

Beat Knechtle

Institut für Sportmedizin, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, 6207 Nottwil

Körperliche Aktivität, Immunsystem und Krebs

Zusammenfassung

Es ist allgemein bekannt, dass körperliche Aktivität prognostisch günstig wirkt in der Primärprävention der kardiovaskulären Erkrankungen. Aus neueren Studien ist bekannt, dass auch ein positiver Einfluss auf das Immunsystem vorliegt. Der Effekt ist abhängig von Dauer und Intensität der Belastung. Allgemein haben sehr lange und/oder sehr intensive Belastungen einen ungünstigen Effekt auf das Immunsystem, während kürzere Belastungen bei mittlerer Intensität einen ausgesprochen positiven Einfluss auf die Funktion des Immunsystems haben. In mehreren epidemiologischen Untersuchungen konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine vermehrte körperliche Aktivität eine ausgesprochen kanzeroprotektive Auswirkung auf verschiedene, vor allem epitheliale Tumoren hat.

Summary

It is well known that regular physical exercise has positive effects in prevention of cardiovascular diseases. At moderate intensities, endurance exercise also shows a benefit for the immune system. The effects on the immune system depend upon duration and intensity of the physical exercise. Long and intense exercise bouts show a negative influence on the immune system whereas short endurance performances at moderate intensity provide a favourable influence on immune system. Several epidemiological studies showed that increased physical activity protects from some kind of cancer.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 51 (3), 145–151, 2003

Einleitende Gedanken

Dank des medizinischen Fortschritts steigt in der westlichen Welt die Lebenserwartung kontinuierlich. Der immer älter werdende Mensch sieht sich heute zunehmend von Zivilisationskrankheiten bedroht. Aufgrund dieser Tatsache haben sich in den letzten 100 Jahren auch die Todesursachen deutlich verändert. Starben am Ende des 19. Jahrhunderts jährlich in der Schweiz noch rund 250 bis 300 Menschen/100 000 Einwohner an Tuberkulose, so sind es an der Schwelle zum 21. Jahrhundert 400 bis 450 Menschen/100 000 Einwohner, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben. An zweiter Stelle folgt Krebs mit 250 Todesfällen/100 000 Einwohner [7]. Diese beiden Todesursachen haben verschiedene Altersgipfel. Tod durch Krebs ist in der mittleren Lebensphase häufiger als der Tod an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ist im Alter um 50 Jahre Krebs die häufigste Todesursache vor den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wird der Tod durch Krebs erst wieder mit zunehmendem Alter von dieser Position verdrängt [7]. Körperliche Aktivität – im Besonderen Ausdauertraining – führt zu verschiedenen positiven Effekten. Die Effekte auf das kardiovaskuläre und endokrine-metabole System sind hinreichend bekannt. Es kommt zu einer günstigen Beeinflussung des Fett- sowie des Kohlenhydratstoffwechsels, denn die Cholesterinwerte werden gesenkt, und über eine Senkung des Insulinspiegels kommt es zu einer Normalisierung des Nüchternwertes des Blutzuckers etwa beim Metabolischen Syndrom. Hinzu kommen auch positive Effekte in der Blutdruckregulation. Es liegen aber zusätzlich Daten vor, dass auch das Immunsystem durch körperliches Training günstig beeinflusst wird. Das kann in einer Verbesserung der Infektabwehr und einer Verminderung des allgemeinen Krebsrisikos resultieren. Diese Zusammenstellung soll zeigen, dass eine regelmäßige körperliche Aktivität neben ihren schon lange bekannten positiven Effekten auf Herz-Kreislauf-Krankheiten auch über eine günstige Beeinflussung des Immunsystems in der Krebsprävention eine Bedeutung hat. Im Endeffekt könnte durch ein regelmäßiges Körpertraining die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung deutlich reduziert werden.

Die Funktion des Immunsystems

Schon kleine Störungen in einzelnen Funktionen des Immunsystems können weitreichende Folgen für die Gesundheit eines einzelnen Menschen haben. Die Erkrankungen reichen von Immunsuppression bis hin zur Autoaggression und vom Krebs bis hin zur Allergie. Zahlreiche Hinweise sprechen dafür, dass sich Abwehrsysteme auf unterschiedlichen funktionellen Ebenen einpendeln können und von unterschiedlichen Organsystemen beeinflusst werden. Allgemein nimmt die Immunabwehr mit zunehmendem Alter ab. Dies führt dazu, dass ältere Menschen anfälliger für Infektionen, Autoimmun- und Tumorerkrankungen sind [16]. Auch im Alter hat Training noch einen positiven Effekt auf das Immunsystem. Ein regelmässiges Ausdauertraining führt bei älteren Menschen zu einer Verbesserung der zellulären Immunantwort [16, 77]. Ein aerobes Training dürfte dabei die Zellen des Immunsystems deutlich positiv beeinflussen [2].

Das unspezifische Immunsystem

Es ist schon lange bekannt, dass das Immunsystem eine bedeutende Rolle in der Erkennung und Abtötung von Tumorzellen spielt. In diesem Zusammenhang sind die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), die Zellen des Monozyten/Makrophagen-Systems und die neutrophilen Granulozyten des unspezifischen Immunsystems zu nennen, da sie eine wichtige Rolle in der ersten Verteidigung gegen mikrobielle Antigene und bei der Abwehr von neoplastischen Zellen einnehmen [84]. Zu diesem System gehören zusätzlich die dendritischen Zellen sowie die Lymphozyten. Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen bilden die Phagozyten. Die unspezifischen Abwehrreaktionen der Granulozyten, der Makrophagen und der NK-Zellen laufen ohne die Mithilfe von spezifischen Lymphozyten ab.

Bei den *Makrophagen* handelt es sich um aus dem Blut in das Gewebe eingewanderte Monozyten, die sich dort zu Gewebemakrophagen ausdifferenzieren haben. Gemeinsam mit den NK-Zellen, die für das Erkennen und Zerstören von neu aufgetretenen

neoplastischen Zellen von Bedeutung sind, sind die Phagozyten für die unspezifische Immunabwehr verantwortlich. Die Makrophagen betreiben die Phagozytose als unspezifische Form der Abwehr. Sie befinden sich an strategisch günstigen Positionen im Körper, um eindringende Erreger zu eliminieren. Diese unspezifische Phagozytose der Makrophagen kann durch moderate körperliche Aktivität erwiesenermaßen verstärkt werden [44].

Neutrophile Granulozyten spielen eine wichtige Rolle bei akuten bakteriellen Entzündungen. So weisen Personen mit einer niedrigen Anzahl zirkulierender Neutrophiler ein erhöhtes Infektionsrisiko auf [84].

Die *NK-Zellen* gehören zur angeborenen Immunität und haben wesentliche Abwehrfunktionen bei Virusinfektionen sowie im Rahmen der Tumorzellabwehr [22, 23, 58, 59]. Die NK-Zellen besitzen eine natürliche Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen und virusinfizierten Zellen, die sie ohne vorherige Sensibilisierung lysieren können. Diese Aktivität wird durch Interferon beträchtlich gesteigert [10]. Neben Interferon kann aber auch eine körperliche Aktivität die NK-Zellen aktivieren. Es kommt sowohl zu einer quantitativen Vermehrung der NK-Zellen als auch zu einer qualitativ besseren Aktivierung dieser Zellen [15, 55, 71].

