

Aus dem Institut für Sport- und Präventivmedizin
Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Meyer

Impfen im Leistungssport: Abhängigkeit des Impferfolges und der Nebenwirkungsrate vom Impfzeitpunkt nach der letzten Trainingseinheit

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Clemens Ziller

geboren am 10.11.1990 in Pfaffenhofen a. d. Ilm

*Meinen liebevollen Eltern Frau Edith Ziller M.A. und
Herrn Dr. med. dent. Josef Ziller gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassungen	8
1.1. Deutsch.....	8
1.2. Englisch.....	10
2. Einleitung	12
2.1. Physiologische Grundlagen	12
2.1.1. Die „open window“-Theorie.....	12
2.1.2. Die „j-shaped-curve“-Theorie.....	14
2.2. Impfungen im Leistungssport	15
2.2.1. Bestehende Impfempfehlungen.....	15
2.2.2. Nutzen-Risikoverhältnis von Impfungen für Athleten.....	16
2.2.3. Impfreaktionen.....	17
2.2.4. Zeitpunkt der Impfung	19
2.3. Indikationen der jeweiligen Impfungen	20
2.3.1. Spezielle Impfindikationen bei Sportlern	20
2.3.2. Überblick über die Impfempfehlungen	22
2.4. Besonderheiten der Influenzaimpfung	23
2.4.1. Epidemiologie und Klinik der Influenza	23
2.4.2. Indikationen für die Impfung.....	24
2.4.3. Impfstoffe und Applikationsverfahren	25
2.4.4. Häufige Nebenwirkungen und Methoden zur Reduktion	28
2.4.5. Influenzaimpfrate bei Sportlern	30
2.5. Einflüsse körperlicher Aktivität auf Impfungen.....	31
2.5.1. Effekte auf den Impferfolg	31
2.5.2. Effekte auf das Nebenwirkungsprofil	33
2.6. Studienziel und Hypothesen.....	34
3. Material und Methoden.....	35
3.1. Studiendesign	35
3.2. Probanden und Probandenrekrutierung.....	37
3.3. Testdurchführung	40
3.3.1. Standardisierung	40
3.3.2. Zeitpunkte der Impfungen und Nachkontrollen.....	40
3.3.3. Probenmaterial und Erfassungsbögen	41
3.3.4. Studienablauf	43
3.4. Messmethodik	45
3.4.1. Anthropometrische Daten.....	45
3.4.2. Routine Laborparameter	45
3.4.3. Immunologische laboranalytische Methoden.....	46
3.5. Statistische Analysen	51
4. Ergebnisse	53
4.1. Immunologische Auswertung.....	53
4.1.1. Blutbildveränderungen	53
4.1.2. CD4 ⁺ -T-Zell-Frequenzen.....	55
4.1.3. Antikörpertiter	58
4.1.4. Neutralisationstests	62

4.2. Nebenwirkungen	66
4.2.1. Lokale Reaktionen	66
4.2.2. Allgemeine Reaktionen	68
4.2.3. Besonderheiten im Trainingsablauf	70
5. Diskussion.....	72
5.1. Ergebnisbewertung.....	72
5.1.1. Abhängigkeit des Impferfolges vom Impfzeitpunkt	72
5.1.2. Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Impfzeitpunkt	75
5.2. Methodenkritik.....	77
5.2.1. Timing der Impfung und der Blutentnahmen.....	77
5.2.2. Einschlusskriterien der Probanden und Probandenzahlen	78
5.2.3. Verständlichkeit und Zuverlässigkeit der Nebenwirkungserhebung	79
5.2.4. Probentransport.....	80
5.3. Schlussfolgerung	81
Literaturverzeichnis.....	82
Anhang.....	94
Danksagung/ Publikation	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „open window“-Theorie.....	13
Abbildung 2: „j-shaped-curve“-Theorie.....	14
Abbildung 3: Studienverlauf	44
Abbildung 4: Lymphozytenverlauf	54
Abbildung 5: Leukozytenverlauf	54
Abbildung 6: Verlauf der Influenza-reaktiven-CD4 ⁺ -T-Lymphozyten	56
Abbildung 7: Verlauf der SEB-reaktiven-CD4 ⁺ -T-Lymphozyten	57
Abbildung 8: Verlauf des IgG-Levels	59
Abbildung 9: Verlauf der IgM-Ratio.....	60
Abbildung 10: Verlauf der IgA-Ratio	61
Abbildung 11: Titerverlauf des H1N1-Stammes.....	63
Abbildung 12: Titerverlauf des H3N2-Stammes.....	64
Abbildung 13: Titerverlauf des Brisbane-Stammes	64
Abbildung 14: Titerverlauf des Phuket-Stammes	65
Abbildung 15: Schmerzintensität.....	66
Abbildung 16: Größe und Dauer der Rötung.....	67
Abbildung 17: Größe und Dauer der Schwellung	67
Abbildung 18: Maximale Muskelschmerzintensität.....	68
Abbildung 19: Muskelschmerzintensität über sieben Tage	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Impfempfehlungen	22
Tabelle 2: Sportart und Kaderstatus	38
Tabelle 3: Anthropometrische Daten	39
Tabelle 4: T-Zell-Oberflächenfärbung.....	46
Tabelle 5: B-Zell-Oberflächenfärbung	47
Tabelle 6: 1. Färbung der Stimulation	48
Tabelle 7: 2. Färbung der Stimulation	48
Tabelle 8: Influenza-reaktive-CD4 ⁺ -T-Lymphozyten	55
Tabelle 9: IgG-Level.....	58
Tabelle 10: IgM-Ratio.....	59
Tabelle 11: IgA-Ratio	61
Tabelle 12: Neutralisationstiter	62
Tabelle 13: Gruppenvergleich der Neutralisationstiter.....	62
Tabelle 14: Art anderer Allgemeinreaktionen.....	70
Tabelle 15: Trainingsausfälle	71

Abkürzungsverzeichnis

STIKO	Ständige Impfkommission des RKI
RKI	Robert-Koch-Institut
HAV/HBV/HCV	Hepatitis A/B/C Virus
HbsAG	Hepatitis B surface Antigen
ZNS	Zentralnervensystem
JE	Japan-B-Enzephalitis
HPV	Humanes Papillomavirus
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
HA	Hämagglutinin
NA	Neuraminidase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
WHO	World Health Organisation
CD	Cluster of Differentiation
OSP	Olympiastützpunkt
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
CRP	C-reaktives Protein
i.m.	intramuskulär
BE	Blutentnahme
MCV	Mean Corpuscular Volume
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gamma-GT	γ -Glutamyltransferase
rpm	rounds per minute
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
PFA	Paraformaldehyd
PBS	Phosphate buffered saline
SEB	Staphylococcus aureus Enterotoxin B
Ig	Immunglobulin
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
PRÄ	Messzeitpunkt vor der Impfung
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
IE/L	Internationale Einheiten pro Liter
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMEM	Eagle´s Minimum Essential Medium
FFU	Focus forming unit
MDCK	Mardin-Darby canine kidney
RDE	Receptor destroying enzyme
RE/ml	Relative Einheiten pro Milliliter

1. Zusammenfassungen

1.1. Deutsch

„Impfen im Leistungssport: Abhängigkeit des Impferfolges und der Nebenwirkungsrate vom Impfzeitpunkt nach der letzten Trainingseinheit“

Ziel dieser Studie war es, anhand eines adäquaten Leistungssportlerkollektivs den Einfluss eines vorangehenden Trainings auf eine Impfung zu dokumentieren. Das Augenmerk lag hier insbesondere auf der Induktion der Immunantwort und inwieweit diese im Rahmen des „open windows“ (Kakanis et al. 2010) reduziert sein könnte. Zudem wurde die Impfverträglichkeit charakterisiert, da ein vermehrtes Auftreten vor allem von lokalen Nebenwirkungen mit einer vorangehenden physischen Belastung assoziiert sein kann (Havas et al. 1997, Swartz et al. 2008).

Hierzu wurden 45 Leistungssportler randomisiert auf zwei Gruppen verteilt und innerhalb von zwei Stunden nach einer Trainingseinheit (n=24) oder nach einem Tag Pause (n=21) gegen Influenza immunisiert. Der Nachweis der Immunantwort erfolgte anhand zellulärer und humoraler Parameter, welche nach einer, zwei und 26 Wochen erhoben wurden. Neben der Quantifizierung und Charakterisierung Influenza-spezifischer-CD4⁺-T-Zellen über die Aktivierung und Zytokininduktion, wurden neutralisierende Antikörper gegen die Impfstämme sowie IgG-, IgM- und IgA-Antikörper gegen die Impfantigene bestimmt. Nebenwirkungen und Trainingseinschränkung wurden innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung anhand standardisierter Bögen erfasst.

In dieser Erhebung konnte keine verringerte Immunogenität in Abhängigkeit von physischer Betätigung festgestellt werden. Es zeigten sich für keinen der Parameter und zu keinem Zeitpunkt statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Anstiege der Influenza-spezifischen-CD4⁺-T-Zellen, der Neutralisationstiter, als auch der Antikörper waren innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Impfung in beiden Gruppen signifikant ($p<0,01$).

Sowohl im Hinblick auf die lokalen als auch auf die allgemeinen Nebenwirkungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Auch auf die Einschränkung der Trainingsleistung schien der Zeitpunkt der Impfung keinen Einfluss gehabt zu haben.

Eine Anpassung des leistungssportlich orientierten Trainings an den Zeitpunkt einer Impfung scheint im Hinblick auf diese Studie als nicht notwendig.

1.2. Englisch

„Vaccination in competitive sport: dependence of the vaccination success and the side effect rate from the time of vaccination after the last training session“

The aim of this study was to document the influence of a previous training on a vaccination by means of an adequate competitive sports collective. In particular, the focus was on the induction of the immune response and how much it could be reduced in the context of “open window” (Kakanis et al. 2010). In addition, the vaccination compatibility was characterized as an increased occurrence, especially of local side effects, maybe associated with a previous physical strain (Havas et al. 1997, Swartz et al. 2008).

For this purpose 45 competitive athletes were randomized into two groups and immunized against influenza within two hours after a training session (n=24) or after a one-day break (n=21). The detection of the immune response was based on cellular and humoral parameters, which were collected after one, two and 26 weeks. In addition to the quantification and characterization of influenza-specific-CD4⁺-T cells via activation and cytokine induction, neutralizing antibodies against the vaccine strains, as well as IgG, IgM and IgA antibodies against vaccine antigens were determined.

Adverse reactions and exercise limitations were recorded within two weeks after the vaccination by means of standardized arches.

In this survey, no reduction in immunogenicity depending on physical activity could be found. There were no statistically significant differences between the two groups for any of the parameters and at any time. Increases in influenza-specific-CD4⁺-T cells, neutralization titer and antibodies were significant in both groups within the first two weeks after vaccination ($p<0.01$).

There were no significant differences between the two groups in terms of both local and general adverse effects. Also on the limitation of the training performance the time of vaccination seemed to have had no influence.

An adaption of the performance-oriented training to the time of vaccination seems to be unnecessary in view of this study.

2. Einleitung

Neben der sportlichen Leistung selbst spielt die Gesundheit im Leistungssport eine große Rolle. Nur Sportler, die Ihre Gesundheit aufrechterhalten können, sind in der Lage, konstant zu trainieren und sich stetig zu bessern.

Neben allgemeingültigen prophylaktischen Maßnahmen wie Hygiene, sportgerechtem Lebensstil (ausreichend Schlaf, ausgewogene Ernährung) und der Expositionsprophylaxe sind Impfungen bei der Vermeidung von Infektionskrankheiten relevant (Gabriel 2004).

Hierbei sollte bedacht werden, dass nicht nur Sportler selbst immunisiert werden, sondern im Optimalfall auch Familienmitglieder, Trainer und Betreuer, um eine bestmögliche Herdenimmunität zu erreichen (Gärtner&Meyer 2014).

Nur wenn hierfür Verständnis vorliegt und die Unsicherheiten in Bezug zum Thema impfen beseitigt werden, lassen sich solche Vorhaben auch in die Realität umsetzen.

2.1. Physiologische Grundlagen

2.1.1. Die „open window“-Theorie

Die „open window“-Theorie geht davon aus, dass es ein Zeitfenster nach sportlicher Aktivität gibt, in welchem es zu einer kurzfristigen und vorübergehenden Abschwächung der Immunfunktion kommt. In diesem Zeitraum lassen die Immunparameter erhöhte Infektraten, insbesondere der oberen Atemwege, vermuten (Gabriel&Kindermann 1997, Kakanis et al. 2010). Physiologisch lässt sich dies in eine Sofortreaktion und eine verzögerte Reaktion einteilen. Die Sofortreaktion setzt bereits wenige Minuten nach dem Beginn einer Belastung ein. Nach dem Anstieg der Neutrophilen, Lymphozyten und natürlichen Killerzellen fallen diese nach Belastungsende rasch wieder ab. Natürliche Killerzellen und Lymphozyten erreichen meist innerhalb 30 Minuten wieder ihre Ausgangswerte. Im Rahmen der verzögerten Immunreaktion werden innerhalb von vier bis acht Stunden nach Belastungsende erniedrigte

Zellkonzentrationen an natürlichen Killerzellen und Lymphozyten gemessen, wohingegen die Leukozytose in diesem Zeitraum durch einen Anstieg der Neutrophilen bedingt ist. Ursache dieser Neutrophilie ist die stressbedingte Cortisolausschüttung (Gabriel & Kindermann 1997, Scharhag et al. 2002).

Vor allem die Zahl der natürlichen Killerzellen scheint hier deutlich herabgesetzt und niedriger als der Vorbelastungswert zu sein, aber auch eine verringerte Funktion neutrophiler Granulozyten wurde festgestellt (Pedersen&Ullum 1994, Niemann 2007, Kakanis et al. 2010) Der Zeitraum, in dem sich Bakterien und Viren leichter im Körper ausbreiten können, beträgt abhängig von den Messwerten zirka zwischen drei und 72 Stunden (Niemann&Pedersen 1999). In diesem Kontext werden zahlreiche Mechanismen diskutiert, die hierbei eine Rolle spielen. Unter anderem scheinen Stress-Hormone, Zytokine, der Wechsel der Körpertemperatur als auch Dehydratation einen Einfluss auf die Immunfunktion zu nehmen (Niemann 2007).

Inwieweit auf Einzelzellebene tatsächlich eine Funktionsbeeinträchtigung vorliegt ist nicht abschließend geklärt (Gabriel & Kindermann 1997) und auch ein experimenteller Nachweis einer erhöhten Akquisition von Infekten während des „open windows“ ist noch fällig.

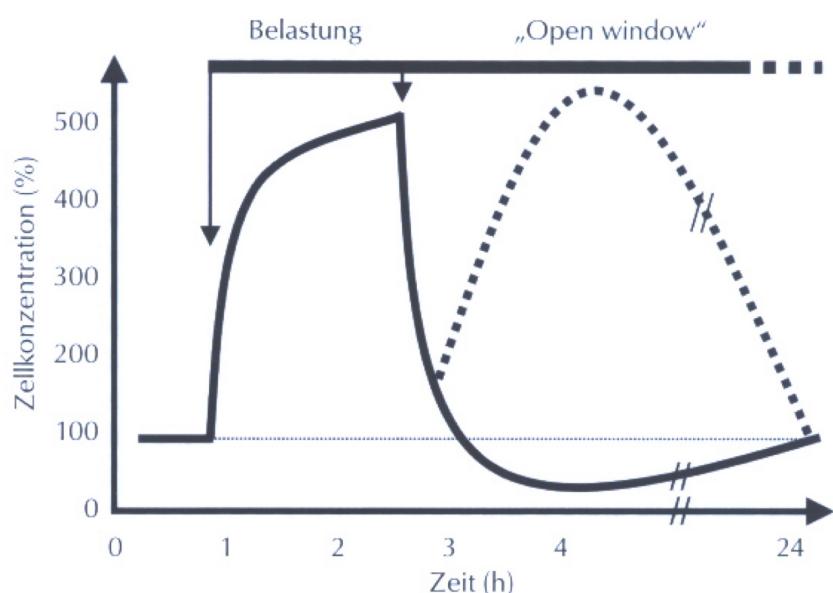


Abbildung 1: Modellhafte Darstellung des „open window“. Biphasige belastungsinduzierte Leukozytose mit anschließender Lymphozytopenie und Neutrophilie (gestrichelte Linie) (aus Gabiel 2004).

2.1.2. Die „j-shaped-curve“-Theorie

Die Unterschiede der langfristigen Infektanfälligkeit versucht die „j-shaped-curve“ zu beschreiben (Niemann et al. 1990). Hierbei ergaben epidemiologische Studien, dass Leistungssportler scheinbar die höchste Anfälligkeit gegenüber Infektionen der oberen Atemwege haben (Niemann 1994, Baum&Liesen 1997). Niedriger ist sie bei Personen, die keinen Sport betreiben und am niedrigsten bei all denen, die sich mäßig sportlich betätigen (Niemann et al. 1990, Niemann 1994). Es stellt sich also so dar, als gäbe es eine Minderfunktion des Immunsystems bei Athleten. Die Ursache hierfür könnte in dem häufigen Ausüben eines sehr anspruchsvollen körperlichen Trainings mit der darauffolgenden supprimierten Funktion der NK-Zellen liegen, wohingegen moderate regelmäßige sportliche Betätigung einen stimulierenden Effekt auf das Immunsystem zu haben scheint (Niemann et al. 1990, Pedersen&Ullum 1994).

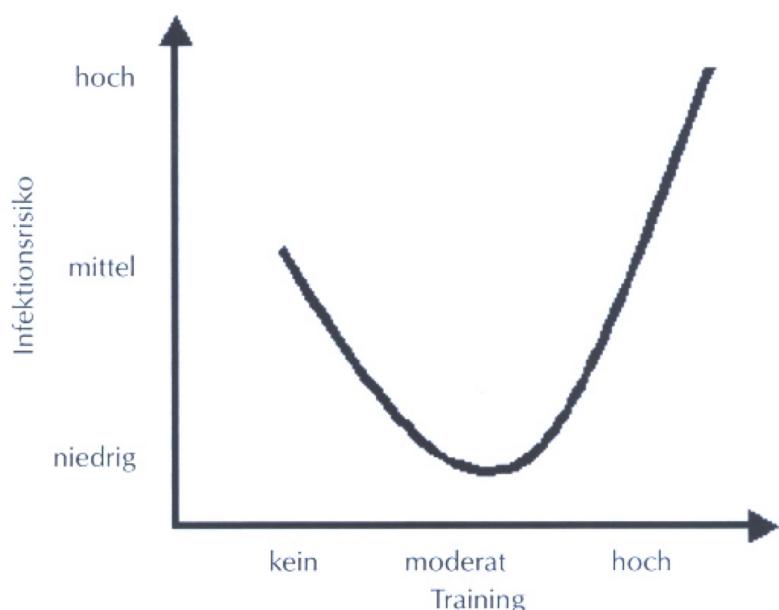


Abbildung 2: Graphische Darstellung der „j-shaped-curve“ modifiziert nach Niemann 1994 (aus Gabriel 2004).

2.2. Impfungen im Leistungssport

2.2.1. Bestehende Impfempfehlungen

In der Regel werden die Empfehlungen der „Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut“ (STIKO) als Grundlage für die Impfempfehlungen verwendet. Diese gelten jedoch für die Allgemeinbevölkerung und haben unter anderem auch ökonomische Interessen im Blick. Es ist also möglich, dass Impfungen, die durchaus sinnvoll für ein Individuum sein könnten, von der STIKO nicht empfohlen werden, da der Nutzen auf die Gesamtgesellschaft bezogen in keinem Verhältnis zu der finanziellen Belastung für das Gesundheitswesen steht. Bei der Frage, ob und wie ein Sportler geimpft werden sollte, sollten diese Interessen nicht im Vordergrund stehen (Black 2013).

Einerseits die intensive körperliche Belastung, die möglicherweise Auswirkungen auf die Immunfunktion hat, andererseits der Alltag der Sportler selbst, zu welchem häufiges Reisen ins Ausland und enger Kontakt mit Mannschaftskollegen oder Gegnern gehört, schränken die Anwendbarkeit universeller Impfpläne ein.

In diesem Zusammenhang besitzen manche Richtlinien, wie die STIKO, eine „Öffnungsklausel“, bei der neben den empfohlenen Impfungen zusätzliche Indikationen zur Impfung gegeben sind (Schmolz et al. 2016).

Unter den Mannschaftsärzten und Sportmedizinern selbst herrscht ebenfalls eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Impfschemata für die Athleten.

Forciert wird diese durch anekdotische Berichte über eine eingeschränkte Immunreaktion nach sportlicher Betätigung sowie die Vermutung, dass Impfnebenwirkungen im Zusammenhang mit physischer Belastung stärker ausfallen könnten.

Dies alles beeinflusst die Entscheidung, ob und zu welchem Zeitpunkt Impfungen durchgeführt werden sollten und zeigt die Notwendigkeit einer Anpassung der empfohlenen Impfpläne (Gärtner&Meyer 2014).

Es mangelt weiterhin an Forschung im Bereich der Impfpraktiken bei professionellen Sportlern. Dabei sollte man bedenken, dass man mit korrekt durchgeführten Impfungen ein starkes und langwirksames Mittel hat um Krankheiten zu vermeiden. Durch eine geringere Zahl krankheitsbedingter

Ausfälle können sportliche Leistungen gesteigert werden und zudem geht man mit positivem Beispiel für die gesamte Bevölkerung voran (Signorelli et al. 2016). Dies ist gerade in einer Zeit relevant in der das Vertrauen in Impfungen und die Impfbereitschaft immer weiter sinken (Kata 2010, Odone et al. 2015).

2.2.2. Nutzen-Risikoverhältnis von Impfungen für Athleten

Sportler, die intensive Trainingseinheiten absolvieren, könnten wohl ein höheres Erkrankungsrisiko als vergleichbare Personen haben, die nur moderat oder gar keinen Sport betreiben (Pyne&Gleeson 1998). Nichtsdestotrotz werden sie in den STIKO Empfehlungen nicht als gesonderte Risikogruppe geführt. Zudem ist zu bedenken, dass bereits milde Erkrankungen bei Athleten deutlich größere Auswirkungen haben können als in der Normalbevölkerung. Diese scheinbar trivialen Infektionen können dazu führen, dass sich ein Sportler in seinem Wohlbefinden oder dem Gefühl perfekt vorbreitet zu sein beeinträchtigt fühlt oder es krankheitsbedingt sogar zu Wettkampf- und Trainingsausfällen kommt. Auch Trainer neigen dazu, Sportler, die sie aufgrund einer trivialen Infektion als krank einschätzen, nicht in Wettkämpfen einzusetzen. Neben den teilweise langandauernden Krankheitsperioden kann auch die Rekonvaleszenz nach einer Krankheit zu einer reduzierten Leistung oder sogar weiteren Ausfällen führen (Gärtner&Meyer 2014).

