

Aus der Medizinischen Fakultät zu Köln:

Durchgeführt im:

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln

Abteilung Molekulare und Zelluläre Sportmedizin

Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

**Vergleich von hochintensivem Intervalltraining
und moderat kontinuierlichem Ausdauertraining
hinsichtlich kurzfristiger Effekte auf
Inflammationsmarker:
Explorative sekundäre Endpunkte einer
randomisierten Cross-over-Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Franziska Weißhaar
aus Bielefeld

promoviert am 23. Januar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Jordan

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Studie wurde unter dem Namen „*Effect of exercise intensity on the Tryptophan-Kynurenine in recreational active runners*“ von den Studienleitern Dr. Alan Metcalfe und Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer geplant.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden mit meiner Mitarbeit im Labor des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln (Leiter: Prof. Dr. Wilhelm Bloch) ermittelt.

Die Blutaufbereitung und die hämatologische Analyse sind von mir unter Anleitung der medizinisch-technischen Assistentin Frau Bianca Collins und mit Unterstützung von Frau Karla Bosse durchgeführt worden. Meine Aufgabe bestand darin, die Blutbilder mittels Hämatologie-Analysegerät zu bestimmen und die Proben für die weiteren Analysen aufzubereiten (Zentrifugation, Entfernung Plasma, Einfrieren der Serumproben). Die Blutbilder wurden routinemäßig erhoben, um Rückschlüsse auf die absoluten Zellzahlen zu ziehen.

Anschließend wurden mir die Daten zur Verfügung gestellt, die ich für die vorliegende Arbeit eigenständig aufbereitete, um die statistischen Analysen durchzuführen.

Die statistische Analyse wurde von mir selbstständig mit dem Programm SPSS Version 29 (IBM, USA) durchgeführt. Ich wurde statistisch beraten durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln in Person von Frau Anna Hagemeyer.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.09.2025

Danksagung

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln für die Überlassung des Promotionsthemas.

Für die Supervision meiner Promotion bedanke ich mich bei Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer, Dr. Niklas Joisten und Dr. Alan Metcalfe.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

Für meine Großeltern Theo und Netti

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Das menschliche Immunsystem	12
2.1.1. Humorales Immunsystem	12
2.1.2. Zelluläres Immunsystem	14
2.2. Ablauf einer Entzündungsreaktion im menschlichen Körper	17
2.3. Einfluss von sportlicher Aktivität auf das Immunsystem	19
2.4. Quantifizierung der Entzündungsreaktion in Form von Inflammationsmarkern	22
2.4.1. Etablierte Inflammationsmarker in der Klinik und Sportphysiologie	22
2.4.2. Einführung der zellulären Inflammationsmarker	23
2.4.3. Auswirkungen von Sport auf die zellulären Inflammationsmarker	24
2.5. Hypothesen	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Studiendesign	30
3.2. Stichprobe	32
3.3. Studienablauf	32
3.3.1. Basis-Untersuchung	32
3.3.2. Interventionen	33
(1) Hochintensives Intervalltraining	33
(2) Moderat kontinuierliches Ausdauertraining	33
3.4. Blutaufbereitung und hämatologische Analyse	33
3.5. Statistische Analyse	35
3.5.1. Deskription der Stichprobe	35

3.5.2.	Vorbereitende Datenanalyse	35
3.5.3.	Varianzanalyse	35
4.	ERGEBNISSE	37
4.1.	Ergebnisse Deskription der Stichprobe	37
4.2.	Ergebnisse der vorbereitenden Datenanalyse	39
4.3.	Ergebnisse Varianzanalyse	40
4.3.1.	Ergebnisse Blutzellen	42
(1)	Leukozyten	42
(2)	Lymphozyten	42
(3)	Neutrophile Granulozyten	43
(4)	Thrombozyten	43
4.3.2.	Ergebnisse Zelluläre Inflammationsmarker	45
(1)	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio	45
(2)	Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio	45
(3)	Systemischer Immun-Inflammationsindex	46
4.3.3.	Ergebnisse humorale Marker	48
(1)	Interleukin-6	48
(2)	Interleukin-10	48
(3)	Cortisol	49
5.	DISKUSSION	51
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	51
5.2.	Einordnung der Ergebnisse	52
5.2.1.	Einordnung Ergebnisse Blutzellen	52
5.2.2.	Einordnung Ergebnisse zelluläre Inflammationsmarker	53
5.2.3.	Einordnung Ergebnisse Interleukin-6, Interleukin-10 und Cortisol	55
5.3.	Limitationen und Stärken der Studie	57
5.3.1.	Limitationen der Studie	57

5.3.2.	Stärken der Studie	59
5.4.	Fazit und Ausblick	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	ANHANG	72
7.1.	Ergebnisse der vorbereitenden Datenanalyse	72
7.2.	Abbildungsverzeichnis	74
7.3.	Tabellenverzeichnis	74

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
AU	Arbitrary Unit
BMI	Body-Mass-Index
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GGK	Greenhouse-Geisser-Korrektur
HF	Herzfrequenz
HIIT	Hochintensives Intervalltraining
IL / ILs	Interleukin / Interleukine
INK-Test	Inkrementeller Belastungstest
KONT	Moderat kontinuierliches Ausdauertraining
La	Laktatkonzentration nach Ende der Belastung
MS	Multiple Sklerose
Neutrophile	Neutrophile Granulozyten
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
PLR	Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio
Post	Unmittelbar nach Trainingsende (zweiter Messzeitpunkt)
Prä	Vor dem Training, Ruhemessung (erster Messzeitpunkt)
rel. $\dot{V}(O_2)_{\max}$	Relative maximale Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung
rel. $\dot{V}(O_2)_{\max}$ val	Relative maximale Sauerstoffaufnahme am Ende der Validierung
RPE	Belastungsempfinden nach der Borg-Skala
SII	Systemischer Immun-Inflamationsindex
TTE _{val}	Dauer des Validierungstests
$\dot{V}(O_2)_{\max}$	Maximale Sauerstoffaufnahme
1 h Post	1 Stunde nach Trainingsende (dritter Messzeitpunkt)
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

1. Zusammenfassung

Einleitung: Akute körperliche Aktivität führt im menschlichen Körper zu einer Mobilisierung von zellulären und humoralen Komponenten des Immunsystems, die den Entzündungsstatus beeinflussen. Zur Untersuchung der Effekte körperlicher Aktivität können neben den Konzentrationen einzelner Komponenten des Immunsystems auch sogenannte *zelluläre Inflammationsmarker* herangezogen werden. Hierzu zählen die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), die Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) und der Systemische Immun-Inflammationsindex (SII). Ziel dieser Arbeit ist es, die kurzfristigen Zeit- und Interaktionseffekte von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) und moderat kontinuierlichem Ausdauertraining (KONT) auf verschiedene Komponenten des Immunsystems zu untersuchen. Es wird explorativ analysiert, ob sich Hinweise auf eine stärkere kurzfristige Immunantwort durch HIIT im Vergleich zu KONT zeigen.

Methodik: In einem Cross-Over-Studiendesign absolvierten 24 Freizeitläuferinnen und -läufer in randomisierter Reihenfolge ein HIIT und ein KONT auf dem Laufband, wobei die externe Workload beider Interventionen angeglichen wurde. Venöse Blutproben wurden vor, unmittelbar nach und 1 Stunde nach dem Training entnommen. Aus den Blutproben wurden die Messwerte der abhängigen Variablen (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten, NLR, PLR, SII, Interleukin-6, Interleukin-10, Cortisol) als explorative sekundäre Endpunkte der Studie bestimmt. Die Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung. Signifikante Messwertunterschiede ($p < 0.05$) zwischen den Trainingsgruppen HIIT und KONT wurden als Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekt ermittelt.

Ergebnisse: Die Anzahl der Neutrophilen zeigte signifikant höhere Werte 1 Stunde nach HIIT im Vergleich zu KONT ($p = 0.017$). Die Werte der zellulären Inflammationsmarker (NLR, PLR, SII) erreichten ihr Maximum 1 Stunde nach dem Training mit signifikant höheren Werten nach HIIT im Vergleich zu KONT (alle $p \leq 0.036$). Die Cortisol-Konzentration war unmittelbar nach HIIT und 1 Stunde nach HIIT signifikant höher als nach KONT (beide $p \leq 0.004$).

Fazit: Die explorativen Analysen deuten darauf hin, dass HIIT mit einer stärkeren Immunantwort assoziiert sein könnte. Diese Hinweise basieren auf den signifikant höheren Messwerten nach HIIT, die für die abhängigen Variablen *Neutrophile*, *NLR*, *PLR*, *SII* und *Cortisol* gefunden wurden. Die Variablen könnten potenziell geeignet zu sein, um Unterschiede in der belastungsinduzierten Immunantwort in Abhängigkeit von der Trainingsart darzustellen. Zukünftige Studien sollten untersuchen, inwiefern sich diese Marker zur Trainingssteuerung im Sport oder zur Erfassung entzündungshemmender Effekte von körperlicher Aktivität eignen könnten.

2. Einleitung

Akute körperliche Aktivität induziert im menschlichen Körper eine Mobilisierung von zellulären und humoralen Komponenten des Immunsystems, die den Entzündungsstatus beeinflussen. In Abhängigkeit von der Intensität ruft körperliche Aktivität kurzfristig eine Entzündungsreaktion hervor, während sie mittel- bis langfristig zu einer Entzündungshemmung führt.¹ Die Entzündung ist eine adaptive Reaktion auf innere oder äußere schädigende Reize und kann lokal oder systemisch auftreten.² Eine kontrollierte Entzündungsreaktion wird im Allgemeinen als physiologisch angesehen und ist für die Erhaltung der menschlichen Gesundheit und die Bekämpfung von Krankheitserregern unerlässlich.³ Ein zu langes oder zu intensives Training ist jedoch durch chronische Entzündungszustände gekennzeichnet, die einen pathologischen Verlauf nehmen können (Übertrainingssyndrom).⁴

Als Folge des Trainings treten neben körperlich wahrnehmbaren Effekten (z.B. Schmerz, Ermüdung) auch immunologische Veränderungen auf. Die Mediatoren dieser immunologischen Veränderungen sind sowohl humorale (Zytokine, Akute-Phase-Proteine) als auch zelluläre Komponenten des Immunsystems (Leukozyten). Um die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf den Entzündungsstatus zu untersuchen, kann die Konzentration der jeweiligen Komponenten bestimmt werden.⁵ Aus der Klinik bekannte Marker, die auch auf eine sportinduzierte Entzündung hinweisen können, sind beispielsweise Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) sowie Leukozyten und ihre Untergruppen.⁶ Darüber hinaus lassen sich aus der Anzahl der Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten (Neutrophilen) und Thrombozyten sogenannte zelluläre Inflammationsmarker berechnen, die bisher vor allem als klinische Marker in der Onkologie eingesetzt werden.⁷⁻¹² Zu den zellulären Inflammationsmarkern gehören die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), die Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) und der Systemische Immun-Inflammationsindex (SII = NLR x Thrombozyten). In der Sportphysiologie können Inflammationsmarker bei der Trainingssteuerung helfen, indem sie die Abstimmung von Belastungs- und Regenerationsphasen unterstützen und die individuelle Leistungsfähigkeit optimieren. Zusätzlich können sie eingesetzt werden, um entzündungshemmende Effekte von körperlicher Aktivität zu erfassen und somit einen therapeutischen Nutzen von körperlicher Aktivität bei entzündungsassoziierten Erkrankungen zu belegen.¹³

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die vorgestellten zellulären Inflammationsmarker für die Anwendung im Rahmen der Trainingssteuerung und somit für den Transfer aus der klinischen Medizin in die Trainingsphysiologie geeignet sein könnten. HIIT und KONT sind

zwei weit verbreitete Trainingsmethoden, die möglicherweise unterschiedliche Auswirkungen auf die Immunantwort und den Entzündungsstatus des Körpers haben.

Es ist demnach von Relevanz, inwiefern die zellulären Inflammationsmarker die Fähigkeit aufweisen, unterschiedliche Immunantworten in Abhängigkeit von der Trainingsart darzustellen. Darüber hinaus empfiehlt es sich, die Ergebnisse der zellulären Inflammationsmarker mit denen der anderen abhängigen Variablen (Blutzellen, IL-6, IL-10, Cortisol) dieser Arbeit zu vergleichen, um Zusammenhänge zwischen den Variablen zu identifizieren.

In dieser Cross-Over-Studie wurden als explorative sekundäre Endpunkte die kurzfristigen Zeit- und Interaktionseffekte von HIIT und KONT auf die Anzahl der Blutzellen, die Werte der zellulären Inflammationsmarker und die Serumkonzentrationen von IL-6, IL-10 und Cortisol untersucht. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, Hinweise auf mögliche Auswirkungen der verschiedenen Trainingsarten auf zelluläre Inflammationsmarker zu sammeln und deren potenzielle Relevanz für den klinischen Alltag und die Trainingssteuerung in die wissenschaftliche Diskussion einzubringen.

Der folgende theoretische Teil befasst sich mit dem Aufbau und der Funktion des menschlichen Immunsystems. Zudem werden die Mechanismen der Entzündungsreaktion und die Rolle von Inflammationsmarkern beschrieben. Aufbauend auf dem erläuterten theoretischen Hintergrund wird abschließend der aktuelle Forschungsstand zum Einfluss von Sport auf das Immunsystem beleuchtet.

2.1. Das menschliche Immunsystem

Das menschliche Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen, Geweben und Molekülen, welches die Abwehr von Krankheitserregern ermöglicht. Das Immunsystem ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Gesundheit und der Homöostase des menschlichen Organismus. Um die Immunkompetenz zu gewährleisten, müssen viele verschiedene Zelltypen und molekulare Botenstoffe präzise aufeinander abgestimmt und koordiniert werden. Der Entzündungsprozess ist ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Immunsystems. Er dient nicht nur der Abwehr von Krankheitserregern, sondern auch der Wundheilung und der Regulation der Aktivität des Immunsystems.

Aufgrund der Komplexität des Immunsystems existieren diverse Einteilungsmöglichkeiten. Diese Arbeit konzentriert sich auf die Einteilung in zelluläre und humorale Anteile des Immunsystems, wie in **Abbildung 1** schematisch dargestellt. In der Realität bestehen jedoch synergistische Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Teilen des Immunsystems.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die für diese Arbeit relevanten Bestandteile des Immunsystems vorgestellt.

2.1.1. Humorales Immunsystem

Das humorale Immunsystem besteht aus verschiedenen Proteinen, die im Blutplasma gelöst sind. Diese Proteine können im Bereich der *angeborenen humoralen Immunantwort* in drei verschiedene Hauptgruppen eingeteilt werden (siehe **Abbildung 1**).

Die erste Hauptgruppe umfasst die *Akute-Phase-Proteine*. Sie werden im Falle einer Entzündung sowie bei Kontakt mit Krankheitserregern vermehrt in der Leber synthetisiert und gelangen über Sekretion ins Blut. Dort aktivieren sie das Komplementsystem, fördern die Zellmigration an den Ort der Entzündung und stimulieren die Phagozytose.¹⁴ In diesem Zusammenhang ist das CRP als Akute-Phase-Protein besonders hervorzuheben, da es in der Klinik als allgemeiner Inflammationsmarker bei einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt wird.¹⁵

Die zweite Hauptgruppe umfasst das *Komplementsystem*. Es besteht aus Plasmaproteinen, die auch als Komplementfaktoren bezeichnet werden und primär in der Leber synthetisiert werden. Werden Komplementfaktoren durch Pathogene oder Antikörper aktiviert, können sie sowohl Immunzellen anlocken als auch selbst Pathogene abtöten.¹⁶

Die dritte Hauptgruppe besteht aus Proteinen, die als *Zytokine* bezeichnet werden. Sie gliedern sich in die Untergruppen Interferone, Interleukine (IL), Chemokine und Tumornekrosefaktoren.¹⁴ Zytokine sind interzelluläre Botenstoffe, die nach Bindung an einen Rezeptor auf einer sensitiven Zielzelle verschiedene Aktivitäten auslösen.¹⁷ So stimulieren sie beispielsweise über spezifische Rezeptoren das Wachstum, die Differenzierung und die funktionelle Entwicklung von Leukozyten.¹⁴ IL-6 wird von T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und einer Vielzahl anderer Zelltypen produziert. Es stimuliert die Differenzierung von B-Lymphozyten, aktiviert Entzündungsprozesse und löst die Akute-Phase-Reaktion aus.¹⁴ Damit gehört IL-6 zu den primär proinflammatorischen ILs. IL-10 wird von verschiedenen Immunzellen synthetisiert, darunter dendritische Zellen, Makrophagen, Mastzellen, natürliche Killerzellen, Granulozyten sowie B- und T-Lymphozyten.¹⁸ Die Hauptfunktion von IL-10 ist es, Entzündungsreaktionen zu begrenzen und zu beenden (antiinflammatorische Wirkung).¹⁹ Für die vorliegende Arbeit sind IL-6 und IL-10 aus der Untergruppe der ILs von besonderer Relevanz, da im Rahmen der Studie ihre Serumkonzentration nach körperlicher Aktivität bestimmt wurde.

Im Gegensatz zu den drei Hauptgruppen der *angeborenen humoralen Immunantwort* gehören Antikörper, die von reifen B-Lymphozyten (Plasmazellen) gebildet werden, zur *erworbenen humoralen Immunantwort*. Die spezifische humorale Immunantwort wird durch diese zirkulierenden Antikörperproteine, auch Immunglobuline (Ig) genannt, vermittelt. Diese lassen sich in fünf Hauptklassen unterteilen: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM.¹⁴

Das Steroidhormon Cortisol gehört zur Gruppe der Glukokortikoide. Obwohl Cortisol dem endokrinen System zugeordnet wird, übt es eine wesentliche regulatorische Funktion auf das Immunsystem aus. Die Synthese von Cortisol wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse gesteuert und findet in der Nebennierenrinde statt. Bei körperlicher oder psychischer Belastung wird Cortisol vermehrt in die Blutbahn ausgeschüttet. Nach der Freisetzung wird das Cortisol von verschiedenen Geweben im Körper aufgenommen und reguliert den Stoffwechsel. In der Skelettmuskulatur bewirkt Cortisol den Abbau von Proteinen zu Aminosäuren. Cortisol fördert den in der Leber stattfindenden Prozess der Glukoneogenese. Im Rahmen der Glukoneogenese werden die Aminosäuren in Glukose umgewandelt, um dem Körper Energie in Form von Glukose zuzuführen. Im Fettgewebe stimuliert Cortisol die Lipolyse, wodurch freie Fettsäuren entstehen, die als Energiequelle genutzt werden können.²⁰ Bei erhöhter Ausschüttung beeinflusst Cortisol darüber hinaus auch die Zytokin- und Leukozytenproduktion, die Leukozytenfunktion sowie die Antigenpräsentation. Das Gleichgewicht wird zugunsten der antiinflammatorischen Zytokine verschoben, während die proinflammatorischen Zytokine reduziert werden.²¹ Die Leukozytenmigration wird gehemmt, sodass die Leukozyten nur erschwert zu den Entzündungsherden wandern können.

Außerdem werden die Proliferation und die Differenzierung von Lymphozyten unterdrückt, sodass die Fähigkeit, die erworbene Immunantwort auszulösen, eingeschränkt ist.²² Es kommt es zu einer Cortisol-induzierten Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark, was zu einer anhaltend erhöhten Neutrophilenzahl im Blut führt.¹⁴ Cortisol beeinträchtigt außerdem die Funktion dendritischer Zellen und Makrophagen, die Antigene aufnehmen und präsentieren.²² Es wird daher angenommen, dass physiologische Cortisolspiegel eine immunmodulierende Wirkung haben, während hohe, stressinduzierte Cortisolspiegel eine immunsuppressive Wirkung haben. Die immunsuppressive Wirkung von Cortisol ist zudem konzentrationsabhängig.²²

2.1.2. Zelluläres Immunsystem

Das zelluläre Immunsystem besteht im Wesentlichen aus verschiedenen Unterformen der Leukozyten, die als spezialisierte Immunzellen fungieren. Dazu zählen Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen sowie Lymphozyten.

Die Granulozyten lassen sich anhand ihrer mikroskopischen Morphologie und Färbung in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unterteilen (siehe **Abbildung 1**). Neutrophile werden im Knochenmark aus myeloischen Vorläuferzellen gebildet. Im Falle einer Entzündung oder bakteriellen Infektion werden sie durch chemische Signale (Chemotaxis) in der Regel als erste Leukozyten rekrutiert.²³ Neutrophile wandern durch die Wände der Blutgefäße in das infizierte Gewebe ein und können dort durch verschiedene Mechanismen (Phagozytose, Exozytose antimikrobieller Verbindungen, Bildung neutrophiler extrazellulärer Fallen) die Erreger eliminieren.¹⁴ Bei einer Infektion steigt die Zahl der Neutrophilen, da die Teilung myeloischer Vorläuferzellen im Knochenmark stimuliert wird und die Zellen in die Blutbahn freigesetzt werden. Diese Zunahme kann sowohl im Blut (Neutrophilie) als auch im Gewebe (Neutrophilen-Infiltration) beobachtet werden.¹⁶ In dieser Studie wurde untersucht, in welchem Ausmaß sich die Neutrophilenzahl im Blut durch sportliche Aktivität verändert. Da die beiden anderen Untergruppen der Granulozyten (Eosinophile und Basophile) für diese Arbeit nicht von Bedeutung sind, werden sie hier nicht weiter behandelt.

Zu den antigenpräsentierenden Zellen (APZ) zählen Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. Makrophagen und dendritische Zellen können sich aus den im Knochenmark gebildeten Monozyten entwickeln. APZ haben drei Hauptfunktionen im Immunsystem: Phagozytose, Zytokinproduktion und Antigenpräsentation für Lymphozyten.¹⁴

Lymphozyten können anhand ihrer Größe unter dem Mikroskop in große und kleine Zellen eingeteilt werden. Natürliche Killerzellen gehören zur Gruppe der großen Lymphozyten und

spielen eine wichtige Rolle bei der *angeborenen zellulären Immunabwehr* gegen Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen.¹⁴ Die kleinen Lymphozyten unterteilen sich in B- und T-Lymphozyten und sind Bestandteil des *erworbenen zellulären Immunsystems*. Charakteristisch für die Immunantwort der Lymphozyten ist, dass sie in zwei Schritten abläuft. Zunächst präsentiert eine APZ einem entsprechenden Lymphozyten ein Antigen. Nach Erkennung des Antigens durch antigenspezifische Rezeptoren des Lymphozyten kommt es zur Aktivierung und Differenzierung des Lymphozyten im lymphatischen Gewebe. Anschließend erfolgt die Abwehrreaktion. Dabei wandern aktivierte T-Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe direkt zum Infektionsherd (*zelluläre Immunantwort*) oder es werden Antikörper aus aktivierten B-Lymphozyten (Plasmazellen) in Blut und Gewebeflüssigkeiten freigesetzt und gelangen so zum Infektionsherd (*humorale Immunantwort*).¹⁶ In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der Lymphozytenzahl nach körperlicher Aktivität untersucht.