Das spezifische Immunsystem

Reicht die unspezifische Immunabwehr zur Bekämpfung von eingedrungenen Antigenen nicht aus, um eine drohende Erkrankung zu verhindern, so wird das spezifische Immunsystem aktiviert. Die Makrophagen und dendritischen Zellen als antigenpräsentierende Zellen sind in der spezifischen Abwehr von grosser Bedeutung. Sie präsentieren auf ihrer Oberfläche antigenes Material gemeinsam mit einem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). In Abhängigkeit davon, ob die Antigenpräsentation in Kombination mit dem körpereigenen MHC-I- oder dem MHC-II-Molekül erfolgt, wird eine zelluläre oder humorale Immunreaktion ausgelöst.

Wird das antigene Material (z.B. virale Proteine) über den MHC-I-Komplex präsentiert, wird es von T8-Zellen (*Suppressor/Zytotoxische Lymphozyten*), die an den Komplex andocken, erkannt. Dies führt zu einer Aktivierung der T8-Zellen, die auf dieses Signal mit einer Zellteilung reagieren. Ausgereifte T8-Zellen können dann die von Antigenen befallenen Zellen abtöten oder in Blut oder Lympflüssigkeit als Gedächtniszellen zirkulieren, so dass bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen eine schnelle Immunreaktion möglich ist. Die Präsentation eines Antigens mit dem MHC-II-Molekül wird von den T4-Lymphozyten (*Helfer-Lymphozyten*) erkannt. Sie werden ebenfalls durch diesen Kontakt aktiviert und lösen ihrerseits, im Rahmen der humoralen Immunantwort, die Proliferation und Differenzierung von B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen aus. Ein Verhältnis von 2:1 zwischen T4- und T8-Lymphozyten sorgt für ein immunologisches Gleichgewicht. Körperliche Aktivität kann durch eine belastungsbedingt geringe Erhöhung der T4-Lymphozyten im Verhältnis zu einer starken Erhöhung der T8-Zellen [15, 19, 68] eine Verkleinerung des T4/T8-Quotienten bis in pathologische Bereiche bewirken [15]. So können sich längerfristige körperliche Belastungen neben einem erniedrigten Anteil der gesamten T-Lymphozyten in einem verminderten Anteil an T4-Lymphozyten äussern [42, 43].

Das Verhalten des Immunsystems unter körperlicher Belastung

Während eine protektive Wirkung von sportlicher Aktivität gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen längst erwiesen ist, ist der positive Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem noch nicht endgültig geklärt. Körperliches Training nimmt Einfluss auf die Funktionen des Immunsystems [67]. Es liegen viele Studien mit Athleten vor, die den Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem umfangreich beschreiben. Nach dem derzeitigen Wissensstand führt eine akute körperliche Aktivität zu einer Aktivierung des Immunsystems, das unter Umständen zu positiven Effekten führen kann.

Der Einfluss von Intensität und Dauer

Intensität und Dauer einer körperlichen Belastung haben einen wichtigen Einfluss auf das Immunsystem. Je intensiver und je länger die Belastung ist, desto stärker werden die verschiedenen Teile des Immunsystems aktiviert. Die Art der Belastung, die Intensität und die Dauer spielen dabei eine unterschiedliche Rolle [2, 46]. Sowohl eine zu hohe Intensität als auch eine zu lange Dauer der körperlichen Belastung können negative Auswirkungen auf das Immunsystem haben. Belastungen im mittleren Intensitätsbereich scheinen im Gegensatz dazu einen stimulierenden und aktivierenden Effekt zu haben [30]. Die Höhe der Belastungsintensität dürfte dabei von grösserer Bedeutung sein als die Dauer der Belastung. Gleichzeitig werden aber auch immunsuppressive Mechanismen zum Schutz vor einer überschüssenden Immunreaktion in Gang gesetzt. Nach den aktuellen Vorstellungen gibt es körperliche Belastungen, bei denen der immunsuppressive Effekt überwiegt und sich klinisch in einem vermehrten Auftreten von Infekten der oberen Luftwege äussern kann.

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem bei Athleten

Es liegen unterschiedliche Resultate zum Verhalten des Immunstatus bei Athleten in Ruhe vor. Der Immunstatus bei Athleten in Ruhe ist vergleichbar mit Untrainierten [68]. Die Lymphozyten können eher erniedrigt [29] sein, aber die Aktivität der Lymphozyten [47] wie die der NK-Zellen [72] kann erhöht sein.

Hohe körperliche Aktivität und Immunsystem

Der Einfluss des Leistungssportes auf das Immunsystem wurde bisher gut untersucht. Es ist erwiesen, dass Leistungssport einen negativen Einfluss auf das Immunsystem hat [83], so dass es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit bei Athleten kommt. Diese erhöhte Anfälligkeit tritt gehäuft in Phasen auf, in denen neben einer hohen physischen Belastung eine erhöhte psychische Belastung hinzukommt. Die offensichtlich eingeschränkte Abwehrlage zeigt sich in einem Mangel an Immunglobulinen [102] sowie in einer ungünstigen Verschiebung einzelner Leukozytensubpopulationen [83]. Auch hier scheint die Intensität wieder von entscheidender Bedeutung zu sein.

Die erhöhte Infektanfälligkeit bei Athleten

Intensive längere Belastungen und hoch intensive Trainingsphasen bei Leistungssportlern führen zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Immunsystems mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen [93]. Ausdauerathleten haben nicht primär ein Immundefizit mit schweren chronischen Erkrankungen, weisen aber doch gehäuft Infekte der oberen Luftwege auf [46]. Die häufigsten Infektionen bei Sportlern sind Infektionen im Bereiche der oberen Luftwege wie Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis und Bronchitis [56, 57, 61]. In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass vor allem männliche Langstreckenläufer in den Wochen nach einem grösseren Wettkampf deutlich mehr Infekte der oberen Luftwege haben als die Normalbevölkerung [32, 33, 56, 61, 75, 76].

So konnte nachgewiesen werden, dass Läufer nach einem Marathon eine erhöhte nasale mukoziliäre Transitzeit, eine reduzierte Schlagfrequenz der Zilien und einen erhöhten Anteil immotiler Zilien aufweisen. Es wurde gefolgert, dass die nasale mukoziliäre Clearance durch einen Marathonlauf mehrere Tage eingeschränkt sei und dies zu einem erhöhten Auftreten von Infekten der oberen Luftwege führt [53]. Die Ursache für die Infekte der oberen Luftwege könnte eine Aktivierung virulenter Erreger und eine Infiltration der Nasenmukosa durch aktivierte Neutrophile sein, die zu einer lokalen Infektion führt [54].

