



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Einfluss von Ibuprofen auf das Immunsystem nach
einer intensiven Ausdauerbelastung“

verfasst von / submitted by

Peer Florian, BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2023 / Vienna 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Sportwissenschaften

Betreut von / Supervisor:

Assoz. Prof. Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner,
Privatdoz.

Zusammenfassung

Hintergrund: Schmerzmittel, wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden im Sportbereich häufig angewendet. Ibuprofen zählt zu diesen Medikamenten und es ist eines der am meisten verkauften weltweit. Die Auswirkung von Ibuprofen auf das Immunsystem, während und nach dem Sport, wurde bisher nur wenig untersucht. Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob die orale Einnahme von Ibuprofen, Einfluss auf das Immunsystem während einer Ausdauerbelastung hat.

Material und Methoden: Die Studie erfolgte unter doppelblinden randomisierten Cross-over Bedingungen. Es fanden 2 Untersuchungen am Laufband bei einer Intensität von 75% VO_{2max} für 45 Minuten mit anschließender Ausbelastung statt. 12 sportliche Männer nahmen 1h vor der Belastung Ibuprofen 400 mg oder das Placebo ein. Blutabnahmen fanden 1h vor der Belastung, direkt nachher, 1h nachher, 3h nachher und 24h nachher statt. Die Blutanalyse umfasste die Anzahl der Leukozyten (WBK), Monozyten (MON), Lymphozyten (LYM) und Granulozyten (GRAN). Die statistische Auswertung wurde mittels ANOVA mit Messwiederholung mit den Bedingungen Zeit und Gruppe durchgeführt.

Resultate: Es gab keinen Interaktionseffekt zwischen Kontroll- und Ibuprofengruppe bei den WBK ($P > 0,05$), GRA ($P > 0,05$), LYM ($P > 0,05$) und MON ($P > 0,05$). Alle Konzentrationen stiegen signifikant im Zeitverlauf. Die WBK von 1h vor der Belastung ($4,61 \pm 0,56 \cdot 10^9/L$) auf direkt nach der Belastung ($6,60 \pm 1,17 \cdot 10^9/L$) ($P < 0,005$). 1h nachher auf ($7,41 \pm 1,54 \cdot 10^9/L$) ($P < 0,005$), nach 3h auf ($9,56 \pm 2,00 \cdot 10^9/L$) ($P < 0,005$). Die GRA von 1h prä ($2,48 \pm 0,27 \cdot 10^9/L$) auf 0h post ($3,43 \pm 0,60 \cdot 10^9/L$) ($P = 0,003$). 1h post ($5,07 \pm 1,87 \cdot 10^9/L$) ($P < 0,005$), 3h post ($6,53 \pm 2,36 \cdot 10^9/L$) ($P < 0,005$). Die LYM von 1h prä ($1,76 \pm 0,31 \cdot 10^9/L$) auf 0h post ($2,73 \pm 0,70 \cdot 10^9/L$) ($P = 0,005$). Die Werte normalisierten sich bei den WBK ($P = 1,0$), GRAN ($P = 0,732$), LYM ($P = 1,0$) und MON ($P = 1,0$) nach 24h post.

Zusammenfassung: Die orale Einnahme von Ibuprofen 400 mg vor einer intensiven Ausbelastung von 45 Minuten, scheint keine Auswirkung auf die Zellzahl der WBK und deren Subpopulationen zu haben. Ob die Dosis und Häufigkeit der Einnahme in Verbindung mit verschiedenen Trainingsprotokollen unterschiedliche Wirkungen zeigen, muss in weiteren Studien ermittelt werden.

Abstract

Background: Pain medications, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are commonly used in the sports field. A variety of drugs can achieve pain delay in athletes, with ibuprofen being one of the most widely sold pain medications worldwide. There is a lack of studies, that investigated the effect of ibuprofen on the immune system during and after sport. The purpose of this study was to determine, if oral ingestion of ibuprofen during an endurance stress, has an impact on the immune system.

Material and Methods: The study was performed under double-blind randomized conditions. There were 2 examinations on a treadmill, at an intensity of 75% $\text{VO}_{2\text{max}}$ for 45 min followed by all out. Twelve athletic men took ibuprofen 400 mg or the placebo 1h before the exercise. Blood draws took place 1h before, immediately after, 1h after, 3h after and 24h after the trial at fixed time points. Blood analysis included the number of leukocytes (WBC), monocytes (MON), lymphocytes (LYM), and granulocytes (GRAN). Statistical analysis was performed by using repeated-measures of ANOVA with time and group conditions.

Results: There was no interaction effect between control and ibuprofen groups on WBC ($P > 0.05$), GRA ($P > 0.05$), LYM ($P > 0.05$), and MON ($P > 0.05$). All concentrations increased significantly over time. WBC from 1h before exercise ($4.61 \pm 0.56 \cdot 10^9/\text{L}$) to immediately after exercise ($6.60 \pm 1.17 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P < 0.005$). 1h after to ($7.41 \pm 1.54 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P < 0.005$), after 3h to ($9.56 \pm 2.00 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P < 0.005$). GRA from pre ($2.48 \pm 0.27 \cdot 10^9/\text{L}$) to 0h post ($3.43 \pm 0.60 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P = 0.003$). 1h post to ($5.07 \pm 1.87 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P < 0.005$), 3h post to ($6.53 \pm 2.36 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P < 0.005$). LYM from 1h pre ($1.76 \pm 0.31 \cdot 10^9/\text{L}$) to 0h post to ($2.73 \pm 0.70 \cdot 10^9/\text{L}$) ($P = 0.005$). Values normalized for WBC ($P = 1.0$), GRA ($P = 0.732$), LYM($P = 1.0$) and MON ($P = 1.0$) at 24h post.

Summary: Oral ingestion of ibuprofen 400 mg prior to 45 minutes of intense exercise does not have an impact on the cell count of the WBC and its subpopulations. Whether the dose and frequency of intake in conjunction with different exercise protocols show different effects, needs to be determined in further studies.

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG.....	II
ABSTRACT.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
VORWORT	XV
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Schmerzmittel im Sport	2
1.1.1 Nichtsteroidale Antirheumatika im Breitensport	2
1.1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika im Spitzensport	3
1.2 Immunsystem	5
1.2.1 Überblick	5
1.2.2 Weiße Blutkörperchen/Leukozyten.....	8
1.2.3 Monozyten/Makrophagen	9
1.2.4 Granulozyten	10
1.2.5 Lymphozyten	12
1.2.6 Immunsystem und Sport	15
1.2.7 Sport, Immunsystem und Ibuprofen	18
1.2.8 Sport, Zytokine und das Immunsystem	19
1.3 Ibuprofen	22
1.3.1 Ibuprofen und deren Wirkungsweise	22
1.3.2 Ibuprofen im Sport; Einnahmegründe versus Gesundheit	25
2 FORSCHUNGSFRAGEN UND HYPOTHESEN	27
3 METHODIK/VORGEHENSWEISE	28
3.1 Studiendesign	28
3.1.1 Studienteilnehmer	29
3.1.2 Einschlusskriterien.....	29
3.1.3 Ausschlusskriterien	30

3.1.4 Pseudonymisierung und Randomisierung	30
3.2 Methodische Durchführung	31
3.2.1 Erstuntersuchung	31
3.2.2 Spirometrie	32
3.2.3 Intervention und Kontrolleinheit	33
3.2.4 Verum und Placeboeinnahme	34
3.3 Probengewinnung und Laborparameter	35
3.3.1 Vorgangsweise der Probeentnahme	35
3.3.2 Probengewinnung	35
3.4 Datenverarbeitung und Auswertung	36
3.4.1 Datenaufzeichnung	36
3.4.2 Statistische Verfahren	36
4 RESULTATE	38
4.1 Probanden	38
4.2 Auswertung	38
4.2.1 Leukozyten	40
4.2.2 Granulozyten	42
4.2.3 Lymphozyten	44
4.2.4 Monozyten	46
5. DISKUSSION	48
6 CONCLUSIO	52
LITERATURVERZEICHNIS	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neutrophile Granulozyten, Mechanismen zur Beseitigung von Mikroorganismen.....	11
Abbildung 2: Zelluläre Elemente und Zusammenspiel von angeborenem mit adaptivem Immunsystem.....	15
Abbildung 3: Prostaglandinsynthese.....	24
Abbildung 4: Metabolismus Ibuprofen R/S.....	25
Abbildung 5: Aufbau Studiendesign.....	29
Abbildung 6: Spirometrieprotokoll.....	33
Abbildung 7: Leukozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo.....	41
Abbildung 8: Granulozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Pacebo:.....	43
Abbildung 9: Lymphozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo.....	45
Abbildung 10: Monozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo.....	47

Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
CD	Cluster of Differentiation
COX – 1	Cyclooxygenase 1
COX – 2	Cyclooxygenase 2
FIFA	Fédération Internationale de Football Association
G – KSF	Granulozyten – Kolonie – stimulierender Faktor
GRAN	Granulozyten
HHC	Hapthistokompatibilitätskomplex
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LYM	Lymphozyten
M – KSF	Monozyten – Kolonie – stimulierender Faktor
MCP – 1	Monozyten chemotaktische Protein
MON	Monozyten
NET	Neutrophile Extrazelluläre Fallen
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
PAMP	Pathogenassoziierte Molekulare Muster
PGE2	Prostaglandin E2
PGH2	Prostaglandin H2
PGI2	Prostacyclin
PLA2	Phospholipase A2
PRR	Pattern Recognition Receptors
TNF	Tumor – Nekrose – Faktor
TxA2	Thromboxan A2
TZR	T-Zell-Rezeptor
VO2 max	maximale Sauerstoffaufnahme
WADA	World Anti Doping Agentur
WBK	Weißer Blutkörperchen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte Darstellung des Immunsystems; Teilsysteme.....	6
Tabelle 2: Zytokine und ihre Wirkmechanismen.....	21
Tabelle 3: Protokolle für Blutentnahme, Ibuprofen und Placeboeinnahme.....	35
Tabelle 4: Deskriptive Daten der Blutparameter für Konzentrationen und Zeitpunkte (Mittelwert $\pm$ SD)....	39

Vorwort

Diese Arbeit befasst sich mit der Auswirkung von Ibuprofen auf das Immunsystem nach einer intensiven Ausdauerbelastung. Die vorliegenden Daten und Recherchen sind Teil einer groß angelegten Studie - „Auswirkung nichtsteroidaler Antirheumatika auf das Darmepithel, Nierenfunktion und Mikrobiom nach einer intensiven Ausdauerbelastung bei gesunden männlichen Sportlern in der Altersgruppe von 18 – 40 Jahren – eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Cross-Over Studie“, aus der unterschiedliche Masterarbeiten entstehen, die sich aber in ihren Zielen und Prioritäten abgrenzen.

In einer weiteren Arbeit wurde die Auswirkung von Ibuprofen auf das Darmepithel unter Ausdauerbelastung untersucht. Marc Schuhmann verfasste die Arbeit - Auswirkung nichtsteroidaler Antirheumatika auf das Darmepithel nach einer intensiven Ausdauerbelastung bei gesunden männlichen Sportlern in der Altersgruppe von 18 - 40 Jahren: eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Cross-Over Studie (Schuhmann, 2022).

Diese Arbeit wird am Zentrum für Sportwissenschaft und Universitätssport der Universität Wien unter der Supervision von Frau Assoz. Prof. Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner, Privatdoz eingereicht und dient der Erlangung des akademischen Grades „Master of Science, M.Sc.“.

Diese Arbeit soll einen Überblick über das menschliche Immunsystem darstellen und wie dieses unter körperlicher Belastung und der Einnahme von Ibuprofen arbeitet. Der Fokus liegt jedoch auf der Auswertung der durchgeführten Studie und deren Ergebnisse mit Interpretation. Die Einleitung gibt lediglich einen Überblick und eine Einführung in verschiedene, zu dieser Arbeit gehörenden Themengebiete.

1 Einleitung

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden aufgrund ihrer entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften bei einer Vielzahl von Krankheiten verwendet. Allein in Amerika sind derzeit über 20 verschiedene Formen von NSAR verfügbar. Aspirin, Diclofenac, Ibuprofen und Paracetamol sind einige der am weitesten verbreiteten und von Ärzt:innen verschriebenen Medikamente. In der Gesellschaft werden sie bei verschiedenen Erkrankungen, vor allem aber bei Problemen im muskuloskeletalen Bereich eingesetzt. Das spiegelt einen möglicherweise sehr hohen Anteil an rheumatischen Erkrankungen in der Bevölkerung wider. Aber auch die Verwendung von NSAR bei nicht rheumatischen Erkrankungen steigt an. Die verschiedenen Medikamente bringen jedoch auch Risiken mit sich. Aufgrund dessen wurden Leitlinien entwickelt, die mögliche unerwünschte Ereignisse mindern sollen. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Schäden am Magen-Darm-Trakt, Nierenfunktionsstörungen und kardiovaskuläre Probleme (Simon, 2013). Die Wirkmechanismen von Ibuprofen sind gut bekannt. Ibuprofen verhindert die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine. Bei diesem Prozess wird unter anderem der Entzündungsprozess verhindert (Dionne & McCullagh 1998). Aber nicht nur im therapeutischen Bereich, sondern auch in sportlicher Hinsicht, wird Ibuprofen häufig verwendet. Im Elite- und Amateursport werden NSAR überwiegend aufgrund der schmerzstillenden und entzündungshemmenden Effekte eingesetzt (Vella et al., 2016).

Wie sich Ibuprofen auf das menschliche Immunsystem auswirkt, ist bis jetzt noch wenig untersucht. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob sich das Immunsystem aufgrund einer oralen Einnahme von Ibuprofen vor einer Ausdauerbelastung signifikant verändert. Nachfolgend wird ein Überblick über die Funktions- und Wirkweisen des Immunsystems, wie auch von Ibuprofen beschrieben.

1.1 Schmerzmittel im Sport

1.1.1 Nichtsteroidale Antirheumatika im Breitensport

Rudgard et al. (2018) beschreiben das derzeitige Wissen über die Pharmakoepidemiologie bei Sportler:innen im Amateurbereich als begrenzt. Die Studienlage beschäftigt sich mehrheitlich mit Elitesportler:innen. Bei der von ihm durchgeführten Onlinebefragung von Amateurclubs, bei der Rad- sowie Laufsportler:innen und Triathlet:innen teilnahmen, wurde der Umgang mit Verletzungen und die Einnahme von NSAR abgefragt. Die Ergebnisse der Auswertungen zeigten eine 84%-ige Verwendung von schmerzstillenden Medikamenten bei Triathlet:innen, 71% bei Läufer:innen und 53% bei Radfahrer:innen. Die Einnahme stand in Verbindung mit einer Verletzung innerhalb der letzten 12 Monate. Von 129 teilnehmenden Sportler:innen war das am meisten verwendete Medikament Ibuprofen (n=48), gefolgt von Aspirin (n=11), Diclofenac (n=7), Naproxen (n=7) und Celecoxib (n=1). Ohne spezifische Angaben über das eingenommene Medikament gaben 18 Amateursportler:innen an. Das Ergebnis zeigte somit eine Verwendung von Medikamenten bei 88 Personen, das entspricht 68%. Von den 68% ließen sich nur 23% über die Wirkung der eingenommenen Medikamente von Ärzt:innen oder Pharmazeutiker:innen beraten. Das Risiko, der Schaden und der Nutzen bei der Verwendung von NSAR, sollte vom Fachpersonal und von Veranstaltenden vor Wettkämpfen klar kommuniziert und beschrieben werden (Rudgard et al., 2018). Gorski et al. (2009) beschreiben ähnliche Ergebnisse bei der Auswertung von Fragebögen nach einem Ironman. Die Auswertung ergab, dass 59,9% der Athlet:innen Medikamente eingenommen haben, wobei 48,5% dies nicht unter ärztlicher Aufsicht taten. Die möglichen Folgen der eingenommenen Medikamente, ausgenommen von Magenbeschwerden, waren den meisten nicht bekannt. Der Hauptgrund für die Einnahme von Analgetika (schmerzstillender Arzneistoffe) bei Amateursportler:innen, liegt bei der Vermeidung von Schmerzen und der Steigerung von Leistungen (Gorski et al., 2009). So beschreiben auch Küster et al. (2013) die Verwendung von Medikamenten bei 49% der Personen, die am Bonn Marathon teilgenommen haben. Nicht von Fachpersonal über die

Wirkung von Analgetika aufgeklärt wurden 54% der Sportler:innen. Das am meisten eingenommene Analgetikum war Diclofenac mit 47%, gefolgt von Ibuprofen mit 43% (Küster et al., 2013). Eine vom Londonmarathon 2016 durchgeführte Studie, deren Daten vor dem Wettkampf erhoben wurden, zeigte eine geplante Einnahme von Arzneistoffen bei Teilnehmenden der Studie von 45.9% (Whatmough et al., 2017).

Die Studienlage zeigt einen hohen Konsum von NSAR trotz veröffentlichter medizinischer Leitlinien, die von der Verwendung von Analgetika abraten (Whatmough et al., 2017). Der Gebrauch und Missbrauch von Schmerzmitteln ist aus der Studienlage gut bekannt. Nicht bekannt ist jedoch, welche Menge bei welchen Schmerzen hilfreich ist und wie die weitere Dosierung und Vorgehensweise bei verschiedenen Problemen von statten gehen sollte. Dieses Fehlen von Struktur herrscht auch im Bereich des Elitesportes (Hainline et al., 2017).

1.1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika im Spitzensport

Im Bereich Spitzensport sollte jede Behandlung von Schmerzen den Leitlinien der guten Medizin folgen. Dabei gilt es multidisziplinär zu arbeiten und den Unterschied zwischen Schmerz und Verletzung zu kennen. Den Verantwortlichen sollte bewusst sein, ob eine Verletzung ohne Schmerz vorhanden ist, oder ob Schmerzen auftreten, die nicht in Verbindung mit der Verletzung stehen. Die Behandlung von Schmerzen und das Behandeln einer Verletzung ist nicht unbedingt identisch (Hainline et al., 2017).