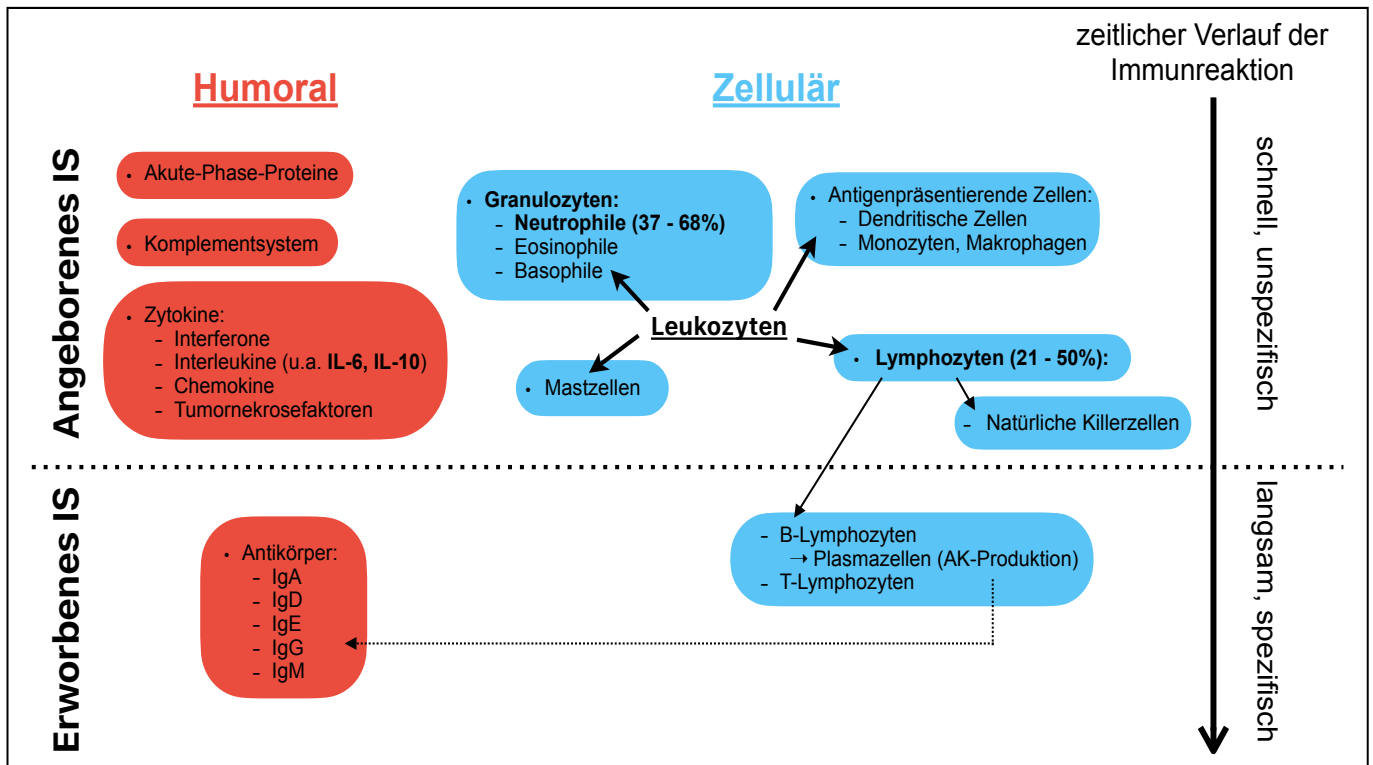


Abbildung 1. Schematischer Aufbau des menschlichen Immunsystems (mod. nach Gleeson, Bishop & Walsh [2013])

Abkürzungen: *Ig* Immunglobuline; *IL-6/-10* Interleukin-6/-10; *IS* Immunsystem; *AK-Produktion* Antikörperproduktion
 In dieser Arbeit untersuchte Bestandteile des Immunsystems (abhängige Variablen) sind **fett markiert**.
 In Klammern sind die Referenzwerte des prozentualen Anteils der Zellen an den Leukozyten angegeben (entnommen aus Arbiol-Roca et al. [2018]).

2.2. Ablauf einer Entzündungsreaktion im menschlichen Körper

Die Entzündungsreaktion spielt bei der Organisation des Immunsystems eine zentrale Rolle, die über die reine Infektionsabwehr hinausgeht. Das komplexe Zusammenspiel von Entzündungsprozessen und Immunantwort dient neben der Abwehr von Krankheitserregern auch der Wundheilung und der Regulation des Immunsystems.

Der menschliche Körper ist ständig inneren (z.B. Infektion, Ischämie) und äußeren schädigenden Reizen (z.B. Trauma, Operation) ausgesetzt. Die Entzündung ist eine adaptive Reaktion auf diese schädigenden Reize und kann lokal oder systemisch auftreten.² Das Ausmaß der Entzündungsreaktion hängt von der Art des Entzündungsauslösers (infektiös vs. nichtinfektiös) und seiner Persistenz ab.²

Eine Infektion oder Gewebeschädigung wird von Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt, die die Produktion von Entzündungsmediatoren auslösen. Diese Mediatoren – darunter proinflammatorische Zytokine wie IL-6 – werden von gewebsständigen APZ sowie Neutrophilen produziert und bestimmen den Verlauf der Entzündungsreaktion.³

Der weitere Verlauf der Entzündungsreaktion umfasst sowohl vaskuläre als auch zelluläre Anteile. Die vaskuläre Reaktion auf die Mediatoren umfasst die Vasodilatation, die Erhöhung der vaskulären Permeabilität und somit eine insgesamt verstärkte Gewebepерfusion. Diese vaskuläre Komponente manifestiert sich in Überwärmung, Rötung und Schwellung – 3 der 5 Kardinalzeichen einer Entzündung.^{3,6} Eine Gewebeschädigung als Ursache oder Folge der Entzündung kann über die Erkennung von Schmerzrezeptoren zu Schmerz und zu Funktionseinschränkung führen, den beiden weiteren Kardinalzeichen einer Entzündung.²

Der zelluläre Anteil der Entzündungsreaktion beginnt mit der Erkennung von Entzündungsmediatoren. Deren unmittelbare Wirkung ist neben der bereits beschriebenen Vasodilatation die lokale Auslösung eines entzündlichen Exsudats, das der Zellmigration dient.^{3,24} Als Exsudat versteht man eine zell- und proteinhaltige Flüssigkeit, die im Rahmen von Entzündungsprozessen aus den Kapillaren in das umliegende Gewebe austritt.²⁵ Die Entzündungsmediatoren stellen somit auch eine Verbindung zwischen vaskulärer und zellulärer Entzündungsreaktion her. Die zelluläre Antwort umfasst die Einwanderung von Monozyten und – bei ausgeprägten Entzündungszuständen – von Neutrophilen in das extravaskuläre Gewebe durch das entzündliche Exsudat. Beide Zelltypen setzen daraufhin Enzyme frei, die infektiöse Organismen bekämpfen und abgestorbene Zellen beseitigen.²

Obwohl Thrombozyten primär für die Blutgerinnung verantwortlich sind, zeigen Studien, dass sie auch eine Rolle bei der Regulierung und Verstärkung von Entzündungsreaktionen spielen.²⁶ Unter anderem sind sie durch die Produktion von Entzündungsmediatoren aktiv an

der Rekrutierung von Leukozyten als Reaktion auf Krankheitserreger und Gewebeschädigung beteiligt.²⁷

Eine erfolgreiche akute Entzündungsreaktion resultiert in der Eliminierung infektiöser Erreger. Darauf folgt eine Auflösungs- und Reparaturphase, die insbesondere durch gewebständige und rekrutierte Makrophagen vermittelt wird.²⁸ Bei einem nichtinfektiösen Reiz, wie beispielsweise einer Gewebeschädigung nach sportlicher Belastung, besteht das Ziel des Entzündungsprozesses primär darin, das verletzte Gewebe zu reparieren und eine Infektion zu verhindern.² Der Entzündungsprozess ist durch den Übergang von einem proinflammatorischen Milieu zur Etablierung der antiinflammatorischen Endphase gekennzeichnet.²⁹ Generell gilt eine kontrollierte Entzündungsreaktion als unerlässlich für die Erhaltung der menschlichen Gesundheit und ist daher zunächst als physiologischer Prozess zu bewerten.³ Allerdings kann eine Entzündungsreaktion auch schädlich sein, wenn sie fehlreguliert abläuft, z.B. im Rahmen eines septischen Schocks, oder wenn sie zu lange andauert, z.B. bei chronischen Entzündungen (siehe **Abbildung 2**).²⁷

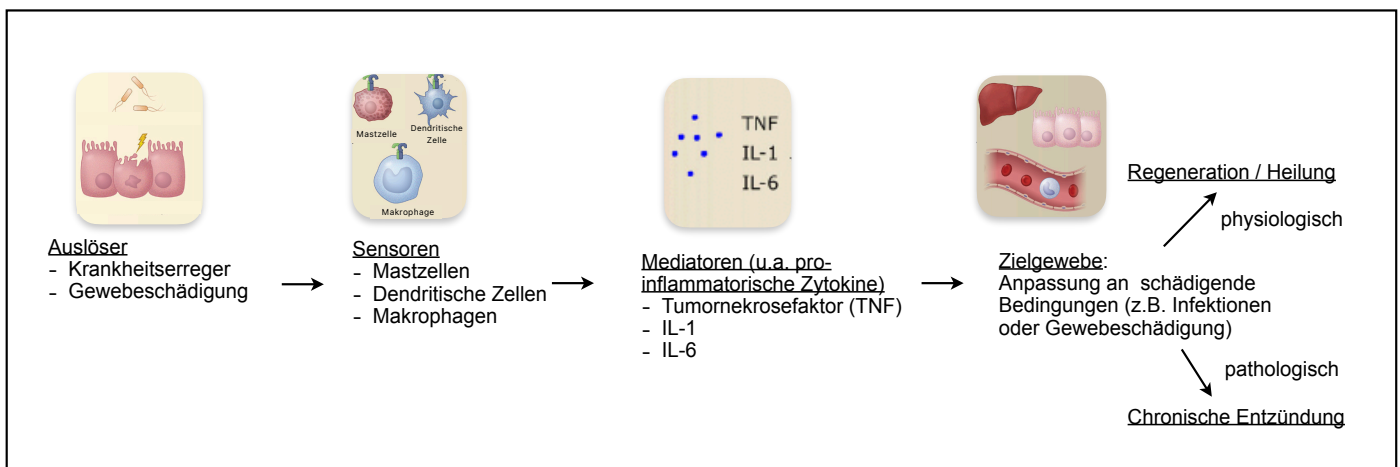


Abbildung 2. Schematischer Ablauf Entzündungsprozess (mod. nach Medzhitov [2010])

Der Entzündungsprozess im menschlichen Körper setzt sich aus Auslösern, Sensoren, Mediatoren und Zielgeweben zusammen. Auslöser induzieren die Entzündungsreaktion und werden von Sensoren erkannt. Sensoren werden auf spezialisierten Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen und Mastzellen exprimiert. Sie induzieren die Produktion von Mediatoren wie Zytokinen. Diese Entzündungsmediatoren wirken auf verschiedene Zielgewebe ein, um die Anpassung an schädliche Bedingungen je nach Auslöser zu optimieren. Die dargestellten Komponenten stellen nur einen kleinen Teil der zahlreichen Sensoren, Mediatoren und Zielgewebe dar, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

2.3. Einfluss von sportlicher Aktivität auf das Immunsystem

In diesem Kapitel werden die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem und die Gesundheit des menschlichen Organismus näher beleuchtet.

Sportliche Belastung induziert Veränderungen im menschlichen Immunsystem, wobei die über das Nerven- und Hormonsystem vermittelte Stressreaktion eine entscheidende Rolle spielt.³⁰ Es kommt zu Veränderungen in der Anzahl und Zusammensetzung der Leukozyten im Blut sowie zu einer – meist vorübergehenden – Entzündungsreaktion.¹⁷

Es konnte beobachtet werden, dass sämtliche Leukozyten-Untergruppen während körperlicher Belastung eine Erhöhung ihrer Konzentration im Blut aufweisen. Dies wird auf den hämodynamischen Scherstress und die Wirkung der Katecholamine auf die β -adrenergen Rezeptoren der Leukozyten zurückgeführt.²¹ Bei körperlicher Aktivität werden Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt. Die Anzahl der β -adrenergen Rezeptoren auf den Leukozyten bestimmt dabei das Ausmaß der Zellmobilisierung als Reaktion auf die Freisetzung der Katecholamine.^{31,32}

Ein weiterer Faktor ist die Cortisolausschüttung, die von der Intensität und Dauer des Trainings abhängt.²¹ Intensives körperliches Training führt zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration.^{20,33-35} Es wird vermutet, dass ein erhöhter Cortisolspiegel nach körperlicher Aktivität zu einer Zunahme der Neutrophilenzahl (Neutrophilie) und einer Abnahme der Lymphozytenzahl (Lymphozytopenie) im Blut beiträgt.³⁶

Die Neutrophilenzahl, die auch die Gesamtleukozytenzahl maßgeblich beeinflusst, steigt im Blut bis zu 6 Stunden nach dem Training an, insbesondere wenn dieses länger als 1 Stunde dauert.^{17,37} Dabei kann zwischen einem initialen, schnellen Anstieg der Neutrophilen im Blut und einem verzögerten Anstieg, der einige Stunden später auftritt, unterschieden werden (biphasischer Verlauf).²¹ Der initiale Anstieg ist, wie bereits erwähnt, auf den Scherstress und die Katecholaminausschüttung während des Trainings zurückzuführen. Der zweite Anstieg wird möglicherweise durch die Cortisol-induzierte Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark verursacht.³⁵ In der Regel ist eine Erholungsphase von 24 Stunden ausreichend, um die Anzahl der Neutrophilen wieder auf den Wert von vor dem Training zu senken.²¹

Im Gegensatz dazu nimmt die Lymphozytenzahl nach körperlicher Belastung innerhalb von 30 Minuten ab. Die Lymphozytopenie ist wahrscheinlich auf eine Umverteilung von Lymphozyten aus dem Blut in peripheres Gewebe zurückzuführen. Dadurch kann sich der Körper auf mögliche belastungsbedingte Verletzungen vorbereiten, da die periphere Immunüberwachung verstärkt wird.²² Diese Umverteilung von Lymphozyten ist ein grundlegender Bestandteil der physiologischen Stressreaktion auf Sport.

Es wird angenommen, dass Cortisol zur Aufrechterhaltung der Lymphozytopenie nach dem Training beiträgt.³⁰ Insbesondere nach längerem und hochintensivem Training sinkt die Lymphozytenzahl in der ersten Erholungsphase unter den Wert vor der Belastung, um sich dann kontinuierlich wieder dem Ausgangswert anzunähern.²¹ Die Lymphozytenzahl kehrt in der Regel innerhalb von 4 - 6 Stunden nach der Belastung auf ein klinisch normales Niveau zurück.^{21,30}

Als Reaktion auf körperliche Aktivität kommt es außerdem zu einem kurzfristigen Anstieg der Thrombozytenzahl (Thrombozytose).³⁸⁻⁴⁰ Dieser Anstieg wird auf die Freisetzung von Thrombozyten aus dem Gefäßbett der Milz, des Knochenmarks und der Lungen sowie auf den trainingsbedingten Plasmavolumenverlust zurückgeführt und ist bei höherer Trainingsintensität stärker ausgeprägt.^{26,39,40} Aus der Literatur geht hervor, dass intensives Training auch mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation und -adhäsion verbunden ist, insbesondere bei Personen mit prädisponierenden kardiovaskulären Risikofaktoren.^{26,40} Regelmäßige sportliche Betätigung kann jedoch das Risiko vaskulärer thrombotischer Ereignissen senken und vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen.²⁶ Daher kann derzeit keine eindeutige Aussage über die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Thrombozytenfunktion getroffen werden.

Die Plasmakonzentrationen von IL-6 und IL-10 reagieren auf akute Belastung mit einem Anstieg, wobei der Anstieg von IL-6 am schnellsten und ausgeprägtesten ist.⁴¹⁻⁴⁴ Die ILs werden hauptsächlich von Zellen des Immunsystems (u.a. Leukozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) zur Regulation des Immunsystems freigesetzt.^{14,17,43} Es konnte allerdings gezeigt werden, dass auch sich kontrahierende Skelettmuskeln IL-6 synthetisieren und in das Interstitium und den systemischen Kreislauf freisetzen können.^{42,44} Die Höhe des Anstiegs der IL-6-Konzentration nach dem Training hängt von der Intensität und Dauer des Trainings und damit von der Muskelbelastung ab.^{17,42} Der vorübergehende Anstieg des zirkulierenden proinflammatorischen IL-6 in Verbindung mit körperlicher Aktivität scheint seinerseits einen Anstieg der Serumkonzentration von IL-10 auszulösen, was zur Induktion eines antiinflammatorischen Milieus beiträgt und die Auflösungs- und Reparaturphase einleitet.^{21,44,45}

Es muss zwischen kurz- und langfristigen Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem unterschieden werden. Akute körperliche Belastung ist eine Form von weitgehend physiologischem Stress, der kurzfristig eine entzündungsähnliche Reaktion auslöst. Diese ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der proinflammatorischen Zytokine und fast aller zellulären Anteile des Immunsystems. Häufig beschrieben wird die belastungsinduzierte Leukozytose, die vor allem durch den Anstieg von Neutrophilen hervorgerufen wird.⁴⁶⁻⁴⁸ Es ist bekannt, dass die Mobilisierung von Neutrophilen durch

erhöhte Katecholamin- und Cortisolspiegel nach körperlicher Anstrengung vermittelt wird.^{33,49} Die trainingsinduzierte Lymphozytopenie sowie ihre Ursachen und Folgen sind nach wie vor Gegenstand von Diskussionen. Die sogenannte *Open-Window-Theorie* steht in Zusammenhang mit der Barrierefunktion in den oberen Atemwegen. Gemäß dieser Theorie kann intensives Training eine vorübergehende Immunsuppression verursachen, die mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht, insbesondere in Bezug auf Infektionen der oberen Atemwege.⁵⁰⁻⁵² Einerseits wird also davon ausgegangen, dass die Immunfunktion als Reaktion auf sportliche Betätigung abnimmt. Auf der anderen Seite wird vermutet, dass die Abnahme der Lymphozytenzahl im Blut lediglich eine vorübergehende Umverteilung von Immunzellen in das periphere Gewebe zu potenziellen Infektionsorten widerspiegelt und kein Zeichen einer Immunsuppression ist.^{53,54}

Es besteht jedoch ein allgemeiner Konsens darüber, dass regelmäßige körperliche Aktivität von kurzer Dauer (≤ 45 Minuten) und moderater Intensität langfristig vorteilhaft für das menschliche Immunsystem ist.⁵¹ Regelmäßige körperliche Aktivität hat einen entzündungshemmenden Effekt, der durch die Reduktion des viszeralen Fettgewebes und die Induktion einer entzündungshemmenden Umgebung vermittelt wird.^{1,21} Dieser entzündungshemmende Effekt von regelmäßiger körperlicher Aktivität birgt ein großes Potenzial für die Prävention und Behandlung von Krankheiten, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind.^{6,55}

Im Allgemeinen gilt es, zwischen einer physiologischen und einer pathologischen Entzündungsreaktion nach sportlicher Belastung zu differenzieren. Eine akute Entzündung als Folge einer mechanischen Gewebeschädigung (z.B. durch intensives Training) kann als erster Schritt der physiologischen Erholungs- und Reparaturprozesse betrachtet werden. Gelingt es jedoch nicht, die Funktionalität und Homöostase des Gewebes durch den Entzündungsprozess wiederherzustellen, kann es zu chronischen Entzündungszuständen kommen.²⁷

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass regelmäßige körperliche Aktivität das Immunsystem im Wesentlichen stärkt, wohingegen sehr intensive und lang andauernde Belastungen das Immunsystems schwächen können – insbesondere, wenn die Regenerationsphasen zwischen den Trainingseinheiten unzureichend sind..^{4,17,56} Wann die Funktion des Immunsystems gestärkt und wann geschwächt wird, hängt jedoch auch vom individuellen Trainingszustand und der damit einhergehenden Belastungstoleranz ab.^{57,58}

2.4. Quantifizierung der Entzündungsreaktion in Form von Inflammationsmarkern

In der sportphysiologischen Forschung gewinnt die exakte Quantifizierung von Entzündungsreaktionen zunehmend an Bedeutung. Die Bestimmung von Inflammationsmarkern ermöglicht Rückschlüsse auf die Immunantwort des Körpers in Folge von sportlicher Aktivität und liefert somit wesentliche Informationen zur Optimierung von Trainingsprogrammen und zur Steigerung der individuellen Leistungsfähigkeit von Sportlerinnen und Sportlern.

2.4.1. Etablierte Inflammationsmarker in der Klinik und Sportphysiologie

Belastungsinduzierte Veränderungen des Immunsystems – häufig in Form einer transienten Entzündungsreaktion – können durch verschiedene Inflammationsmarker erfasst werden. Dabei lassen sich objektive Inflammationsmarker von subjektiven Inflammationsmarkern unterscheiden.⁵⁹ Subjektive Marker beziehen sich auf von einer Person wahrgenommene Symptome oder Empfindungen, die auf eine mögliche Entzündungsreaktion hinweisen können (z.B. Schmerzen, Schwellung, Rötung), jedoch nicht direkt messbar sind. Der Hauptunterschied zwischen objektiven und subjektiven Inflammationsmarkern besteht also darin, dass objektive Marker in der Regel im Blut, Gewebe oder anderen Körperflüssigkeiten gemessen werden können und reproduzierbare Daten liefern. Im Gegensatz dazu basieren subjektive Marker auf individuellen Empfindungen. Beide Formen von Inflammationsmarkern können kombiniert werden, um ein umfassenderes Bild des Entzündungsstatus einer Person zu erhalten.

