

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen
Sporthochschule Köln

Abteilung für präventive und rehabilitative Sport-und Leistungsmedizin
Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. H.-G. Predel

Integrative zelluläre Immunmarker bei Spitzensportlern

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

vorgelegt von
Fabian Wesemann

promoviert am 24.Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. O. Utermöhlen

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 dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit in dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Universität zu Köln von Herrn Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Predel erhoben und mir zur Verfügung gestellt.

Aus diesen Messergebnissen wurde der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz durch mich eigenständig aus den Patientenakten zusammengetragen und daraus die Quotienten berechnet.

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 verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 25.01.2023

Unterschrift: *Fabian Tonio Wesemann*

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ich danke meinen Eltern Tanja Schweig und Dr. Jürgen Wesemann für ihre Unterstützung auf meinem akademischen Weg.

Ich bedanke mich bei Dr. Jonas Zacher, Co-Autor des Manuskripts, für die Unterstützung; auch an die übrigen Co-Autoren David Walzik, Dr. Niklas Joisten, Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch und Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Predel, geht mein Dank.

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

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	7
2.1. Relevanz des Themas	7
2.2. Physische Stressoren triggern Immunantwort	8
2.3. Klinische Relevanz integrativer Immunmarker	9
2.4. Transfer der Integrativen Immunmarker in die Sportmedizin	10
2.5. Ziele der Arbeit	12
3. Publikation	13
4. Diskussion	25
4.1. NLR, PLR, SII: Integrative Immunmarker in Ruhe	25
4.2. Integrative Immunmarker: Auswirkungen einer maximalen Belastung	31
4.3. Stärken, Limitationen und Ausblick	34
5. Literaturverzeichnis	35
6. Anhang	41
6.1. Abbildungsverzeichnis	41
6.2. Tabellenverzeichnis	45

Abkürzungsverzeichnis

NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
PLR	Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio
SII	Systemischer Immun-Inflamationsindex
IMM	Integrative Immunmarker
PPO	Peak Power Output
CRP	C-reaktives Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Kreatin-Kinase
FTCR	Freie Testosteron-Cortisol-Ratio
LMR	Lymphozyten-Monozyten-Ratio
CAR	CRP-Albumin-Ratio
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
LDH	Laktat-Dehydrogenase
PD-L1	Programmed death-ligand 1

1. Zusammenfassung

Die integrativen Immunmarker (IMM) die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), die Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) und der Systemische Immun-Inflammationsindex (SII) sind etablierte Entzündungsmarker in verschiedenen Bereichen der medizinischen Versorgung. Grund dafür ist eine kostengünstige und einfache Erhebung mit gleichzeitig vielversprechender Aussagekraft. Ein Transfer in die Sportmedizin könnte zum Monitoring des Gesundheitszustandes von Profiathleten/-innen von Vorteil sein, besonders da die zur Berechnung der Quotienten benötigten Werte im Rahmen einer sportmedizinischen Routineuntersuchung ohnehin erhoben werden.

Vor der Absolvierung einer maximalen Auslastung im Rahmen eines Hollmann-Venrath Testes auf dem Radergometer wurden für alle 195 rekrutierten Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen große Blutbilder bestimmt. Dazu gehören auch die Lymphozyten, Neutrophilen, Leukozyten und Thrombozyten, welche zur Berechnung der IMM benötigt werden. Einflüsse von bestimmten Charakteristika der Athleten auf die NLR-, PLR- und SII-Ruhe-Niveaus wie das Alter, das Geschlecht, die Sportdisziplin, das Trainingsvolumen und die körperliche Fitness wurden untersucht. In einer Subgruppenanalyse von 25 der betrachteten Athleten wurden durch eine zweite Laborabnahme eine Minute nach Beendigung der Testung die Auswirkungen akuter Belastung auf die IMM analysiert.

Für körperlich besonders leistungsfähige Athleten/-innen konnten niedrigere NLR- und SII-Ruhe-Werte beobachtet werden, es zeigte sich eine inverse Korrelation. Ansonsten zeigte sich eine weitestgehende Unabhängigkeit der IMM bezüglich der untersuchten Charakteristika. Nach akuter körperlicher Belastung wurde eine signifikante Erhöhung der SII- und eine Erniedrigung der PLR-Werte dokumentiert.

In Zusammenschau der Ergebnisse und nach Einordnung in den Kontext anderer wissenschaftliche Publikationen zu diesem Thema scheinen die integrativen Immunmarker NLR, PLR und SII ein gewisses Potential im Feld sportmedizinischen Athleten- und Athletinnen zu haben.

2. Einleitung

2.1. Relevanz des Themas

Im professionellen Sportsetting von Spitzenathleten und Spitzenathletinnen nimmt das Verhältnis von Belastungs- und Regenerationsphasen eine zentrale Rolle ein. Die Regenerationsfähigkeit zu optimieren und das Training gezielt zu steuern, wird zunehmend bedeutsamer und kann im Wettkampf über Sieg und Niederlage entscheiden. Hingegen kann eine suboptimale Modellierung von intensiven Trainingseinheiten und ein daraus resultierendes Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Erholung zu einem Übertraining führen und durch Verletzungen, Entzündungen oder allgemeine Ermüdung Leistungseinbußen zur Folge haben (Halson und Jeukendrup 2004). Diesen Zustand bezeichnet man in der Sportwissenschaft als Overtraining Syndrome (OTS) und ist vor allem bei minderjährigen Athleten mit einer Prävalenz von bis zu 30 Prozent keine Seltenheit (Carrard et al. 2022). In der multifaktoriellen Ätiologie des Übertrainings stehen neben körperlich spürbaren Anzeichen wie Muskelkater, Fatigue oder Schlafstörungen zunehmend auch immunologische Veränderungen im Fokus der Wissenschaft (Cadegiani und Kater 2019).

Zur Quantifizierung physischen Stresses auf den Organismus werden in der Sportmedizin Biomarker wie die Laktatkonzentration im Kapillarblut, die Kreatin-Kinase (CK) oder das Freie Testosteron-Cortisol-Verhältnis (FTCR) im Serum genutzt (Chicharro et al. 1998). Zuletzt gewann die Betrachtung entzündlicher Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene immer mehr an Bedeutung. Allerdings sind die immunologischen Prozesse, die als Reaktion auf physische Reize ausgelöst werden, deutlich zu komplex, um diese mit einem einzigen Parameter darzustellen: Die in der Sportmedizin gemessenen Mediatoren der Immunantwort sind neben zellulären Komponenten (Leukozyten) auch Mediatoren humoralen Ursprungs wie Zytokine (Interleukin-6, Interleukin-10) oder Akut-Phase-Proteine.

Die geläufigsten Parameter sind hierbei das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Gesamtzahl der Leukozyten.

2.2. Physische Stressoren triggern Immunantwort

Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Unterscheidung zwischen einer pathologischen Entzündungsreaktionen, ausgelöst durch Pathogene oder autoimmune Störfaktoren, und eines transienten entzündungsähnlichen Reizes als Antwort auf physischen Trainingsstress. Der messbare Anstieg der Entzündungsparameter im Blut lässt somit nicht zwingend auf eine pathologische Entzündung schließen, eine differenziertere Betrachtung ist nötig:

Die als Reaktion auf Training hervorgerufenen physiologisch-entzündlichen Prozesse führen zu einer Anpassung der Immunantwort, sodass die inflammatorischen Reaktionen des Organismus adaptieren.

Eine akute Belastung provoziert eine lokale und systemische entzündungsähnliche Antwort auf kurze, begrenzte Zeit (Peake et al. 2017a). Im Rahmen dieser Reaktion werden Mechanismen zur Reparatur verletzten Gewebes, vor allem der Skelettmuskulatur, in Gang gesetzt (Eming et al. 2017). Zur Ausräumung zerstörter und degenerierter zellulärer Bestandteile reagiert der Organismus unter anderem Zytokin- und Satellitenzell-vermittelt mit einem Anstieg von Lymphozyten, Neutrophilen, natürlichen Killerzellen und auch Makrophagen (Gehlert und Jacko 2019). Das Immunsystem besitzt somit eine Schlüsselrolle in der Gewebsregeneration. Die frühe Phase nach Muskelschädigung wird vor allem durch die Invasion der Makrophagen und resultierender Phagozytose sowie neutrophilen Granulozyten und dominiert (Tidball und Villalta 2010).

Ein dabei häufig beschriebenes Phänomen vorübergehend erhöhter Entzündungswerte im Rahmen sportlicher Aktivität ist die belastungsinduzierte Leukozytose: Neben muskulären Reparaturvorgängen kommt es durch Einflüsse von Katecholaminen mit resultierend höheren Drücken im Gefäßsystem unter anderem zu Scherstress und Migration intrazellulären Leukozyten durch das Endothel in den Blutkreislauf (Schlagheck et al. 2020). Verstärkt wird dieser Effekt durch eine Abnahme der Leukozytenadhäsion an den Endothelzellen ausgehend von adrenalin-vermittelter Stimulation der Beta-2-Adrenozeptoren (Scharhag 2004).

Langfristig wird durch sportliche Aktivität und die Adaptation des Immunsystems jedoch eine Senkung der inflammatorischen Kapazität erreicht (McTiernan 2008; Shanely et al. 2013). Ein trainierter Athlet verzeichnet im Mittel niedrigere inflammatorische Ruhe-Werte gegenüber dem Durchschnitt (Gleeson et al. 2011). Hier ließe sich die Grenze zur pathologischen Entzündungsreaktion im Rahmen des Overtraining Syndroms (OTS) ziehen, welches eine langfristige und unphysiologische Erhöhung der Entzündungsparametern zur Folge hat. In diesem Szenario ist die Adaptation des Immunsystems insuffizient.

Um die Auswirkungen des sportlichen Trainings auf das Immunsystem im Hinblick auf seine zellulären Komponenten besser zu verstehen, wird seit kurzem im Leistungssport an einer möglichen Aussagekraft von bereits in der Onkologie etablierten integrativen Immunmarker (IIM) geforscht. Besonders in den Vordergrund rücken dabei das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), das Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnis (PLR) und der Systemische Immun-Inflamationsindex (SII). Die Berechnung dieser drei IIM ergibt sich wie folgt:

$$\text{NLR [A.U.]} = \text{Neutrophile } [\times 10^3/\mu\text{L}] / \text{Lymphozyten } [\times 10^3/\mu\text{L}]$$

$$\text{PLR [A.U.]} = \text{Thrombozyten } [\times 10^3/\mu\text{L}] / \text{Lymphozyten } [\times 10^3/\mu\text{L}]$$

$$\text{SII } [\times 10^3/\mu\text{L}] = \text{Neutrophile } [\times 10^3/\mu\text{L}] \times \text{Thrombozyten } [\times 10^3/\mu\text{L}] / \text{Lymphozyten } [\times 10^3/\mu\text{L}]$$

2.3. Klinische Relevanz integrativer Immunmarker

Diese Immunmarker sind in den verschiedenen Disziplinen der Humanmedizin wie der Dermatologie, Neurologie und Onkologie bereits stark etabliert. Einer der Gründe dafür ist die kostengünstige und schnelle Verfügbarkeit. NLR, PLR und SII können ohne zusätzlich anfallende Kosten aus einem großen Blutbild berechnet werden, welches bei sportmedizinischen Check-ups längst zur Routine gehört. In der Onkologie werden NLR und SII als Prognosemarker für kolorektale Tumoren (Chen et al. 2017) sowie cholangiozelluläre Karzinome (Tsilimigras et al. 2020) oder als Cut-off-Werte für verschiedene Therapiestrategien in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms (Feng et al. 2017) genutzt. Der PLR wurde im Rahmen des Monitorings von Therapieerfolgen des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom (ES-SCLC) durch Checkpoint-Inhibitoren großes Potential zugeschrieben (Qi et al. 2021).

Auch in anderen Fachbereichen in der Medizin finden die Marker NLR, PLR und SII zur Diagnostik Anwendung: Die Krankheitsbilder Multiple Sklerose (Hasselbalch et al. 2018), Colitis ulcerosa (Zhang et al. 2021a), Psoriasis (Yorulmaz et al. 2020) und auch die koronare Herzkrankheit (KHK) (Candemir et al. 2021) zeigen in verschiedenen Studien erhöhte Werte des SII. Mit einer Sensitivität und Spezifität mit jeweils über 85 Prozent stellt der SII zur Beurteilung des Grades der Kalzifizierung der Koronargefäße eine sinnvolle Ergänzung zu etablierten kardiologisch-diagnostischen und weitaus kostspieligeren Techniken dar. Im aktuellen Kontext wird das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis zur Prognose von Covid-19-Infektionen eingesetzt (Cai et al. 2021). Höhere NLR-Werte akut an Covid-19 erkrankter Patienten ging mit einer signifikant höheren Mortalität einher. Eine Meta-Analyse beschrieb in diesem Zusammenhang die Überlegenheit von NLR gegenüber diversen anderen Immunmarkern wie die Lymphozyten-Monozyten-Ratio (LMR) oder die CRP-Albumin-Ratio (CAR) (Karimi et al. 2021).

2.4. Transfer der integrativen Immunmarker in die Sportmedizin

Im Hinblick auf die Tatsache, dass kostengünstige und leicht zu ermittelnde Immunmarker potenziell nützlich in der Betreuung und Trainingsgestaltung von Spitzenathleten und Spitzenathletinnen sein könnten, rückten NLR, PLR und SII zuletzt in den Fokus verschiedener wissenschaftlicher Untersuchungen (Walzik et al. 2021).

Dabei lassen sich trotz der bislang überschaubaren Studienlage der IIM im sportlichen Setting bei genauer Betrachtung der Dynamik nach physischem Stress bereits gewisse Parallelen zu schon etablierteren Immunmarkern wie den Leukozyten, dem CRP oder Interleukinen ziehen: Sportliche Belastung, die mittels Ausdauer- und Krafttrainingsprotokollen aufgezeichnet wurde, bewirkte gegenüber den gemessenen Ruhe-Werten einen signifikanten Anstieg von SII und NLR innerhalb einer Stunde nach Abschluss der Testung. Dabei verzeichnete die Ausdauer-Kohorte stärkere Maximalwerte als die Kraft-Kohorte (Schlagheck et al. 2020), was die Autoren auf eine stärkere Immunzellmobilisation beim Ausdauertraining zurückführen.

Die mittel- bis langfristige Veränderung der Ruhe-Werte wurde in einer Studie mit 68 an Multiple Sklerose erkrankten Patienten/-innen untersucht. Das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) ist beim Krankheitsbild der Multiplen Sklerose mit der Symptomschwere und Krankheitsaktivität assoziiert. Hochintensives Intervalltraining (HIIT) über eine Zeitspanne von drei Wochen sorgte für eine Reduktion der NLR- und SII-Ruhe-Werte (Joisten et al. 2020). Über die längerfristige Anpassung der Ruhe-Werte der IMM von Athleten/-innen respektive nicht an Multisystemerkrankung leidender Patienten/-innen existieren zum jetzigen Stand keine wissenschaftlichen Aufzeichnungen.