Bei den Fußballweltmeisterschaften 2002 und 2006 wurde in Verbindung mit den Dopingkontrollen eine Erhebung von eingenommenen Schmerzmitteln vorgenommen. NSAR wurden von den männlichen Athleten am häufigsten eingenommen (2002: 46,5%, 2006: 47,7%). Festzustellen war auch ein erheblicher Unterschied zwischen den Nationen. In einer Mannschaft waren 22 von 23 männlichen Spielern mit Medikamenten versorgt worden. Unter den vergebenen Schmerzmitteln war Diclofenac mit 48,2% im Jahr 2002 und 55,2% im Jahr 2006 am stärksten vertreten. Ketoprofen wurde am zweithäufigsten eingenommen (2002: 13,5%, 2006: 8,6%). Die Menge, die an Schmerzmittel eingenommen wurde, stand nicht in Verbindung mit dem Erfolg des Teams. Warum die Athleten Medikamente zu sich

nahmen, war nicht Teil der Erhebung (Tscholl et al., 2008). Huang et al. (2006) konnten anhand von durchgeführten Interviews mit teilnehmenden Athlet:innen der Olympischen Spiele in Atlanta und Sydney feststellen, dass 61% in Atlanta und 54% in Sydney Medikamente eingenommen hatten. NSAR war die am häufigsten verwendete Substanzgruppe (Huang et al., 2006). Obwohl Studien über eine hohe Prävalenz und Nebenwirkungen bei der Einnahme von NSAR berichten, scheint eine Indikation für NSAR auf jegliche Schmerzzustände ausgeweitet worden zu sein. Der Einsatz der Medikamente ist in der Studienlage in Bezug auf den Heilungsprozess, unerwünschter Wirkungen und im Zusammenhang mit der Wirkung auf die Niere, umstritten. Die Schmerzlinderung durch die Medikamente scheint unbestritten zu sein (Tscholl et al., 2008). Es ist dringend notwendig, die Forschung in diesem Bereich zu intensivieren. Die Sportmediziner:innen sollten aufgrund von evidenzbasierten Leitlinien sensibilisiert werden, um den gesundheitlichen Aspekt der Athlet:innen zu gewahren. Da sich aber auch immer mehr Athlet:innen selbst behandeln, sollte auch in diese Richtung aufgeklärt werden (Hainline et al., 2017). Auch das Team rund um Harle et al. (2018) sprechen sich für weitere Studien bei der Sachlage Schmerzmittel und Leistungssport aus. Es konnten aus 70 Studien, deren Einschlusskriterium der Elitesport war, keine Methoden für den gerechten Gebrauch von NSAR im Spitzensport gefunden werden. Eine evidenzbasierte Entscheidung zu treffen ist insofern schwierig, da die Studienlage zwar die Häufigkeit der Einnahme von NSAR beschreibt, nicht aber deren Auswirkung auf die Gesundheit. Studien, die unerwünschte Wirkungen der Medikamente aufzeigten, sind mehrere Jahrzehnte alt und weisen unzuverlässige Methoden, wie zum Beispiel kleine Stichproben und fehlende Kontrollgruppen auf (Harle et al., 2018). Auch die FIFA (Fédération Internationale de Football Association) sieht Handlungsbedarf. Vor allem aufgrund der erschreckenden Zahlen an Missbrauch von NSAR. Bei der Fußball WM 2010 nahmen 60% der männlichen Spieler Schmerzmittel ein, von denen 39% vor jedem Spiel. Auch im Frauen- und Jugendbereich werden bereits NSAR verschrieben und eingenommen. NSAR wurden bei FIFA-Turnieren 72 Stunden vor dem Wettkampf von 21% der unter 20-Jährigen und von

31% der Frauen eingenommen (Tscholl & Dvorak, 2012). Aber nicht nur im Teamsport, sondern auch bei Einzelwettkämpfen wie dem Radsport werden rezeptpflichtige Medikamente verschrieben. Häufigster Grund für dieses Verhalten ist das Vermeiden von Schmerzen im Muskuloskeletalen Bereich (Graf-Baumann, 2013).

1.2 Immunsystem

1.2.1 Überblick

Das menschliche Immunsystem funktioniert in einer sehr komplexen Weise und besteht aus zellulären Komponenten, Proteinen und Organen. Elementar wird es in vier verschiedene Teilsysteme aufgeteilt, deren Zusammenarbeit jedoch sehr gut funktionieren muss. Es wird unterschieden in angeborenes und adaptives Immunsystem. Diese beiden Abwehrsysteme werden wiederum separiert in einen zellulären und einen humoralen Anteil (Tabelle 1). Der zelluläre Weg beschreibt den Prozess, bei dem Fremdstoffe, direkt von den jeweiligen Zellen (z. B. Makrophagen) beseitigt und bekämpft werden. Die humorale Komponente bezieht sich auf die löslichen Substanzen, wie zum Beispiel den Antikörpern, die verglichen mit dem zellulären Abwehrmechanismus, eine andere Aufgabe erfüllen (Huch & Jürgens, 2007).

Tabelle 1: Vereinfachte Darstellung des Immunsystems; Teilsysteme

Immunsystem	Zellulär	Humoral
Angeboren	Monozyten/Makrophagen	Komplementsystem
	Neutrophile Granulozyten	Zytokine
	Natürliche Killerzellen	Lysozym
Adaptiv	T – Zellen	Antikörper
	T – Helferzellen	B – Zellen
	Zytotoxische T – Zellen	Plasmazellen
	T - Gedächtniszellen	

Immunsystem, Teilsysteme (Mensch Körper Krankheit, 2007, S. 270). Die vier Teilsysteme der Abwehr im Überblick. Die verschiedenen Abwehrmechanismen sind auf vielfältige Weise miteinander vernetzt und arbeiten eng miteinander zusammen. Die in der Tabelle dargestellte Trennung der vier Systeme, kommt so in Wirklichkeit nicht vor. (Huch & Jürgens, 2007).

Eli Metchnikoff erkannte im Jahre 1882, dass weiße Blutkörperchen einen Erreger zerstören, der vorher verschlungen wurde. Er widerlegte somit die bis dahin vorherrschende Annahme, dass die WBK die Krankheitserreger unterstützen würden. Metchnikoff identifizierte somit einen Prozess, der Teil der angeborenen Immunität ist (McComb et al., 2019). Das angeborene Immunsystem entwickelte sich aufgrund der sich im Laufe der Evolution ständigen Weiterentwicklung und Anpassung an die Natur (Fearon & Locksley, 1996). Dafür ist ein biologisches System erforderlich, das die für Menschen am nützlichsten Abwehrzellen beibehält und die am wenigsten von Nutzen vorhandenen Zellen beseitigt. Das was übrig bleibt, nennt man angeborene Immunität. Angeboren deshalb, da die Abwehrmechanismen kodiert in der Keimbahn vorliegen und sie laufend von Generation zu Generation mit kleinen Veränderungen weitergegeben werden (Fearon & Locksley, 1996).

Dieses System reagiert sofort auf unwillkommene Eindringlinge und bietet dem Körper einen Schutz, wenn auch nicht immer vollständig. Werden Schadstoffe erkannt, reagiert es zwar sehr schnell, aber unspezifisch auf die Erreger. Dieses System ist mit der Geburt des Menschen vorhanden und aktiv. Um einen vollständigen Schutz zu gewährleisten, hat sich in einer relativ kurzen Zeit, evolutionär gesehen, ein System entwickelt, das anders als das angeborene System, spezifisch auf Erreger reagiert (Fearon & Locksley, 1996). Dieses spezifische Abwehrsystem, das die Fähigkeit besitzt Eindringlinge gezielt zu erkennen und zu beseitigen, ist das adaptive Immunsystem. Die Abläufe dieses Systems beanspruchen zwar mehr Zeit, um auf die Prozesse zu reagieren, jedoch bildet es einen eigens für einen Eindringling passendes Molekül, um diesen zu beseitigen. Bis dieses Molekül jedoch gefunden wird, können einige Tage bis Wochen vergehen. Zudem besitzt es die Fähigkeit, sich Antigene zu merken, um bei selbigen Wiedereindringling schneller antworten zu können. Antigene sind dem Körper fremde oder veränderte Proteinstrukturen, die einen Gegenangriff auslösen – die Immunabwehr (Huch & Jürgens, 2007).

Die Entstehung, Produktion und Ausbildung der Immunzellen findet in verschiedenen Organen des Körpers statt (Fearon & Locksley, 1996). In einem ersten Schritt entwickeln sich alle für die Abwehr relevanten Stammzellen im Knochenmark, die anschließend einen Differenzierungsprozess durchlaufen (Huch & Jürgens, 2007). Bei diesem unterscheidet man zwischen primären und sekundären lymphatischen Organen. Das Knochenmark und der Thymus zählen zu den primären lymphatischen Organen (Fearon & Locksley, 1996). Hier lernen die Zellen, eigene von fremden Antigenen zu unterscheiden (Huch, Jürgens, 2007). Der Prozess und das Erlernen dieser Unterscheidung ist sehr wichtig und zeigt sich bei den B – Lymphozyten (Knochenmark) und T – Lymphozyten (Thymus). Ziel ist die Aussortierung von LYM, die eigene Antigene als fremd kennzeichnen und somit dem eigenen Körper Schaden zufügen würden. Das wird als negative Selektion bezeichnet (Burnet & Fenner, 1949). Anschließend gelangen die Immunzellen über die Blutlaufbahn und die Lymphe in die sekundären lymphatischen Organe (Huch & Jürgens, 2007). Dies

sind unter anderem die Lymphknoten, Milz, Mandeln und lymphatischen Gewebe (Fearon & Locksley, 1996).

Die einzelnen Subpopulationen der Immunzellen werden zu den Leukozyten oder weißen Blutkörperchen zusammengefasst. Einige der Immunzellen, circa 10%, bewegen sich in der Blutlaufbahn und halten ständig Ausschau nach körperfremden Stoffen. Die anderen 90% befinden sich in lymphatischen Organen und erfüllen meist dieselben und andere Aufgaben (Huch & Jürgens, 2007).

Charles Janeway Jr. stellte 1989 erstmals die Kommunikation zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem anhand von Rezeptoren vor - Pattern Recognition Receptors (PRRs) - die bestimmte Muster erkennen. Die PRRs erkennen pathogen – assoziierte Molekulare Muster (PAMPs), was in weiterer Folge zur Aktivierung des adaptiven Immunsystems führt (Kawai & Akira, 2010). Dieser Vorgang ist sehr wichtig für die Beseitigung vieler Erreger. Phagozytische Zellen des angeborenen Systems (Makrophagen, Granulozyten) besitzen die Fähigkeit, fremde Antigene aufzunehmen, zu zerlegen und Teile davon auf ihrer Oberfläche zu präsentieren. Diese Zellen werden antigenpräsentierende Zellen genannt und sind vor allem sogenannte dendritische Zellen (DCs). PRRs spielen bei diesem Prozess eine wichtige Rolle (Banchereau et al., 2011). Die LYM des adaptiven Immunsystems sind darauf ausgebildet, die Antigene, die ihnen präsentiert werden, zu erkennen. Um sicher zu stellen, dass so gut wie jedes dargebotene Antigen von den LYM erkannt wird, werden laufend Proteine mit verschiedenen Variationen zusammengesetzt und verändert (Yatim, & Lakkis, 2015).

1.2.2 Weiße Blutkörperchen/Leukozyten

Weißer Blutkörperchen (WBK) – die Leukozyten – sind die Zellen des menschlichen Immunsystems. Die WBK setzen sich aus verschiedenen Zellen zusammen. All diese beteiligten Zellarten des Immunsystems liegen in einer bestimmten Konzentration im Organismus vor und weisen auf Krankheiten hin, falls diese von definierten Bereichen abweichen. Zu den Hauptbestandteilen der WBK zählen die MON, GRAN und LYM (Yao et al., 2021).

Die Monozyten finden ihren Start im Knochenmark und machen circa 2 – 10% der WBK aus (Yao et al., 2021).

Granulozyten sind durch Differenzierung aus vorher geborenen Stammzellen im Knochenmark hervorgegangen. Die Gruppe der GRA setzt sich aus drei verschiedenen Subtypen - den Neutrophilen, Basophilen und Eosinophilen zusammen. Neutrophile Granulozyten machen 50 – 60% der gesamten Anzahl der WBK aus und sind die am häufigsten vorkommenden Phagozyten im menschlichen Organismus. Der Anteil an Eosinophilen liegt bei 1 – 6% der Gesamtanzahl und die Basophilen sind in ihrem Vorkommen die am wenigsten vorhandenen, mit weniger als 2% (Yao et al., 2021).

Die LYM können in T-Lymphozyten und B-Lymphozyten aufgeteilt werden. Sie machen ungefähr 20 – 30% der WBK aus. Sie haben große medizinische Bedeutung, da Konzentrationsabweichungen mit vielen Krankheiten, wie unter anderem bakteriellen Infektionen und Entzündungen in Verbindung stehen (Yao et al., 2021). Die LYM entwickeln sich als Stammzellen im Knochenmark und werden in weiterer Folge in verschiedenen Organen ausgebildet. Unter anderem im Thymus, in der Milz und den Lymphknoten (Huch & Jürgens, 2007), wo sie ihre vorhandene Diversität und Spezifität während des Prozesses der T-Zell-Rezeptor (TCR) und der B-Zell-Rezeptor Generation gewinnen (Larosa & Orange, 2008).

1.2.3 Monozyten/Makrophagen

Monozyten sind die Vorläufer der Makrophagen (Guilliams et al., 2018). Diese Entdeckung konnte von Van Furth (Van Furth, 1982) und von van Furth und Cohn (Van Furth & Cohn, 1968), mit Beginn der Technik radioaktiver Isotope, Monozyten als Vorläuferzellen der Makrophagen differenzieren. Diese Zellen spielen eine bedeutende Rolle zwischen der Kommunikation von angeborenem und adaptiven Immunsystem (Radzun et al., 2015). Die im Blut zirkulierenden Monozyten reifen, wenn sie im Gewebe angekommen sind, zu den sogenannten Makrophagen heran. Die Makrophagen zählen wie die dendritischen Zellen zu den großen Fresszellen und gehören gemeinsam mit den Monozyten zum mononuklearen Phagozytensystem (Guilliams et al., 2018). Aufgrund der hohen Variationsmöglichkeiten

dieser Zellen bestand lange Zeit keine Klarheit in Hinsicht auf deren funktionellen, aber auch organspezifischen Gegebenheiten. Das Zellsystem der Makrophagen wurde durch seinen Entdecker – Eli Metchnikoff – erstmals aufgrund der Fähigkeit zur Phagozytose definiert. Phagozyten sind Zellen, die den fremden Erreger fressen und so unschädlich machen. Die gefressenen Mikroorganismen werden von den Zellen in deren Inneren durch chemische Prozesse zerstört. Im nächsten Schritt präsentieren sie das Antigen auf ihrer Oberfläche. Diese Vorgangsweise ermöglicht es dem adaptiven Immunsystem den Krankheitserreger zu erkennen (Huch & Jürgens, 2007).

Damit die Zellen des Abwehrsystems fremde Partikel finden und unschädlich machen können – Phagozytose - ist ein Molekül größer als 0,5 µm notwendig. Diese Zelle nennt man Phagosom (Greenberg & Silverstein 1993). Zu den phagozytierenden Zellen gehören die MON, Makrophagen, neutrophile Granulozyten und dendritischen Zellen (Huch & Jürgens, 2007).

Die überlappenden Funktionen der genannten Zellen umfassen weiteres pro-inflammatorische Aktivitäten, den Umbau von Gewebe und sie besitzen unter anderem entzündungshemmende Fähigkeiten (Guilliams, et al., 2018).

1.2.4 Granulozyten

Die GRA erhielten ihren Namen aufgrund der Granula (Körnchen) im Zellinneren. Diese werden im Mikroskop mit der Romanowsky – Färbung sichtbar. Je nach Farbe werden drei wichtige Untergruppen unterschieden - die Neutrophilen, Basophilen und Eosinophilen (Siemińska et al., 2021).

Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten sind die ersten vom angeborenen Immunsystem rekrutierten Zellen, die bei einer Schädigung des Gewebes und/oder Infektion aktiviert werden. Im Blutkreislauf des menschlichen Systems sind sie die dominierende Subpopulation der WBK. Sie bewegen sich in Richtung höherer Konzentrationen, die sie aufgrund extrazellulärer chemischer Gradienten erkennen. Diesen Prozess nennt man Chemotaxis (Petri & Sanz, 2018). Die Beseitigung der Krankheitserreger (Abbildung 1) kann von den Neutrophilen in

der Zelle selbst, aber auch außerhalb derer von statten gehen. Intrazellulär erfolgt eine Phagozytose. Die extrazelluläre Eliminierung erfolgt durch Degranulation - die Freisetzung von antibakteriellen Proteinen - wie dem Lysozym. Außerdem besitzen sie die Fähigkeit, neutrophile extrazelluläre Fallen (NETs) zur Tötung der Mikroorganismen bereitzustellen (Kolaczowska & Kubes, 2013).

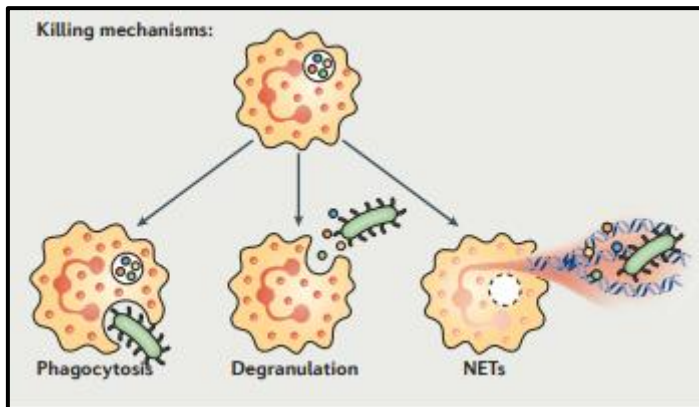


Abbildung 1: Neutrophile Granulozyten, Mechanismen zur Beseitigung von Mikroorganismen

Durch Phagozytose, in dem der Erreger innerhalb der Zelle von reaktiven Sauerstoffspezien zerstört wird. Bei der Degranulation werden antibakterielle Proteine freigesetzt, die den Erreger außerhalb der Zelle beseitigen. Die neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs), töten den Erreger außerhalb der Zelle. (Kolaczowska & Kubes, 2013).

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten wurden Ende des 19. Jahrhunderts von Paul Ehrlich benannt. Seit dieser Zeit konnte die Aktivität eosinophiler Granulozyten unter anderem bei allergischen Reaktionen und parasitären Infektionen festgestellt werden (Klion et al., 2020). Huch & Jürgens (2007) beschreiben zudem eine erhöht vorkommende Konzentration bei Autoimmunkrankheiten (Huch & Jürgens, 2007). Diese Prozesse werden vor allem durch das Zytokin Interleukin- (IL-) 5 reguliert. Wie alle WBK, setzen auch eosinophile Granulozyten Chemokin- und Zytokinrezeptoren frei (Klion et al., 2020). Aufgrund der Zytokine können Zellen miteinander kommunizieren und steuern somit komplexes Zellverhalten (Becher et al., 2016).

Basophile Granulozyten

Paul Ehrlich war auch der Entdecker basophiler Granulozyten im Jahr 1879 (Siracusa et al., 2013). Basophile Granulozyten sind mengenmäßig die kleinste Gruppe der im menschlichen Blut vorkommenden GRA (Siemińska et al., 2021). Bei klinischen, wie experimentellen

Untersuchungen wurde diese Subgruppe der WBK häufig wegen ihres geringen Vorkommens übersehen. Die Granula basophiler Granulozyten weisen jedoch unter anderem Histamin und Heparin auf, deren verringertes Vorkommen bei Patienten mit Tumoren beobachtet wird. Das wiederum geht einher mit einer geringeren Anzahl an basophiler Granulozyten im Blut. Sie tragen zudem bei Zytokin-vermittelten Entzündungen bei (Siracusa et al., 2013).