In der Sportphysiologie existieren zahlreiche objektive Marker, die eine Beurteilung verschiedener Aspekte der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Trainingszustands ermöglichen. Zu diesen Aspekten zählen unter anderem die Ernährung, der Muskelstatus, die Ausdauerleistung sowie der Verletzungs- und Entzündungsstatus.⁶⁰ Beispiele für im Blut messbare objektive Marker sind die Creatinkinase (CK), deren Erhöhung auf eine Schädigung der Muskulatur hinweist, und die Laktatkonzentration, deren Erhöhung auf einen anaeroben Stoffwechsel hinweist. Aber auch kardiovaskuläre Parameter wie die Ruhe- und Trainingsherzfrequenz können zur Beurteilung des Trainingszustands herangezogen werden.⁶¹⁻⁶³

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Aspekt der belastungsinduzierten Entzündung. Übertraining äußert sich in Form von lokalen oder systemischen Entzündungszuständen. Aus diesem Grund eignen sich Inflammationsmarker nicht nur zur Erkennung von Infektionen, sondern auch zur Überwachung von Trainings- und Erholungsphasen sowie zur

Detektion von Überlastung.^{59,64,65} Klinische Inflammationsmarker (z.B. CRP, IL-6, Procalcitonin) fungieren als objektive Korrelate für den Entzündungsstatus einer Person, sodass eine Übertragung in die Sportphysiologie sinnvoll erscheint.⁶ Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass im klinischen Bereich in der Regel andere Personenmerkmale und andere Auslöser für den Entzündungsprozess vorliegen als in der Sportphysiologie.

In der Sportphysiologie werden Inflammationsmarker unter anderem aus dem Blut gewonnen. Dazu gehören Leukozyten, darunter auch Neutrophile und Lymphozyten, sowie IL-6, IL-10 und CRP.^{47,59,62,66-68} Die Serumkonzentration des CRP zeigt einen vorübergehenden Anstieg nach anstrengender körperlicher Aktivität. Dieser Anstieg erfolgt im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion, die hauptsächlich durch IL-6 vermittelt wird.⁶⁸ Langfristig senkt körperliche Aktivität die Serumkonzentration von CRP, was sich mit den Befunden zur entzündungshemmenden Wirkung regelmäßiger sportlicher Aktivität deckt.^{1,68}

Die Rolle von Leukozyten, IL-6 und IL-10 beim Entzündungsprozess und die Dynamik nach sportlicher Belastung wurde bereits in den **Kapiteln 2.2** und **2.3** ausführlich dargestellt.

2.4.2. Einführung der zellulären Inflammationsmarker

Die zellulären Inflammationsmarker Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) und Systemischer Immun-Inflammationsindex (SII) finden in der medizinischen Forschung bereits Anwendung zur Beurteilung des Entzündungszustands des Körpers. Insbesondere in der Onkologie sind sie inzwischen verbreitet und dienen als Marker für krankheitsbedingte Entzündungen sowie als prognostische Indikatoren für verschiedene Tumorerkrankungen.⁷⁻¹²

Der SII ist signifikant mit dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris assoziiert und dient als prognostischer Marker für schwere kardiovaskuläre Ereignisse nach Koronarintervention.^{69,70} Eine weitere Studie belegt, dass der SII als unabhängiger prognostischer Indikator für Personen mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis dienen kann.⁷¹

Die NLR ist ein unabhängiger Prädiktor für den Therapieerfolg bei stabiler koronarer Herzkrankheit sowie für die Mortalität bei Personen mit akutem Koronarsyndrom.⁷² Auch im Zusammenhang mit Multipler Sklerose (MS) gibt es verschiedene Studien zur NLR. Patienten und Patientinnen mit MS im Frühstadium weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte NLR-Werte auf.⁷³ Die NLR ist mit dem Behinderungsstatus, der Symptomatik und der Krankheitsaktivität bei Personen mit diagnostizierter MS assoziiert.⁷⁴ Die NLR erwies sich zudem im Hinblick auf die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) als

geeignet, um zwischen hohem und niedrigem Mortalitätsrisiko zu unterscheiden und die klinische Wirksamkeit einer Kortikosteroidtherapie vorherzusagen.^{75,76}

Die PLR eignet sich als Prädiktor für Entzündungsprozesse bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und ist diesbezüglich der NLR überlegen.⁷⁷

Moderate bis hohe Korrelationen der vorgestellten zellulären Inflammationsmarker mit etablierten Inflammationsmarkern (u.a. Leukozytenzahl, CRP, IL-6) unterstreichen ihre Eignung zur Darstellung von Entzündungsprozessen.^{12,78-80} Da die zellulären Inflammationsmarker die Anzahl verschiedener Blutzellen (Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) berücksichtigen, bieten sie im Gegensatz zu einzelnen Zellzahlen einen multifaktoriellen und umfassenderen Einblick in Entzündungsprozesse. Zelluläre Inflammationsmarker sind als Ergänzung zu den etablierten Inflammationsmarkern zu betrachten, da sie zusätzliche Informationen bezüglich krankheits- oder trainingsbedingter Entzündungsprozesse liefern. Auf diese Weise können therapeutische Maßnahmen an den Entzündungsstatus einer Person sowie Trainingspläne an den individuellen Erholungsbedarf angepasst werden.⁶ Darüber hinaus könnten die zellulären Inflammationsmarker bei der Erfassung des entzündungshemmenden Effekts von regelmäßiger körperlicher Betätigung helfen und damit zur Prävention und Behandlung von Krankheiten beitragen, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind.^{6,55}

2.4.3. Auswirkungen von Sport auf die zellulären Inflammationsmarker

Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand der zellulären Inflammationsmarker im sportphysiologischen Kontext vorgestellt.

Der erste hier aufgeführte Marker ist die NLR (Neutrophile [$10^3/\mu\text{l}$] ÷ Lymphozyten [$10^3/\mu\text{l}$]). Mit den Neutrophilen und den Lymphozyten integriert dieser Marker die beiden größten Untergruppen der Leukozyten in seine Berechnung (siehe **Abbildung 1**). Der Marker erreicht hohe Werte, wenn viele Neutrophile (Neutrophilie) und wenige Lymphozyten (Lymphozytopenie) im Blut vorhanden sind, wie wir es typischerweise in der frühen Erholungsphase nach intensiver körperlicher Betätigung beobachten. Daher ist ein intensitätsabhängiger Anstieg nach akuter Belastung zu erwarten.^{74,81} Dies konnte insofern bestätigt werden, als dass in der Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien ein Anstieg der NLR als Reaktion auf eine akute körperliche Aktivität festgestellt wurde.⁶ Die Annahme, dass körperliche Aktivität die NLR-Werte langfristig senken kann, konnte bisher nur bedingt bestätigt werden.^{74,80,82} Es existieren Studien, in denen die NLR-Werte langfristig keine Veränderung zeigten, oder sogar anstiegen.⁸³⁻⁸⁵ In den beiden Studien mit erhöhten NLR-Werten wurde jedoch ein intensiviertes Training in Form von Radtraining bzw.

Schwimmtraining durchgeführt, welches die zelluläre Immunantwort möglicherweise langfristig eher in Richtung einer Entzündungsreaktion – statt wie erwartet in Richtung einer Entzündungshemmung – lenkte.^{83,84} Eine achtwöchige Trainingsunterbrechung bei Leistungssportlerinnen und Leistungssportlern im Taekwondo resultierte in einem signifikanten Anstieg des NLR um 48,2%. Dies legt nahe, dass der Verzicht auf sportliche Betätigung die entzündungshemmenden Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität beeinträchtigt.⁸⁶ Darüber hinaus wird diskutiert, ob eine Korrelation zwischen dem NLR und dem Alter besteht, da bei jüngeren Personen niedrigere NLR-Werte dokumentiert wurden als bei älteren Personen.^{59,87}

Die genannten Studienergebnisse deuten darauf hin, dass erhöhte NLR-Werte insbesondere kurzfristig eine belastungsinduzierte Entzündungsreaktion anzeigen könnten.⁶ Ob die NLR auch bei langfristiger Aktivität ein geeigneter Marker für körperliche Überlastung sein könnte, ist noch unzureichend untersucht. Es ist davon auszugehen, dass es langfristig zu Anpassungsreaktionen kommt und die NLR-Werte auf regelmäßige physiologische Trainingsinterventionen mit einer Abnahme reagieren.⁶ Diese Anpassungsprozesse und die mögliche Korrelation mit dem Alter erschweren die Untersuchung und Bewertung der kurzfristigen Veränderungen der NLR bei körperlicher Aktivität.

Als zweiter Marker wird die PLR (Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$] + Lymphozyten [$10^3/\mu\text{l}$]) herangezogen, um ihren sportphysiologischen Forschungsstand zu analysieren. Erhöhte PLR-Werte treten auf, wenn die Thrombozytenzahl hoch (Thrombozytose) und die Lymphozytenzahl niedrig (Lymphozytopenie) ist. Dementsprechend wäre mit einer PLR-Erhöhung durch die belastungsinduzierte Thrombozytose und Lymphozytopenie zu rechnen (vgl. **Kapitel 2.3**).^{30,39} Tatsächlich finden sich in der Mehrzahl der Studien zum akuten Einfluss körperlicher Aktivität erhöhte PLR-Werte.^{64,74,88} In zwei weiteren Studien konnten keine signifikanten Veränderungen der PLR nach Sport festgestellt werden.^{53,74} Die Mobilisierung von Thrombozyten in den Blutkreislauf ist intensitätsabhängig. Das heißt eine höhere Trainingsintensität geht mit einer höheren Anzahl von Thrombozyten einher.⁴⁰ Folglich sollte ein intensiveres Training zu höheren PLR-Werten in der ersten Regenerationsphase führen. Der Langzeiteffekt körperlicher Aktivität wurde bisher nur in einer Studie mit MS-Erkrankten untersucht. Die Messungen nach drei Wochen Training ergaben keine signifikanten Veränderungen der PLR-Werte, obwohl regelmäßige körperliche Aktivität nachweislich andere Inflammationsmarker reduziert.^{1,74} Aufgrund der unzureichenden Datenlage und des Fehlens einheitlicher Referenzwerte besteht dringender Bedarf an weiterer Forschungsarbeit, insbesondere hinsichtlich der Langzeiteffekte von körperlicher Aktivität auf die PLR bei gesunden Probandinnen und Probanden.⁶

Der SII (Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$] x NLR [$10^3/\mu\text{l}$]) wird als dritter Marker untersucht. Bei der Berechnung des SII werden die beiden Leukozyten-Untergruppen Neutrophilen und Lymphozyten sowie die Thrombozyten berücksichtigt. Es handelt sich folglich um eine Kombination aus der PLR und NLR. Die höchsten SII-Werte werden erreicht, wenn eine Neutrophilie, Thrombozytose sowie Lymphozytopenie vorliegen. Genau diese Zellkinetik wurde als Reaktion auf akute körperliche Aktivität beobachtet, sodass von einer belastungsbedingten Erhöhung des SII ausgegangen werden kann. Untersuchungen zum Einfluss körperlicher Aktivität ergaben, dass sich die SII-Werte kurz nach Trainingsende erhöhten, während sie langfristig abnahmen.^{64,65,74,89} Auf Grundlage der hier berücksichtigten Studien, scheint der SII geeignet zu sein, sowohl die entzündliche Reaktion auf akute körperliche Aktivität als auch die entzündungshemmenden Effekte langfristiger körperlicher Aktivität abzubilden.

Bislang wurden die Auswirkungen von Sport auf alle drei vorgestellten zellulären Inflammationsmarker nur in wenigen Studien untersucht, von denen im Folgenden vier genauer vorgestellt werden.

Wahl, Mathes, Bloch und Zimmer (2020) untersuchten die Auswirkungen von aktiver und passiver Erholung während eines HIIT und eines Sprintintervalltrainings auf dem Fahrradergometer bei 12 männlichen Triathleten bzw. Radsportlern. Unabhängig von der Art der Erholung erhöhten beide Protokolle die NLR, PLR und den SII bis zu 3 Stunden nach Ende der Belastung signifikant im Vergleich zu den Werten vor dem Training.⁶⁴

In einer Studie von Joisten et al. (2019) wurden 20 männliche Sportstudenten untersucht. Diese absolvierten 300 Sprünge mit maximaler Gegenbewegung und wurden anschließend zufällig entweder einer Aqua-Cycling- oder einer Gruppe mit passiver Erholung zugeteilt. In beiden Gruppen waren die NLR und der SII im Vergleich zum Ausgangswert bis einschließlich 4 Stunden nach der Erholung signifikant erhöht.⁶⁵

In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Joisten et al. (2021) wurden bei 68 Personen mit MS die unmittelbaren (bis zu 3 Stunden nach dem Training) und die langfristigen Trainingseffekte (3-wöchige Intervention) auf zelluläre Inflammationsmarker von hochintensivem Fitnessstraining im Vergleich zu moderatem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer untersucht. 3 Stunden nach der Belastung zeigte sich, dass das hochintensive Training im Vergleich zu dem moderaten Ausdauertraining zu größeren Veränderungen in Form eines Anstiegs der Werte bei allen drei zellulären Inflammationsmarkern führte. Nach drei Wochen wurden in der Gruppe mit dem hochintensiven Training statistische signifikante Verringerungen von NLR und SII

beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass intensive körperliche Aktivität langfristig der systemischen Entzündung bei Personen mit MS entgegenwirken kann.⁷⁴

In einer weiteren Studie von Schlagheck et al. (2020) wurden die Unterschiede zwischen akutem Ausdauer- und Krafttraining in Bezug auf zelluläre Immunveränderungen bei 24 gesunden Männern untersucht. Das Ausdauertraining führte zu einem stärkeren Anstieg von NLR und SII als das Krafttraining, was auf eine stärkere Mobilisierung von Immunzellen durch akutes Ausdauertraining hinweist.⁸⁹

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in allen vier Studien nach körperlicher Aktivität ein kurzfristiger Anstieg von mindestens 2 der 3 zellulären Inflammationsmarkern beobachtet wurde.

Ein derzeit noch bestehendes Problem hinsichtlich der Aussagekraft der zellulären Inflammationsmarker sind uneinheitliche Referenzwerte für die drei Marker.^{87,90,91} Bei der Festlegung von Referenzwerten müssen alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt werden.⁶ Weitere Charakteristika der Teilnehmenden in Form von Stratifizierungsfaktoren wie beispielsweise Body-Mass-Index (BMI), Sportart, Trainingsumfang und Trainingsintensität sollten beachtet werden. Ebenso sollten die venösen Blutproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen werden, z.B. in Ruhe und bis 24 Stunden nach Belastung.⁵⁹ Langzeitstudien wären ebenso sinnvoll, da sie den entzündungshemmenden Effekt von regelmäßiger körperlicher Betätigung erfassen könnten und damit zur Prävention und Behandlung von Krankheiten beitragen könnten, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind.^{6,55}

Eine Studie von Zacher et al. (2023) untersuchte Ruhewerte von Profi-Sportlerinnen und -Sportlern sowie die Auswirkung einer akuten maximalen Belastung auf die drei zellulären Inflammationsmarker. Die Ergebnisse zeigten eine weitgehende Unabhängigkeit der NLR-, PLR- und SII-Werte von den untersuchten Eigenschaften der Athletinnen und Athleten. Zu diesen Eigenschaften zählten Geschlecht, Alter, Trainingsumfang, Sportart und *Peak Power Output*. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ($n = 25$), die für die Analyse der Auswirkungen der akuten Belastung verwendet wurde, können die Ergebnisse allerdings nicht als ausreichend für allgemein gültige Referenzwerte angesehen werden.⁵⁹

Insgesamt betrachtet sind die kostengünstigen und leicht verfügbaren Inflammationsmarker NLR, PLR und SII potenziell nützlich für die tägliche Arbeit in der Klinik und im Leistungssport. In medizinischen Einrichtungen könnten sie bei der Prävention und Behandlung von Krankheiten helfen, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind.^{6,55} Im Bereich des Leistungssports könnten sie dazu beitragen, die Trainingsbelastung zu

regulieren, das Risiko von Überbelastung zu minimieren und somit den sportlichen Erfolg zu maximieren.

Alternative aus dem Blut gewonnene immunologische Marker, die in der Trainingsphysiologie Anwendung finden, sind unter anderem die Leukozytenzahl, die Lymphozytenzahl, CRP und ILs (vgl. **Kapitel 2.4.1**).^{6,92} Sie spiegeln den Entzündungsstatus wider und ermöglichen in Kombination mit den zellulären Inflammationsmarkern eine umfassendere Beurteilung der immunologischen Anpassungen nach körperlicher Aktivität. Im Gegensatz dazu zeigt der Marker CK den Grad der Muskelschädigung an, wobei es bei der CK eine große interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Referenzwerte gibt.^{65,93}

2.5. Hypothesen

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, werden sowohl die zellulären als auch die humoralen Komponenten des Immunsystems durch sportliche Aktivität mobilisiert. Der Einfluss unterschiedlicher Trainingsarten auf die Mobilisierung ist dabei noch unzureichend erforscht, insbesondere im Hinblick auf die vorgestellten zellulären Inflammationsmarker.

In dieser Arbeit wird der *Einfluss der Trainingsart* auf die Immunantwort nach körperlicher Aktivität untersucht. Im Rahmen einer Cross-Over-Studie absolvierten 24 Freizeitläuferinnen und -läufer in zufälliger Reihenfolge ein HIIT und ein KONT auf dem Laufband. Im Anschluss wurden die akuten Auswirkungen von HIIT und KONT auf Blutzellen, zelluläre Inflammationsmarker sowie die Serumkonzentrationen von IL-6, IL-10 und Cortisol verglichen.

Die genannten Parameter wurde als explorative sekundäre Endpunkte der Studie erhoben, um mögliche Unterschiede in der akuten Immunantwort zwischen den beiden Trainingsarten zu explorieren.

Bisherige Studien in diesem Bereich lassen vermuten, dass das HIIT zu einer stärkeren Immunantwort führt. Vor diesem Hintergrund wurde geprüft, ob die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum (Trainingsbeginn bis 1 Stunde nach Trainingsende) mit größeren Veränderungen der Zellzahlen (I), sowie höheren Werte der zellulären (II) und der humoralen Inflammationsmarker (III) bei Freizeitläuferinnen und -läufern assoziiert ist.

Basierend auf der dargestellten Studienlage lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

Hypothese I: Es wird vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu größeren Veränderungen der Zellzahlen (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile und Thrombozyten) führt als die KONT-Intervention.

Hypothese II: Es wird vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Werten der zellulären Inflammationsmarker (NLR, PLR, SII) führt als die KONT-Intervention.

Hypothese III: Es wird vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Werten der humoralen Inflammationsmarker (IL-6, IL-10, Cortisol) führt als die KONT-Intervention.

3. Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten wird das methodische Vorgehen der Cross-Over-Studie beschrieben. Dies umfasst einen Überblick über das Studiendesign, die Stichprobenauswahl, den Studienablauf sowie die Datenerhebung und -analyse.

3.1. Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein randomisiertes Crossover-Design verwendet, um die Auswirkungen von zwei unterschiedlichen Trainingsprotokollen (Interventionen) auf die Immunantwort der Probandinnen und Probanden zu vergleichen. Die beiden Trainingsprotokolle umfassten ein HIIT und ein KONT. Der primäre Endpunkt der Studie war der Einfluss der Belastungsintensität auf die Konzentration von Tryptophan und Kynurenin im Serum. Tryptophan ist eine essenzielle Aminosäure. Beim Abbau von Tryptophan entsteht Kynurenin, ein zentrales Zwischenprodukt im Kynurenin-Stoffwechselweg.⁹⁴

Darüber hinaus wurden die kurzfristigen Veränderungen von Blutzellen, zellulären Inflammationsmarkern sowie der Serumkonzentrationen von IL-6, IL-10 und Cortisol als explorative sekundäre Endpunkte erfasst.

Vor den beiden Interventionen wurde eine Basisuntersuchung durchgeführt, die einen mehrstufigen Belastungstest auf dem Laufband beinhaltete. Hierbei wurde die individuelle aerobe Leistungsfähigkeit in Form der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}[O_2]_{\max}$) ermittelt. Zusätzlich wurden anthropometrische Daten erhoben und vor Beginn der Untersuchung (*Prä / t₁*) eine venöse Blutprobe entnommen.

Nach der Basisuntersuchung wurde die Reihenfolge der Interventionen randomisiert. Die einfache, uneingeschränkte Randomisierung erfolgte mit der Software *Randomization In Treatment Arms* (Evident, Deutschland).⁹⁵ Zusätzlich wurde eine Minimierung nach Pocock und Simon mit den Stratifizierungsfaktoren BMI, Leistungsfähigkeit ($\dot{V}[O_2]_{\max}$) und Alter durchgeführt.^{96,97} Anschließend wurden die Teilnehmenden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 mit der Reihenfolge HIIT - KONT (n = 10) und Gruppe 2 mit der Reihenfolge KONT - HIIT (n = 14).

Die Teilnehmenden absolvierten die beiden Trainingsprotokolle in randomisierter Reihenfolge mit einem Abstand von mindestens 3 Tagen zur Basisuntersuchung (*Washout*-Periode ≥ 72 Stunden). Zwischen der ersten und der zweiten Trainingseinheit wurde wiederum ein Abstand von mindestens 3 Tagen eingehalten, um eine Rückkehr der immunologischen Veränderungen auf das Ausgangsniveau zu gewährleisten.⁹⁸ Bei jedem Trainingsprotokoll wurden drei venöse Blutproben entnommen (*Prä / t₁*, *Post / t₂*, *1 h Post / t₃*), auf welche in **Kapitel 3.4** näher eingegangen wird. Darüber hinaus wurden

beide Protokolle zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um den Einfluss zirkadianer Effekte auf die Studienergebnisse zu minimieren.⁹⁹

Alle Trainingseinheiten wurden auf demselben Laufband (Woodway ELG 90, Deutschland) absolviert. Vor Beginn der Studie wurden alle Teilnehmenden über die Sicherheitsvorkehrungen bei der Benutzung eines automatisierten Laufbandes informiert. Die Steigung des Laufbandes betrug bei allen Untersuchungen 1 %.¹⁰⁰

Die Teilnehmenden wurden gebeten, in den 24 Stunden vor jedem Untersuchungstermin auf Koffein, Alkohol und anstrengende körperliche Aktivitäten zu verzichten. Darüber hinaus durfte 2 Stunden vor Beginn der Laufeinheiten keine Nahrung mehr aufgenommen werden. Während der Trainingseinheiten durfte Wasser nach Belieben getrunken werden. In der einstündigen Erholungsphase nach den Interventionen war jegliche körperliche Aktivität untersagt.

Dieses Format der Trainingsprotokolle wurde bereits in der Vergangenheit angewendet. Dabei wurde sichergestellt, dass beide Protokolle hinsichtlich der durchschnittlichen Intensität, des Energieverbrauchs, der Dauer und der zurückgelegten Distanz übereinstimmen (ausgeglichene externe *Workload*).¹⁰¹⁻¹⁰³

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln unter dem Vorsitzenden Prof. Dr. Dr. h.c. Eckhard Meinberg im Jahr 2019 genehmigt und im Deutschen Register Klinischer Studien unter der ID „DRKS00017686“ registriert.

Abbildung 3 zeigte eine schematische Übersicht zur Veranschaulichung des Studiendesigns.

