A., Davis, J. M., ... Nehlsen-Cannarella, S. L. (1997). *Carbohydrate supplementation affects blood granulocyte and monocyte trafficking but not function after 2.5 h of running*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(1), 153-159.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Dumke, C. L., Lind, R. H., Shooters, L. R., & Gross, S. J. (2006). *Relationship between salivary IgA secretion and upper respiratory tract infection following a 160-km race*. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 46(1), 158-162.
- Nieman, D. C., Johanssen, L. M., Lee, J. W., & Arabatzis, K. (1990). *Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon*. *The Journal of Sports and Medicine and Physical Fitness*, 30(3), 316-328.

- Nieman, D. C., Nehlsen-Cannarella, S. L., Fagoaga, O. R., Henson, D. Shannon, M., Hjiertman, J., ... Thorpe, R. (2000). *Immune function in female elite-rowers and non-athletes*. British Journal of Sports Medicine, 34(3), 181-187.
- Nogiec, C. D., & Kasif, S. (2013). *To supplement or not to supplement: A metabolic Network framework for human nutritional supplements*. PLOSONe, 8(8), 1-7.
- Ogle, C. K., Ogle, J. D., Mao, J. X., Simon, J., Noel, J. G., ... Alexander, J. W. (1994). *Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils [abstract]*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 18(2), 128-133.
- Pacque, P. F., Booth, C.K., Ball, M.J., & Bwyder, D.B. (2007). *The effects of an ultra-endurance running race on mucosal and humoral immune function*. Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 47 (4), 496-501.
- Parry-Billings, M., Budgett, R., Koutedokis, Y., Blomstrand, E., Brooks, S. Williams, C., ... Newsholme, E. A. (1992). *Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 24(12), 1353-1358.
- Parry-Billings, M., Evans, M., Calder, P. C., & Newsholme, E. A. (1990). *Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns?* Lancet, 336(8714), 523-525.
- Peters, E. M., & Bateman, E. D. (1983). *Ultramarathon running and upper respiratory tract infections*. An epidemiological survey. South African Medical Journal, 64(15), 582-584.
- Peters, E. M., Shaik, J., & Kleinvelde, N. (2010). *Upper respiratory tract infection symptoms in ultramarathon runners not related to immunoglobulin status*. Clinical Journal of Sports Medicine, 20(1), 39-46.
- Pithon-Curi, T. C., Levada, A. C., Lopes, L. R., Doi, S. Q., & Curi, R. (2002). *Glutamine plays a role in superoxide production and the expression of p47phox, p22phox and gp91phox in rat neutrophils*. Clinical Science, 103(4), 403-408.
- Pithon-Curi, T. C., Schumacher, R. I., Freitas, J. J., Lagranha, C., Newsholme, P., Palanch, A. C., ... Curi, R. (2003). *Glutamine delays spontaneous apoptosis in neutrophils*. American Journal of Physiology. Cell Physiology, 284(6), C1355-C1361.
- Pithon-Curi, T. C., Trezena, A. G., Tavares-Lima, W., & Curi, R. (2002). *Evidence that glutamine is involved in neutrophil function*. Cell Biochemistry and Function, 20(2), 81-86.
- Pittoly, T. (2005). *L-glutamine supplementation: effects of recovery from exercise*. Louisiana: Louisiana State University.

- Rahmani-Nia, F., Farzaneh, E., Esmail, D., Arsalan, M., & Ali Shamsi, V. (2014). *Surface electromyography assesments on the vastus medialis and rectus femoris. Muscels and creatin kinase after eccentric contraction following glutamine supplementation*. Asian Journal of Medicine, 5(1), 54-62.
- Reid, V. L., Gleeson, M., Williams, N., & Clancy, R. L. (2004). *Clinical investigation of athletes with persistent fatigue and/or recurrent infections*. British Journal of Sports Medicine, 38(1), 42-45.
- Rennie, M. J., Edwards, R. H. T., Krywawych, S., Davies, C. T., Haliday, D., Waterlow, J. C., & Millward, D. J. (1981). *Effect of exercise on protein turnover in man*. Journal of Clinical Science, 61(5), 627-639.
- Rink, L., Kruse, A., & Haase, H. (2012). *Immunologie für Einsteiger*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Robson, P. J., Blannin, A. K., Walsh, N. P., Castell, L. M., & Gleeson, M. (1999). *Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes*. International Journal of Sports Medicine, 20(2), 128-135.
- Rohde, T., Asp, S., MacLean, D. A., & Pedersen, B. K. (1998a). *Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine-an intervention study*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 78(5), 448-453.
- Rohde, T., MacLean, D. A., & Pedersen, B. K. (1998b). *Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 30(6), 856-862.
- Rohde, T., Ullum, H., Rasmussen, J. P., Kristensen, J. H., Newsholme, E., & Pedersen, B. K. (1995). *Effects of glutamine on the immune system: influence of muscular exercise and HIV infection [abstract]*. Journal of Applied Physiology, 79(1), 146-150.
- Röhm, K. H. (2014a). *Prinzipien von Aminosäurestoffwechsel und Stickstoffumsatz*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), Biochemie und Pathobiochemie (S. 313-324). Berlin: Springer-Verlag.
- Röhm, K. H. (2014b). *Funktioneller Aminosäurestoffwechsel*. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), Biochemie und Pathobiochemie (S. 325-351). Berlin: Springer-Verlag.
- Roshan, V. D., & Barzegarzadeh, H. (2009). *The effect of short term glutamine-supplementation on exhaustive exercise-induced changes in immune system in active boys*. Word Journal of Sport Sciences, 2(4), 222-230.