Ein weiteres Problem ist, dass bei einer fehlenden „Herdenimmunität“ innerhalb einer Mannschaft oder Trainingsgruppe bereits besiegt geglaubte Erkrankungen jederzeit wieder auftreten können (Furian&Gärtner 2014).

Auch scheint die Rate an schweren Komplikationen, die durch Krankheiten mit eigentlich mildem Verlauf ausgelöst werden können, bei Sportlern erhöht (Gärtner&Meyer 2014). Ein Beispiel hierfür wäre die Myokarditis. Obwohl dies hauptsächlich in Tierversuchen nachgewiesen wurde, scheint es auch auf den Menschen übertragbar zu sein. Es zeigte sich, dass nach körperlicher Belastung die Schwere der akuten Phase inklusive Virusreplikation, Nekrose und Letalität gesteigert waren (Gatmaitan et al. 1970, Illbäck et al. 1989).

Ein weiterer Aspekt in dem sich die Athleten von Nicht-Sportlern unterscheiden ist das Erregerspektrum. Aufgrund der Tatsache, dass im Rahmen von

Wettkämpfen häufig Reisen ins Ausland unternommen werden, sind die Sportler zusätzlich Erregern ausgesetzt, die in ihrem Heimatland nicht endemisch sind. Auch der Kontakt zu fremden Sportlern und deren Keimspektrum stellt eine Herausforderung an das Immunsystem dar. Der Kontakt gilt vor allem dann als riskant, wenn der Abstand von einer Armeslänge unterschritten wird. (Gärtner&Meyer 2014). Hierbei spielen vor allem Atemwegsinfektionen eine große Rolle, während für durch Blut übertragbare Krankheiten ein deutlich geringeres Risiko vorzuliegen scheint (Kordi&Wallace 2004).

Zu guter Letzt sollten auch die Inkubationszeiten nicht aus den Augen verloren werden. Sportler, die Kontakt zu Infizierten hatten, können den Erreger schon übertragen, obwohl sie klinisch gesund sind. In Anbetracht dieser Tatsache ist auch ein Ausschluss aus dem Training oder dem Wettkampf denkbar, wenn die Gefahr einer Übertragung besteht.

2.2.3. Impfreaktionen

Nebenwirkungen sind bei Leistungssportlern von deutlich größerer Relevanz als für die Grundgesamtheit der Menschen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage lässt sich feststellen, dass hierbei größtenteils nur Impfreaktionen beachtet werden müssen, die kurz nach der Vakzination auftreten (Gärtner&Meyer 2014). Hierzu zählen lokale Reaktionen, also solche die gehäuft innerhalb von sechs bis 72 Stunden nach der Impfung auftreten (Vilella et al. 2000). Abhängig vom Applikationsweg können dies nach intranasaler Anwendung eine laufende Nase oder ein rauer Hals sein. Nach intradermaler Applikation treten vor allem Juckreiz, Angioödeme, Erytheme und Schwellungen auf. Diese meist unmittelbar nach der Impfung auftretenden Reaktionen sind IgE-vermittelt und bergen, bei einer erneuten Gabe desselben Impfstoffes, die Gefahr schwerer anaphylaktischer Reaktionen (Wood 2013). Juckende subkutane Granulome hingegen sind vor allem mit aluminiumgebundenen Impfstoffen assoziiert (Lidholm et al. 2013).

Verzögerte Reaktionen hingegen können Stunden bis Tage nach der Impfung auftreten und entsprechen Hypersensitivitätsreaktionen auf den Wirkstoff.

Diese umfassen Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerz und Lymphknotenschwellungen (Wood 2013). Diese Allgemeinreaktionen sind sowohl für Sportler als auch für Nicht-Sportler von Relevanz.

Zu guter Letzt können auch Impfstoff-spezifische Reaktionen auftreten. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich die abgeschwächten Viren und Bakterien im Körper vermehren und somit Symptome verursachen können, die denen der Krankheit ähneln, vor der die Impfung schützen soll (Gärtner&Meyer 2014).

Sollte es zu Nebenwirkungen kommen, so ist im Falle von leichten Impfreaktionen keine Sportpause nötig. Bei schweren Impfreaktionen oder bei Verschlechterung der Symptomatik hingegen ist sowohl eine symptomatische Therapie als auch eine vorübergehende Einstellung der körperlichen Aktivität indiziert (Furian&Gärtner 2014). Bei Nichtbeachtung kann dies neben einer Mitbeteiligung innerer Organe (v.a. des Herzens) zu einem Übertrainingssyndrom führen, aus welchem eine wochen- bis monatelange Leistungseinschränkung resultieren kann (Gabriel 2004).

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass die Datenlage im Hinblick auf körperliche Aktivität und Prävention im Sinne von Impfungen noch nicht ausreichend geklärt ist (Furian&Rolirad 2009).

2.2.4. Zeitpunkt der Impfung

Der Zeitpunkt einer Impfung sollte sorgfältig gewählt werden. Zwar legten Studien dar, dass innerhalb von zwei Stunden nach sportlicher Betätigung eine verringerte Immunzellenzahl und –funktion vorzuliegen scheint (Kakanis et al. 2010), eine verringerte Zell-vermittelte Immunität konnte jedoch nicht festgestellt werden (Campbell et al. 2010). Bei manchen Personen scheint körperliche Aktivität sogar als Adjuvans auf die Immuninduktion wirken zu können (Shi&Rock 2002, Edwards et al. 2007).

Auch gibt es keine generellen Bedenken, Impfungen in Phasen erhöhter Belastung, sei sie physischer oder psychischer Natur, durchzuführen, jedoch sind Nebenwirkungen hiernach immer möglich. Um weder Leistungseinbrüche noch Ausfälle zu riskieren sind Impfungen insbesondere vor Wettkämpfen und der Vorbereitung darauf zu vermeiden (Furian&Gärtner 2014). Die Impfung sollte deshalb nach Möglichkeit in einer trainingsfreien Zeit während der Winter- oder Sommerpausen appliziert werden, um die Auswirkung der Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Prinzipiell ist auch eine Applikation direkt nach einem Wettkampf denkbar, um einen möglichst langen Zeitraum bis zum nächsten zu gewährleisten (Furian 2000).

2.3. Indikationen der jeweiligen Impfungen

2.3.1. Spezielle Impfindikationen bei Sportlern

Prinzipiell gelten für Leistungssportler grundsätzlich die gleichen Impfrichtlinien wie für die Allgemeinbevölkerung. Dennoch sollten speziell bei bestimmten Sportarten und unter bestimmten Umständen einige Besonderheiten bedacht werden.

So ist es gerade bei Sportarten wie Rugby, Fußball und Outdoor-Sportarten, bei denen es häufig zu Verletzungen und Verunreinigungen der Haut kommt, wichtig, auf einen gültigen Impfschutz gegen Tetanus zu achten (Gärtner&Meyer 2014). Ebenso sollten alle Athleten, wie auch die Allgemeinbevölkerung, gegen Masern immunisiert werden. Das Masernvirus wird aufgrund seiner hohen Kontagiösität extrem schnell und bereits bei kurzem Kontakt von einem auf ein anderes Individuum übertragen, weshalb gerade Sportveranstaltungen aufgrund der großen Menschenmenge und dem engen Kontakt der Personen untereinander prädestiniert für einen Masernausbruch sind (Caseris et al. 2014). Größere Masernausbrüche werden in der Literatur immer wieder beschrieben (Takla et al. 2014). Beispiele hierfür wären im Bereich des Fußballs die Weltmeisterschaften in Deutschland 2006 und Südafrika 2010 sowie die Europameisterschaft in der Schweiz und Österreich 2008. Der Krankheitsverlauf ist oftmals sehr schwer und häufig kommt es zu schwerwiegenden Komplikationen wie einer Hepatitis, Enzephalitis oder Pneumonie (Caseris et al. 2014).

Neben den Standardimpfungen sind für Leistungssportler weitere Impfungen empfehlenswert:

Da gerade Trainingslager oft in Regionen mit moderatem Klima und schlechteren hygienischen Bedingungen stattfinden (Gärtner&Meyer 2014), spielt die Prophylaxe der Hepatitis A eine entscheidende Rolle. Zwar wird die Hepatitis-A-Vakzination in Deutschland für Erwachsene nicht generell empfohlen (STIKO 2017), aber eine akute Hepatitis kann einen Ausfall von mehreren Monaten verursachen. Zudem ist eine alleinige Expositionsprophylaxe der fäkal-oral übertragenen Krankheit schwierig (Martin&Lemon 2006).

Ebenso wie bei der HAV-Impfung wird auch die Hepatitis B-Impfung von der STIKO nicht generell empfohlen (STIKO 2017). Da die Hepatitis B zu den durch Blut und Körperflüssigkeiten übertragenen Krankheiten gehört, ist eine Impfung vor allem bei Kontaktssportarten sinnvoll. Aufgrund der hohen Virulenz reichen bereits wenige Milliliter eines infektiösen Agens aus um, sich zu infizieren (Guterrez&Decker 2010). Es wird sogar vermutet, dass das Trinken aus dem gleichen Behälter ausreicht um aufgrund kleiner Blutungen in und um den Mund das Virus zu übertragen (Kordi&Wallace 2004). Die Prävalenz ist vor allem in Afrika, Südostasien und Südamerika sehr hoch, weshalb man aufgrund häufiger Aufenthalte im Rahmen von Wettkämpfen und Trainingslagern von einem erhöhten Infektionsrisiko ausgehen muss (Furian&Rolirad 2009).

Für die Impfung empfiehlt sich ein Impfstoff mit einem hohen Gehalt an HbsAg ($20\mu\text{g}$) und eventuell eine Titerkontrolle nach 4 Wochen (Gärtner&Meyer 2014). Bei Non-Respondern kann die Gabe eines adjuvantierten Impfstoffes deutlich effektiver sein und die gewünschte Immunantwort bewirken (Hoebe et al. 2012). Für alle Athleten, die in der freien Natur trainieren (z. B. Läufe im Wald absolvieren), ist zudem eine Impfung gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) sinnvoll. Diese ist vor allem in Nord-, Mittel-, und Osteuropa, aber auch in Teilen Asiens endemisch. Übertragen wird sie durch Zeckenbisse. Nach dreimaliger Grundimmunisierung sollte alle 3 drei Jahre eine Auffrischungssimpfung erfolgen (RKI 2012).

Auf die Influenzaimpfung wird aufgrund der besonderen Relevanz für diese Arbeit in einem gesonderten Kapitel eingegangen.

2.3.2. Überblick über die Impfempfehlungen

Für alle Athleten	Aufgrund geographischer Gegebenheiten	Aufgrund körperlicher Gegebenheiten	Umstrittenes Nutzen-Risikoverhältnis	Irrelevant für Athleten
Tetanus/Diphtherie (Td)	Viruserenzephalitiden (z. B. FSME)	Hämophilus influenzae B (HiB)	Papillomavirus (HPV)	Tuberkulose (BCG)
Pertussis (aP)	Gelbfieber	Pneumokokken	Röteln (R)	Rabies
Influenza	Japan-B-Enzephalitis	-	-	Herpes Zoster
Hepatitis A (HAV)	Poliomyelitis (P)	-	-	Cholera
Hepatitis B (HBV)	Typhus	-		
Masern (M)	bakterielle Meningitis	-	-	-
Mumps (M)	-	-	-	-
Varizellen (V)	-	-	-	-

Tabelle 1: Überblick über die verfügbaren Impfungen und Unterteilung anhand ihrer Relevanz für Athleten (Gärtner&Meyer 2014).

2.4. Besonderheiten der Influenzaimpfung

2.4.1. Epidemiologie und Klinik der Influenza

Das Influenzavirus ist ein hochkontagiöser Erreger aus der Gruppe der Orthomyxoviridae, von dem drei Serotypen (A, B und C) bekannt sind (Pöhlmann&Schmitt 2016). Zu den Symptomen der Influenza zählen unter anderem Fieber, Kopfschmerz, Gliederschmerzen, Husten sowie eine laufende Nase. Husten und Abgeschlagenheit können über Wochen persistieren. Es kann zu Komplikationen wie Otitis media, Pneumonie, Fieberkrämpfen, Reye-Syndrom oder Myokarditis kommen. Es gibt über 200 Viren, die eine Influenza oder eine der Influenza ähnlichen Erkrankung („Influenza-like-Illness“) hervorrufen können. Die Influenza A- und B-Viren, gegen welche sich der Impfstoff richtet, machen nur circa 10% der Gesamtheit dieser Viren aus (Demicheli et al. 2014). Zudem zeigen die Influenza A-Viren eine hohe genetische Variabilität. Einzelne Mutationen auf dem Genom, der sogenannte „Antigendrift“, sorgen dafür, dass die Immunität aus dem Vorjahr gegen das Virus möglicherweise keine Wirkung zeigt. Dies führt dann zu den jährlichen Grippewellen. Zudem können die Viren Genomsegmente austauschen, wodurch völlig neue antigene Eigenschaften auf eine für dieses Antigen naive Bevölkerung treffen. Dies bildet die Grundlage für den Ausbruch einer Pandemie. Werden im Rahmen dieses Genomaustausches Oberflächenproteine ausgetauscht, die für das Hämagglutinin (HA) oder die Neuraminidase (NA) kodieren, spricht man von einem Antigenshift. Bleiben HA- und NA-Subtyp erhalten, von einer intrassubtypischen Reassortierung (Pöhlmann&Schmitt 2016).

Jede Influenzasaison führt zu zahlreichen gesundheitsbedingten Ausfällen, einhergehend mit einer hohen Morbidität und Mortalität und somit auch einem enormen wirtschaftlichen Schaden für die Allgemeinbevölkerung. Jährlich sind circa 5-10% der weltweiten Population jeder Altersgruppe durch die Influenza betroffen, mit höheren Infektionsraten in der Wintersaison (Stöhr 2002, Grande et al. 2016). Alleine in Italien kam es in Saison 2014/15 zu 6,3 Millionen Fällen von Influenzainfektionen, was 11% der Bevölkerung entspricht (Odone et al. 2015). In Deutschland lag die geschätzte Zahl der Influenza-assoziierten

Arbeitsunfähigkeiten während der Influenzawelle 2016/17 bei 3,4 Millionen. Die Mortalität für Berlin betrug 26,2 Todesfälle auf 100.000 Einwohner. Am Ende dieser Saison dominierten mit 93% die Influenza A(H3N2)-Viren, wohingegen die Influenza B-Viren nur 6% ausmachten (RKI 2017). In der aktuellen Influenzasaison (KW12/ 2018) sind mit 70% Influenza B-Viren der dominierende Subtyp. Influenza A(H1N1) pdm09 liegen mit 27% an zweiter Stelle, wohingegen Influenza A(H3N2) nur 3% ausmachen (RKI 2018). Hierin zeigt sich auch die Problematik der Auswahl eines geeigneten Impfstoffes, auf welche später noch genauer eingegangen werden soll.

2.4.2. Indikationen für die Impfung

Aufgrund der hohen Kontagiösität aber auch aufgrund des Umstandes, dass der Krankheitsverlauf mitunter sehr schwerwiegend ausfallen kann, gibt es zahlreiche Indikationen für eine Influenzaimpfung. Personen, die laut STIKO-Empfehlung gegen Influenza geimpft werden sollten, sind alle Menschen über 60 Jahren sowie Bewohner von Pflege- oder Altenheimen und auch Menschen mit einer erhöhten Expositionsgefahr (z. B. medizinisches Fachpersonal). Zudem auch Schwangere ab dem 2. Trimenon bei gesteigerter Gesundheitsgefährdung aufgrund eines Grundleidens im 1. Trimenon. Auch Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit bestimmten Grundleiden wie COPD, Immunschwäche, Stoffwechselerkrankungen, Leber-, Nieren- oder Herz-Kreislauferkrankungen sollten eine Influenzaimpfung erhalten (STIKO 2017). Athleten sollten ebenfalls eine jährliche Impfung gegen das Influenzavirus in Erwägung ziehen (Trabacchi et al. 2015). Gründe hierfür sind unter anderem die zahlreichen Reisen, die Sportler unternehmen um zu ihren Veranstaltungen zu kommen sowie die Tatsache, dass Atemwegsinfektionen neben der hohen Exposition bei Kontaktssportarten in überfüllten Umgebungen wie Umkleidekabinen und Mannschaftsräumen besonders leicht übertragen werden können. Auch die scheinbar herabgesetzte Aktivität des Immunsystems nach intensiver körperlicher Belastung könnte solche Infektionen begünstigen (Signorelli et al. 2015). Zusätzlich sollte noch bedacht werden, dass abhängig von der Hemisphäre in der man sich aufhält, unter Umständen Erregerantigene

aus der aktuellen Saison oder aus dem Vorjahr kursieren können. Bei Reisen in die andere Hemisphäre kann die Influenza folglich ein ganzjähriges Risiko darstellen und unterschiedliche Influenzaimpfstoffe könnten angebracht sein. In diesem Falle wäre eine Impfung zweimal im Jahr indiziert (Gärtner&Meyer 2014).

Eine Kontraindikation gegen die Influenzaimpfung gibt es für Personen, die allergisch auf die orale Aufnahme von Hühnereiweiß reagieren, da Influenzaimpfstoffe meist Hühnereiweiße enthalten (STIKO 2017).

2.4.3. Impfstoffe und Applikationsverfahren

Aufgrund der bereits genannten genetischen Variabilität des Influenzavirus ist eine jährliche Impfung mit der von der WHO empfohlenen Antigenkombination erforderlich. Diese ist nach Möglichkeit bereits im Herbst durchzuführen und auch dann, wenn sich die Antigenzusammensetzung nicht von der vergangenen Saison unterscheidet (STIKO 2017), da der Impfschutz mit zunehmender Dauer nachlässt und nach dem Ablauf eines Jahres vermutlich kein ausreichender Schutz mehr besteht.

Die Erhebung der WHO, welche Virenstämme in den Impfstoff der nächsten Saison aufgenommen werden sollen, bedarf großer wissenschaftlicher und logistischer Anstrengungen. Es gibt hierbei verschiedene Impfstoffe mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten, die im Folgenden erläutert werden sollen. Zum einen gibt es Influenza-Totimpfstoffe. Hierbei werden die Erreger mit einem chemischen Mittel abgetötet und können entweder als komplettes Virus, als Subunit- oder als Spaltimpfstoff, bei dem nur noch der aktive Teil vorhanden ist, verabreicht werden. Meist werden diese intramuskulär verabreicht (Demicheli et al. 2014). Ob in den Musculus glutealis oder Musculus deltoideus geimpft wird ergibt sich für Sportler aus der Art der Belastung. Während Fußballer oder Läufer lokale Nebenwirkungen im Oberarm eher tolerieren können, ist für Speerwerfer oder Kugelstoßer eher ein glutealer Zugang zu bevorzugen.

Seit 2009 ist in der Europäischen Union auch die intradermale Applikation zugelassen. Diese Art der Applikation hat ihre Vorteile vor allem in Hinblick auf

eine höhere Immunogenität, Dosisersparnis und größere Akzeptanz durch den Patienten. Zudem ist das Risiko einer Nadelstichverletzung für das medizinische Fachpersonal durch nadelfreie Injektionsmöglichkeiten verringert (Pileggi et al. 2015). In Bezug auf die Effektivität scheint die intradermale Anwendung in der Gruppe der 18- bis 60-jährigen vergleichbar mit der intramuskulären Applikation zu sein, bei den über 60-jährigen teilweise sogar überlegen (Young&Marra 2011). Bei immungeschwächten Patienten stellte sich ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit heraus (Pileggi et al. 2015).

Allerdings treten Nebenwirkungen wie Schwellung, Erytheme, Juckreiz und Indurationen innerhalb der ersten Tage gehäuft auf, wohingegen Muskelschmerzen geringer zu sein scheinen (Young&Marra 2011).

Zum anderen gibt es attenuierte Influenza-Lebendimpfstoffe die intranasal verabreicht werden können. Die Viren werden in Zellkulturen so gezüchtet, dass sie sich primär zwar in der nasopharyngealen Schleimhaut vermehren können, um eine Immunantwort zu induzieren, jedoch nicht mehr unter den wärmeren Temperaturen der tiefen Atemwege und der Lunge (Ambrose et al. 2008). Diese Lebendimpfstoffe können auch bei Kindern über zwei Jahren angewandt werden (Heikkinen&Heinonen 2011) und wiesen in dieser Population sogar eine größere Effektivität auf als andere Applikationsarten sowie eine Reduktion der Influenza-assoziierten Otitis media um 51% (Ambrose et al. 2008). Mit zunehmendem Alter sinkt die Effektivität jedoch und zeigt teilweise sogar eine geringere als die intramuskuläre Anwendung (DiazGranados et al. 2012). Eine Übertragung des Virus von einem Geimpften auf eine nichtgeimpfte Person ist zwei bis drei Tage nach Impfung zwar prinzipiell möglich, aber unwahrscheinlich und ohne klinische Konsequenz (Ambrose et al. 2008). Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung nach einem Kontakt mit einem geimpften Kind liegt bei circa 0,5% (Vesikari et al. 2006).

Die Effektivität des Impfstoffes korreliert jedoch auch stark mit der Übereinstimmung zirkulierender Virusstämme mit denen, die durch die Impfung abgedeckt werden. Die Zusammensetzung der trivalenten Impfstoffe umfasste bisher immer einen A(H1N1)- und A(H2N3)-Stamm sowie einen B-Stamm (Greenberg et al. 2013). Bei den B-Stämmen koexistieren die B/Victoria/2/87-Linie sowie die B/Yamagata/16/88-Linie (McCullers et al. 2004). Obwohl die A-Stämme für einen Großteil der Infektionen verantwortlich sind, tritt die Influenza

B gehäuft bei Kindern und Jugendlichen auf und verursacht alle 2 bis 4 Jahre eine Epidemie. Es besteht keine Kreuzreaktion zwischen den B-Linien, was bedeutet, dass der Schutz nur bei übereinstimmender Linie gewährleistet ist (Belshe 2010). Die Zugabe eines vierten Stammes bei den quadrivalenten Impfstoffen bietet daher einen breiteren Schutz gegen die Influenza. Eine Auswirkung auf die Immunantwort, die die drei ursprünglichen Stämme der trivalenten Impfung hervorgerufen haben, wurde dabei nicht beobachtet (Beran et al. 2013, Greenberg et al. 2013). Seit 11. Januar 2018 wird von der STIKO auch die Verwendung eines quadrivalenten Impfstoffes empfohlen (STIKO 2018). Da die B-Stämme vor allem eine signifikante Morbidität bei Kindern verursachen und bei diesen, wie oben erwähnt, eine höhere Effektivität mittels intranasaler Anwendung erzielt werden kann, ist die Gabe eines quadrivalenten Lebendimpfstoffes sinnvoll. Auch hier zeigte sich in Studien, dass trivale und quadrivalente Lebendimpfstoffe bezüglich ihrer Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile bei einer breiteren Abdeckung gegen B-Stämme, äquivalent sind (Toback et al. 2012).