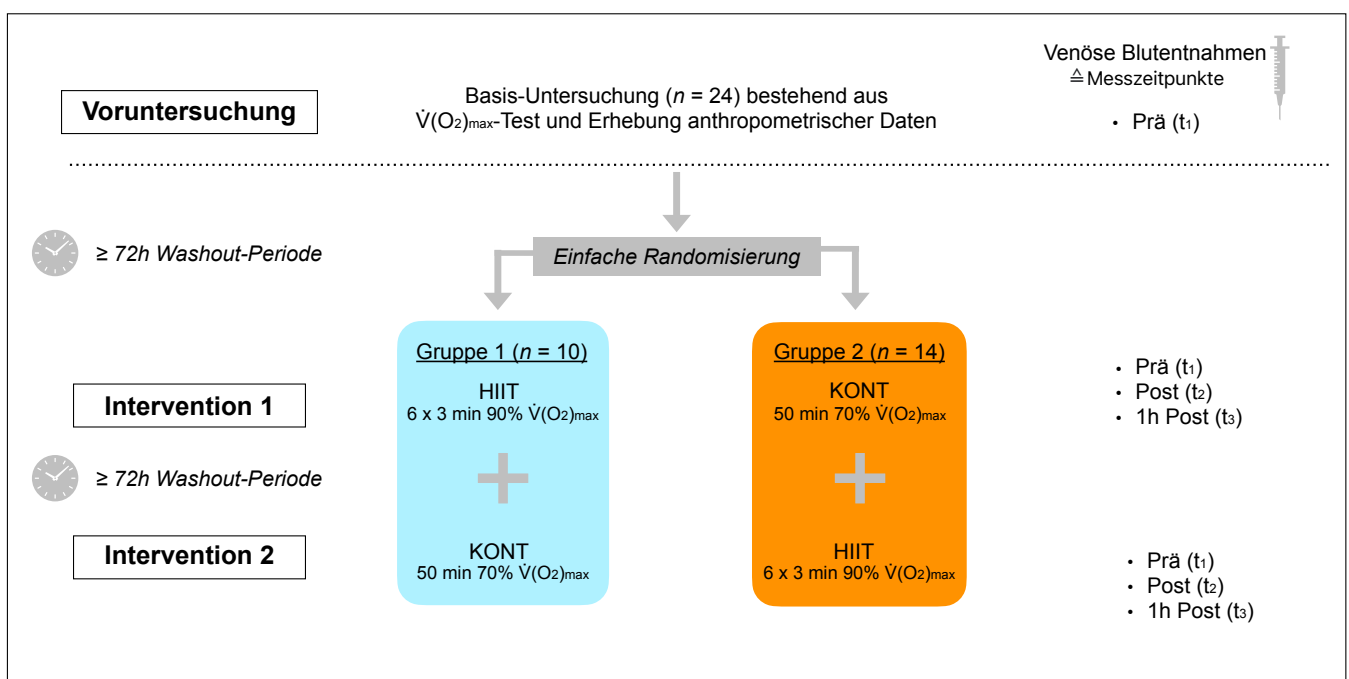


Abbildung 3. Schematischer Überblick Studiendesign (Eigene Darstellung)

Abkürzungen: $\dot{V}(O_2)_{max}$ maximale Sauerstoffaufnahme; *HIIT* hochintensives Intervalltraining; *KONT* moderat kontinuierliches Ausdauertraining

3.2. Stichprobe

Für diese Studie wurden insgesamt 24 Freizeitläuferinnen und -läufer im Alter von 18 bis 35 Jahren rekrutiert. An der Studie nahmen 12 Frauen und 12 Männer teil.

Als Freizeitläuferinnen und -läufer wurden Personen eingestuft, deren Trainingsumfang zwischen 2 und 5 Stunden Laufen pro Woche lag. Zusätzlich wurde für die Teilnahme ein BMI von unter 30 kg/m² vorausgesetzt. Personen, bei denen in der Vergangenheit eine Muskel-, Herz- oder Nierenerkrankung diagnostiziert worden war, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung durften keine entzündungshemmenden oder antibakteriellen Medikamente sowie keine Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Der Gesundheits- und Trainingsstatus der Teilnehmenden wurde mithilfe eines Fragebogens ermittelt. Die Teilnahme war freiwillig. Das Einverständnis wurde vorab schriftlich eingeholt und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Auf Wunsch erhielten die Teilnehmenden ihre persönlichen Studienergebnisse.

3.3. Studienablauf

Die Probanden erschienen – wie im Studiendesign beschrieben (siehe **Kapitel 3.1**) – zu jeweils drei Terminen, deren Ablauf nun im Einzelnen beschrieben wird. Zwischen den Terminen lag jeweils ein Zeitraum von mindestens drei Tagen (*Washout-Periode* ≥ 72 Stunden).

3.3.1. Basis-Untersuchung

Vor Beginn der Belastung wurden von jedem Teilnehmenden anthropometrische Daten erhoben und der BMI berechnet. Zudem wurde die Laktatkonzentration mittels Kapillarblutentnahme aus dem Ohrläppchen bestimmt und eine venöse Blutprobe entnommen (*Prä / t₁*).

Um die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}[O_2]_{max}$) jedes Teilnehmenden zu erfassen, absolvierten die Teilnehmenden einen inkrementellen Belastungstest (INK-Test) bis zur Erschöpfung auf dem Laufband. Die kontinuierliche Messung der Sauerstoffaufnahme während der Belastung erfolgte mittels Spiroergometrie (Cortex Metalyzer 3B, Deutschland).

Zu Beginn der Einheit wärmten sich die Teilnehmenden 5 Minuten lang mit geringer Intensität (\approx 6-8 km/h) auf. Anschließend begann der INK-Test auf dem Laufband mit einer Geschwindigkeit von 8 km/h. Die Geschwindigkeit wurde schrittweise (+ 1 km/h pro Minute) so lange erhöht, bis die Teilnehmenden die geforderte Geschwindigkeit nicht mehr halten konnten. Die Testdauer sollte zwischen 8 und 10 Minuten liegen.¹⁰⁴ Zur Quantifizierung der internen *Workload* erfolgte minütlich eine Einschätzung der

wahrgenommenen Anstrengung anhand der Borg-Skala.¹⁰⁵ Dabei gab jeder Teilnehmende seine subjektive Erschöpfung auf einer Skala von 6 (überhaupt nicht anstrengend) bis 20 (maximal anstrengend) an. Unmittelbar nach Belastungsende erfolgte eine erneute Messung der Laktatkonzentration mittels Kapillarblutentnahme aus dem Ohrläppchen.

Nach einer 5-minütigen Pause wurde ein Verifizierungstest durchgeführt, um zu überprüfen, ob während des INK-Tests ein $\dot{V}(O_2)_{\max}$ -Spitzenwert erreicht worden war. Dazu liefen die Teilnehmenden zunächst drei Minuten lang mit einer Geschwindigkeit von 8 km/h. Anschließend wurde die Geschwindigkeit des Laufbandes innerhalb von 20 Sekunden auf die zuletzt beim INK-Test erreichte Geschwindigkeit von X km/h eingestellt und zusätzlich um 1 km/h erhöht. Die Teilnehmenden wurden aufgefordert, diese Geschwindigkeit ($X + 1$ km/h) so lange wie möglich beizubehalten.

Nach der Baseline-Untersuchung erfolgte die Randomisierung der Reihenfolge der Trainingseinheiten. Die Durchführung der Randomisierung wurde bereits im Abschnitt zum Studiendesign (siehe **Kapitel 3.1**) näher beschrieben.

3.3.2. Interventionen

(1) Hochintensives Intervalltraining

Die HIIT-Einheit begann mit einer 7-minütigen Aufwärmphase bei einer Laufgeschwindigkeit, die 70% der $\dot{V}(O_2)_{\max}$ entsprach. Es folgten 6 Intervalle bestehend aus jeweils 3 Minuten Belastung (Geschwindigkeit \cong 90% der $\dot{V}[O_2]_{\max}$) und 3 Minuten aktiver Erholung (Geschwindigkeit \cong 50% der $\dot{V}[O_2]_{\max}$). Das Protokoll wurde mit einer 7-minütigen Auslaufphase (Geschwindigkeit \cong 70% der $\dot{V}(O_2)_{\max}$) vervollständigt. Die Einheit teilte sich auf in 18 Minuten akute Belastung, 18 Minuten aktive Erholungszeit und 14 Minuten Aufwärm- und Auslaufphase. Die kumulative Gesamtdauer der HIIT-Einheit entsprach somit 50 Minuten.

(2) Moderat kontinuierliches Ausdauertraining

Die Geschwindigkeit während der KONT-Einheit entsprach 70% der $\dot{V}(O_2)_{\max}$. Die Teilnehmenden wurden angewiesen, diese Geschwindigkeit während der gesamten Einheit beizubehalten. Die KONT-Einheit dauerte 50 Minuten, sodass die HIIT- und die KONT-Einheit gleich lang waren.

3.4. Blutaufbereitung und hämatologische Analyse

Die venöse Blutentnahme erfolgte in sitzender Position aus einer Vene am Unterarm. Bei der Baseline-Untersuchung wurde eine venöse Blutentnahme vor der Belastung (*Prä* / t_1)

durchgeführt. Bei beiden Interventionen erfolgten die venösen Blutentnahmen vor (*Prä / t₁*), direkt nach (*Post / t₂*) und 1 Stunde nach (*1 h Post / t₃*) dem Training.

Insgesamt wurden jeweils 32 ml Blut abgenommen: 24 ml in BD Vacutainer Ethylendiamintetraacetat (EDTA) Blutentnahmeröhrchen, 8 ml in BD Vacutainer SST II Advance Serum-Trennröhrchen.

Die Analyse der Blutzellen wurde unter Verwendung eines Hämatologie-Analysators (Sysmex KX-21N, Norderstedt, Deutschland) mit EDTA-Blut durchgeführt. Die Blutproben wurden vor der Messung durch Schwenken resuspendiert, um eine korrekte Zählung zu gewährleisten. Anschließend wurde die Anzahl von Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophilen und Thrombozyten für jeden Messzeitpunkt ermittelt (Blutbild-Untersuchung). Die Blutbilder wurden routinemäßig erhoben, um Rückschlüsse auf die absoluten Zellzahlen zu ziehen.

Die Anzahl der Blutzellen wurde zur Berechnung der zellulären Inflammationsmarker Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnis (PLR) und Systemischer Immun-Inflammations-Index (SII) herangezogen.

Die einzelnen Inflammationsmarker wurden wie folgt berechnet:

$$NLR = \text{Neutrophile} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right] \div \text{Lymphozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right]$$

$$PLR = \text{Thrombozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right] \div \text{Lymphozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right]$$

$$\begin{aligned} SII &= \text{Thrombozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right] \times NLR \left[\frac{10^3}{\mu L} \right] \\ &= \text{Thrombozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right] \times \left(\frac{\text{Neutrophile} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right]}{\text{Lymphozyten} \left[\frac{10^3}{\mu L} \right]} \right) \end{aligned}$$

Die Serumröhrchen wurden 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert. Nach der Gerinnung wurden die Röhrchen bei 1600 xg für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, um das Serum vom Koagulum zu trennen. Anschließend wurde das Serum entnommen und die Proben bis zur weiteren Analyse bei - 80 °C gelagert.

Die Serumkonzentrationen von IL-10 und IL-6 wurden mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) quantifiziert. Dabei fanden das OptEIA Human IL-6 ELISA Set (Messbereich 4,7 - 300 pg/ml) und das OptEIA Human IL-10 ELISA Set (Messbereich 7,8 - 500 pg/ml) von Becton, Dickinson and Company (BD Biosciences, USA) Verwendung.

Zur Bestimmung des Cortisolspiegels im Serum wurde ein quantitatives ELISA mittels Cortisol-Immunoassay (R&D Systems, USA) nach Herstellerangaben durchgeführt.

3.5. Statistische Analyse

3.5.1. Deskription der Stichprobe

Es wurden die allgemeinen Merkmale der Studienpopulation sowie die Ergebnisse der Baseline-Untersuchung ($\dot{V}[O_2]_{\max}$ –Test) ermittelt. Die Merkmale der Studienpopulation umfassten anthropometrische und demografische Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Einnahme oraler Kontrazeptiva). Außerdem wurden während der Baseline-Untersuchung folgende Daten bestimmt: $\dot{V}[O_2]_{\max}$ nach der Baseline-Untersuchung und nach dem Validierungstest, die Herzfrequenz in Ruhe, die maximale Herzfrequenz, das maximale Belastungsempfinden nach Borg-Skala, die Laktatkonzentration vor Beginn der Diagnostik, nach der Baseline-Testung und nach dem Validierungstest, die Dauer des Validierungstests sowie die gelaufene Distanz.

Quantitative Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median [Interquartilsabstand = Q1 - Q3] angegeben. Qualitative Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

3.5.2. Vorbereitende Datenanalyse

Die kontinuierlichen Variablen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Ausreißer wurden mithilfe von Box-Plots identifiziert. Als extreme Ausreißer wurden Werte definiert, die mehr als den dreifachen Interquartilsabstands (IQR) von der oberen oder der unteren Quartilsgrenze entfernt waren.

Zudem können im Rahmen einer Cross-Over-Studie sogenannte Periodeneffekte auftreten. Dabei handelt es sich um systematische Unterschiede zwischen den Messwerten einzelner Perioden, die nicht auf die untersuchten Interventionen selbst, sondern auf externe oder zeitabhängige Faktoren zurückzuführen sind. Um die Wirksamkeit einer Intervention nicht zu über- oder unterschätzen, sollten mögliche Periodeneffekte berücksichtigt werden. Es wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob Periodeneffekte vorliegen.^{106,107} Ergänzend wurden t-Tests verbundener und unverbundener Stichproben zur Untersuchung auf Periodeneffekte durchgeführt.

3.5.3. Varianzanalyse

Als statistisches Verfahren für die Datenanalyse wurde die Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung verwendet, um Haupteffekte der Zeit und Interaktionseffekte (Trainingsart x Zeit) zu ermitteln. Die abhängigen Variablen waren Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten, NLR, PLR, SII, IL-6, IL-10 und Cortisol.

Als Innersubjektfaktoren im Rahmen der Messwiederholung wurden die Trainingsart (2-stufig) und die Zeit in Form von Messzeitpunkten (3-stufig) gewählt (2 x 3-Design). Die Voraussetzung der Sphärizität wurde mittels Mauchly-Test überprüft. Bei Verletzung der Sphärizität ($p > 0.05$) wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen.

Ein p -Wert, der unter dem Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$ liegt, wurde als statistisch signifikant gewertet. Für die Haupteffekte, die sich als statistisch signifikant erwiesen, wurden Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Tests durchgeführt, um Zeit- und Interaktionseffekte (Trainingsart x Zeit) genauer zu untersuchen.

Die Rohdaten wurden in *Microsoft Excel*, Version 16.0 (Redmond: Microsoft Corp, 2016) dokumentiert. Die Auswertung der Daten und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mithilfe des Programms *IBM SPSS Statistics for Macintosh*, Version 29 (Armonk, NY: IBM Corp, 2023).

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit vorgestellt. Dabei wurden die Trainingsarten HIIT und KONT hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Blutzellen sowie auf zelluläre und humorale Inflammationsmarker verglichen. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Identifizierung von Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekten, um Unterschiede zwischen den Effekten der Trainingsarten zu untersuchen. Die Ergebnisse bilden die Grundlage für die folgende Diskussion über den Vergleich verschiedener Trainingsmodalitäten im Hinblick auf die kurzfristige Immunantwort nach körperlicher Aktivität.

4.1. Ergebnisse Deskription der Stichprobe

Die allgemeinen Merkmale der Studienpopulation sowie die Ergebnisse der Baseline-Untersuchung ($\dot{V}[O_2]_{\max}$ -Test) sind – insgesamt und getrennt nach Trainingssequenz – in **Tabelle 1** dargestellt.

Das mittlere Alter der Stichprobe betrug 29.67 ± 4.28 Jahre. Der Altersmedian lag bei 30.5 [33 - 26] Jahren. Das Geschlechterverhältnis war mit 12 männlichen (m) und 12 weiblichen (w) Teilnehmenden ausgeglichen (w=50%, m=50%). Der mittlere BMI lag bei $22.2 \pm 2.38 \text{ kg/m}^2$ (Einschlusskriterium der Studie: $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Die Untersuchungen bei der Baseline-Testung ergaben, dass die Laktatkonzentration nach dem Validierungstest mit durchschnittlich $8.17 \pm 1.87 \text{ mmol/l}$ am größten war. Die mittlere maximale Herzfrequenz entsprach $181.43 \pm 11.27 \text{ Schläge/min}$. Die gelaufene Distanz (gesamt) war bei der HIIT-KONT-Gruppe mit durchschnittlich $20330 \pm 1588 \text{ m}$ weiter als bei der KONT-HIIT-Gruppe mit durchschnittlich $19236 \pm 1141 \text{ m}$.

Tabelle 1. Basisdaten aller Teilnehmenden – insgesamt und unterteilt nach Trainingssequenz

	Gesamt (<i>n</i> = 24)	HIIT + KONT (<i>n</i> = 10)	KONT + HIIT (<i>n</i> = 14)
Anthropometrische und demografische Daten			
Geschlecht (m/w)	12/12 (50%/50%)	5/5 (50%/50%)	7/7 (50%/50%)
Alter [Jahre]	30.5 [26 – 33]	31 [26.75 – 33]	30.5 [26 – 34]
Größe [cm]	176.96 ± 8.26	175.6 ± 6.43	177.93 ± 9.47
Gewicht [kg]	69.7 ± 11.17	68.83 ± 7.51	70.33 ± 13.45
BMI [kg/m ²]	22.2 ± 2.38	22.16 ± 1.3	22.24 ± 2.98
Einnahme orales Kontrazeptivum (nur w)	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 7
Ja	2 (16.67%)	2 (40%)	0 (0%)
Nein	10 (83.33%)	3 (60%)	7 (100%)
Ergebnisse der Baseline-Untersuchung			
rel. $\dot{V}(O_2)_{max}$ [ml/kg/min]	55.45 [51.05 – 63.53]	54.95 [50.55 – 65.4]	55.45 [51.35 – 63.38]
rel. $\dot{V}(O_2)_{maxval}$ [ml/kg/min]	52.30 [49.18 – 59.73]	52.30 [47.65 – 64.20]	52.5 [47.65 – 64.2]
HF _{Ruhe} [Schläge/min]	78.62 ± 13.31	78.5 ± 9.84	78.73 ± 16.35
HF _{max} [Schläge/min]	181.43 ± 11.27	177 ± 13.07	184.85 ± 8.7
RPE _{max}	20 [19 – 20]	20 [19.75 – 20]	20 [19.14 – 20]
La _{prä} [mmol/l]	1.19 ± 0.4	1.1 ± 0.42	1.26 ± 0.38
La _{post} [mmol/l]	5.92 ± 1.43	6.02 ± 1.59	5.84 ± 1.37
La _{val} [mmol/l]	8.17 ± 1.87	8.27 ± 1.82	8.1 ± 1.96
TTE _{val} [s]	80.42 ± 16.88	79.5 ± 16.37	81.07 ± 17.83
Gelaufene Distanz [m]			
Gesamt	19692 ± 1423	20330 ± 1588	19236 ± 1141
HIIT	9728 ± 788	10222 ± 794	9375 ± 583
CON	9963 ± 728	10108 ± 810	9860 ± 674

Abkürzungen: HIIT hoch-intensives Intervalltraining; KONT moderat kontinuierliches Ausdauertraining; *m* männlich; *w* weiblich; BMI Body-Mass-Index; rel. $\dot{V}(O_2)_{max}$ relative maximale Sauerstoffaufnahme nach Baseline-Untersuchung; rel. $\dot{V}(O_2)_{maxval}$ relative maximale Sauerstoffaufnahme nach Validierungstests; HF_{Ruhe} Herzfrequenz in Ruhe; HF_{max} maximale Herzfrequenz; RPE_{max} maximales Belastungsempfinden nach Borg-Skala; La_{prä} = Laktatkonzentration vor Beginn der Diagnostik; La_{post} Laktatkonzentration nach Baseline-Testung; La_{val} Laktatkonzentration nach Validierungstest; TTE_{val} Dauer des Validierungstests. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Quantitative Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median [Interquartilsabstand= Q1 - Q3], gerundet auf zwei Nachkommastellen. Qualitative Daten sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

4.2. Ergebnisse der vorbereitenden Datenanalyse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vorbereitenden Datenanalyse, bestehend aus der Prüfung der Normalverteilungsannahme, Testungen auf Ausreißer sowie zur Überprüfung von vorliegenden Periodeneffekten, für alle abhängigen Variablen dargestellt.

Die Ergebnisse der Testungen sind im Anhang dieser Arbeit zu finden (siehe **Tabelle 2** und **Tabelle 3**).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Normalverteilungsannahme als Voraussetzung für die ANOVA mit Messwiederholung nicht in allen Fällen erfüllt war. Aufgrund der bekannten Robustheit der ANOVA mit Messwiederholung gegenüber moderaten Abweichungen von der Normalverteilung – insbesondere bei einem soliden Stichprobenumfang von $n = 24$ – wurde dennoch entschieden, die Analyse ohne Transformation der Daten durchzuführen. Diese Entscheidung basiert auf der Annahme, dass die beobachteten Abweichungen nicht groß genug sind, um die Ergebnisse wesentlich zu verfälschen.^{108,109}

Darüber hinaus wurde beschlossen, Ausreißer im Datensatz zu belassen, um die methodische Transparenz zu gewährleisten und die Datenintegrität durch vollständige Offenlegung aller beobachteten Werte zu fördern. Um sicherzustellen, dass es sich bei den Ausreißern nicht um Dateneingabefehler handelt, wurden die Daten auf offensichtliche Fehler und Inkonsistenzen hin überprüft.

Für die Leukozytenzahl konnte mittels Mann-Whitney-U-Test kein Periodeneffekt nachgewiesen werden ($p = 0.814$). Dieses Ergebnis konnte durch die t-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben bestätigt werden ($p \geq 0.636$). Für die Lymphozytenzahl konnte mittels Mann-Whitney-U-Test ein Periodeneffekt nachgewiesen werden ($p = 0.026$). Auch mittels t-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben ließ sich ein Periodeneffekt nachweisen ($p \leq 0.037$). Für die Neutrophilen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test und mittels t-Test unverbundener Stichproben kein Periodeneffekt nachgewiesen ($p \geq 0.050$), während sich mittels t-Tests für verbundene Stichproben ein Periodeneffekt nachweisen ließ ($p = 0.036$). Für die Thrombozytenzahl konnte mittels Mann-Whitney-U-Test kein Periodeneffekt nachgewiesen werden ($p = 0.242$). Dieses Ergebnis konnte durch die t-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben bestätigt werden ($p \geq 0.833$).