- Roth, E., Oehler, R., Manhart, N., Exner, R., Wessner, B., Strasser, E., & Spittler, A. (2002). *Regulative potential of glutamine - relation to glutathione metabolism*. Nutrition, 18(3), 217-221.
- Rowbottom, D. G., Keast, D., Garcia-Webb, P., & Morton, A. R. (1997). *Training adaptation and biological changes among well-trained male triathletes*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 29(9), 1233-1239.
- Santos, V. C., Levada-Pires, A. C., Alves, S. R., Pithon-Curi, T.C., Curi, R., & Cury-Boaventura, M. F. (2013). *Changes in lymphocyte and neutrophil function induced by a marathon race*. Cell Biochemistry and Function, 31(3), 237-243.
- Sasaki, E., Umeda, T., Takahashi, I., Arata, K., Yamamoto, Y., Tanabe, M., Oyamada, K., Hashizume, E. & Nakaji, S. (2013). *Effect of glutamine supplementation on neutrophil function in male judoists*. Luminescence, 28(4), 442-449.
- Scheltinga, M. R., Young, L. S., Benfell, K., Bye, R.L., Ziegler, T.R., Santos, A. A., ... Wilmore, D. W. (1991). *Glutamine-enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress*. Annals of Surgery, 214(4), 385-393.
- Schmuck, C., Engels, B., Schirmeister, T., & Fink, R. (2009). *Chemie für Mediziner*. München: Pearson Education.
- Schulz, T. (2002). *Ausdauersport und Immunsystem: Langzeiteffekte eines Leistungstrainings auf das zelluläre Immunsystem bei Radsportlern* (1.Aufl.). Köln: Sport und Buch Strauß.
- Schwarzkopf, A. (2013). *Infektionen der Atemwege*. In C. Jassoy, & A. Schwarzkopf, Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie (2.Aufl.) (S. 242-246). Stuttgart: Thieme.
- Schwellnus, M., Lichaba, M., & Derman, E. (2010). *Respiratory tract symptoms in endurance athletes - A review of causes and consequences*. Current Allergy and Clinical Immunology, 23(2), 52-57.
- Shewchuk, L. D., Baracos, V. E., & Field, C. J. (1997). *Dietary L-glutamine does not improve lymphocyte metabolism or function in exercise trained rats*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 29(4), 474-481.
- Smith, D. (2003). *A framework for understanding the training process leading to elite performance*. Sports Medicine, 33(15), 1103-1126.
- Smith, D., & Norris, S. (2000). *Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 32(3), 684-689.

- Spence, L., Brown, W. J., Pyne, D. B., Nissen, M. D., Sloots, T. P., McCormack, J. G., ... Fricker, P. A. (2007). *Incidence, etiology and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 577-586.
- Street, B., Byrne, C., & Eston, R. (2011). *Glutamine supplementation in recovery from eccentric exercise attenuates strength loss and muscle soreness*. *Journal of Exercise Science and Fitness*, 9(2), 116-122.
- Tsubuku, S., Hatayama, K., Mawatori, K., Smriga, M., & Kimura, T. (2004). *Thirteen week oral toxicity study of L-glutamine in rats*. *International Journal of Toxicology*, 23(2), 107-111.
- Vahid, I., Valiollah, S., & Mehdi, A. (2009). *The effects of physical activity on humoral immune system (IgA, IgG, IgM)*. *Procedia Social and Behavioral Science*, 1, 2718-2721.
- Wallberg, L., Mattson, C. M., Enqvist, J. K., & Ekblom, B. (2011). *Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise*. *European Journal of Applied Physiology*, 111(6), 1081-1088.
- Walsh, N. P., Bishop, N.C., Blackwell, J., Wierzbicki, S. G., & Montague, J. C. (2002). *Salivary IgA response to prolonged exercise in a cold environment in trained cyclists*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(10), 1632-1637.
- Walsh, N. P., Blannin, A. K., Bishop, N. C., Robson, P. J., & Gleeson, M. (2000). *Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise*. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 10(1), 39-50.
- Walsh, N., Gleeson, M., Shepard, R., Woods, J., Bishop, N., Fleshner, M., ... Simon, P. (2011). *Position Statement. Part one: Immune function and exercise*. *Exercise Immunology Review*, 17, 6-63.
- Waskiewicz, Z., Lapcinska, B., Sadowska-Krepa, E., Czuba, M., Kempa, K., Kimsa, E., & Gerasimuk, D. (2012). *Acute metabolic responses to a 24-h ultra-marathon race in male amateur runners*. *European Journal of Applied Physiology*, 112(5), 1679-1688.
- Wells, S. M., Kew, S., Yagoob, P., Wallace, F. A., & Calder, P. C. (1999). *Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages [abstract]*. *The Journal of Nutrition*, 129(11-12), 881-884.
- Wernermann, J. (2008). *Clinical use of glutamine supplementation*. *The Journal of Nutrition*, 138(10), 2040S-2045S.