Zu der großen Anzahl an verschiedenen Impfstoffen sind in einigen Ländern auch sogenannte adjuvantierte Impfstoffe zugelassen. Diese mit dem MF59-Adjuvans kombinierten Vakzine versprechen eine höhere Potenz und Antikörper-Titer bei einer gleichzeitigen Dosisersparnis (O'Hagan 2007). Bei Gabe des adjuvantierten Impfstoffes zeigten sich im Vergleich mit anderen allerdings signifikant mehr unerwünschte Wirkungen. Fast doppelt so häufig traten hierbei Lokalreaktionen wie Schmerzen, Rötung, Schwellung und Indurationen auf (Gysling 2007). Die verbesserte Wirkung zeigte sich jedoch vor allem bei alten, chronisch kranken und immunsupprimierten Patienten (Banzhoff et al. 2003).

2.4.4. Häufige Nebenwirkungen und Methoden zur Reduktion

Die Influenzaimpfung gilt als eine nebenwirkungsarm. So konnte gezeigt werden, dass systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Myalgien, Müdigkeit oder Kopfschmerz nach Injektion des Impfstoffes bei jungen gesunden Erwachsenen nicht häufiger auftraten als in der Placebo-Gruppe (Nichol et al. 1996). Lokalreaktionen wie Schwellung, Rötung, Juckreiz, Indurationen oder Schmerz an der Einstichstelle hingegen kamen bei den Geimpften häufiger vor als in der Placebo-Gruppe. Diese treten meist bereits kurz nach der Injektion auf und dauern etwa ein bis zwei Tage an (CDC 2017). Allerdings fielen sie mild aus (Govaert et al. 1993). Bei Gabe des intranasalen Lebendimpfstoffes werden zudem Nebenwirkungen wie eine laufende Nase, Niesen, Husten sowie abdominelle Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen beschrieben (CDC 2017).

Einige der systemischen Nebenwirkungen wie Fieber und Kopfschmerz können zwar durch die begleitende Gabe von NSAIDs wie Paracetamol reduziert werden, allerdings besteht die Gefahr, dass es dadurch bei einigen Impfstoffen zu erniedrigten Antikörpertitern kommt (Prymula et al. 2009). Für die Influenzaimpfung hingegen scheint kein supprimierender Effekt zu bestehen (Gross et al. 1993). Auch bezieht sich dieser Effekt auf die prophylaktische Gabe von Paracetamol, also innerhalb der ersten sechs Stunden nach Impfung, wohingegen die therapeutische Gabe keine Auswirkungen zu haben scheint (Doedée et al. 2014).

Lokalreaktionen können durch die richtige Injektionsmethode verringert werden. Wie oben bereits erwähnt treten lokale Reaktionen bei intradermaler Gabe häufiger auf als bei intramuskulärer Gabe (Young&Marra 2011). Im Falle einer intramuskulären Anwendung sollte der Muskel des sitzenden oder liegenden Impflings komplett entspannt sein. Auch die Verwendung einer längeren Nadel (25mm) (Davenport 2004) und der WHO-Technik, bei der die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger gespannt und ein Einstichwinkel von 90° angestrebt wird reduzierten Schmerzen und andere unerwünschte Nebenwirkungen (Cook&Murtagh 2005). Zudem zeigte sich, dass eine zügige Injektion (1-2 Sekunden) weniger schmerhaft ist als eine langsamere (Ipp et al. 2007). Lange Zeit galt die Aspiration zur Vermeidung einer akzidentiellen intravasalen

Infektion als notwendig. Mittlerweile ist ihr Nutzen jedoch umstritten (Ipp et al. 2006) und wird von der STIKO nicht mehr empfohlen, da durch die zur Infektion verwendeten Muskeln, keine großen Blutgefäße ziehen (STIKO 2017). Zusätzlich wird ein schmerzreduzierender Effekt bei Verzicht auf die Aspiration diskutiert (Petousis-Harris 2008).

Bezüglich allergischer Reaktionen, insbesondere der Kontaktallergie mit Aluminium, ist die Verwendung von zwei verschiedenen Nadeln notwendig. Eine um den Impfstoff aufzuziehen und die andere für die Infektion (Lidholm et al. 2013). Auch sollte das Desinfektionsmittel auf der Haut vor dem Einstich vollständig getrocknet sein (Gärtner&Meyer 2014). Eine schwerwiegende, jedoch sehr seltene Komplikation ist das Auftreten eines Guillan-Barré Syndroms (GBS) nach der Gabe des inaktivierten Influenza-Totimpfstoffes. Allerdings ist dies extrem selten und tritt nur in ein bis zwei Fällen pro eine Million Geimpfte auf (CDC 2017).

Ein weiterer Punkt, der zu beachten ist, ist die Gefahr des Synkopierens des Impflings und die damit einhergehenden potenziellen Verletzungen durch den Sturz. Vor allem Jugendliche und Frauen synkopieren häufiger nach Impfungen als andere Gruppen (Braun et al. 1997, Halsey et al. 2013). In Erhebungen führten in diesem Zusammenhang nahezu 14% der Synkopen zu Hospitalisierungen (Kroger et al. 2006). Die Tatsache, dass die vasovagal-induzierte Synkope, insbesondere nach einer Trainingseinheit, ein bei Athleten nicht selten beobachtetes Phänomen ist (Hastings&Levine 2012), verstärkt die Notwendigkeit auf präsynkopale Anzeichen zu achten und eine ausreichende Nachbeobachtungszeit nach der Impfung einzuhalten (Braun et al. 1997).

Da die meisten Vorfälle innerhalb der ersten 15 Minuten nach Impfung stattfinden, sollte eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 15 Minuten eingehalten werden (CDC 2008).

2.4.5. Influenzaimpfrate bei Sportlern

Welche Rolle die Influenza-ähnlichen Erkrankungen spielen, zeigen die Olympischen Winterspiele 2002. 12% aller Arztbesuche waren Atemwegsinfektionen geschuldet. 188 von diesen wurden auf Influenza gescreent, wobei in fast 20% der Fälle eine Influenza nachgewiesen werden konnte. Die Rate der Teilnehmer, die zuvor eine Immunisierung erhalten hatte wurde als gering beschrieben (Gundlapalli et al. 2006). Auch bei einer aktuellen Erhebung in die 20 Fußballmannschaften der italienischen Serie A eingeschlossen waren, zeigte sich nur eine mäßige Resonanz bezüglich der Influenzaimpfung. Nur 75% der Teams boten überhaupt aktiv eine Immunisierung an, wobei im Median nur 40% der Athleten teilnahm (Signorelli et al. 2016).

Diese niedrigen Impfraten sind zum einen einer generellen Verunsicherung in der Gesellschaft bezüglich Impfungen und deren Sicherheit geschuldet, welche durch Presseberichte verstärkt wird (Signorelli et al. 2015, Odone et al. 2015). Zum anderen spielt aber auch ein mangelndes Risikobewusstsein der Sportler im Hinblick auf Gefahren und Konsequenzen einer echten Influenza eine große Rolle (Signorelli et al. 2016), obwohl es zahlreiche Empfehlungen zum Thema Influenza und Immunisierung gibt (Constantini et al. 2001, Gärtner&Meyer 2014, Trabacchi et al. 2015).

2.5. Einflüsse körperlicher Aktivität auf Impfungen

2.5.1. Effekte auf den Impferfolg

Diverse Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage inwiefern körperliche Aktivität die Serokonversionsrate nach einer Impfung beeinflusst (Gleeson et al. 1996, Bruunsgaard et al. 1997). Hierbei scheint eine über die „normale Belastung“ nicht hinausgehende körperliche Betätigung sowohl bei Nicht-Sportlern als auch bei Leistungssportlern keinen Einfluss auf Impfung zu haben (Furian&Gärtner 2014, Grande et al. 2016). Kommt es vor einer Impfung körperlich jedoch zu einer Überlastungssituation, kann dies zu einer verringerten spezifischen Antikörperbildung führen (Furian et al. 1999). So konnten Studien zum Beispiel zeigen, dass in Folge einer zweiten Trainingseinheit nach einer vorangegangen ersten Trainingseinheit die Zahlen der CD4⁺-, CD8⁺- und CD56⁺- T-Lymphozyten gesunken war. Zudem lies sich auch eine verringerte Mitogen-induzierte Produktion des CD69-Aktivierungsmarker auf CD56⁺-Zellen erkennen (Ronsen et al. 2001). Allerdings lassen sich hieraus nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf die Immunantwort nach einer Impfung ziehen. So zeigten sich ebenbürtige bis hin zu erhöhte Antikörpertiter für Leistungssportler im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rosic et al. 2008).

In einer anderen Studie, in der die Probanden physischem (anhand eines Fahrradergometers) oder psychischem (Kopfrechnen unter Druck) Stress vor der Influenza-Impfung ausgesetzt wurden, konnte bei den männlichen Probanden keine Auswirkung auf den Impferfolg festgestellt werden. Bei den Frauen hingegen zeigte sich anschließend eine stärkere Antikörperantwort als in der Kontrollgruppe, die keinem Stress ausgesetzt waren (Edwards et al. 2006). Auch in Tierversuchen zeigte sich eine verstärkende Wirkung von Stress auf das Immunsystem (Dhabhar&McEwen 1998). Die Auswirkung von Stress, sei er psychisch, physisch oder medikamenteninduziert, auf die Immunantwort hängt dabei von Faktoren wie Art des Stressors, Intensität und Dauer ab (Pruett et al. 2003).

Exzentrische Übungen wie „Bizeps Curls“ oder „Seitheben“, bei denen der Musculus biceps bracchi oder der Musculus deltoideus, die nahe des

Injektionsortes liegen, angespannt werden, scheinen die Immunreaktion zu verstärken. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen zeigte sich eine verbesserte Immunantwort bei den körperlich Aktiven und das obwohl nur die halbe Dosis des Influenzaimpfstoffes verabreicht wurden (Edwards et al. 2007, Edwards et al. 2010). Dies lässt sich dadurch erklären, dass nach wiederholten Muskelkontraktionen, wie sie in diesen Übungen stattfinden, ein vorübergehender Anstieg der lymphatischen Drainage in den betroffenen Muskeln vorzufinden ist (Havas et al. 1997). Auf diesen folgt ein verstärkter Fluss von lymphatischen Zellen durch den jeweiligen Muskel und somit ein intensivierter Transport von der Injektionsstelle zu den nachgeschalteten lymphatischen Organen (Swartz et al. 2008). Aber auch die Tatsache, dass durch den Muskelschaden Mediatoren freigesetzt werden, die dendritische Zellen aktivieren sollen, lässt den Schluss zu, dass in einem Muskel nach einer Trainingseinheit eine verstärkte Immunogenität vorliegt (Shi&Rock 2002). Im Hinblick auf den zeitlichen Abstand (6 Stunden bzw. 48 Stunden) zwischen der Trainingseinheit und einer Influenzaimmmunisierung konnten keine Unterschiede bezüglich der Zell-vermittelten Immunität erhoben werden (Campbell et al. 2010). Auch die Intensität (50%, 85%, 110%) der körperlichen Betätigung scheint für den Impferfolg irrelevant zu sein (Edwards et al. 2010). Bei älteren, ansonsten nicht-sportlich aktiven Menschen ließ sich durch Ausdauertraining über drei Monate eine verbesserte Seroprotektion über die gesamte Influenzasaison hinweg beobachten (Woods et al. 2009). Eine verbesserte Immunantwort wurde auch in Studien beobachtet, in der ältere Personen über 10 Monate ein moderates Aerobic Programm oder über 5 Monate Taiji und Qigong absolvierten (Kohut et al. 2004, Yang et al. 2007). Es gibt insgesamt Hinweise darauf, dass sowohl kurzfristiges als auch beständiges Training eine verbesserte Immunreaktion bei Menschen bewirken kann, die sonst eine suboptimale Immunantwort zeigen (Pascoe et al. 2014). Diese Strategie könnte man sich dann zu Nutzen machen, wenn im Rahmen einer Pandemie Impfstoff eingespart werden muss oder auch in Entwicklungsländern, in denen Impfstoffe generell knapp sind (Edwards et al. 2010). Auch für ältere Menschen, immunsupprimierte oder HIV-positive Patienten sowie für Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Infektion, wäre dies eine kostengünstige und

sichere Maßnahme um die Erfolgsaussichten der Impfung zu erhöhen (Edwards&Booy 2013).

Andererseits stellte es sich so dar, dass weniger intensive Betätigungen wie ein flotter Spaziergang nicht ausreichten um eine verbesserte Immunantwort zu bewirken (Long et al. 2012).

2.5.2. Effekte auf das Nebenwirkungsprofil

In der Literatur gibt es nicht ausreichend Hinweise dafür, dass körperliche Aktivität vor der Impfung die Rate an Nebenwirkungen erhöht.

Auch in einem Review konnte keine nachteilige Wirkung von Sport auf die Impfung festgestellt werden. Die körperlich Aktiven hatten in diesem Zusammenhang zudem nicht mehr Nebenwirkungen als die Kontrollgruppe (Grande et al. 2016).

Etwas anders verhält es sich bei exzentrischen Übungen, die direkt den zu impfenden Muskel beanspruchen. Hier gab die körperlich aktive Gruppe unabhängig vom Geschlecht vermehrte Schmerzen an (Edwards et al. 2007). Zudem können auch leichte Entzündungsscheinungen auftreten (Furian&Rolirad 2009). Mit zunehmender Intensität der Übung und zunehmender Mikroschädigung der Muskulatur scheinen auch die Schmerzen zuzunehmen (Edwards et al. 2010). Auch der Zeitpunkt physischer Betätigung könnte eine Rolle spielen. So konnte bei Probanden, die direkt nach dem Sport geimpft wurden ein größerer Schmerz erhoben werden als einer Kontrollgruppe und einer Gruppe, die erst 6 Stunden nach dem Sport geimpft wurde (Campbell et al. 2010).

Auch für Training nach einer Impfung bestehen bislang keine Hinweise auf nachteilige Effekte, obwohl in der Praxis häufig Bedenken diesbezüglich geäußert werden. Ebenso wird nicht generell eine Sportpause empfohlen (Furian 2000, Furian&Rolirad 2009).

2.6. Studienziel und Hypothesen

Ziel dieser Studie ist es vor allem praktisch-angewandte, aber auch theoretisch-grundlagenorientierte Fragen zur Impfung von Leistungssportlern am Beispiel der jährlichen Influenza-Impfung zu untersuchen. Diese gliedern sich folgendermaßen:

1. Ist bei Leistungssportlern ein zeitlicher Abstand zu berücksichtigen, wenn ein Impfzeitpunkt nach einer körperlichen Betätigung festgelegt wird?
2. Führt physische Belastung vor einer Impfung zu einer eingeschränkten Immunantwort auf Impfantigene?
3. Hat der Impfzeitpunkt bei Leistungssportlern Einfluss auf die Nebenwirkungen?

Zu diesen Fragen werden folgende Arbeitshypothesen verfolgt:

1. Leistungssportliches Training unmittelbar vor einer Influenzaimpfung hat keinen negativen Einfluss auf die Induktion der humoralen und zellulären Immunantwort
2. Leistungssportliches Training unmittelbar vor einer Influenzaimpfung führt nicht zu vermehrten Impfnebenwirkungen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Von einem cross-over Design wurde Abstand genommen, da eine Impfung gegen die Influenza nur einmal jährlich erfolgt und nach dieser mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit ein Impfschutz besteht. Ein im Folgejahr identischer Impfstoff ist nicht zu erwarten.

Ziel dieser Erhebung war es die Kinetik der Influenza-spezifischen humoralen und zellulären Immunantwort auf eine Influenza-Impfung bei Leistungssportlern darzulegen und Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen zu erfassen.

Die eingeschlossenen Athleten wurden in zwei Subgruppen unterteilt:

- Leistungssportler, die innerhalb von zwei Stunden vor der Impfung ein intensives Training absolviert hatten (n=24)
- Leistungssportler, die in den vorausgegangenen 26 Stunden keiner körperlichen Belastung ausgesetzt waren (n=21)

Die oben genannten Sportlergruppen wurden vor und im Verlauf nach der Impfung klinisch und immunologisch nachverfolgt. Da es aktuell noch kein messbares Korrelat der Protektion im Sinne eines Titers gibt, orientieren sich die Zielparameter an messbaren Faktoren der humoralen und zellulären immunologischen Antwort. Zur Darstellung der impfinduzierten Immunreaktion scheint, aufgrund der Kreuzreaktivitäten auf T-Zell-Ebene eine Stimulation mit Gesamtantigen bei Auswertung der T-Zell-Antwort ausreichend. Durch diese Vorgehensweise sollte der unmittelbare („akute“) Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Immunantwort untersucht werden. Des Weiteren wurden die Sportler dazu angehalten ihren Trainingsaufwand im Zeitraum der Impfung sowie durch die Impfung entstandene Beschwerden im Folgezeitraum detailliert zu dokumentieren.

Die Datenerfassung erfolgte von September 2016 bis Juni 2017 sowohl am Institut für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes als auch am

Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes unter der Registriernummer 149/16 genehmigt.

3.2. Probanden und Probandenrekrutierung

Eingeschlossen wurden gesunde Leistungssportler (n=45) beiderlei Geschlechts, die sich mindestens auf nationalem Niveau im Wettkampfprozess befanden. In der 2h-Gruppe befanden sich 24 Sportler im Alter von 16 bis 32 Jahren ($21,9 \pm 4,6$), darunter 5 Frauen und 19 Männer. In der 26h-Gruppe 21 Sportler im Alter von 16 bis 52 Jahren ($25,6 \pm 9,8$), darunter 4 Frauen und 17 Männer. Weder bezüglich des Geschlechts ($p=1,00$) noch bezüglich des Alters ($p=0,36$) waren statistisch signifikante Unterschiede vorhanden.

Die anthropometrischen Daten sind in der untenstehenden Tabelle 3 aufgeführt. Ein leistungssportlich orientiertes Training wurde als Durchführung an mindestens fünf Tagen in der Woche definiert.

Die Akquisition der meisten Athleten erfolgte am nahegelegenen Olympiastützpunkt Rheinland-Pfalz/Saarland. Die meisten Probanden wurden telefonisch, selten auch per E-Mail, konsultiert und über die Rahmenbedingungen, Terminwahl sowie die Zuteilung zu den Subgruppen informiert. Bei einigen erfolgte dies auch indirekt über die jeweils zuständigen Trainer oder Betreuer.

Hierbei wurden die Teilnehmer aus verschiedenen Sportarten rekrutiert. Diese sind im Folgenden aufgelistet.

SPORTART	ANZAHL/NÄHERE KLASSIFIKATION
BADMINTON	5 Bundeskaderathleten 1 weitere Athletin
BASKETBALL	1 Oberligaspieler
FUßBALL	3 Regionalligaspieler
HAMMERWURF	3 Bundeskaderathleten/-innen
MOUNTAINBIKE	2 C-Klasse Athleten 3 Bundeskaderathleten
RINGEN	1 Landeskaderathlet 7 weitere Athleten
RUDERN	1 Bundeskaderathletin 5 Landeskaderathleten/-innen
SCHWIMMEN	5 Bundeskaderathleten 2 Landeskaderathleten
TRIATHLON	4 Bundeskaderathleten
ULTRAMARATHONLAUF	2 Athleten/-innen
GESAMT	45 Athleten/-innen

Tabelle 2: Auflistung der Athleten nach Sportart und Kaderstatus

Es wurden insbesondere Personen eingeschlossen, die nicht vorimmunisiert waren. Ob Teilnehmer vorgeimpft waren, wurde zusätzlich erfasst. In einigen Fällen lag jedoch keine genaue Impfdokumentation vor, so dass die Erinnerung der Probanden herangezogen werden musste. In diesen Fällen bleibt naturgemäß eine Unsicherheit, was den genauen Impfzeitpunkt angeht. Zwar ist ein ausreichender Schutz der Impfung in der Praxis sowohl für Vorimmunisierte als auch für Impfnaive von großer Bedeutung, aber ein Unterschied in der Induktion der dadurch ausgelösten Immunantwort ist nicht ausgeschlossen. Eine im Vorjahr durchgeführte Immunisierung wurde in diesem Rahmen noch als akzeptabel angesehen. Es wurden Patienten mit einer akuten Infektion aufgrund der möglicherweise verfälschten Laborparameter nicht in die Studie eingeschlossen. Auch eine Schwangerschaft, eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis sowie eine Immunsuppression jedweder Genese galten als Ausschlusskriterien.

Überdies erfolgte eine Aufklärung in puncto bekannter Allergien gegen Hühnereiweiß oder anderer Komponenten des Impfstoffes. Bei Vorliegen ebensolcher wurde die Impfung nicht vollzogen.

Initial wurden 46 Sportler geimpft. Eine Ablehnung aufgrund einer der oben genannten Ausschlusskriterien war nicht nötig. Ein Proband beendete die Teilnahme an der Studie nach einer Woche aufgrund eines Wohnortwechsels und wurde aus der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Proband verweigerte aus persönlichen Gründen die Blutentnahme nach sechs Monaten. Durch Extrapolation der fehlenden Messwerte (siehe 3.5 Statistische Analyse) konnte in diesem Fall ein kompletter Studienausschluss vermieden werden.

Alle Probanden nahmen unentgeltlich an der Studie teil.

GRUPPE	N	M	W	ALTER (MW \pm SD)
2 H	24	19	5	21,5 \pm 4,5
26 H	21	17	4	25,2 \pm 9,9

Tabelle 3: Anthropometrische Daten für alle Probanden (n=46), MW = Mittelwert, SD = Standardabweichungen

3.3. Testdurchführung

3.3.1. Standardisierung

Um personenbezogene Störgrößen zu vermeiden, fand eine Randomisierung der Sportler im Sinne einer zufallsgebundenen Zuordnung zu einer der beiden Subgruppen statt. Dabei wurde im Vorfeld des Impftermins per Münzwurf festgelegt, ob der Sportler in die Gruppe, die innerhalb von zwei Stunden vor der Impfung intensiv trainiert, oder in die Gruppe, die in den 26 Stunden vor Impfung keinen Sport betreibt, zugeteilt wird. Die Impfungen und Blutentnahmen fanden bei Raumtemperatur (22°C) unter gleichen Bedingungen statt.

An den Kontrollterminen gab es keine Vorgabe bezüglich physischer Aktivität vor der Blutentnahme.

3.3.2. Zeitpunkte der Impfungen und Nachkontrollen

Im Zuge dieser Studie wurde Ende September der erste Proband geimpft. Das Gros der Sportler wurde im Oktober (n=9) und November (n=34) gegen die Influenza immunisiert. Zwei Teilnehmer wurden im Dezember geimpft.