Für die NLR ließ sich mittels Mann-Whitney-U-Test ein Periodeneffekt nachweisen ($p = 0.030$), welcher sich in den t-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben bestätigen ließ ($p \leq 0.034$). Für die PLR ließ sich kein Periodeneffekt mittels Mann-Whitney-U-Test nachweisen ($p = 0.079$). Auch die Ergebnisse der t-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben ergaben keinen Periodeneffekt für die PLR ($p \geq 0.981$). Für den SII ergab sich ein Periodeneffekt mittels Mann-Whitney-U-Test ($p = 0.046$) sowie mittels

t-Test für verbundene Stichproben ($p = 0.049$), wobei die Ergebnisse knapp an der Grenze des Signifikanzniveaus liegen. Der t-Test für unverbundene Stichproben ergab für den SII keinen Periodeneffekt ($p = 0.078$).

Die IL-6-Konzentration zeigte keinen Periodeneffekt mittels Mann-Whitney-U-Test ($p = 0.522$). Dieses Ergebnis konnte durch die t-Tests verbundener und unverbundener Stichproben bestätigt werden ($p \geq 0.926$). Die IL-10-Konzentration zeigte keinen Periodeneffekt mittels Mann-Whitney-U-Test ($p = 0.320$). Dieses Ergebnis konnte durch die t-Tests verbundener und unverbundener Stichproben bestätigt werden ($p \geq 0.382$). Der Mann-Whitney-U-Test für die Cortisol-Konzentration ergab keinen Periodeneffekt ($p = 0.065$), während die t-Tests verbundener und unverbundener Stichproben einen Periodeneffekt zeigten ($p \leq 0.029$).

4.3. Ergebnisse Varianzanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Blutzellen, die daraus berechneten zellulären Inflammationsmarker sowie die humoralen Inflammationsmarker dargestellt. Die detaillierten Ergebnisse der Varianzanalyse für alle abhängigen Variablen, getrennt nach Gruppen und Haupteffekten, sind in **Tabelle 4** auf der nächsten Seite dargestellt.

Tabelle 4. Detaillierte ANOVA-Ergebnisse – getrennt nach Trainingsarten und Haupteffekten

Abhängige Variable	Deskriptive Statistiken		Haupteffekte			
	HIIT	KONT	Zeit		Trainingsart	Interaktion (Trainingsart x Zeit)
Leukozyten [10⁹/μl]	t ₁ : 4.78 ± 1.12	t ₁ : 4.50 ± 0.85	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.31, 28.91) = 23.31	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 4.89	<i>F</i> (1.51, 33.16) = 2.94
	t ₂ : 6.13 ± 1.44	t ₂ : 5.94 ± 1.06	<i>p</i>	< 0.001	0.038	0.080
	t ₃ : 6.26 ± 1.88	t ₃ : 5.29 ± 1.55	η ²	0.514	0.182	0.118
Lymphozyten [10⁹/μl]	t ₁ : 1.82 ± 0.53	t ₁ : 1.77 ± 0.47	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.28, 28.12) = 76.53	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 0.38	<i>F</i> (1.52, 33.41) = 2.46
	t ₂ : 2.59 ± 0.79	t ₂ : 2.40 ± 0.83	<i>p</i>	< 0.001	0.546	0.334
	t ₃ : 1.24 ± 0.41	t ₃ : 1.35 ± 0.37	η ²	0.777	0.017	0.101
Neutrophile Gr. [10⁹/μl]	t ₁ : 2.44 ± 0.73	t ₁ : 2.21 ± 0.56	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.13, 24.94) = 37.22	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 5.51	<i>F</i> (1.18, 26.01) = 5.47
	t ₂ : 2.97 ± 0.79	t ₂ : 2.98 ± 0.74	<i>p</i>	< 0.001	0.028	0.023
	t ₃ : 4.52 ± 1.65	t ₃ : 3.47 ± 1.41	η ²	0.628	0.200	0.199
Thrombozyten [10⁹/μl]	t ₁ : 239.43 ± 67.17	t ₁ : 238.87 ± 61.31	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 61.20	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 0.58	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 0.96
	t ₂ : 302.35 ± 92.65	t ₂ : 299.51 ± 81.41	<i>p</i>	< 0.001	0.456	0.392
	t ₃ : 242.35 ± 76.84	t ₃ : 227.65 ± 54.70	η ²	0.736	0.026	0.042
NLR [AU]	t ₁ : 1.40 ± 0.42	t ₁ : 1.34 ± 0.44	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.08, 23.72) = 67.88	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 3.06	<i>F</i> (1.06, 23.42) = 5.86
	t ₂ : 1.22 ± 0.40	t ₂ : 1.40 ± 0.62	<i>p</i>	< 0.001	0.094	0.022
	t ₃ : 3.87 ± 1.52	t ₃ : 2.80 ± 1.72	η ²	0.755	0.122	0.210
PLR [AU]	t ₁ : 137.77 ± 40.73	t ₁ : 149.51 ± 87.81	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 25.31	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 0.14	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 5.07
	t ₂ : 122.74 ± 36.68	t ₂ : 134.23 ± 44.60	<i>p</i>	< 0.001	0.715	0.010
	t ₃ : 208.17 ± 71.13	t ₃ : 178.08 ± 56.36	η ²	0.535	0.006	0.187
SII [10⁹/μl]	t ₁ : 331.04 ± 127.68	t ₁ : 317.61 ± 128.64	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.05, 23.11) = 35.82	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 5.79	<i>F</i> (1.05, 23.12) = 8.23
	t ₂ : 362.66 ± 144.30	t ₂ : 402.06 ± 172.58	<i>p</i>	< 0.001	0.025	0.008
	t ₃ : 957.11 ± 516.03	t ₃ : 628.03 ± 428.81	η ²	0.619	0.208	0.272
IL-6 [pg/ml]	t ₁ : 34.28 ± 85.87	t ₁ : 32.96 ± 78.00	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (2.00, 38.00) = 3.339	<i>F</i> (1.00, 19.00) = 0.638	<i>F</i> (1.42, 26.91) = 0.15
	t ₂ : 35.94 ± 83.12	t ₂ : 35.41 ± 78.15	<i>p</i>	0.046	0.434	0.786
	t ₃ : 35.61 ± 83.04	t ₃ : 34.00 ± 80.03	η ²	0.149	0.033	0.008
IL-10 [pg/ml]	t ₁ : 24.69 ± 15.93	t ₁ : 25.06 ± 16.72	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (1.52, 33.47) = 10.34	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 1.56	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 1.90
	t ₂ : 28.70 ± 16.03	t ₂ : 27.91 ± 16.26	<i>p</i>	< 0.001	0.225	0.161
	t ₃ : 34.39 ± 19.71	t ₃ : 29.04 ± 15.59	η ²	0.320	0.006	0.080
Cortisol [nmol/l]	t ₁ : 118.83 ± 54.14	t ₁ : 112.65 ± 44.33	<i>F</i> (df _Z , df _N)	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 6.42	<i>F</i> (1.00, 22.00) = 26.29	<i>F</i> (2.00, 44.00) = 3.69
	t ₂ : 130.65 ± 46.58	t ₂ : 98.58 ± 45.82	<i>p</i>	0.004	< 0.001	0.033
	t ₃ : 115.91 ± 50.56	t ₃ : 88.91 ± 40.09	η ²	0.226	0.544	0.144

Abkürzungen: HIIT hochintensives Intervalltraining; KONT moderat kontinuierliches Ausdauertraining; Neutrophile Gr. Neutrophile Granulozyten; t₁: Messzeitpunkt 1 (Prä); t₂: Messzeitpunkt 2 (Post); t₃: Messzeitpunkt 3 (1h Post); AU „Arbitrary Unit“ (Arbiträre Einheit); NLR Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio; PLR Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio; SII Systemischer Immun-Inflamationsindex; IL-6 Interleukin-6; IL-10 Interleukin-10.

Statistische Symbole: *F*(df_Z, df_N) = *F*(df_{Zähler}, df_{Nenner}); *p* = *p*-Wert; η² = partielles Eta-Quadrat.

Deskriptive Statistiken sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (*M* ± *SD*). Die Gruppengröße *n* beträgt für alle abhängigen Variablen 23 (mit Ausnahme *n* = 20 bei IL-6). Statistisch signifikante Ergebnisse sind **fettgedruckt** (*p* ≤ 0.05).

4.3.1. Ergebnisse Blutzellen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Blutzellen (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten) dargestellt. Der Fokus liegt dabei auf der *Hypothese I*, die vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu größeren Veränderungen der Zellzahlen führt als die KONT-Intervention.

(1) Leukozyten

Der Messzeitpunkt hatte einen signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die Leukozyten-Konzentration (in $10^3/\mu\text{l}$), da sich bei der Varianzanalyse ein Haupteffekt der Zeit ergab. Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Tests zeigten, dass die Leukozyten-Konzentration insgesamt *Prä* signifikant niedriger war als zu den Messzeitpunkten *Post* und *1 h Post*, ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 1.39$, 95%-KI [1.10, 1.69]); $\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = 1.13$, 95%-KI [0.48, 1.78]; beide $p < 0.001$). Insgesamt wurde ein Anstieg der Leukozytenzahl beobachtet. Die Konzentrationsänderungen sind in **Abbildung 4 (A)** ersichtlich. Die Konzentration stieg nach der HIIT-Einheit weiter an ($\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = 0.13$, 95%-KI [-0.80, 1.07]), während sie nach der KONT-Einheit abnahm ($\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -0.65$, 95%-KI [-1.33, 0.03]). Demnach erfolgte der Anstieg der Leukozytenzahl nur bei der HIIT-Einheit kontinuierlich über alle 3 Messzeitpunkte. In dem Zeitraum nach den Trainingseinheiten (*Post* - *1 h Post*) gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Effekt bei den Post-hoc-Tests ($\Delta t_2, t_3$: beide $p \geq 0.064$).

Es gab keinen statistisch signifikanten Interaktionseffekt zwischen den verschiedenen Trainingsarten im beobachteten Zeitraum (Trainingsart x Zeit; $p = 0.080$). Somit ergaben sich für die Leukozytenzahl keine Hinweise zur Unterstützung von Hypothese I. Dennoch zeigten sich im Mittel, insbesondere zwischen den Messzeitpunkten *Post* - *1 h Post*, Hinweise auf eine höhere Leukozytenkonzentration bei der HIIT-Intervention im Vergleich zur KONT-Intervention.

(2) Lymphozyten

Die Varianzanalyse mit Greenhouse-Geisser-Korrektur (GGK) zeigte, dass der Messzeitpunkt einen signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die Lymphozyten-Konzentration (in $10^3/\mu\text{l}$) hatte. Somit liegt ein Haupteffekt der Zeit vor. Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben, dass sich die Lymphozyten-Konzentration *Prä* und *Post* ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 0.70$, 95%-KI [0.48, 0.93]), *Prä* und *1 h Post* ($\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = -0.50$, 95%-KI [-0.68, -0.32]) sowie *Post* und *1 h Post* ($\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -1.20$, 95%-KI [-1.54, -0.87]) signifikant voneinander unterschied (alle $p < 0.001$). In **Abbildung 4 (B)** sind die Konzentrationsänderungen über alle Messzeitpunkte dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Lymphozytenzahlen bei beiden

Interventionen nach Trainingsbeginn zunächst anstiegen, während sie innerhalb einer Stunde nach Trainingsende unter den Ausgangswert zum Messzeitpunkt *Prä* abfielen (biphasischer Verlauf).

Es bestand kein statistisch signifikanter Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekt ($p = 0.101$). Im Beobachtungszeitraum ergaben sich somit für die Lymphozyten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trainingsarten, sodass Hypothese I nicht gestützt werden kann.

(3) Neutrophile Granulozyten

Die Varianzanalyse mit GGK zeigte, dass der Messzeitpunkt einen signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die Konzentration der Neutrophilen (in $10^3/\mu\text{l}$) hatte. Wie in **Abbildung 4 (C)** zu sehen ist, erfolgte bei beiden Interventionen ein kontinuierlicher Anstieg der Neutrophilen über alle Messzeitpunkte. Dies spiegelte sich auch in den Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests wider, die alle signifikante Mittwertdifferenzen aufwiesen ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 0.65$, 95%-KI [0.46, 0.84]; $\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = 1.67$, 95%-KI [1.04, 2.30]; $\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = 1.02$, 95%-KI [0.44, 1.61]; alle $p < 0.001$).

Zusätzlich konnte bei der Varianzanalyse mit GGK ein signifikanter Interaktionseffekt (Trainingsgruppe x Zeit; $p = 0.023$) festgestellt werden. Die anschließenden Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests zeigten, dass 1 Stunde nach der HIIT-Einheit eine signifikant höhere Konzentration der Neutrophilen (t_3 : $M_{Diff} = 1.05$, 95%-KI [0.21, 1.89], $p = 0.017$) vorlag als nach der KONT-Einheit. Die Hypothese I, die vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu größeren Veränderungen der Zellzahlen führt als die KONT-Intervention, steht im Einklang mit den Ergebnissen für die Neutrophilen.

(4) Thrombozyten

Der Messzeitpunkt hatte einen signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die Thrombozyten-Konzentration (in $10^3/\mu\text{l}$). Somit lag ein Haupteffekt der Zeit vor. Die anschließend durchgeführten Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ergaben Zeiteffekte zwischen den Messzeitpunkten *Prä* und *Post* ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 61.78$, 95%-KI [42.78, 80.78]) sowie *Post* und *1 h Post* ($\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -65.93$, 95%-KI [-85.02, -46.85]; beide $p < 0.001$). Diese Zeiteffekte sind auch in **Abbildung 4 (D)** ersichtlich, in der sich – ähnlich wie bei den Lymphozyten – ein biphasischer Verlauf mit einem Anstieg während des Trainings (*Prä* - *Post*) und einem Abfall danach (*Post* – *1 h Post*) zeigte.

Bei den Thrombozyten konnte im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied der Thrombozytenzahl zwischen den verschiedenen Trainingsarten festgestellt werden (Interaktionseffekt Trainingsart x Zeit; $p = 0.392$). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese I nicht.

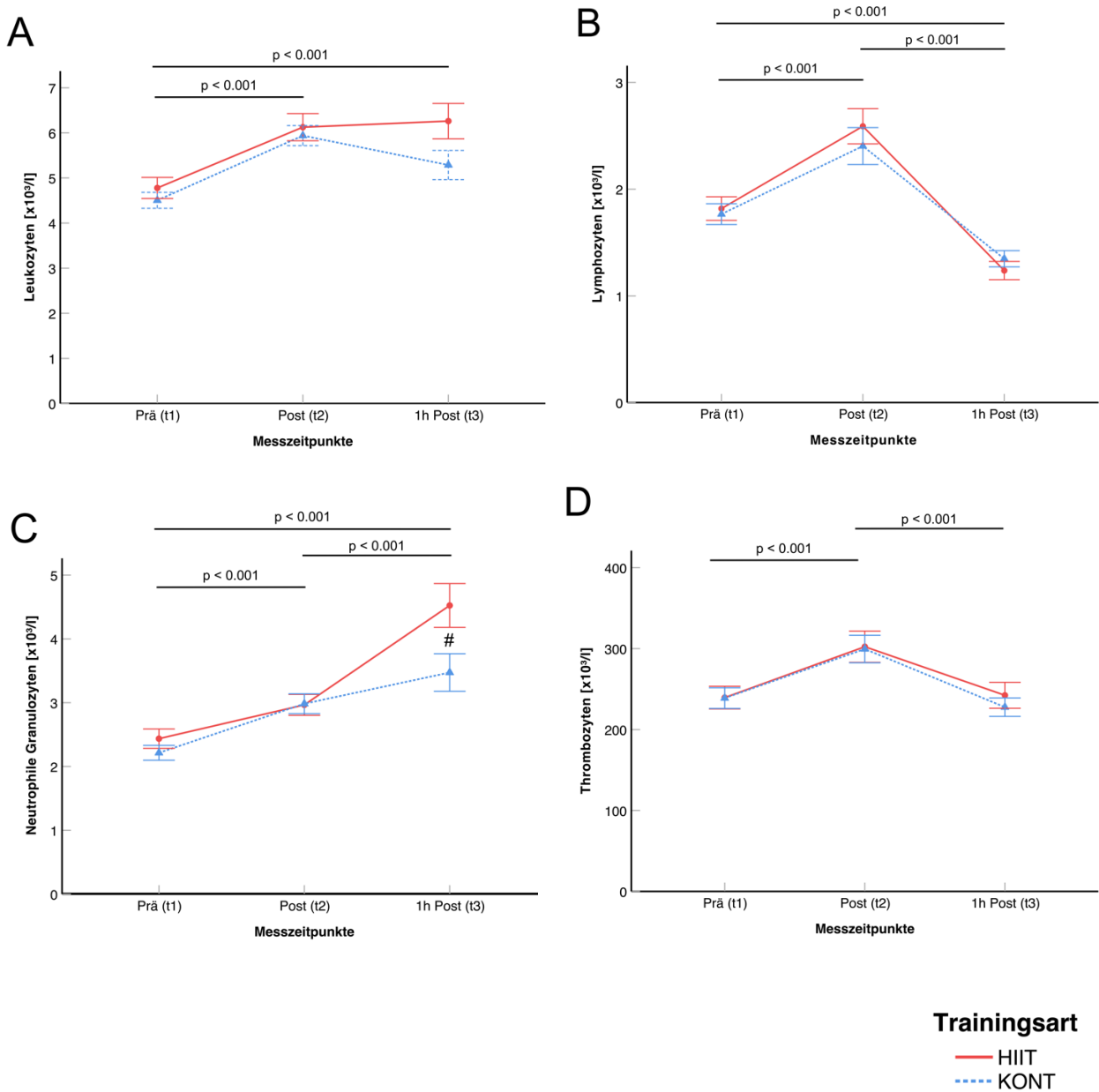


Abbildung 4. Veränderungen der absoluten Zellzahlen als Reaktion auf HIIT und KONT

A) Leukozyten; B) Lymphozyten; C) Neutrophile; D) Thrombozyten

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die signifikanten Zeiteffekte ($p < 0.05$) sind oberhalb der Graphen in Form schwarzer Balken mit den jeweiligen p -Werten angegeben.

"#" kennzeichnet statistisch signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekte zwischen den Gruppen ($p < 0.05$).

Abkürzungen: *HIIT* hochintensives Intervalltraining; *KONT* moderat kontinuierliches Ausdauertraining.

4.3.2. Ergebnisse Zelluläre Inflammationsmarker

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Varianzanalyse für die zellulären Inflammationsmarker (NLR, PLR, SII) beschrieben. Der Fokus liegt dabei auf der Hypothese II, die vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Messwerten der zellulären Inflammationsmarker führt als die KONT-Intervention.

(1) Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

Die Varianzanalyse mit GGK zeigt, dass der NLR-Wert (in *Arbitrary Unit* [AU]) mit dem Messzeitpunkt zusammenhängt – der Haupteffekt der Zeit war signifikant ($p < 0.001$). Die Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten *Prä* und *1 h Post* ($\Delta t_{1,t_3}$: $M_{Diff} = 1.97$, 95%-KI [1.34, 2.60]) sowie *Post* und *1 h Post* ($\Delta t_{2,t_3}$: $M_{Diff} = 2.03$, 95%-KI [1.42, 2.64]; beide $p < 0.001$). Anhand der Differenzwerte und in **Abbildung 5 (E)** ist zu erkennen, dass die Werte erst nach Ende der Interventionen anstiegen, während sie während des Trainings (*Prä* - *Post*) nahezu stagnierten (KONT $\Delta t_{1,t_2}$: $M_{Diff} = 0.06$, 95%-KI [-0.19, 0.30]) oder abnahmen (HIIT $\Delta t_{1,t_2}$: $M_{Diff} = -0.18$, 95%-KI [-0.30, -0.06]).

Außerdem zeigte sich nach GGK eine signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktion ($p = 0.022$). Die weitere Analyse mittels Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ergab, dass die NLR-Werte *1 h Post* beim HIIT signifikant höher waren als beim KONT ($p = 0.036$, $M_{Diff} = 1.07$, 95%-KI [0.07, 2.07]). Die Hypothese II, dass die HIIT-Intervention im beobachteten Zeitraum zu höheren Messwerten der zellulären Inflammationsmarker führen könnte als die KONT-Intervention, steht im Einklang mit den Ergebnissen für die NLR.

(2) Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio

Die Varianzanalyse zeige einen signifikanten ($p < 0.001$) Haupteffekt der Zeit für den PLR-Wert (in AU). Die Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ergaben, dass sich die Mittelwerte von *Prä* zu *1 h Post* ($\Delta t_{1,t_3}$: $M_{Diff} = 49.49$, 95%-KI [22.68, 76.29]) sowie *Post* und *1 h Post* ($\Delta t_{2,t_3}$: $M_{Diff} = 64.64$, 95%-KI [39.76, 89.51]) signifikant voneinander unterschieden (beide $p < 0.001$). **Abbildung 5 (F)** veranschaulicht, dass die PLR-Werte während des Trainings abnahmen ($\Delta t_{1,t_2}$: $M_{Diff} = -15.15$, 95%-KI [-37.10, 6.80]), wohingegen sie nach dem Training anstiegen ($\Delta t_{2,t_3}$: siehe oben).

Auch für die PLR-Werte konnte ein signifikanter Interaktionseffekt (Trainingsgruppe x Zeit; $p = 0.010$) nachgewiesen werden. Gemäß der Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests bestand zum dritten Messzeitpunkt (*1 h Post*) ein signifikanter Unterschied der PLR-Werte

zwischen den Gruppen. Die HIIT-Werte waren zu dem Zeitpunkt signifikant höher als die KONT-Werte ($p < 0.001$, $M_{Diff} = 30.09$, 95%-KI [14.08, 46.10]). Für die PLR zeigten sich Ergebnisse, die im Einklang mit Hypothese II stehen.

(3) Systemischer Immun-Inflamationsindex

Die Varianzanalyse mit GGK ergab einen signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) des Messzeitpunktes auf die SII-Werte (in $10^3/\mu\text{l}$). Die Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ermittelten einen signifikanten Unterschied (alle $p < 0.001$) der Messwerte zwischen allen Messzeitpunkten ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 58.39$, 95%-KI [22.14, 93.93]; $\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = 468.24$, 95%-KI [283.07, 653.41]; $\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = 410.21$, 95%-KI [216.03, 604.38]). In **Abbildung 5 (G)** sind diese Mittelwertdifferenzen visualisiert und es wird – wie schon bei den beiden anderen Inflamationsmarkern NLR und PLR – deutlich, dass sich die SII-Werte während des Trainings (*Prä - Post*) nur geringfügig verändern und die größten Werte *1 h Post* gemessen wurden. Vor allem in der Stunde nach Trainingsende (*Post - 1 h Post*) kam es zu einem Anstieg der Werte.