1.2.5 Lymphozyten

Neben dem angeborenen Immunsystem hat der Mensch Mechanismen entwickelt, die bei der Abwehr von Erregern weiteren Schutz bieten (Larosa & Orange, 2008). Eine wichtige Aufgabe ist es, das Eigene vor dem nicht Eigenen zu schützen. Die LYM spielen dabei eine wichtige Rolle (Alam & Gorska, 2003). Sie gehören zu der Gruppe von weißen Blutkörperchen, die unterschiedliche Funktionen ausüben. Sie differenzieren sich in T-, B- und natürliche Killerzellen. Diese Zellen sind verantwortlich für die Produktion von verschiedenen Antikörpern, Zelltötung von virusinfizierten Zellen, sowie für die Regulation der Immunreaktion (Larosa & Orange, 2008). Die T-Zellen nehmen dabei eine zentrale Rolle beim Zusammenspiel der Immunantwort ein. Sie sind maßgeblich an der Entfernung von intrazellulären Viren und vielen Bakterien beteiligt. Die B-Zellen hingegen produzieren Antikörper, deren Ziel die Beseitigung von extrazellulären Krankheitserregern ist (Alam & Gorska, 2003). Die LYM sind dazu fähig, spezifische Antikörper zu bilden, die zudem ein immunologisches Gedächtnis besitzen. Dieses Gedächtnis ermöglicht eine schnelle Reaktion bei bereits bekannten Antigenen (Larosa & Orange, 2008). Das Antigen wird von T-Zellen über T-Zell-Rezeptoren (TZR) und den Haupthistokompatibilitätskomplex (HHC) erkannt. Um aktiviert zu werden, ist ein zweites Signal, die Bindung von Proteinen notwendig. Makrophagen, dendritische Zellen und aktivierte B-Zellen, können dieses Signal liefern (Balakrishnan & Adams, 1995). Die Interaktion von T- und B-Zellen, dendritischen – und Killerzellen stellt ein wichtiges Verteidigungsnetz dar, dessen Versagen in einer Schwächung der Immunantwort resultiert (Alam & Gorska, 2003).

T – Lymphozyten

Die Ausbildung der T – Lymphozyten im Thymus ist entscheidend für die Erkennung von fremden und eigenen Antigenen (Huch & Jürgens, 2007). Bei diesem Prozess entsteht eine hohe Vielfalt an T-Zellen aufgrund von zufälligen Umstrukturierungen der T-Zell-Rezeptoren. Dieses vielfältige Repertoire dient bei der Beseitigung verschiedenster Krankheitserreger im menschlichen Organismus. Bei den im Thymus entstehenden, vielfältigen Repertoires an TZR, entwickeln sich auch selbstreaktive T-Zellen, die in der Lage sind, körpereigene, nicht pathogene Stoffe zu eliminieren. Vieler dieser T-Zellen werden im Prozess der klonalen Deletion im Thymus beseitigt (Sakaguchi et al., 1995). Die ausgebildeten T-Lymphozyten vermitteln Entzündungen und schütten Zytokine aus, um verschiedene Zellen des Immunsystems zu regulieren (Dong, 2021). Die hauptsächliche Aufgabe besteht darin, verschiedene Antigene zu erkennen und in weiterer Folge zu zerstören. Bei diesem Prozess treten die drei Untergruppen der T-Zellen in Erscheinung. Die T – Helferzellen sind durch das Cluster of Differentiation (CD) 4 Molekül an der Oberfläche bekannt als CD4⁺ Zellen. Sie sind bei antigenpräsentierenden Makrophagen und B-Zellen von großer Bedeutung. Die zytotoxischen T – Zellen, oder CD8⁺ Zellen, sind unter anderem in der Lage, virusinfizierte und tumorartig veränderte Zellen, direkt zu beseitigen. Das T-Zellgedächtnis wird nach einem Erstkontakt mit dem Erreger in Bereitschaft gehalten, um sofort nach Wiedereintritt derselben Pathogene eingreifen zu können (Huch & Jürgens, 2007). Aufgrund der Forschung in diesem Bereich, konnten weitere erkenntnisreiche Informationen gewonnen werden. So sind CD4⁺ T-Zellen sehr heterogen in ihrer Ausschüttung von Zytokinen, was zur weiteren Entdeckung verschiedener T-Helferzellen geführt hat, die eine wichtige Rolle bei der Immunität spielen (Dong, 2021).

B – Lymphozyten

Beim Menschen reifen die B-Zellen im Knochenmark heran. Bei deren Entwicklung entstehen Zellen mit verschiedenen, spezifischen Oberflächenzellmarker und unterschiedlichen Variationen von Immunglobulinen (Ig), den sogenannten Antikörpern (Ak) (Eibel et al., 2014). Die Hauptaufgabe der B – Lymphozyten besteht in der Produktion von Antikörpern – hochselektive Proteine, die wie ein Schlüssel auf ein bestimmtes Antigen

passen. Diese Antikörper werden aufgeteilt in 5 Klassen, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Das Immunglobulin G (IgG), macht in etwa 80% der Antikörper aus und spielt bei bekannten Infektionen eine wichtige Rolle. Weiteres unterscheidet man IgM, IgA, IgE und IgD. Primäre Aufgabe der Antikörper besteht in der Erkennung von Antigenen. Diese Erkennung äußert sich in einer aus B – Lymphozyten entstehenden Vermehrung von Plasmazellen. Diese Binden sich an das Antigen und werden anschließend von den Zellen des Immunsystems erkannt und zerstört (Huch & Jürgens 2007). Damit diese Prozesse funktionieren können, ist ein Zusammenspiel von angeborenem und adaptiven Immunsystem äußerst wichtig (Abbildung 2) (Alam & Gorska, 2003). Studien haben gezeigt, dass Menschen, die 1918 eine Grippepandemie überlebten, trotz vieler Jahrzehnte langer Abwesenheit von Antigenen, auf Grund der B Gedächtniszellen immer noch Antikörper besitzen (Pieper et al., 2013).

Zelluläre Bestandteile des Immunsystems

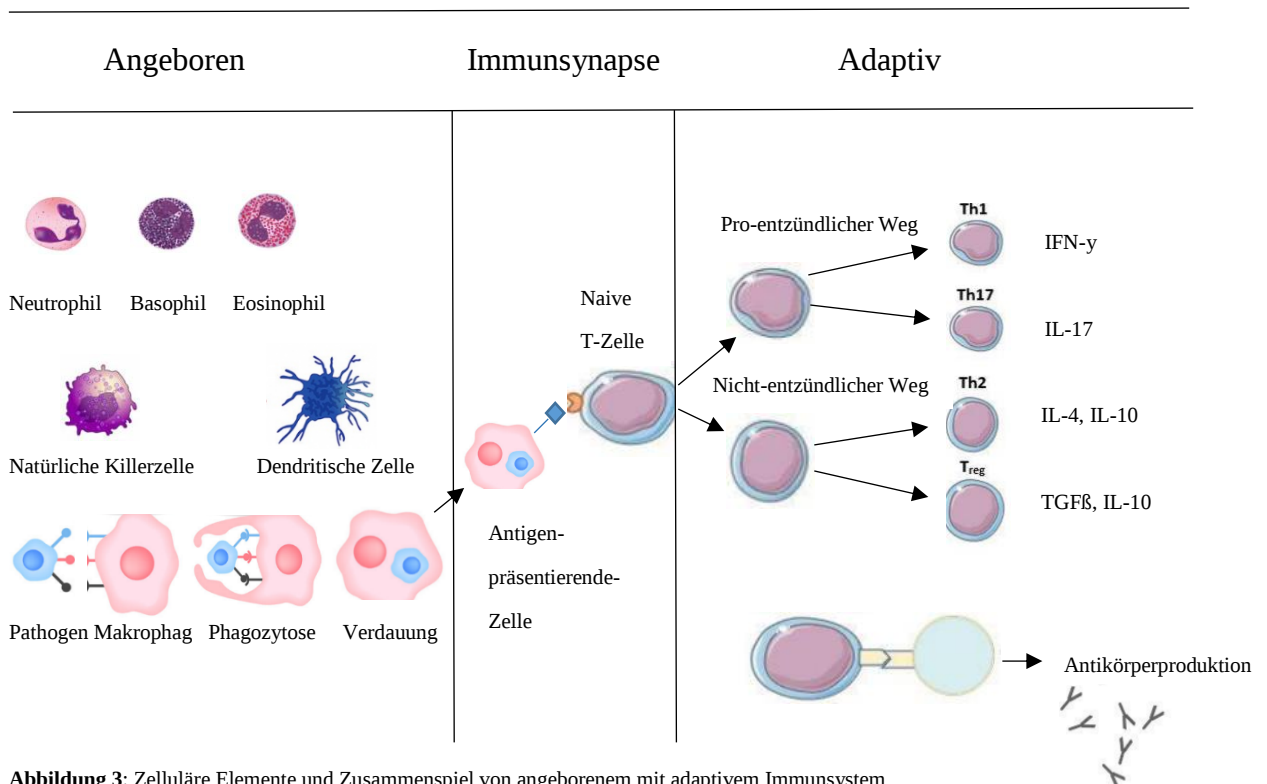


Abbildung 3: Zelluläre Elemente und Zusammenspiel von angeborenem mit adaptivem Immunsystem

Die erste Abwehr gegen Krankheitserreger erfolgt durch das angeborene Immunsystem. Das adaptive Immunsystem bietet einen Schutz der länger anhält und spezifisch ist.

Quelle: Bline & Hall, 2021

1.2.6 Immunsystem und Sport

Bereits eine einzige Trainingseinheit resultiert in einer Veränderung der Leukozytenkonzentration. Alle Subpopulationen der WBK zeigen die Tendenz, Anzahl und Konzentration während einer physischen Belastung zu erhöhen. Dieses Phänomen wird auf den hervorgerufenen hämodynamischen Stress und/oder Katecholamine zurückgeführt (Walsh et al., 2011). Ob der hervorgerufene Stress eine Stimulierung oder Hemmung des Immunsystems zur Folge hat, hängt unter anderem von der Dauer des einwirkenden Stresses, den Hormonkonzentrationen und der Verteilung der Immunzellen aufgrund des sportinduzierten Stresses ab. Physische Bewegung, Sport und Training rufen Stress im Organismus des Menschen hervor. Dies stimuliert verschiedene Stresszellen, die direkten Einfluss und damit eine Veränderung der Immunfunktion bewirken können. Zu gesundheitlichen Vorteilen führt möglicherweise regelmäßiger und moderater Sport.

Extremer, harter und zu oft ausgeführter Sport, kann zu Hemmungen im Immunsystem führen und somit der Gesundheit abträglich sein (Hackney & Constantini, 2020).

In welchem Ausmaß sich Sport auf das Immunsystem auswirkt, hängt überwiegend von der Dauer und Intensität ab. So konnte nachgewiesen werden, dass moderate und intensive Einheiten, die weniger als eine Stunde andauerten, mit einer erhöhten Aktivität von Makrophagen einhergeht. Zusammen mit dieser Aktivität erhöhten sich Zytokine, Immunglobuline, neutrophile Granulozyten, NK – Zellen, B – Zellen und zytotoxische T – Zellen. Bevorzugt werden Natürliche Killerzellen und CD8+ T – Lymphozyten mobilisiert. Hormone, die Immunzellen unterdrücken können, wie proinflammatorische Zytokine, weisen auf keine erhöhte Konzentration nach kurzen Belastungen hin. Es konnte festgestellt werden, dass sich nach mehreren Trainings über Wochen, das Auftreten von Immunzellen vermehrte und somit die Immunabwehr stärken und Entzündungen verringern konnten. Ein weiterer Aspekt stellt ein erhöhter IL-6 Wert dar, der unter anderem eine entzündungshemmende Wirkung hat und auf moderate körperliche Belastung zurückgeführt wurde (Larrabee, 1902 & Mackinnon et al., 1987).

Durch Bewegung und Sport wird eine Vielzahl von Stresshormonen ausgeschüttet. Hormone, die am meisten mit einer Veränderung des Immunsystems in Verbindung gebracht werden, sind Katecholamine, Cortisol und Wachstumshormone. Es scheint unter anderem die Intensität des Trainings für die Ausschüttung der Stresshormone verantwortlich zu sein. So steigen Adrenalin und Noradrenalin exponentiell mit steigender Intensität an, wohingegen Cortisolkonzentrationen erst ab einer Intensität von mehr als 60% der VO_{2max} zu steigen scheinen. Es wurde nachgewiesen, dass Katecholamine die Anzahl der WBK, GRA und LYM in Abhängigkeit der Trainingsintensität beeinflussen. Dabei wurde festgestellt, dass Katecholamine während einer Belastung die Anzahl der LYM, nicht jedoch der GRA beeinflussen. Cortisol hingegen scheint eine etwas verzögerte Wirkung auf die Zellen des Immunsystems zu haben. Studien deuten darauf hin, dass die Reaktion des Immunsystems aufgrund von Stresshormonen eine größere Bedeutung bei hochintensiven Belastungen spielt (Langenfeld et al., 1987). Verschiedene Biomarker im Immunsystem

weisen noch Stunden bis Tage nach einer intensiven Ausdauerinheit veränderte Werte auf (Peake et al., 1985).

Peake et al. (2002) beschreiben eine anhaltende, gesteigerte Immunfunktion in der Phase nach der Belastung. Vor allem die Zahl der Neutrophilen steigt bis zu 6 Stunden nach der Belastung. Die steigende Zahl der Immunzellen kommt vor allem bei einer Dauer vor, die mehr als 2 Stunden durchgeführt werden. Die Anzahl der Neutrophilen steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Vorkommenden, erhöhten Cortisolspiegel im Blutplasma nach einer Trainingseinheit. Die Neutrophilenkonzentration scheint sich bis maximal 24 Stunden nachher wieder zu normalisieren. Auch die Monozyten scheinen nach einer Belastung zu steigen, kehren normalerweise aber in kurzer Zeit wieder auf den Ausgangswert zurück (Peake et al., 2002).

Die Lymphozytenkonzentration nimmt nach einer Belastung sehr schnell ab. Die Anzahl der LYM sinkt im Normalfall innerhalb von 30 Minuten unter den Ausgangswert. Manchmal erreicht diese induzierte Lymphopenie Werte, die klinische Relevanz haben. Die Lymphozyten nähern sich 4 – 6 Stunden nach Belastung jedoch wieder den individuellen Normalwerten an. Bei langen und intensiven Einheiten kann dieser Prozess, der Anstieg der Lymphozytenanzahl auf den Ausgangswert, bis zu 7 Tage dauern. Die Beteiligung der natürlichen Killerzellen stellen den größten Teil der Lymphozytose dar (Peake et al., 2002).

Peake et al. (2005) beschreiben eine der Hauptaufgaben von Monozyten als die Reparatur von geschädigter Muskulatur nach einem Training. Die Monozyten treten bei Bedarf aus der Blutbahn aus und differenzieren zu Makrophagen (Peake et al., 2005).

Intensiver Sport und Immunsystem, ein Gesundheitsrisiko?

Mehrere Studien beschreiben eine erhöhte Komplikation und mehr auftretende Störungen des Immunsystems bei langanhaltenden und intensiven körperlichen Belastungen im Vergleich zu moderaten Tätigkeiten, die weniger als eine Stunde benötigen und die Intensität von 60% der VO_{2max} nicht übersteigen (Nieman, 1997). Das bestätigt eine Studie von Svendsen et al. (2015), die Skilangläufer begleiteten. Die Hälfte der Athlet:innen gab an, während der Wettbewerbe und/oder kurz nachher erkrankt worden zu sein. Zudem konnte 6

Wochen nach dem Wettkampf eine signifikant verschlechterte Leistung festgestellt werden (Svendsen et al., 2015). Nieman & Wentz (2018) beschreiben ein vergleichbares Ergebnis. Untersucht wurden Marathonläufer:innen und deren Gesundheitsverlauf 2 Monate vor dem Wettkampf. Dabei gaben 40% einen Krankheitsverlauf während dieser Periode an. Bei jenen, die mehr als 96 km pro Woche liefen, war die Wahrscheinlichkeit sogar doppelt so hoch zu erkranken, als bei jenen, die weniger als 32 km pro Woche liefen (Konig, 2000). Rama et al. (2012) beschreiben eine höhere Infektionsanfälligkeit bei Elitesportler:innen im Schwimmsport. Dabei beschreiben sie eine negative Auswirkung von Trainingszeiträumen, in denen intensiv und lange trainiert wird. Diese Perioden gingen einher mit einer verminderten Zahl der Untergruppen von Natürlichen Killerzellen. Dies könnte mit dem erhöhten Auftreten von Atemwegsbeschwerden zusammenhängen (Rama et al., 2012). Studien, die intensive Belastungen und das Risiko zu erkranken untersuchen, beschränken sich bisher auf ausgewählte Sportarten und Athlet:innen. Diese lassen darauf schließen, dass hohe Belastungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergehen krank zu werden, im Vergleich zu Freizeitsporttreibenden. Es existieren jedoch nicht ausreichend Daten, die die Abhängigkeit der Belastung zum Krankheitsrisiko bestätigen. Dies erfordert noch weitere Studien. Zudem müssen Faktoren wie psychischer Stress, verschiedene Zeitzonen und Umweltbedingungen mit einbezogen werden. (Schwellnus et al., 2016).

1.2.7 Sport, Immunsystem und Ibuprofen

Bei Vingren et al. (2022) wird ein Anstieg der WBK und all deren Subgruppen, sowie ein Anstieg vieler Zytokine aufgrund von Sport angegeben. Wird den männlichen Sportlern vor dem Wettkampf Ibuprofen verabreicht, ergeben sich keine signifikanten Veränderungen im Immunsystem, verglichen mit einem Placebo. Ibuprofen verändert die Reaktion des Immunsystems nicht aufgrund einer Belastung in Form eines Radwettkampfes, der $6,67 \pm 1,25$ h andauerte. Das Ergebnis dieser Studie zeigte einen Anstieg von IL-10 bei beiden Gruppen. Der Anstieg bei der Gruppe Ibuprofen war jedoch statistisch signifikant niedriger. Der direkt nach dem Rennen gemessene Wert IL-10, zeigte einen Anstieg von 270% (Placebo) und 82% (Ibuprofen) (Vingren et al., 2022). IL-10 wird als wichtiger

entzündungshemmender Faktor beschrieben, der an Wundheilung, Krebs, Autoimmunantworten und der Homöostase beteiligt ist und große Bedeutung hat. Es hat den Anschein, dass die hemmende Wirkung von IL-10 den größten Einfluss auf die Makrophagen hat. Ibuprofen hemmt dabei die Transkription von Zytokinen (Fiorentino et al., 1991).

Obwohl die Wirkung von Ibuprofen auf der Hemmung der Cyclooxygenase-Enzyme (COX)-1 und COX-2 beruht, konnte bei einem hochintensiven Ausdauertraining keine signifikante Veränderung bei IL-6 festgestellt werden. Daraus abgeleitet wurde eine Reduktion des infolge eines Entzündungsprozesses in Makrophagen produzierten IL-6 vermutet (Hunschede et al., 2018).

1.2.8 Sport, Zytokine und das Immunsystem

Zytokine sind vom menschlichen Organismus produzierte Moleküle, deren Aufgabe es ist, Entzündungen und Immunreaktionen zu regulieren (Tabelle 2). Verschiedene Traumata, wie verletztes Gewebe, fördern die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Dieser Vorgang wird in der Studie von Suzuki et al. (2003) mit einer vermehrten Produktion von Neutrophilen in Verbindung gebracht. Obwohl inflammatorische Zytokine wie Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α), Interleukin-1 beta (IL-1 β) und IL-6 als Hauptauslöser für Entzündungsreaktionen bekannt sind, sind sie ein vorangegangener Reiz für den Anstieg von Neutrophilen und Monozyten (Suzuki et al., 2003).