Die exakten Impftermine wurden in Absprache mit den Sportlern beziehungsweise deren Trainern so gewählt, dass es zumeist zu keiner oder nur einer sehr geringfügigen Beeinträchtigung des gewohnten oder geplanten Tagesprogramms kam. So wurden die Termine der Gruppe, die am Vortag pausieren sollten, auf den Morgen nach trainingsfreien Tagen oder auf freie Tage in Folge eines Wettkampfes gelegt. Zudem wurden ausstehende Wettkampfphasen abgewartet, um eine eventuelle Leistungsminderung durch eventuelle Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die darauffolgenden Untersuchungen wurden sieben Tage, 14 Tage und 6 Monate nach der Impfung durchgeführt.

Die Wahl dieser Zeitpunkte liegt in bereits durchgeführten Studien im Bereich der Influenza-Impfung begründet. Dabei kommt es nach 1-2 Wochen zu einem

Maximum der humoralen und zellulären Immunantwort, die in der Folgezeit absinkt und ein Grundniveau an messbaren Effektor-T-Zellen erreicht (Schmidt et al. 2012).

Um die Unterschiede der Kinetik und Funktionalität der T-Zellen detailliert herauszuarbeiten, wurden diese Mehrfachmessungen mit oben genannten zeitlichen Abständen als notwendig erachtet.

3.3.3. Probenmaterial und Erfassungsbögen

Allen Probanden wurde im Vorfeld der Impfung ein Informationsbogen sowie eine zu unterzeichnende Einverständniserklärung ausgeteilt (siehe Anhang).

Überdies wurde auch ein „Tagebuch“ zur Erfassung der Nebenwirkungen an die einzelnen Teilnehmer verteilt. Hierbei orientierte man sich an Vorlagen der „Brighton Collaboration“ (Gold et al. 2010).

In diesem konnten die Beschwerden der ersten sieben Tage nach Impfung schriftlich festgehalten werden, und falls sie länger anhielten auch das Datum des letzten Beschwerdetages. Der Bogen wurde unterteilt in „lokale Beschwerden an der Einstichstelle“ und „Allgemeinreaktionen“. Zu den lokalen Nebenwirkungen wurden unter anderem Schmerzen, Rötung und Schwellung gezählt. Zu den allgemeinen Reaktionen Müdigkeit, Übelkeit, Schüttelfrost sowie Kopf- und Muskelschmerzen. Obendrein wurde noch ein Freiraum gelassen um individuelle, nicht aufgeführte Beschwerden zu ergänzen.

Alle auftretenden Reaktionen sollten täglich anhand ihres Schweregrades neu bewertet werden. Mit „1“ wurden milde Reaktionen bezeichnet, bei denen die tägliche Aktivität nicht beeinträchtigt wurde, mit „2“ moderate Reaktionen, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen. Der maximale Schweregrad „3“ („schwer“) bedeutete, dass durch die betroffene Nebenwirkung die täglichen Aktivitäten nicht mehr ausgeführt werden konnten. Die Parameter Rötung und Schwellung wurden anhand ihrer Größe in Millimeter über diesen Zeitraum quantifiziert.

Ferner wurde in dem Bogen die täglich gemessene Körpertemperatur erfasst. Die Messungen sollten dabei etwa zur gleichen Uhrzeit erfolgen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die zuvor ausgeteilten,

handelsüblichen Thermometer eignen sich zur oralen, axillären und rektalen Messung und konnten von den Teilnehmern behalten werden. Die Körpertemperatur sollte oral gemessen werden. Bei mehreren Messungen wurde die höchste Temperatur des Tages notiert. Ergänzend konnte, falls vorhanden, auch die tägliche Medikation und die Behandlung von unerwünschten Wirkungen durch die Impfung dokumentiert werden. Und es bestand die Möglichkeit dem Bogen ergänzende Bemerkungen hinzuzufügen (siehe Anhang Nebenwirkungsbogen).

Auch ein Fragebogen zur Erhebung der Trainingsinhalte und –umfänge wurde an jeden Leistungssportler im Rahmen der Impfung verteilt. Anhand dieses Bogens wurde der Aufwand der sportlichen Betätigung quantifiziert. Dabei wurde der zeitliche Umfang der Trainingseinheit, aber auch die Art des Trainings in den beiden Tagen vor der Impfung sowie in den zwei darauffolgenden Wochen dokumentiert. Zusätzlich wurde nach jeder Trainingseinheit aufgezeichnet, ob es während der körperlichen Betätigung subjektiv zu einer Leistungseinschränkung durch die Impfung und deren Nebenwirkungen kam (siehe Anhang Trainingsbogen).

Bei den Blutentnahmen wurden jedem Teilnehmer jeweils 4,7 ml Lithiumheparinblut, zwei Röhrchen à 7,5 ml Serum und 2,7 ml EDTA-Blut entnommen. Das Lithiumheparinblut wurde für die T-Zellanalyse verwendet, das Serum für die Antikörpermessung und die Messung des CRP. Mithilfe des EDTA-Blutes wurde ein Differentialblutbild erstellt. Somit wurden jedem Probanden zu jedem der vier Entnahmezeitpunkte jeweils 22,4 ml Blut entnommen.

3.3.4. Studienablauf

Nach Vereinbarung der Termine wurde aufgrund der günstigeren Infrastruktur der Großteil der Impfungen an der Sportmedizin in Saarbrücken durchgeführt.

Zu Beginn wurden alle Teilnehmer noch einmal über den Studienablauf, die Verwendung der Daten sowie die Komplikationsrisiken und die Kontraindikationen der Impfung aufgeklärt. Infolgedessen sollte auch die Einverständniserklärung unterzeichnet beziehungsweise bei Minderjährigen, die von den Erziehungsberechtigten unterschriebene Erklärung vorgezeigt werden.

Daraufhin erfolgte die erste Blutentnahme, die immer vor der Impfung durchgeführt wurde. Nachdem die Entnahmestelle *lege artis* desinfiziert wurde, erfolgte mithilfe einer Multifly-Kanüle eine venöse Blutentnahme (*Vena mediana cubiti*).

Im Anschluss wurde die Impfung nach einem standardisierten Schema durchgeführt (s. u.). Als Impfstoff wurde ein tetravalenter Totimpfstoff („InfluSplit Tetra 2016/17“; *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Charge: AFLBA 152AB*) gewählt. Der Impfstoff wurde zuvor im Kühlschrank gelagert. Nach Entnahme des Impfstoffes, der sich bereits in einer Fertigspritze befand, wurden Chargenaufkleber sowohl in der Patientenakte als auch im Impfpass hinterlegt. Danach wurde der Impfstoff in der Hand angewärmt und mit einer Nadel für i.m. Injektionen versehen. Hierzu wurden Kanülen mit 0,5 mm x 25 mm bzw. 25 g x 1 verwendet. Die Spritzen wurden vor der Injektion nicht entlüftet, so dass, kein Impfstoff nach außen an die Kanüle kommen konnte. Geimpft wurde am sitzenden oder liegenden Patienten in den *Musculus deltoideus* des nicht dominanten Armes. Der Oberarm sollte dabei locker herunterhängen um ein Anspannen der Muskeln zu vermeiden. Nach Orientierung an den anatomischen Gegebenheiten und Auffinden einer geeigneten Injektionsstelle, erfolgte die Desinfektion der entsprechenden Stelle. Nach erstmaligem Aufsprühen des Desinfektionsmittels und Abwischen mittels Tupfer, wurde die Stelle erneut desinfiziert. Um eine Verschleppung des Desinfektionsmittels in den Stichkanal und dadurch entstehende Lokalreaktionen zu vermeiden, wurde mindestens 30 Sekunden gewartet, bis die Haut komplett getrocknet war. Danach erfolgte der Einstich in die betreffende Stelle in einem 90° Winkel

(Cook&Murtagh 2005) und aufgrund der schmerzreduzierenden Wirkung eine zügige Injektion des Impfstoffes (Ipp et al. 2007). Auf eine Aspiration wurde entsprechend der Leitlinien der STIKO 2016/17 verzichtet. Um allergische Reaktionen und Synkopen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können, wurde eine Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten eingehalten.

Nach der Impfung wurden den Studienteilnehmern die Fragebögen zur Trainingsanamnese und den Nebenwirkungen erläutert.

Ein Teil der entnommenen Blutproben verblieb im Anschluss in der Sportmedizin. Dort erfolgte im institutseigenen klinisch-chemischen Labor die später erläuterte Routinediagnostik. Ein Serumröhrchen und das Lithiumheparinröhrchen wurden an das immunologische Labor der Transplantations- und Infektionsimmunologie nach Homburg transportiert. Dort fanden die laborexperimentellen Analysen der Blutproben statt. Nach einer Woche, zwei Wochen und sechs Monaten wurden die Kontrollblutentnahmen nach dem gleichen, oben genannten Schema, durchgeführt. Zudem wurden innerhalb der ersten beiden Wochen nach Impfung die „Tagebücher“ zur Erfassung der Nebenwirkungen sowie die Fragebögen zur Erfassung des Trainingsinhaltes und –umfanges eingesammelt und weitere Beschwerden und Einschränkungen nach dieser Zeit erfragt.

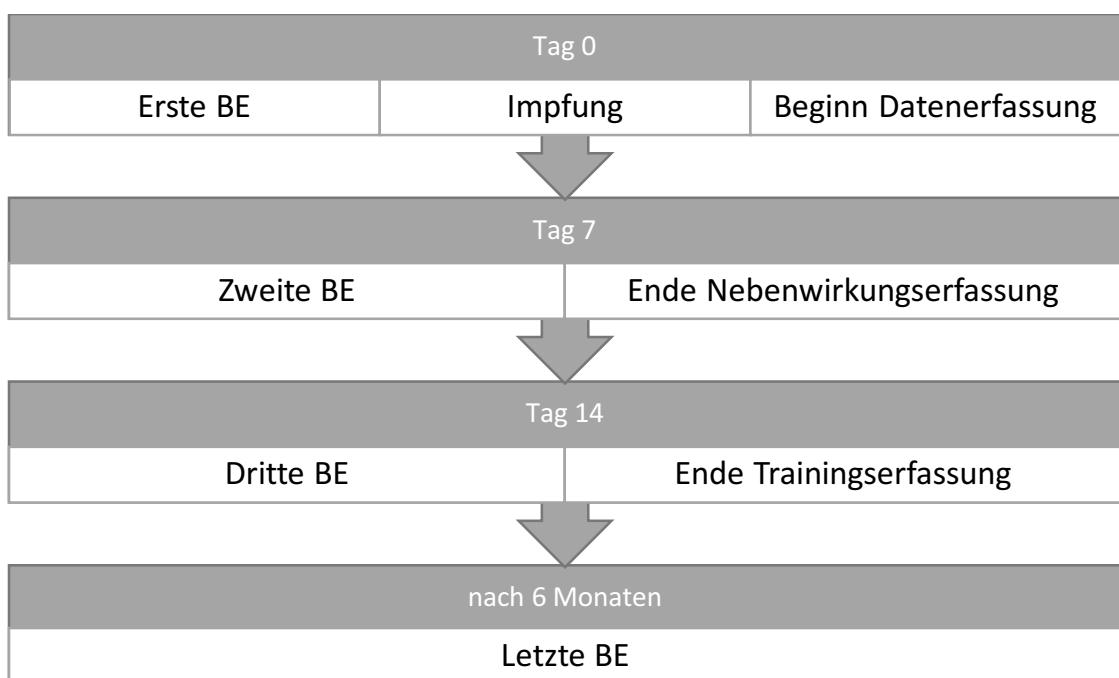


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienverlaufs.

3.4. Messmethodik

3.4.1. Anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Daten der Teilnehmer wurden anamnestisch erhoben.

3.4.2. Routine Laborparameter

Die Bestimmung der Routinediagnostik erfolgte direkt im Anschluss an die Blutentnahme.

Dabei wurde in jedem Zyklus eine hämatologische Diagnostik (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, MCV) und ein Differentialblutbild (Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten) erstellt. Auch der CRP-Wert wurde bei jeder Untersuchung erfasst. Bei der ersten Blutuntersuchung wurden additiv zur Überprüfung des Gesundheitszustandes noch Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT), Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin), Elektrolyte (Kalium, Natrium) und Glukose mitbestimmt. Eine statistische Auswertung dieser einmalig erhobenen Werte erfolgte nicht.

Das Blutbild wurde anhand eines gut durchmischten EDTA-Röhrchens am „ACT5diff“ von Beckman Coulter, einem vollautomatischen Hämatologie-Analysator, bestimmt. Für die aus der Serumchemie zu bestimmenden Werte ließ man das Blut in einer Serum-Monovette gerinnen. Danach wurde dieses für fünf Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert. Der Serumüberstand wurde im Anschluss zur Messung im „UniCel DXC 600“ von Beckmann Coulter eingesetzt und vollautomatisiert gemessen.

3.4.3. Immunologische laboranalytische Methoden

Die laboranalytischen Verfahren wurden im Rahmen einer weiteren Dissertation am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt. Es soll hier nur ein Überblick über die Vorgehensweise gegeben werden.

Zuerst wurden zwei verschiedene Oberflächenfärbungen durchgeführt. Eine T-Zell- und eine B-Zell-Oberflächenfärbung.

Für die T-Zell-Färbung wurden 100 µl Vollblut mit 18,25 µl eines Antikörpermischung (Tbl. 3) vermischt und 20-30 Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurden 900 µl einer „Lysing-Lösung“ hinzugegeben, die zu einer Zellyse führt. Nach erneuter zehnminütiger Inkubation im Dunkeln, wurde das Gemisch bei 1300 rpm für sieben Minuten zentrifugiert und bis auf einen kleinen Bodensatz abgesaugt. Zu diesem wurden dann 2 ml eines sogenannten „FACS-Puffers“ hinzugefügt und es erfolgte eine erneute siebenminütige Zentrifugierung bei 1300 rpm. Die überschüssige Flüssigkeit wurde ebenfalls wieder abgesaugt. Die Probe wurde dann in 150 µl 1%igem Paraformaldehyd konserviert.

CD4	APC-H7	1 µl
CD8	V500	1 µl
CD45RO	PE-Cy7	1,25 µl
CD27	FITC	4 µl
CXCR5	PerCP-Cy5.5	1 µl
ICOS/CD278	PE	5 µl
PDI	APC	5 µl

Tabelle 4: Übersicht über die Handelsnamen der bei der T-Zell-Oberflächenfärbung eingesetzten Antikörper (Mitte) und die zugehörigen Oberflächenstrukturen (Links). Zudem die jeweiligen Volumenangaben (Rechts).

Im Rahmen der B-Zell-Oberflächenfärbung wurden 100 µl Vollblut mit 15 µl einer Antikörpermischung vermischt (Tbl. 4).

Die folgenden Schritte sind identisch mit der T-Zell-Oberflächenfärbung.

CD19	FITC	2,5 µl
IgD	PE-Cy7	3 µl
CD27	APC	0,5 µl
CD38	PE	5 µl
CD3	PerCP	4 µl

Tabelle 5: Übersicht über die Handelsnamen der bei der B-Zell-Oberflächenfärbung eingesetzten Antikörper (Mitte) und die zugehörigen Oberflächenstrukturen (Links). Zudem die jeweiligen Volumenangaben (Rechts).

Anschließend wurde die Oberflächenzusammensetzung durchflusszytometrisch gemessen.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine Stimulation der Zellen.

Dazu wurden je 450 µl Vollblut mit 8 µl einer Phosphat-gepufferten Kochsalzsösung (PBS), mit 1,125 µl *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B (SEB) oder mit 8 µl des in der Studie verwendeten Impfstoffes („InfluSplit Tetra“) versetzt. Zudem wurde pro Antigen auch 1,35 µl Stim-Mix vorgelegt, um die Stimulation der Zellen zu verstärken. Das PBS diente als Negativkontrolle, bei SEB ist unabhängig von der Impfung eine sehr ausgeprägte Zellreaktion zu erwarten.

Nach einer Inkubationszeit von zwei Stunden wurden je 0,9 µl Brefeldin A (BFA) zugesetzt und weitere vier Stunden inkubiert. Nach Ablauf der Zeit wurden jeweils 45 µl EDTA zugefügt und für zehn Sekunden gevortext.

Nach einer Inkubation von 15 Minuten bei Raumtemperatur wurden 4ml einer Lysing-Lösung zu dem Gemisch hinzugegeben und es erfolgte eine erneute Inkubation für zehn Minuten bei Raumtemperatur. Nach siebenminütigem zentrifugieren (bei 1300 rpm) und absaugen des Überstandes wurden 2 ml FACS-Puffer hinzugegeben und erneut zentrifugiert (7 Minuten, 1300 rpm) und abgesaugt. Das restliche Präparat wurde in 400 µL FACS-Puffer aufgenommen. Danach erfolgte die intrazelluläre Färbung.

Dazu wurden je 200 µl auf FACS-Röhrchen verteilt und 2 ml eines 5%igen Saponin-Puffers hinzugefügt. Dann wurden die Proben für zehn Minuten bei

Raumtemperatur inkubiert, zentrifugiert (7 Minuten, 1300 rpm) und abgesaugt. Im Anschluss wurden die intrazellulären Antikörper zu je 50 µl Probenvolumen (Tbl. 5 und 6) zugegeben.

Nach erneuter dreißigminütiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden 3 ml eines FACS-Puffers gemischt, zentrifugiert (7 Minuten 1300 rpm), abgesaugt und in 150 µl Paraformaldehyd aufgenommen.

CD4	PE-Cy7	1 µl
CD 69	PerCP	2 µl
IFNγ	FITC	0,5 µl
IL-2	PE	2 µl
TNFα	V450	1 µl
IL-21	AlexaFlour647	5 µl
SAP 5%		1 µl
FACS Puffer		37,5 µl

Tabelle 6: Zusammensetzung der 50 µl des Probenvolumens der 1. Färbung der Stimulation. Die vier anzufärbenden Zytokine sind hervorgehoben. In der Mitte der Tabelle der Handelsname der eingesetzten Antikörper.

CD4	PE-Cy7	1 µl
CD69	PerCP	2 µl
IFN γ	FITC	0,5 µl
CD27	PE	2 µl
CTLA4	APC	2 µl
SAP 5%		1 µl
FACS Puffer		41,4 µl

Tabelle 7: Zusammensetzung der 50 µl der 2. Färbung der Stimulation. Die anzufärbenden Influenza-Cluster sind hervorgehoben. In der Mitte der Tabelle die Handelsnamen der eingesetzten Antikörper.

Auch im Anschluss an diese Färbungen erfolgte eine Messung mittels Durchflusszytometrie.

Zu den Influenza-spezifischen-CD4⁺-T-Zellen zählen CD4⁺-T-Zellen, die nach sechs Stunden Stimulation mit dem Impfantigen das Zytokin IFN γ exprimieren und auf deren Zelloberfläche zudem das Molekül CD69, als ein Aktivierungsmarker, nachweisbar ist. Der tatsächliche Anteil Influenza-spezifischer-CD4⁺-T-Zellen wird dabei berechnet, indem man von dem prozentualen Anteil der CD69⁺- und IFN γ ⁺-CD4⁺-T-Zellen nach Stimulation mit dem Impfstoff den Anteil der CD69⁺- und IFN γ ⁺-CD4⁺-T-Zellen nach Stimulation mit der Negativkontrolle/„Hintergrundaktivität“ (PBS) subtrahiert.

Die Plasma-Röhrchen wurden abgesert.

Unter Verwendung der ELISA-Technologie wurden die IgG-Level sowie IgM- und IgA-Ratio gegen die zugehörigen Impfantigene gemessen (ELISA der Firma Euroimmun AG: Anti Influenza-A/B-Viren Pool ELISA).

Da in dem verwendeten IgG-Elisa-KIT drei Kalibratoren mit definierten Konzentrationen (2/ 20/ 200 RE/ml) vorlagen, war es möglich anhand dieser Werte eine Standardkurve zu erstellen und mithilfe dieser Standardkurve war eine quantitative Auswertung der IgG-Level der Probandenproben möglich.

In dem IgM- und IgA-Elisa-Kit lag jeweils nur ein Kalibrator vor, anhand dessen nur eine semiquantitative Auswertung möglich war. Daher wurde bei diesen die Ratio angegeben.

Zudem gab es für jedes Kit eine Positiv- sowie eine Negativkontrolle, die jeweils in den entsprechenden Bereichen liegen müssen, um die Messung zu validieren (IgG-Level: negativ <16IE/L, grenzwertig 16-22 IE/L, positiv >22 IE/L;

IgA- und IgM-Ratio: negativ <0,8, grenzwertig 0,8-1,1, positiv >1,1)

Die Messung der Antikörpertiter erfolgte durch Analyse neutralisierender Antikörper in einem auswärtigen Labor. Durch diese Mikroneutralisations-Assays konnten dabei spezifisch die im Impfstoff enthaltenen Stämme bestimmt werden.

Hierzu wurden die Proben zuerst mit einem Rezeptor-zerstörenden Enzym (RDE; Denkan-Seiken, Tokyo, Japan) inkubiert, um unspezifische Inhibitoren zu zerstören. Danach wurden die Seren für 30 Minuten bei 56°C hitzeinaktiviert und mit einem Verdünnungsmittel (EMEM+0,1% Antibiotika + 2%FBS, Biochrom, Deutschland) zur Produktion von Verdünnungsreihen mit einem

Verhältnis von 1:10 bis 1:20480 verwendet. Diese Serumlösungen wurden mit demselben Volumen eines Virusverdünnungsmittels gemischt, welches 200 bis 400 fokusbildende Einheiten (FFU) des Influenza A- oder B-Virus [A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-ähnlicher Stamm (A/Christchurch/16/2010, NIB-74xp); A/Hong Kong/4801/2014; B/Brisbane/60/08 und B/Phuket/3073/2013 enthielt.

Im Anschluss wurde das Gemisch für 90 Minuten bei 37°C und 5% CO₂-Gehalt in einer feuchten Kammer inkubiert. Danach wurden hiervon 100 Mikroliter zu Mardin-Darby Hundenierenzellen (MDCK)-Monolayer (ECCC, Salisbury,UK) zusammen mit geeigneten Kontrollen auf 96-Well-Platten gegeben. Nach einer einstündigen Inkubation wurden in jede Vertiefung für 24 bis 48 Stunden 100 Mikroliter eines Overlay-Mediums (1:1 Virusverdünnungsmittel / 3,2% Carboxymethylzellulose, Sigma) zugesetzt. Diese Monolayer wurden anschließend für zehn Minuten mit einem eiskalten Gemisch (40% Aceton/ 60% Methanol) fixiert. Nach dem Blockieren mit 1% Rinderserumalbumin und 0,1% Thimoseral (Sigma) in Waschpuffer für 30 Minuten bei 37°C, erfolgte eine erneute Inkubation mit monoklonalen Maus-Anti-Influenza A (MAB8251 Millipore) oder Maus-Anti-Influenza B (MAB8661 Millipore) Antikörpern. Durch Meerrettich-Peroxidase-markierte Kaninchen-Anti-Maus-IgG konnten die Foki gezeigt und mittels automatisiertem ELISPOT-Gerät (AID Diagnostika GmbH, Straß, Deutschland) gezählt werden. Der Neutralisationstiter drückt dabei den reziproken Wert der höchsten Verdünnungsstufe aus, der eine Verringerung der Foki um 75% im Vergleich zur Viruskontrolle ergab.