Die Varianzanalyse der Interaktion Trainingsart x Zeit ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Trainingsgruppen nach GGK ($p = 0.008$). Wie bei den beiden anderen zellulären Inflamationsmarkern war dieser signifikante Unterschied ($p < 0.001$) zum letzten Messzeitpunkt (*1 h Post*) zu beobachten. Die HIIT-Werte waren zu diesem Zeitpunkt signifikant höher als die KONT-Werte ($M_{Diff} = 329.08$, 95%-KI [87.05, 571.10]). Die Ergebnisse für den SII stehen im Einklang mit Hypothese II.

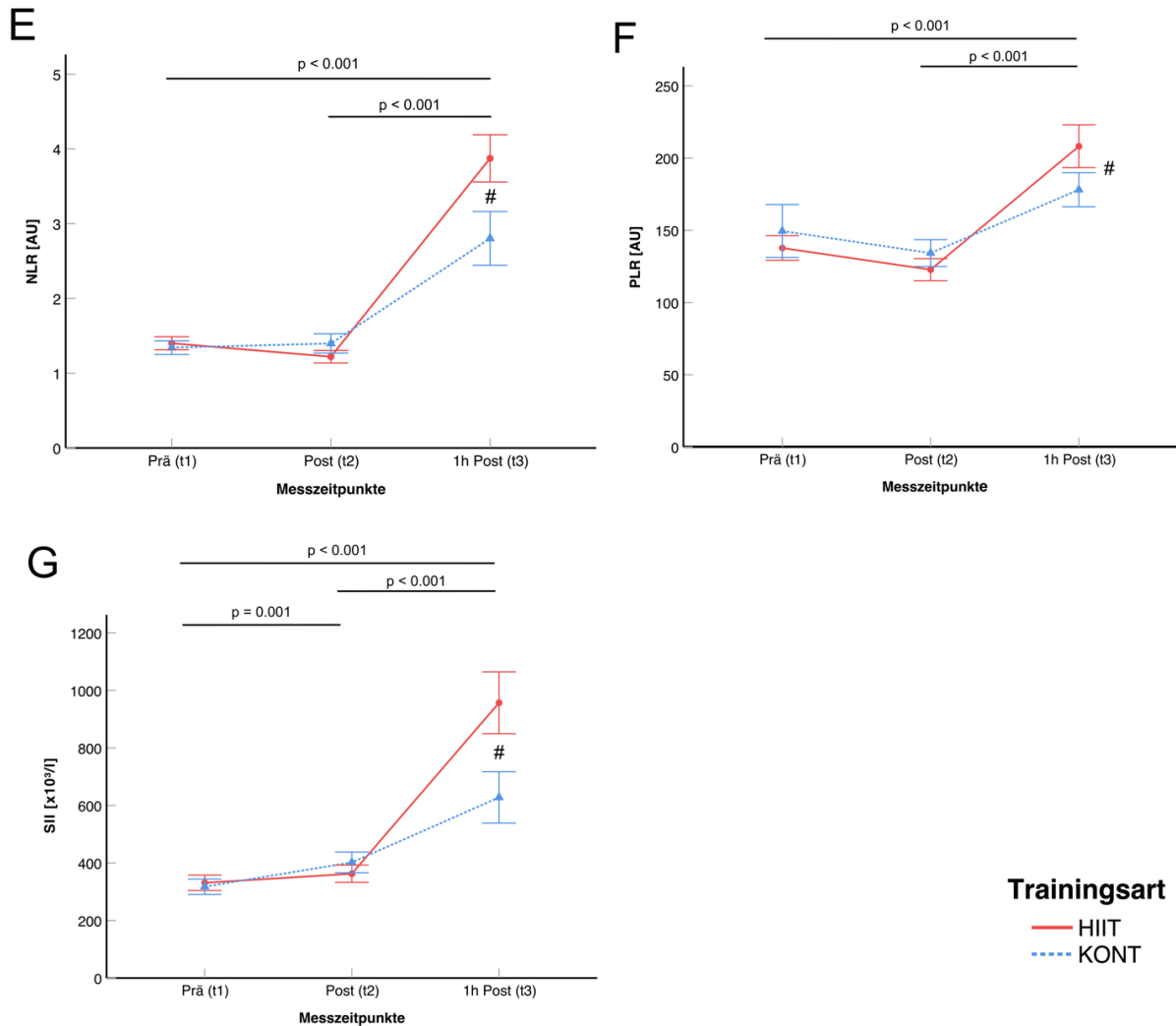


Abbildung 5. Veränderungen der zellulären Inflammationsmarker als Reaktion auf HIIT und KONT
E) NLR; F) PLR; G) SII

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die signifikanten Zeiteffekte ($p < 0.05$) sind oberhalb der Graphen in Form schwarzer Balken mit den jeweiligen p -Werten angegeben.

“#“ kennzeichnet statistisch signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekte zwischen den Gruppen ($p < 0.05$).
 Abkürzungen: *HIIT* hochintensives Intervalltraining; *KONT* moderat kontinuierliches Ausdauertraining;
AU „Arbitrary Unit“ (Arbiträre Einheit); *NLR* Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio; *PLR* Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio; *SII* Systemischer Immun-Inflammationsindex.

4.3.3. Ergebnisse humorale Marker

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Varianzanalyse für die humoralen Marker (IL-6, IL-10, Cortisol) beschrieben. Der Fokus liegt dabei auf der Hypothese III, die vermutet, dass die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Messwerten der der humoralen Marker führt als die KONT-Intervention.

(1) Interleukin-6

Die Varianzanalyse für die IL-6-Konzentration (in pg/ml) zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($p = 0.046$). Die Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben jedoch keine signifikanten Mittelwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten. In **Abbildung 6 (H)** ist zu erkennen, dass es über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel nur geringe Konzentrationsveränderungen auftreten ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 2.06$, 95%-KI [-0.40, 4.52]; $\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = 1.19$, 95%-KI [-0.66, 3.04]; $\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -0.87$, 95%-KI [-2.82, 1.07]).

Bei der Varianzanalyse mit GGK konnte kein signifikanter Interaktionseffekt nachgewiesen werden ($p = 0.788$). Somit kann die Hypothese III, dass die HIIT-Intervention im beobachteten Zeitraum zu höheren Messwerten der humoralen Marker führen könnte als die KONT-Intervention, nicht gestützt werden.

(2) Interleukin-10

Die Varianzanalyse mit GGK ergab einen signifikanten Haupteffekt der Zeit. Die IL-10-Konzentration (in pg/ml) hing signifikant vom Messzeitpunkt ab ($p < 0.001$). Die Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen *Prä* und *Post* ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 3.43$, 95%-KI [0.73, 6.13], $p = 0.010$) sowie *Prä* und *1 h Post* ($\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = 6.84$, 95%-KI [2.16, 11.52], $p = 0.003$). In **Abbildung 6 (I)** wird dieser Anstieg der IL-10-Konzentration veranschaulicht. Die Abbildung zeigt zudem, dass der Anstieg von *Post* zu *1 h Post* bei der HIIT-Intervention ($M_{Diff} = 5.69$, 95%-KI [-2.37, 13.75]) stärker ausfiel als bei der KONT-Intervention ($M_{Diff} = 1.13$, 95%-KI [-0.16, 3.42]).

Ein Interaktionseffekt (Trainingsart x Zeit) in Form von signifikanten Mittelwertdifferenzen zwischen den Trainingsarten konnte mittels Varianzanalyse nicht gefunden werden ($p = 0.161$). Dieses Ergebnis liefert keine Hinweise zur Unterstützung von Hypothese III.

(3) Cortisol

Die Varianzanalyse der Cortisol-Konzentration (in nmol/l) wies einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($p = 0.004$) auf. Die Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Tests ergaben, dass sich signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen den Zeitpunkten *Prä* und *1 h Post* ($\Delta t_1, t_3$: $M_{Diff} = -13.33$, 95%-KI [-24.98, -1.67], $p = 0.022$) sowie *Post* und *1 h Post* ($\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -12.15$, 95%-KI [-20.01, -4.29], $p = 0.002$,) fanden. In **Abbildung 6 (J)** ist zu erkennen, dass die Konzentration während des HIIT anstieg ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = 11.83$, 95%-KI [-9.27, 32.93]), wohingegen es im gleichen Zeitraum beim KONT zu einer Abnahme der Konzentration kam ($\Delta t_1, t_2$: $M_{Diff} = -14.17$, 95%-KI [-28.79, 0.44]). Nach dem Training verringerte sich die Cortisol-Konzentration in beiden Gruppen (HIIT $\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -14.74$, 95%-KI [-28.41, -1.07]; KONT $\Delta t_2, t_3$: $M_{Diff} = -9.57$, 95%-KI [-23.55, 4.42]).

Bei der Varianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Trainingsgruppe x Zeit; $p = 0.033$). Gemäß den Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur wurden zu den Messzeitpunkten *Post* und *1 h Post* signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen beim HIIT als beim KONT gemessen (t_2 : $M_{Diff} = 32.17$, 95%-KI [17.15, 47.19], $p < 0.001$; t_3 : $M_{Diff} = 27.00$, 95%-KI [9.77, 44.23], $p = 0.004$). Die Ergebnisse stehen in Einklang mit Hypothese III, wonach die HIIT-Intervention im beobachteten Zeitraum zu höheren Cortisolwerten führen könnte als die KONT-Intervention.

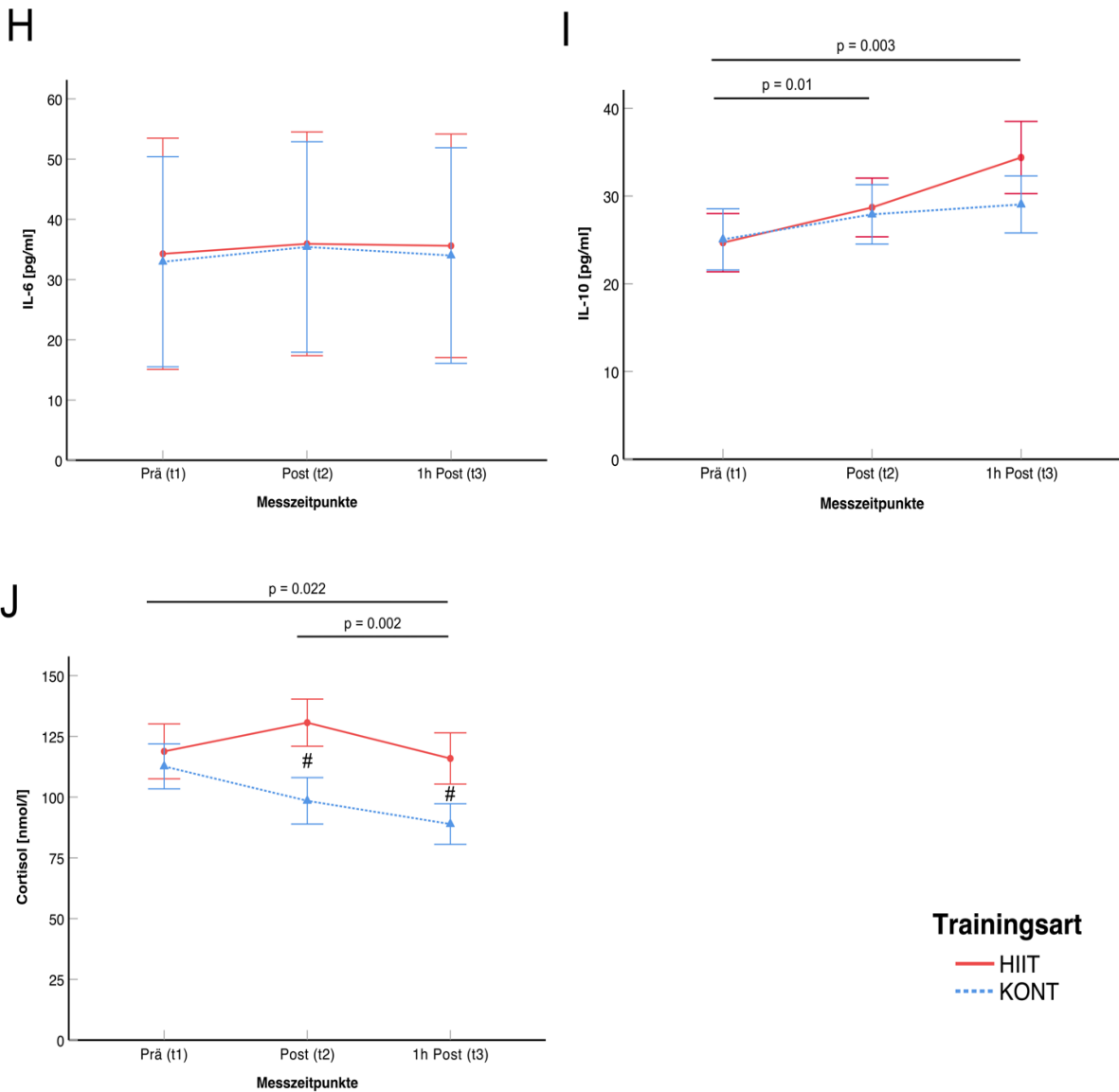


Abbildung 6. Veränderungen der IL-6-, IL-10- und Cortisolkonzentration als Reaktion auf HIIT und KONT
H) IL-6; I) IL-10; J) Cortisol

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die signifikanten Zeiteffekte ($p < 0.05$) sind oberhalb der Graphen in Form schwarzer Balken mit den jeweiligen p -Werten angegeben.

“#“ kennzeichnet statistisch signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekte zwischen den Gruppen ($p < 0.05$).

Abkürzungen: *HIIT* hochintensives Intervalltraining; *KONT* moderat kontinuierliches Ausdauertraining;

IL-6 Interleukin-6; *IL-10* Interleukin-10.

5. Diskussion

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Vergleich der akuten Effekte von HIIT und KONT auf Inflammationsmarker diskutiert und sportphysiologisch eingeordnet.

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit ist es, die akuten Zeit- und Interaktionseffekte von HIIT und KONT auf Inflammationsmarker zu vergleichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Inflammationsmarker als explorative sekundäre Endpunkte analysiert: Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten, NLR, PLR, SII, IL-6, IL-10 sowie Cortisol.

Die Hypothese I, wonach die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu größeren Veränderungen der Zellzahlen (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten) führt als die KONT-Intervention, steht im Einklang mit den Ergebnissen der *Neutrophilen* zum Messzeitpunkt *1 h Post*.

Die Hypothese II, wonach die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Werten der zellulären Inflammationsmarker (NLR, PLR, SII) führt als die KONT-Intervention, steht im Einklang mit den Ergebnissen *aller drei Marker* zum Messzeitpunkt *1 h Post*.

Die Hypothese III, wonach die HIIT-Intervention im Beobachtungszeitraum zu höheren Werten der humoralen Inflammationsmarker (IL-6, IL-10, Cortisol) führt als die KONT-Intervention, steht im Einklang mit den Ergebnissen für *Cortisol* zu den Messzeitpunkten *Post* und *1 h Post*.

Die Messwerte von *Neutrophilen*, *NLR*, *PLR*, *SII* und *Cortisol* zeigen im Beobachtungszeitraum zu mindestens einem Messzeitpunkt signifikante höhere Werte beim HIIT im Vergleich zum KONT in Form von signifikanten Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Messparameter *Neutrophile*, *NLR*, *PLR*, *SII* und *Cortisol* potenziell geeignet sein könnten, die akute belastungsinduzierte Immunantwort differenziert nach den unterschiedlichen Trainingsprotokollen (HIIT vs. KONT) darzustellen. Hervorzuheben sind die zellulären Inflammationsmarker (NLR, PLR, SII), die gemäß *Hypothese II* Hinweise auf Unterschiede der zellulären Immunantwort in Abhängigkeit von der Trainingsart liefern.

Die Vermutung, dass HIIT im Vergleich zu KONT akut mit einer stärkeren Immunantwort assoziiert sein könnte, wird durch die Ergebnisse größtenteils gestützt, sollte jedoch angesichts des explorativen Charakters der Analyse mit Vorsicht interpretiert werden.

5.2. Einordnung der Ergebnisse

Um die beobachteten Veränderungen der verschiedenen Inflammationsmarker durch HIIT und KONT verstehen und interpretieren zu können, werden diese in den folgenden Abschnitten in den Kontext des aktuellen Forschungsstands (siehe **Kapitel 2.4**) eingeordnet.

5.2.1. Einordnung Ergebnisse Blutzellen

Es zeigte sich, dass alle untersuchten Zellkonzentrationen (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten) im Verlauf der Messungen signifikanten Zeiteffekten unterlagen.

Bei den Neutrophilen konnte bei beiden Trainingsarten ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentration beobachtet werden, wobei nur *1 h Post* eine signifikante Trainingsgruppen x Zeit-Interaktion festgestellt werden konnte (siehe **Abbildung 4 C**). Zu diesem Zeitpunkt war die Neutrophilenzahl beim HIIT signifikant größer als beim KONT. Dies steht im Einklang mit früheren Ergebnissen, die ebenfalls einen Anstieg der Neutrophilenzahl nach dem Training beobachteten.^{11,29} Der signifikante Unterschied zwischen den Trainingsarten zum dritten Messzeitpunkt (*1 h Post*) könnte auf eine erhöhte Cortisolausschüttung aufgrund der höheren körperlichen Belastung während des HIIT zurückzuführen sein, wie sie auch in dieser Arbeit beobachtet wurde (siehe **Abbildung 6 J**). Dies könnte die höheren Konzentrationen nach HIIT erklären, da Cortisol die Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark induziert.³⁵

Da die Neutrophilen in der Regel die größte Untergruppe der Leukozyten darstellen (Referenzwert 37 - 68%, siehe **Abbildung 1**), ist es nicht verwunderlich, dass auch die Gesamtzahl der Leukozyten von *Prä* zu *1 h Post* anstieg.¹¹⁰ Der Anstieg der Leukozytenzahl bestätigt den Befund, dass sich die Zahl aller großen Leukozyten-Untergruppen *während* des Trainings infolge des hämodynamischen Scherstress und der Katecholaminwirkung erhöht.²¹ Dass der Anstieg nur bei der HIIT-Intervention kontinuierlich über alle 3 Messzeitpunkte zu beobachten war (siehe **Abbildung 4 A**), könnte auf den belastungsabhängigen Cortisol-induzierten Anstieg der Neutrophilen zurückzuführen sein. Der Rückgang der Leukozytenzahl beim KONT von *Post* zu *1 h Post* ist zudem höchstwahrscheinlich auf eine Lymphozytopenie nach körperlicher Belastung durch Umverteilungsprozesse in das periphere Gewebe zurückzuführen.²² Da die Lymphozyten 21 - 50% der Leukozyten ausmachen (siehe **Abbildung 1**), wirkt sich ein Rückgang der Lymphozytenzahl auch deutlich auf die Gesamtleukozytenzahl aus.¹¹⁰ Zwar konnte bei den Leukozyten kein statistisch signifikanter Unterschied der Zellzahl zwischen den verschiedenen Trainingsarten im Messzeitraum beobachtet werden, dennoch lag der Interaktionseffekt mit $p = 0.080$ nahe der Signifikanzgrenze. Um diesen Effekt zukünftig

genauer zu untersuchen, sollten Studien mit einer größeren Stichprobe und mit einer stärkeren Trainingsbelastung durchgeführt werden.

Die Lymphozytopenie nach Trainingsende konnte in dieser Arbeit durch eine signifikante Abnahme der Lymphozytenzahl von *Post* zu *1 h Post* nachgewiesen werden, die bei beiden Trainingsarten gleichermaßen zu beobachten war (siehe **Abbildung 4 B**). Da die Lymphozytenzahl bei beiden Trainingsarten von *Prä* zu *Post* signifikant anstieg, kann insgesamt von einem biphasischen Verlauf gesprochen werden, wie er bereits von Walsh et al. (2011) beschrieben wurde.²¹ Ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen den Trainingsarten ließ sich allerdings nicht beobachten, sodass die Lymphozytenzahl nicht geeignet scheint, unterschiedliche Immunantworten in Abhängigkeit von der Trainingsart darzustellen.

Auch die Thrombozytenzahl zeigte bei beiden Interventionen einen biphasischen Verlauf mit einem Anstieg während des Trainings (*Prä - Post*) und einem Abfall danach (*Post - 1 h Post*, siehe **Abbildung 4 D**). Diese Beobachtung stimmt mit früheren Studien überein, die über einen kurzfristigen Anstieg der Thrombozytenzahl (Thrombozytose) als Reaktion auf körperliche Aktivität berichteten.³⁸⁻⁴⁰ Dass der Anstieg bei höherer Trainingsintensität durch Kontraktion der Milz als Reaktion auf die trainingsinduzierte Katecholaminfreisetzung stärker ausgeprägt ist, konnte durch diese Arbeit allerdings nicht bestätigt werden.⁴⁰ Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Posthuma, van der Meijden, Ten Cate und Spronk (2015) und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich wohlmöglich dadurch erklären, dass die Trainingsprotokolle in dieser Studie eine ausgeglichene externe *Workload* aufweisen.¹⁰¹⁻¹⁰³ Dies war in den von Posthuma et al. (2015) untersuchten Studien nicht der Fall.⁴⁰ Die Abnahme der Thrombozytenzahl nach dem Training entspricht einer Rückkehr zu den Ausgangswerten und kann somit als Teil des Regenerationsprozesses nach körperlicher Aktivität angesehen werden.

5.2.2. Einordnung Ergebnisse zelluläre Inflammationsmarker

Die Werte der zellulären Inflammationsmarker NLR, PLR und SII stiegen bei beiden Interventionen von *Prä* zu *1 h Post* an und erreichten ihr Maximum zum letzten Messzeitpunkt (*1 h Post*). Zu diesem Zeitpunkt (*1 h Post*) zeigten alle drei Marker einen signifikanten Unterschied der Messwerte zwischen den Trainingsarten mit höheren Werten beim HIIT im Vergleich zum KONT (siehe **Abbildung 5**).

Besonders große Differenzen zwischen den Trainingsarten zeigten sich bei der NLR und dem SII, jeweils zugunsten höherer Werte nach HIIT im Vergleich zu KONT.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die NLR die beiden anteilmäßig größten Leukozyten-Untergruppen berücksichtigt, deren Konzentration sich in der frühen Erholungsphase nach körperlicher Belastung verändert – typischerweise in Form von Neutrophilie und Lymphozytopenie – was zu hohen NLR-Werten führt.^{68,76}

Da der SII neben den Neutrophilen und Lymphozyten auch die Thrombozytenzahl berücksichtigt, reagiert er besonders empfindlich auf trainingsbedingte Veränderungen der Anzahl der drei verschiedenen Blutzellen.