Die Dauer und die Beeinflussbarkeit der Wiederherstellung des Immungleichgewichts nach intensiver, exzentrischer Arbeit wurde in der Studie von Joisten et. al. 2019 untersucht: Nach einer Belastung mit 300 Counter Movement Jumps (CMJ) wurden 20 Probanden unmittelbar im Anschluss an die Belastung in zwei unterschiedliche Regenerationsprotokolle randomisiert eingeteilt: aktive Regeneration durch Aquacycling über 30 Minuten gegenüber passiver Regeneration in Rückenlage. Es wurden höhere Maximalwerte der IMM in der aktiven Regenerationskohorte gemessen, welche die Autoren dem zusätzlichen physischen Stress zuschreiben. Interessant dabei: Die Rückkehr der IMM zur Homöostase war in beiden Gruppen 24 Stunden nach Belastung identisch. Diese Beobachtung könnte einen Grundstein legen, um die integrativen Immunmarker NLR, PLR und SII in die tägliche Betreuung von Athleten/-innen unterschiedlichster Disziplinen mit verschiedenen Belastungs- und Regenerationsprotokollen zu etablieren, da die Dauer der Wiederherstellung des Ruhe-Niveaus möglicherweise unabhängig von der Art der Belastung und der Regenerationsprotokolle zu sein scheint.

Untersuchungen über die Auswirkungen des Trainings auf das Immunsystem im Bereich des Profi-Sports bestehen bisher jedoch nicht. Es ist anzunehmen, dass Spitzenathleten ihre Immunantwort und dadurch die Ruhe-Werte der IMM durch jahrelanges und deutlich intensiveres Training anders modulieren als die Probanden und Probandinnen in der beschriebenen Multiple-Sklerose-Studie. Bevor eine Implementierung der IMM in den Alltag von Athleten/-innen denkbar ist, sind spezifische Untersuchungen dieser speziellen Population nötig. Außerdem müssen Abhängigkeiten der Ruhe-Werte und daraus resultierende Einflüsse berücksichtigt werden, um an Aussagekraft zu gewinnen.

Da diese Marker in sportwissenschaftlichem Kontext bisher sehr wenig untersucht wurden, sind zunächst breit gefächerte Studien notwendig, um zukünftig eine zielgerichtete Anwendung zu gewährleisten.

2.5. Ziele der Arbeit

Es lassen sich zwei verschiedene Ziele dieser Arbeit definieren:

Erstens werden Ruhe-Werte der IMM von Spitzenathleten/-innen gesammelt und mögliche Zusammenhänge und Korrelationen dieser Werte mit Charakteristika der Sportler/-innen aufgedeckt. Dabei werden das Geschlecht, das Alter, die Sportdisziplin, das wöchentliche Trainingsvolumen und die gemessene Fitness (Peak Power Output) auf einem Radergometer betrachtet. Es soll weiterhin bewertet werden, ob ein Transfer aus der Medizin in die Beratung von Athleten/-innen denkbar wäre, insbesondere falls eine hohe Anzahl an Einflussfaktoren auf die Ruhe-Werte der Athleten/-innen eine Implementierung in die sportmedizinische Betreuung erschweren würde.

Zweitens soll die Auswirkung einer akuten maximalen Belastung untersucht werden. Als Abgrenzung zu Vorstudien soll in dieser Arbeit das Probandenkollektiv ausschließlich aus professionellen Sportlern und Sportlerinnen bestehen. Dabei sollen mögliche Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Vergleich zu Nicht-Athleten/-innen aufgedeckt werden.

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass diese Arbeit nicht zum Ziel hat, die IMM als eine Alternative gegenüber der aktuellen inflammatorischen Diagnostik in der Sportmedizin zu untersuchen und somit untereinander konkurrierende Methoden zu beschreiben. Es sollen die Aussagekraft der integrativen Immunmarker überprüft werden und die Arbeit soll einen möglichen Zusatznutzen beziehungsweise Mehrwerte für die Trainingsgestaltung von Spitzenathleten/-innen aufzeigen.

Ziel ist es, dass die Erkenntnisse, die aus dieser Studie gewonnen werden, in der Zukunft als Ausgangspunkt für daran anknüpfende Untersuchungen mit größeren Kohorten dienen. Vorschläge für denkbare Studiendesigns sollen in der Diskussion der Ergebnisse herausgearbeitet werden.

3. Publikation

Cellular Integrative Immune Markers in Elite Athletes



Authors

Jonas Zacher^{1‡}, Fabian Wesemann^{1‡} , Niklas Joisten², David Walzik² , Wilhelm Bloch³, Georg Predel¹

Affiliations

- 1 Department of Preventative and Rehabilitative Sports and Performance Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany
- 2 Division of Performance and Health (Sports Medicine), Department of Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany
- 3 Department of Molecular and Cellular Sports Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

Correspondence

Dr. Jonas Zacher
German Sports University Cologne, Institute of Cardiology and Sports Medicine
Preventative and Rehabilitative Sports and Performance Medicine
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Cologne
Germany
Tel.: + 49 221 4982-5040
jonas.zacher@googlemail.com

Key word

SII, NLR, PLR, olympic athletes, integrative immune markers, immune system

accepted 07.11.2022

published online 2022

Bibliography

Int J Sports Med

DOI 10.1055/a-1976-6069

ISSN 0172-4622

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

ABSTRACT

The integrative immune markers *neutrophil-lymphocyte-ratio (NLR)*, *platelet-lymphocyte-ratio (PLR)* and *systemic immune inflammation index (SII)* are established markers in clinical patient care. Adoption of these markers in elite athletics might prove beneficial for monitoring training and health. Blood samples of 195 healthy national Olympic squad athletes were collected before a graded bicycle-ergometric exercise test until complete exhaustion. Measurements included white blood cells, lymphocytes and platelets, allowing for the calculation of the integrative immune markers. Correlations between athlete characteristics (sex, age, sporting discipline, training experience, training volume) and integrative immune marker-values were assessed. In a subgroup analysis a second blood sample was collected from 25 athletes at 1 minute after exercise test to assess its effect on the immune marker levels. An inverse correlation between peak power output and SII-level (Pearson correlation coefficient = $-.270$, $p < .001$) and NLR-level (Pearson correlation coefficient = $-.249$, $p < .001$) was found. Athletes with higher aerobic fitness had significantly lower values of SII and PLR compared to athletes with lower aerobic fitness. An elevated SII ($p = .003$) and a reduced PLR ($p = .001$) was documented as acute response to the exercise test. The integrative immune markers might be a promising tool for monitoring training and health in elite athletes.

Introduction

In order to maximize professional athletes' performance and avoid injury and disease, it is crucial to optimize the balance between train-

ing load and recovery. While training aims to provoke physiological and psychological adaptations leading to improved performance, overtraining may reduce it and lead to pathological conditions [1].

An integrative approach to monitor training load and to detect overtraining generally includes psychological and self-reported

‡ Authors contributed equally as first authors

measures (e. g. pain, fatigue, sleep quality, depressive symptoms) as well as bio-physiological outcomes. The latter consist of various measures detecting the function or state of different organ systems and tissues to quantify internal load upon acute or chronic exercise stimuli. These measures include blood-borne markers like creatine kinase (CK) [2], lactate levels [3], testosterone/cortisol ratios (FTCR) [4], cardio-vascular parameters like resting and training heart rates and heart rate variability [5], sleep quality and quantity [6] as well as immunological inflammation markers [7].

As a general hallmark of physiological and psychological stress, as well as of systemic and tissue specific adaptations (damage and recovery) inflammatory processes have been highlighted [8]. In brief, acute exercise provokes local and systemic inflammatory responses in the short term, whereas training leads to an increased anti-inflammatory capacity in the medium to long-term. In contrast, many pathological conditions, as well as overtraining, are characterized by chronic local or systemic inflammation. The complex immunological process cannot be assessed using any one single marker. The mediators of immune response are humoral (cytokines, acute-phase proteins) as well as cellular (leukocytes) [9]. In elite athletes several inflammation biomarkers are used – although inconsistently between training centers – to screen for disease, monitor training and recovery, and detect overtraining. The most frequently used inflammation markers in the field of exercise physiology are white blood cell (WBC) count [10], Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) [11] and C-reactive protein (CRP) [12].

Recently, an additional array of composite laboratory markers of inflammation has emerged in clinical medicine, especially oncology: The neutrophil-lymphocyte-ratio (NLR), platelet-lymphocyte-ratio (PLR) and the systemic immune inflammation index (SII). In the field of oncology, the three integrative immune markers (IIM) are now well-established markers of cancer-related inflammation and valid indicators of prognosis of solid tumors [13]. NLR and SII cut-off values are also used to determine therapeutic strategies in several oncological settings [14]. Different studies showed an increased NLR in patients with multiple sclerosis [15] or increased SII in association with psoriasis and psoriatic arthritis [16]. Even more recently NLR was calculated to assess prognosis and patient risk stratification in patients with Covid-19 [17] and has been demonstrated as a strong predictor of the degree of coronary calcification and stenosis in patients with coronary artery disease [18].

Inexpensive and easily obtained inflammation markers such as NLR, PLR, and SII are potentially useful in the day-to-day work with elite athletes, regarding both training-rest algorithms and medical care. Thus far, the effects of exercise on these integrative immune markers have been assessed by only a few studies [19–21]. High-intensity-interval training in form of a three-week intervention was shown to reduce NLR and SII in patients with multiple sclerosis [19]. In healthy individuals endurance exercise led to greater NLR and SII increase than strength exercise as a result of stronger immune cell mobilization in an acute exercise setting [21]. The influence of active recovery in the form of aqua cycling on NLR- and SII-values compared to passive recovery showed interesting results in a recent study: In contrast to passive recovery the actively recovering athletes reached higher peak values of NLR and SII, but return to base values was not prolonged. This may mean that the time of return to baseline values is independent of the recovery modus; an

aspect that would help to implement the markers as a tool in the day to day care of athletes with often very different training and recovery protocols [22]. Investigations in elite athletes have not been conducted so far. Based on their benefits in clinical medicine and the results from exercise trials, a transfer of these IIM into elite athleticism and professional sports has recently been discussed [7]. However, before being implemented in the day-to-day athlete care, the IIM have to be better understood in this unique population. Prospectively, norm-values would need to be derived from large trials. However, a marker that is influenced by arbitrary athlete characteristics would not yield adequate norm-values to be implemented as a screening tool in large athlete cohorts. Also, due to the daily training regimens in this cohort – often multiple times per day – the effects of different intensities and durations of different forms of exercise on the integrative immune markers will have to be assessed in larger trials. Most likely a certain resting period before blood-sampling will have to be established to realistically implement the IIM in screening-protocols of elite athletes.

Therefore, this pilot study had the two followings objectives:

- (i) To investigate associations of athlete characteristics such as sex, age, sporting discipline, training volume or relative peak power output (PPO) with the NLR, PLR, and SII.
- (ii) To examine acute changes in the IIM in response to a graded exercise test until exhaustion in a cohort of elite athletes.

Ultimately, the results obtained herein will serve as a basis for larger follow-up trials to establish norm-values and time-frames for testing.

Materials and Methods

The study was approved by the ethics committee of the German Sport University Cologne (104/2020) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Every participant or their legal representative signed a written informed consent.

Inclusion criteria were: Status as athlete of the German Olympic team or German Olympic prospective team; minimum of 6 training hours per week; minimum of 2 years active training in the respective discipline; written informed consent. Exclusion criteria were: < 12 or > 33 years of age; infection within the last four weeks; pause from training for > 2 weeks during the 3 months prior to eligibility assessment.

Participants

As part of their medical check-up, 195 healthy national Olympic squad athletes were recruited over a 4-month period. Participant characteristics are displayed in ► **Table 1**. All subjects were healthy and had abstained from alcohol consumption or intense physical activity for at least 16 hours.

Study design

A cross-sectional study design was applied. Upon arrival of the athlete in the testing institution, a venous blood sample was obtained between 8:30 and 9:00 a.m., using a vacutainer blood withdrawal system (Becton, Dickinson and Company, Heidelberg, Germany). Athlete information about sex, age, sporting discipline, training experience (total training years in their specific discipline) and training volume (average training hours per week) was collected in a

► **Table 1** Athlete characteristics.

	Overall sample			Subgroup of acute effect study		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female
N	195	112	83	25	11	14
Age (years)	19.8±7.1	20.9±8.0	18.3±5.2	16.1±3.9	15.8±2.8	16.3±3.8
Height (cm)	173.8±12.2	178.3±11.9	167.6±9.7	172.6±7.9	180.4±6.4	167.7±3.2
Weight (kg)	67.1±16.5	72.2±16.7	60.1±13.6	60.9±9.0	67.7±9.1	56.9±6.0
BMI (kg/m ²)	22.2±3.5	22.4±3.3	21.3±3.7	20.3±2.3	20.3±2.26	20.3±2.4
Training years	8.9±4.3	9.2±4.5	8.7±4.1	8.0±4.1	6.4±2.7	8.5±4.1
Sessions per week	6.7±2.9	7.0±3.0	6.3±2.8	4.8±1.4	4.7±1.4	4.9±1.4
Training hours per week	13.7±5.8	13.6±5.5	13.8±6.2	9.4±4.7	8.0±3.0	10.5±5.8

Values are presented as mean ± SD. BMI, body-mass-index.

standard sports-medical questionnaire. Weight was measured using a body composition analyzer (Seca GmbH, Germany). Participants then performed a standardized bicycle ergometer (Ergoselect Ergoline & ECGpro, Amedtec, Germany) protocol (Hollman-Venrath: start at 30 W, increase by 40 W every 3 minutes) until exhaustion. Heart rate was obtained from a resting electrocardiogram (FX8322, Fukuda Denshi Co., Japan) and blood pressure was averaged from two upper-arm measurements (one left and one right arm) at rest (Omron MM500, Omron Healthcare Co., Japan). Since PPO, calculated as Watts per kilogram (W/kg), has a well-documented reliability as a measure of aerobic fitness [23], it was used to assess the participants' aerobic fitness-level. In a subgroup of 25 athletes a second venous blood sample was drawn 1 minute after termination of the graded exercise test.

Blood sampling and analysis

EDTA blood samples were analyzed with a hematology analyzer (Sysmex XN350, Sysmex Deutschland GmbH). The cellular immune inflammation markers were calculated with the following equations:

$$\text{NLR [A.U.]} = \text{neutrophil count [} \times 10^3/\mu\text{L]} / \text{lymphocyte count [} \times 10^3/\mu\text{L]}$$

$$\text{PLR [A.U.]} = \text{platelet count [} \times 10^3/\mu\text{L]} / \text{lymphocyte count [} \times 10^3/\mu\text{L]}$$

$$\text{SII [} \times 10^3/\mu\text{L]} = \text{neutrophil count [} \times 10^3/\mu\text{L]} \times \text{platelet count [} \times 10^3/\mu\text{L]} / \text{lymphocyte count [} \times 10^3/\mu\text{L]}$$

Data accumulation and statistical analysis

Raw data was documented in Excel (Microsoft Corporation, 2018). Statistical analyses were conducted using SPSS statistics 28 (IBM). All parameters were tested for normality using Shapiro-Wilk test before further statistical analyses were conducted.