3.5. Statistische Analysen

Nach Prüfung auf Plausibilität wurden alle Daten mit der Computersoftware SPSS (Version 23, IBM Corporation, Armonk, USA) statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt.

Auf eine formale Fallzahlberechnung wurde im Rahmen der Studienplanung verzichtet. Aufgrund des Mangels an Vorinformationen zum Thema Influenza-Impfung im Leistungssport und des Fehlens klinisch etablierter Zielparameter war eine Abschätzung der Effektgröße sowie der Größe der Streuung nicht möglich.

Nachdem die Datenerfassung der Nebenwirkungen und anthropometrischen Daten vollzogen war, wurde mit dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft. Da lediglich das Alter das Kriterium der Normalverteilung erfüllte, wurde bei diesem der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die übrigen der ordinal oder metrisch skalierten Variablen erfüllten dieses Kriterium nicht, weshalb eine Auswertung anhand des Mann-Whitney-U-Test als nonparametrisches-Testverfahren für metrisch skalierte Variablen erfolgte. Für nominale und kategoriale Variablen wurde der Vergleich zwischen beiden Gruppen mithilfe des exakten Test nach Fisher durchgeführt. Auch erfolgte eine prozentuale Darstellung der Häufigkeiten der jeweils aufgetretenen Impfbeschwerden.

Zur Bestimmung der Unterschiede bezüglich der Trainingsdauer zwischen beiden Gruppen wurde, bei fehlender Normalverteilung, ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, zum Vergleich der Einschränkungen durch die Impfung beim Training der exakte Test nach Fisher.

Auch bei der Auswertung der Antikörperlevel, der Neutralisationstiter und der CD4⁺-T-Zellen wurde mittels Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft und darauf geachtet, ob Ausreißer vorliegen. Da eine Normalverteilung in den meisten Fällen nicht erfüllt wurde und zudem auch teilweise Ausreißer vorlagen, entschied man sich für nonparametrische Verfahren. Der Vergleich der Werte zwischen beiden Gruppen über alle Messzeitpunkte hinweg als auch an jedem einzelnen Testzeitpunkt erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test.

Ob beim Vergleich der Werte an den Messzeitpunkten innerhalb der jeweiligen Gruppe signifikante Unterschiede vorlagen, wurde mittels Friedmann-Test als nonparametrisches Verfahren für gepaarte Variablen geprüft. War das Ergebnis

dieses Tests signifikant, wurde der Dunn-Bonferroni-post-hoc Test durchgeführt, um festzustellen, an welchen Messzeitpunkten sich die Werte unterschieden.

Da bei einem Probanden die Sechsmonatswerte nicht erhoben werden konnten, wurden diese Werte extrapoliert um einen „drop-out“ zu vermeiden. Hierzu wurde als Verfahren der „single imputation“, also dem Ersetzen eines Fehlenden Wertes, eine Mischung aus dem "nearest neighbor imputation"-Verfahren und dem "mean imputation"-Verfahren angewendet. Dabei wurde der jeweilige Rang des Sportlers mit dem fehlenden Wert in der Blutentnahme nach zwei Wochen herangezogen (z. B. Rang 17). Denselben Rang sollte er in seinem Sechsmonatswert wieder einnehmen, weshalb der Mittelwert aus den Werten des Sportlers der diesen Rang nach sechs Monaten einnahm (Rang 17) und des Sportlers des nächst niedrigeren Ranges (Rang 16) errechnet wurde. Dieser Mittelwert ersetzt den fehlenden Wert. So ist der „fehlende Proband“ an seinem ursprünglichen Rang und alle nachfolgenden Teilnehmer steigen jeweils um einen Rang.

4. Ergebnisse

4.1. Immunologische Auswertung

4.1.1. Blutbildveränderungen

Unterschiede im Differentialblutbild ließen sich bei den Probanden erwartungsgemäß an den Leukozyten erkennen. Es zeigten sich in der 2h-Gruppe mit $p<0,01$ vor der Impfung signifikant höhere Neutrophilenzahlen. Dementsprechend waren auch die Leukozytenzahlen in der 2h-Gruppe mit im Mittel 7665 ± 2342 Leukozyten/ μL und nur 5605 ± 1222 Leukozyten/ μL in der 26h-Gruppe mit $p<0,01$, signifikant höher. Während ein und zwei Wochen nach der Impfung die Leukozyten nicht signifikant unterschiedlich waren, zeigte sich mit $p<0,01$ nach sechs Monaten erneut ein signifikanter höherer Wert in der 2h-Gruppe.

Folglich waren die prozentualen Lymphozytenzahlen vor der Impfung in der 2h-Gruppe mit $p<0,01$ signifikant niedriger als in der 26h-Gruppe.

Ebenso zeigten die Basophilen mit $p=0,03$ vor der Impfung signifikant höhere Werte in der 2h-Gruppe, wobei sich nach der Impfung keine signifikanten Unterschiede mehr zeigten.

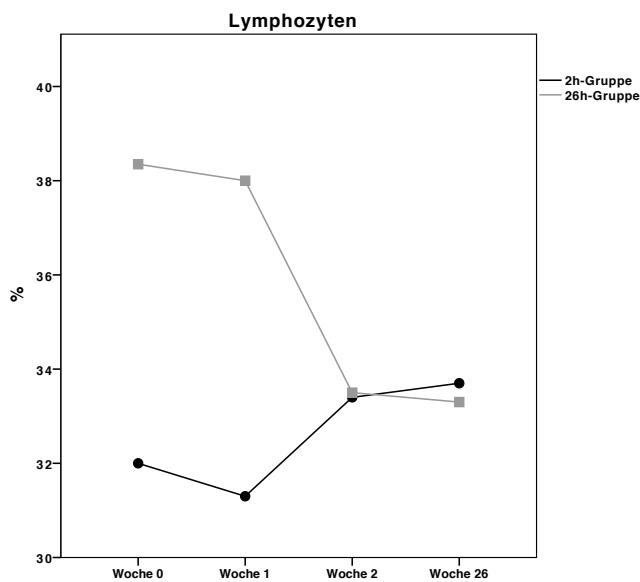


Abbildung 4: Darstellung des Medians des Lymphozytenverlaufs in Prozent (Woche 0 entspricht dem Zeitpunkt vor der Impfung).

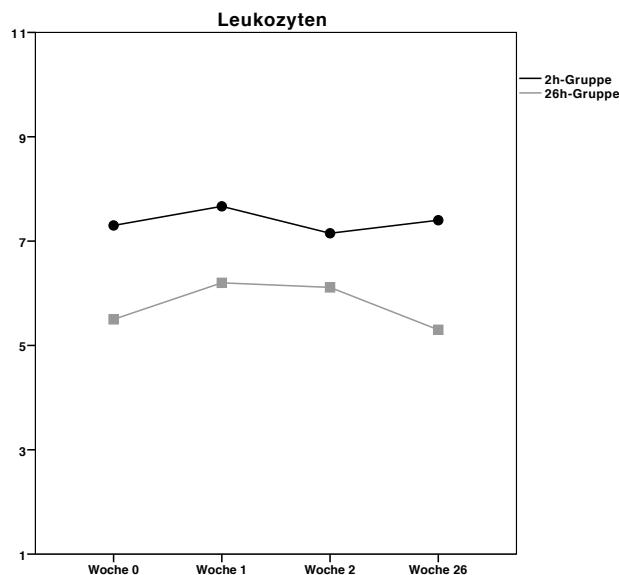


Abbildung 5: Darstellung des Medians des Leukozytenverlaufs ($10^3/L$).

Der Median des C-reaktiven Proteins lag in beiden Gruppen stets unter 0,5mg/dl. Es ließen sich keine Unterschiede in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit feststellen ($p>0,5$).

Ebenfalls bezüglich der weiteren erhobenen Routineparameter zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auf eine detaillierte Darstellung wird aufgrund der fehlenden Relevanz für das Ergebnis der Studie verzichtet.

4.1.2. CD4⁺-T-Zell-Frequenzen

Vor der Impfung lag der Median des Anteils Influenza-spezifischer-CD4⁺-T-Zellen in beiden Gruppen bei kleiner oder gleich 0,1%. Höhere Werte zeigten sich dabei fast immer in der 2h-Gruppe. Im Mann-Whitney-U-Test ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der prozentualen Lymphozytenwerte zwischen beiden Gruppen feststellen ($p=0,59$). Die Werte an den einzelnen Messzeitpunkten sind in Tabelle 8 dargestellt.

		WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
2H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,05	0,28	0,21	0,085
	Median	0,01	0,44	0,27	0,14
	75%-Perzentile	0,19	0,57	0,37	0,18
26H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,06	0,26	0,19	0,08
	Median	0,09	0,38	0,34	0,10
	75%-Perzentile	0,14	0,74	0,48	0,15
MANN-WHITNEY-U-TEST		p=0,47	p=0,98	p=0,47	p=0,27

Tabelle 8: Auflistung des prozentualen Medians sowie der 25%- und 75%-Perzentile der Influenza-spezifischen-CD4⁺-T-Lymphozyten in beiden Gruppen. Anhand Mann-Whitney-U-Test wurde Gruppenvergleich zu den jeweiligen Zeitpunkten durchgeführt. Der Messzeitpunkt „Woche 0“ entspricht der Blutentnahme direkt vor der Impfung.

Sowohl in der 2h-Gruppe, als auch in der 26h-Gruppe ließ sich im Friedmann-Test im Vergleich der vier Messzeitpunkte miteinander mit $p<0,01$ ein signifikanter Unterschied der Influenza-reaktiven-CD4⁺-T-Lymphozyten feststellen. Aufgrund dessen wurde der Dunn-Bonferroni-post-hoc-Test durchgeführt. Hier zeigte sich, dass in beiden Gruppen die Anstiege der Lymphozyten vom Zeitpunkt vor der Impfung zu den Messzeitpunkten nach ein und zwei Wochen signifikant waren ($p<0,01$). Auch der anschließende Abfall der Influenza-spezifischen-CD4⁺-T-Zellen im Vergleich zum Status nach ein und zwei Wochen auf sechs Monate war im post-hoc-Test in beiden Kollektiven signifikant ($p<0,01$).

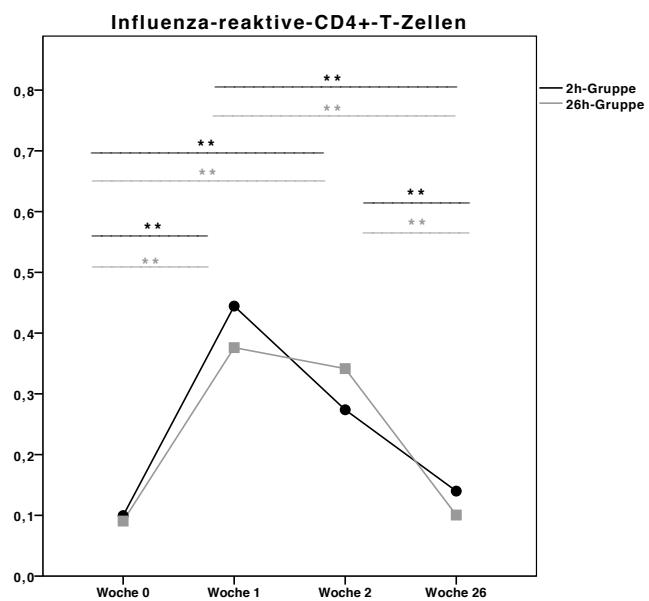


Abbildung 6: Verlauf des prozentualen Anteils der Influenza-reaktiven-CD4⁺-T-Lymphozyten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung. Es lässt sich ein signifikanter Anstieg des Anteils der reaktiven T-Lymphozyten nach der Impfung erkennen, welcher nach sechs Monaten nahe wieder den Ausgangswert erreichte (* = $p<0,05$; ** $p<0,01$).

Im Hinblick auf die SEB-reaktiven-CD4⁺-T-Lymphozyten, welche als Positivkontrolle dienten, zeigten sich stets höhere Werte. Erwartungsgemäß wurden keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test zwischen beiden Gruppen dokumentiert ($p=0,44$).

Auch im Friedmann-Test konnte im Vergleich der vier Messzeitpunkte weder in der 2h-Gruppe ($p=0,54$) noch in der 26h-Gruppe ($p=0,47$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aus diesem Grund konnte auf den Dunn-Bonferroni-post-hoc verzichtet werden.

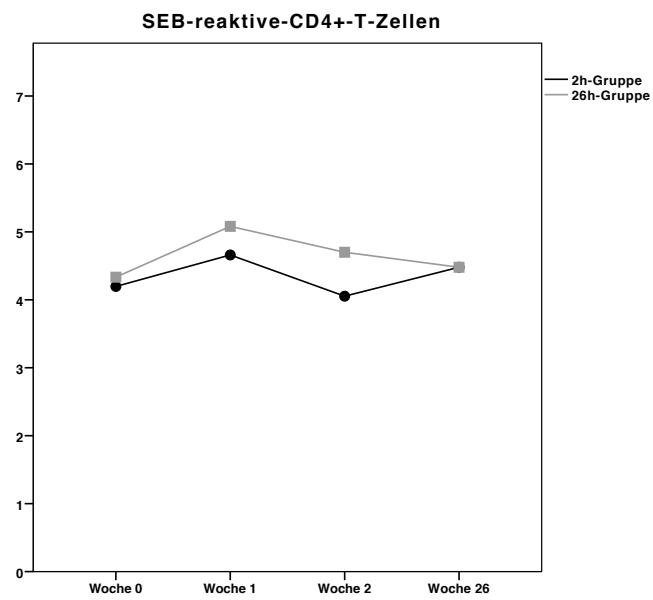


Abbildung 7: Darstellung des Verlaufs der SEB-reaktiven-CD4⁺-T-Lymphozyten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung. Bei der Positivkontrolle ließen sich wie erwartet keine signifikanten Anstiege oder Abfälle verzeichnen.

4.1.3. Antikörpertiter

Im Hinblick auf die Influenza-spezifischen Antikörper wurden sowohl das IgG-Level, als auch die IgM- und die IgA-Ratio bestimmt (Erläuterung Level/Ratio siehe Kapitel 3.4.3 immunologische laboranalytische Methoden).

Der Verlauf der IgG-Antikörpertiter in IE/L ähnelte hierbei dem der Influenza-reaktiven-CD4⁺-T-Lymphozyten. Insgesamt war im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar ($p=0,49$).

		WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
2H-GRUPPE	25%-Perzentile	77,7	152,1	151,4	139,7
	Median	133,6	170,7	169,7	155,0
	75%-Perzentile	157,2	282,3	267,3	179,8
26H-GRUPPE	25%-Perzentile	103,0	162,7	161,7	124,3
	Median	129,6	183,0	183,8	157,1
	75%-Perzentile	166,0	212,0	220,1	185,2
MANN-WHITNEY-U-TEST		p=0,75	p=0,38	p=0,50	p=0,96

Tabelle 9: Darstellung des Medians und der 25%-und 75%-Perzentile des Influenza-spezifischen-IgG-Levels in IE/L. Darunter das Ergebnis des MWU-Test im Vergleich beider Gruppen zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

Im Vergleich der vier Messzeitpunkte miteinander konnten im Friedmann-Test sowohl in der 2h-Gruppe ($p<0,01$), als auch in der 26h-Gruppe ($p<0,01$) signifikante Unterschiede festgestellt werden, weshalb der Dunn-Bonferroni-post-hoc-Test durchgeführt wurde. Hier zeigten sich in beiden Gruppen signifikante Anstiege vom Zeitpunkt vor der Impfung auf die Messzeitpunkte nach ein und zwei Wochen ($p<0,01$). Während in der 2h-Gruppe nur der Abfall des Levels von einer Woche auf sechs Monate eine Signifikanz aufwies ($p<0,05$), war der Levelabfall in der 26h-Gruppe von einer und zwei Wochen auf sechs Monate signifikant ($p<0,01$).

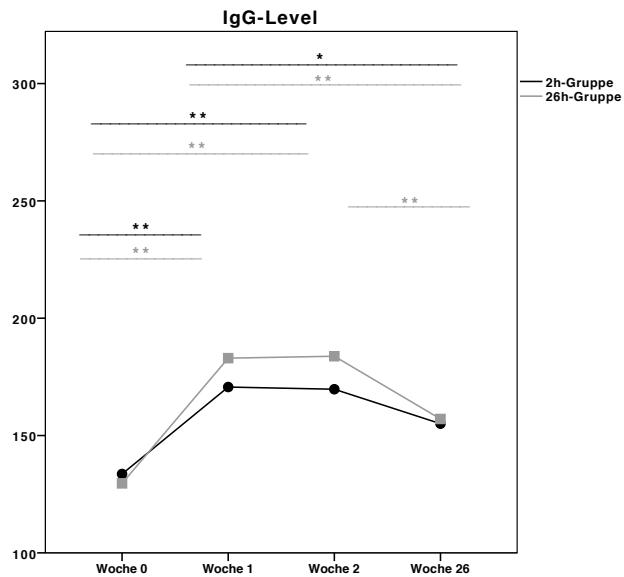


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Verlaufs des IgG-Levels in IE/L (* = $p<0,05$; ** $p<0,01$).

Ähnlich wie bei dem IgG-Level verhielt es sich auch mit der IgM-Ratio. Auch hier war der Unterschied im Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,77$).

Eine Übersicht über die Werte liefert Tabelle 10.

		WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
2H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,19	2,04	2,20	0,85
	Median	0,26	4,58	3,57	1,22
	75%-Perzentile	0,69	7,40	6,70	2,08
26H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,16	1,76	1,75	0,60
	Median	0,38	4,80	4,13	1,03
	75%-Perzentile	0,58	19,18	13,19	1,91
MANN-WHITNEY-U-TEST			p=0,73	p=0,55	p=0,79
					p=0,26

Tabelle 10: Darstellung des Medians, der 25%-und 75%-Perzentile der IgM-Ratio sowie der statistische Vergleich beider Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt. Eine deutlich höhere 75%-Perzentile nach ein und zwei Wochen zeigte sich hierbei in der 26h-Gruppe bei ansonsten ähnlichen Werten.

Nachdem im Friedmann-Test mit jeweils $p<0,01$ signifikante Unterschiede im Vergleich der jeweiligen Entnahmezeitpunkte in beiden Gruppen festgestellt wurden, wurde auch hier ein post-hoc-Test durchgeführt. Die Anstiege der Ratio vom Zeitpunkt vor der Impfung auf die Nachkontrollen nach ein und zwei Wochen waren mit $p<0,01$ sowohl in der 2h- als auch in der 26h-Gruppe signifikant. Idem zu dem IgG-Titer war in der 2h-Gruppe nur der Abfall der Ratio von einer Woche auf sechs Monate signifikant ($p<0,01$), während dies in der 26h-Gruppe von einer ($p<0,01$) und zwei Wochen ($p<0,05$) auf sechs Monate der Fall war. Nach sechs Monaten war die Ratio mit $p<0,05$ in der 26h-Gruppe und $p<0,01$ in der 2h-Gruppe höher als der Ausgangswert.

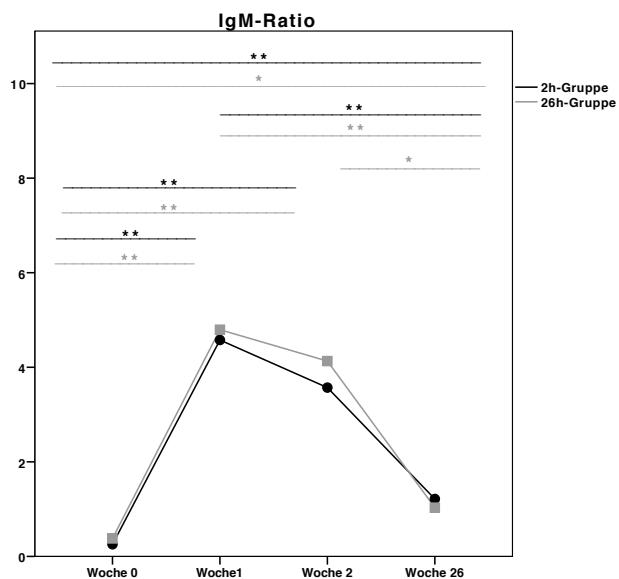


Abbildung 9: Verlauf der IgM-Ratio über sechs Monate (* = $p<0,05$; ** $p<0,01$).

Analog zu den oben genannten Antikörpern verhielt sich auch die IgA-Ratio. Mit $p=0,79$ war insgesamt kein statistisch zu sichernder Unterschied feststellbar

		WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
2H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,20	0,44	0,42	0,22
	Median	0,38	0,68	0,68	0,52
	75%-Perzentile	0,70	1,39	1,22	0,86
26H-GRUPPE	25%-Perzentile	0,21	0,46	0,34	0,28
	Median	0,40	0,75	0,89	0,56
	75%-Perzentile	0,74	1,33	1,29	0,89
MANN-WHITNEY-U-TEST		p=0,84	p=1,0	p=0,93	p=0,67

Tabelle 11: Median und Perzentilen der IgA-Ratio. In der 26h-Gruppe zeigte sich hierbei stets ein höherer Median als in der 2h-Gruppe.

Auch bei der IgA-Ratio wurde der Dunn-Bonferroni-post-hoc-Test durchgeführt, nachdem sich im Vergleich der Messwerte an den verschiedenen Entnahmezeitpunkten im Friedmann-Test in beiden Gruppen signifikante Unterschiede zeigten ($p<0,01$). In beiden Sportlergruppen stieg die Ratio vom Zeitpunkt vor der Impfung auf eine und zwei Wochen an ($p<0,01$). Während jedoch in der 2h-Gruppe ein signifikanter Abfall der Ratio von ein ($p<0,01$) und zwei Wochen ($p<0,05$) nach Impfung auf sechs Monate vorlagen, war dieser in der 26h-Gruppe nur von einer Woche auf sechs Monate signifikant ($p<0,01$).