Die PLR-Werte steigen bei Thrombozytose und gleichzeitiger Lymphozytopenie – wie es häufig nach körperlicher Belastung zu beobachten ist.^{30,39} Die meisten Studien, die den akuten Einfluss von körperlicher Aktivität untersuchen, zeigen erhöhte PLR-Werte.^{64,74,88} Die PLR berücksichtigt jedoch nicht die Neutrophilen, die normalerweise die größte Untergruppe der Leukozyten darstellen. Dies könnte erklären, warum die PLR-Werte nach körperlicher Aktivität weniger stark ansteigen als die NLR- und SII-Werte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich weitgehend mit denen der vier vorgestellten Studien (siehe **Kapitel 2.4.3**), die den kurzfristigen Effekt von körperlicher Aktivität auf die zellulären Inflammationsmarker untersucht haben.

Wahl et al. (2020) wiesen für beide Trainingsprotokolle (Sprintintervalltraining und HIIT) einen signifikanten Anstieg der drei Inflammationsmarker bis zu 3 Stunden nach der Belastung im Vergleich zu den Werten vor der Belastung nach, unabhängig von der Erholungsart.⁵³ Auch in dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Anstieg der drei Inflammationsmarker 1 Stunde nach der Belastung (*1 h Post*) im Vergleich zu den Werten vor der Belastung (*Prä*).

Bei Joisten et al. (2019) zeigte sich ein Anstieg der NLR und des SII bis zu 4 h nach der Belastung (300 Sprünge mit maximaler Gegenbewegung).⁵⁴ Dies stimmt insofern mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein, als dass der Anstieg der NLR- und SII-Werte nach dem HIIT besonders ausgeprägt war.

Joisten et al. (2021) fanden, dass HIIT im Vergleich zu moderatem Ausdauertraining bis zu 3 Stunden nach der Belastung zu größeren Anstiegen der drei zellulären Inflammationsmarkern führte.⁶⁸ Signifikante Interaktionseffekte wurden sowohl für NLR und SII beobachtet, wobei das HIIT größere Anstiege in der Erholungsphase zeigte als das moderate Ausdauertraining – diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Für die PLR hingegen wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. Bei Joisten et al. (2021) führte das moderate Ausdauertraining unmittelbar nach dem Training zu größeren PLR-Werten als das HIIT, während bei dieser Arbeit das HIIT die größeren PLR-Werte hervorrief. Der Grund für diese Diskrepanz ist das Ausbleiben des sonst typischen

Lymphozytenanstiegs nach dem moderaten Ausdauertraining bei Josten et al. (2021), welches aus 24 Minuten kontinuierlichem Training auf dem Fahrradergometer bei 65% der maximalen Herzfrequenz bestand. Damit war die Trainingszeit (24 Minuten) bei der Studie von Joisten et al. (2021) Minuten deutlich kürzer als bei dem KONT dieser Arbeit (60 Minuten).⁶⁸ Zudem ist bei der Interpretation zu berücksichtigen, dass an der Studie ausschließlich MS-Patientinnen und -Patienten teilnahmen, deren Therapieschema häufig mit Veränderungen der Lymphozytenzahl einhergeht und deren trainingsinduzierte Immunantwort möglicherweise nicht mit der von gesunden Freizeitläuferinnen und -läufern vergleichbar ist.¹¹¹

Bei Schlagheck et al. (2020) führte das Ausdauertraining 1 Stunde nach Trainingsende zu höheren NLR- und SII-Werten als das Krafttraining, was auf eine stärkere Mobilisierung von Immunzellen durch akutes Ausdauertraining hindeutet.⁸⁹ Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit sowie mit denen von Joisten et al. (2019), wonach die NLR und der SII besonders empfindlich auf akute körperliche Anstrengung reagieren.⁶⁵

5.2.3. Einordnung Ergebnisse Interleukin-6, Interleukin-10 und Cortisol

Für die IL-6-Konzentration ergaben sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten (siehe **Abbildung 6 H**). Dies widerspricht den bisherigen Befunden von Fischer (2006) und Pedersen, Rohde und Ostrowski (1998), die gezeigt haben, dass die IL-6-Konzentration nach körperlicher Aktivität in Abhängigkeit von Intensität und Dauer ansteigt und eine enge Korrelation zu Muskelschäden besteht.^{17,42}

Pedersen und Febbraio (2008) beschreiben eine IL-6-Produktion durch die Skelettmuskulatur während körperlicher Aktivität, bei der die maximale IL-6-Konzentration am Ende der Belastung erreicht wird.⁴⁴ Darüber hinaus wandern bei trainingsbedingter Gewebeschädigung Immunzellen in die Muskulatur ein und sezernieren ebenfalls Zytokine, darunter IL-6, aus, um die Schäden an der Skelettmuskulatur zu reparieren. Dies führt zu einem Anstieg der IL-6-Konzentration im Serum, der zwar geringer ausfällt als der muskelinduzierte IL-6-Anstieg, dafür aber länger anhält und häufig erst im Verlauf der Regenerationsphase stattfindet.¹¹²

Da in dieser Arbeit die IL-6-Konzentration nur bis zu 1 Stunde nach dem Trainingsende bestimmt wurde und es sich insbesondere beim HIIT um ein anstrengendes Training handelt, das wahrscheinlich mit Muskelschädigungen einhergeht, könnte der Beobachtungszeitraum zu kurz gewesen sein, um einen solchen IL-6-Anstieg durch Immunzellen zu erfassen. Eine andere mögliche Erklärung für den fehlenden IL-6-Anstieg in dieser Arbeit könnte sein, dass

die Teilnehmenden trainiert waren (zwischen 2 h und 5 h Laufen pro Woche) und eine an das Training angepasste Skelettmuskulatur den IL-6-Anstieg abschwächen kann.¹¹²

Die IL-10-Konzentration stieg zwischen den Messzeitpunkten *Prä* und *Post* sowie *Prä* und *1 h Post* an (siehe **Abbildung 6 I**). Der Anstieg beim HIIT fiel stärker aus als beim KONT, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch Cabral-Santos et al. (2019) fanden einen trainingsinduzierten Anstieg von IL-10, dessen Ausmaß stark von der Trainingsdauer abhängt.⁴³ Das Konzept der IL-6-vermittelten Freisetzung von IL-10 in die Blutbahn von Steensberg, Fischer, Keller, Møller und Pedersen (2003) konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden, da in unserem Fall kein Anstieg von IL-6 im Serum beobachtet werden konnte.⁴⁵ Dass es dennoch zu einem Anstieg von IL-10 im Beobachtungszeitraum kam, könnte damit zusammenhängen, dass es eine Vielzahl von IL-10 produzierenden Zellen (u.a. Makrophagen) gibt, die auf unterschiedliche Stimuli reagieren.¹¹³ Die IL-6-vermittelte Freisetzung ist also nur eine von vielen Möglichkeiten, die IL-10-Freisetzung zu stimulieren.

Die Cortisolkonzentration zeigte im Gegensatz zu IL-6 und IL-10 einen unterschiedlichen Verlauf in Abhängigkeit von der Trainingsart. Die Cortisolkonzentration war direkt (*Post*) und 1 Stunde nach dem HIIT (*1 h Post*) signifikant höher als nach dem KONT. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass die Cortisolausschüttung intensitätsabhängig ist, also intensivere Trainingseinheiten zu höheren Cortisolkonzentrationen am Ende des Trainings führen.²⁰ Insgesamt zeigte sich jedoch eine Abnahme der Cortisolkonzentration vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt (*Prä* - *1 h Post*), die bei der KONT-Intervention besonders ausgeprägt war (siehe **Abbildung 6 J**). Dies erscheint auf den ersten Blick nicht schlüssig, da körperliche Aktivität normalerweise physischen Stress und damit einen Reiz zur Freisetzung von Cortisol darstellt. In einer Studie von Hill et al. (2008) wird beschrieben, dass 60% der $\dot{V}(O_2)_{max}$ als „Intensitätsschwelle“ gelten. Das bedeutet, dass Werte darüber zu einem Anstieg des zirkulierenden Cortisols führen, während Intensitäten darunter zu einem Abfall führen können (u. a. durch die vermehrte Aufnahme von Cortisol in das Gewebe). Zudem haben besser trainierte Personen in der Regel eine höhere „Intensitätsschwelle“, es kommt also erst bei höherer Intensität zu einem Cortisol-Anstieg.²⁰ Da die Teilnehmenden unserer Studie ein regelmäßiges Lauftraining (2 - 5 Stunden pro Woche) absolvieren, könnte ihre „Intensitätsschwelle“ höher liegen, sodass das KONT bei 70% der $\dot{V}(O_2)_{max}$ keinen Cortisol-Anstieg induzierte. Der fehlende Anstieg von Cortisol lässt sich möglicherweise auch durch die Beobachtung von Steensberg et al. (2003) erklären, dass IL-6 die Freisetzung von Cortisol stimuliert.⁴⁵ Da die IL-6-Konzentration bei keiner der beiden Interventionen in dieser Studie anstieg, könnte dies die Cortisol-Ausschüttung gehemmt haben.

5.3. Limitationen und Stärken der Studie

In diesem Kapitel werden die Limitation und Stärken der durchgeführten Studie im Hinblick auf das Cross-Over-Studiendesign und das weitere methodische Vorgehen analysiert.

5.3.1. Limitationen der Studie

Zunächst sollen die wesentlichen methodischen Einschränkungen der vorliegenden Studie aufgezeigt werden.

Die in dieser Cross-Over-Studie untersuchten Variablen wurden mittels ANOVA mit Messwiederholung analysiert. Dabei ergaben sich Hinweise auf eine trainingsabhängige Immunantwort. Da es sich bei den untersuchten Variablen jedoch um explorative sekundäre Endpunkte der Studie handelt, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und dienen primär als Grundlage für weiterführende Studien.¹¹⁴

Zudem sind die generellen Nachteile einer Cross-Over-Studie zu berücksichtigen. Dazu gehören sogenannte *Carry-over-Effekte*. Dabei werden Effekte der ersten Intervention auf die zweite Intervention übertragen. In diesem Fall hätte sich der Körper z.B. nach dem HIIT noch nicht ausreichend erholt und die Immuneffekte hätten Einfluss auf die Ergebnisse der KONT-Einheit. Diese Situation kann auftreten, wenn die *Washout*-Periode nicht lang genug gewählt wird. Ein *Carry-Over-Effekt* ist in dieser Studie jedoch unwahrscheinlich, da mindestens 72 Stunden zwischen den Interventionen lagen und die Zellzahlen und -funktionen in der Regel innerhalb von 24 Stunden wieder die Werte von vor dem Training erreichen.²¹

Ein weiterer Nachteil einer Cross-Over-Studie sind mögliche *Periodeneffekte*. Das sind systematische Unterschiede, die durch den Zeitpunkt der Behandlung verursacht werden. Ursachen können zeitabhängige Faktoren wie ein Gewöhnungseffekt oder saisonale Einflüsse sein. Dabei können Periodeneffekte zwar das Niveau der Ergebnisse verändern, aber der Unterschied zwischen den Trainingsarten wird in der Regel nicht beeinflusst, wenn keine Wechselwirkung zwischen Intervention und Periode (*Carry-Over-Effekt*) vorliegt.^{106,107}

In der Datenanalyse wurden mittels Mann-Whitney-U-Test Periodeneffekte für Lymphozyten, NLR und SII nachgewiesen. Dies deutet auf zeitabhängige Einflüsse unabhängig von der Intervention hin und schränkt die Ergebnisse für die NLR und den SII ein, bei denen mittels ANOVA mit Messwiederholung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Trainingsarten zum letzten Messzeitpunkt beobachtet wurden. Es ist möglich, dass der Periodeneffekt die signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekte überlagert. Dadurch könnten die beobachteten Unterschiede verstärkt oder auch echte Trainingsunterschiede abgeschwächt werden. Die Randomisierung der Reihenfolge der Interventionen (wie in

dieser Studie durchgeführt, siehe **Kapitel 3.1**) trägt dazu bei, dass Periodeneffekte gleichmäßig über die verschiedenen Behandlungsgruppen verteilt sind. Die Ergebnisse hinsichtlich der Zeit- und Interaktionseffekte bleiben damit grundsätzlich interpretierbar, sind aber im Kontext der identifizierten Periodeneffekte mit Vorsicht zu bewerten.

Eine weitere Einschränkung unabhängig vom Studiendesign besteht darin, dass im Rahmen dieser Arbeit nur die *Anzahl der Blutzellen* (Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten) bestimmt wurde. Es ist zu beachten, dass Zellzahlen nicht zwingend etwas über die *Zellfunktion* aussagen. So muss beispielsweise eine belastungsinduzierte Lymphozytopenie nicht unbedingt mit einer Immunschwäche einhergehen.³⁰ Eine Durchflusszytometrie würde die Analyse von einzelnen Zellreihen anhand verschiedener Parameter wie Zellgröße, Zellmorphologie und Expression von Oberflächenmolekülen ermöglichen und wäre für zukünftige Studien wünschenswert, allerdings auch teurer und aufwändiger.

Als mögliche Einschränkung dieser Studie muss ein möglicher Einfluss der oralen Wasseraufnahme während des Trainings auf die gemessenen Blutwerte berücksichtigt werden, da die Teilnehmenden während der Trainingseinheiten nach Belieben Wasser trinken durften. In einer Studie von Svendsen, Killer and Gleeson (2014), in der der Einfluss des Hydratationszustandes auf Veränderungen der Cortisolkonzentration, der Leukozytenzahl und der Zytokinproduktion nach längerer körperlicher Anstrengung untersucht wurde, konnte jedoch kein signifikanter Effekt des Hydratationszustandes auf die gemessenen Variablen festgestellt werden.¹¹⁵

Darüber hinaus ist zu beachten, dass das Fehlen einheitlicher alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte für die zellulären Inflammationsmarker NLR, PLR und SII, insbesondere bei Sportlerinnen und Sportlern, ein Problem für die objektive Bewertung der Ergebnisse darstellt.⁶ Zudem lässt sich die Stichprobe dieser Studie aufgrund der engen Altersspanne (18 - 35 Jahre) und der begrenzten Stichprobengröße ($n = 24$) nur eingeschränkt auf bisher durchgeführte Untersuchungen hinsichtlich der Referenzwerte übertragen, da dort das Durchschnittsalter in Jahren deutlich über dem dieser Stichprobe lag (29.67 ± 4.28 in dieser Studie vs. 44.23 ± 14.21 und 65.9 ± 10.5 in den anderen Studien).^{87,90} Die Dokumentation der Werte zellulärer Inflammationsmarker in großen Kohorten von Sportlerinnen und Sportlern in Ruhe und zu mehreren Zeitpunkten nach verschiedenen Trainingsprotokollen, idealerweise bis zu 24 Stunden nach dem Training, ist notwendig, um altersspezifische Referenzwerte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und von der Intensität der letzten Trainingseinheit zu generieren.⁵⁹

Da die signifikanten Unterschiede der Messwerte zwischen den Trainingsprotokollen hauptsächlich beim letzten Messzeitpunkt (*1 h Post*) gemessen wurden, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum in dieser Studie von Vorteil gewesen, um zu sehen, wann die Werte wieder zu den Ausgangswerten zurückkehren. Zudem wurden in dieser Studie nur Freizeitläuferinnen und -läufer untersucht, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse sowohl für den Spitzensport als auch für klinische Patientinnen und Patienten eingeschränkt ist.

In einer weiteren Studie zur Reliabilität und Eignung physiologischer Marker wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zwischen zwei identischen Protokollen für intensives Ausdauertraining bestimmt. Es zeigte sich, dass NLR, PLR und SII als Marker der Immunantwort nach akuter sportlicher Aktivität nur eine mäßige Reliabilität aufweisen.⁹³ Weitere Untersuchungen zur Reliabilität der zellulären Inflammationsmarker in Bezug auf die Immunantwort nach verschiedenen Trainingsmodalitäten sind daher erforderlich.

Abschließend ist zu unseren Ergebnissen anzumerken, dass Inflammationsmarker nur einen Teilbereich der in der Leistungsphysiologie verwendeten Marker abdecken. Neben den Markern für den Entzündungsstatus gibt es Marker für die Ernährung, den Stoffwechszustand, den Hydratations- und Muskelstatus, die Ausdauerleistung und das Verletzungsrisiko. Generell sollte eine Auswahl von Biomarkern verwendet werden, die möglichst viele Teilbereiche umfasst, um Gesundheit, Leistung und Erholung im Rahmen der Trainingsplanung zu beurteilen. Auf diese Weise können Trainingszyklen so gestaltet werden, dass eine maximale Leistungssteigerung bei gleichzeitiger Minimierung des Verletzungsrisikos und der Überlastung erreicht wird.⁶⁰

5.3.2. Stärken der Studie

Trotz der dargestellten Limitationen liefert diese Arbeit neue Erkenntnisse für Theorie und Praxis, die im Folgenden erläutert werden.

Zunächst werden die Vorteile des Cross-Over-Studiendesigns beschrieben. Es eignet sich besonders gut für den Vergleich von zwei Interventionen, in diesem Fall HIIT und KONT, da jeder Teilnehmende als sein eigenes Kontrollsubjekt fungiert und somit Störfaktoren, die zwischen den Teilnehmenden variieren, minimiert werden. Auf diese Weise werden die potenziellen Effekte von festen, personenspezifischen Unterschieden, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, so gering wie möglich gehalten, was die statistische *Power* der Studie erhöht. Die Verwendung jedes Teilnehmenden als sein eigenes Kontrollsubjekt ermöglicht außerdem einen sehr effizienten Einsatz der Teilnehmenden, sodass eine geringere Stichprobengröße als bei anderen Studiendesigns erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.¹⁰⁶

Ein weiterer Vorteil ist, dass beide Interventionen hinsichtlich der externen *Workload* aufeinander abgestimmt sind. Bartlett, Close, Drust und Morton (2010) entwickelten die beiden in dieser Studie verwendeten Protokolle, wobei die durchschnittliche Intensität ($70\% \dot{V}[O_2]_{\max}$), die Dauer (50 min) und die gelaufene Distanz (9843 ± 494 m) vergleichbar waren.¹⁰³ Bei der Untersuchung verschiedener physiologischer Parameter fanden sie zudem keinen signifikanten Unterschied ($p > 0.05$) in der durchschnittlichen Herzfrequenz, der durchschnittlichen $\dot{V}(O_2)_{\max}$, der Gesamt- O_2 -Aufnahme und dem Energieverbrauch zwischen dem HIIT- und KONT-Protokoll.¹⁰³ Auf diese Weise wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die beobachteten Messunterschiede zwischen den Interventionen nicht auf Unterschiede in der externen *Workload* (Intensität, Dauer, gelaufene Distanz), sondern auf die tatsächlichen Effekte der Interventionen selbst zurückzuführen sind.

Im folgenden Abschnitt werden mögliche Gründe diskutiert, die für die signifikanten Messwertdifferenzen zwischen den Trainingsarten hinsichtlich der Variablen *Neutrophile*, *NLR*, *PLR*, *SII* und *Cortisol* trotz der aufeinander abgestimmten externen *Workload* verantwortlich sein könnten. Die Freisetzung von Katecholaminen und Glukokortikoiden infolge der Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist ein mögliche Ursache.⁹⁸ Es ist möglich, dass das HIIT durch die Belastungsintervalle (bis 90% der $\dot{V}[O_2]_{\max}$) ein höheres Maß an physischem Stress erzeugt und eine stärkere Aktivierung des sympathisches Nervensystems sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bewirkt als das KONT (70% der $\dot{V}[O_2]_{\max}$). Durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird die kardiale Auswurfleistung und damit einhergehend der Blutfluss erhöht. Es wird vermutet, dass die dadurch verstärkten hämodynamischen Scherkräfte dazu beitragen, dass sich Immunzellen von den Gefäßwänden ablösen und in den Blutkreislauf gelangen.²¹ Die beschriebenen Mechanismen könnten dazu beitragen, dass bei HIIT mehr Immunzellen in den Blutkreislauf gelangen als bei KONT.

Erhöhte Plasmaspiegel anderer Substanzen wie Wachstumshormone und Zytokine (z.B. IL-6) führen ebenfalls zu einer Mobilisierung von unreifen, weniger differenzierten Vorläuferzellen aus dem Knochenmark und zu deren erhöhter Konzentration im Blut.¹¹⁶ Die IL-6-Konzentration steigt nach körperlicher Aktivität in Abhängigkeit von der Dauer und Intensität an.⁴² Da IL-6 einen Anstieg von IL-10 und Cortisol induziert, könnte es eine wichtige Rolle bei der trainingsinduzierten Mobilisierung und Regulation von Immunzellen spielen.⁴⁵ IL-6 wird unter anderem von Muskelzellen produziert, welche bei HIIT möglicherweise stärker beansprucht werden als bei KONT. Dass in dieser Arbeit kein Anstieg der IL-6-Serumkonzentration gemessen wurde, könnte auf den kurzen Beobachtungszeitraum zurückzuführen sein. Für weitere Untersuchungen wäre ein längerer

Beobachtungszeitraum wünschenswert, um mögliche trainingsspezifische Unterschiede zu erfassen.

Ein weiterer Vorteil dieser Arbeit ist die einfache Messung beziehungsweise Berechnung der zellulären Inflammationsmarker. Da ein großes Blutbild ausreicht, um die notwendigen Zellzahlen zu erheben, ist der zeitliche, finanzielle und strukturelle Aufwand gering. Zudem handelt es sich beim großen Blutbild um ein in der klinischen Diagnostik standardisiertes Verfahren hinsichtlich der Messparameter, Methoden und Referenzbereiche, was die Vergleichbarkeit erhöht. Die Cortisolkonzentration zeigte zwar wie die zellulären Inflammationsmarker signifikante Unterschiede zwischen HIIT und KONT mit höheren Werten für HIIT, jedoch ist der Bestimmungsaufwand deutlich höher. Nach Zentrifugation der Blutprobe muss zunächst das Serum extrahiert und anschließend ein zeitaufwendiges ELISA durchgeführt werden (siehe **Kapitel 3.4**).

Aus dieser Arbeit lassen sich Hinweise auf die praktische Anwendbarkeit der zellulären Inflammationsmarker NLR, PLR und SII als Marker für belastungsinduzierte Entzündungsprozesse in der Sportphysiologie ableiten. Der Vergleich der beiden hinsichtlich der externen *Workload* aufeinander abgestimmten Interventionen deutet darauf hin, dass insbesondere die zellulären Inflammationsmarker trainingsspezifische Unterschiede in der zellulären Immunantwort abbilden könnten. Der Verlauf der Messwerte scheint abhängig von der Trainingsart zu sein, da sich 1 Stunde (*1 h Post*) nach dem Training signifikante Unterschiede zwischen HIIT und KONT zeigten (siehe **Abbildung 5**).