Pearson correlation coefficients were calculated to determine potential correlations between metric athlete characteristics (age, training volume, PPO) and values of white blood cells (WBC), NLR, PLR and SII, respectively. To investigate differences in NLR, PLR and SII values in dependence on participant characteristics, athletes were divided into subgroups according to sex, age, training volume, sporting disciplines and PPO. The categories were formed as follows: Sex (male vs. female), age (youth: < 18 y/o; adult: ≥ 18 y/o), training volume (low: < 11 h/week; moderate: 11–15 h/week; high: > 15 h/week), sporting disciplines (endurance, combat, tech-

nique-based, athletics and ball sports), PPO (low: ≤ 3.03 W/kg; intermediate: 3.04–3.66 W/kg; high: ≥ 3.67 W/kg). Due to a large number of different sporting disciplines the above sub-group-differentiation into five cohorts was chosen based on key characteristics of the disciplines. Significant differences between subgroups were assessed via one-way analysis of variance (ANOVA). In case of significant differences, Bonferroni-corrected post-hoc tests were conducted. The effects of acute exercise on NLR, PLR and SII were investigated by paired t-tests (pre and post exercise). The level of significance was set to $p < .05$ for all statistical analyses.

Results

Of the 195 included Olympic team athletes, all datasets were complete and included in the analysis. The general characteristics of the study population are displayed in ► **Table 1**. Baseline values of NLR, PLR and SII for the whole cohort as well as separated by athlete characteristics are presented in ► **Table 2**. The average duration of the bicycle ergometer test for the whole cohort was 17 minutes and 12 seconds, resulting in an average of 224.10 Watt maximum and 3.40 Watts per kilogram (PPO).

► **Table 3** depicts the spectrum of sporting disciplines of the 195 included athletes. ► **Fig. 1** shows the SII, NLR and PLR for five subgroups (endurance disciplines, combat disciplines, technique-based disciplines, athletics and ball sports). Regarding the whole cohort correlation analyses revealed a significant inverse correlation between PPO and SII-levels (Pearson correlation coefficient = $-.270$, $p < .001$) and NLR-levels (Pearson correlation coefficient = $-.249$, $p < .001$) (► **Fig. 2**). No differences whatsoever were documented for the five different subgroups of sporting disciplines. NLR revealed a significant correlation to athlete age (Pearson correlation coefficient = $.167$, $p = .019$); no age association was found for the PLR or the SII. Furthermore, the WBC showed a strong positive correlation to NLR (Pearson correlation coefficient = $.433$, $p < .001$) and SII (Pearson correlation coefficient = $.526$, $p < .001$). Considering training volume, maximum heart rate or blood pressure under exercise no significant correlations were found for NLR, PLR, and SII.

Comparing the different PPO subgroups, a significant difference in SII values was found regarding PPO ($p < .001$) both when considering all the athletes and when dividing them by sex ($p = .0127$ for

► **Table 2** Baseline values of NLR, PLR, and SII in elite athletes.

	n	NLR	PLR	SII [$\times 10^3/\mu\text{L}$]
Total	195	1.49 ± 0.63	121.3 ± 35.1	343.9 ± 161.9
Sex				
Male	112	1.48 ± 0.60	122.9 ± 39.6	337.3 ± 162.3
Female	83	1.50 ± 0.66	119.2 ± 28.0	352.9 ± 162.9
Age				
Youth (<18 y)	90	1.38 ± 0.66	122.8 ± 36.2	326.5 ± 162.0
Adult (≥18 y)	105	1.58 ± 0.58#	120.0 ± 34.2	358.9 ± 161.1
Training volume				
High (>15 h/week)	65	1.57 ± 0.67	120.0 ± 29.0	368.6 ± 184.1
Moderate (11–15 h/week)	61	1.42 ± 0.57	119.0 ± 35.0	329.5 ± 157.9
Low (<11 h/week)	69	1.47 ± 0.63	124.5 ± 40.3	333.6 ± 141.4
PPO				
Low (≤3.03 W/kg)	65	1.31 ± 0.46	117.7 ± 30.9	283.9 ± 111.2
Moderate (3.04–3.66 W/kg)	66	1.45 ± 0.68	126.3 ± 44.1 *	354.2 ± 189.1
High (≥3.67 W/kg)	64	1.71 ± 0.66 *	119.9 ± 27.8 * §	394.4 ± 157.6

Values are presented as mean ± SD. * significantly different from “low”; § significantly different from “moderate”; # significantly different from “youth”. SII, systemic immune-inflammation index; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; PPO, peak power output.

► **Table 3** Spectrum of sporting disciplines of the 195 included athletes.

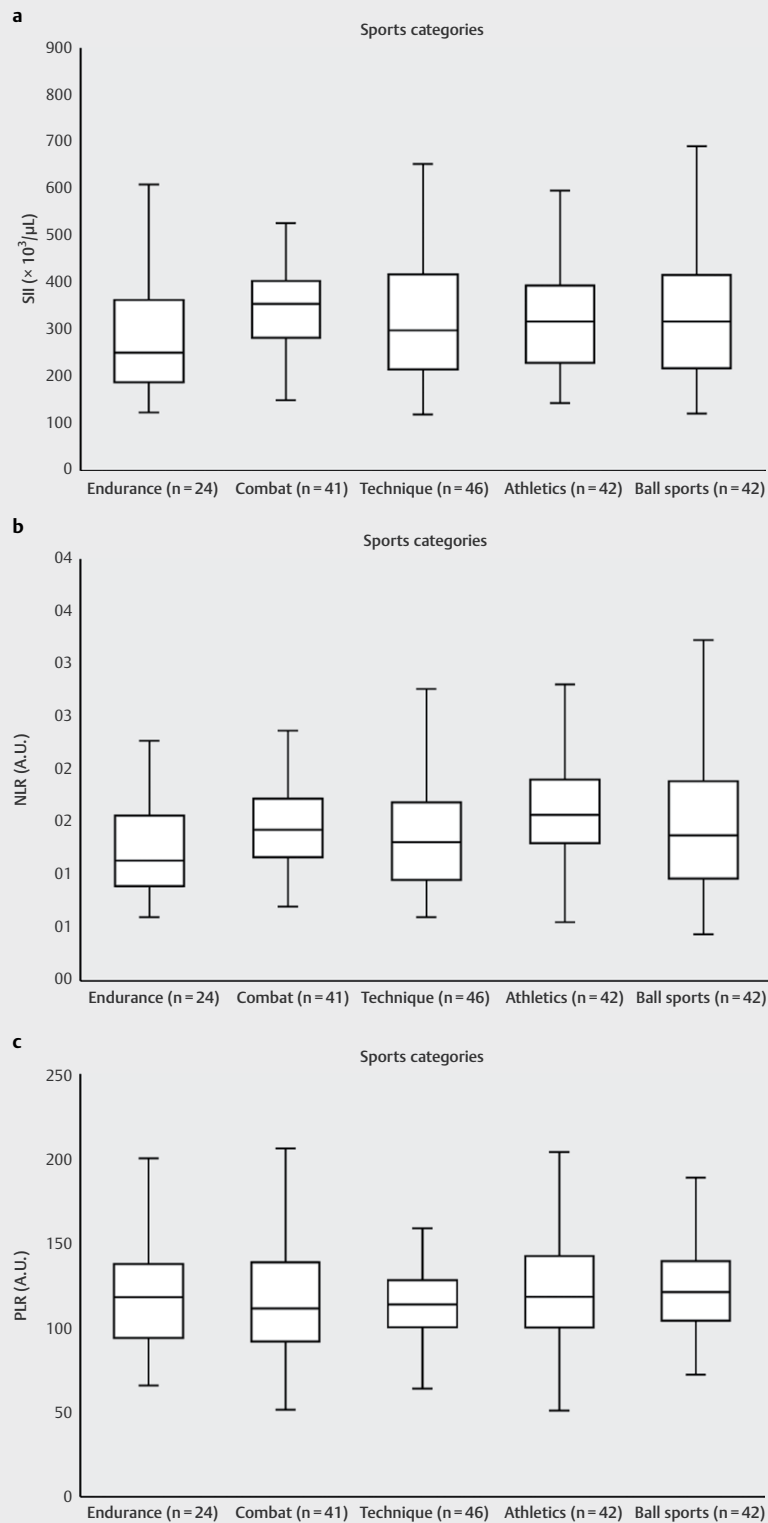
	n
Archery	1
Badminton	1
Basketball	6
BMX	1
Boxing	2
Climbing	2
Cycling	1
Dancing	2
Diving	13
Fencing	14
Football	4
Figure skating	1
Gymnastics	2
Ice hockey	6
Handball	3
Judo	31
Javelin throw	2
Kick boxing	6
Rowing	5
Skating	2
Surfing	9
Swimming	15
Table Tennis	5
Tennis	7
Track and Field	38
Triathlon	3
Volleyball	8
Water polo	2
Wakeboard	1
Wrestle	2
Total	195

males; $p = .035$ for females). In detail, athletes with high PPO showed significantly lower SII values when compared to athletes with moderate ($p = .032$) or low PPO ($p < .001$) (► **Fig. 3**). A significant difference was also observed for the NLR-values regarding PPO-subgroups. Athletes with high PPO showed significantly lower NLR values when compared to athletes with low PPO ($p < .001$). These differences applied to both sex-subgroups similar to the SII ($p = .045$ for males; $p = .035$ for females) In contrast to the SII-findings, no significant differences between the high PPO and moderate PPO groups were found for NLR (► **Fig. 4**). Additionally, significantly lower NLR-values for the subgroup “youth” in comparison to the subgroup “adult” were found ($p = .029$) (see ► **Table 2**). Considering the PPO subgroups PLR showed no differences between the high, moderate and low W/kg-groups (► **Fig. 5**). Considering all other subgroups (sex, age, BMI, training volume), no further significant differences were found for NLR, PLR, and SII.

The duration of the bicycle ergometer test to exhaustion in the subgroup of 25 athletes, from whom a second blood-sample was obtained afterwards, was 16 minutes and 48 seconds. The average peak resistance was 210.10 Watts and 3.32 W/kg. The effect of acute exercise on the integrative immune markers revealed a significant increase of the SII ($p = .003$) and decrease of the PLR ($p = .001$), while NLR did not change significantly (see ► **Fig. 6**).

Discussion

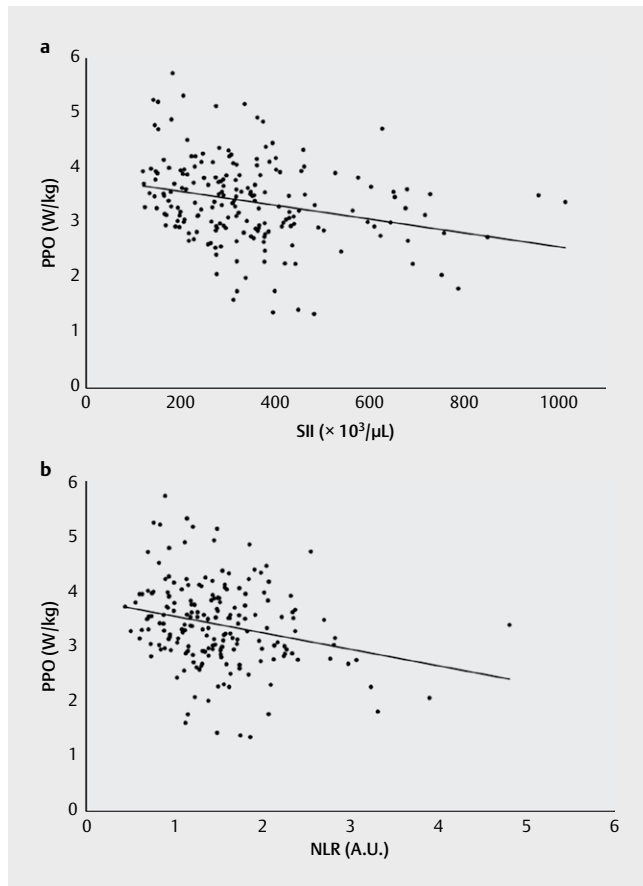
This study focused on the three clinical integrative immune markers (IIM) NLR, PLR and SII in a large cohort of elite athletes. While well-established in some areas of medical disciplines, these potentially promising markers have not yet found their way into the day-to-day management of athletes’ health and training. To lay the foundation for larger follow-up trials potentially elucidating norm-values for the IIM, this trial aimed to assess the independence of the IIM from different athlete characteristics in a broad spectrum of athletes of different ages and disciplines. To this end potential



► **Fig. 1** Five subgroups of the 195 athletes and their size showing their median **a**: SII-levels **b**: NLR-levels **c**: PLR-levels. SII: systemic immune-inflammation index. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio. The whiskers indicate the minimum and maximum values.

associations between the IIM and several selected athlete characteristics were assessed. Of these characteristics only aerobic fitness defined as peak power output (PPO) showed significant associa-

tions with the levels of several IIM: An inverse correlation with the SII- and NLR-values was documented. High levels of aerobic fitness may be the consequence of regular endurance training. This would



► **Fig. 2** Linear correlation plots between peak power output (PPO) and **a**: SII-levels **b**: NLR-levels for all 195 athletes. SII: systemic immune-inflammation index. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

be consistent with prior discoveries that regular exercise reduces baseline inflammation [7]. Additionally, a strong correlation between the overall white blood-cell count and the IIM underscores their potential as an immunological marker. A correlation between the WBC-count and the IIM is likely, as the latter are in part calculated using subsets of the former, but a correlation is not guaranteed depending on the distribution of the different white blood cells and on the platelet count [24]. As a result, the SII and NLR may be well suited as a measure of immunological alterations in athletes. Also, endurance training was previously shown to have a higher influence on immune markers than resistance training [21], lending plausibility to a stronger association of anti-inflammatory effects amongst athletes with higher fitness-levels. This finding is also in accordance with the observation of Weinhold et al. [25], who reported a positive correlation of levels of regulatory T-cells (Treg) with aerobic fitness; as Treg have an anti-inflammatory effect, this elevation is congruent with an SII- and NLR-reduction amongst fitter athletes. Interestingly, the comparison of the IIM in the sports discipline subgroups did not yield any significant results. One may have expected lower values amongst the athletes classified as “endurance”-athletes in accordance with the general fitness-correlation. However, the relatively small sample sizes of the subgroups or large variations in fitness-levels within the subgroups may