Sowohl proinflammatorische als auch entzündungshemmende Zytokine werden durch erschöpfende Tätigkeiten ausgeschüttet. Zu den entzündungshemmenden Zytokinen zählen unter anderem IL-6, IL-10, und IL-1ra (Interleukin- 1 Rezeptor Antagonist). IL-1, TNF α , IL-8 und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-KSF) zählen zu den proinflammatorischen Zytokinen (Peake et al., 2002). Suwa et al. (2000) und Yamada et al. (2002) beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung von IL-6, IL-8 und dem G-KSF mit der Freisetzung von Neutrophilen (Suwa et al., 2000 & Yamada et al., 2002). Der Zusammenhang von IL-6 und G-KSF ist untersucht und bekannt. Zudem konnte die Wirkung einer trainingsinduzierten Belastung auf das Monozyten chemotaktische Protein 1

(MCP-1) das erste Mal nachgewiesen werden. Dieses Protein verursacht eine Aktivierung von Monozyten und deren anschließendes Eindringen in entzündliches Gewebe. Es kann also behauptet werden, dass Zytokine eine bedeutende Rolle bei der Mobilisierung von Neutrophilen spielen, wobei Cortisol in geringerem Maße auch beteiligt ist (Suzuki et al., 2003). IL-6, IL-8, G-KSF, Monozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor (M-KSF) und MCP-1 besitzen die Fähigkeit, neutrophile Granulozyten und MON aus dem Knochenmark zu stimulieren. Die Beweise für eine systemische Freisetzung von Zytokinen nach einer Belastung sind aufgrund der Menge und unterschiedlichen Zellen die Zytokine produzieren, un schlüssig. Eine Ausnahme könnte das IL-6 darstellen, das aufgrund arbeitender Muskulatur produziert wird (Pedersen et al., 2001).

Tabelle 2: Zytokine und ihre Wirkmechanismen

Zytokin	Produzierende Quelle	Wirkung
IL-1	Monozyten/Makrophagen	Fieber, T-Zell-Aktivierung, Makrophagenaktivierung
IL-2	T-Zellen	Wachstum von T-Zellen
IL-4	T-Zellen	B-Zell Aktivierung, Hemmt TH1-Zellen
IL-5	T-Zellen, Mastzellen	Wachstum und Differenzierung von eosinophilen Zellen
IL-6	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen	Wachstum und Differenzierung von T- und B-Zellen, Fieber, Produktion von Proteinen –akute Phase
IL-8	Monozyten/Makrophagen	Stärkster Chemotaxis-Faktor für Granulozyten
IL-10	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen	Entzündungshemmend, B-Zell-Stimuliert
IL-12	Monozyten/Makrophagen, B-Zellen	Aktiviert NK-Zellen, induziert Differenzierung von CD4-T-Zellen zu T _H 1-Zellen
IL-13	T-Zellen	Wachstum von B-Zellen, hemmt T _H 1-Zellen und inflammatorischer Zytokine durch Makrophagen
IFN (Interferon)- γ	T-Zellen, NK-Zellen	Aktivierung von Makrophagen, hemmt T _H 2-Zellen
GM – KSF (Granulozyten/Makrophagen – Kolonie – stimulierender Faktor)	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen	Stimulation der Vorläuferzellen, vor allem dendritischer Zellen
M-KSF (Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)	Monozyten/Makrophagen	Stimulation/Wachstum/Differenzierung Vorläuferzellen
TNF (Tumornekrosefaktor) α	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen	Lokale Entzündung

Quelle: Gerl (2009)

1.3 Ibuprofen

1.3.1 Ibuprofen und deren Wirkungsweise

Ibuprofen ist ein NSAR, das Entzündungen, Schmerzen und Fieber senkt. Es wird meistens oral, in Form von Tabletten und Kapseln eingenommen. Der primäre Wirkmechanismus ist die Hemmung von COX-1 und COX-2. Die Cyclooxygenase bewerkstelligt einen Prozess, bei dem Arachidonsäure (ungesättigte Fettsäure) zu Prostaglandin umgewandelt wird (Abbildung 3). Ibuprofen dämpft diesen Prozess und somit die Entzündungsreaktion (Dionne & McCullagh, 1998). Obwohl der Arzneistoff durch die orale Einnahme des Medikamentes fast vollständig in die Blutlaufbahn aufgenommen wird, variiert die Geschwindigkeit der Auflösung je nach Menge und Form der Verwedung. Eine Dosis von 400 mg benötigt ungefähr 45 Minuten bis es zu einer spürbaren Linderung der Schmerzen kommt. Für Personen, die eine schnelle Wirkung des Analgetikums benötigen, ist diese Zeitdauer nicht von Vorteil. Um dieses Problem zu lösen, muss die Medikamenteinnahme häufiger und in höherer Dosis erfolgen, was aber wiederum zu Nebeneffekten führen kann. (Dionne & McCullagh, 1998). Die Nebenwirkungen von Ibuprofen reichen von Gastritis, über Dyspepsie (Reflux), gastrointestinale Beschwerden bis zu Sodbrennen. Das Auftreten dieser Effekte ist meist dosisabhängig. Die Prostaglandine, die in der Niere produziert werden, haben einen großen Einfluss auf die Regulation des Blutdruckes. Ibuprofen kann über die Hemmung der Prostaglandinausschüttung zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Das Auftreten von Bronchospasmen wäre eine weitere Nebenwirkung (Manrique & Martinez F 2007). Kleinere Mengen von Ibuprofen (800 – 1200 mg/Tag), die in vielen Ländern frei erhältlich sind, sind sehr gut untersucht und sicher in der Anwendung. Die über diese Menge hinausgehende Dosis pro Tag (1800 – 2400 mg/Tag), wird bei schwerwiegenderen Schmerzen verabreicht und sollte unter Beobachtung erfolgen, um Komplikationen zu vermeiden. Die vorgegebene, rezeptfrei erhältliche Dosis von Ibuprofen liegt bei 1200 mg/Tag. Höhere Mengen erhöhen die oben genannten Nebenwirkungen und sind daher rezeptpflichtig (Michels et al., 2011). Viele Studien zeigen jedoch, dass bei der Einnahme

von Ibuprofen ein geringeres Risiko besteht, an dessen Nebeneffekten zu leiden, verglichen mit anderen NSAR, wie zum Beispiel Diclofenac (Rainsford, 2009).

Ibuprofen (R/S) ist die am häufigsten verwendete und sowohl frei verkäuflich, als auch rezeptpflichtig verkaufte Form von Ibuprofen (Rainsford, 2009). Nur das S-Enantiomer und nicht das R-Enantiomer besitzt die Fähigkeit, COX zu hemmen. R-Ibuprofen wird im Lipidstoffwechsel metabolisiert, wohingegen S-Ibuprofen in diesem Prozess keine Rolle zu spielen scheint und daher als metabolisch „sauberer“ angesehen wird. Eine Tablette Ibuprofen (R/S) beinhaltet also zwei verschiedene pharmakologische Formen mit unterschiedlichen Eigenschaften (Evans, 2001). Nach der oralen Einnahme werden rund 40 – 60% des R-Anteils in S-Ibuprofen umgewandelt. Bei diesem Vorgang wird R-Ibuprofen zusammen mit endogenen Fettsäuren in Triglyceride eingebaut, was zu einer metabolischen Inversion führt, bei der die S-Form entsteht (Rainsford et al., 2009). Den ersten Schritt stellt die Aktivierung von R-Ibuprofen in Anwesenheit von Coenzym A (CoA), Adenosintriphosphat (ATP) und Magnesium (Mg^{2+}) dar. In weiteren chemischen Prozessen entsteht R-Ibuprofen-CoA. Dieses wird in weiterer Folge zu S-Ibuprofen-CoA epimerisiert (Konfigurationsumkehr) (Abbildung 4) (Gliszczyńska & Sánchez-López, 2021). Dieser Prozess findet im Verdauungstrakt und in der Leber statt (Rainsford et al., 2009). Da diese Umwandlung jedoch nicht sofort von statten geht, sondern Zeit benötigt, bis ein spürbarer Effekt eintritt, ist der Einsatz von Ibuprofen (R/S) bei Personen mit akuten Schmerzen zu bedenken. So konnte nachgewiesen werden, dass 200 mg Ibuprofen, die eine reine Form der S-Struktur beinhaltete, einen besseren, oder zumindest gleichwertigen Effekt erzielte, wie Ibuprofen (R/S) 400 mg, bei der Linderung von Zahnschmerzen. In verschiedenen Testreihen im Jahre 1992 und 1996, konnte Evans potentielle Vorteile des S-Enantiomer gegenüber dem R-Enantiomer feststellen. Dazu zählten eine geringere Stoffwechselbelastung, geringere Wahrscheinlichkeit pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Vermeidung von Lipidmetabolismus und der pharmakokinetischen Variabilität, die aus der metabolischen Inversion von R(-)-Ibuprofen

entsteht und die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, die sich aus den COX-unabhängigen Wirkungen von von R(-)-Ibuprofen ergeben (Evans, 2001).

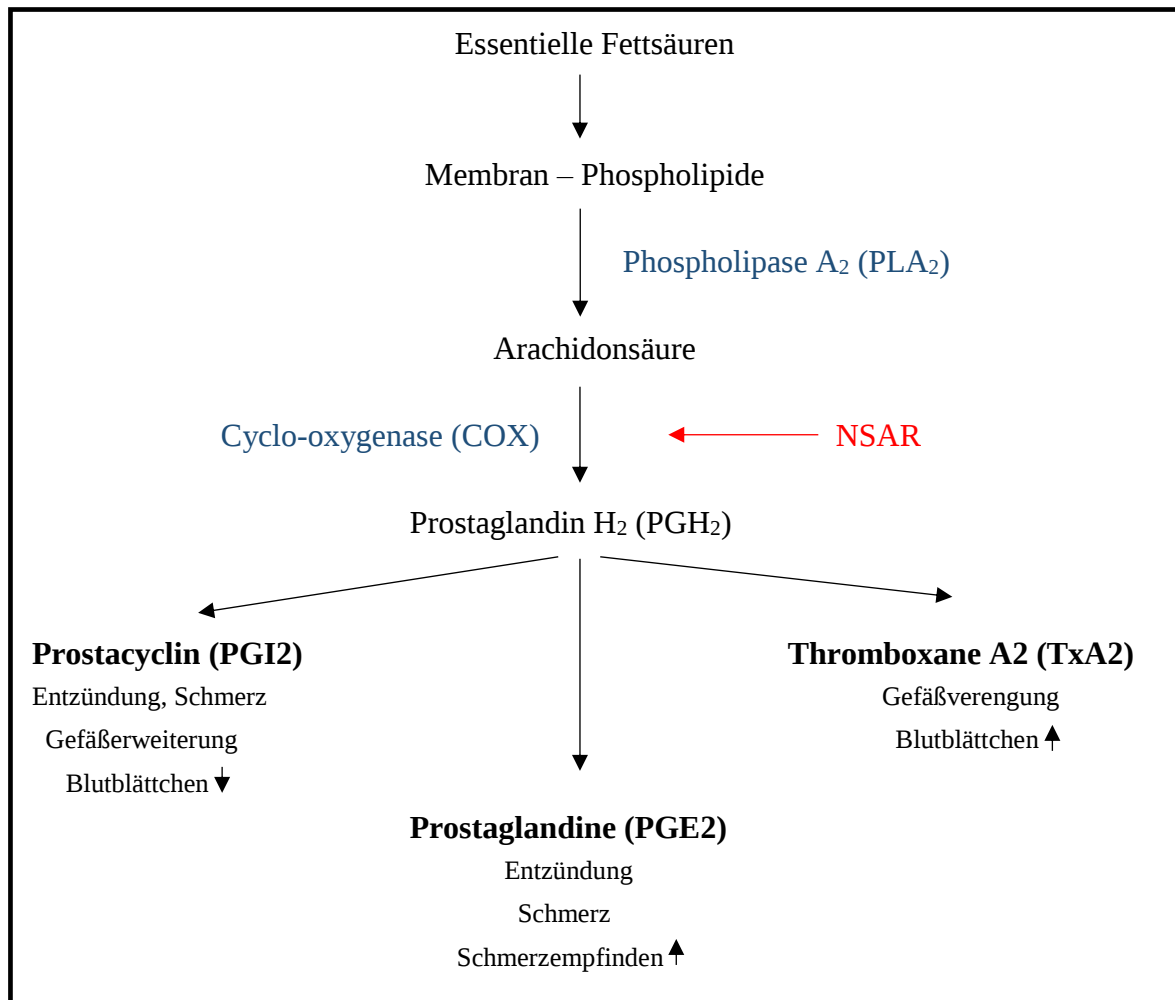


Abbildung 7: Prostaglandinsynthese

Phospholipide werden durch das Enzym Phospholipase A₂ (PLA₂) aus der Membran freigesetzt und zur Arachidonsäure synthetisiert. Die Isoformen (COX1) und (COX2) wandeln die Arachidonsäure in das Prostaglandin H₂ (PGH₂) um. Dieser Prozess kann aufgrund von NSAR unterbunden werden. Die aus PGH₂ synthetisierten Prostaglandine sind Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan A₂ (TxA₂) (T.E.Peck & S.A.Hill.Pharmacology for Anesthesia and intensive Care 2014 (4th edition). Cambridge University Press.

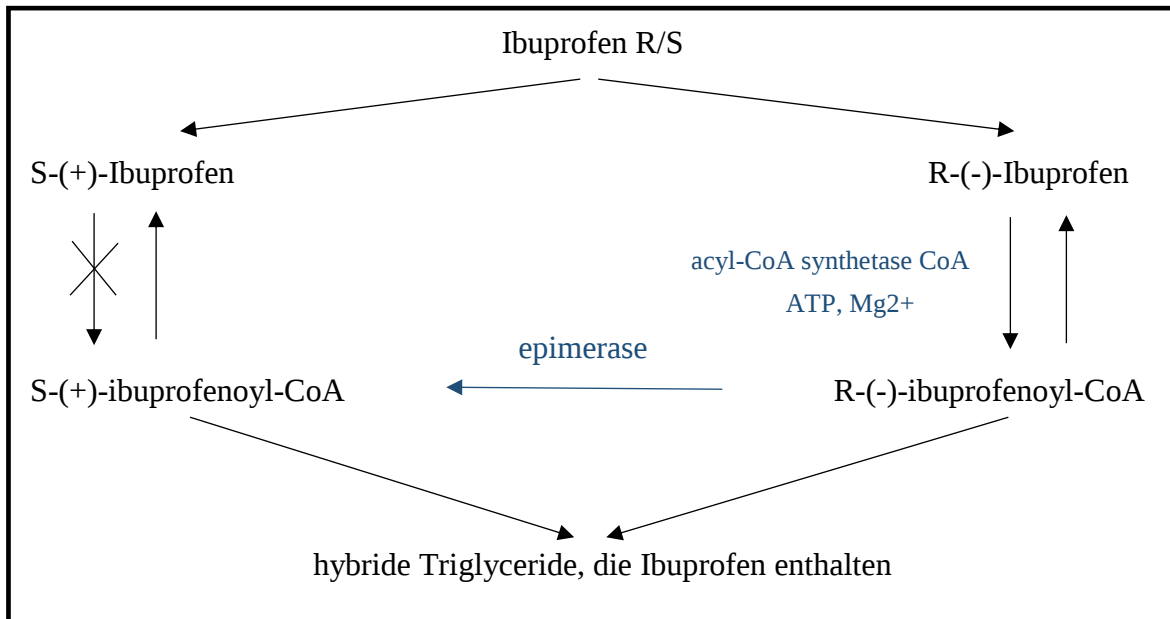


Abbildung 9: Metabolismus Ibuprofen R/S

Metabolische Umwandlung von R(-)-Ibuprofen in S-(+)-Ibuprofen (Gliszczyńska & Sánchez-López, 2021).

1.3.2 Ibuprofen im Sport; Einnahmegründe versus Gesundheit

Körperliches Training hat oft das Ziel, die individuelle Kraft und Leistung zu steigern. Damit sich die Muskulatur entwickeln und anpassen kann, ist ein Entzündungsprozess notwendig. Dieser Prozess ist ein normaler Vorgang in der Physiologie des menschlichen Körpers und kann aufgrund von physischer Belastung auftreten. Fällt die Entzündung jedoch sehr stark aus, kann sich das negativ auf die Dauer der Muskelerholung auswirken. Bei sehr harten und/oder ungewohnten Trainingseinheiten, steigt die Gefahr einer erhöhten Entzündung. Um diesen Vorgang zu unterbinden, versucht man sich Strategien zu überlegen, die den Erholungsprozess beschleunigen und die Entzündungen dämpfen. Der Einsatz von NSAR zählt heutzutage zu den gängigen Methoden, um einen trainingsinduzierten Entzündungsprozess im Muskel zu dämpfen (Vella et al., 2016). Viele dieser eingesetzten Medikamente sind frei verkäufliche Analgetika - entzündungshemmende Medikamente, dessen Einnahme in einer Anhebung der Schmerztoleranz und in einer Reduzierung der Schmerzen resultiert. Diese Effekte ermöglichten männliche Radfahrern eine bessere Ausdauerleistung zu erzielen (Foster et al., 2013). Wie die Verantwortlichen mit dem Gebrauch und Missbrauch von Analgetika im Sport umgehen sollten, ist seit vielen Jahren

Gegenstand von Diskussionen. Häufig verwendete Analgetika wie NSAR, Paracetamol, Lokalanästhetika und manch schwache Opioide wie Tramadol oder Codein sind laut World Anti Doping Agentur (WADA) nicht verboten. Narkotika und Cannabioide sind nur im Wettkampf verboten (Vernec et al., 2017 & Rudgard et al., 2018). Eine klare Grenze existiert nicht. Die Gesundheit der Athlet:innen sollte jedoch Priorität haben. Infolge dessen obliegt es den Entscheidungsträger:innen, in deren Sinne zu handeln. Leider wird einem die Bereitschaft für solch ein Verhalten und die damit verbundene Risikobereitschaft sehr hoch angerechnet. Mediziner:innen könnten dieses Risiko als geeignet erachten, damit Athlet:innen ihre sportlichen Ziele erreichen. Die Interessensgruppen aus verschiedenen Sportarten sind der Überzeugung, dass die Verabreichung solcher Medikamente unter der Obhut der Ärzt:innen bleiben sollte. Das Allgemeinwohl der Sporttreibenden sollte aber als Priorität angesehen werden (Vernec et al., 2017).

2 Forschungsfragen und Hypothesen

Die Studienlage über den Zusammenhang von Ausdauerbelastungen und der Einnahme von Schmerzmitteln ist bis jetzt wenig bis gar nicht untersucht worden. Obwohl bekannt ist, dass schmerzverringende Substanzen sehr häufig im Amateur- wie auch im Elitesport eingesetzt werden, ist man sich lediglich über die schmerzstillenden Effekte der Medikamente einig. Deren darüber hinausgehende Auswirkungen auf das menschliche System sind jedoch im Kontext mit Sport nur wenig untersucht. Die konkreten gesundheitlichen Folgen für die Sporttreibenden, rückt meist in den Hintergrund des Interesses, wenn die Leistungen stets erfolgreich sind. Bedenklich ist zudem die Selbstmedikation von Sporttreibenden, die nicht unter professioneller Aufsicht stehen. Da Ibuprofen mit einer Beeinflussung des Magen-Darmtrakts in Zusammenhang steht und es während einer sportlichen Belastung sowohl zu einer Veränderung des Immunsystems als auch der intestinalen Barriere kommt, befasst sich diese Arbeit mit der Auswirkung von Ibuprofen auf das menschliche Immunsystem während einer intensiven Ausdauerbelastung.

In einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie wurde untersucht, ob sich die einmalige Einnahme von 400 mg Ibuprofen vor einer Belastungseinheit, auf das Immunsystem auswirkt. Anhand der Anzahl an gemessenen WBK, GRA, LYM und MON, sollen vermeindliche Auffälligkeiten festgestellt werden.

Daraus ergibt sich folgende Forschungsfrage:

Wirken sich 400 mg Ibuprofen, 1 Stunde vor einer intensiven Ausdauerbelastung auf die Konzentration der Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und somit auf das Immunsystem aus?

H0: Die orale Einnahme von Ibuprofen verändert die Antwort des Immunsystems nach einer intensiven Ausdauerbelastung nicht.

H1: Das Immunsystem reagiert mit einer Veränderung nach der Einnahme von Ibuprofen mit anschließender intensiver Ausdauerbelastung.

3 Methodik/Vorgehensweise

3.1 Studiendesign

Für diese Studie wurden 3 Testungen mit Blutabnahme in Form einer prospektiven, randomisierten doppelblinden Untersuchung durchgeführt, die alle am Institut für Sportwissenschaft der Universität Wien stattgefunden haben. Der erste Termin bestand aus einer Sporttauglichkeitsuntersuchung. Weiters wurden die Daten Alter, Größe, Gewicht und Trainingshistorie gemessen bzw. erhoben. Bei der darauffolgenden ersten Testung, handelte es sich um eine völlige Ausbelastung unter Verwendung einer Spirometrie – ein Analysegerät der Atemgase (MetaLyzer 3B-R3, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) - am Laufband. Zweck dieser Testung lag darin, physiologische Parameter zu ermitteln, die für die darauffolgenden 2 Testungen von Bedeutung waren. Zwischen Eingangstestung und den nachfolgenden Belastungen, wurde eine Pause von mindestens einer Woche eingehalten. Die ermittelten Werte der durchgeführten Spirometrie, unter anderem VO_{2max} (maximale Sauerstoffaufnahme) und die 75%-ige VO_{2max} , waren notwendig, um die 2 Belastungsinterventionen, die in randomisierter Reihenfolge stattfanden, erfolgreich durchführen zu können. Männer im Alter von 18 – 40 Jahren, die einen sportlichen Hintergrund aufweisen konnten, durchliefen folgende 2 Konditionen:

1. Placebo (ø 8mm, Winthrop Arzneimittel GmbH)
2. Ibuprofen (Ibumentin Forte, 400mg, Takeda Austria GmbH)

Die zwei Einheiten wurden mit demselben Belastungsprotokoll durchgeführt (Abbildung 5). Jeweils eine Stunde vor der Belastung wurde in der Kontrolleinheit ein Placebo mit mikrokristalliner Cellulose (Lichtenstein 8 mm, Winthrop Arzneimittel GmbH, Deutschland) verwendet und bei der Interventionsbelastung die Einnahme von 400 mg Ibuprofen (Ibumentin® forte 400mg, Takeda Austria GmbH, Österreich). Aufgrund des doppelblinden, randomisierten Studiendesigns, wussten weder die männlichen Probanden, noch die Tester:innen über die Reihenfolge der Medikamente die eingenommen wurden,

noch über die Einteilung der Gruppen bescheid. Bei der Entnahme der Proben (3.3 Probengewinnung und Laborparameter) erfolgte die Abnahme von venösem Blut, deren Analyse verblindet durchgeführt wurde.

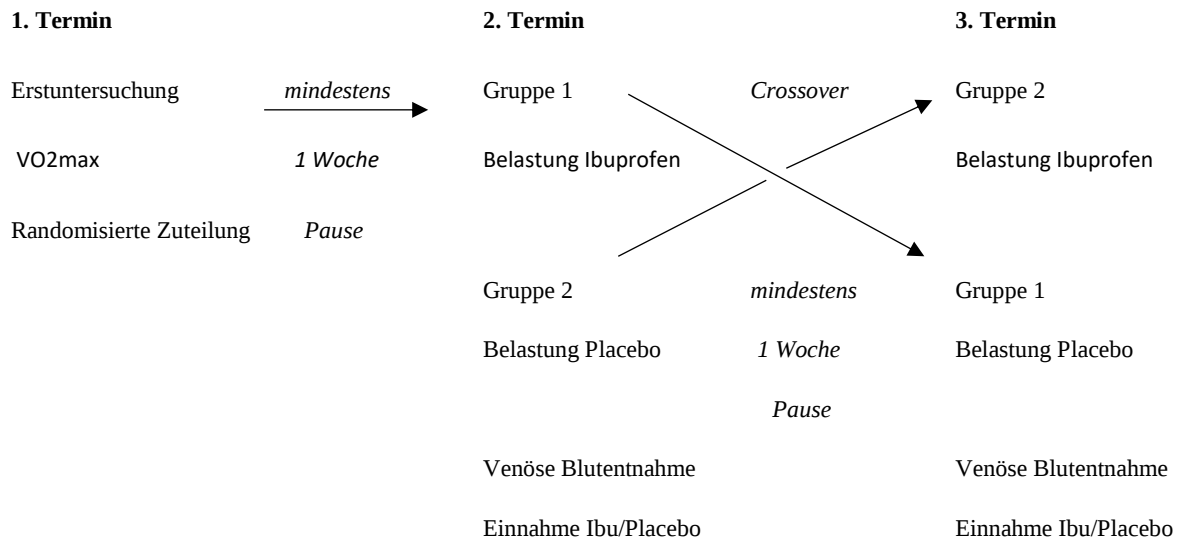


Abbildung 12: Aufbau Studiendesign

Randomisiertes Cross-Over Design. Der erste Termin bestand aus der Erstuntersuchung, der Spirometrie mit Messung der VO2 max auf dem Laufband und der randomisierten Zuteilung in die Gruppen 1 oder 2. Das Verum (Intervention) oder das Placebo (Kontrolle), erhielt der Patient je nach eingeteilter Gruppe am zweiten oder dritten Termin. Weder die Tester:innen noch die männlichen Probanden hatten Kenntnisstand über die Zuteilung (doppelblind).

3.1.1 Studienteilnehmer

Um sicher zu stellen, dass mindestens 10 vollständige Datensätze in die Studie einfließen können, wurde anfangs mit 12 Probanden geplant, da mit einer Dropoutquote von 20% gerechnet wurde.

3.1.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien waren Bedingung, um bei dieser Studie teilzunehmen: die männlichen Probanden betreiben mindestens 5 Stunden/Woche Sport, mit Fokus auf Laufsport während der letzten 5 Jahre. Männer im Alter von 18-40 Jahren in einem guten

Gesundheitszustand. Zusätzlich musste die Einnahme von Ibuprofen zur Vorbeugung von Schmerzen bekannt und auch selbst durchgeführt worden sein. Die für diese Studie erforderliche Bereitschaft Ibuprofen einzunehmen, war eine weitere Bedingung um teilnehmen zu können.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmer schieden aus der Studie aus, sobald ein Ausschlusskriterium zutraf oder die Einschlusskriterien als gesamtes nicht erfüllt wurden. Eine akute Erkrankung (z.B. Fieber) oder eine Verletzung (z.B. Muskelfaserriss Oberschenkel), die eine Teilnahme nicht erlauben würden, zählten zu den Ausschlusskriterien. Die Einnahme von Schmerzmittel außerhalb der Studie war mit einschließlich 1 Woche vor Beginn der Untersuchungen nicht erwünscht, um verfälschte Werte zu minimieren. Sowohl vor der Interventions- als auch vor der Kontrollbelastung war 48 Stunden vorher auf intensive und 24 Stunden vorher auf generelle sportliche Belastungen zu verzichten. Ebenso sollte 24 Stunden vor der Belastung auf Koffein verzichtet werden.

Die Ausschlusskriterien umfassten folgende Punkte:

- Alter unter 18 bzw. über 40 Jahre
- Weibliches Geschlecht
- Akute Erkrankungen oder Verletzungen
- Koronare Leber-, Lungen-, Nieren- und/oder Herzerkrankung
- Aktueller oder früher bekannter Magengeschwür oder – perforation
- Blutungsneigung im Magen-,Hirn oder der blutbildenden Systeme
- Leistungssteigernde Substanzen laut WADA

3.1.4 Pseudonymisierung und Randomisierung

Weder die Studienteilnehmer, noch die für die Studie Verantwortlichen wussten über den Inhalt der eingenommenen Medikamente an den Belastungstagen Bescheid. Die Zuteilung erfolgte in Form von Codes, die während der gesamten Studie beibehalten wurden. Lediglich einer Person des medizintechnischen Personals, die nicht an der Studie beteiligt

war, lag eine Zuordnung zwischen Namen und Code in verschlüsselter Form vor. Alle für die Studie relevanten Proben und Dokumente wurden nur mehr mit den Codes versehen. Anhand der Codes konnten noch die Ibuprofen/Placeboeinnahme, Alter und körperliche Fitness sowie die Laborergebnisse in Verbindung gebracht werden. In Excel wurden die Probanden mittels Zufallszahlen in die Gruppe 1 oder Gruppe 2 eingeteilt. Gruppe 1 enthielt ein Kuvert mit der Reihenfolge Ibuprofen-Placebo und Gruppe 2 enthielt ein Kuvert mit Placebo-Ibuprofen. In den Kuverts wurden 2 Umschläge mit der Aufschrift A (1.ste Einheit) oder B (2.te Einheit) deponiert. Je nachdem welcher Gruppe man zugehörig war, befand sich das Ibuprofen in Umschlag A und das Placebo in Umschlag B oder vice versa. Die männlichen Probanden erhielten das Ibuprofen bzw. das Placebo von der Medizinisch-technischen Assistentin, die nicht direkt an der Studie beteiligt war.

3.2 Methodische Durchführung

3.2.1 Erstuntersuchung

Bevor die Studienteilnehmer die erste Testung – Spirometrie – durchführten, erfolgte eine detaillierte Aufklärung über den Ablauf. Der erste Schritt war ein Fragebogen, der über den medizinischen Hintergrund und sportliche Betätigung der Probanden Aufschluss geben sollte. Zudem wurde eine ärztliche Testung der Sporttauglichkeit durchgeführt. Diese Maßnahme beinhaltete die Auskultation von Herz und Lunge, eine Blutdruckmessung mit Stethoskop, ein Ruhe-EKG sowie die Erfassung von Körpergröße und Gewicht. In Abstimmung mit dem vorher ausgefüllten Fragebogen, wurde nach diesen Testungen noch ein Anamnesegespräch geführt. Die Teilnahme an der Studie und die Aufnahme wurden durch die Unterschrift einer Einverständniserklärung durch den Probanden und des Untersuchungsleiters vollzogen.

3.2.2 Spirometrie

Der erste und für die Studie wichtige Teil für die Steuerung der Nachfolgebelastrungen war die Messung der VO_{2max} . Der Proband begann mit einer Aufwärmphase auf dem Laufband (h/p/cosmos pulsar, Traunstein, Deutschland). Diese Phase, sowie die gesamte Laufbelastung wurde unter Verwendung der Spirometrie und unter Beobachtung der Herzfrequenz mittels Brustgurt (Polar®, Kempele, Finnland) durchgeführt. Begonnen wurde mit einer einminütigen Stehphase, gefolgt von einer 3-minütigen Aufwärmphase bei 5 km/h. Danach wurde bei 6 km/h mit dem Laufen begonnen und die Geschwindigkeit um jeweils 0,5 km/h pro Minute erhöht bis zum selbstständigen Abbruch durch den Probanden und die damit völlige Ausbelastung des Probanden (Abbildung 6). Die Zeit der Auslaufphase wurde vom Studienteilnehmer selbst bestimmt. Aufgrund dieser Spirometrie konnten anschließend die individuellen Parameter für die 75%-ige VO_{2max} ermittelt werden. Dieser Wert war essentiell, um die folgenden zwei Belastungsinterventionen standardisiert durchführen zu können. Zwischen der Spirometrie, dem zweiten und dritten Lauf, wurde eine Pause von mindestens einer Woche eingehalten.

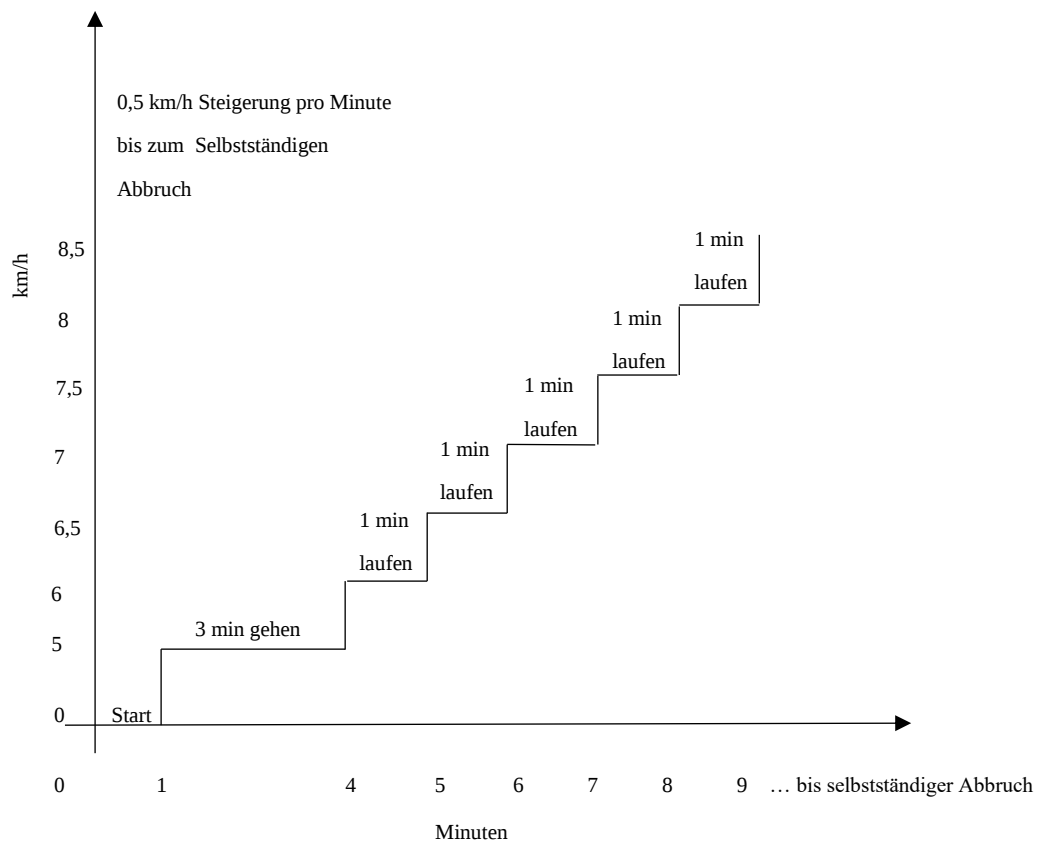


Abbildung 15: Spirometrieprotokoll

Den Beginn der VO_{2max} Messung stellt eine 1-minütige Stehphase dar, um die Eichung der Spirometrie zu gewährleisten. Nachher wird bei 5 km/h 3 Minuten eingegangen. Dann wird auf 6 km/h geschaltet und der Proband beginnt für 1 Minute zu Laufen. Ab dieser Phase erhöht sich die Geschwindigkeit um 0,5 km/h pro Minute, bis der Studienteilnehmer selbstständig Abbricht.

3.2.3 Intervention und Kontrolleinheit

Für die Interventions- bzw. Kontrolleinheit wurde der Proband gebeten, 1h vor der Laufbelastung zu kommen, um die entsprechende Tablette oral einzunehmen. Für beide Testungen wurde ein identisches Protokoll durchgeführt, mit dem einzigen Unterschied, dass einmal Ibuprofen (400 mg) und einmal das Placebo (400 mg) eingenommen wurde. Zusätzlich zur Einnahme der Tablette, erfolgte eine venöse Blutabnahme am Unterarm. Diese erfolgten 1h vor dem Lauf, direkt nach dem Lauf, 1h, 3h und 24h nach dem Lauf. Eine

detaillierte Beschreibung der Blutentnahmen und deren Auswertung sind unter dem Absatz Probengewinnung beschrieben. Eine Stunde nach Einnahme der Tablette begann der Lauf mit folgendem Protokoll: begonnen wurde mit einer Aufwärmphase von 5 min bei 6 km/h. Anschließend liefen die Probanden bei 75% ihres physiologischen Maximums der Sauerstoffkapazität für 45 Minuten. Um diesen Wert kontrollieren zu können, wurde zu folgenden Zeitpunkten für jeweils 5 Minuten die Sauerstoffaufnahme gemessen: nach 5 Minuten, also direkt nach der Aufwärmphase, sowie nach 15, 30 und 40 Minuten. Nach Ablauf von 45 Minuten folgte ein Ausbelastungsprotokoll. Hierbei erhöhte sich die Geschwindigkeit alle 2 Minuten um 5%, bis der Teilnehmer selbstständig und nach voller, subjektiver Ausbelastung den Lauf beendete. Während der Ausbelastungsphase wurden die Probanden gebeten, ihr subjektives Belastungsempfinden alle 2 Minuten, anhand einer BORG Skala (6-20) bekannt zu geben (Borg, 1998).

3.2.4 Verum und Placeboeinnahme

Damit die volle Wirkung des Medikamentes zur Verfügung steht, sollten die Probanden mindestens 2 Stunden vor dem Lauf keine feste Nahrung zu sich nehmen. Die Bioverfügbarkeit von Ibuprofen beträgt 80 – 100%, bei oraler, nüchterner Einnahme und nicht retardierten Tablettenform. Der Eintritt der Wirkung beläuft sich auf 1 – 2 Stunden, wobei die Halbwertszeit 3 – 4 Stunden beträgt. Ein Ernährungsprotokoll, das für den Zeitraum von 48 Stunden vorher bis 24 Stunden nachher erstellt worden war, sollte befolgt werden. Die eingesetzte Menge von 400 mg rezeptfrei erhältlichen Ibuprofen entspricht den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelbehörde. Das Placebo bestand aus mikrokristalliner Cellulose, in Form von Lichtenstein 8 mm Tabletten. Das Ibuprofen war Ibumentin Forte 400 mg. Der Inhalt der Ibuprofentablette war: Cellulose, mikrokristalline, Lactose monohydrate, Lactose, Croscarmellose natrium, Natrium, Natrium laurylsulfat, Magnesium stearat, Magnesium stearat, Siliciumdioxid, hochdisperses, Tablettenüberzug: Hypromellose, Talk, Titandioxid. Der Inhalt der Placebotablette: Lactose-1- Wasser, Kartoffelstärke, Maisstärke, vorverkleistert, Magnesium stearat, Povidon K25, Talkum, Patentblau V.