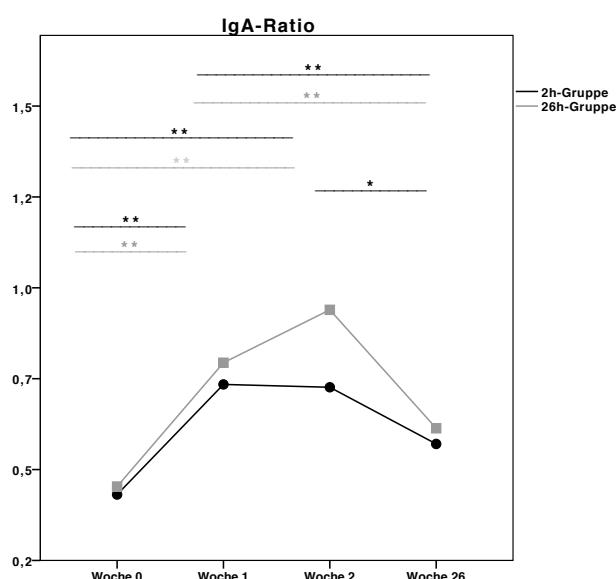


Abbildung 10: Graphische Darstellung des Verlaufs der IgA-Ratio (* = $p<0,05$; ** $p<0,01$).

4.1.4. Neutralisationstests

Zuletzt wurden noch Neutralisationstiter gegen die Influenza-Stämme H1N1, H3N2, Brisbane und Phuket bestimmt.

Die Einschränkung des Wertebereichs der Titer ergibt sich aus den Verdünnungsreihen der Proben (siehe Kapitel 3.4.3 immunologische laboranalytische Methoden).

Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich insgesamt für keinen dieser vier Titer signifikante Unterschiede (H1N1: $p=0,51$ / H2N3: $p=0,94$ / Brisbane: $p=0,20$ / Phuket: $p=0,52$). Die Titer gegen den Influenza-B-Stamm „Brisbane“ waren im Median am niedrigsten, gegen H1N1 am höchsten.

		WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
2H- GRUPPE	H1N1	160 (140/560)	5120 (1600/10240)	5120 (2560/10240)	1280 (640/2560)
	H2N3	60 (20/160)	640 (160/1280)	960 (640/2560)	640 (160/2240)
	Brisbane	20 (9/40)	160 (40/320)	160 (50/560)	80 (40/160)
	Phuket	30 (10/160)	320 (200/640)	640 (320/640)	160 (80/320)
26H- GRUPPE	H1N1	320 (40/960)	5120 (2560/15360)	10240 (2560/10240)	1280 (960/2560)
	H2N3	80 (30/160)	640 (160/2560)	640 (480/3840)	640 (120/1600)
	Brisbane	10 (9/40)	160 (60/640)	320 (160/640)	80 (80/240)
	Phuket	40 (10/160)	640 (120/640)	640 (160/1280)	160 (80/640)

Tabelle 12: Überblick über Median und Perzentilen der Neutralisationstiter. Der Median ist fett gedruckt und in Klammern dahinter erst die 25%-Perzentile und dann die 75%-Perzentile).

	WOCHE 0	WOCHE 1	WOCHE 2	WOCHE 26
H1N1	p=0,40	p=0,68	p=0,58	p=0,35
H2N3	p=0,60	p=0,90	p=0,96	p=0,71
BRISBANE	p=0,56	p=0,25	p=0,15	p=0,21
PHUKET	p=0,80	p=0,74	p=0,62	p=0,75

Tabelle 13: Vergleich der beiden Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mittels Mann-Whitney-U-Test. Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven feststellbar.

Auch bei den Neutralisationstitern wurde primär ein Friedmann-Test zum Vergleich der vier Messzeitpunkte jeweils für die 2h- als auch für die 26h-Gruppe durchgeführt. Für beide Gruppen waren bei allen Stämmen die Messwerte an den vier Zeitpunkten mit $p<0,01$ signifikant unterschiedlich. Im Dunn-Bonferroni-post-hoc-Test zeigten sich für den H1N1-Stamm in beiden Gruppen mit $p<0,01$ signifikante Anstiege vom Ausgangswert auf die Messungen nach einer und zwei Wochen, ebenso wie ein signifikanter Abfall der Werte von Woche auf Woche 26 (2h-Gruppe: $p<0,01$; 26h-Gruppe: $p<0,05$).

In der 2h-Gruppe war der Wert nach sechs Monaten $p<0,05$ zudem signifikant höher als der Ausgangswert.

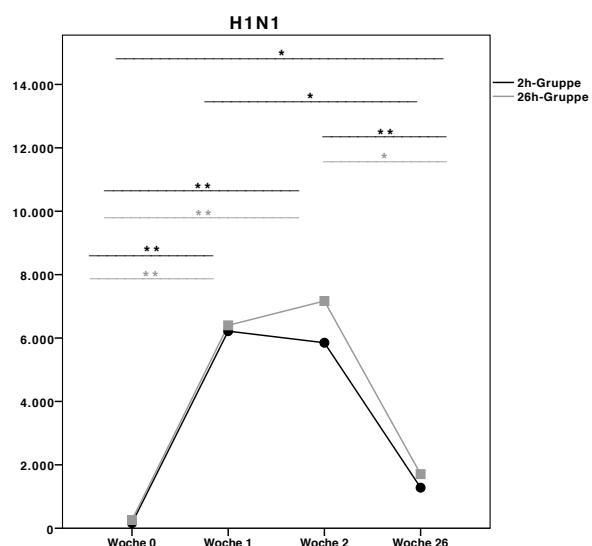


Abbildung 11: Verlauf der H1N1-Titer vom Zeitpunkt der Impfung bis zur letzten Kontrolle nach sechs Monaten (*= $p<0,05$; **= $p<0,01$).

Für den H3N2-Titer konnten im post-hoc-Test ebenfalls in beiden Gruppen signifikante Anstiege auf die Messzeitpunkte nach einer und zwei Wochen beobachtet werden ($p<0,01$). Hier lagen in beiden Gruppen die Sechsmonatswerte signifikant über den Ausgangswerten ($p<0,01$).

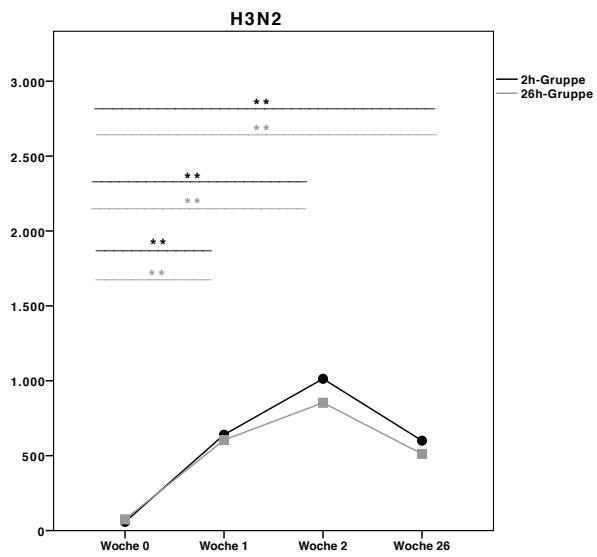


Abbildung 12: Verlauf des H3N2-Titers (*=p<0,05; **=p<0,01).

Sowohl für den Brisbane- als auch für den Phuket-Stamm ließen sich in beiden Gruppen signifikante Anstiege der Titer nach einer und zwei Wochen feststellen. Zudem zeigte sich für beide Stämme nur in der 2h-Gruppe ein signifikanter Abfall von Woche zwei auf Woche 26.

Auch für den Brisbane- und den Phuket-Stamm galt, dass in beiden Gruppen der Endwert mit $p<0,05$ nach sechs Monaten signifikant über dem Ausgangswert lag (Ausnahme: $p<0,01$ für den Brisbane-Stamm 26h-Gruppe).

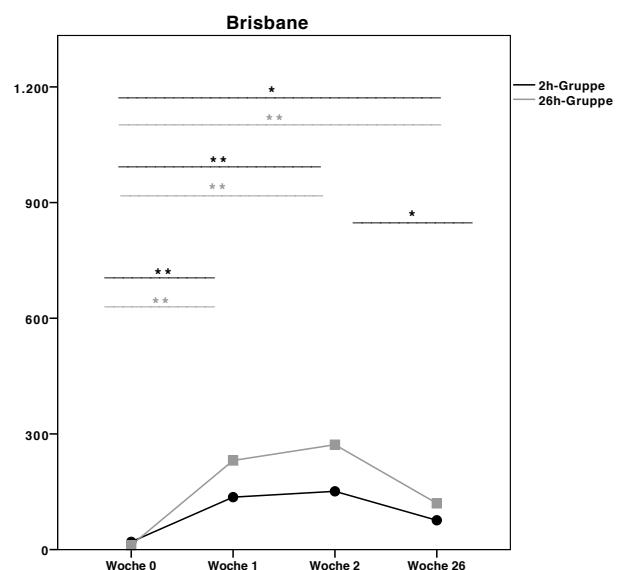


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Titerverlaufs des Brisbane-Stammes (*=p<0,05; **=p<0,01).

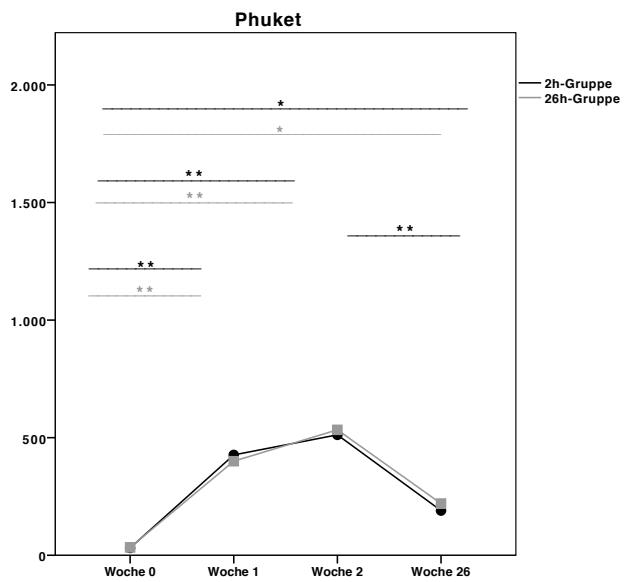


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Titerverlaufs des Phuket-Stammes
(*= $p<0,05$; **= $p<0,01$).

4.2. Nebenwirkungen

Insgesamt gaben 80% (n=36) der Probanden irgendeine Form von unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen an.

In der 2h-Gruppe betraf dies 87% (n=21) der Probanden, in der 26h-Gruppe nur 71% (n=15) der Probanden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich dennoch nicht ($p=0,27$).

Im Folgenden wird unterschieden zwischen lokalen Nebenwirkungen an der Einstichstelle und allgemeinen Reaktionen auf die Impfung.

4.2.1. Lokale Reaktionen

Die häufigste lokale Nebenwirkung war der Schmerz. Dieser wurde von 73% (n=33) der Probanden angegeben. Auch hier gaben mehr Probanden in der 2h-Gruppe (83%) an, lokale Schmerzen an der Einstichstelle verspürt zu haben, als in der 26h-Gruppe (62%). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich maximaler Intensität ($p=0,72$) und Dauer ($p=0,38$) des lokalen Schmerzes.

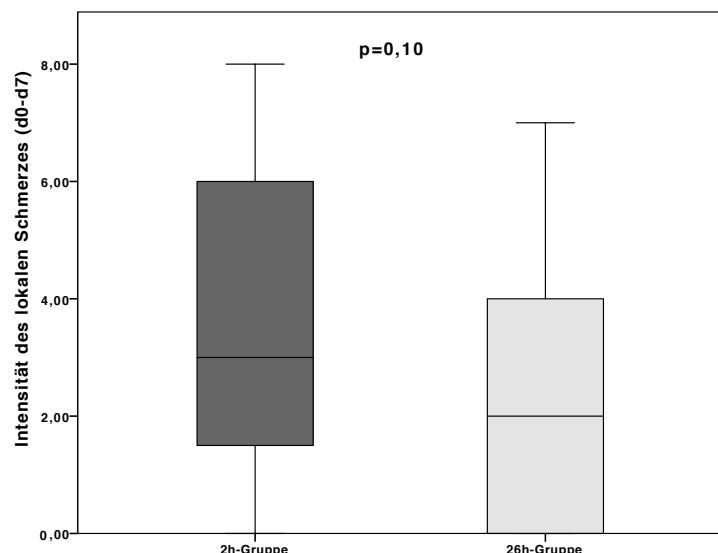


Abbildung 15: Vergleich der Intensität über 7 Tagen der Angabe „Schmerz an der Einstichstelle“. Es zeigte sich sowohl eine etwas längere Dauer, höhere maximale Intensität und höhere 7-Tages-Intensität in der 2h-Gruppe (0=keine Symptome, 1=mild, 2=bei Berührung, 3=bei Bewegung, 4=spontan).

Eine Rötung der Einstichstelle wurde nur von 4% (n=2) der Probanden angegeben, diese befanden sich beide in der 26h-Gruppe, eine Schwellung gaben ebenfalls nur 7% (n=3) der Probanden an, welche sich alle drei in der 2h-Gruppe befanden. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

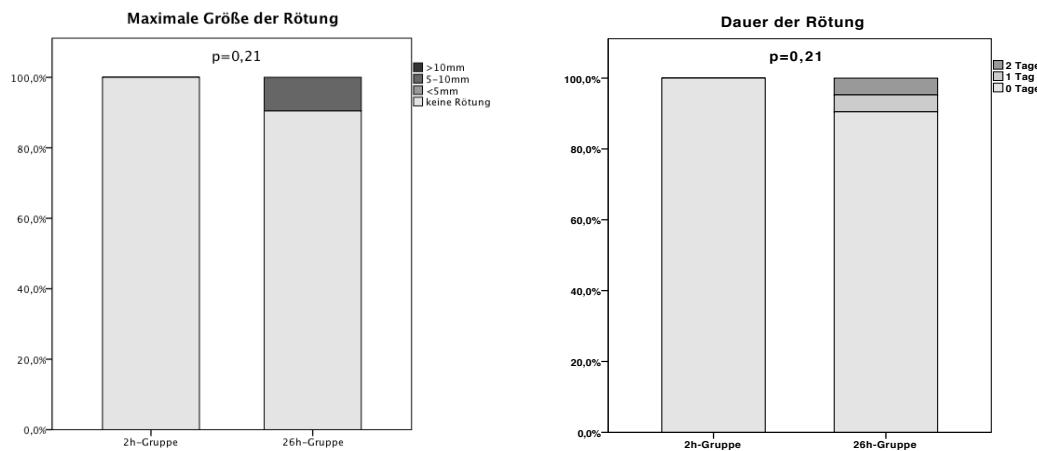


Abbildung 16: Größe und Dauer der Rötung an der Einstichstelle.

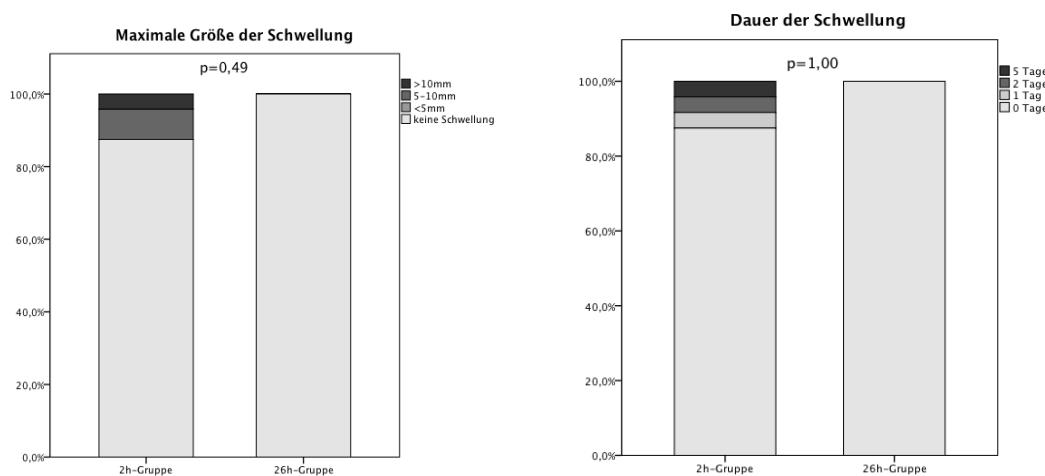


Abbildung 17: Größe und Dauer der Schwellung an der Einstichstelle.

Darüber hinaus wurden auch andere lokale Beschwerden erfasst, die bei 22% (n=10) der Probanden auftraten. Sie traten in beiden Gruppen bei je fünf Probanden auf. Hierzu zählten ein Stechen an der Einstichstelle (n=8), Juckreiz (n=1) und geschwollene Lymphknoten am betroffenen Arm (n=1). Auch hier

konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich maximaler Intensität ($p=0,92$) und Dauer ($p=0,93$) zwischen beiden Gruppen gezeigt werden.

4.2.2. Allgemeine Reaktionen

Die häufigste allgemeine unerwünschte Wirkung war der Muskelschmerz, welcher als primär nicht an der Impfstelle auftretende Myalgien definiert wurde. Dieser wurde von 42% (19) der Sportler angegeben. In der 2h-Gruppe hielt dieser im Schnitt 2,4 Tage an und wurde bis zum dritten Tag nach der Impfung angegeben, wohingegen er in der 26h-Gruppe nur am Tag der Impfung und am ersten Tag danach angegeben wurde und im Schnitt 1,6 Tage anhielt. Der Unterschied im Hinblick auf die Dauer war statistisch nicht signifikant ($p=0,39$).

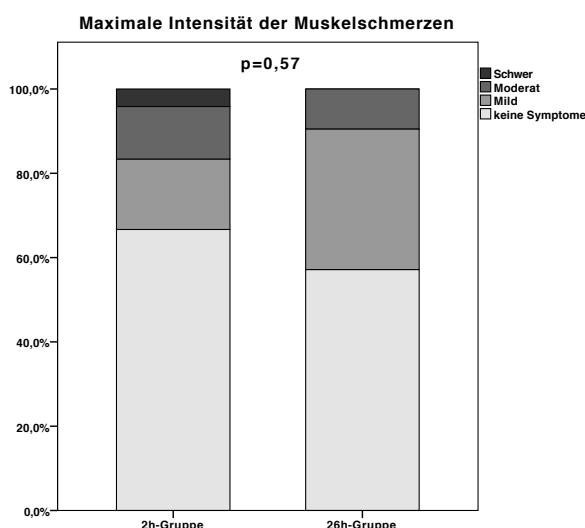


Abbildung 18: Maximale Intensität des Muskelschmerzes.

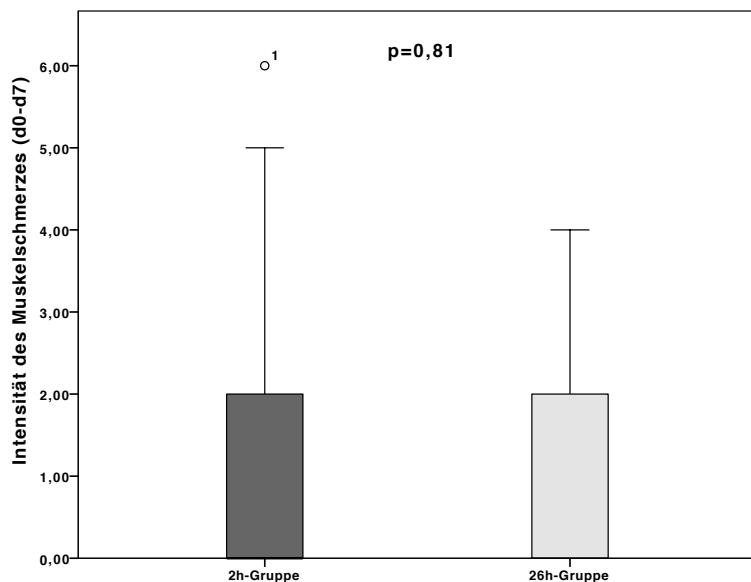


Abbildung 19: Summe der Intensität des Muskelschmerzes über sieben Tage (0=keine Symptome, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer).

Als zweithäufigste allgemeine unerwünschte Nebenwirkung wurde von 40% (n=18) der Athleten Müdigkeit angegeben. Unter diesen befanden sich acht Personen aus der 2h-Gruppe (33%) und zehn Personen aus der 26h-Gruppe (43%). Hier ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen ($p=0,56$). Insgesamt betrachtet war die Müdigkeit von milder Intensität, hielt im Schnitt drei Tage an und wurde ohne erkennbaren zeitlichen Zusammenhang über alle sieben im Bogen erfassten Tage hinweg und darüber hinaus angegeben.

Kopfschmerz wurde von 22% (n=10) der Probanden angegeben. 25% (n=6) in der 2h-Gruppe und 19% (n=4) in der 26h-Gruppe. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,73$).

Ferner gaben noch 9% (n=4) Übelkeit an. Jeweils zwei Personen jeder Gruppe. Schüttelfrost wurde von je einer Person jeder Gruppe angegeben. Dieser trat in beiden Fällen am ersten Tag nach der Impfung auf.

Bei der täglichen Temperaturmessung trat bei einem Probanden in der 2h-Gruppe am zweiten und am dritten Tag nach der Impfung Fieber auf, welches hier als oral gemessene Temperatur über $38,5^{\circ}\text{C}$ definiert ist (Herold 2015).

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass vier Probanden an einem Tag und sieben Probanden über mehrere Tage oder die gesamte Woche diese Messung nicht durchgeführt hatten.

Von insgesamt acht Probanden wurden zudem noch andere Allgemeinreaktionen nach der Impfung festgestellt.

Bezüglich Dauer ($p=0,84$) und maximaler Intensität ($p=0,33$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	2h-Gruppe	26h-Gruppe
keine	21	16
Schwächegefühl	1	-
Schnupfen	1	2
Hautsensibilität	1	
Schwindel	-	1
Juckreiz	-	1
Mamillenschmerz/-verhärtung	-	1

Tabelle 14: Überblick über die Art anderer Allgemeinreaktionen.

4.2.3. Besonderheiten im Trainingsablauf

Die durchschnittliche Trainingszeit der Probanden war im Mittel $14,7 \pm 4,9$ Stunden in der 2h-Gruppe und $13,1 \pm 4,4$ Stunden in der 26h-Gruppe. Die Unterschiede in der Trainingszeit waren mit $p=0,25$ nicht signifikant. Mit $p<0,01$ gab es erwartungsgemäß entsprechend der Gruppdefinition jedoch Unterschiede in der Trainingsdauer vor Impfung. So trainierten die Sportler der 2h-Gruppe in den beiden Tagen prä Vakzination 5,5h Stunden, wohingegen die 26h-Gruppe im Mittel nur auf 2,9 Stunden Training kam.

In der 2h-Gruppe traten bei 10 Sportlern (42%) Einschränkungen im Training auf, davon bei einem Athleten (4%) nur am Tag der Impfung, bei acht Athleten (33%) am ersten Tag nach der Impfung, wobei bei einem dieser die Einschränkung am zweiten Tag nach der Impfung anhielt. Und bei einem Probanden traten diese am zweiten Tag nach der Impfung auf und hielten noch einen weiteren Tag an.