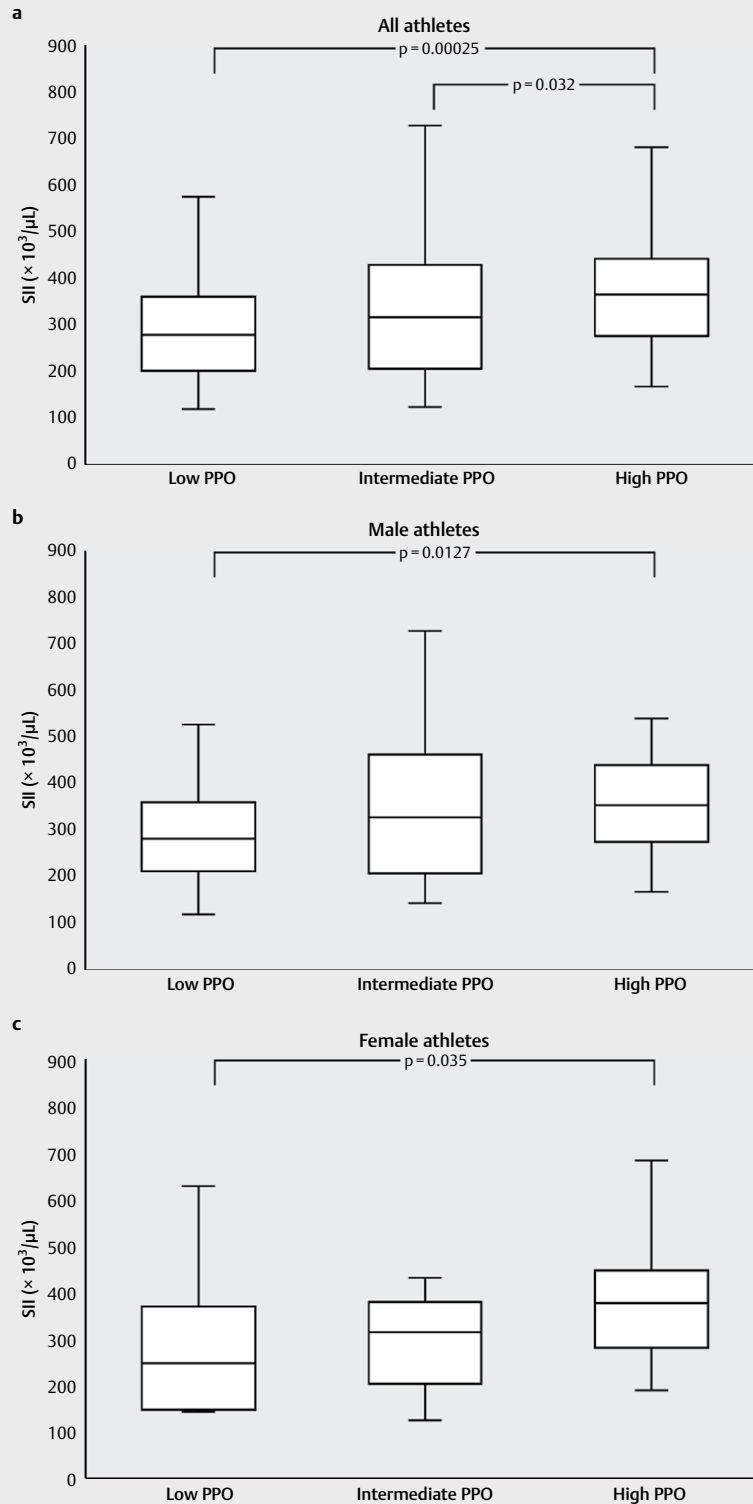
have led to these insignificant results. While no association with sporting discipline subgroups was demonstrated in this trial, this may be due to the small respective sample sizes of the included disciplines. Larger cohorts in future trials may show lower IIM-levels in cohorts of endurance athletes, but this remains conjecture at this point.

Importantly, of all other assessed athletes’ characteristics (see ► **Table 1**) only one other association was discovered: a weak correlation between age and NLR. Large studies assessing IIM-values in the general non-athletic community focus on adults [26, 27]. To our knowledge no studies focusing on the IIM in healthy children and adolescents have been published. Only smaller trials assessing the IIM in cohorts of ages < 18 years with certain diseases are available [28–30], rendering any comparison to the healthy cohort of youths of our trial ineffective. The age-association of the NLR is in accordance with the results of a large population-based study by Meng et al. that documented lower NLR-values in younger adults than older adults; albeit, this investigation did not include participants < 18 years of age [31]. A potential age-association of the NLR does not reduce its value as a future marker in day-to-day athlete care; several laboratory markers differentiate between youth- and adult-athletes (i. e. hemoglobin, ferritin, etc.). Future investigations are needed to further elucidate possible age-specific differences in the NLR and its potential impact for athlete care.

Apart from PPO for SII and NLR and age for NLR no other associations between the IIM and athlete characteristics were documented. This hints at the potential of these markers as helpful parameters to detect significant changes in an athlete’s immune status. To enable their use in the day-to-day work with large, often heterogeneous athlete cohorts – a common setting in large sports-medical centers – a certain independence of the inflammatory markers from athlete characteristics is necessary. Otherwise, as for example with the heart rate variability, only intra-individual longitudinal assessments would be feasible.

The high sensitivity and reliability of the IIM has been demonstrated in oncological and cardiac patients [13, 18]. Not only are they used for risk stratification, but the SII, for example, can be used to assess treatment efficacy [32]. Based on these observations and the current findings in our study, the SII might be suitable to detect overtraining or early stages of disease or infection in a- or oligo-symptomatic athletes; to that end future studies should include athletes at different stages of overtraining and/or disease to further assess the applicability of these novel markers in elite sports.

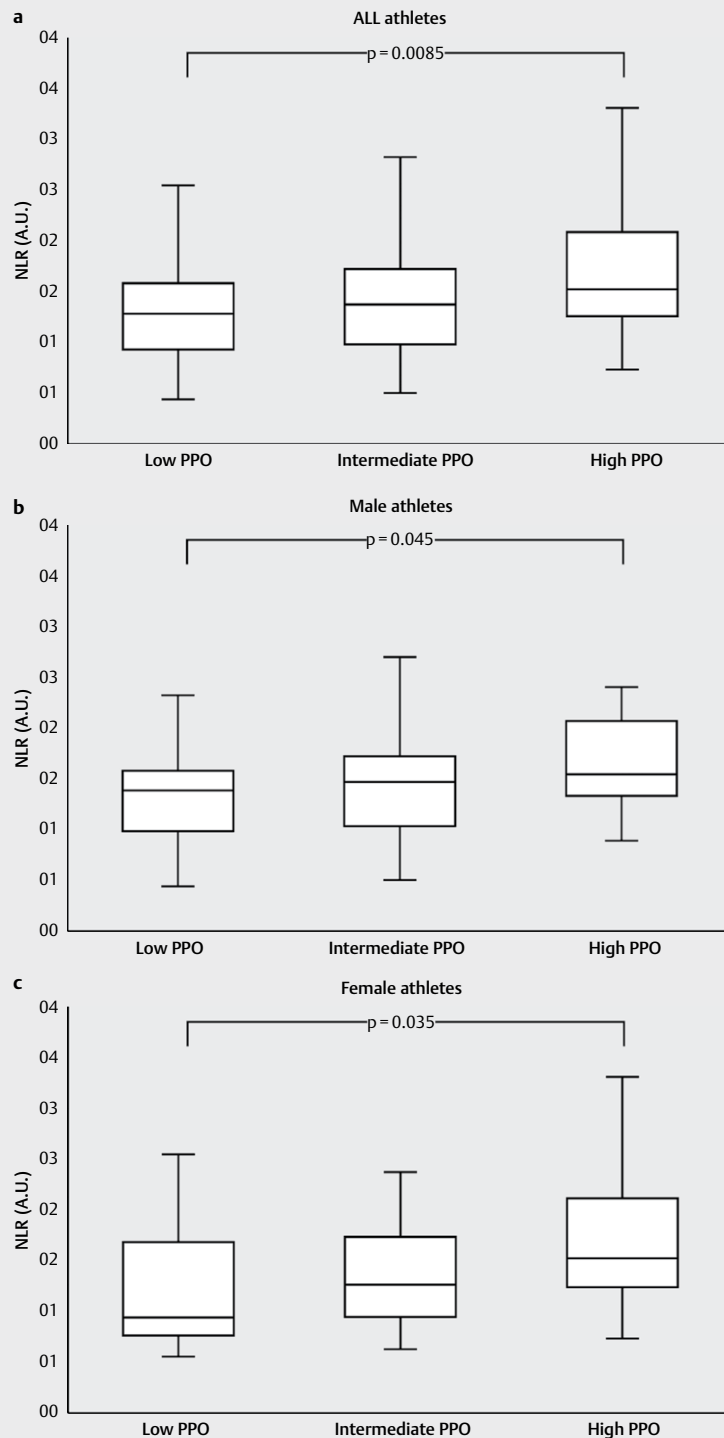
No sex differences were documented for the IIM in this athlete cohort. Large studies in the general population including tens of thousands of participants present heterogeneous data regarding IIM-values for the two sexes: Meng et al. find no differences between the sexes, while Luo et al. find significant differences for PLR and SII but not NLR [33, [31, 34, 27]. Possibly, the modulation of the immune system as a result of years of high training volumes (see ► **Table 1**) has lessened the difference between the sexes amongst athletes. We are assessing here a cohort of very fit, highly-trained elite athletes: Considering the modulation possibilities of acute and chronic exercise on the immune system and thus the integrative immune markers, this cohort may as a whole have shifted towards “athlete levels” of IIM, lessening the relative differences between the sexes. Higher numbers of participants and a non-



► **Fig. 3** Comparison of the SII between the different relative peak power outputs (PPO) subgroups divided by sex considering: **a:** All athletes (n = 195). **b:** All male athletes (n = 112). **c:** All female athletes (n = 83). Significant differences between the groups are indicated by p-values. The whiskers indicate the minimum and maximum values. SII: systemic immune-inflammation index.

athletic control group in the follow-up trials may shed further light on this issue and potentially yet yield sex differences.

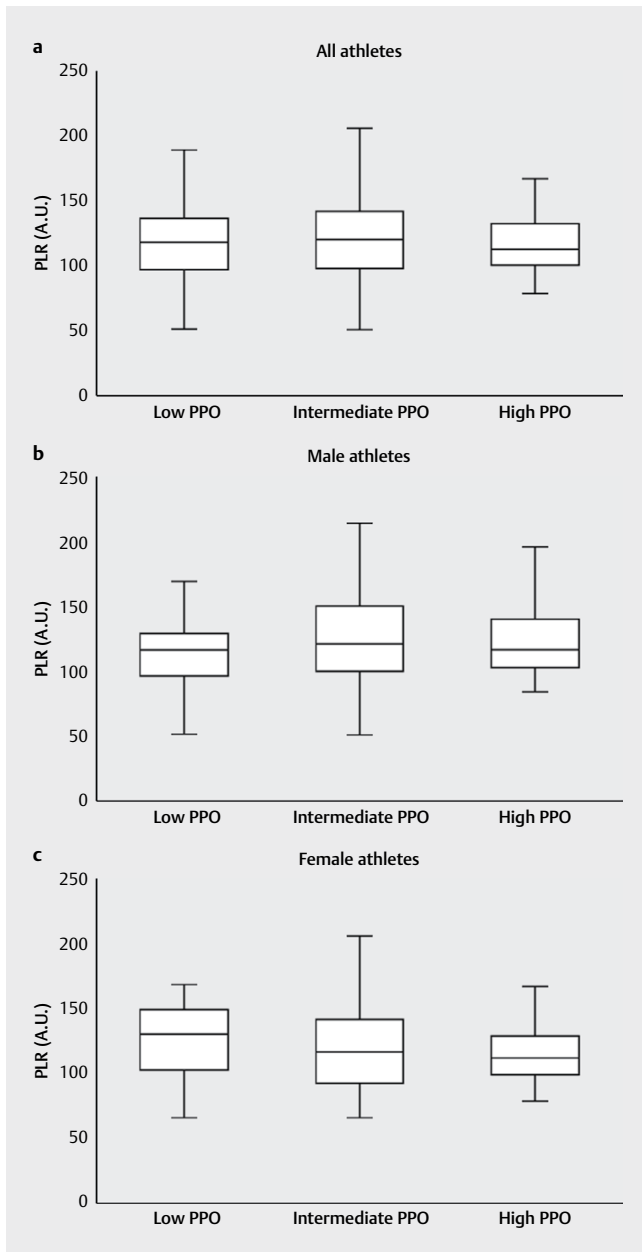
In order to implement the investigated immune inflammation markers into every-day athlete care, fluctuations at different time-



► **Fig. 4** Comparison of the NLR between the different relative peak power outputs (PPO) subgroups divided by sex considering: **a:** All athletes ($n = 195$). **b:** All male athletes ($n = 112$). **c:** All female athletes ($n = 83$). Significant differences between the groups are indicated by p-values. The whiskers indicate the minimum and maximum values. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

points after several types of exercise need to be analyzed. Naturally, athletes train often, usually daily, potentially multiple times per day. The athletes of this cohort had an average weekly training volume of 13 hours. Thus, blood sampling in a medical or regulatory

setting will often take place in chronologically close proximity to the last exercise session. To our knowledge no data regarding the changes in IIM-levels in response to exercise are available for elite athletes. In a first step towards analyzing the effects of a strenuous



► **Fig. 5** Comparison of the PLR between the different relative peak power outputs (PPO) subgroups divided by sex considering: **a:** All athletes (n = 195). **b:** All male athletes (n = 112). **c:** All female athletes (n = 83). Significant differences between the groups are indicated by p-values. The whiskers indicate the minimum and maximum values. PLR: platelet-lymphocyte ratio.

exertion on the IIM, these were assessed in a sub-group of 25 athletes immediately after a maximal exercise test. We observed a significant elevation of SII- and reduction of PLR-values (see ► **Fig. 6**). This coincides only partly with the findings of Wahl et al., who observed a PLR-reduction immediately after 30-second sprint-intervals, but not after 4 × 4 minute high-intensity-interval tests in non-athlete subjects. No change was documented in SII immediately after the interventions by Wahl et al. [20]. However, significant fluctuations vs. baseline values for PLR and SII in a 3-hour observation-

al follow-up period after the two different intervention types were noted [20]. This underscores the need for the documentation of the levels of the IIM in large athlete cohorts at several time points after different exercise interventions, ideally up to 24 hours. Thus, Joisten et. al demonstrated a sharp increase in NLR- and SII-values in the first hours after a bout of exercise in a non-athlete cohort, with a gradual decline until reaching the resting-values roughly 24 hours post-exercise [22].

The current investigation does not suffice for the establishment of norm-values and reference intervals for athletes [35]. Besides understanding associations between athlete characteristics and the IIM, reference intervals are the second prerequisite for applying the IIM in the day-to-day athlete care. In this pilot-like trial we were able to demonstrate that the IIM seem to be largely independent of most athlete characteristics. Follow-up trials with larger elite athlete cohorts are planned to verify these results and to determine reference ranges.

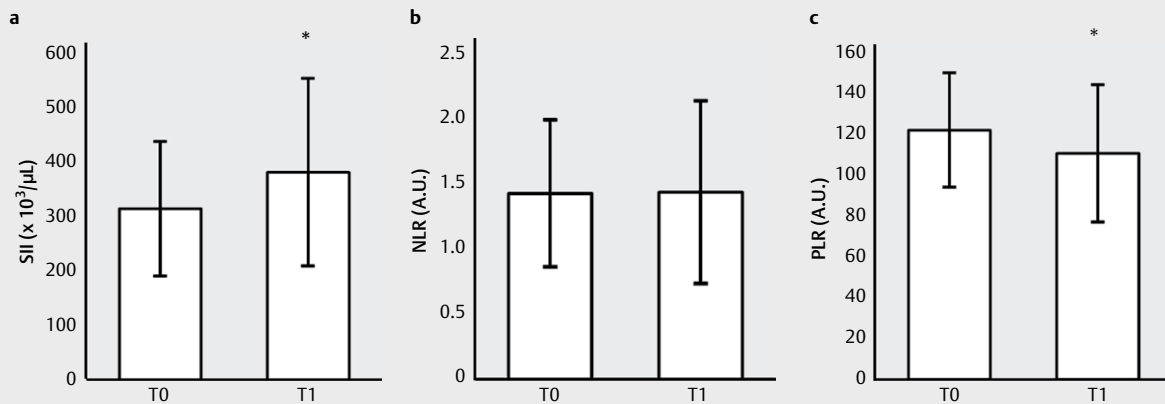
Strengths and Limitations

To our knowledge, this is the first and largest documentation of base-line values of the integrative immune markers (IIM) NLR, PLR and SII in elite athletes. It is the first assessment of potential associations between athlete characteristics and IIM in elite athletes. The athlete inclusion from one of Germany's largest sports-medical centers ensures a selection of elite athletes: All participants were part of the German Olympic team or the German Olympic prospective team at the time of assessment. Training history and weekly training volume represent levels of elite athletes. Many disciplines and age-groups were included. However, the inclusion of many disciplines and age-groups limits the size of the relative subgroups. The measurement of fitness via W/kg may over- or underscore an athlete's fitness-level based on body stature and composition. The sub-group used to analyze acute effects of exertion on the IIM was small with only 25 athletes. The overall sample size was too small to calculate reference ranges of IIM for elite athletes.