3.3 Probengewinnung und Laborparameter

3.3.1 Vorgangsweise der Probeentnahme

Die Blutentnahmeröhrchen wurden vor der Entnahme mit den jeweilig zugewiesenen Codes und Belastungszeiten beschriftet. Nach Desinfektion der Einstichstelle wurde die Vene punktiert und 3 Röhrchen Blut entnommen. Entnommen wurde am Unterarm des Probanden (Ellenbeuge mittels Butterflys (21 G 0,8 x 19mm)). Nach der Blutabnahme wurde das befestigte Stauband entfernt und die Einstichstelle versorgt. Die abgenommenen Blutröhrchen wurden anschließend mindestens 5 mal geschwenkt.

3.3.2 Probengewinnung

Für beide Testungen – Intervention und Kontrolleinheit – wurde Blut entnommen. Tabelle 3 zeigt einen Überblick über den Zeitpunkt deren Gewinnung.

Die Blutentnahme erfolgte 1h vor dem Lauf, direkt sowie 1h, 3h und 24h nach dem Lauf. Für die Auswertung wurde 2-mal Serum (à 9ml) und 1-mal EDTA (5ml) entnommen. Das Serum wurde nach der Zentrifugation aliquotiert und auf -80°C für weitere Analysen gelagert. Das EDTA-Röhrchen wurde für 15 Minuten bewegt und anschließend im Swelab alpha – ein Blutbildanalysegerät – ausgewertet. Die Analyse folgender Parameter konnten mit dem Swelab alpha durchgeführt werden: Anzahl der WBK [$\times 10^9/l$], LYM [$\times 10^9/l$], GRA [$\times 10^9/l$] und MON [$\times 10^9/l$].

Tabelle 3: Protokolle für Blutentnahme, Ibuprofen und Placeboeinnahme

	1h prä	Ende Lauf	1h post	3h post	24h post
Ibuprofen/ Placebo	400mg				
Blutabnahme 2* Serum 1* EDTA	9ml 5ml	9ml 5ml	9ml 5ml	9ml 5ml	9ml 5ml

1h prä = 1 Stunde vor Belastung, Ende Lauf = unmittelbar nach Beendigung des Laufes, 1h post = 1 Stunde nach dem Lauf, 3h post = 3 Stunden nach dem Lauf, 24h post = 24 Stunden nach dem Lauf

3.4 Datenverarbeitung und Auswertung

3.4.1 Datenaufzeichnung

Jeder teilnehmende Proband musste für die Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung unterschreiben, nach dem sie über die Vorgangsweise aufgeklärt wurden. Am Institut für Sportwissenschaft erfolgte die Voruntersuchung (3.2.1 Erstuntersuchung). Alle gewonnenen Daten, mit Ausnahme der Namen, wurden auf einem Computer unter vorher zufällig zugeordneten Codes für die Probanden gespeichert.

Das Recht auf Einsicht und Löschung der Daten wurde den Probanden für 8 Wochen nach Beendigung der Teilnahme gewährt. Nach diesem Zeitraum wurden die Codes gelöscht um die Anonymisierung sicher zu stellen. Lediglich berechnete Personen wussten über vertrauliche Daten bescheid, die aber der Schweigepflicht unterlagen. Die Datenschutz - Grundverordnung (EU - DSGVO) wurde eingehalten. Allfällige Widerrufen von Probanden hätten die Löschung der Daten nach sich gezogen.

3.4.2 Statistische Verfahren

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 28. Nach Eingabe der Rohdaten wurden diese von einer zweiten Person nochmals kontrolliert. Anschließend wurde eine zwei-faktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Bevor die Daten mittels ANOVA berechnet wurden, wurde mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft ($p > 0,05$). Zudem konnten Ausreißer, die anhand von studentisierten Residuen angezeigt werden $> \pm 3$, ausgeschlossen werden. Ergaben die Auswertungen ein signifikantes Ergebnis, wurde ein Bonferroni Post hoc Test durchgeführt, um festzustellen, ob es signifikante Unterschiede zwischen Zeit und Gruppe, sowie der Interaktion gegeben hat. Sollten keine Gruppe*Zeit Interaktionen gefunden werden, wurden die Haupteffekte von Zeit und Gruppe auf ihre Signifikanz überprüft. Die Prüfung auf die Homogenität der Varianzen erfolgte anhand des Mauchly Testes. Bei einer Verletzung der Sphärizität wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Die abhängigen

Variablen waren die Gruppen (Ibuprofen, Placebo) sowie die Zeitpunkte (1h vorher, direkt nachher, 1h nachher, 3h nachher und 24h nachher). Die unabhängigen Variablen waren die Anzahl der WBK, LYM, GRA und MON. Anhand des partiellen Eta Quadrates (η^2) wurde die Größe des statistischen Effektes berechnet. Dabei wurden folgende Grenzwerte beachtet: interpretiert wurden die Stärke des Effektes von klein ($\eta^2 \leq 0,1$), über moderat ($0,1 < \eta^2 \leq 0,25$), bis stark ($\eta^2 > 0,25$) (Cohen, 1988). Alle angegebenen Daten werden als Mittelwert $\pm$ SD (Standardabweichung) angegeben. Eine statistische Signifikanz wurde dann erkannt, wenn der Wert $p < 0,05$ betragen hat.

4 Resultate

4.1 Probanden

An der Studie haben insgesamt 14 Probanden (Alter: $28,6 \pm 5,5$ Jahre, Körpergröße: $1,79 \pm 0,08$ m, Gewicht: $78,4 \pm 12,0$ kg, BMI: $24,4 \pm 2,8$ kg/m²) teilgenommen. Zwei Teilnehmer schieden während des Prozesses aus.

4.2 Auswertung

Tabelle 4 stellt die Auswertung von WBK, GRA, LYM und MON dar. Es wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, um die Auswirkung der verschiedenen Behandlungen auf die Zellzahlen der Immunzellen im Zeitverlauf zu bestimmen. Die Analyse der studentischen Residuen zeigte, dass die Normalität gegeben war, wie durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalität bewertet und keine Ausreißer, wie durch keine studentischen Residuen größer als ± 3 Standardabweichungen bewertet.

Tabelle 4: Deskriptive Daten der Blutparameter für Konzentrationen und Zeitpunkte (Mittelwert $\pm$ SD).

	Behandlung					Zeit		Interaktion			
	1h vorher	direkt nachher	1h nachher	3h nachher	24h nachher	P	η_p^2	P	η_p^2	P	η_p^2
WBK (G/l)											
Ibuprofen (400mg, 1h prä)	4,6 ± 0,6	6,6 ± 1,2	7,4 ± 1,5	9,6 ± 2,0	5,0 ± 0,8	0,093	0,24 ^M	<0,001*	0,75 ^G	0,454	0,078 ^K
Placebo (400mg, 1h prä)	5,5 ± 1,7	8,1 ± 3,1	8,6 ± 2,3	10,3 ± 1,7	5,6 ± 1,4						
LYMPH (G/l)											
Ibuprofen (400mg, 1h prä)	1,6 ± 0,3	2,7 ± 0,7	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,3	0,484	0,05 ^K	<0,001*	0,59 ^G	0,299	0,103 ^M
Placebo (400mg, 1h prä)	1,9 ± 0,4	2,8 ± 1,1	1,8 ± 1,1	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,4						
GRAN (G/l)											
Ibuprofen (400mg, 1h prä)	2,5 ± 0,3	3,4 ± 0,6	5,1 ± 1,9	6,5 ± 2,4	2,7 ± 0,6	0,079	0,25 ^G	<0,001*	0,80 ^G	0,456	0,064 ^K
Placebo (400mg, 1h prä)	3,1 ± 1,6	4,8 ± 2,5	6,5 ± 2,2	8,0 ± 1,6	3,3 ± 1,3						
MONO (G/l)											
Ibuprofen (400mg, 1h prä)	0,4 ± 0,1	0,4 ± 1,0	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,066	0,27 ^G	<0,001*	0,34 ^G	0,312	0,101 ^M
Placebo (400mg, 1h prä)	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,2						
WBK = weisse Blutzellen; LYMPH = Lymphozyten; GRAN = Granulozyten; MONO = Monozyten; *P < 0,050; WBK = Leukozyten; LYMPH = Lymphozyten; GRAN = Granulozyten; MONO = Monozyten; 1h prä = 1 Stunde vor Belastung; K = klein; M = moderat; G = groß.											

4.2.1 Leukozyten

Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Zeit in Bezug auf die Leukozytenkonzentration ($F(4,44) = 0,933$, $p = 0,454$). Daher wurden die Haupteffekte für die beiden Faktoren Behandlung und Zeit innerhalb der Versuchspersonen interpretiert. Der Haupteffekt Behandlung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Leukozytenkonzentration ($F(1, 11) = 3,382$ $p = 0,093$). In Bezug auf den Haupteffekt der Zeit, ergab der Mauchly-Test auf Sphärizität, dass die Varianzen nicht homogen waren ($\chi^2(2) = 30,47$ $p < 0,005$), weshalb eine Greenhouse-Geißer Korrektur durchgeführt wurde. Der Haupteffekt Zeit zeigte statistisch signifikante Veränderungen der Leukozytenkonzentrationen ($F(2,043, 22,469) = 32,936$ $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,750$) (Abbildung 7). Eine Post-hoc-Analyse mit Bonferroni-Anpassung ergab folgende statistische Signifikanzen:

1h vor dem Lauf stieg die Leukozytenkonzentration, verglichen mit direkt nach dem Lauf, von $4,61 \pm 0,56 \cdot 10^9/L$ auf $6,60 \pm 1,17 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

1h vor dem Lauf stieg die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 1h nach dem Lauf, von $4,61 \pm 0,56 \cdot 10^9/L$ auf $7,41 \pm 1,54 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,005$).

1h vor dem Lauf stieg die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, von $4,61 \pm 0,56 \cdot 10^9/L$ auf $9,56 \pm 2,00 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

Direkt nach dem Lauf stieg die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, von $6,60 \pm 1,17 \cdot 10^9/L$ auf $9,56 \pm 2,00 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,042$).

1h nach dem Lauf stieg die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, von $7,41 \pm 1,54 \cdot 10^9/L$ auf $9,56 \pm 2,00 \cdot 10^9/L$ 3 h nach dem Lauf ($P = 0,010$).

Direkt nach dem Lauf sank die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $6,60 \pm 1,17 \cdot 10^9/L$ auf $4,96 \pm 0,76 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,005$).

1h nach dem Lauf sank die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $7,41 \pm 1,54 \cdot 10^9/L$ auf $4,96 \pm 0,76 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

Drei Stunden nach dem Lauf sank die Leukozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $9,56 \pm 2,00 \cdot 10^9/L$ auf $4,96 \pm 0,76 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

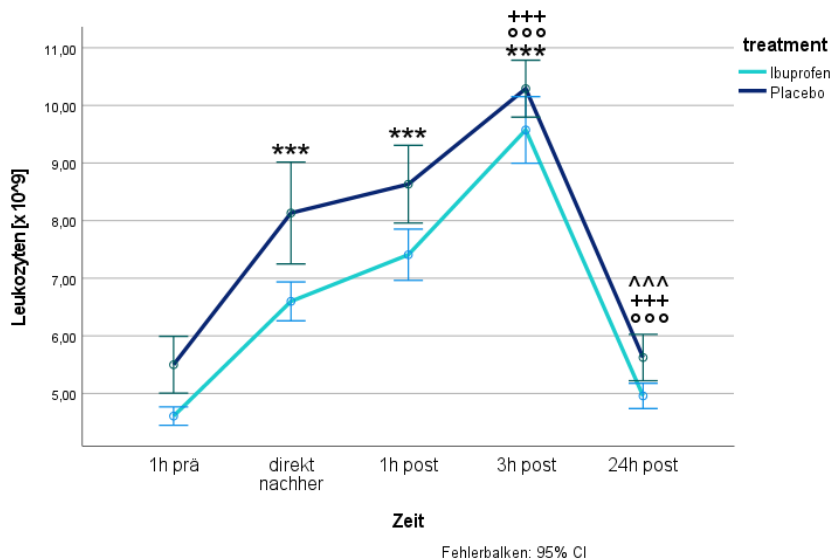


Abbildung 18: Leukozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo

Darstellung der geschätzten Randmittel der Leukozytenkonzentration in $10^9/l$ über die verschiedenen Messzeitpunkte. 1h prä: 1 Stunde vor Belastung; direkt nachher: direkt nach der Belastung; 1h post: 1 Stunde nach der Belastung; 3h post: 3 Stunden nach der Belastung; 24h post: 24 Stunden nach der Belastung. Placebo hier in Blau und Ibuprofen in Türkis dargestellt.

Es besteht ein Niveau von $< 0,005$ (2-seitig) der Leukozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 1h prä – direkt nachher und 1h prä – 3h post und ein Niveau von 0,002 (2-seitig) bei 1h prä – 1h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

Es besteht ein Niveau von 0,042 (2-seitig) der Leukozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten direkt nachher – 3h post und ein Niveau von 0,005 (2-seitig) bei direkt nachher – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

Es besteht ein Niveau von 0,010 (2-seitig) der Leukozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 1h post – 3h post und ein Niveau von $< 0,00$ (2-seitig) bei 1h post – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

Es besteht ein Niveau von $< 0,001$ (2-seitig) der Leukozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 3h post – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

4.2.2 Granulozyten

Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Zeit bei der Granulozytenkonzentration ($F(1,585, 17,437) = 0,754$ $p = 0,456$). Daher wurden die Haupteffekte für die beiden Faktoren Behandlung und Zeit innerhalb der Versuchspersonen interpretiert. Der Haupteffekt Behandlung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Granulozytenkonzentration ($F(1, 11) = 3,738$ $p = 0,079$). Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab, dass die Annahme der Sphärizität für die zweiseitige Interaktion verletzt wurde ($\chi^2(2) = 26,936$, $p = 0,002$). So wurde eine Greenhouse-Geißer Korrektur durchgeführt. Der Haupteffekt Zeit wies statistisch signifikante Veränderungen der Granulozytenkonzentration auf ($F(25.008,1.585) = 43,844$ $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,799$) (Abbildung 8). Eine Post-hoc-Analyse mit Bonferroni-Anpassung ergab folgende statistische Signifikanzen:

1h vor dem Lauf stieg die Granulozytenkonzentration, verglichen mit direkt nach dem Lauf, von $2,48 \pm 0,27 \cdot 10^9/L$ auf $3,43 \pm 0,60 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,003$).

1h vor dem Lauf stieg die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 1h nach dem Lauf, von $2,48 \pm 0,27 \cdot 10^9/L$ auf $5,07 \pm 1,87 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

1h vor dem Lauf stieg die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, auf $6,525 \pm 2,357 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

Direkt nach dem Lauf stieg die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, von $3,43 \pm 0,60 \cdot 10^9/L$ auf $6,525 \pm 2,357 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,001$).

Direkt nach dem Lauf sank die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $3,43 \pm 0,60 \cdot 10^9/L$ auf $2,708 \pm 0,566 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,029$).

1h nach dem Lauf sank die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $5,067 \pm 1,87 \cdot 10^9/L$ auf $2,708 \pm 0,566 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

3h nach dem Lauf sank die Granulozytenkonzentration, verglichen mit 24 h nach dem Lauf, von $6,525 \pm 2,357 \cdot 10^9/L$ auf $2,708 \pm 0,566 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

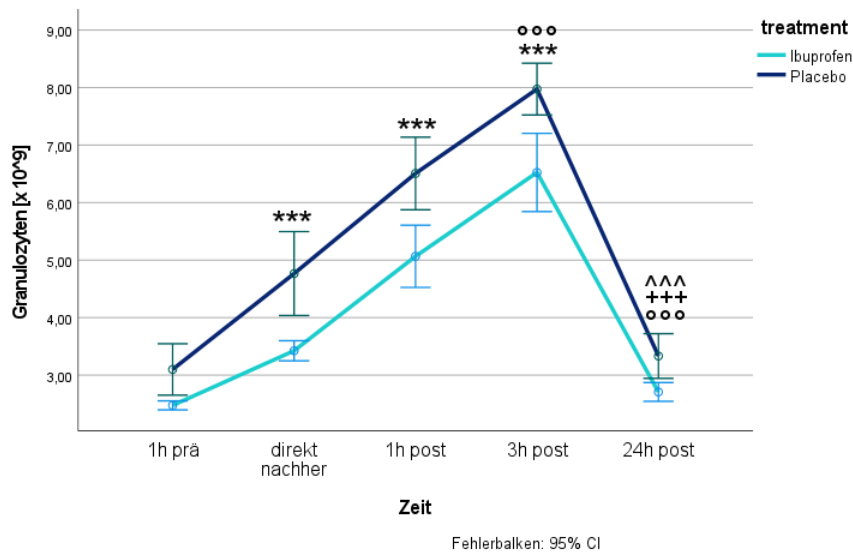


Abbildung 21: Granulozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo:

Darstellung der geschätzten Randmittel der Granulozytenkonzentration in $10^9/l$ über die verschiedenen Messzeitpunkte. 1h prä: 1 Stunde vor Belastung; direkt nachher: direkt nach der Belastung; 1h post: 1 Stunde nach der Belastung; 3h post: 3 Stunden nach der Belastung; 24h post: 24 Stunden nach der Belastung. Placebo hier in Blau und Ibuprofen in Türkis dargestellt.

*** Es besteht ein Niveau von 0,003 (2-seitig) der Granulozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 1h prä – direkt nachher und ein Niveau von < 0,001 (2-seitig) bei 1h prä – 1h post und 1h prä – 3h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

ooo Es besteht ein Niveau von 0,001 (2-seitig) der Granulozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten direkt nachher – 3h post und ein Niveau von 0,029 (2-seitig) bei direkt nachher – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

+++ Es besteht ein Niveau von < 0,001 (2-seitig) der Granulozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 1h post – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

^^^ Es besteht ein Niveau von < 0,001 (2-seitig) der Granulozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 3h post – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

4.2.3 Lymphozyten

Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Zeit bei der Lymphozytenkonzentration ($F(1,489; 16,378) = 1,259$ $p = 0,299$). Daher wurden die Haupteffekte für die beiden Faktoren Behandlung und Zeit innerhalb der Versuchspersonen interpretiert. Der Haupteffekt Behandlung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Lymphozytenkonzentration ($F(1,0, 11.0) = 0,524$ $p = 0.484$). Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab, dass die Annahme der Sphärizität bei der Berechnung des Zeiteffekts verletzt wurde ($\chi^2(2) = 30,690$ $p < 0,005$). Somit wurde eine Greenhouse-Geißer Korrektur durchgeführt. Der Haupteffekt Zeit führte zu statistisch signifikanten Veränderungen der Lymphozytenkonzentration ($F(1,708, 18.786) = 15,71$ $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.588$) (Abbildung 9). Eine Post-hoc-Analyse mit Bonferroni-Anpassung ergab folgende statistische Signifikanzen:

1h vor dem Lauf stieg die Lymphozytenkonzentration, verglichen mit direkt nach dem Lauf, von $1,758 \pm 0,309 \cdot 10^9/L$ auf $2,73 \pm 0,70 \cdot 10^9/L$ ($P = 0.005$).

Direkt nach dem Lauf sank die Lymphozytenkonzentration, verglichen mit 1h nach dem Lauf, von $2,73 \pm 0,70 \cdot 10^9/L$ auf $1,550 \pm 0,363 \cdot 10^9/L$ ($P < 0,001$).