Bei der Anzahl der Leukozyten, Lymphozyten und Thrombozyten dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trainingseinheiten nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 4**), obwohl Lymphozyten und Thrombozyten zu der Berechnung der zellulären Inflammationsmarker herangezogen werden. Dies deutet darauf hin, dass die zellulären Inflammationsmarker möglicherweise empfindlicher auf trainingsspezifische Unterschiede in der Immunantwort reagieren als die Zellzahlen allein und daher auch kleinere Veränderungen des Entzündungsstatus einer Person nach dem Training erfassen könnten. Durch den Einbezug der verschiedenen Zellreihen (Neutrophile, Lymphozyten, Thrombozyten) ermöglichen die zellulären Inflammationsmarker einen umfassenderen Einblick in den Entzündungsstatus.

Die Marker scheinen geeignet zu sein, die belastungsinduzierte Immunantwort in Abhängigkeit von der Trainingsart abzubilden. Ihre potenzielle Eignung zur Trainingssteuerung im Sport und zur Erfassung entzündungshemmender Effekte von körperlicher Aktivität sollte jedoch in zukünftigen, speziell dafür konzipierten Studien überprüft werden (siehe **Kapitel 2.4.2**).

5.4. Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Messparameter *Neutrophile*, *NLR*, *PLR*, *SII* und *Cortisol* geeignet sein könnten, kurzfristige belastungsinduzierte Konzentrationsänderungen differenziert nach unterschiedlichen Trainingsprotokollen (HIIT vs. KONT) darzustellen. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass das HIIT tendenziell mit einer stärkeren Immunantwort und entsprechend höheren Messwerten assoziiert sein könnte, da sich signifikante Trainingsart x Zeit-Interaktionseffekte fanden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass das HIIT trotz der vergleichbaren externen *Workload* größere Effekte als das KONT hervorruft, könnte in einer verstärkten Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse liegen, die zu einer erhöhten Ausschüttung von Stresshormonen führt.^{36,98}

Hervorzuheben sind die zellulären Inflammationsmarker (*NLR*, *PLR*, *SII*), die – gemäß *Hypothese II* – Hinweise auf Unterschiede der zellulären Immunantwort in Abhängigkeit von der Trainingsart liefern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sie empfindlicher auf trainingsspezifische Unterschiede reagieren könnten als die einzelnen Zellzahlen. Darüber hinaus bieten sie den Vorteil, dass der zeitliche, finanzielle und strukturelle Aufwand für ihre Bestimmung gering ist. Trotz der dargestellten Limitationen dieser Studie (siehe **Kapitel 5.3.1**) könnten zelluläre Inflammationsmarker sowohl im klinischen als auch im sportphysiologischen Kontext als zusätzliche Marker Einblicke in den Entzündungsstatus eines Individuums geben. Im klinischen Bereich, insbesondere in der Onkologie, sind sie bereits als Marker für krankheitsbedingte Entzündungen und für die Prognose für verschiedener Tumorerkrankungen etabliert.⁷⁻¹² Zudem könnten sie dazu beitragen, die entzündungshemmenden Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität zu erfassen und somit einen Beitrag zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen zu leisten, die mit chronischer Entzündung einhergehen.^{6,13,55}

In der Sportphysiologie könnten sie dazu eingesetzt werden, die Trainingsbelastung zu steuern, das Verletzungsrisiko durch die Erkennung von Übertraining zu minimieren und so zur Maximierung des sportlichen Erfolgs beizutragen. Um ihren tatsächlichen Nutzen im sportphysiologischen Kontext zu evaluieren, sind weitere Studien mit zellulären Inflammationsmarkern als primärem Endpunkt erforderlich. Solche Studien sollten sich auf die Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeit sowie auf die Etablierung von Referenzwerten für Sportlerinnen und Sportler konzentrieren. Dabei sind unterschiedliche Messzeitpunkte (idealerweise bis zu 24 Stunden nach Trainingsende), verschiedene Trainingsformen sowie Geschlecht, Alter und Trainingszustand zu berücksichtigen. Zu den offenen Fragen gehören unter anderem die Abgrenzung erwünschter und unerwünschter Trainingseffekte sowie die Frage, ob sich diese Unterschiede mithilfe von *NLR*-, *PLR*- und *SII*-Werten erfassen lassen.

Zusammenfassend untersucht diese Arbeit den Einfluss der Trainingsmodalität (HIIT vs. KONT) auf die Immunantwort. Die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die zellulären Entzündungsmarker NLR, PLR und SII stehen dabei im Mittelpunkt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Marker potenziell zur sportphysiologischen Trainingssteuerung sowie zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens von körperlicher Aktivität bei entzündungsassoziierten Erkrankungen eingesetzt werden könnten.

6. Literaturverzeichnis

1. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; **11**(9): 607-15.
2. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation* 2018; **41**(4): 1115-27.
3. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000* 2013; **63**(1): 149-64.
4. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of over-training. *J Sports Sci Med* 2002; **1**(2): 31-41.
5. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol* 2018; **1803**: 57-79.
6. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol* 2021; **121**(7): 1803-14.
7. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; **122**(7): 474-88.
8. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; **20**(23): 6212-22.
9. Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**(4): e5886.
10. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers* 2019; **2019**: 6036979.
11. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer* 2018; **9**(18): 3295-302.
12. Ozmen S, Timur O, Calik I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul* 2017; **51**(3): 131-6.
13. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol* 2014; **35**(6): 262-9.
14. Gleeson M, Bishop N, Walsh N. Exercise Immunology. 1st Edition ed. London: Taylor & Francis; 2013.
15. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol* 2018; **9**: 1302.

16. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; **357**(9270): 1777-89.
17. Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand* 1998; **162**(3): 325-32.
18. Kwilasz AJ, Grace PM, Serbedzija P, Maier SF, Watkins LR. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology* 2015; **96**(Pt A): 55-69.
19. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 683-765.
20. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008; **31**(7): 587-91.
21. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; **17**: 6-63.
22. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009; **16**(5): 300-17.
23. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**(3): 159-75.
24. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010; **140**(6): 771-6.
25. Gressner AM, Gressner OA. Exsudat. In: Gressner AM, Arndt T, eds. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 832-.
26. El-Sayed MS. Exercise and training effects on platelets in health and disease. *Platelets* 2002; **13**(5-6): 261-6.
27. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; **454**(7203): 428-35.
28. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; **6**(12): 1191-7.
29. Chazaud B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management. *Immunol Cell Biol* 2016; **94**(2): 140-5.
30. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2017; **122**(5): 1077-87.
31. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994; **15**(8): 382-7.
32. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med* 2000; **34**(4): 246-51.
33. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, et al. Effect of exhaustive exercise on human neutrophils in athletes. *Luminescence* 2000; **15**(1): 15-20.

34. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999; **20**(2): 128-35.
35. McCarthy DA, Macdonald I, Grant M, et al. Studies on the immediate and delayed leucocytosis elicited by brief (30-min) strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992; **64**(6): 513-7.
36. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; **80**(3): 1055-81.
37. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev* 2002; **8**: 49-100.
38. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32**(5): 918-25.
39. El-Sayed MS. Effects of alcohol ingestion post-exercise on platelet aggregation. *Thromb Res* 2002; **105**(2): 147-51.
40. Posthuma JJ, van der Meijden PE, Ten Cate H, Spronk HM. Short- and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. *Blood Rev* 2015; **29**(3): 171-8.
41. Robson-Ansley PJ, Blannin A, Gleeson M. Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. *Eur J Appl Physiol* 2007; **99**(4): 353-60.
42. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; **12**: 6-33.
43. Cabral-Santos C, de Lima Junior EA, Fernandes I, et al. Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. *J Cell Physiol* 2019; **234**(7): 9956-65.
44. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; **88**(4): 1379-406.
45. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; **285**(2): E433-7.
46. Malm C, Nyberg P, Engstrom M, et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol* 2000; **529 Pt 1**: 243-62.
47. Pizza FX, Mitchell JB, Davis BH, Starling RD, Holtz RW, Bigelow N. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Med Sci Sports Exerc* 1995; **27**(3): 363-70.
48. Shek PN, Sabiston BH, Buguet A, Radomski MW. Strenuous exercise and immunological changes: a multiple-time-point analysis of leukocyte subsets, CD4/CD8 ratio, immunoglobulin production and NK cell response. *Int J Sports Med* 1995; **16**(7): 466-74.
49. McCarthy DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* 1988; **6**(6): 333-63.

50. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; **30**(3): 316-28.
51. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev* 2020; **26**: 8-22.
52. Kakanis MW, Peake J, Brenu EW, et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev* 2010; **16**: 119-37.
53. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front Immunol* 2018; **9**: 648.
54. Baek KW, Jo JO, Kang YJ, et al. Exercise training reduces the risk of opportunistic infections after acute exercise and improves cytokine antigen recognition. *Pflugers Arch* 2020; **472**(2): 235-44.
55. Michishita R, Shono N, Inoue T, Tsuruta T, Node K. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *Am J Med Sci* 2010; **339**(2): 152-6.
56. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; **9**(6): 659-65.
57. Pershin BB, Geliev AB, Tolstov DV, Kovalchuk LV, Medvedev VY. Reactions of immune system to physical exercises. *Russ J Immunol* 2002; **7**(1): 2-24.
58. Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med* 1994; **15 Suppl 3**: S131-41.
59. Zacher J, Wesemann F, Joisten N, Walzik D, Bloch W, Predel G. Cellular Integrative Immune Markers in Elite Athletes. *Int J Sports Med* 2023; **44**(4): 298-308.
60. Lee EC, Fragala MS, Kavouras SA, Queen RM, Pryor JL, Casa DJ. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res* 2017; **31**(10): 2920-37.
61. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 2002; **32**(2): 95-102.
62. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, et al. Exercise Intensity and Recovery: Biomarkers of Injury, Inflammation, and Oxidative Stress. *J Strength Cond Res* 2016; **30**(2): 311-9.
63. Gleeson M, Blannin AK, Walsh NP, Field CN, Pritchard JC. Effect of exercise-induced muscle damage on the blood lactate response to incremental exercise in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; **77**(3): 292-5.
64. Wahl P, Mathes S, Bloch W, Zimmer P. Acute Impact of Recovery on the Restoration of Cellular Immunological Homeostasis. *Int J Sports Med* 2020; **41**(1): 12-20.
65. Joisten N, Walzik D, Schenk A, Bloch W, Zimmer P, Wahl P. Aqua cycling for immunological recovery after intensive, eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2019; **119**(6): 1369-75.

66. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; **515 (Pt 1)**(Pt 1): 287-91.
67. Malm C, Nyberg P, Engstrom M, et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol* 2000; **529 Pt 1**(Pt 1): 243-62.
68. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**(10): 1563-9.
69. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology* 2021; **72**(6): 575-81.
70. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2020; **50**(5): e13230.
71. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J* 2020; **46**(4): 352-7.
72. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; **11**(1): 55-9.
73. Hasselbalch IC, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; **4**(4): 2055217318813183.
74. Joisten N, Proschinger S, Rademacher A, et al. High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. *Mult Scler* 2021; **27**(7): 1136-9.
75. Cai J, Li H, Zhang C, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. *Cell Metab* 2021; **33**(2): 258-69 e3.
76. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol* 2021; **12**: 741061.
77. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; **17**(3): 391-6.
78. Gonda K, Shibata M, Sato Y, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with nutritional impairment, immune suppression, resistance to S-1 plus cisplatin, and poor prognosis in patients with stage IV gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2017; **7**(6): 1073-8.
79. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020; **95**: 332-9.
80. Wang R, Chen PJ, Chen WH. Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents. *Int J Sports Med* 2011; **32**(12): 982-6.

81. Nieman DC, Simandle S, Henson DA, et al. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. *Int J Sports Med* 1995; **16**(6): 404-9.
82. Makras P, Koukoulis GN, Bourikas G, et al. Effect of 4 weeks of basic military training on peripheral blood leucocytes and urinary excretion of catecholamines and cortisol. *J Sports Sci* 2005; **23**(8): 825-34.
83. Svendsen IS, Killer SC, Carter JM, Randell RK, Jeukendrup AE, Gleeson M. Impact of intensified training and carbohydrate supplementation on immunity and markers of overreaching in highly trained cyclists. *Eur J Appl Physiol* 2016; **116**(5): 867-77.
84. Mackinnon LT, Hooper SL, Jones S, Gordon RD, Bachmann AW. Hormonal, immunological, and hematological responses to intensified training in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1997; **29**(12): 1637-45.
85. Pagola I, Morales JS, Alejo LB, et al. Concurrent Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors with Cancer-related Fatigue. *Int J Sports Med* 2020; **41**(11): 790-7.
86. Liao YH, Sung YC, Chou CC, Chen CY. Eight-Week Training Cessation Suppresses Physiological Stress but Rapidly Impairs Health Metabolic Profiles and Aerobic Capacity in Elite Taekwondo Athletes. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0160167.
87. Meng X, Chang Q, Liu Y, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal* 2018; **32**(2).
88. Korkmaz A, Yildiz A, Turker Duyuler P, et al. Combination of change in hematological parameters with exercise stress test to predict coronary artery disease. *J Clin Lab Anal* 2018; **32**(1).
89. Schlagheck ML, Walzik D, Joisten N, et al. Cellular immune response to acute exercise: Comparison of endurance and resistance exercise. *Eur J Haematol* 2020; **105**(1): 75-84.
90. Fest J, Ruiters R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep* 2018; **8**(1): 10566.
91. Luo H, He L, Zhang G, et al. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab* 2019; **65**(3).
92. Gonçalves CAM, Dantas PMS, Dos Santos IK, et al. Effect of Acute and Chronic Aerobic Exercise on Immunological Markers: A Systematic Review. *Front Physiol* 2019; **10**: 1602.
93. Reichel T, Bosslau TK, Palmowski J, et al. Reliability and suitability of physiological exercise response and recovery markers. *Sci Rep* 2020; **10**(1): 11924.
94. Metcalfe AJ, Koliymitra C, Javelle F, Bloch W, Zimmer P. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans - A brief review and future perspectives. *Physiol Behav* 2018; **194**: 583-7.

95. Pahlke F, König I, Ziegler A. Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Inform Biom Epidemiol Med Biol* 2004; **35**: 1-22.
96. Pocock SJ, Simon R. Sequential Treatment Assignment with Balancing for Prognostic Factors in the Controlled Clinical Trial. *Biometrics* 1975; **31**(1): 103-15.
97. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. *Control Clin Trials* 2002; **23**(6): 662-74.
98. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; **135**: 355-80.
99. Nobari H, Azarian S, Saedmocheshi S, Valdés-Badilla P, García Calvo T. Narrative review: The role of circadian rhythm on sports performance, hormonal regulation, immune system function, and injury prevention in athletes. *Heliyon* 2023; **9**(9): e19636.
100. Jones AM, Doust JH. A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *J Sports Sci* 1996; **14**(4): 321-7.
101. Bartlett JD, Hwa Joo C, Jeong TS, et al. Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 α mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)* 2012; **112**(7): 1135-43.
102. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci* 2011; **29**(6): 547-53.
103. Bartlett JD, Close GL, Drust B, Morton JP. Development of laboratory-based intermittent running protocols that are matched for various physiological parameters. *British Journal of Sports Medicine* 2010; **44**.
104. Yoon BK, Kravitz L, Robergs R. VO₂max, protocol duration, and the VO₂ plateau. *Med Sci Sports Exerc* 2007; **39**(7): 1186-92.
105. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; **14**(5): 377-81.
106. Schumacher M, Schulgen/Kristiansen G. Methodik klinischer Studien : Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung; 2007.
107. Hills M, Armitage P. The two period cross-over Clinical Trial. *British journal of clinical pharmacology* 2005; **58**: S703-16; discussion S17.
108. Vasey MW, Thayer JF. The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: a multivariate solution. *Psychophysiology* 1987; **24**(4): 479-86.
109. Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J. Bootstrap Resampling Approaches for Repeated Measure Designs: Relative Robustness to Sphericity and Normality Violations. *Educational and Psychological Measurement* 2000; **60**: 877 - 92.
110. Arbiol-Roca A, Imperiali CE, Montserrat MM, et al. Reference intervals for a complete blood count on an automated haematology analyser Sysmex XN in healthy adults from the southern metropolitan area of Barcelona. *Ejifcc* 2018; **29**(1): 48-54.

111. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. Lymphocyte Counts and Multiple Sclerosis Therapeutics: Between Mechanisms of Action and Treatment-Limiting Side Effects. *Cells* 2021; **10**(11).
112. Hennigar SR, McClung JP, Pasiakos SM. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *Faseb j* 2017; **31**(9): 3719-28.
113. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med* 2020; **217**(1).
114. Richter EA, James DE, Kirwan JP, Zierath JR. Exploratory physiological experiments are not clinical trials. *Cell Metab* 2024; **36**(5): 882-3.
115. Svendsen IS, Killer SC, Gleeson M. Influence of Hydration Status on Changes in Plasma Cortisol, Leukocytes, and Antigen-Stimulated Cytokine Production by Whole Blood Culture following Prolonged Exercise. *ISRN Nutr* 2014; **2014**: 561401.
116. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003; **35**(2): 348-55.

7. Anhang

7.1. Ergebnisse der vorbereitenden Datenanalyse

Tabelle 2. Vorbereitende Datenanalyse – Darstellung nicht normalverteilter Variablen und extremer Ausreißer

Abhängige Variable	Trainingsart	Ergebnisse Shapiro-Wilk-Test	Anzahl extremer Ausreißer
Leukozyten	HIIT	$t_1: p = 0.002$ $t_2: p = 0.043$ $t_3: NV$	-
	KONT	$t_1-t_3: NV$	-
Lymphozyten	HIIT	$t_1: p = 0.016$ $t_2: NV$ $t_3: p = 0.007$	-
	KONT	$t_1-t_3: NV$	-
Neutrophile Gr.	HIIT	$t_1: p = 0.010$ $t_2, t_3: NV$	-
	KONT	$t_1, t_2: NV$ $t_3: p = 0.009$	-
Thrombozyten	HIIT	$t_1-t_3: NV$	-
	KONT	$t_1-t_3: NV$	-
NLR	HIIT	$t_1, t_3: NV$ $t_2: p = 0.015$	-
	KONT	$t_1, t_2: NV$ $t_3: p < 0.001$	5
PLR	HIIT	$t_1-t_3: NV$	-
	KONT	$t_1: p < 0.001$ $t_2, t_3: NV$	1
SII	HIIT	$t_1-t_3: NV$	-
	KONT	$t_1, t_2: NV$ $t_3: p < 0.001$	2
IL-6	HIIT	$t_1: p < 0.001$ $t_2: p < 0.001$ $t_3: p < 0.001$	3
	KONT	$t_1: p < 0.001$ $t_2: p < 0.001$ $t_3: p < 0.001$	5
IL-10	HIIT	$t_1: p < 0.001$ $t_2: p < 0.001$ $t_3: p = 0.007$	-
	KONT	$t_1: p < 0.001$ $t_2: p = 0.002$ $t_3: p = 0.011$	-
Cortisol	HIIT	$t_1: p = 0.013$ $t_2: NV$ $t_3: p = 0.002$	1
	KONT	$t_1: p = 0.004$ $t_2: p = 0.002$ $t_3: NV$	2

Abkürzungen: HIIT hochintensives Intervalltraining; KONT moderat kontinuierliches Ausdauertraining; Neutrophile Gr. Neutrophile Granulozyten; t_1 Messzeitpunkt 1 (Prä); t_2 Messzeitpunkt 2 (Post); t_3 Messzeitpunkt 3 (1h Post); NLR Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio; PLR Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio; SII Systemischer Immun-Inflammationsindex; IL-6 Interleukin-6; IL-10 Interleukin-10.

Bei nicht angegebenen p -Werten liegt ein Wert $p \geq 0.05$ vor, sodass eine Normalverteilung (NV) anzunehmen ist. Als extreme Ausreißer werden Werte definiert, die mehr als das Dreifache des Interquartilsabstands (IQR) von der oberen oder der unteren Quartilsgrenze entfernt sind. Die Gruppengröße n beträgt für alle abhängigen Variablen $n = 23$. Wenn einzelne Datenpunkte fehlten, wurden die Fälle listenweise gelöscht.

Tabelle 3. Vorbereitende Datenanalyse – Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender Periodeneffekte

Abhängige Variable	t-Test bei unabhängigen Stichproben	Mann-Whitney-U-Test	verbundener t-Test	Periodeneffekt (gemäß Mann-Whitney-U-Test)
Leukozyten	0,636	0,814	0,762	kein Periodeneffekt
Lymphozyten	0,037	0,026	0,030	Periodeneffekt
Neutrophile Gr.	0,050	0,089	0,036	kein Periodeneffekt
Thrombozyten	0,833	0,242	0,925	kein Periodeneffekt
NLR	0,034	0,030	0,011	Periodeneffekt
PLR	0,999	0,079	0,981	kein Periodeneffekt
SII	0,078	0,046	0,049	Periodeneffekt
IL-6	0,926	0,522	0,947	kein Periodeneffekt
IL-10	0,382	0,320	0,427	kein Periodeneffekt
Cortisol	0,029	0,065	0,018	kein Periodeneffekt

Abkürzungen: *Neutrophile Gr.* Neutrophile Granulozyten; *NLR* Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio;

PLR Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio; *SII* Systemischer Immun-Inflamationsindex;

IL-6 Interleukin-6; *IL-10* Interleukin-10.

Statistisch signifikante Ergebnisse sind **fettgedruckt** ($p \leq 0.05$).

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematischer Aufbau des menschlichen Immunsystems (mod. nach Gleeson, Bishop & Walsh [2013])	16
Abbildung 2. Schematischer Ablauf Entzündungsprozess (mod. nach Medzhitov [2010]) ..	18
Abbildung 3. Schematischer Überblick Studiendesign (Eigene Darstellung)	31
Abbildung 4. Veränderungen der absoluten Zellzahlen als Reaktion auf HIIT und KONT ...	44
Abbildung 5. Veränderungen der zellulären Inflammationsmarker als Reaktion auf HIIT und KONT	47
Abbildung 6. Veränderungen der IL-6-, IL-10- und Cortisolkonzentration als Reaktion auf HIIT und KONT.....	50

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Basisdaten aller Teilnehmenden – insgesamt und unterteilt nach Trainingssequenz.....	38
Tabelle 2. Vorbereitende Datenanalyse – Darstellung nicht normalverteilter Variablen und extremer Ausreißer.....	72
Tabelle 3. Vorbereitende Datenanalyse – Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender Periodeneffekte	73
Tabelle 4. Detaillierte ANOVA-Ergebnisse – getrennt nach Trainingsarten und Haupteffekten	42