In der 26h-Gruppe gaben vier (19%) Probanden eine Einschränkung der Trainingsleistung an. Zwei (9%) der Sportler stellten diese am Tag der Impfung und zwei (9%) Sportler ab dem ersten Tag nach der Impfung fest.

Bei einer Probandin dieses Kollektivs hielt die Einschränkung im Sinne von Müdigkeit und eines grippalen Infekts die nachfolgenden sieben Tage an.

Auch hierbei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Die Sportler der 2h-Gruppe hatten im Schnitt eine subjektive Minderung der Trainingsleistung von 1,8 Tagen, die Sportler der 26h-Gruppe von 2,5 Tagen. Der Unterschied war nicht signifikant. Es kam impfbedingt hierbei zu keinem Trainingsausfall und in lediglich einem Fall war eine leichte Modifikation der Trainingseinheit notwendig.

Gruppe	Gesamtzahl	Sportart	Anzahl	Leistungsminderung (Tage / Person)
2h- Gruppe	n=10	Schwimmen	1	1,5
		Rudern	2	1
		Ringen	3	2,3
		Triathlon	2	1
		Badminton	1	1
		Hammerwurf	1	3
26h- Gruppe	n=4	Schwimmen	1	2
		Badminton	1	7
		Rudern	1	1
		Mountainbike	1	2

Tabelle 15: Trainingsausfälle in Abhängigkeit von der Sportart.

Als Gründe für die verringerte Trainingsleistung wurden unter anderem Muskelschmerzen und Stechen bzw. „Ziehen“ im betroffenen Arm, aber auch Müdigkeit angegeben. Eine Probandin der 26h-Gruppe verspürte Schwindel und Übelkeit im Training und entwickelte im Anschluss einen grippalen Infekt, der ein weiteres Training in der zweiten Woche nach Impfung unmöglich machte.

5. Diskussion

5.1. Ergebnisbewertung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich in dieser Studie keine Hinweise auf eine eingeschränkte Immunantwort bei Sportlern, welche in einem engen zeitlichen Zusammenhang nach einer Trainingseinheit geimpft wurden, feststellen ließ. Ebenso scheint die sportliche Betätigung keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil zu haben.

5.1.1. Abhängigkeit des Impferfolges vom Impfzeitpunkt

Entsprechend der „open window“-Theorie soll es nach körperlicher Aktivität innerhalb eines gewissen Zeitfensters zu einer erhöhten Infektanfälligkeit kommen, die sich immunologisch unter anderem an einer verringerten Gesamtzahl zirkulierender Lymphozyten zeigen lässt (Kakanis et al. 2010).

Inwieweit dies die zelluläre und humorale Immunantwort auf eine Impfung beeinflusst, sollte unter anderem in dieser Studie erhoben werden.

Im Rahmen des belastungsindizierten Kortisolanstieges (Scharhag et al. 2002) trat bei den Probanden, die innerhalb von zwei Stunden nach der letzten Trainingseinheit geimpft wurden, erwartungsgemäß eine Neutrophilie und Leukozytose auf. Dementsprechend waren auch die prozentualen Lymphozytenzahlen mit $p<0,1$ in der 2h-Gruppe vor der Impfung signifikant niedriger als in der 26h-Gruppe.

Im Hinblick auf die Influenza-spezifischen-CD4⁺-Lymphozyten war das Ansprechen auf die Impfung und die Effektivität der Immuninduktion im Sinne eines Anstieges dieser spezifischen Abwehrzellen in beiden Gruppen signifikant, wobei die Werte nach einer Woche ihren Höhepunkt erreichten. Zudem waren weder insgesamt, über alle Messungen hinweg, noch an den einzelnen Messzeitpunkten sowohl vor als auch nach der Impfung statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar. Dies spricht für eine gleichwertige immunogene Reaktion auf die Impfung und stellt eine

abgeschwächte zelluläre Impfreaktion im Rahmen des „open windows“ in Frage.

Ähnliches wurde auch in einer Studie aus dem Jahr 2010 berichtet. Dabei wurden junge gesunde Männer zu verschiedenen Zeitpunkten nach einem exzentrischen Training gegen Influenza geimpft. Es zeigten sich keine Unterschiede in der zell-vermittelten Immunität zwischen den Gruppen in Abhängigkeit vom Abstand der Impfung zur Trainingseinheit (Campbell et al. 2010).

Analog hierzu verhielten sich die Titer der Influenza-spezifischen Antikörper. Es waren zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar, wohingegen sich im Vergleich der Messzeitpunkte des jeweiligen Kollektivs eine identische Induktion der immunologischen Reaktion beobachten ließ. Sowohl das IgG- Level, als auch die IgM- und IgA-Ratio stiegen im Vergleich der Messzeitpunkte in beiden Gruppen signifikant an und fielen dann bis zur Blutentnahme nach sechs Monaten wieder signifikant ab.

Die Gleichwertigkeit der immunogenen Reaktion beider Gruppen zeigte sich zuletzt auch anhand der Neutralisationstiter. Es konnte auch hier zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen beiden Sportlergruppen erhoben werden. Immunologisch zeigte sich der Impferfolg auch hier im Sinne eines signifikanten Anstieges der Titer innerhalb der ersten beiden Wochen, mit darauffolgendem signifikanten Abfall der Werte.

Die körperliche Aktivität vor der Impfung scheint also weder einen immunsuppressiven Effekt auf die Impfantwort im Sinne eines verminderten Anstieges dieser Titer gehabt zu haben, noch auf die Dauer der protektiven Wirkung.

Während bei den Antikörpertitern im Vergleich zum Ausgangswert lediglich für die IgM-Ratio sechs Monate nach der Impfung signifikant höhere Werte vorlagen, war dies bei den Neutralisationstitern für alle vier Stämme der Fall. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich auch hier nicht erkennen.

Die akute Auswirkung einer vorangegangenen Trainingseinheit auf den Impferfolg untersuchte lediglich eine Studie, in der moderat trainierte Männer mit Triathleten verglichen wurden. Die Triathleten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei eine Gruppe direkt nach einem Halb-Ironman-Wettbewerb geimpft wurde und die andere Gruppe vor der Impfung keine sportliche

Betätigung absolvierte. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Hinblick auf die Antikörper gegen Diphtherie-, Tetanustoxid- und Pneumokokken-Antigene (Bruunsgard et al. 1997).

Whitham et al. hingegen impften ihre Probanden nach einer Trainingszeit von zwei Wochen. Während eine Gruppe ihr gewohntes leichtes Training (VO₂max 41,1 ± 1,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹) fortsetzte, erhöhten die Probanden der schweren Trainingsgruppe (VO₂max 53,1 ± 3,7 ml·kg⁻¹·min⁻¹) für die Dauer des Protokolls ihre Leistung. Zwar konnten nach 14 Tagen keine unterschiedlichen Antikörperkonzentrationen festgestellt werden, nach einem Jahr hingegen waren die Werte in der Gruppe mit dem schweren Training signifikant höher (Whitham et al. 2003). Ob tatsächlich ein immunverstärkender Effekt vorliegt oder ob dieser Befund mit einer häufigeren Virusexposition korreliert konnte nicht abschließend geklärt werden.

Auch in dem bereits weiter oben erwähnten Review konnte kein eindeutiger Einfluss von längerfristiger körperlicher Aktivität auf die Serokonversionsrate festgestellt werden (Grande et al. 2016). Eine verbesserte Immunogenität nach vorangehenden Trainingseinheiten hingegen, welche in einigen bisher durchgeführten Studien postuliert wurde (Shi&Rock 2002, Edwards et al. 2007), konnte in dieser Studie jedoch auch nicht erhoben werden. Dabei soll die Verstärkung der Immunreaktion vor allem durch Übungen die dem Injektionsort naheliegen (Edwards et al. 2007) und insbesondere bei älteren Menschen bewirkt werden (Woods et al. 2009, Campbell et al. 2010). Inwieweit solche Übungen vor der Impfung praktiziert wurden, wurde in dieser Studie nicht erhoben und mit der Wahl des nichtdominanten Armes als Injektionsstelle wurde die Distanz zudem erhöht. Diese Studien wurden außerdem nicht an Leistungssportlern durchgeführt.

Zudem war denjenigen Erhebungen, die einen verstärkenden Effekt kurzfristiger körperlicher Aktivität feststellten, eine Kontrollgruppe mit einer relativ schlechten Immunantwort gemeinsam (Campbell et al. 2010).

Ferner konnte keine generell eingeschränkte Immunkompetenz, wie sie in der „j-shaped-curve“-Theorie beschrieben wird (Niemann et al. 1990), ermittelt werden. Im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv, zeigte sich bei den Sportlergruppen nach einer und zwei Wochen immunologisch sogar ein

besseres Ansprechen auf die Influenzaimpfung (BISP 2016; Manuskript in Arbeit)

Zu beachten ist weiterhin, dass all diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der Problematik des „Multiplen Testens“ zu betrachten sind. So wurden auch in dieser Erhebung verschiedene Hypothesen an derselben Studiengruppe getestet, wobei man bei der Interpretation von einem Fehler der 1. Art von $\alpha=5\%$ ausgegangen ist. Es reichen also schon 20 Untersuchungen aus, dass davon ausgegangen werden kann, dass einer der p-Werte fälschlicherweise als signifikanter p-Wert angesehen wurde (Victor et al. 2010).

5.1.2. Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Impfzeitpunkt

Die Hypothese, dass leistungssportliches Training unmittelbar vor einer Impfung zu einem vermehrten Auftreten von Impfnebenwirkungen führt, bestätigte sich in dieser Erhebung nicht. Auch in einem Review aus dem Jahr 2016 kam man zu der Einschätzung, dass körperliche Aktivität vor der Influenzaimpfung keine nachteilige Wirkung auf das Nebenwirkungsprofil hat (Grande et al.).

Zwar gaben nominell mehr Probanden der 2h-Gruppe an, irgendeine Form von unerwünschter Wirkung nach der Impfung gehabt zu haben, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Ähnliche Werte zeigten sich auch bei lokalem Schmerz an der Einstichstelle. Bei der Summe der Intensitäten über sieben Tage zeigte sich mit $p=0,10$ ein Trend zuungunsten der 2h-Gruppe.

In einer Studie aus dem Jahr 2010 zeigte sich ebenfalls ein größerer Schmerz in der direkt nach dem Sport geimpften Gruppe, als in der Kontrollgruppe, die zuvor eine sechsstündige Pause einlegte (Campbell et al. 2010). Allerdings handelte es sich in dieser Erhebung um Nicht-Leistungssportler, die Übungen absolvieren mussten, die die Schulter miteinschlossen, wohingegen die Leistungssportler in unserer Studie ihr gewohntes Training absolvierten.

Im Hinblick auf die weiteren lokalen und auch die allgemeinen Beschwerden ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dies wurde auch in einer Studie von Nichol et al. erhoben, in der keine höhere

Auftretenswahrscheinlichkeit von systemischen Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerz oder Müdigkeit bei Influenzageimpften im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe festgestellt wurde (Nichol et al. 1996).

Zudem scheinen die Nebenwirkungen auch von geringerer Relevanz zu gewesen sein, da es impfbedingt zu keinen Trainingsausfällen kam und nur in einem Fall eine Modifikation der Einheiten von Nöten war. Dass sich Einschränkungen der Trainingsleistung am Impftag häufiger in der 26h-Gruppe zeigten, erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass sich diese aufgrund der Studienteilnahme erst nach der Impfung ins Training begeben konnten als logisch.

5.2. Methodenkritik

5.2.1. Timing der Impfung und der Blutentnahmen

Um den Einfluss körperlicher Betätigung auf die Rate an Nebenwirkungen und den Erfolg einer Impfung zu eruieren, wurde eine Sportlergruppe innerhalb von zwei Stunden nach dem Training geimpft, wohingegen das andere Kollektiv nach 26-stündiger Pause die Vakzination erhalten hatte, um einen zeitlichen Abstand von mindestens 24 Stunden zwischen beiden Gruppen zu gewährleisten. Eine längere Trainingspause wäre hierbei für viele Athleten nicht möglich gewesen.

Nicht berücksichtigt wurde im Rahmen dieses Studiendesigns jedoch, ob sich die Athleten direkt oder kurz nach der Impfung körperlich betätigten. Hierzu wären mehr Probanden notwendig gewesen, was zu Rekrutierungsproblemen oder einer Reduktion der statistischen Power geführt hätte.

Ein Großteil der Probanden des 26h-Kollektivs begab sich vermutlich nach einem trainingsfreien Tag im Anschluss nach der Impfung ins Training, wohingegen die Sportler der anderen Studiengruppe sich zumeist nach der Einheit körperlich schonten. Somit ist auch das Ergebnis der Trainingseinschränkung am Tag der Impfung nur begrenzt beurteilbar, da nur Sportler, die sich nach der Impfung körperlich betätigten, eine Einschränkung verspüren konnten. Der Abstand zur nächsten Trainingseinheit wurde nicht eruierter.

5.2.2. Einschlusskriterien der Probanden und Probandenzahlen

Bei der Wahl der Probanden wurde leistungssportlich orientiertes Training an mindestens fünf Tagen die Woche als ausreichend angesehen, sofern sich die Athleten auf nationalem Niveau im Wettkampfprozess befanden. So wurden Sportler aus zehn verschiedenen Sportarten mit teils unterschiedlichen Ambitionen in die Studie eingeschlossen. Obwohl die individuellen Trainingszeiten teils stark variierten, konnte bei im Mittel nicht signifikant unterschiedlichen Werten eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet werden.

Aus den verschiedenen Sportarten ergab sich hierbei eine unterschiedliche Beanspruchung der Muskelgruppen. Da die Impfung in den Musculus deltoideus des nicht dominanten Armes erfolgte, haben Sportarten wie Läufer oder Fußballer eine geringere Belastung des durch die Nadel lädierten Muskel, wohingegen Schwimmer oder Ruderer diesen in der Regel direkt belasten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass insbesondere exzentrische Übungen, wie sie zum Beispiel ausgiebig im Krafttraining der Ringer zum Einsatz kommen, eine gehäuft auftretende Schmerzreaktion hervorrufen können (Edwards et al. 2007).

Wie bereits erwähnt wurde bei der Planung der Studie auf eine formale Fallzahlberechnung verzichtet. Zwar kann bei einer zu geringen Anzahl an Probanden ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht signifikant sein, eine zu hohe Fallzahl wiederum kann ein unbedeutendes Ergebnis signifikant erscheinen lassen. Neben fehlender etablierter Zielparameter zur Berechnung der Effektstärke waren auch die begrenzte Rekrutierungsphase und die beschränkte Anzahl an Hochleistungssportlern, die sich zu solch einer Studie bereit erklären, limitierend (Röhrig et al. 2010). Auch wurde zu Beginn der Studie die Anwesenheit der Probanden nach sechs Monaten erfragt, sodass bei der Planung nicht von einem „drop-out auszugehen war.

5.2.3. Verständlichkeit und Zuverlässigkeit der Nebenwirkungserhebung

Um zeitaufwändige tägliche Untersuchungen der Probanden innerhalb der ersten zwei Wochen zu vermeiden, erfolgte die Erhebung der Nebenwirkung anhand von Bögen, die sich an den Standards der „Brighton Collaboration“ orientierten. Sie dienen dazu, anhand von standardisierten Falldefinitionen eine bessere Vergleichbarkeit für die Erfassung unerwünschter Wirkungen bei Impfungen zu gewährleisten (Kohl et al. 2007).

Jedoch ließen diese Bögen einigen Spielraum für Interpretationen. So ist beispielsweise unklar, ob Schüttelfrost im eigentlichen Sinne vorgelegen hatte. Auch wurde bei den weiteren Nebenwirkungen von einem Probanden eine Lymphknotenschwellung in der Axilla angegeben, die im Rahmen der Studie nicht objektiviert werden konnte.

Die täglichen oralen Temperaturmessungen wurden nach einer kurzen Schulung der Probanden am Impftag ebenso selbstständig durchgeführt. Inwieweit diese korrekt ausgeführt wurden bleibt offen. Wie bereits oben erwähnt wurde diese jedoch von elf Athleten teilweise oder über die gesamte Woche nicht gemessen.

Auch wäre ein Beginn der Nebenwirkungserhebung einige Tage vor der Impfung sinnvoll. Anhand einer Art „Nulllinie“ der Begleitsymptomatik ließe sich besser feststellen, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfung und der Symptomatik besteht oder ob dies bereits zuvor bestehende Beschwerden wie beispielsweise Müdigkeit oder Kopfschmerzen sind.

5.2.4. Probentransport

Eine weitere Schwierigkeit bot der Transport der Proben zu dem jeweiligen Labor. Um eine zu rasche Hämolyse und Veränderung der Blutproben zu vermeiden, wurden diese stets in einem Kühlschrank gelagert. Während des Transportes zum zuständigen Labor wurden Kühlboxen verwendet, um eine Erwärmung bzw. zu ausgeprägte Temperaturschwankungen zu vermeiden. Erleichternd war zudem der Umstand, dass das Gros der Studie in den Winter- und Frühjahrsmonaten stattfand, weshalb die Witterungsbedingungen einem Überwärmen der Proben entgegenkamen.

Nichtsdestotrotz verzögerte sich der Transport insofern teilweise um Stunden, da aus organisatorischen Gründen nicht jede Probe gesondert von Homburg nach Saarbrücken oder umgekehrt transportiert werden konnte und somit die Proben teilweise im Laufe eines Tages zuerst gesammelt werden mussten, bevor sie weiterverschickt werden konnten. Aufgrund des zeitaufwändigen Laborverfahrens konnten die Proben in manchen Fällen erst am nächsten Morgen verarbeitet werden.

5.3. Schlussfolgerung

In Anlehnung an die Ausgangshypothesen lassen sich die Ergebnisse dieser Studie wie folgt zusammenfassen:

Im Gegensatz zu den Befürchtungen vieler Praktiker, aufgrund der „open window“-Theorie (Kakanis et al. 2010), konnte in dieser Erhebung kein negativer Einfluss einer vorangehenden Trainingseinheit auf den Impferfolg dokumentiert werden.

Sowohl im Hinblick auf die zelluläre Immunantwort, als auch im Hinblick auf die humorale Immunantwort konnten sowohl in der Summe als auch im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erhoben werden. Bezüglich der zellulären Immunantwort äußerte sich die Effektivität der Impfung in einem signifikanten Anstieg Influenza-spezifischer-CD4⁺-T-Zellen in beiden Gruppen, bezüglich der humoralen Immunantwort in einem signifikanten Anstieg der Neutralisationsantikörper und der IgG-, IgM- und IgA-Antikörper. Im Gegensatz zur zellulären Immunantwort lagen die Werte der Neutralisationstiter und der IgM-Ratio am Ende der Studie signifikant über dem Ausgangswert.

Unabhängig von der körperlichen Aktivität vor einer Impfung gegen Influenza sind lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung und Schwellung mit der Vakzination assoziiert. Hierbei kann es durch eine erhöhte Muskelaktivität zu einer verstärkten lokalen Reaktion auf den Impfstoff an der Injektionsstelle kommen (Havas et al. 1997, Swartz et al. 2008). Dies bestätigte sich in dieser Erhebung nicht. Sowohl im Hinblick auf die lokalen als auch auf die allgemeinen Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zudem stellt es sich so dar, als wären diese Nebenwirkungen von untergeordneter Relevanz, da es zu keinem Trainingsabbruch oder –ausfall kam. Ebenso wie die Nebenwirkungen waren auch die Unterschiede der Trainingseinschränkung nicht signifikant.

Insofern erscheint eine Anpassung des leistungssportlichen Trainings an eine anstehende Impfung in Anbetracht dieser Studie als nicht notwendig. Weder eine eingeschränkte Effektivität der Immuninduktion noch ein vermehrtes Auftreten von Impfnebenwirkungen konnten nachgewiesen werden. Eine Beurteilung, inwieweit sportliche Betätigung als Adjuvans für eine Impfung wirken kann, ist anhand dieser Erhebung nicht möglich.

Literaturverzeichnis

Ambrose CS, Luke C, Coelingh K (2008) Current status of live attenuated influenza vaccines in the United States for seasonal and pandemic influenza. *Influenza Resp Viruses* 2(6): 193-202

Black S (2013) The role of health economic analysis in vaccine decision making. *Vaccine* 31: 6046-49

Banzhoff A, Nacci P, Podda A (2003) A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic disease: Results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 49(3): 177-84

Baum M, Liesen H (1997) Sports and the immune system. *Orthopade* 26(11): 976-80

Belshe RB (2010) The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 28S: 45-53

Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM (2013) Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 13: 224:1-10

Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS (1997) Syncope after vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151(3): 255-59

Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH, Pedersen BK (1997) In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 29(9):1176-81

Bundesinstitut für Sportwissenschaft (2016) Impfungen im leistungssportlichen Training. BMI/BISp (Aktenzeichen: 072026/16-17)

[Online im Internet:] <https://www.bisp-surf.de/Record/PR020160800131/Solr#tabnav>

[Stand: 15.9.18, 20:27]

Campbell JP, Edwards KM, Ring C, Drayson MT, Bosch JA, Inskip A, Long JE, Pulsford D, Burns VE (2010) The effects of vaccine timing on the efficacy of an acute eccentric exercise intervention on the immune response to an influenza vaccine in young adults. *Brain Behav Immun* 24(2): 236-42

Caseris M, Houhou N, Longuet P, Rioux C, Lepeule R, Choquet C, Yazdanpanah Y, Yeni P, Joly V (2014) French 2010-2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 20(4): 242-44

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Syncope after vaccination—United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:457–60

Centers for disease control and prevention (2017) Possible side effects from vaccines. Influenza vaccine side effects.