Conclusion

In this study we analyzed possible associations between the clinical integrative immune markers (IIM) NLR, PLR and SII and athlete characteristics in a large cohort of elite athletes. We observed an association of aerobic fitness with the base-value of the SII and NLR, while no other interactions of relevance with any other athlete characteristics (including sex) were documented; a correlation between age and NLR needs to be investigated further in future analyses. The IIM, especially the SII and the NLR, may be promising markers in the training regulation and medical care of elite athletes in the future. To this end, follow-up trials of larger elite-athlete cohorts are planned to further strengthen the validity of the associations established here and to deduce reference ranges for the IIM in elite athletes.

The exact kinetics of the IIM at different post-exercise time points remain to be characterized in order to prospectively implement the use of NLR, SII, and PLR in day-to-day athlete care.



► **Fig. 6** Alterations of NLR, PLR, and SII after acute exercise.; Values are presented as mean ± SD. * significant changes ($p < 0.05$). **a:** SII, systemic immune-inflammation index. **b:** NLR, neutrophil-lymphocyte ratio. **c:** PLR, platelet-lymphocyte ratio.

Acknowledgements

The authors Jonas Zacher and Fabian Wesemann are contributed equally as first authors. The authors thank Anke Schmitz and Christopher Spang for their support during testing.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Halson SL, Jeukendrup AE. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med* 2004; 34: 967–981
- [2] Cadejani FA, Kater CE. Basal hormones and biochemical markers as predictors of overtraining syndrome in male athletes: the EROS-BASAL study. *J Athl Train* 2019; 54: 906–914
- [3] Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 2002; 32: 95–102
- [4] Chicharro JL, López-Mojares LM, Lucía A et al. Overtraining parameters in special military units. *Aviat Space Environ Med* 1998; 69: 562–568
- [5] Hinde K, White G, Armstrong N. Wearable devices suitable for monitoring twenty four hour heart rate variability in military populations. *Sensors (Basel)* 2021; 21: 1061
- [6] Lastella M, Vincent GE, Duffield R et al. Can sleep be used as an indicator of overreaching and overtraining in athletes? *Front Physiol* 2018; 9: 436
- [7] Walzik D, Joisten N, Zacher J et al. 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: 1803–1814
- [8] Eming SA, Wynn TA, Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science* 2017; 356: 1026–1030
- [9] Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP et al. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol* 2018; 1803: 57–79
- [10] 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: 243–262
- [11] Pizza FX, Mitchell JB, Davis BH et al. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 363–370
- [12] Ostrowski K, Rohde T, Asp S et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; 515: 287–291
- [13] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; 122: 474–488
- [14] Feng J-F, 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: e5886
- [15] 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: 2055217318813183
- [16] Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts increased severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Health Sci J* 2020; 46: 352–357
- [17] 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: 258–269.e3
- [18] Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S et al. Relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and the severity of stable coronary artery disease. *Angiology* 2021; 72: 575–581
- [19] 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: 1136–1139
- [20] Wahl P, Mathes S, Bloch W et al. Acute Impact of Recovery on the Restoration of Cellular Immunological Homeostasis. *Int J Sports Med* 2020; 41: 12–20
- [21] 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: 75–84
- [22] Joisten N, Walzik D, Schenk A et al. Aqua cycling for immunological recovery after intensive, eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119: 1369–1375

- [23] Sammito S, Gundlach N, Böckelmann I. Correlation between the results of three physical fitness tests (endurance, strength, speed) and the output measured during a bicycle ergometer test in a cohort of military servicemen. *Mil Med Res* 2016; 3: 12
- [24] 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: 131–136
- [25] Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1607–1610.e8
- [26] 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: 255–265
- [27] Fest J, Ruiter R, Ikram MA et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep* 2018; 8: 10566
- [28] INCIR S. Can immature granulocyte count and hemogram indices be good predictors of urinary tract infections in children? *Int J Med Biochem* 2021; 4: 178–184
- [29] Amitai M, Kaffman S, Kroizer E et al. Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Behav Immun* 2022; 104: 31–38
- [30] Güngör T, Özdel S, Çakici EK et al. An assessment on the effectiveness of the immature granulocyte percentage in predicting internal organ involvement among children with henoch-schönlein purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44: e413–e417
- [31] 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: e22228
- [32] Palmer JP, Cao Y, Ibrahim S et al. Baseline systemic inflammatory immune index may predict overall survival and progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer patients on immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021; 39: e21202
- [33] Lee JS, Kim NY, Na SH et al. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11138
- [34] Fei Y, Wang X, Zhang H et al. Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume to platelet ratio, mean platelet volume and red blood cell distribution width-standard deviation in healthy Han adults in Wuhan region in central China. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80: 500–507
- [35] Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clin Chim Acta* 2017; 467: 70–82

4. Diskussion

Die Erkenntnisse des Manuskripts „Cellular Integrative Immune Markers in Elite Athletes“ bilden die Grundlage der vorliegenden Dissertation. Diese Studie zielte darauf ab, die in anderen medizinischen Disziplinen, vor allem in der Onkologie, bereits stark etablierten integrativen Immunmarker (IMM) NLR, PLR und SII in einer großen Kohorte von Spitzenathleten/-innen zu erheben und die möglichen Vorteile zur sportmedizinischen Betreuung von Athleten und Athletinnen zu beleuchten. Um den Weg für größere Folgeuntersuchungen zu ebnen, wurden Abhängigkeiten der IMM von Charakteristika der Athleten/-innen wie dem Geschlecht, dem Alter, der Sportdisziplin, dem wöchentlichen Trainingsvolumen und der gemessenen Fitness (Peak Power Output) auf einem Radergometer analysiert. Die hohe Diversität der 195 Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen sollte die Aussagekraft dieser Studie verstärken. Nur Parametern mit einem gewissen Maß an Unabhängigkeit gegenüber Störfaktoren kann der realistische Einzug in den klinischen Alltag gelingen.

Die Diskussion ist in zwei Unterpunkte aufgeteilt: Im ersten Teil werden die Ergebnisse der IMM-Ruhe-Werte aller 195 Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen diskutiert, im zweiten Teil wird auf eine Subgruppe von 25 Athleten/-innen mit zusätzlicher Messung nach dem Hollmann-Venrath-Belastungstest eingegangen. Dabei werden die Erkenntnisse mit vorherigen Publikationen verglichen und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

4.1. NLR, PLR, SII: Integrative Immunmarker in Ruhe

Zuerst muss an dieser Stelle auf die starken Korrelationen zwischen der Leukozytenzahl, mutmaßlich dem in der Medizin aussagekräftigsten Laborparameter im Hinblick auf entzündliches Geschehen, und allen drei betrachteten IMM hingewiesen werden. Denn dieser Zusammenhang unterstreicht das Potential der inflammatorische Marker als Indikatoren für entzündliche Prozesse:

Eine Korrelation der Leukozytenzahl mit NLR, PLR und SII erscheint im ersten Blick wahrscheinlich, da die Berechnung der IM-Marker aus Leukozyten-Subgruppen und

Thrombozyten geschieht. Es ist jedoch gut erforscht, dass eine körperliche Anstrengung eine veränderte Distribution der zirkulierenden Leukozyten-Fractionen im Organismus zur Folge hat (Peake et al. 2017b).

Eine signifikante Korrelation der IMM und der Leukozytenzahl ist aus diesem Grund nicht selbstverständlich. Folglich ist es umso wichtiger, die IMM gezielt im sportmedizinischen Setting zu betrachten.

Signifikante Einflüsse der verschiedenen Charakteristika der Athleten/-innen auf die IMM zeigte lediglich der gemessene PPO, respektive die erbrachte Leistung des Sportlers, der Sportlerin auf dem Radergometer. Eine inverse Korrelation der NLR- und SII-Werte gegenüber des PPO wurde dokumentiert. Um dieses Ergebnis auf geschlechtsspezifische Verzerrungen zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt: Auch die Gruppen mit isolierter Betrachtung des jeweiligen Geschlechts bekräftigten die Abhängigkeit von NLR und SII von der körperlichen Fitness gemessen als PPO.

Die höchstwahrscheinlich durch die Fitness der Athleten/-innen reduzierten Ruhe-Werte der NLR und des SII stehen im Einklang mit Erkenntnissen voriger Arbeiten (Walzik et al. 2021). Verstärkt wird diese Überlegung dadurch, dass Ausdauertraining in der bereits in der Einleitung thematisierten Studie von (Schlagheck et al. 2020) einen stärkeren Einfluss als Krafttraining auf das Immungleichgewicht zu haben schien. Auch die Beobachtungen, welche in einer anderen wissenschaftlichen Publikation (Weinhold et al. 2016) veröffentlicht wurden, unterstützen die Ergebnisse dieser Dissertation: Die Autoren fanden eine positive Korrelation regulatorischer T-Zellen mit gemessener VO_2Max , einer etablierten Messgröße aerober Fitness, bei 245 untersuchten Spitzenathleten/-innen. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten sich ebenfalls signifikant höhere Werte für T-regulatorische Zellen bei den Sportlern und Sportlerinnen. Aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung regulatorischer T-Zellen sind die Ergebnisse dieser Studie mit den geringeren NLR- und SII-Ruhe-Werten leistungsfähiger Athleten/-innen kongruent.

Im Vergleich der Athleten/-innen untereinander zeigten sich beim Hollmann-Venrath-Test auf dem Radergometer teilweise besonders gute Resultate und hohe Watt-pro-Kilogramm-Werte. Ursache dafür könnten regelmäßige Ausdauertrainingseinheiten im Rahmen sportartenspezifischer Trainingsprotokolle sein. Die Ergebnisse dieser Studie und der Vorliteratur lassen somit vermuten, dass Sportler/-innen aus Sportdisziplinen mit höheren Ausdauerkomponenten tendenziell dazu neigen, geringere Ruhe-Werte der IMM zu erreichen als Sportler/-innen aus Disziplinen, deren Trainingsalltag mehr auf Kraftübungen ausgelegt ist. Diese Überlegung konnte jedoch im Rahmen der untersuchten 195-köpfigen Athletenpopulation in keiner der verglichenen Konstellationen statistisch signifikant bestätigt

werden. Zwischen den Gruppen Ausdauersport, Kampfsport, technische-Sportarten, Leichtathletik und Ballsportarten wurden keine Unterschiede festgestellt. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass weniger die Disziplin der Athleten/-innen relevant ist, als mehr die tatsächliche körperliche Ausdauer, in dieser Studie gemessen als PPO, in der von Weinhold et al. als $VO_2\text{Max}$.

Es ist an dieser Stelle kritisch einzubringen, dass die doch immer noch geringen Gruppengrößen Ursprung insignifikanter Ergebnisse beim Vergleich der Sportarten untereinander sein könnten. Es lässt sich für den interdisziplinären Vergleich in den Abbildungen für den SII (1a) und für die NLR (1b) eine Tendenz von niedrigeren, wenn auch nicht signifikanten Werten, der Ausdauer-Gruppe gegenüber den restlichen vier erkennen. Auch die teilweise, möglicherweise ebenfalls den spärlichen Gruppengrößen zuzuschreibenden, hohen Diskrepanzen der körperlichen Fitness innerhalb der Gruppen schmälern potenziell die Aussagekraft dieser Untersuchung.

Es bleibt hingegen bei diesem Erklärungsversuch zu beachten, dass gewisse Unterschiede der körperlichen Fitness innerhalb derselben Sportdisziplin durchaus üblich und auch nachvollziehbar erscheinen:

Beispiele dafür sind verschiedene Positionen im Teamsport wie Feldspieler/-innen gegenüber Torwart/-in beim Fußball oder Handball. Doch auch heterogene Fitnesslevel sind Folgen individueller Stärken oder Taktiken und daraus resultierender differenter Körpermorphologien. Sowohl robustere und mehr über Körpermasse dominierende Kampfsportler/-innen unterscheiden sich von schnellkraftgeprägten Kämpfern/-innen, sodass diese grundlegend in ihrer aeroben Fitness variieren. Damit steht der Vergleich unterschiedlicher Disziplinen grundsätzlich vor gewissen Hürden.

Folgeuntersuchungen in größerem Maßstab, mit gezielter Rekrutierung von Probanden und Probandinnen verschiedener Disziplinen unter ergänzender Betrachtung der körperlichen Fitness dürften diese Frage hinreichender beantworten.

Bei der statistischen Auswertung konnte neben der beschriebenen Abhängigkeit der integrativen Immunmarker zum PPO lediglich noch eine schwache positive Korrelation der NLR und dem Alter der Athleten festgestellt werden: Bei jüngeren Athleten/-innen wurden in der Gegenüberstellung zu älteren im Mittel niedrigere NLR-Ruhe-Werte gemessen. Diese Erkenntnis in die wissenschaftliche Vorliteratur einzuordnen und Vergleiche zu unsportlicheren, jedoch gesunden Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu ziehen, gestaltet sich schwierig:

Umfangreiche Studien im Bereich der IMM mit jeweils über 5000 gesunden Probanden und Probandinnen lassen sich vorwiegend im chinesischen Raum finden (Fest et al. 2018; Luo et al. 2019; Meng et al. 2018). Alle haben gemeinsam, dass Probanden und Probandinnen unter

18 Jahren ausgeschlossen wurden, im Fall von Fest et al. (2018) wurden sogar nur Individuen ab einem Alter von 55 Jahren in die Studie inkludiert. Meng et al. (2018) dokumentierte geringere NLR-Werte bei jüngeren Erwachsenen gegenüber älteren Erwachsenen und zeigte somit eine ähnliche Korrelation zum Alter. An dieser Stelle muss jedoch kritisch bedacht werden, dass die Prävalenz chronische Entzündungen und auch nicht diagnostizierte Tumorleiden im Alter steigt (Arndt et al. 2021) und somit mit in die zunehmende Steigerung der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio hineinspielen könnte. Hinzu kommt eine mit dem Alter zunehmende Verschlechterung der allgemeinen Immunkfunktion, zusammengesetzt aus höherer Durchlässigkeit epithelialer und mukosaler Barrieren sowie ineffizienterer zellulärer und humoraler Immunantwort (Weiskopf et al. 2009).

Diagnostische Anwendungsmöglichkeiten und Benefits der IMM bei kindlichen Harnwegsinfekten (INCIR 2021), Nierenerkrankungen (Güngör et al. 2022) oder suizidalem Verhalten Heranwachsender (Amitai et al. 2022) waren erst vor kurzem Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Zum Verfassungszeitpunkt dieser Dissertation konnte trotz ausgiebiger Suche keine Publikationen mit Referenzwerten der IMM gesunder Kinder oder Jugendlicher gefunden werden.