Der Einfluss von Dauer und Intensität

Die Dauer sowie die Intensität des Trainings scheinen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Entwicklung eines Infektes zu haben. Läufer, die eher geringe Trainingsumfänge bei tieferer Intensität aufweisen, haben weniger häufiger Infekte der oberen Luftwege nach grossen Wettkämpfen als Läufer, die entweder zu wenig oder zu intensiv trainieren [75, 76]. Hohe Trainingsumfänge im Ausdauerbereich von über 100 km Laufen pro Woche bergen ein erhöhtes Risiko für Infekte [5, 61, 104]. Zu hartes Training im anaeroben Bereich führt zu Überbelastungen mit der eventuellen Folge eines Übertrainingssyndroms und der damit verbundenen erhöhten Infektanfälligkeit [18]. Regelmässiges und moderates Ausdauertraining vermag die Rate an Infektionen der oberen Luftwege, an denen erfahrungsgemäss intensiv trainierende Sportler am häufigsten leiden [5, 61, 104], erwiesenermassen zu reduzieren [32, 56, 58]. Vermutlich kann auch die allgemeine Rate an Infekten gesenkt werden.

Das Modell der «J-förmigen» Kurve

Zur Verdeutlichung des Zusammenhangs zwischen Sport und Infekthäufigkeit der oberen Luftwege wird das Modell der «J-förmigen» Kurve verwendet [32,33]. Dieses Modell beinhaltet die Tatsache, dass sowohl überlastendes Training als auch körperliche Inaktivität mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet sind, an symptomatischen Infektionen der oberen Luftwege zu erkranken, als moderates körperliches Training. Dieses Modell wird aber nicht durch alle Untersuchungen gestützt [5].

Das Problem bei intensiven Belastungen

Es liegen mittlerweile genügend Beweise vor, dass intensive Belastungen zu einer teils deutlichen Beeinträchtigung des Immunsystems bei Sportlern führen [42, 43, 93]. Zu intensive Belastungen oder chronisches Übertraining schwächen die Immunantwort und führen zu Entzündungen [80] sowie Infekten [5] und können gar die Entstehung von Tumoren [91] und Autoimmunkrankheiten [106] begünstigen. Wohl wird die Aktivität der NK-Zellen erhöht, aber die Funktion der neutrophilen Leukozyten wird eingeschränkt. Nach einer intensiven Belastung kommt es zum sog. «offenen Fenster» über 3 bis 72 Stunden, in dem Viren und Bakterien gehäuft zu Infekten führen können [64]. Ebenfalls wird die Produktion von Immunglobulinen eingeschränkt [30, 90, 102].

Der negative Einfluss der exzentrischen Belastung

Es liegen Daten aus Studien mit intensiven Laufeinheiten vor, die zeigen, dass intensive exzentrische Belastungen zu einer Reaktion des Immunsystems führen. Eine intensive Belastung, die exzentrisch durchgeführt wird (wie Bergabrennen) führt zu einer grösseren Ausschwemmung von neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten in die Blutbahn als eine konzentrische Belastung bei gleichem Energieverbrauch [79]. In der durch die exzentrische Belastung geschädigten Muskulatur sind deshalb auch deutlich mehr Neutrophile nachweisbar [8, 9, 17]. Es kommt zu tieferen Werten an Leukozyten und Lymphozyten im Ruhezustand [41], einer verminderten Zahl an NK-Zellen [27] und einer Abnahme der Konzentration der Immunglobuline im Serum [27, 102].

Verhalten der Zellen des Immunsystems bei intensiver Belastung

Die Reaktion der Leukozyten auf eine körperliche Belastung wurde bereits eingehend untersucht. Schon 1893 konnte nachgewiesen werden, dass eine zehnminütige intensive Belastung zu einem Anstieg der Anzahl der weissen Blutzellen führt [86]. Eine akute körperliche Belastung führt zu einer peripheren Leukozytose durch Mobilisation des Ruhepools [49].

Nach einer kurzen Belastungsdauer kommt es zuerst zu einer Lymphozytose, während es nach längeren und vor allem intensive-

ren Belastungen zu einer Granulozytose kommt [15, 55]. Nach Belastungen bis zu 90 Minuten kommt es zu einem sofortigen und raschen Anstieg der Leukozyten, einem steilem Abfall der Leukozyten in der Nachbelastungsphase und einer zweiten Leukozytose während der weiteren Nachbelastungsstunden [23, 50]. Der erste Anstieg während Belastung ist durch neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten bedingt, der zweite Anstieg in den ersten Stunden nach Belastungsende wird durch neutrophile Granulozyten bewirkt. In der Nachbelastungsphase kommt es bei den Lymphozyten zu einem raschen Abfall der Konzentration unter die Ausgangswerte vor Belastungsbeginn. Die NK-Zellen steigen während Belastung sehr stark an und fallen nach Belastungsende rasch unter das Ausgangsniveau ab. Die Lymphozyten zeigen nur eine geringe Zellzahlschwankung. Nach dem ersten Anstieg in der Nachbelastungsphase kommt es zu einem grösseren und nachhaltigeren zweiten Anstieg der Zellzahlen über mehrere Stunden hinweg. Dieser Anstieg ist einerseits durch den Anstieg von Kortisol bedingt, andererseits sind andere Mediatoren wie Zytokine bei der Mobilisierung aus dem marginalen Pool und dem Knochenmark beteiligt [50, 81, 92, 93].

Migration und Schädigung der neutrophilen Leukozyten

Eine intensive körperliche Belastung stimuliert die Migration der Neutrophilen und fördert die Infiltration verschiedener Gewebe wie Skelettmuskel [3, 8, 9, 17], Herzmuskel und Leber [3] sowie die Nasenschleimhaut [54]. Die neutrophilen Leukozyten werden durch intensives Training und vielstündige Ausdauerbelastungen in ihrer Aktivität eingeschränkt [59, 72, 81]. So liegen 24 Stunden nach einer intensiven Ausdauerbelastung nachweisbare DNA-Schäden in den Leukozyten vor [66]. Nach dieser Schädigung tritt eine Erholung ein, und drei Tage nach der Belastung liegt ein erneuter Anstieg der DNA-Schäden vor [78]. Diese DNA-Schäden nach sportlicher Belastung im anaeroben Bereich entstehen vermutlich durch die Bildung von freien Radikalen und deren Reaktion mit der DNA [65]. Möglicherweise könnte die verminderte Aktivität zu einer verminderten Resistenz gegen Krankheiten führen [46].

Das Verhalten der NK-Zellen unter intensiven Belastungen

Anfang der neunziger Jahre wurden Studien mit dem Nachweis der verminderten Aktivität der NK-Zellen nach Belastung publiziert [88, 95]. Nach einer intensiven Belastung nimmt die Zytotoxizität der NK-Zellen ab [71, 92]. Im Verlauf wurden aber konträre Ergebnisse veröffentlicht [59, 62]. Kurze und heftige Belastungen führen zu einem vier- bis fünffachen Anstieg der Zahl an NK-Zellen sowie zu einem Anstieg der Aktivität der NK-Zellen [14, 30, 46].

Der Vorteil von mittleren Belastungsintensitäten

Während Belastungen von kurzer Dauer und tiefer Intensität einen günstigen Einfluss auf das Immunsystem haben, sind länger dauernde und vor allem intensive Belastungen eher als schädigend einzustufen [92]. Moderate Belastungen haben hingegen wieder eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem [52, 56, 59, 60, 63, 82]. So treten bei Belastungen mittlerer Intensität weniger häufig Infekte bei Sportlern auf [94].