- Wernermann, J. (2014). *Glutamine supplementation to critically ill patients?* Critical Care, 18 (2), 1-6. Zugriff am 15. Oktober 2014 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056192/pdf/cc13781.pdf>
- Wong, A. W., Magnuson, B. A., Nakagawa, K., & Bursey, R. (2011). Oral subchronic and genotoxicity studies conducted with the amino acid, L-glutamine. Food and chemical toxicology. British Industrial Biological Research Association, 49(9), 2096-2102.
- Wu, G. (1996). *Effects of concanavalin A and phorbol myristate acetate on glutamine metabolism and proliferation of porcine intestinal intraepithelial lymphocytes.* Comparative Biochemistry and Physiology, 114(4), 363-368.
- Wu, G., & Meininger, C.J. (2002). *Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors.* Annual Review of Nutrition, 22, 61-86.
- Zuhl, M. N., Lanphere, K. R., Kravitz, L., Mermier, C. M., Schneider, S., Dokladny, K., & Moseley, P. (2014). *Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression [abstract].* Journal of Applied Physiology, 116(2), 183-191.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: J-förmige Kurve	16
Abbildung 2: Ernährung und die Stresshormonantwort	39
Abbildung 3: Grundstruktur von L-Aminosäuren	45
Abbildung 4: Glutamin - eine proteinogene Aminosäure	45
Abbildung 5: Überblick über den Glutamin, beziehungsweise Glutamat, Metabolismus in der Säugetierzelle	47
Abbildung 6: Plasmaglutaminkonzentrationen während Belastung und Erholung	54
Abbildung 7: Veränderungen der Plasmaglutaminkonzentration mit 55 und 80% VO ₂ max	57
Abbildung 8: Verlauf der Plasmaglutaminkonzentration bei 8 Testpersonen nach oraler Glutaminsupplementierung	66
Abbildung 9: Plasmaglutaminkonzentrationen	76
Abbildung 10: Absolute IgA Konzentration	80
Abbildung 11: Plasmaglutaminkonzentrationen vor, während und nach Belastung	82
Abbildung 12: Muskelglykogenkonzentration in der Regenerationsphase nach intensiver Belastung	93

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche Plasmacortisolkonzentrationen (nmol/l) vor, bei und nach Belastung.....	24
Tabelle 2: Veränderte Serummarker durch belastungsinduzierten Muskelschaden und Entzündung.....	26
Tabelle 3: Veränderungen der durchschnittlichen Plasma CK-Werten nach Belastung.....	55
Tabelle 4: Veränderungen der durchschnittlichen Plasmaglutaminkonzentrationen nach exzentrischer Belastung.....	56
Tabelle 5: Progressive Belastung und Plasmaglutaminkonzentrationen in der Trainingsgruppe.....	58
Tabelle 6: Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer mit Glutaminaufnahme in Gramm.....	65
Tabelle 7: Wirkungen einer exogenen Glutamingabe bei Ausdauerathletinnen und Athleten	71
Tabelle 8: Symptomfreiheit bei Glutamin/Placebo nach einem (Ultra-)Marathon.....	73
Tabelle 9: Wirkung von Glutamin oder Placebo auf das CD4/CD8 Verhältnis nach einer Marathonbelastung.....	74
Tabelle 10: Leukozytenkonzentrationen.....	77
Tabelle 11: Konzentration von Blutglukose und Plasmahormonen.....	78
Tabelle 12: Plasmaglukose und Cortisol bei Glutamin und Placebosupplementierung.....	81
Tabelle 13: Blutwerte.....	85
Tabelle 14: Trainingsprogramm.....	88
Tabelle 15: neutrophile Granulozyten – 3 Messungen.....	89
Tabelle 16: Veränderungen der neutrophilen Granulozyten am Beispiel ROS.....	90
Tabelle 17: Wirkungen einer Glutamingabe auf neutrophile Granulozyten.....	91

8. Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht (z.B. für andere Lehrveranstaltungen), noch von anderen Personen (z.B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.“

Wien, im Dezember 2014

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Olivia Raffelsberger, Bakk.rer.nat

Geburtsdatum: 03.11.1988

Geburtsort: Wels/OÖ

aufgewachsen in: Wels/OÖ

Staatsangehörigkeit: Österreich

Schulische Ausbildung

1995-1999: Volksschule 5 Neustadt/Wels

1999-2007: Wirtschaftskundliches Realgymnasium der Franziskanerinnen in Wels

Universitäre Ausbildung

2008-2012: Bakkalaureatsstudium Sportwissenschaft

seit 2009: Bakkalaureatsstudium Ernährungswissenschaften

seit 2012: Magisterstudium Sportwissenschaft