[Online im Internet:] <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>

[Stand: 10.4.17, 15:26]

Constantini N, Ken-Dror A, Eliakim A, Galatzkia L, Morag A, Mann G, Volach B, Asharov J, Shoval D (2001) Vaccination in sports and recommendations for immunizations against flu hepatitis A und hepatitis B. *Harefuah* 140(12): 1191-95

Cook IF, Murtagh J (2005) Optimal technique for intramuscular injection of infants and toddlers: a randomised trial. *MJA* 183(2): 60-63

Davenport JM (2004) A systematic review to ascertain whether the standard needle is more effective than a longer or wider needle in reducing the incidence of local reaction in children receiving primary immunization. *J Adv Nurs* 46(1): 66-77

Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C (2014) Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3: 1-263

Dhabhar FS, McEwen BS (1998) Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci* 96(3): 1059-64

DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S (2012) Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 31: 49-57

Doedée AMCM, Boland GJ, Pennings JLA, de Klerk A, Berbers GAM, van der Klis FRM, de Melker HE, van Loveren H, Janssen R (2014) Effects of prophylactic and therapeutic Paracetamol treatment during vaccination on Hepatitis B antibody levels in adults: two open-label, randomized controlled trials. *PLoS One* 9(4): 1-8

Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C (2006) Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain Behav Immun* 20(2): 159-68

Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosh JA, Carroll D, Drayson M, Ring C (2007) Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in human. *Brain Behav Immun* 21(2): 209-17

Edwards KM, Campbell JP, Ring C, Drayson MT, Bosch JA, Downes C, Long JE, Lumb JA, Merry A, Paine NJ, Burns VE (2010) Exercise intensity does not influence the efficacy of eccentric exercise as a behavioural adjuvant to vaccination. *Brain Behav Immun* 24(7): 623-30

Edwards KM, Booy R (2013) Effects of exercise on vaccine induced immune responses. *Hum Vaccin Immunother* 9(4): 907-10

Furian TC, Wagner D, Hart E, Rithaler F (1999) Suppression of seroconversion rate and specific antibody-titer after vaccination against hepatitis A during an intensive work-out phase. *Int J Sports Med* (S1): 46

Furian TC (2000) Impfen und Leistungssport. *Dtsch Z Sportmed* 51: 211-12

Furian TC, Rolirad KD (2009) Impfungen und körperliche Aktivität. Dtsch Z Sportmed 12: 406-10

Furian TC, Gärtner BC (2014) Impfungen bei Sportlern. Dtsch Z Sportmed 12: 333-36

Gabriel H, Kindermann W (1994) The acute immune response to exercise: What does it mean. Int J Sports Med 18(1): 28-45

Gabriel H (2004) II Sport und Immunsystem. In: Pokan R, Förster H, Hofmann P, Hörtnagel H, Ledl-Kurskowsky E, Wonisch M (eds) Kompendium der Sportmedizin. Springer, Vienna, pp 227-50

Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM (1970) Augmentation of the virulence of murine coxsackie-virus B-3 myocardopathy by exercise. J Exp Med 131(6): 1121-36

Gleeson M, Pyne DB, McDonald WA, Clancy RL, Cripps AW, Horn PL, Fricker PA (1996) Pneumococcal antibody responses in elite swimmers. Clin Exp Immunol 105: 238-44

Gold MS, Gidudu J, Erlewyn-Lajeunesse M, Law B;The Brighton Collaboration (2010) Can the Brighton Collaboration case definitions be used to improve the quality of Adverse Event Following Immunization (AEFI) reporting? Anaphylaxis as a case study. Vaccine 28: 4487-98

Govaert ME, Dinant MJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA (1993) Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: a randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 307: 988-90

Grande AJ, Reid H, Thomas EE, Nunan D, Foster C (2016) Exercise prior to influenza vaccination for limiting influenza incidence and its related complications in adults (Review). Cochrane Database Syst Review 8: 1-46

Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker D (2013) Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine

compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 31:770-76

Gross PA, Lewandowski RA, Russo C, Weksler M, Bonelli J, Dran Sandra, Munk G, Deichmiller S, Hilsen R, Panush RF (1993) Vaccine immune response and side effects with the use of Acetaminophen with influenza vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1(2):134-38

Guiterrez RL, Decker CF (2010) Blood-borne infections and the athlete. *Disease-a-month* 56: 436-42

Gundlapalli AV, Rubin MA, Samore MH, Lopansri B, Lathey T, McGuire HL, Winthrop KL, Dunn JJ, Willick SE, Vosters RL, Waeckerle JF, Carroll KC, Gwaltney JM Jr., Hayden GF, Elstad MR, Sande MA (2006) Influenza, Winter, Olympiad,2002. *Emerging Infect Diseases* 12(1): 144-46

Gysling E (2007) Influenza-Impfstoff mit MF59-Adjuvans. *pharma-kritik* 29: 61-62

Gärtner BC, Meyer T (2014) Vaccination in Elite Athletes. *Sports Med* 44: 1361-76

Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, Dekker CL, Wood R, Sharma D, Jones JF, LaRussa PS, Garner J, Berger M, Proveaux T, Velozzi C, Broder K, Setse R, Pahud B, Hrncir D, Choi H, Sparks R, Williams SE, Engler RJ, Gidudu J, Baxter R, Klein N, Edwards K, Cano M, Kelso JM (2013) Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic Influenza A(H1N1) vaccines: Report to VAERS. *Vaccine* 31: 6107-12

Hastings JL, Levine BD (2012) Syncope in athletic patient. *Prog Cardiovasc Dis* 54(5): 438-44

Havas E, Parvainen T, Vuorela J, Toivanen J, Nikula T, Vihko V (1997) Lymph flow dynamics in exercising human skeletal muscle as detected by scintigraphy. *J Physiol* 504 (PT1): 233-39

Heikkinen T, Heinonen S (2011) Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine* 29: 7529-34

Herold G (2015) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Herold, Gerd, Köln

Hoebe CJPA, Vermeiren APA, Dukers-Muijres NHTM (2012) Revaccination with Fendrix or HBVaxPro results in better response rate than does revaccination with three doses of EngerixB in previous non-responders. Vaccine 30: 6434-37

Illbäck NG, Fohlmann J, Friman G (1989) Exercise in coxsackie B3 myocarditis: Effects on heart and lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. AHJ 117(6): 1298-1302

Ipp M, Sam J, Parkin PC (2006) Needle aspiration and intramuscular vaccination. Arch Pediatr Adolesc Med 160(4): 451

Ipp M, Taddio A, Sam J, Goldbach M, Parkin PC (2007) Vaccine related pain: randomised controlled trial of two injection techniques. Arch Dis Child 92: 1105-08

Kakanis MW, Peake J, Brenu EW, Simmonds M, Gray B, Hooper SL, Marshall-Gradisnik SM (2010) The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. Exerc Immunol Rev 16: 119-37

Kata A (2010) A postmodern pandora's box: Anti-vaccination misinformation on the internet. Vaccine 28(7): 1709-16

Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, Duclos P, Harald Heijbel H, Heininger U, Loupi E, Marcy SM; The Brighton Collaboration (2007) The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. Vaccine 25:5671-74.

Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, Yoon KJ, Cunnick JE, McElhaney J (2004) Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. Vaccine 22(17-18): 2298-306

Kordi R, Wallace WA (2004) Blood borne infections in sport: risks of transmission, methods of prevention, and recommendations for hepatitis B vaccination. *Br J Sports Med* 38(6): 678-84

Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK (2006) General recommendations on immunization: Recommendations on the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55: 1-48

Lidholm AG, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B (2013) Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis* 68(5): 286-92

Long JE, Ring C, Drayson M, Bosch J, Campbell JP, Bhabra J, Browne D, Dawson J, Harding S, Lau J, Burns VE (2012) Vaccination response following aerobic exercise: Can a brisk walk enhance antibody response to pneumococcal and influenza vaccinations? *Brain Behav Immun* 26(4): 680-87

Martin A, Lemon SM (2006) Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *Hepatology* 43(2 Suppl 1): 146-72

McCullers JA, Saito T, Iverson AR (2004) Multiple Genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 78(23): 12817-28

Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch Maureem, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M (1996) Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 156(14): 1546-50

Niemann DC, Nielsen-Canarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DBW, Lee JW, Arabatzis K (1990) The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11(6): 467-73

Niemann DC (1994) Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 26(2): 128-39

Niemann DC, Pedersen BK (1999) Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 27(2): 73-80

Niemann DC (2007) Marathon training and immune function. *Sports Med* 37 (4-5): 412-15

Odone A, Chiesa V, Ciorba V, Cella P, Pasquarella C, Signorelli C (2015) Influenza and immunization: a quantitative study of media coverage in the season of the „Fluad case“. *Epidemiol Prev* 39(4): 139-45

O'Hagan DT (2007) MF-59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines* 6(5): 699-710

Pascoe AR, Singh MAF, Edwards KM (2014) The effects of exercise on vaccination responses: A review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun* 39: 33-41

Pedersen BK, Ullum H (1994) NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 26(2): 140-46

Petousis-Harris H (2008) Vaccine injection technique and reactogenicity-Evidence for practice. *Vaccine* 26(50): 6299-304

Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M (2015) Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in Immunocompromized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infectious Diseases* 15: 427-37

Pruett SB (2003) Stress and the immune system (Review). *Pathophysiology* 9(3): 133-53

Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lammel P, Kaliskova E, Borys D, Schuermann L (2009) Effect of prophylactic Paracetamol

administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label randomised controlled trials. Lancet 374: 1339-50

Pyne DB, Gleeson M (1998) Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. Int J Sports Med 19: 183-94

Pöhlmann S, Schmitt C (2016) Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF (eds) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, Berlin Heidelberg, pp 483-87

Robert-Koch-Institut (2012) Häufig gestellte Fragen zur FSME Impfung
[Online im Internet:] <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html>
[Stand: 22.3.17, 9:27]

Robert-Koch-Institut (2017) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2016/17
[Online im Internet:] <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2016.pdf>
[Stand: 30.3.18, 13:16]

Robert-Koch-Institut (2018) Influenza Wochenbericht. Kalenderwoche 12 (17.03 bis 23.03.18)
[Online im Internet:] https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2017_2018/2018-12.pdf
[Stand: 30.3.18, 16:21]

Ronsen O, Pedersen BK, Oritsland TR, Bahr R, Kjeldsen-Kragh J (2001) Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. J Appl Physiol 91: 425-34

Rosic I, Mallicevic S, Medic S, Vlasich C (2008) Immune response by athletes to hepatitis b vaccination. Vaccine 26: 3190-91

Röhrlig B, du Pres JB, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M (2010) Fallzahlplanung in klinischen Studien. Dtsch Arztebl Int 107(31-32): 552-56

Scharhag J, Meyer T, Gabriel HHW, Auracher M, Kindermann W (2002) Mobilization and oxidative burst of neutrophils are influenced by carbohydrate supplementation during prolonged cycling in humans. *Eur J Appl Physiol* 87: 584-87

Schmidt T, Dirks J, Enders M, Gärtner BC, Uhlmann-Schiffler H, Sester U, Sester M (2012) CD4⁺T-cell immunity after pandemic influenza vaccination cross reacts with seasonal antigens and functionally differs from active influenza infection. *Eur J Immunol* 42(7):1755-66

Schmolz G, Ley-Köllstadt S, Hülße C (2016) Invasive Meningokokkenerkrankungen-Epidemiologie, reisemedizinische Relevanz, Impfstoffe und Impfregime. *Flug und Reisemed* 23(2):79-86

Shi Y, Rock KL (2002) Cell death releases endogenous adjuvants that selectively enhance immune surveillance of particulate antigens. *Eur J Immunol* 32: 155-62

Signorelli C, Odone A, Conversano M, Bonanni P (2015) Deaths after Fluad flu vaccine and the epidemic of panic in Italy. *BMJ* 350: h116

Signorelli C, Odone A, Miduri A, Cella P, Pasquarella C, Gozzini A, Tamburrino P, Castellacci E (2016) Flu Vaccination in elite athletes: a survey among Serie A soccer teams. *Acta Biomed* 87(2): 117-20

Ständige Impfkommission (STIKO) (2017) Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut – 2017/2018. *Epi Bull* 34: 333-80

Ständige Impfkommission (STIKO) (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epi Bull* 2: 19-34

Stöhr K (2002) Influenza-WHO cares. *Lancet Infect Dis* 2:517

Swartz MA, Hubbel JA, Reddy ST (2008) Lymphatic drainage function and its immunological implications: From dendritic cell homing to vaccine design (Review). Semin Immunol 20: 147-56

Takla A, Wichmann O, Rieck T, Matysiak-Klose D (2014) Measles incidence and reporting trends in Germany, 2007-2011. Bull World Health Organ 92:742-49

Toback SL, Levin MJ, Block SL, Belshe RB, Ambrose CS, Falloon J (2012) Quadrivalent Ann Arbor Strain live-attenuated influenza vaccine. Expert Rev Vaccines 11(11): 1293-303

Trabacchi V, Odone A, Lillo L, Pasquarella C, Signorelli C (2015) Immunization practices in athletes. Acta Biomed 86: 181-88

Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainonpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, O'Neill R, Georgiu A, Gruber W, Mendelman PM, Forrest B, CAIV-T Transmission Study Group (2006) A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. Pediatr Dis Infect J 25: 590-95

Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010) How to contend with the problem of multiple testing- Part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztbl Int 107(4): 50-56

Vilella A, Dal-Re R, Simo D, Garcia-Corbeira P, Diego P, Bayas JM (2000) Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria (adult-type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. J Clin Pharmacol 40: 1267-73

Whitham M, Blannin AK (2003) The effect of exercise training on the kinetics of the antibody response to influenza vaccination. J Sports Sci 21(12): 991-1000

Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Viera VJ, Zelkovich W, Dumich S, Colantuano K, Lyons K, Leifheit K, Cook M, Chapman-Novakofski K, McAuley E (2009) Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary

older adults: The immune function intervention trial. J American Geriatrics Society 57: 2183-91

Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, Mariani RA, Reed M, Grubisich SA, Woods JA (2007) Effects of Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults. Am J Chin Med 35(4): 597-607

Young F, Marra F (2011) A systematic review of intradermal influenza vaccines. Vaccine 29 (48): 8788-801

Anhang

Einverständniserklärung Impftrain:

Impfungen im leistungssportlichen Training – „Impftrain“

- Aufklärung für erwachsene und jugendliche (>16 Jahre) Probandinnen und Probanden -

Liebe Probandin, lieber Proband,

unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich schon seit längerer Zeit mit der menschlichen Immunantwort auf bestimmte Krankheitserreger sowie deren Beeinflussbarkeit. Zu den zu berücksichtigenden Einflussfaktoren zählt möglicherweise auch leistungssportliche Aktivität. Die für Leistungssportler besonders bedeutsamen Schutzimpfungen erfordern eine adäquate Immunantwort, um voll wirksam zu sein. Daher befasst sich diese wissenschaftliche Studie mit den Auswirkungen einer Impfung bei Leistungssportlern.

In diesem Projekt soll beispielhaft die Reaktion auf eine Impfung gegen Grippe („Influenza“) untersucht werden. Ein Ziel dieser Analyse ist es, herauszufinden, inwieweit Leistungssportler in ihrer Immunfunktion beeinträchtigt sind bzw. inwieweit leistungssportliches Training vor Impfung zu einer Beeinträchtigung der Impfantwort oder der Impfverträglichkeit führt. Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse sind auch Vergleichsmessungen an nicht leistungssportlich aktiven Kontrollpersonen notwendig.

Bei Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Grippeschutzimpfung, die für Leistungssportler von Fachgesellschaften als geboten angesehen und auch vom Robert Koch Institut für breite Bevölkerungskreise empfohlen wird. Zur Beschreibung der Immunantwort benötigen wir von Ihnen insgesamt vier Blutproben von je 13 ml (ca. 1,5 Esslöffel; keine akute Beeinträchtigung denkbar). Die Blutentnahmen erfolgen vor Impfung sowie 1, 2 und 26 Wochen nach Impfung. Die Entnahme dieser Blutproben ist grundsätzlich nur mit einem sehr geringen Risiko verbunden. An der Einstichstelle kann es zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein "blauer Fleck" (Bluterguss) entstehen, der eventuell einige Tage sichtbar ist. In äußerst seltenen Fällen kann auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), eine örtlich begrenzte Entzündung oder eine Infektion an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

Nebenwirkungen einer Grippeschutzimpfung sind äußerst selten. Im Nachgang einer Impfung kann es zu Schmerz an der Impfstelle und/oder zu allgemeinen Nebenwirkungen wie leichtes

Fieber, Erschöpfung, Kopfschmerz, Muskelschmerzen oder Lymphknotenschwellungen kommen.

Etwaige Nebenwirkungen werden in Form eines Fragebogens erfasst.

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind in vollem Umfang gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Studienunterlagen gestattet wird, ohne dass die Pseudonymisierung aufgehoben wird. Mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an der Studie willigen Sie auch in diese Offenlegung ein. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Ablehnung ebenso wie der Widerruf der Einwilligung ist ohne Nachteile möglich. Im letzteren Falle besteht das Recht auf Löschung der bis dahin erhobenen Daten. Für Ihre Mithilfe möchten wir uns vorab herzlich bedanken.

Impfungen im leistungssportlichen Training – „Impftrain“

-Einwilligungserklärung-

Ich, geb. am wurde ausreichend über die aus meinem Blut durchgeführten Bestimmungen informiert. Ich erkläre meine Einwilligung zur Grippeschutzimpfung, zu den Blutentnahmen, sowie zur Verwendung der Probe und der daraus ermittelten Daten. **Ich wurde darüber aufgeklärt, dass meine persönlichen Daten im klinischen Zentrum verbleiben; ihre Archivierung erfolgt nur in verschlüsselter Form, damit sich für Dritte kein Hinweis auf meine Identität ergeben kann.** Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann. Ich habe eine Kopie der Informationen und der Einwilligungserklärung erhalten.

..... Datum Unterschrift der Probandin/des Probanden

Bei Teilnehmenden <18 Jahren

..... Datum Unterschrift(en) der/des Erziehungsberechtigten
oder des/der gesetzlichen Vertreter(s)

..... Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes/
der aufklärenden Ärztin

Nebenwirkungstagebuch:

Medikamente und behandelte Beschwerden bei Nebenwirkungen				
Substanz	Dosis	Indikation	Datum Beginn	Datum Ende

Bemerkungen				

Tagebuch

Vertraulich

Name

Geburtsdatum

Datum der Impfung

Liebe/r Teilnehmer/in,

wir freuen uns, dass Sie an unserer Studie teilnehmen, in der wir untersuchen wollen, ob und ggf. wie leistungssportliches Training die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Influenza-Impfung beeinflusst. Daher ist es erforderlich, dass Sie beiliegendes Nebenwirkungstagebuch ausfüllen. In diesem Tagebuch werden einerseits die Lokalreaktionen erfasst. Dazu gehört möglicherweise ein Schmerz, eine Rötung oder eine Schwellung an der Injektionsstelle. Im zweiten Teil des Tagebuchs werden sog. „Allgemeinreaktionen“ erfasst. Hierzu gehören Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit und Müdigkeit. Wenn weitere Symptome auftreten sollten, können Sie diese unter „Sonstige“ ebenfalls eintragen. Bitte tragen Sie alle Beschwerden ein, auch wenn Sie denken, dass sie nicht im Zusammenhang mit der Impfung stehen. Sie bekommen von uns ein Thermometer, um die Körpertemperatur zu messen. Bitte messen Sie im Mund über 1 Minute. Dabei sollte das Thermometer unter der Zunge (entweder rechts oder links) platziert sein. Bitte messen Sie die Temperatur abends. Wenn Sie mehrmals am Tag messen, tragen Sie bitte die höchste Temperatur ein. Wenn Sie den Durchmesser einer Rötung oder einer Schwellung messen, tragen Sie bitte auch dann den größten Durchmesser ein.

Bitte tragen Sie auch ein, wenn Sie Medikamente benötigen, um Nebenwirkungen zu behandeln. Wenn Sie keine Symptome haben, tragen Sie bitte eine „0“ in die Felder ein.

Bitte lassen Sie uns das Tagebuch zukommen unter einer der folgenden Adressen (gerne auch als Foto per mail, oder gefaxt):

Institut für Sport und Präventivmedizin
Universität des Saarlandes
Campus, Gebäude B8 2, Raum 0.07
66123 Saarbrücken
Telefon: +49 (0) 681 302 70400
Fax: +49 (0) 681 302 4296
Tanja.Stenger@uni-saarland.de

Institut für Mikrobiologie und Hygiene
Haus 43
Sekretariat Zimmer
66421 Homburg/Saar
Telefon: +49 (0) 6841 162 3900
Fax: +49 (0) 6841 162 3985
Barbara.Gaertner@uks.eu

Wenn schwere oder unerwartete Reaktionen auftreten, kontaktieren Sie uns bitte sofort:
Telefonnummer: 0176-20913240 (Frau Dr. Tanja Stenger).

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Bitte füllen Sie die Tabelle aus

Lokale Beschwerden an der Einstichstelle		Tag der Impfung	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Symptome nach Tag 7		
										Hält noch nach 7 Tagen an?	Datum Letzter Tag mit Beschwerden	Maximaler Schweregrad
Schmerzen	0 = Keine Schmerzen 1 = Schmerz bei Berührung 2 = Schmerz bei Bewegung des Armes 3 = Spontan schmerhaft								<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Rötung	Größe in mm Bitte geben Sie den größten Durchmesser an, wenn sie mehrmals am Tag nachmessen	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy	mm	
Schwellung		mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy	mm	
Andere (z.B. Stechen)	0 = Keine Symptome 1 = Mild: Tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigt 2 = Moderate: Tägliche Aktivitäten beeinträchtigt 3 = Schwer: Tägliche Aktivitäten können nicht mehr durchgeführt werden.								<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Andere	Bitte geben Sie die höchste Temperatur an, wenn sie mehrmals am Tag nachmessen								<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Allgemeinreaktionen		Tag der Impfung	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Hält noch nach 7 Tagen an?	Datum Letzter Tag mit Beschwerden	Maximaler Schweregrad
Körpertemperatur (Mund)	Bitte geben Sie die höchste Temperatur an, wenn sie mehrmals am Tag nachmessen 0 = Keine Symptome 1 = Mild: Tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigt 2 = Moderate: Tägliche Aktivitäten beeinträchtigt 3 = Schwer: Tägliche Aktivitäten können nicht mehr durchgeführt werden.								<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Kopfschmerzen									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Muskelschmerzen									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Schüttelfrost									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Übelkeit									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Müdigkeit									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Andere									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		
Andere									<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	dd mmm yyyy		

„Trainingstagebuch“:

Name:

Training diary

Datum	Uhrzeit Training	Trainingsinhalte	Beeinträchtigungen im Trainings- bzw. Wettkampfprozess (falls ja angekreuzt wird bitte die Probleme genauer beschreiben; Welcher Trainingsinhalt konnte warum nicht durchgeführt werden?)
IMPFUNG			<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar:
			<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
			<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
			<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar

Danksagung/ Publikation

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tim Meyer für die Möglichkeit an seiner Klinik diese sehr interessante Arbeit anfertigen zu dürfen und die engagierte und wohlwollende Betreuung und Förderung in dieser Zeit.

In gleichem Maße möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Tanja Stenger für ihre umfangreiche Betreuung während der Studie als auch für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich vielmals bei Frau Prof. Dr. med. Barbara Gärtner und Herrn Dr. rer. nat. David Schub bedanken, die sich die Zeit genommen haben um mir bei der statistischen Auswertung der Daten zu helfen.

Zudem Danke ich allen Probanden für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie.

Mein weiterer Dank gebührt allen Mitarbeitern des Instituts für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, die immer hinter mir stand und mir die Kraft zur Durchführung dieser Arbeit gegeben hat.

Eine Publikation eines Manuskripts mit dem Titel „Immune response and risk of side effects after influenza vaccination in athletes“ ist geplant.