Verhalten der Zellen des Immunsystems bei moderater Belastung

Bei einer mittleren Belastungsintensität kommt zu einem Anstieg der Leukozyten, Monozyten, Lymphozyten und NK-Zellen. Im speziellen steigen die T-Lymphozyten, das Verhältnis T-Helfer/T-Suppressor-Zellen sowie die Immunglobuline an [92]. Die Höhe der Belastungsintensität ist von entscheidender Bedeutung. Eine mittlere Belastung von weniger als 2 Stunden Dauer bei einer Intensität mit Laktatwerten im Bereich von 2 mmol/l führt zu geringeren Veränderungen der Zellen des Immunsystems als eine

intensive und länger dauernde Belastung von über zwei Stunden im Bereich der individuellen anaeroben Schwelle [22, 23].

Spezielles Verhalten der NK-Zellen

Bei moderatem Ausdauertraining liegen widersprüchliche Ergebnisse betreffend des Verhaltens der einzelnen Subpopulationen der Zellen des Immunsystems vor. Dies trifft vor allem auf die NK-Zellen zu [23, 58, 59]. So konnten in Studien positive Auswirkungen von körperlicher Belastung auf Anzahl und Aktivität der NK-Zellen beschrieben werden [67, 93]. Moderates Ausdauertraining führt zu einem Anstieg der Anzahl der NK-Zellen in Ruhe [62, 72, 82], das aber nicht überall bestätigt werden konnte [56, 59, 60]. Die Aktivität der NK-Zellen nimmt zu [57], was an anderer Stelle wieder nicht bestätigt werden konnte [59]. Der Anstieg der NK-Zellen unter Belastung verläuft offensichtlich linear mit dem Anstieg der Herzfrequenz [20]. Allgemein steigen die NK-Zellen in Abhängigkeit der Intensität [21] nach einer Belastung um das Vier- bis Fünffache der normalen Konzentration an [14, 88].

Der Anstieg der Zellen nach einer mittleren Belastung hält rund 24 Stunden an [30]. Nach intensiven Belastungen ist die Aktivität der NK-Zellen jedoch reduziert [71].

Das Verhalten der Leukozyten

Bei Ausdauerathleten ist nachgewiesen, dass Training zu einer sog. Downregulation der neutrophilen Leukozyten mit einer Abnahme Proliferationsrate führt [37, 52, 59, 82]. Dies könnte zu einem positiven Effekt führen, in dem dies zu einer Schutzfunktion gegen chronische Infektionen im ganzen Körper führen könnte. Speziell in der Muskulatur könnte dieser Effekt durch das regelmäßige und tägliche intensive Training zustande kommen [46]. Eine vierstündige intensive körperliche Belastung mit mittleren Laktatwerten von 2.5 mmol/l führt zu einem Anstieg der Lymphozyten und Leukozyten, wobei der Anstieg der Leukozyten mit dem Anstieg der Laktatwerte korreliert [2]. Im Gegensatz dazu hat moderates Ausdauertraining keinen Einfluss auf die Verteilung der Subpopulationen der Lymphozyten [37].

Senkung des Krebsrisikos?

Ausdauerbelastungen bei einer mittleren Intensität scheinen auch kanzeroprotektive Effekte zu haben. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Ausdauertraining bei mittleren Intensitäten zu einer erhöhten Resistenz gegenüber Tumoren führt [92]. Beim Menschen kann aus epidemiologischer Sicht vermutet werden, dass Ausdauertraining bei mittleren Intensitäten vor gewissen Krebsformen schützt [91].

Der Einfluss von körperlicher Aktivität in der Krebsprävention

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache hinter den kardiovaskulär bedingten Todesfällen. Resultate aus epidemiologischen Studien haben gezeigt, dass Krebs eine weitgehend vermeidbare Todesursache ist und dass über zwei Drittel der Todesfälle durch Krebs mit einer Veränderung der Lebensführung vermeidbar wären [13]. Körperliche Inaktivität konnte dabei als einer der entscheidenden Risikofaktoren identifiziert werden, um die Lebensführung positiv zu ändern. Bei entsprechender körperlicher Aktivität kann die Inzidenz für Tumoren allgemein sowie die Morbidität und Mortalität durch gewisse Tumoren gesenkt werden [67].

Der Zusammenhang zwischen Krebs und Immunsystem

Am Anfang jeder Krebserkrankung steht eine mutierte Zelle. Innerhalb eines gesunden Organismus werden solche veränderten Zellen von einem intakten Immunsystem ständig erkannt und eliminiert. Nur in einem geschwächten oder defekten System ver-

sagen diese Überwachungsmechanismen, so dass sich ein Tumor etablieren kann. Eine temporäre Schwächung der immunologischen Abwehrkräfte oder ein Defekt in diesem Überwachungssystem erlaubt es einer malignen Zelle, durch die Abwehrmechanismen zu schlüpfen. Im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung tragen Tumor- und Abwehrzellen einen Kampf gegeneinander aus, dessen Ausgang von der Kraft und Ausdauer der beiden Protagonisten abhängig ist [34].

Der Einfluss von körperlicher Aktivität

Der positive Einfluss von körperlicher Aktivität wurde vor allem in Tierstudien sowie in epidemiologischen Untersuchungen beim Menschen nachgewiesen. Der Einfluss einer körperlichen Belastung auf das gesunde Immunsystem ist allgemein erwiesen. So stellte sich die Frage, ob eine körperliche Belastung auch einen Einfluss auf das Immunsystem in einem tumortragenden Organismus hat.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass körperlich aktive Ratten und Mäuse eine Verzögerung des Tumorstadiums bis hin zur kompletten Tumoremission aufweisen [28, 35, 36, 51, 97, 101, 105, 107]. Es gibt auch Hinweise beim Menschen, dass Sport eine kanzeroprotektive Wirkung hat [45]. Bereits 1922 wurde die Hypothese aufgestellt, dass erhöhte körperliche Aktivität die Entstehung von Krebs verhindern kann. In einfach lebenden Bevölkerungsgruppen traten weniger Krebserkrankungen auf als in hoch zivilisierten Gruppen, und bei höherer körperlicher Aktivität im Beruf lag eine geringere Krebsmortalität vor [11]. In weiteren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte körperliche Aktivität mit einer verminderten Krebsmortalität assoziiert war [38, 98]. In nachfolgenden epidemiologischen Studien konnte eindrücklich gezeigt werden, dass eine niedrige körperliche Aktivität mit einem erhöhten Krebsaufkommen und einer höheren Todeszahl aufgrund von malignen Erkrankungen assoziiert ist [24, 25, 73, 100, 103, 110].