Eine Etablierung von Normwerten gesunder Kinder und Jugendlicher erscheint nicht nur im Hinblick auf die Sportmedizin, sondern auch als Referenz bei diversen anderen Krankheitsbildern sinnvoll. Zukünftige Untersuchungen der IMM in großen Kohorten, gegebenenfalls mit Unterteilungen in Altersgruppen, könnten interdisziplinär einen großen medizinischen Nutzen haben. Es bleibt zu betonen, dass eine Abhängigkeit der NLR von dem Alter der Athleten/-innen nicht den Wert als Marker in der sportmedizinischen Betreuung schmälern würde: Diverse andere Laborparameter wie die Erythrozyten, das Hämoglobin oder das Ferritin (Burtis et al. 2001) unterliegen ebenfalls altersabhängigen Schwankungen. Nichtsdestotrotz haben alle genannten Blutwerte einen Einzug in medizinische Kontrollen auch von jungen Athleten/-innen geschafft, es erfordert von Seiten des betreuenden Sportmediziners oder der betreuenden Sportmedizinerin eine individuelle und altersgerechte Interpretation der Werte der Sportler/-innen.

Abgesehen von den Assoziationen zwischen NLR und dem Alter sowie zwischen NLR beziehungsweise SII und der körperlichen Fitness konnten keine weiteren Korrelationen der in Table 1 aufgelisteten Kriterien mit allen drei IMM gefunden werden. Diese Tatsache verdeutlicht das Potential aller drei integrativen Immunmarker, Unregelmäßigkeiten oder Veränderungen im Immunstatus von Spitzenathleten/-innen aufzudecken. Der Untersuchungsalltag in sportmedizinischen Zentren ist von stark heterogenen Athletengruppen gekennzeichnet: Das Alter, der BMI, die Sportdisziplin und die

Trainingsprotokolle mit Belastungs- und Regenerationsphasen unterscheidet sich von Sportler/-in zu Sportler/-in. Die Aussagekraft von Laborparametern und somit auch Entzündungsmarkern steht und fällt mit dem Grad der Unabhängigkeit gegenüber den genannten Einflussfaktoren.

Die IMM zeigten bereits in verschiedenen onkologischen (Visaggi et al. 2022; Zahorec 2021), kardialen (Candemir et al. 2021) und pneumologischen Settings (Liu et al. 2021) hohe Sensitivitäten und Reliabilitäten. In der zuletzt genannten Meta-Analyse überzeugte die NLR bei der Diagnostik einer pulmonalen Tuberkulose mit einer Sensitivität von 92 Prozent. NLR und PLR zeigten außerdem hohes Potential als Prädiktoren der Neugeborenssepsis (Zhang et al. 2021b).

Darüber hinaus kann die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als sehr solides Diagnosekriterium für eine Influenza-A-Infektion fungieren (Temel et al. 2021).

Vor allem in der kälteren Jahreszeit, einhergehend mit hohen Inzidenzen der Influenza (Ryu und Cowling 2021), könnten Infektionen anhand der NLR mit schwach symptomatischen Verläufen bei Sportlern und Sportlerinnen identifiziert werden. Aufgrund der Tatsache, dass eine Myokarditis Folge einer Influenza-Infektion sein kann (Rezkalla und Kloner 2021), dürfte ein besseres Screening für betroffene Sportler/-innen von entscheidendem Vorteil sein.

In Anbetracht dieser Beobachtungen, ergänzt durch die Ergebnisse unserer Studie, erscheint der Einsatz der NLR und des SII zur Detektion von beginnenden Infektionen oder eines Overtraining Syndroms (OTS) möglich. Daraus lassen sich ähnliche Schlüsse wie ein 2021 publiziertes Review (Walzik et al. 2021) ziehen. Insbesondere die Gefahr des Übertrainings mit resultierenden Verletzungen ist im Profisport von immenser Bedeutung:

Eine an diese Studie anschließende Untersuchungen der NLR und des SII bei Gegenüberstellung von gesunden Athleten und jenen mit diagnostiziertem OTS könnten diese Vermutung bestätigen.

In der Bewertung anderer Krankheitsbilder, beispielsweise der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), wurde in einer wissenschaftlichen Publikation die alleinige Aussagekraft einzelner IMM in Frage gestellt (Yao et al. 2017). Die Autoren empfehlen eine Kombination mit bereits etablierten Immunmarkern: Die gemeinsame Betrachtung der NLR, der PLR und des CRPs konnte die Sensitivität für die Hospitalisierungsrate von Patienten mit akut exazerbierten COPDs von 81 Prozent auf über 89 Prozent erhöhen.

Ähnlicher Auffassung sind auch die Wissenschaftler Fornarini et al. (2021): Sie empfehlen im Kontext von Harnwegstumoren eine Ergänzung der herkömmlichen Tumormarker, der Laktat-Dehydrogenase (LDH) und dem Programmed death-ligand 1 (PD-L1) durch den SII.

Eine Zusammenschau der Befunde und eine darauf aufbauende gemeinsame Interpretation der IMM mit dem CRP, der Leukozytenzahl und dem Ferritin, die als bereits etablierte inflammatorische Marker gelten, erscheint auch in der Sportmedizin sinnvoll. Intention sollte sein, eine zusätzliche Aussage über den Immunstatus der Sportler/-innen zu treffen und nicht bereits etablierte Verfahren zu ersetzen.

Im Hinblick auf die IMM konnten in der Kohorte von 195 Olympiakader oder Perspektivkaderathleten/-innen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden. Bei der Einordnung in die wissenschaftliche Vorliteratur stößt man zu diesem Thema auf folgende Ergebnisse:

Die Autoren Fest et al. (2018) und Luo et al. (2019) beschrieben signifikant höhere Werte für die PLR und den SII bei Frauen gegenüber Männern. Für die NLR konnten bei über 13000 in die Studien eingeschlossenen Probanden und Probandinnen keine Differenzen gefunden werden. In Anbetracht dessen wäre die geringe Populationsgröße von unter 200 Athleten/-innen als Grund für insignifikante Ergebnisse in unserer Studie denkbar.

In einer anderen großen Studie (Meng et al. 2018) fanden die Autoren bei Betrachtung von über 24000 Patienten hingegen analog zu unserer Studie keine signifikanten Unterschiede der Geschlechter für alle drei integrativen Immunmarker NLR, PLR und SII. Durchschnittlich, wenn auch nicht signifikant höhere SII- und PLR-Werte beim weiblichen Geschlecht, ließen sich in Anbetracht der Zahlenwerte jedoch auch in dieser Studie verzeichnen.

Betrachtet man die absoluten IMM-Werte der untersuchten Spitzenathleten und Spitzenathletinnen (Table 2), fällt auf, dass im Mittel keine nennenswerten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden dokumentiert werden konnten. Es wurden leicht niedrigere NLR und SII-Werte bei Männern gegenüber Frauen gemessen, für die PLR ließen sich gegensätzlich zu den genannten Vorstudien sogar niedrigere Werte für das weibliche Geschlecht finden.

Es ist möglich, dass der jahrelange intensive Trainingsalltag der Athleten/-innen ursächlich für die Anpassung des Immunsystems und die resultierende Angleichung, insbesondere der PLR und des SII zwischen Männern und Frauen, ist. Die akuten und chronischen Belastungsreize, denen der Organismus einer Profiathletin, eines Profiathleten ausgesetzt ist, führen zu einer Verschiebung der IMM-Ruhe-Werte auf spezifische Athleten-Niveaus, was eine Kernaussagen dieser Arbeit bildet.

Ein gezielter Vergleich der dokumentierten Athleten-Niveaus mit nicht sportlichen, jedoch gesunden Probanden und Probandinnen könnte diese These stützen und möglicherweise das Ausmaß des Trainingseinflusses auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede genauer beleuchten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erfüllen jedoch nicht die notwendigen Kriterien, um aus den gemessenen IMM-Ruhe-Werten Normwerte zu etablieren (Ichihara et al. 2017). Dafür wäre ein deutlich aufwendigeres Studiendesign nötig gewesen.

4.2. Integrative Immunmarker: Auswirkungen einer maximalen Belastung

Um eine Implementierung der betrachteten drei integrativen Immunmarker in Routineuntersuchungen von Athleten/-innen zu ermöglichen, benötigt es außerdem ein genaues Verständnis der Immunantwort, respektive der Dynamik von NLR, PLR und SII zu bestimmten Zeitpunkten nach Beendigung einer Trainingseinheit. Olympiakader-beziehungsweise Perspektivathleten/-innen trainieren für gewöhnlich täglich, je nach Disziplin mehrfach über den Tag verteilt. Die Probanden/-Probandinnen dieser Kohorte kamen auf ein durchschnittliches Trainingsvolumen von über 13 Stunden pro Woche, welches sich in Wettkampfphasen erheblich steigern kann.

Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass der zeitliche Abstand medizinischer Kontrollen und Blutuntersuchungen zur letzten Belastungsphase in manchen Fällen, insbesondere unmittelbar vor Wettkämpfen, nur recht kurz ausfallen kann. Unter diesen Voraussetzungen, ist es wichtig, neben den spezifischen Ruhe-Niveaus von Athleten/-innen auch die Dynamik der NLR, der PLR und des SII bei Spitzensportlern/-innen auf eine akute Belastung gezielt zu analysieren.

Für dieses spezielle Kollektiv lagen zum Zeitpunkt der Studie unseres Wissens keine Daten zur Reaktion der integrativen Immunmarker-Werte auf eine maximale körperliche Belastung von Profiatleten/-innen vor.

Die Autoren einer Studie (Joisten et al. 2020) dokumentierten neben der Anpassung der inflammatorischen Ruhe-Niveaus von Multiple-Sklerose-Patienten als Reaktion auf eine dreiwöchige Trainingsintervention auch die Auswirkungen verschiedener Trainingsprotokolle auf NLR, PLR und SII in den ersten drei Stunden nach Abschluss. Auch wenn die Ergebnisse der 68 Multiple-Sklerose-Patienten mit zwei, der NLR und der PLR, von den drei IMM teilweise mit den Beobachtungen der 25 gesunden Profiatleten/-innen unserer Studie übereinstimmen, scheint ein Vergleich gegenüber Patienten mit einer systemischen Entzündung wie der einer Multiplen Sklerose, gewagt zu sein.

Lediglich eine Publikation (Wahl et al. 2020) mit zwölf gesunden, semiprofessionellen und männlichen Triathleten beschäftigte sich bislang mit dieser Fragestellung. Diese durchliefen

verschiedene Protokolle auf dem Radergometer mit jeweils vier Belastungsblöcken: entweder 4x30 Sekunden dauernde Sprintintervalle mit voller Belastung oder 4x4 Minuten andauernde Belastungen mit 90-95 Prozent des PPO. In beiden Fällen wurden Ruhephasen von wenigen Minuten zwischengeschaltet, teilweise mittels aktiver Regeneration mit 45 Prozent des PPO, teilweise mittels passiver Regeneration. Es erfolgten Blutentnahmen vor Start der Intervalle und 0, 30, 60 und 180 Minuten nach abgeschlossener Testung. Auf die Ergebnisse dieser Untersuchung wird im Verlauf eingegangen.

Aus Gründen fehlender weiterer Publikation und dadurch bisher schlechtem Verständnis auf diesem Gebiet wurden 25 Probanden/-innen der 195 Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen randomisiert ausgewählt und in Rahmen einer Subgruppenanalyse die Auswirkungen auf die IMM durch eine maximalen Ausbelastung im Hollmann-Venrath-Test auf dem Radergometer untersucht.

Die Blutentnahmen eine Minute nach Abschluss der Belastung zeigten im Rahmen unserer Testung signifikante Erhöhungen des SII, eine signifikante Erniedrigung der PLR und keine signifikanten Veränderungen für die NLR.

Diese Ergebnisse stimmen nur teilweise mit denen von Wahl et al. (2020) überein: Die Autoren konnten ebenfalls signifikante Erhöhungen des SII beobachten, jedoch erst 30 Minuten nach Belastung. Direkt nach Beendigung der Intervalleinheiten zeigte sich zwar ein Anstieg in den absoluten Werten, signifikant waren diese jedoch nicht. Dieser gegenüber unseren Werten verzögerte Anstieg kann unterschiedliche Gründe haben:

Die Gruppengröße der Triathleten beträgt mit 12 Probanden weniger als die Hälfte der von uns untersuchten Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen. Die daraus resultierende Power der Daten fällt somit geringer aus und kann Ursache von insignifikanten Werten sein. Des Weiteren betrug die Belastungszeit der Triathleten über die verschiedenen Intervall-Protokolle im Durchschnitt lediglich neun Minuten, im Falle der 4x30-Sekunden-Gruppe sogar nur zwei Minuten. Mit 16 Minuten und 48 Sekunden durchschnittlicher Belastungszeit ohne integrierte Ruhezeiten unserer Probanden lässt sich auch hier eine deutliche Diskrepanz erkennen. Wenn durch körperliche Anstrengung mit deutlich stärkeren skelettmuskulären Schäden sowie höheren systolischen Blutdruckwerten und daraus entstehenden Scherstress eine verstärkte Mobilisation von Leukozyten in das Blut ausgelöst wird (Schlagheck et al. 2020), wäre die längere Dauer des Hollmann-Venrath-Tests eine mögliche Erklärung für eine stärkere und schnellere Elevation der Immunmarker im Blut gegenüber der von Wahl et al. (2020) verwendeten Intervalltestung.

Für die PLR wurden kongruent zu unserer Studie signifikant niedrigere Werte nach 4x30 Sekunden dauernden Sprint-Intervallen dokumentiert. Im Belastungsprotokoll der 4x4 Minuten submaximaler Intensität konnte dies hingegen nicht bestätigt werden. Die Autoren diskutieren diese Tatsache unterschiedlicher Ergebnisse beider Protokolle leider nicht. Für beide Protokolle lässt sich allerdings eine Gemeinsamkeit feststellen: Nach 30 Minuten sind die PLR-Werte im Vergleich zum Ausgangswert vor Belastung signifikant erhöht.

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) zeigte unmittelbar nach Ende der Testung für beide Protokolle der Triathleten wie auch für die Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen nach dem Hollmann-Venrath-Test keine signifikanten Anstiege. In der Studie von Wahl et al. waren allerdings nach 60 Minuten die NLR-Werte signifikant höher als die zuvor gemessenen Ruhe-Werte. Diese Dynamik konnte bei den 25 Olympia- und Perspektivkaderathleten/-innen aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und keinen weiteren Messungen im Rahmen unserer Studie nicht bestätigt oder widerlegt werden.

Fasst man die Ergebnisse beider Studien zusammen, könnte man die These aufstellen, dass eine körperliche Anstrengung eine unmittelbare Erhöhung von SII und NLR und Erniedrigung von PLR nach Abschluss der Belastung zur Folge hat.

Um die Ergebnisse der thematisierten Studien besser einordnen zu können, sind Folgeuntersuchungen deutlich größeren Maßstabs notwendig.

Da von einer Rückkehr der integrativen Immunmarker auf ein Ruhe-Niveau in unter 24 Stunden ausgegangen wird (Joisten et al. 2019), wäre dabei eine zeitlich engmaschige Untersuchung der IMM bei Athleten/-innen großer Kohorten nach maximaler Ausbelastung ein sinnvoller nächster Schritt.