Direkt nach dem Lauf sank die Lymphozytenkonzentration, verglichen mit 3h nach dem Lauf, von $2,73 \pm 0,70 \cdot 10^9/L$ auf $1,84 \pm 0,39 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,012$).

Direkt nach dem Lauf sank die Lymphozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $2,73 \pm 0,70 \cdot 10^9/L$ auf $1,875 \pm 0,26 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,024$).

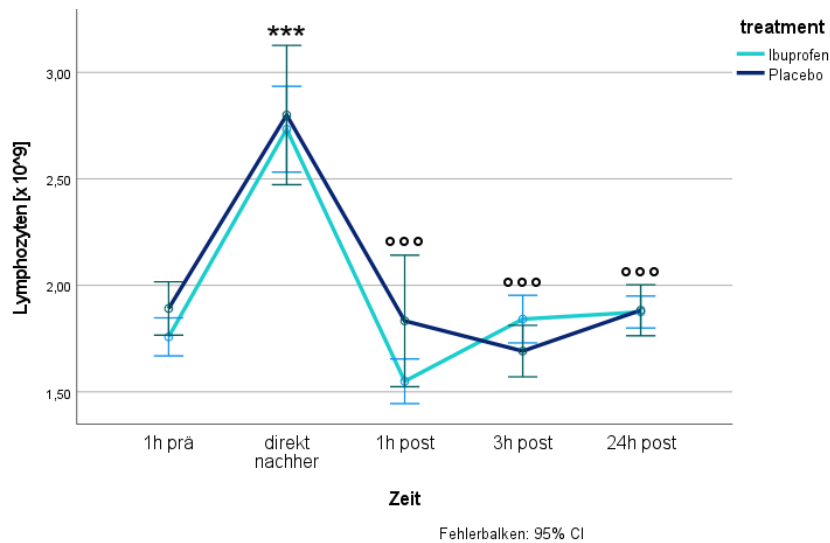


Abbildung 24: Lymphozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo

Darstellung der geschätzten Randmittel der Lymphozytenkonzentration in $10^9/l$ über die verschiedenen Messzeitpunkte. 1h prä: 1 Stunde vor Belastung; direkt nachher: direkt nach der Belastung; 1h post: 1 Stunde nach der Belastung; 3h post: 3 Stunden nach der Belastung; 24h post: 24 Stunden nach der Belastung. Placebo hier in Blau und Ibuprofen in Türkis dargestellt.

*** Es besteht ein Niveau von 0,005 (2-seitig) der Lymphozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 1h prä – direkt nachher signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

°°° Es besteht ein Niveau von $< 0,001$ (2-seitig) der Lymphozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten direkt nachher – 1h post, ein Niveau von 0,012 (2-seitig) bei direkt nachher – 3h post und ein Niveau von 0,024 (2-seitig) bei direkt nachher – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

4.2.4 Monozyten

Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Zeit bei der Monozytenkonzentration ($F(4,44) = 1,229$ $p = 0,312$). Daher wurden die Haupteffekte für die beiden Faktoren Behandlung und Zeit innerhalb der Versuchspersonen interpretiert. Der Haupteffekt Behandlung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Monozytenkonzentration ($F(1, 11) = 4,151$ $p = 0,066$). Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab, dass die Annahme der Sphärizität für die zweiseitige Interaktion erfüllt war ($\chi^2(2) = 6,954$ $p = 0,647$). Der Haupteffekt Zeit führte zu statistisch signifikanten Veränderungen der Monozytenkonzentration ($F(4,44) = 5,596$ $p < 0.001$, partieller $\eta^2 = 0,337$) (Abbildung 10). Eine Post-hoc-Analyse mit Bonferroni-Anpassung ergab folgende statistische Signifikanz:

3h nach dem Lauf sank die Monozytenkonzentration, verglichen mit 24h nach dem Lauf, von $0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/L$ auf $0,38 \pm 0,13 \cdot 10^9/L$ ($P = 0,005$). Das ist das einzig gemessene, statistisch Signifikante Ergebnis bei den MON.

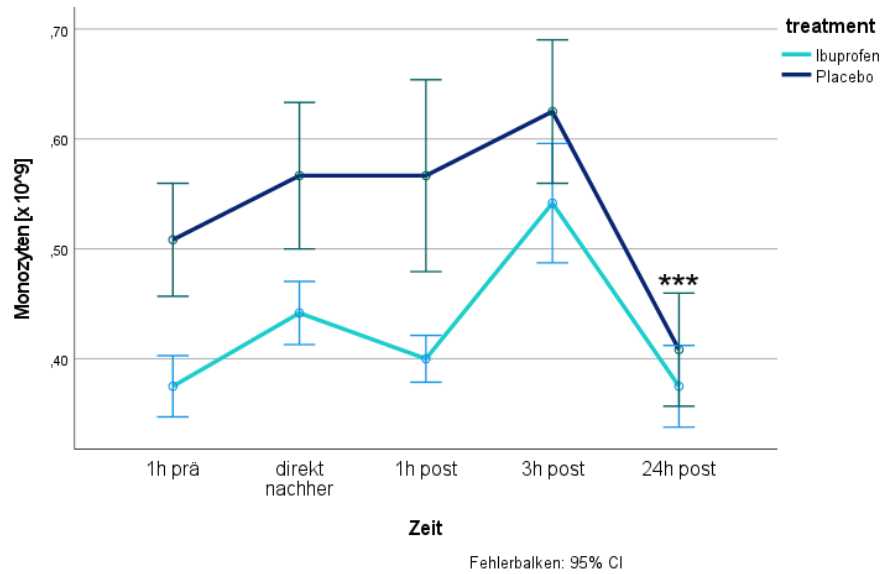


Abbildung 27: Monozytenkonzentration im Zeitverlauf; Ibuprofen/Placebo

Darstellung der geschätzten Randmittel der Monozytenkonzentration in $10^9/l$ über die verschiedenen Messzeitpunkte. 1h prä: 1 Stunde vor Belastung; direkt nachher: direkt nach der Belastung; 1h post: 1 Stunde nach der Belastung; 3h post: 3 Stunden nach der Belastung; 24h post: 24 Stunden nach der Belastung. Placebo hier in Blau und Ibuprofen in Türkis dargestellt.

*** Es besteht ein Niveau von 0,005 (2-seitig) der Monozytenkonzentration zwischen den Zeitpunkten 3h post – 24h post signifikant für den generellen Haupteffekt Zeit.

5. Diskussion

Das Ziel dieser Untersuchungen bestand darin, festzustellen, ob sich die Immunantwort des Körpers durch die Einnahme von Ibuprofen, im Vergleich zu einem Placebo, signifikant verändert. Die durchgeführte Studie lässt darauf schließen, dass die Verwendung von 400 mg Ibuprofen in Form einer Tablette, 1h vor der Belastung, im Vergleich zum Placebo, keine signifikanten Veränderungen der Immunzellzahlen zeigen. Die Belastung selbst führte jedoch zu einer typischen Veränderung in den Konzentrationen der LYM, MON, GRA und WBK.

Bei den aufgrund dieser Studie ausgewerteten Daten zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den gemessenen Parametern. Es lässt sich ein Anstieg der Leukozytenkonzentrationen während und nach einer Ausdauerbelastung beobachten, unabhängig von der Gruppe. Veränderungen in der Leukozytenverteilung aufgrund körperliche Anstrengungen sind bereits gut beschrieben (Malm et al. 2004, 1999; Fielding et al., 1993; Gabriel & Kindermann, 1997; Pedersen, 1997, Mackinnon, 1999, Peake et al., 2017).

Ausdauerbelastungen von 45 Minuten auf dem Laufband zeigen signifikante Anstiege der Leukozytenkonzentrationen, wie eine weitere Studie bestätigt. Die Werte normalisieren sich 24h nachher wieder. Die Anzahl der Monozyten änderte sich nicht (Malm et al., 2004). Die Auswertung der Monozytenkonzentration bei diesen Untersuchungen zeigte einen Unterschied bei dem Vergleich von den Messzeitpunkten 3h post mit 24h post. Die Anzahl der Monozyten sank signifikant. Das unterschiedliche Ergebnis könnte aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte, aber auch aufgrund der verschiedenen Belastungsprotokolle resultieren. Bei Malm et al. (2004) wurde nicht 3h sondern 6h post mit 24h post verglichen und es gab keine völlige Ausbelastung nach der 45-minütigen Laufbelastung. Somit könnte die Zeitdauer von 3h, aber auch eine völlige körperliche Ausbelastung und damit ein möglich einhergehender, höherer Anstieg der Monozytenkonzentration, beziehungsweise deren Kombination, ausschlaggebend für das Ergebnis sein.

Die Einnahme von Ibuprofen vor einer Ausdauerbelastung am Rad, führt im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zu keinem Unterschied in der Leukozytenanzahl. Bei einem 164 Kilometer langen Straßenrennen, dessen Zeitdauer $6,67 \pm 1,25h$ betrug, konsumierten männliche Probanden 600 mg Ibuprofen oder das Placebo 1 bis 2 Stunden vor dem Event. Die Entnahme der Blutproben erfolgte nach der Einnahme der Intervention und direkt nach dem Rennen. Es ergab sich ein signifikanter Anstieg der Leukozytenkonzentrationen und all deren Subpopulationen (LYM, GRA, MON). Das entzündungshemmende IL-10 stieg in beiden

Gruppen. Der Anstieg bei der Gruppe Ibuprofen war jedoch signifikant niedriger (86% Anstieg mit Ibuprofen; 270% Anstieg mit Placebo) (Vingren et al., 2022). Ein kontroverses Ergebnis zeigt ein 160 Kilometer Lauf, bei dem die Sportler:innen $25,8 \pm 0,6$ h bis zur Ziellinie benötigten. Die Parameter IL-10, IL-8 und IL-6 wiesen einen signifikant höheren Wert bei der Ibuprofengruppe auf. Der höhere Zytokinspiegel bei den Ibuprofenanwendern hängt möglicherweise mit einer verringerten Nieren-Clearance zusammen. Ein geringer, aber signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ibuprofen und einer verringerten Nierenfunktion konnte festgestellt werden. Außerdem zeigt eine häufige Anwendung von Ibuprofen die Tendenz, die Konzentration der Lipopolysaccharide zu erhöhen, was einen weiteren Einfluss auf die Zytokinkonzentration haben könnte. Die Athlet:innen nahmen 1nen Tag vor dem Lauf, über den Nachmittag verteilt, 3 mal 200 mg Ibuprofen zu sich. Zusätzlich nahmen sie insgesamt 1200 mg Ibuprofen, verteilt auf 6 mal 200 mg am Tag des Events zu sich, beginnend kurz vor dem Start und alle 4h anschließend (Nieman et al., 2006). Bei der Studie von Nieman et al. (2006) wurden lediglich jene Teilnehmer:innen mit Ibuprofen versorgt, die bereits mit dem Medikament Vertraut waren und es regelmäßig einnahmen. Die Kontrollgruppe war nicht mit einer regelmäßigen Einnahme von Ibuprofen vertraut. Dieser gewohnheitsmäßige Konsum könnte zu einer chronischen Veränderung führen und die Ergebnisse beeinflussen. Die höhere Dosis an eingenommenem Ibuprofen bei der Studie, aber auch die höhere Belastung, könnten weitere Einflussfaktoren darstellen. Cortisol spielt eine weitere mögliche Rolle beim unterschiedlichen Zytokinspiegel in den Gruppen (Nieman et al., 2006). Einen Einfluss von Cortisol auf die Zytokine beschreiben auch Hackney & Constantini (2020) und Pedersen et al. (2021). Die Belastungszeit von $25,8 \pm 0,6$ h könnte in Verbindung mit Cortisol und dem möglichen Zusammenhang mit den Zytokinen, Ursache für den erhöhten Zytokinspiegel bei den Proband:innen darstellen.

Bei Athlet:innen, die an einem Rad Event teilnahmen, wurde der Einfluss von Ibuprofen auf das Neutrophile Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) untersucht. NGAL wird bei Entzündungsreaktionen in menschlichem Gewebe unter anderem im Magen, Lunge und Niere gebildet. Die Proband:innen nahmen 600 mg Ibuprofen oder das Placebo kurz vor dem Start zu sich. Die Blutentnahmen erfolgten direkt nach der Einnahme der Tablette und direkt nach Beendigung des $5,7 \pm 1,2$ h andauernden Rennens. Das NGAL stieg signifikant an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Ibuprofen und Placebo war nicht eruierbar (McDermott et al., 2018).

Eine Ausdauerinheit am Rad führt zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Placebo und Ibuprofen beim Biomarker IL-6. Die Konzentration von IL-6 wies jedoch

bei beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg auf. Männliche Jugendliche zwischen 13-18 Jahren nahmen bei einem Belastungsinduziertem, 3*10 minütigem Radfahren, bei 75% VO_{2max} teil. Das Ergebnis wurde überraschend zur Kenntnis genommen, da Ibuprofen als COX-Hemmer bekannt ist, was in einer reduzierten Ausschüttung von IL-6 resultieren sollte. Statt dem Konsumieren einer Tablette, wurde in dieser Studie 20 Minuten vorher eine Motrin Ibuprofen Lösung 300 mg getrunken (Hunschede et al., 2018).

Im Vergleich zu der Studie von Hunschede et al. (2018), konnte Wherry et al. (2021) eine statistische Signifikanz bei IL-6 nachweisen. Die Proband:innen nahmen an einer 36 wöchigen Intervention Teil, bei der sie 3-mal/Woche Kraftübungen, Stiegen steigen und Sprünge absolvierten. Die Teilnehmenden im Alter von 60-75 Jahren wurden in 3 Gruppen unterteilt. Die Gliederung bestand aus Placebo/Placebo (PP), Ibuprofen/Placebo (IP) und Placebo/Ibuprofen (PI). Je nach Zugehörigkeit sollten die Medikamente (400 mg) 1h vor, oder direkt nach dem Training eingenommen werden. Die einzige statistische Signifikanz konnte beim Vergleich IP mit PI festgestellt werden. Der IL-6 Wert war bei der Messung 1h nach dem Training signifikant niedriger. (Wherry et al., 2021).

Die Unterschiede der beiden Studien von Hunschede et al (2018) und Wherry et al. (2021) sind vielfältig. Die Interventionsdauer, das Alter, die Form von Ibuprofen und der Zeitpunkt der Einnahme der Medikamente könnten Einfluss, und somit Auswirkung auf das Ergebnis haben. Ein weiterer Diskussionspunkt meiner Meinung nach, ist das signifikante Ergebnis beim Vergleich zwischen IP mit PI, der aber beim Vergleich zwischen IP und PP ausblieb. Bei Wherry et al. (2021) wurde nicht weiter darauf eingegangen.

Der Biomarker IL-6 wurde in dieser Studie nicht untersucht, weist jedoch auf die Reaktion des Immunsystems hin. Dies könnte auf die hier gefundenen mittleren Effekte bei den LYM und MON hinweisen. Die Unterschiedliche Dauer der Studie und Anzahl genommener Medikamente könnte ein möglicher Faktor für den Unterschied darstellen.

Ein trainingsinduzierter Anstieg des Prostaglandines PGE₂ steht in einem möglichen Zusammenhang mit dem Anstieg der WBK (Trappe et al 2001 & Paulsen et al., 2010). Vella et al. (2016) will diesen Zusammenhang nicht ausschließen, sieht es jedoch naheliegend, dass dies nicht der Mechanismus ist, der die Leukozytenkonzentration beeinflusst. In seiner Studie konnte zwar eine belastungsinduzierte Steigerung von PGE₂, die mittels Ibuprofen gedämpft wurde, festgestellt werden, jedoch zeigte sich keine Wirkung bei der Anzahl der WBK (Vella et al., 2016).

Verschiedene Zytokine deuten darauf hin, Einfluss auf das Immunsystem zu haben. Entzündungsfördernde wie auch entzündungshemmende Leukine haben einen Einfluss auf die Rekrutierung verschiedener Moleküle des Immunsystems und müssen deshalb weiterer Forschung unterzogen werden (Suzuki et al., 2002; Rose 2020 & Yamada et al., 2003). Die Parameter Interleukine und Zytokine wurden bei dieser Studie nicht weiter untersucht. Sie weisen aber auf verschiedene Vorgänge im Immunsystem hin und können weiterführend einen Beitrag zu einer sinnvollen Interpretation führen.

Weiteres sollte an die verschiedenen Formen von Ibuprofen gedacht werden. Die Studie von Evans (2001) zeigt das Wirkungsprofil von Ibuprofen (R/S). Er beschreibt verschiedene Funktionen der Enantiomere R und S und wie diese zu einem möglichen Vorteil genutzt werden können (Evans, 2001). Diese Erkenntnisse könnten bei der Beeinflussung des Immunsystems eine Rolle spielen und sollten anhand von weiteren Studien untersucht werden.

Die Untersuchungen dieser Studie stellen eine einmalige Testung mit Ibuprofen und deren Vergleich mit dem Placebo auf die Wirkung des Immunsystems dar. Wie sich Sport auf eine längerfristige Einnahme von Schmerzmedikamenten auswirkt, über einige Jahre, möglicherweise über Jahrzehnte, stellt keinen Vergleich dar und sollte deshalb auch in weiteren Studien untersucht werden.

Diese Studie stellt zudem keinen Vergleich zu weiblichen Athleten dar, da ausschließlich männliche Studienteilnehmer beteiligt waren.

6 Conclusio

Die Studienlage, die die Faktoren Sport, Immunsystem und Schmerzmittel untersuchen, ist bis jetzt sehr dürftig. Die Ergebnisse sprechen für einen Anstieg der WBK und deren Subpopulationen aufgrund von Belastungen, jedoch ohne Veränderung aufgrund der Gabe von Ibuprofen. Die Ergebnisse stellen jedoch keine langfristigen Untersuchungen dar und sollten deshalb mit Bedacht betrachtet werden. Die Forschung in diese Richtung sollte forciert werden, da der Verbrauch von Schmerzmittel im Sport sehr hoch zu sein scheint, jedoch wenig Expertise besteht. Um diesen Gap zu füllen und um die Gesundheit zu gewährleisten, sollte man hier den Hebel ansetzen.

Die Möglichkeit, hier einen weiteren Schritt zu machen und dem Sportbereich, vor allem im Bereich des Leistungssportes ein fundiertes Wissen bereit zu stellen, könnte eine große Hilfestellung für Athlet, Trainer und Betreuerstab darstellen. Der Zugang zum Elitesport und deren Bereitschaft zur Einnahme von Medikamenten stellt sicherlich ein Hindernis dar. Dennoch sollte dieses Hindernis überwunden werden, oder keines darstellen, da in diesem Bereich, wie Graf-Baumann (2013) berichtet, sehr oft aus bestimmten Vorlieben und nicht aus Erfahrung oder Wissen, verschiedene Medikamente eingenommen werden. Dieses erforschte Wissen könnte sich gewinnbringend auf die Gesundheit der Sportler auswirken.