Körperliches Training und der Einfluss auf Tumorerkrankungen

Körperliche Aktivität und Immunsystem

Der biologische Mechanismus sowie der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Hemmung der Krebsentstehung sind noch unklar. Es wird vermutet, dass eine erhöhte körperliche Aktivität einen günstigen Einfluss auf das Immunsystem im Hinblick auf eine Tumorentstehung hat [90, 109]. Die körperliche Aktivität scheint einen günstigen Einfluss in der allgemeinen Abwehr gegen Tumoren zu haben, in dem die Aktivität von Monozyten und NK-Zellen erhöht ist sowie vermehrt deren Zytokine freigesetzt werden [46]. Die Zytotoxizität von Monozyten gegen Tumorzellen wird durch Training stimuliert [109]. Es kommt zu einer gesteigerten Tumortoxizität der NK-Zellen und Makrophagen, die für eine verbesserte Krebsabwehr verantwortlich gemacht werden können [44]. Dabei nehmen Zahl wie die Aktivität von NK-Zellen zu, und es kommt zu einer Hemmung der Tumorbildung [91, 92, 93].

Die Bedeutung des Aktivitätslevels

Schon Anfang des letzten Jahrhunderts wurde im Rahmen von epidemiologischen Untersuchungen darauf hingewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Krebs besteht [96]. Jahrzehnte später konnte festgestellt werden, dass in Berufen mit geringer körperlicher Aktivität eine höhere Sterberate vorliegt als in Berufen mit hoher körperlicher Aktivität [100]. Epidemiologische Studien zeigen protektive Effekte bei vermehrter körperlicher Aktivität gegenüber Krebserkrankungen. Dies betrifft in erster Linie das gesamte Krebsrisiko. Die Höhe des Aktivitätslevels scheint dabei wichtig zu sein. Es ist erwiesen, dass eine geringe körperliche Leistungsfähigkeit zu einer höheren Todesrate

an Krebs führt [4]. Eine niedrige körperliche Aktivität weist auf ein erhöhtes Bronchuskarzinomrisiko hin, auf der anderen Seite liegt allerdings ein geringeres Risiko für Prostata-, Hoden- und Kolonkarzinom vor [6]. Ein mittleres Aktivitätslevel wirkt sich am günstigsten aus, eine höhere Aktivität ist eher nachteilig [69].

Welche Tumoren werden günstig beeinflusst?

Epidemiologische und experimentelle Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen einer angepassten körperlichen Aktivität und einer verminderten Inzidenz für gewisse Tumoren [46]. So liegen Studien vor, die für gewisse Tumoren nachweisen konnten, dass eine erhöhte körperliche Aktivität die Prävalenz reduziert. Speziell beim Kolonkarzinom [6, 24, 25, 26, 48, 74, 103], Bronchuskarzinom [1], Mammakarzinom [110], Prostatakarzinom [6, 103], Rektumkarzinom [48, 74], Ovarialkarzinom [110], Endometriumkarzinom [110] und Hodenkarzinom [6] konnten diese günstigen Effekte nachgewiesen werden.

Schützt erhöhte körperliche Aktivität vor Krebserkrankungen?

Eine Reihe von Studien hat den Einfluss von sportlicher Aktivität auf das Krebsrisiko untersucht. In einer ersten Studie mit ehemaligen sportlich aktiven Studenten musste ernüchternd festgestellt werden, dass die Sportler im Mittel 1,5 Jahre früher starben und kein Einfluss auf die Krebssterblichkeit vorlag [85]. In späteren Untersuchungen konnte bei Athletinnen ein vermindertes Risiko gegenüber Mammakarzinom und Tumoren des reproduktiven Systems nachgewiesen werden [108]. Es liegen Daten vor, dass durch Sport das Risiko für das Kolonkarzinom [25, 26, 39, 48], Prostatakarzinom [1] und Bronchuskarzinom [87] reduziert wird.

Der Zusammenhang von Übergewicht und Krebs

Eine Ursache für den kanzeroprotektiven Effekt von Sport kann auch sein, dass Sporttreibende in der Regel zu einer Umstellung der Lebensgewohnheiten und des Lebensstils gebracht werden, um körperliche Leistungen zu erbringen [89]. Übergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für verschiedene Krebsarten. Sportler sind in der Regel schlank und unterscheiden sich auch in der Ernährung deutlich von Untrainierten. Eine Kalorienrestriktion führt zu einer Hemmung der Tumorentstehung [99], Training reduziert das Körpergewicht, und so kann das Krebsrisiko reduziert werden [12].

Spezielle Erkenntnisse zum Kolonkarzinom

Das Kolonkarzinom ist nach dem Bronchuskarzinom der zweithäufigste Tumor. Der Zusammenhang zwischen Kolonkarzinom und körperlicher Aktivität wurde intensiv untersucht. Rund dreissig Studien zeigen, dass eine erhöhte körperliche Aktivität mit einer geringeren Inzidenz für ein Kolonkarzinom assoziiert ist [67]. Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist bei Berufen mit hohem Anteil sitzender Tätigkeit mit niedrigem Kalorienverbrauch erhöht. Ein steigender Energieverbrauch ist umgekehrt mit einem fallenden Krebsrisiko assoziiert. Inaktive Menschen haben ein um das 1,2- bis 3,6-fach erhöhtes Risiko für ein Kolonkarzinom gegenüber aktiven Menschen [40]. Das Risiko für ein Kolonkarzinom kann durch körperliche Aktivität um 50% gesenkt werden [39]. Bei mehr als 2 bis 5 Stunden Sport pro Woche reduziert sich das Risiko für ein kolorektales Karzinom deutlich mehr [69].

Der Einfluss der Ernährung auf das Kolonkarzinom

Der kanzeroprotektive Aspekt der Ernährung ist beim Kolonkarzinom erwiesen. Die faserreiche Nahrung passiert den Magen-Darm-Trakt schneller als eine faserarme Nahrung. Die kürzere Transitzeit verringert die Kontaktzeit von kanzerogenen Stoffen mit der Mukosa und dem Darmepithel [90]. Ein geringer Anteil an Gemüse und ein hoher Anteil an Fett führt zu einem erhöhten Krebsrisiko [70].

Praktische Konsequenzen für Art, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität

Es ist schon lange bekannt, dass ein aktiver körperlicher Lebensstil mit einer besseren Gesundheit, einer verbesserten Leistungsfähigkeit sowie einer erhöhten Lebenserwartung verbunden ist [31]. Im Hinblick auf den günstigen Einfluss der körperlichen Aktivität auf das Immunsystem und den daraus resultierenden kanzeroprotektiven Effekt sollten primär Ausdauerbelastungen bei moderater Intensität betrieben werden. Grundsätzlich ist aber jede Art von körperlicher Bewegung wichtig, und ein zusätzlicher Kalorienumsatz von 1500 bis 2000 kcal pro Woche sollte erzielt werden. Der erhöhte Kalorienverbrauch kann gezielt mit regelmäßigem Sport erzielt werden, andererseits sollten aber auch alle Bewegungsmöglichkeiten im Alltag konsequent genutzt werden. Auch viele kleine Bewegungseinheiten sind kumulativ wirksam. So sollte die Treppe benutzt werden anstelle des Lifts, und kurze Strecken sollten zu Fuss anstelle von Auto, Bus oder Tram zurückgelegt werden. Gezielte sportliche Aktivität mit Ausdauercharakter, wie Gehen, Wandern, Joggen, Radfahren oder Schwimmen, drei bis vier Mal pro Woche sind ein effektiver präventiver Beitrag. Bei mittlerer Intensität sind drei Mal 30 bis 40 Minuten günstiger als sechs Mal 15 bis 20 Minuten. Dies ist auch besser als 120 Minuten am Stück.