Im Falle, dass sich die These mit steigenden NLR- und SII- sowie fallenden PLR-Werten bestätigen lassen würde, könnte man folgendes daraus ableiten: In Anbetracht der Formeln zur Berechnung der IMM würde es bei der PLR mit den Thrombozyten im Zähler und Lymphozyten im Nenner möglicherweise bedeuten, dass die akute, starke Mobilisation und Aktivierung von T-Lymphozyten, angetrieben von einem Zusammenspiel von Makrophagen, Zytokinen und Satellitenzellen, für die Dynamik der PLR verantwortlich wäre.

4.3. Stärken, Limitationen und Ausblick

Die Ergebnisse, die aus dieser Dissertation hervorgehen, stellen die zum aktuellen Stand größte Datenbasis an Ruhe-Werten der integrativen Immunmarker NLR, PLR und SII bei Profiathleten/-innen. In dieser ersten Untersuchung liegt die wichtigste Erkenntnis darin, dass mit dem Peak Power Output (PPO) eine deutlich inverse Korrelation zu den integrativen Immunmarkern NLR und SII gefunden wurde. Darüber hinaus schien keines der betrachteten Athleten-Charakteristika, auch nicht das Geschlecht, einen besonderen Einfluss auf die Modellierung des Immunsystems und somit der Ruhe-Werte der integrativen Immunmarker zu haben. Die Abhängigkeit der NLR von dem Alter bedarf weiterer Aufklärung. Diese Erkenntnis könnte in Zukunft maßgeblich dazu verhelfen, die IMM in die engmaschige Betreuung von Spitzenathleten zu integrieren.

Die hohe Qualität der Kohorte mit ausschließlichen Olympiakader- und Perspektivkaderathleten/-innen garantierte eine gezielte Untersuchung im Profisport. Ein großer Querschnitt an Disziplinen und Altersgruppen konnte abgebildet werden. Infolgedessen wurde die Power der Subgruppenanalysen durch dezimierte Gruppengrößen sicherlich eingeschränkt. Darunter fällt ebenfalls die Untersuchung der Athleten/-innen auf akute Belastung.

Es handelte sich bei dieser Arbeit um eine Grundlagenstudie. Es wurden an verschiedenen Stellen dieser Dissertation das Potential der IMM, vor allem des SII beschrieben. Die Autoren des Papers und ich als Verfasser dieser Dissertation sind der Meinung, dass eine Integrierung der IMM in den sportmedizinischen Alltag vielversprechende Vorteile mit sich bringen könnte. Die Daten, um die NLR, die PLR und den SII zu berechnen, liegen bei der Bestimmung eines Differentialblutbilds ohnehin vor. Ohne Mehrkosten kann potenziell eine genauere Aussage über den Immunstatus von Sportlern und Sportlerinnen getroffen und eine bessere Betreuung gewährleistet werden.

Bevor solch eine routinemäßige Anwendung denkbar erscheint, benötigt es jedoch Folgestudien mit teils gezielteren Fragestellungen (Overtraining Syndrome), teils größeren (Sportdisziplinen) und teils differenzierteren (Kinder, Sportdisziplinen) Probandengruppen.

5. Literaturverzeichnis

Amitai, Maya; Kaffman, Shaked; Kroizer, Eitan; Lebow, Maya; Magen, Iddo; Benaroya-Milshtein, Noa et al. (2022): Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. In: *Brain, behavior, and immunity* 104, S. 31–38. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.018.

Arndt, Volker; Dahm, Stefan; Kraywinkel, Klaus (2021): Krebsprävalenz in Deutschland 2017. In: *Onkologe* 27 (8), S. 717–723. DOI: 10.1007/s00761-021-00988-7.

Burtis, Carl A.; Ashwood, Edward R.; Border, Barbara; Tietz, Norbert W. (2001): *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders.

Cadegiani, Flavio A.; Kater, Claudio E. (2019): Basal Hormones and Biochemical Markers as Predictors of Overtraining Syndrome in Male Athletes: The EROS-BASAL Study. In: *Journal of athletic training* 54 (8), S. 906–914. DOI: 10.4085/1062-6050-148-18.

Cai, Jingjing; Li, Haomiao; Zhang, Changjiang; Chen, Ze; Liu, Hui; Lei, Fang et al. (2021): The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. In: *Cell metabolism* 33 (2), 258-269.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.002.

Candemir, Mustafa; Kiziltunç, Emrullah; Nurkoç, Serdar; Şahinarslan, Asife (2021): Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. In: *Angiology* 72 (6), S. 575–581. DOI: 10.1177/0003319720987743.

Carrard, Justin; Rigort, Anne-Catherine; Appenzeller-Herzog, Christian; Colledge, Flora; Königstein, Karsten; Hinrichs, Timo; Schmidt-Trucksäss, Arno (2022): Diagnosing Overtraining Syndrome: A Scoping Review. In: *Sports health* 14 (5), S. 665–673. DOI: 10.1177/19417381211044739.

Chen, Jian-Hui; Zhai, Er-Tao; Yuan, Yu-Jie; Wu, Kai-Ming; Xu, Jian-Bo; Peng, Jian-Jun et al. (2017): Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. In: *World journal of gastroenterology* 23 (34), S. 6261–6272. DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6261.

Chicharro, J. L.; López-Mojares, L. M.; Lucía, A.; Pérez, M.; Alvarez, J.; Labanda, P. et al. (1998): Overtraining parameters in special military units. In: *Aviation, space, and environmental medicine* 69 (6), S. 562–568.

Eming, Sabine A.; Wynn, Thomas A.; Martin, Paul (2017): Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. In: *Science (New York, N.Y.)* 356 (6342), S. 1026–1030. DOI: 10.1126/science.aam7928.

Feng, Ji-Feng; Chen, Sheng; Yang, Xun (2017): Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. In: *Medicine* 96 (4), e5886. DOI: 10.1097/MD.0000000000005886.

Fest, Jesse; Ruiten, Rikje; Ikram, M. Arfan; Voortman, Trudy; van Eijck, Casper H. J.; Stricker, Bruno H. (2018): Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 10566. DOI: 10.1038/s41598-018-28646-w.

Fornarini, G.; Rebuzzi, S. E.; Banna, G. L.; Calabrò, F.; Scandurra, G.; Giorgi, U. de et al. (2021): Immune-inflammatory biomarkers as prognostic factors for immunotherapy in pretreated advanced urinary tract cancer patients: an analysis of the Italian SAUL cohort. In: *ESMO open* 6 (3), S. 100118. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100118.

Gehlert, S.; Jacko, D. (2019): The role of the immune system in response to muscle damage. In: *Dtsch Z Sportmed* 70 (10), S. 242–249. DOI: 10.5960/dzsm.2019.390.

Gleeson, Michael; Bishop, Nicolette C.; Stensel, David J.; Lindley, Martin R.; Mastana, Sarabjit S.; Nimmo, Myra A. (2011): The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. In: *Nature reviews. Immunology* 11 (9), S. 607–615. DOI: 10.1038/nri3041.

Güngör, Tülin; Özdel, Semanur; Çakici, Evrim K.; Yazilitaş, Fatma; Bağlan, Esra; Karakaya, Deniz et al. (2022): An Assessment on the Effectiveness of the Immature Granulocyte Percentage in Predicting Internal Organ Involvement Among Children With Henoch-Schönlein Purpura. In: *Journal of pediatric hematology/oncology* 44 (2), e413-e417. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002288.

Halson, Shona L.; Jeukendrup, Asker E. (2004): Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 34 (14), S. 967–981. DOI: 10.2165/00007256-200434140-00003.

Hasselbalch, I. C.; Søndergaard, H. B.; Koch-Henriksen, N.; Olsson, A.; Ullum, H.; Sellebjerg, F.; Oturai, A. B. (2018): The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical* 4 (4), 2055217318813183. DOI: 10.1177/2055217318813183.

Ichihara, Kiyoshi; Ozarda, Yesim; Barth, Julian H.; Klee, George; Qiu, Ling; Erasmus, Rajiv et al. (2017): A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for

derivation and comparison of reference intervals. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 467, S. 70–82. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.016.

INCIR, Said (2021): Can Immature Granulocyte Count and Hemogram Indices be Good Predictors of Urinary Tract Infections in Children? In: *Int J Med Biochem*. DOI: 10.14744/ijmb.2021.52523.

Joisten, Niklas; Proschinger, Sebastian; Rademacher, Annette; Schenk, Alexander; Bloch, Wilhelm; Warnke, Clemens et al. (2020): High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458520951382. DOI: 10.1177/1352458520951382.

Joisten, Niklas; Walzik, David; Schenk, Alexander; Bloch, Wilhelm; Zimmer, Philipp; Wahl, Patrick (2019): Aqua cycling for immunological recovery after intensive, eccentric exercise. In: *European Journal of Applied Physiology* 119 (6), S. 1369–1375. DOI: 10.1007/s00421-019-04127-4.

Karimi, Amirali; Shobeiri, Parnian; Kulasinghe, Arutha; Rezaei, Nima (2021): Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. In: *Frontiers in immunology* 12, S. 741061. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741061.

Liu, Hong-Chao; Gao, Yu-Lu; Li, Dan-Feng; Zhao, Xi-Yi; Pan, Yuan-Qing; Zhu, Chang-Tai (2021): Value of Xpert MTB/RIF Using Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of clinical microbiology* 59 (4). DOI: 10.1128/JCM.02170-20.

Luo, Huaichao; He, Linbo; Zhang, Guangjie; Yu, Jianhong; Chen, Yaping; Yin, Hailin et al. (2019): 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. In: *Clinical laboratory* 65 (3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.

McTiernan, Anne (2008): Mechanisms linking physical activity with cancer. In: *Nature reviews. Cancer* 8 (3), S. 205–211. DOI: 10.1038/nrc2325.

Meng, Xianchun; Chang, Qian; Liu, Yuying; Chen, Ling; Wei, Gaohui; Yang, Jingjing et al. (2018): 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. In: *Journal of clinical laboratory analysis* 32 (2). DOI: 10.1002/jcla.22228.

Peake, Jonathan M.; Neubauer, Oliver; Della Gatta, Paul A.; Nosaka, Kazunori (2017a): Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. In: *Journal of applied*

physiology (Bethesda, Md. : 1985) 122 (3), S. 559–570. DOI: 10.1152/jappphysiol.00971.2016.

Peake, Jonathan M.; Neubauer, Oliver; Walsh, Neil P.; Simpson, Richard J. (2017b): Recovery of the immune system after exercise. In: *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 122 (5), S. 1077–1087. DOI: 10.1152/jappphysiol.00622.2016.

Qi, Wei-Xiang; Xiang, Yi; Zhao, Shengguang; Chen, Jiayi (2021): Assessment of systematic inflammatory and nutritional indexes in extensive-stage small-cell lung cancer treated with first-line chemotherapy and atezolizumab. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 70 (11), S. 3199–3206. DOI: 10.1007/s00262-021-02926-3.

Rezkalla, Shereif H.; Kloner, Robert A. (2021): Viral myocarditis: 1917-2020: From the Influenza A to the COVID-19 pandemics. In: *Trends in cardiovascular medicine* 31 (3), S. 163–169. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.007.

Ryu, Sukhyun; Cowling, Benjamin J. (2021): Human Influenza Epidemiology. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 11 (12). DOI: 10.1101/cshperspect.a038356.

Scharhag, J. (2004): Die Belastungsleukozytose. In: *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* (55), S. 57–58.

Schlagheck, Marit Lea; Walzik, David; Joisten, Niklas; Koliymitra, Christina; Hardt, Luca; Metcalfe, Alan J. et al. (2020): Cellular immune response to acute exercise: Comparison of endurance and resistance exercise. In: *European journal of haematology* 105 (1), S. 75–84. DOI: 10.1111/ejh.13412.

Shanely, R. A.; Nieman, D. C.; Henson, D. A.; Jin, F.; Knab, A. M.; Sha, W. (2013): Inflammation and oxidative stress are lower in physically fit and active adults. In: *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 23 (2), S. 215–223. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2011.01373.x.

Temel, Hayrettin; Gündüz, Mehmet; Tosun, Ayşe I.; Celebi, Merve; Okur, Mesut (2021): The Importance of Neutrophil/Lymphocyte and Lymphocyte/Monocyte Ratios in The Diagnosis of Influenza in Children. In: *Clinical laboratory* 67 (4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200907.

Tidball, James G.; Villalta, S. Armando (2010): Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298 (5), R1173-87. DOI: 10.1152/ajpregu.00735.2009.

Tsilimigras, Diamantis I.; Moris, Dimitrios; Mehta, Rittal; Paredes, Anghela Z.; Sahara, Kota; Guglielmi, Alfredo et al. (2020): The systemic immune-inflammation index predicts prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis. In: *HPB : the*

official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 22 (12), S. 1667–1674. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.03.011.

Visaggi, Pierfrancesco; Barberio, Brigida; Gregori, Dario; Azzolina, Danila; Martinato, Matteo; Hassan, Cesare et al. (2022): Systematic review with meta-analysis: artificial intelligence in the diagnosis of oesophageal diseases. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 55 (5), S. 528–540. DOI: 10.1111/apt.16778.

Wahl, Patrick; Mathes, Sebastian; Bloch, Wilhelm; Zimmer, Philipp (2020): Acute Impact of Recovery on the Restoration of Cellular Immunological Homeostasis. In: *Int J Sports Med* 41 (1), S. 12–20. DOI: 10.1055/a-1015-0453.

Walzik, David; Joisten, Niklas; Zacher, Jonas; Zimmer, Philipp (2021): Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. In: *Eur J Appl Physiol* 121 (7), S. 1803–1814. DOI: 10.1007/s00421-021-04668-7.

Weinhold, Max; Shimabukuro-Vornhagen, Alexander; Franke, Axel; Theurich, Sebastian; Wahl, Patrick; Hallek, Michael et al. (2016): Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 137 (5), 1607-1610.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.035.

Weiskopf, Daniela; Weinberger, Birgit; Grubeck-Loebenstien, Beatrix (2009): The aging of the immune system. In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 22 (11), S. 1041–1050. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.

Yao, CaoYuan; Liu, XiaoLi; Tang, Ze (2017): Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 12, S. 2285–2290. DOI: 10.2147/COPD.S141760.

Yorulmaz, Ahu; Hayran, Yildiz; Akpınar, Umit; Yalcin, Basak (2020): Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. In: *Current health sciences journal* 46 (4), S. 352–357. DOI: 10.12865/CHSJ.46.04.05.

Zahorec, R. (2021): Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. In: *Bratislavské lekárske listy* 122 (7), S. 474–488. DOI: 10.4149/BLL_2021_078.

Zhang, Meng-Hui; Wang, Han; Wang, Hong-Gang; Wen, Xin; Yang, Xiao-Zhong (2021a): Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. In: *World journal of clinical cases* 9 (2), S. 334–343. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i2.334.