Literaturverzeichnis

- Alam, R., & Gorska, M. (2003). 3. Lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), S476–S485. doi:10.1067/mai.2003.121
- Balakrishnan, K., & Adams, L. E. (1995). The Role of the Lymphocyte in an Immune Response. *Immunological Investigations*, 24(1-2), 233–244. doi:10.3109/08820139509062775
- Banchereau, J., Cohn, F., Inaba, K., Muller, B., Mellman, I., Nathan, C., ... Sher, A. (2011). Remembering Ralph Steinman. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(12), 2343–2347. doi:10.1084/jem.20112295
- Becher, B., Spath, S., & Gorman, J. (2016). Cytokine networks in neuroinflammation. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 49–59. doi:10.1038/nri.2016.123
- Bernat-Adell, M. D., Collado-Boira, E. J., Moles-Julio, P., Panizo-González, N., Martínez-Navarro, I., Hernando-Fuster, B., & Hernando-Domingo, C. (2019). Recovery of Inflammation, Cardiac, and Muscle Damage Biomarkers After Running a Marathon. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 1. doi:10.1519/jsc.0000000000003167
- Blaine, K.E., Hall, M.W. (2021), Immune Function in Critically Ill Septic Children, Division of Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, Columbus, <https://doi.org/10.3390/pathogens10101239>
- Burnet, F., and F. Fenner. (1949). *The Production of Antibodies*. Macmillan, London, p. 102.
- Da Silva, E., Pinto, R., Cadore, E., Kruel, L., (2015), Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Endurance During Running in Male Long-Distance Runners, *Journal of Athletic Training* 2015;50(3):295–302 doi: 10.4085/1062-6050-49.5.04
- Dionne, R. A., & McCullagh, L. (1998). Enhanced analgesia and suppression of plasma β -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 63(6), 694–701. doi:10.1016/s0009-9236(98)90094-7
- Dong, C., (2021), Cytokine Regulation and Function in T Cells, *Annu Rev Immunol*, DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702
- Eibel, H., Kraus, H., Sic, H., Kienzler, A.-K., & Rizzi, M. (2014). B cell Biology: An Overview. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(5). doi:10.1007/s11882-014-0434-8
- Evans, A. M. (2001). Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. *Clinical Rheumatology*, 20(S1), 9–14. doi:10.1007/bf03342662

- Fearon, D. T., & Locksley, R. M. (1996). The Instructive Role of Innate Immunity in the Acquired Immune Response. *Science*, 272(5258), 50–54. doi:10.1126/science.272.5258.50
- Feucht, C. L., & Patel, D. R. (2010). Analgesics and Anti-inflammatory Medications in Sports: Use and Abuse. *Pediatric Clinics of North America*, 57(3), 751–774. doi:10.1016/j.pcl.2010.02.004
- Fielding, R. A., Manfredi, T. J., Ding, W., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., & Cannon, J. G. (1993). Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 265(1), R166–R172. doi:10.1152/ajpregu.1993.265.1.r166
- Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O’Garra A. (1991). IL-10 acts on the antigenpresenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.* 146:3444–51
- Foster, J., Taylor, L., Christmas, B. C. R., Watkins, S. L., & Mauger, A. R. (2013). The influence of acetaminophen on repeated sprint cycling performance. *European Journal of Applied Physiology*, 114(1), 41–48. doi:10.1007/s00421-013-2746-0
- Gabriel H, Kindermann W. The acute immune response to exercise: what does it mean? *Int J Sports Med.* 1997;18(suppl. 1):S28–S45
- Gorski, T., Cadore, E. L., Pinto, S. S., da Silva, E. M., Correa, C. S., Beltrami, F. G., & Kruel, L. F. M. (2009). Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *British Journal of Sports Medicine*, 45(2), 85–90. doi:10.1136/bjsm.2009.062166
- Gliszczyńska, A., & Sánchez-López, E. (2021). Dexibuprofen Therapeutic Advances: Prodrugs and Nanotechnological Formulations. *Pharmaceutics*, 13(3), 414. doi:10.3390/pharmaceutics13030414
- Graf-Baumann, T. (2013). „Ohne Schmerzmittel läuft nichts“. *MMW - Fortschritte Der Medizin*, 155(10), 62–64. doi:10.1007/s15006-013-0892-2
- GREENBERG, S. and SILVERSTEIN, S. C. (1993) in *Fundamental Immunology* (Paul, W. E., ed.). pp. 941-964, Raven Press 3 MOULDER, J. W. (1985) *Microbiol. Rev* 49,298-337
- Guilliams, M., Mildner, A., & Yona, S. (2018). Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*, 49(4), 595–613. doi:10.1016/j.immuni.2018.10.005
- Hackney, A. C., & Constantini, N. W. (Eds.). (2020). *Endocrinology of Physical Activity and Sport. Contemporary Endocrinology.* doi:10.1007/978-3-030-33376-8

- Hainline, B., Derman, W., Vernec, A., Budgett, R., Deie, M., Dvořák, J., ... Engebretsen, L. (2017). International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 51(17), 1245–1258. doi:10.1136/bjsports-2017-097884
- Harle, C. A., Danielson, E. C., Derman, W., Stuart, M., Dvorak, J., Smith, L., & Hainline, B. (2018). Analgesic Management of Pain in Elite Athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 28(5), 417–426. doi:10.1097/jsm.0000000000000604
- Hellsten, Y., U. Frandsen, N. Orthenblad, B. Sjodin, and E. A. Richter, (1997). Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *J. Physiol.* 498:239– 248, 1997.
- Huang, S.-H. (Susan), Johnson, K., & Pipe, A. L. (2006). The Use of Dietary Supplements and Medications by Canadian Athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 16(1), 27–33. doi:10.1097/01.jsm.0000194766.35
- Huch, R., Jürgens, K., (2007), *Anatomie Physiologie Krankheitsbilder, Lehrbuch und Atlas für die Berufe im Gesundheitswesen*, Huch, R., Jürgens, K., *Mensch Körper Krankheit* (Bd, 5, S. 269 – 291). München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
- Hunschede, S., Schwartz, A., Kubant, R., Thomas, S. G., & Anderson, G. H. (2018). The role of IL-6 in exercise-induced anorexia in normal-weight boys. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 1–9. doi:10.1139/apnm-2018-0019
- Irvine, J., Afrose, A., & Islam, N. (2017). Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2), 173–183. doi:10.1080/03639045.2017.1391838
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353. doi:10.1038/ni.3123
- Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., & Sugimoto, Y. (2015). Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 414–421. doi:10.1016/j.bbalip.2014.07.008
- Kawai T, Akira S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010;11:373–384

- Klion, A. D., Ackerman, S. J., & Bochner, B. S. (2020). Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), 179–209. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 159–175. doi:10.1038/nri3399
- Konig D., Grathwohl D., Weinstock C., Northoff H., Berg A.(2000). Upper respiratory tract infection in athletes: influence of lifestyle, type of sport, training effort, and immunostimulant intake. *Exerc Immunol Rev.* 2000;6:102–120.
- Korbecki, J., Baranowska – Bosiacka, I., Gutowska, I., Chlubek, D., (2014), Cyclooxygenase pathways, *Acta Biochim Pol*, 64 (4) : 639 – 49, PMID: 25343148
- Küster, M., Renner, B., Oppel, P., Niederweis, U., & Brune, K. (2013). Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open*, 3(4), e002090. doi:10.1136/bmjopen-2012-002090
- Langenfeld ME, Hart LS, Kao PC.(1987). Plasma β -endorphin responses to one-hour bicycling and running at 60% VO₂max. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19:83–6.
- Larrabee R.C.(1902). Leukocytosis after violent exercise. *J Med Res (NS)* 1902;7:76–82.
- LAROSA, D., & ORANGE, J. (2008). 1. Lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2), S364–S369. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.016
- Lundberg, T., Howatson, G., (2018), Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations, *Scand J Med Sci Sports*, doi: 10.1111/sms.13275. Epub 2018 Sep 2.
- McDermott, B. P., Smith, C. R., Butts, C. L., Caldwell, A. R., Lee, E. C., Vingren, J. L., Armstrong, L. E. (2018). Renal stress and kidney injury biomarkers in response to endurance cycling in the heat with and without ibuprofen. *Journal of Science and Medicine in Sport*. doi:10.1016/j.jsams.2018.05.003
- MacIntyre, D. L., Reid, W. D., Lyster, D. M., Szasz, I. J., & McKenzie, D. C. (1996). Presence of WBC, decreased strength and delayed soreness in muscle after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 80(3), 1006–1013. doi:10.1152/jappl.1996.80.3.1006
- Mackinnon, L. T., Chick, T. W., van As, A., & Tomasi, T. B. (1987). The Effect of Exercise on Secretory and Natural Immunity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 869–876. doi:10.1007/978-1-4684-5344-7_102

Malm C, Lenkei R, Sjodin B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J Appl Physiol*. 1999;86:461–468.

Malm, C., Sjödin, B., Lenkei, R., Renström, P., Lundberg, I., Ekblom, B., (2004), Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running, *J Physiol*, 556(Pt 3): 983–1000, doi: 10.1113/jphysiol.2003.056598

MacKinnon LT. *Advances in Exercise Immunology*. Champaign: Human Kinetics; 1999

McComb, S., Thiriot, A., Akache, B., Krishnan, L., & Stark, F. (2019). Introduction to the Immune System. *Immunoproteomics*, 1–24. doi:10.1007/978-1-4939-9597-4_1

Meara, A. S., & Simon, L. S. (2013). Advice from Professional Societies: Appropriate Use of NSAIDs. *Pain Medicine*, 14(suppl 1), S3–S10. doi:10.1111/pme.12282

Michels, S. L., Collins, J., Reynolds, M. W., Abramsky, S., Paredes-Diaz, A., & McCarberg, B. (2011). Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. *Current Medical Research and Opinion*, 28(1), 89–99. doi:10.1185/03007995.2011.633990

Manrique J, Martinez F (2007). Solubility of ibuprofen in some ethanol þ water cosolvent mixtures at several temperatures. *Lat Am J Pharm*. 2007;26:344–354.

Nieman, D. (1997). Exercise Immunology: Practical Applications. *International Journal of Sports Medicine*, 18(S 1), S91–S100. doi:10.1055/s-2007-972705

Nieman, D. C., Henson, D. A., Dumke, C. L., Oley, K., McAnulty, S. R., Davis, J. M., ... Morrow, J. D. (2006). Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(6), 578–584. doi:10.1016/j.bbi.2006.02.001

Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2018). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science*. doi:10.1016/j.jshs.2018.09.009

Owen, D. L., Sjaastad, L. E., & Farrar, M. A. (2019). Regulatory T Cell Development in the Thymus. *The Journal of Immunology*, 203(8), 2031–2041. doi:10.4049/jimmunol.1900662

Partheil, A. (2013) , Monozyten und Prostaglandine in der Schmerzentstehung, Würzburg: Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Paulsen G., Egner I. M., Drange M., Langberg H., Benestad H. B., Fjeld J. G., et al. (2010). A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 20, 1–13. 10.1111/j.1600-0838.2009.00947.x

- Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J. (1985). Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2017;122:1077–1087
- Peake, J. M. (2002), Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc. Immunol. Rev.* 8:49–100
- Peake, J., Nosaka, K., Suzuki, K., (2005), Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans, *Exerc Immunol Rev*, PMID: 16385845
- Peake, J. M., Neubauer, O., Walsh, N. P., & Simpson, R. J. (2017). Recovery of the immune system after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1077–1087. doi:10.1152/jappphysiol.00622.2016
- Pedersen BK. Exercise Immunology. Georgetown: R.G. Landes Company; 1997
- Pedersen, B. K., A. Steensberg, C. Fischer, C. Keller, K. Ostrowski, and P. Schjerling (2001), Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc. Immunol. Rev.* 7:18–31
- Peterson, J., Trappe, T., Mylona, E., White, F., Lambert, C., Evans, W., Pizza, F., (2003), Ibuprofen and Acetaminophen: Effect on Muscle Inflammation after Eccentric Exercise, *Med Sci Sports Exerc*, doi: 10.1249/01.MSS.0000069917.51742.98.
- Petri, B., & Sanz, M.-J. (2018). Neutrophil chemotaxis. *Cell and Tissue Research*, 371(3), 425–436. doi:10.1007/s00441-017-2776-8
- Pieper, K., Grimbacher, B., & Eibel, H. (2013). B-cell biology and development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4), 959–971. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.046
- Radzun, H.-J. (2015). Historie und Perspektive des Monozyten-/Makrophagensystems. *Der Pathologe*, 36(5), 432–442. doi:10.1007/s00292-015-0050-y
- Rama, L., Teixeira, A. M., Matos, A., Borges, G., Henriques, A., Gleeson, M., Paiva, A. (2012). Changes in natural killer cell subpopulations over a winter training season in elite swimmers. *European Journal of Applied Physiology*, 113(4), 859–868. doi:10.1007/s00421-012-2490-x
- Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 17(6), 275–342. doi:10.1007/s10787-009-0016-x
- Rainsford, K., (2013), Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic, *Int J Clin Pract Suppl* doi: 10.1111/ijcp.12055.

Rose, S., (2020), Interleukin-6 signalling in health and disease, F1000 Faculty Rev-1013, DOI: 10.12688/f1000research.26058.1

Rudgard, E., Hirsch, C., Cox, A., (2018), Amateur endurance athletes' use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional survey School of Pharmacy, University of Birmingham, Birmingham, UK, doi: 10.1111/ijpp.12469

Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, and Toda M (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 155: 1151–1164

Schuhmann, M. (2022). Auswirkung nichtsteroidaler Antirheumatika auf das Darmepithel nach einer intensiven Ausdauerbelastung bei gesunden männlichen Sportlern in der Altersgruppe von 18 - 40 Jahren: eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Cross-Over Studie. Wien. Retrieved from <http://urn:nbn:at:at-ubw:1-25048.47221.238620-2>)

Suzuki, K., Nakaji, S., Yamada, M., Liu, Q., Kurakake, S., Okamura, N., Sugawara, K. (2003). Impact of a Competitive Marathon Race on Systemic Cytokine and Neutrophil Responses. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(2), 348–355. doi:10.1249/01.mss.0000048861.57899.04

Schwellnus, M., Soligard, T., Alonso, J.-M., Bahr, R., Clarsen, B., Dijkstra, H. P., Engebretsen, L. (2016). How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *British Journal of Sports Medicine*, 50(17), 1043–1052. doi:10.1136/bjsports-2016-096572

Saraiva, M., Vieira, P., & O'Garra, A. (2019). Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *The Journal of Experimental Medicine*, jem.20190418. doi:10.1084/jem.20190418

Siemińska, I., Poljańska, E., & Baran, J. (2021). Granulocytes and Cells of Granulocyte Origin—The Relevant Players in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3801. doi:10.3390/ijms22073801

Simon LS. NSAIDs and COX-2 inhibitors in pain. In: Bajwas ZH, Warfield CA, eds. *Principals and Practice of Pain Medicine*, 2nd edition. New York: McGraw Hill; 2004:616–26.

Siracusa, M. C., Kim, B. S., Spergel, J. M., & Artis, D. (2013). Basophils and allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 789–801. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.046

- Sommer, F., Torraca, V., & Meijer, A. H. (2020). Chemokine Receptors and Phagocyte Biology in Zebrafish. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.00325
- Stupka, N., Lowther, S., Chorneyko, K., Bourgeois, J. M., Hogben, C., & Tarnopolsky, M. A. (2000). Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 89(6), 2325–2332. doi:10.1152/jappl.2000.89.6.2325
- Suwa, T., J. C. Hogg, D. English, and S. F. Van Eeden, (2000) Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am. J. Physiol.* 279:H2954– H2960
- Svendsen, I. S., Gleeson, M., Haugen, T. A., & Tønnessen, E. (2015). Effect of an intense period of competition on race performance and self-reported illness in elite cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(6), 846–853. doi:10.1111/sms.12452
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295–a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295
- Trappe T. A., Fluckey J. D., White F., Lambert C. P., Evans W. J. (2001). Skeletal muscle PGF(2)(alpha) and PGE(2) in response to eccentric resistance exercise: influence of ibuprofen acetaminophen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5067–5070. 10.1210/jcem.86.10.7928
- Tscholl, P., Junge, A., & Dvorak, J. (2008). The use of medication and nutritional supplements during FIFA World Cups 2002 and 2006. *British Journal of Sports Medicine*, 42(9), 725–730. doi:10.1136/bjsm.2007.045187
- Tscholl, P. M., & Dvorak, J. (2012). Abuse of medication during international football competition in 2010 – lesson not learned: Table 1. *British Journal of Sports Medicine*, 46(16), 1140–1141. doi:10.1136/bjsports-2011-090806
- Tokmakidis, S., Kokkinidis, E., Smilios, I., Douda, H., (2003), The effects of ibuprofen on delayed muscle soreness and muscular performance after eccentric exercise, *J Strength Cond Res*, DOI: 10.1519/1533-4287(2003)017<0053:teoiod>2.0.co;2
- Uzzaman, A., & Cho, S. H. (2012). Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*, 33(3), 96–99. doi:10.2500/aap.2012.33.3561
- Van Furth R (1982) Current view on the mononuclear phagocyte system. *Immunobiol* 161:178–185

Van Furth R, Cohn ZA (1968) The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 128:415–435

Vella, L., Marworth, J., Paulsen, G., Raastad, T., Peake, J., Snow, R., Cameron-Smith, D., Russel, A., (2016), Ibuprofen Ingestion Does Not Affect Markers of Post-exercise Muscle Inflammation, *Front Physiol*, DOI: 10.3389/fphys.2016.00086

Vernece, A., Pipe, A., & Slack, A. (2017). A painful dilemma? Analgesic use in sport and the role of anti-doping. *British Journal of Sports Medicine*, 51(17), 1243–1244. doi:10.1136/bjsports-2017-097867

Vingren, J., Boyett, J., Lee, E., Levitt, D., Luk, H., McDermott, B., Munoz, C., Ganio, M., Armstrong, E., Hill, D. (2022). A Single Dose of Ibuprofen Impacts IL-10 Response to 164-km Road Cycling in the Heat. *Res Q Exerc Sport*, doi: 10.1080/02701367.2021.1981539

Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. (2011). Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 17: 6–63, 2011

Whatmough, S., Mears, S., & Kipps, C. (2017). THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORIES (NSAIDS) AT THE 2016 LONDON MARATHON. *British Journal of Sports Medicine*, 51(4), 409.2–409. doi:10.1136/bjsports-2016-097372.317

Wherry, S. J., Wolfe, P., Schwartz, R. S., Kohrt, W. M., & Jankowski, C. M. (2021). Ibuprofen taken before exercise blunts the IL-6 response in older adults but does not alter bone alkaline phosphatase or c-telopeptide. *European Journal of Applied Physiology*. doi:10.1007/s00421-021-04691-8

Woessner, K. M., & Castells, M. (2013). NSAID Single-Drug-Induced Reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 33(2), 237–249. doi:10.1016/j.iac.2012.12.002

Yao, J., Huang, X., Wei, M., Han, W., Xu, X., Wang, R., Chen, J., Sun, L., (2021), High-Efficiency Classification of White Blood Cells Based on Object Detection, *J Healthc Eng*, DOI: 10.1155/2021/1615192

Yamada, M., K. Suzuki, S. Kudo, M. Totsuka, S. Nakaji, and K. Sugawara, (2002). Raised plasma G-CSF and IL-6 after exercise may play a role in neutrophil mobilization into the circulation. *J. Appl. Physiol.* 92:1789–1794

Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A Brief Journey through the Immune System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), 1274–1281. doi:10.2215/cjn.10031014

Zideman, D. A., Derman, W., Hainline, B., Moseley, G. L., Orchard, J., Pluim, B. M., ... Turner, J. A. (2018). Management of Pain in Elite Athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 1. doi:10.1097/jsm.0000000000000618