Ich danke Prof. Dr. med. Hans Knecht, Leiter des Instituts für Klinische Forschung am Schweizer Paraplegiker-Zentrum in Nottwil, Frau Gabi Müller, eidg. dipl. Sportlehrerin ETH, sowie Herrn Stefan Bircher, dipl. Sportwissenschaftler der Deutschen Sporthochschule Köln, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Beat Knechtle, Facharzt FMH für Allgemeinmedizin, Institut für Sportmedizin, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, CH-6207 Nottwil, Telefon ++41 41 939 56 93, E-Mail: beat.knechtle@paranet.ch

Literaturverzeichnis

- 1 Albanes D., Blair A., Taylor P.R.: Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am. J. Public Health* 79: 744–750, 1989.
- 2 Bauer T., Weisser B.: Effect of aerobic endurance exercise on immune function in elderly athletes. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 91: 153–158, 2002.
- 3 Belcastro A.N., Arthur G.D., Albisser R.A., Raj D.A.: Heart, liver and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise. *J. Appl. Physiol.* 80: 1331–1335, 1996.
- 4 Blair S.N., Kohl H.W., Paffenbarger R.S., Clark D.G., Cooper K.H., Gibbons L.W.: Physical fitness and all cause mortality: A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262: 2395–2401, 1989.
- 5 Brenner I.K.M., Shek P.N., Shephard R.J.: Acute infections and exercise. *Sports Med.* 17: 86–107, 1994.
- 6 Brownson R.C., Chang J.C., Davis J.R., Smith C.A.: Physical activity on the job and cancer in Missouri. *Am. J. Public Health* 81: 639–642, 1991.
- 7 Bundesamt für Statistik: Die wichtigsten Todesursachen in den letzten 120 Jahren, Statistik Schweiz, www.statistik.admin.ch/ch150/dch37.thm
- 8 Cannon J.G., Orencole S.F., Fielding R.A., Meydani M., Meydani S.N., Fiatarone M.A., Blumberg J.B., Evans W.J.: Acute phase response in exercise: interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am. J. Physiol.* 259: R1214–R1219, 1990.
- 9 Cannon J.G., Meydani S.N., Fielding R.A., Fiatarone M.A., Meydani M., Farhangmehr N., Orencole S.F., Blumberg J.B., Evans W.J.: Acute phase response in exercise. II. Association between vitamin E, cytokines and muscle proteolysis. *Am. J. Physiol.* 260: R1235–R1240, 1991.
- 10 Chang R.J., Lee S.H.: Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on the expression of a Ia-antigen on a murine macrophage cell line. *J. Immunol.* 137: 2853–2856, 1986.