Zhang, Shujian; Luan, Xue; Zhang, Wei; Jin, Zhengyong (2021b): Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictive Biomarkers for Early-onset Neonatal

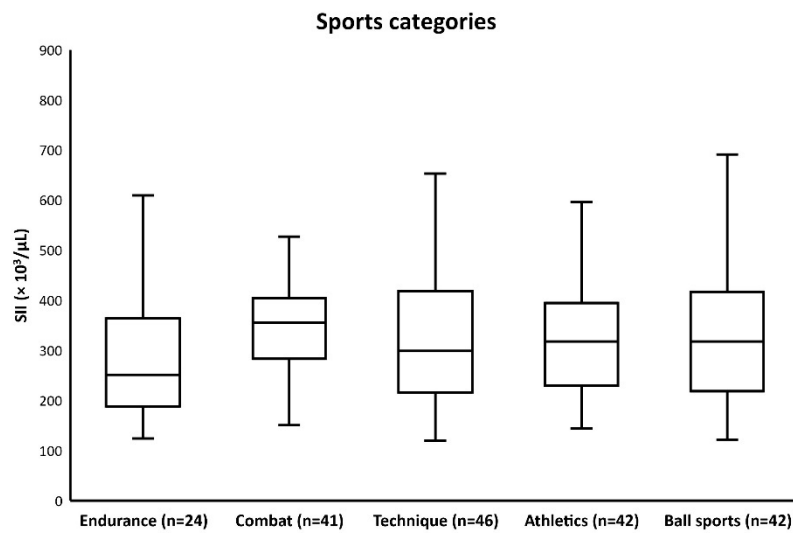
Sepsis. In: *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 30 (7), S. 821–824. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.07.821.

6. Anhang

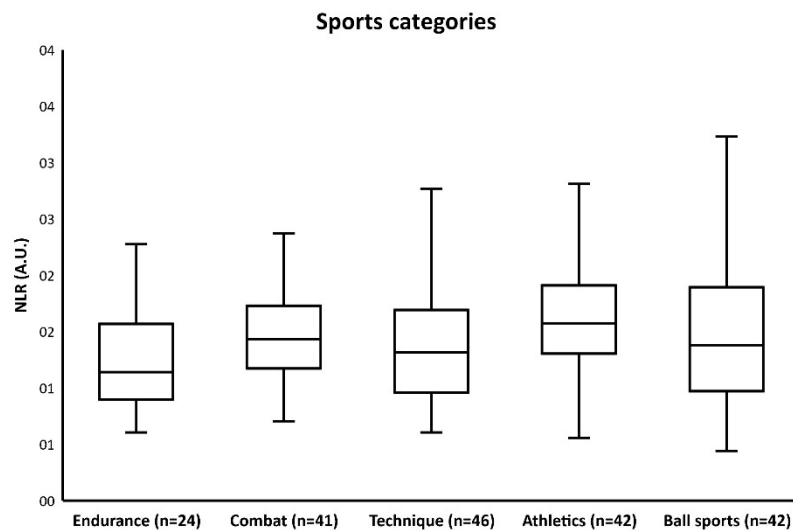
6.1. Abbildungsverzeichnis

Fig. 1: Five subgroups of the 195 athletes and their size showing their median a: SII-levels b: NLR-levels c: PLR-levels. SII: systemic immune-inflammation index. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio. The whiskers indicate the minimum and maximum values.

1a:



1b:



1c:

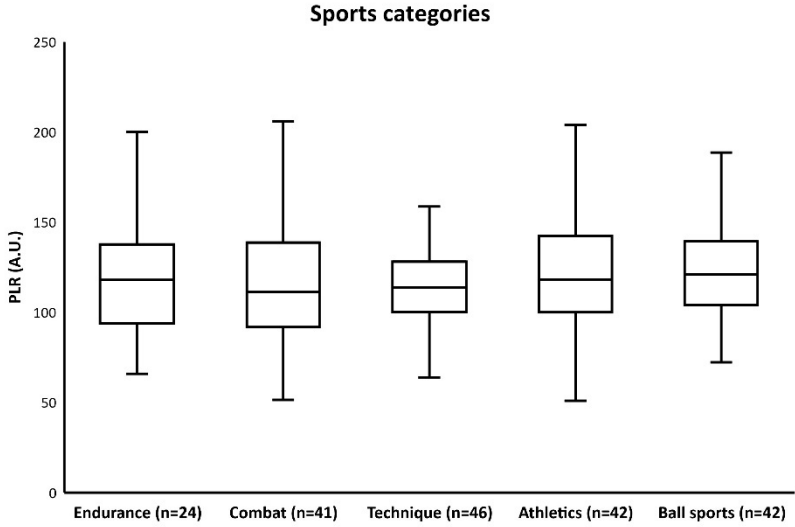
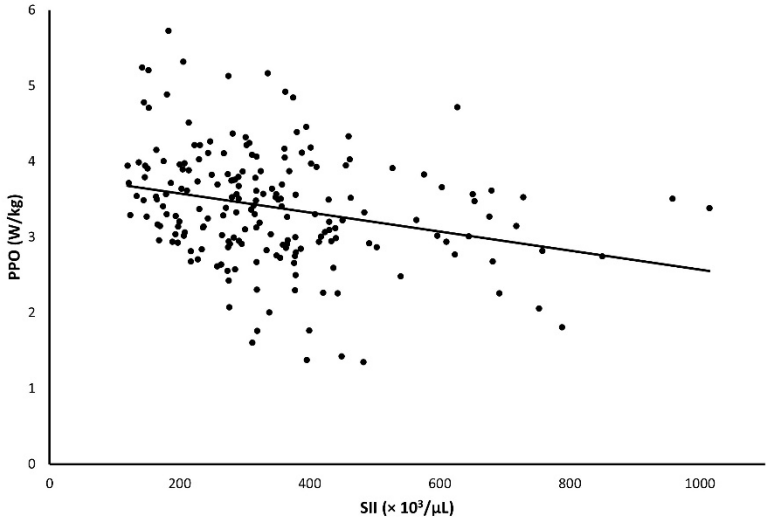


Fig. 2: Linear correlation plots between peak power output (PPO) and a: SII-levels b: NLR-levels for all 195 athletes. SII: systemic immune-inflammation index. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

2a:



2b:

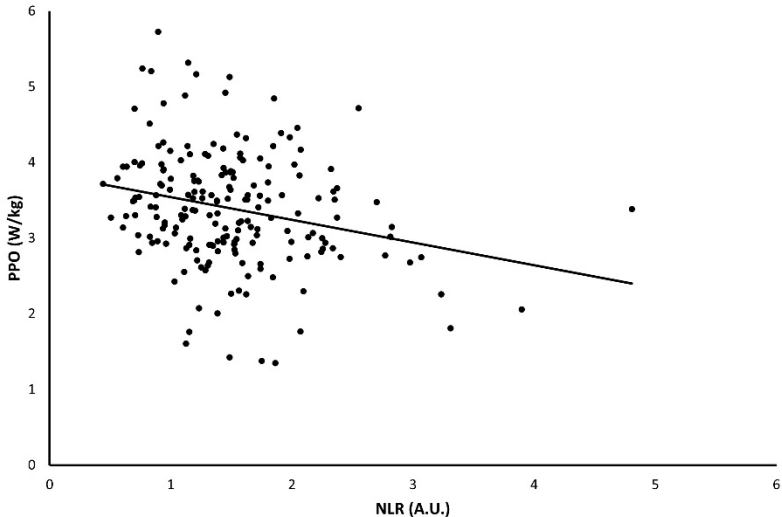
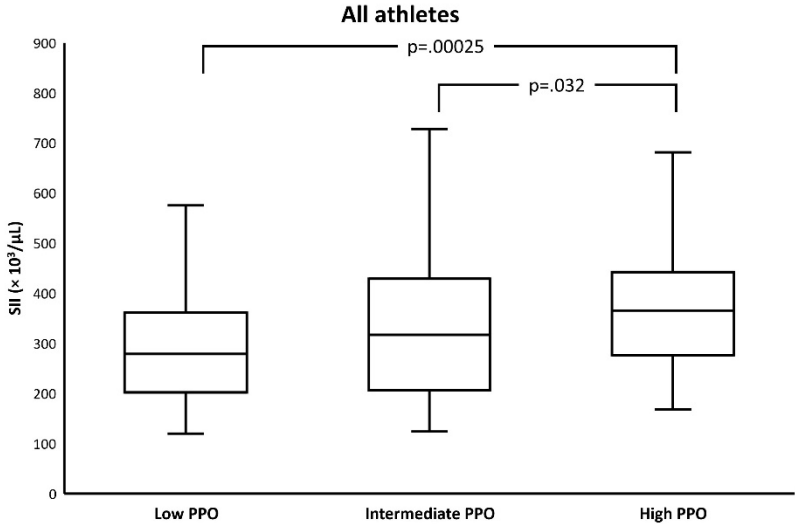
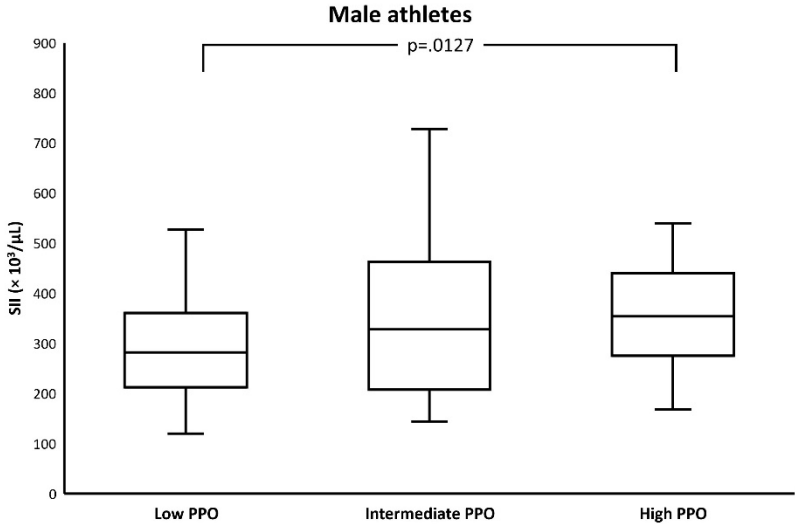


Fig. 3: Comparison of the SII between the different relative peak power outputs (PPO) subgroups divided by sex considering: a: All athletes (n=195). b: All male athletes (n=112). c: All female athletes (n=83). Significant differences between the groups are indicated by p-values. The whiskers indicate the minimum and maximum values. SII: systemic immune-inflammation index.

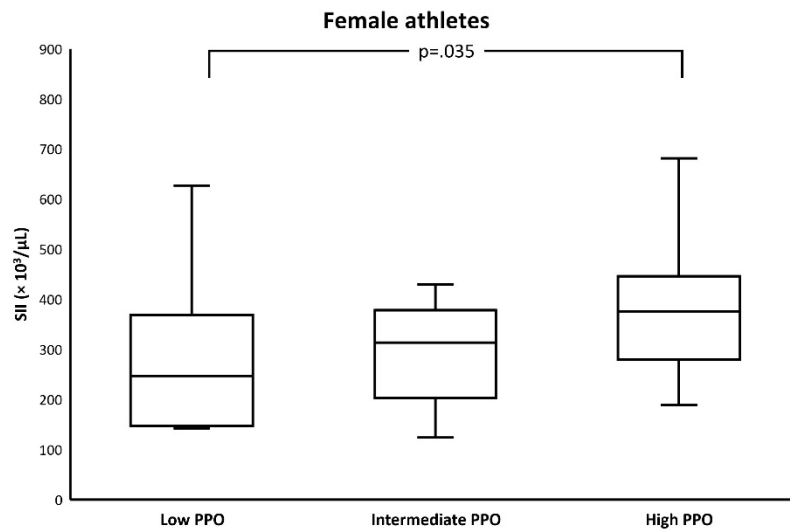
3a:



3b:



3c:



6.2. Tabellenverzeichnis

Table 1: Athlete characteristics.

	Overall sample			Subgroup of acute effect study		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female
N	195	112	83	25	11	14
Age (years)	19.8 ± 7.1	20.9 ± 8.0	18.3 ± 5.2	16.1 ± 3.9	15.8 ± 2.8	16.3 ± 3.8
Height (cm)	173.8 ± 12.2	178.3 ± 11.9	167.6 ± 9.7	172.6 ± 7.9	180.4 ± 6.4	167.7 ± 3.2
Weight (kg)	67.1 ± 16.5	72.2 ± 16.7	60.1 ± 13.6	60.9 ± 9.0	67.7 ± 9.1	56.9 ± 6.0
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.5	22.4 ± 3.3	21.3 ± 3.7	20.3 ± 2.3	20.3 ± 2.26	20.3 ± 2.4
Training years	8.9 ± 4.3	9.2 ± 4.5	8.7 ± 4.1	8.0 ± 4.1	6.4 ± 2.7	8.5 ± 4.1
Sessions per week	6.7 ± 2.9	7.0 ± 3.0	6.3 ± 2.8	4.8 ± 1.4	4.7 ± 1.4	4.9 ± 1.4
Training hours per week	13.7 ± 5.8	13.6 ± 5.5	13.8 ± 6.2	9.4 ± 4.7	8.0 ± 3.0	10.5 ± 5.8

Values are presented as mean ± SD. BMI, body-mass-index.

Table 2: Baseline values of NLR, PLR, and SII in elite athletes.

	n	NLR	PLR	SII [$\times 10^3/\mu\text{L}$]
Total	195	1.49 \pm 0.63	121.3 \pm 35.1	343.9 \pm 161.9
Sex				
Male	112	1.48 \pm 0.60	122.9 \pm 39.6	337.3 \pm 162.3
Female	83	1.50 \pm 0.66	119.2 \pm 28.0	352.9 \pm 162.9
Age				
Youth (<18y)	90	1.38 \pm 0.66	122.8 \pm 36.2	326.5 \pm 162.0
Adult (\geq 18y)	105	1.58 \pm 0.58#	120.0 \pm 34.2	358.9 \pm 161.1
Training volume				
High (>15h/week)	65	1.57 \pm 0.67	120.0 \pm 29.0	368.6 \pm 184.1
Moderate (11-15h/week)	61	1.42 \pm 0.57	119.0 \pm 35.0	329.5 \pm 157.9
Low (<11h/week)	69	1.47 \pm 0.63	124.5 \pm 40.3	333.6 \pm 141.4
PPO				
Low (\leq 3.03 W/kg)	65	1.31 \pm 0.46	117.7 \pm 30.9	283 .9 \pm 111.2
Moderate (3.04-3.66 W/kg)	66	1.45 \pm 0.68	126.3 \pm 44.1*	354.2 \pm 189.1
High (\geq 3.67 W/kg)	64	1.71 \pm 0.66*	119.9 \pm 27.8*§	394.4 \pm 157.6

Values are presented as mean \pm SD. * significantly different from “low”; § significantly different from “moderate”; #significantly different from “youth“. SII, systemic immune-inflammation index; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; PPO, peak power output.

Table 3: Spectrum of sporting disciplines of the 195 included athletes

	n
Archery	1
Badminton	1
Basketball	6
BMX	1
Boxing	2
Climbing	2
Cycling	1
Dancing	2
Diving	13
Fencing	14
Football	4
Figure skating	1
Gymnastics	2
Ice hockey	6
Handball	3
Judo	31
Javelin throw	2
Kick boxing	6
Rowing	5
Skating	2
Surfing	9
Swimming	15
Table Tennis	5
Tennis	7
Track and Field	38
Triathlon	3
Volleyball	8
Water polo	2
Wakeboard	1
Wrestle	2
Total	195