- 11 Cherry T.: A theory of cancer. *Med. J. Aust.* 1: 425–438, 1922.
- 12 DiPietro L., *Physical activity, body weight, and adiposity: An epidemiologic perspective.* *Exerc. Sports Sci. Rev.* 23: 275–303, 1995.
- 13 Doll R., Peto R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 66: 1191–1308, 1981.
- 14 Edwards A.J., Bacon T.H., Elms C.A.: Changes in the populations of lymphoid cells in human peripheral blood following physical exercise. *Clin. Exp. Immunol.* 58: 420–427, 1984.
- 15 Espersen G.T., Elbaek A., Ernst E., Toft E., Kaalund S., Jersild C., Grunnet N.: Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 98: 395–400, 1990.
- 16 Fahlmann M.M., Boardley D., Flynn M.G., Braun W.A., Lambert C.P., Bouillon L.E.: Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontology* 46: 97–104, 2000.
- 17 Fielding R.A., Manfredi T.J., Ding W., Fiatarone M.A., Evans W.J., Cannon J.G.: Acute phase response in exercise III. Neutrophil and IL-1b accumulation in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 262: R166–R172, 1993.
- 18 Fitzgerald L.: Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int. J. Sports Med.* 12: S5–S8, 1991.
- 19 Gabriel H., Urhausen A., Kindermann W.: Circulating leucocytes and lymphocyte subpopulations before and after intensive exercise to exhaustion. *Eur. J. Appl. Physiol.* 63: 449–457, 1991.
- 20 Gabriel H., Schwarz L., Born P.: Differential mobilization of leucocyte and lymphocyte subpopulations into the circulation during exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 65: 529–534, 1992.
- 21 Gabriel H., Schwarz L., Steffens G.: Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int. J. Sports Med.* 13: 359–366, 1992.
- 22 Gabriel H., Kindermann W.: The acute immune response to exercise: what does it mean? *Int. J. Sports Med.* 18: 28–45, 1997.
- 23 Gabriel H., Kindermann W.: Immunsystem und körperliche Belastung: was ist gesichert? *Dtsch. Z. Sportmed.* 49: 93–99, 1998.
- 24 Garabrant D.H., Peters J.M., Mack T.M., Bernstein L.: Job activity and colon cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 119: 1005–1014, 1984.
- 25 Gerhardsson M., Norrell S.E., Kiviranta H., Pedersen N.L., Ahlbom A.: Sedentary jobs and colon cancer. *Am. J. Epidemiol.* 123: 775–780, 1986.
- 26 Gerhardsson M., Floderus B., Norell S.E.: Physical activity and colon cancer risk. *Int. J. Epidemiol.* 17: 743–746, 1988.
- 27 Gleeson M., McDonald W.A., Cripps A.W., Pyne D.B., Clancy R.L., Fricker P.A.: The effect on immunity of long term intensive training in elite swimmers. *Clin. Exp. Immunol.* 102: 210–216, 1995.
- 28 Good R.A., Fernandes G.: Enhancement of immunologic function and resistance to tumor growth in balb/C mice by exercise. *Fed. Proc.* 40: 1040, 1981.
- 29 Green R.L., Kaplan S.S., Rabin B.S.: Immune function in marathon runners. *Ann. Allergy* 47: 73–75, 1981.
- 30 Hanson P.G., Flaherty D.K.: Immunological responses to training in conditioned runners. *Clin. Sci.* 60: 225–228, 1981.
- 31 Haskell W.L., Wolfe J.B.: Memorial Lecture. Health consequence of physical activity: understanding and challenges regarding dose-response. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 649–660, 1994.
- 32 Heath G.W., Ford E.S., Craven T.E., Macera C.A., Jackson K.L., Pate P.R.: Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 152–157, 1991.
- 33 Heath G.W., Macera D.A., Nieman D.C.: Exercise and upper respiratory tract infections – Is there a relationship? *Sports Med.* 14: 353–365, 1992.
- 34 Hiernaux J.R., Lefever R., Uyttenhove C., Boon T.: Tumor dormancy as a result of simple competition between tumor cells and cytolytic effector cells. In: Offmann, G.W., J.G. Levy, G.T. Nepom (eds.): *Paradoxes in immunology.* CRC Press, Boca Raton (1986), 95–109.
- 35 Hoffman S., Paschkis K.E., Cantarow A.: Exercise, fatigue and tumor growth. *Fed. Proc.* 19: 396, 1960.
- 36 Hoffman S.A., Paschkis K.E., Debias D.A., Cantarow A., Williams T.L.: The influence of exercise on the growth of transplanted rat tumors. *Cancer Res.* 22: 597–599, 1962.
- 37 Klöpping-Menke K., Müller-Steinhardt M., Kirchner H., Liesen H., Baum M.: Moderates Ausdauertraining beeinflusst die in vitro Interleukin-1b-Synthese. *Dtsch. Z. Sportmed.* 49: 100–102, 1998.
- 38 Kohl H.W., LaPorte R.E., Blair S.N.: Physical activity and cancer: An epidemiological perspective. *Sports Med.* 6: 222–237, 1988.
- 39 Lee I.M., Paffenbarger R.S., Hsieh C.C.: Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1324–1329, 1991.
- 40 Lee I.M.: Physical activity, fitness, and cancer. In: *Physical Activity, Fitness and Health. International Proceedings and Consensus Statement.* C. Bouchard, R.J. Shephard & T. Stephens (Hrsg.): Human Kinetics, Champaign, IL (1994), 814–831.
- 41 Lehmann M., Mann H., Gastmann U., Keul J., Vetter D., Steinacker J.M., Haussinger D.: Unaccustomed high-mileage vs intensity training-related changes in performance and serum amino acid levels. *Int. J. Sports Med.* 17: 187–192, 1996.
- 42 Liesen H., Kleiter K., Mücke S.: Leucocytes and lymphocyte subpopulations in players of the German field hockey team during the preparatory training period for the Olympic Games in 1988. *Dtsch. Zeitschr. Sportmed.* 40: 41–52, 1989.
- 43 Liesen H., Riedel H., Order U., Mücke S., Widenmayer W.: Zelluläre Immunität bei Hochleistungssportlern. *Dtsch. Z. Sportmed.* 40: 4–14, 1989.
- 44 Lötzerich H., Uhlenbruck G.: Sport und Immunologie. In: Weiss, M., H. Rieder (Hrsg.): *Sportmedizinische Forschung.* Springer, Berlin Heidelberg New York (1991), 117–143.
- 45 MacKinnon L.T.: Exercise and immunology. *Human Kinetics Books, Champaign, 1992.*
- 46 MacKinnon L.T.: Future directions in exercise and immunology: regulation and integration. *Int. J. Sports Med.* 19: 205–211, 1998.
- 47 MacNeil B., Hoffmann-Goetz L., Kendall A.: Lymphocyte proliferation responses after exercise in men: fitness, intensity and duration effects. *J. Appl. Physiol.* 70: 179–185, 1991.
- 48 Markowitz S., Morabia A., Garibaldi K., Wynder E.: Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: A case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 21: 1057–1062, 1992.
- 49 McCarthy D.A., Perry J.D., Melson R.D., Dale M.M.: Leucocytosis induced by exercise. *Br. Med. J.* 295: 636, 1987.
- 50 McCarthy D.A., Dale M.M.: The leucocytosis of exercise. *Sports Med.* 6: 333–363, 1988.
- 51 Milone S.: Fatigue, effect of prolonged fatigue in rat on development of sarcoma. *Giornale Accademia Medicina di torino* 91: 231–237, 1928.
- 52 Mitchell J.B., Paquet A.J., Pizza F.X., Starling R.D., Holtz R.W., Grandjean P.W.: The effect of moderate aerobic training on lymphocyte proliferation. *Int. J. Sports Med.* 17: 384–389, 1996.
- 53 Müns G., Singer P., Wolf F., Rubinstein I.: Impaired nasal mucociliary clearance in long-distance runners. *Int. J. Sports Med.* 16: 209–213, 1995.
- 54 Müns G., Rubinstein I., Singer P.: Neutrophil chemotactic activity is increased in nasal secretions of long-distance runners. *Int. J. Sports Med.* 17: 56–59, 1996.
- 55 Nieman D.C., Berk L.S., Simpson Westerberg M., Arabatzis K., Youngberg S., Tan S.A., Lee J.W., Eby W.C.: Effects of long-endurance running on immune system parameters and lymphocyte function in experienced marathoners. *Int. J. Sports Med.* 10: 317–323, 1989.
- 56 Nieman D.C., Johanssen L.M., Lee J.W., Arabatzis K.: Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 30: 316–328, 1990.
- 57 Nieman D.C., Nehlsen-Cannarella S.L., Markoff P.A., Balk-Lamberton A.J., Yang H., Chritton D.B.W., Lee J.W., Arabatzis K.: The effect of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int. J. Sports Med.* 11: 467–473, 1990.
- 58 Nieman D.C., Nehlsen-Cannarella S.L.: Exercise and infection. In: Watson, R.R. and Eisinger, M. (eds). *Exercise and Disease.* Boca Raton, Florida, CRC Press, 1992.
- 59 Nieman D.C., Miller A.R., Henson D.A., Warren B.J., Davis J.M., Butterworth D.E., Nehlsen-Cannarella S.L.: Effects of high- vs. moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 1126–1134, 1993.
- 60 Nieman D.C., Henson D.A., Gusewitch G., Warren B.J., Dotson R.C., Butterworth D.E., Nehlsen-Cannarella S.L.: Physical activity and immune function in elderly women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 823–831, 1993.
- 61 Nieman D.C.: Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 128–139, 1994.
- 62 Nieman D.C., Buckley K.S., Warren B.J., Suttles J., Ahle J.C., Si-mandle S., Fagoaga O.R., Nehlsen-Cannarella S.L.: Immune func-

- tion in marathon runners versus sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27: 986–992, 1995.
- 63 Nieman D.C., Cook V.D., Henson D.A., Suttles J., Rejeski W.J., Ribisl P.M., Fagoaga O.R., Nehlsen-Cannarella S.L.: Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int. J. Sports Med.* 16: 334–337, 1995.
 - 64 Nieman D.C., Pedersen B.K.: Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* 27: 73–80, 1999.
 - 65 Niess A.M., Hartmann A.: DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. *Int. J. Sports Med.* 17: 397–403, 1996.
 - 66 Niess A.M., Fehrenbach E., Veihelmann S., Passeur F., Roecker K., Northoff H., Dickhuth H.H.: Belastungsinduzierte DNA-Effekte und Hämoxxygenase-Expression in Leukozyten. *Dtsch. Z. Sportmed.* 49:103–106, 1998
 - 67 Oliveria S.A., Christos P.J.: The epidemiology of physical activity and cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 29: 79–90, 1997.
 - 68 Oshida Y., Yamanouchi K., Hayamizu S.: Effect of acute physical exercise on lymphocyte subpopulations in trained and untrained subjects. *Int. J. Sports Med.* 9:137–140, 1988.
 - 69 Paffenbarger R.S., Hyde R.T., Wing A.L.: Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 312–317, 1987.
 - 70 Pariza M.W., Boutwell R.K.: Historical perspective: calories and energy expenditure in carcinogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 151–156, 1987.
 - 71 Pedersen B.K., Tvede N., Hansen F.R., Andersen V., Bendix T., Bendixen K., Galbo H., Haahr P.M., Klarlund K., Sylvest J., Thomsen B.S., Halkjaer-Kristensen J.: Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand. J. Immunol.* 27: 673–678, 1988.
 - 72 Pedersen B.K., Tvede N., Christensen L.D.: Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int. J. Sports Med.* 10: 129–131, 1989.
 - 73 Persky V., Dyer A.R., Leonas J., Stamler J., Berkson D.M., Lindberg H.A., Paul O., Shekelle R.B., Lepper M.H., Schoenberger J.A.: Heart rate: a risk factor for cancer? *Am. J. Epidemiol.* 114: 477–487, 1981.
 - 74 Peters R.K., Garabrant D.H., Yu M.C., Mack T.M.: A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res.* 49: 5459–5468, 1989.
 - 75 Peters E.M., Campbell A., Pawley L.: Vitamin A supplementation fails to increase resistance to upper respiratory tract infection in athletes. *S. Afr. J. Sports Med.* 7: 3–7, 1992.
 - 76 Peters E.M., Goetzsche J.M., Joseph L.E., Noakes T.D.: Vitamin C as effective as combinations of anti-oxidant nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infection in ultramarathon runners. *S. Afr. J. Sports Med.* 3: 23–27, 1996.
 - 77 Peters C., Mucha C., Michna H., Lötzerich H.: Vergleichende Untersuchung zum Immunstatus trainierter und untrainierter Junioren und Senioren. *Dtsch. Z. Sportmed.* 49: 111–114, 1998.
 - 78 Pfuhrer S., Hartmann A., Dennog C., Speit G., Wolf H.U.: DANN-Schäden in Leukozyten nach einem Triathlonwettkampf über die olympische Distanz. *Dtsch. Z. Sportmed.* 49: 115–117, 1998.
 - 79 Pizza F.X., Mitchell J.B., Davis B.H., Starling R.D., Holtz R.W., Bigelow N.: Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27: 363–370, 1995.
 - 80 Pober J.S., Cotran R.S.: Cytokines and endothelial biology. *Physiol. Rev.* 70: 427–451, 1990.
 - 81 Pyne D.B.: Regulation of neutrophil function during exercise. *Int. J. Sports Med.* 17: 245–258, 1994.
 - 82 Rhind S., Shek P.N., Shinkai S., Shepard R.J.: Effects of moderate endurance exercise and training on in vitro lymphocyte proliferation, interleukin-2 production, and IL-2 receptor expression. *Eur. J. Appl. Physiol.* 75: 348–360, 1996.
 - 83 Ricken K.H., Kindermann W.: Der Immunstatus des Leistungssportlers – Ursachen der Infektanfälligkeit. *Dtsch. Z. Sportmed.* 37: 38–42, 1986.
 - 84 Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Thieme, Stuttgart, New York, 1995.
 - 85 Rook A.: An investigation into the longevity of Cambridge sportsmen. *Br. Med. J.* 1: 773–777, 1954.
 - 86 Schultz G.: Experimentelle Untersuchung über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. *Dtsch. Archiv. Klein. Med.* 51: 234–281, 1893.
 - 87 Severson R.K., Nomura A.M.Y., Grove J.S., Stemmermann G.N.: A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am. J. Epidemiol.* 130: 522–529, 1989.
 - 88 Shek P.N., Sabiston B.H., Vidal D., Paucod J.C.: Immunological changes induced by exhaustive endurance exercise in conditioned athletes. *Proc. Int. Congr. Immunol.* 8: 706, 1992.
 - 89 Shephard R.J.: Physical activity and the healthy mind. *Can. Med. Assoc. J.* 128: 525–530, 1983.
 - 90 Shephard R.J., Verde T.J., Thomas G., Shek P.: Physical activity and the immune system. *Can. J. Sports Sci.* 16: 163–185, 1991.
 - 91 Shephard R.J.: Exercise in the prevention and treatment of cancer: an up-date. *Sports Med.* 15:258–280, 1993
 - 92 Shephard R.J., Shek P.N.: Potential impact of physical activity and sport on the immune system: a brief review. *Br. J. Sports Med.* 28: 247–255, 1994.
 - 93 Shephard R.J., Rhind S., Shek P.N.: Exercise and the immune system. Natural killer cells, interleukins and related responses. *Sports Med.* 18: 340–369, 1994.
 - 94 Shephard R.J., Kavanagh T., Mertens D.J.: Personal health benefits of masters athletics competition. *Br. J. Sports Med.* 29: 35–40, 1995.
 - 95 Shinkai S., Shore S., Shek P.N., Shephard R.J.: Acute exercise and immune function change. I. Relationship between lymphocyte activity and subset. *Int. J. Sports Med.* 13: 452–461, 1993.
 - 96 Sivertsen I., Dahlstrom A.W.: The relation of muscular activity to carcinoma. *J. Cancer Res.* 6: 365–378, 1922.
 - 97 Sivertsen I., Hastings W.H.: A preliminary report on the influence of food and function on the incidence of mammary gland tumor in a stock albino mice. *Minnesota Med.* 21: 873–875, 1938.
 - 98 Sternfeld B.: Cancer and the protective effect of physical activity: The epidemiological evidence. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24: 1195–1209, 1992.
 - 99 Tannenbaum A.: The genesis and growth of tumors. II. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res.* 2: 460–467, 1942.
 - 100 Taylor H.L., Klepetar E., Keys A., Parlin W., Blackburn H., Puchner T.: Death rates among physically active and sedentary employees of the railroad industry. *Am. J. Public Health* 52: 1697–1707, 1962.
 - 101 Thompson H.J., Westerlind K.C., Snedden J., Briggs S., Singh M.: Exercise intensity dependent inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in female F-344 rats. *Carcinogenesis* 16: 1783–1786, 1995.
 - 102 Tomasi T.B., Trudeau F.B., Czerwinski D., Erredge S.: Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J. Clin. Immunol.* 2: 173–178, 1982.
 - 103 Vena J.E., Graham S., Zielezny M., Brasure J., Swanson M.K.: Occupational exercise and risk of cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 318–327, 1987.
 - 104 Weidner T.G.: Literature review: Upper respiratory illness and sport and exercise. *Int. J. Sports Med.* 15: 1–9, 1994.
 - 105 Welsch M.A., Cohen L.A., Welsch C.W.: Inhibition of growth of human breast carcinoma xenografts by energy expenditure via voluntary exercise in athymic mice fed a high-fat diet. *Nutrition Cancer* 23: 309–318, 1995.
 - 106 Whicher J.T., Evans S.W.: Cytokines and disease. *Clin. Chem.* 36: 1269–1281, 1990.
 - 107 Whittall K.S., Parkhouse W.S.: Exercise during adolescence and its effects on mammary gland development, proliferation, and nitrosomethylurea (NMU) induced tumorigenesis in rats. *Breast Cancer Res. Treatment* 37: 21–27, 1996.
 - 108 Whittemore A.S., Paffenbarger R.S., Anderson K., Lee J.E.: Early precursors of sitespecific cancers in college men and women. *J. Natl. Cancer Inst.* 74: 43–51, 1985.
 - 109 Woods J.A., Davis J.M.: Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 147–156, 1994.
 - 110 Zheng W., Shu X.O., McLaughlin J.K., Chow W.H., Gao Y.T., Blot W.J.: Occupational physical activity and the incidence of cancer of the breast, corpus uteri, and ovary in Shanghai. *Cancer* 71: 3620–3624, 1993.