

Proinflammation signalisiert Aktivierung, nicht Abwehr – ein Diskussionsbeitrag

R. Weiss

Zusammenfassung

Entzündung erhält unter dem Blickwinkel von Pro- oder Parainflammation eine neue Dimension jenseits von Immunabwehr oder Pathologie. Proinflammation – das Anstoßen von Entzündungsmechanismen – ist aus dieser Sicht allgemeiner Ausdruck einer Aktivierung von Zellen oder Geweben, sie dient der vermehrten Energiebereitstellung und ist als adäquate Anpassungsreaktion des Organismus an Stressoren bzw. jegliche Art von Belastung zu verstehen. Erst die Überforderung dieser primär sinnvollen physiologischen Mechanismen führt zu pathologischen Zuständen. Diese Erkenntnis hilft, Kriterien für eine gesundheitsfördernde Aktivierung aufzustellen und pathologische Entwicklungen infolge anhaltender Überlastung zu vermeiden bzw. zu korrigieren. Insofern ist dieses Konzept aus ärztlicher Sicht hilfreich für Diagnostik und Therapie, besonders bei Vorliegen chronisch unterschwelliger Entzündungszustände.

ABSTRACT

The concept of pro- or parainflammation adds a new dimension to inflammation, beyond its role in immune defense and pathology. From this perspective, proinflammation, as an inflammatory response just about to evolve, more generally reflects an activation of cells or tissues to enhance energy supply, it is to be considered the body's appropriate adaptive response to any type of stress. It is only when these primarily sensible mechanisms are unduly strained that pathological conditions will develop. This point of view is useful both to establish criteria for healthy activation and to prevent or correct pathological processes as a result of continuous excessive demands. For physicians, this concept is thus helpful for diagnosis and therapy, particularly in the presence of chronic low-grade inflammation.

Schlüsselwörter: Aktivität · Entzündung · unterschwellige Entzündung · Proinflammation · Parainflammation · Stress · Überforderung · Anpassungsreaktion

Keywords: activity · exercise · inflammation · low-grade inflammation · proinflammation · parainflammation · distress · adaptive response

1. Einleitung

Aus klassischer Sicht gilt Entzündung als die Reaktion des Organismus auf invasive pathogene Erreger oder auf physikalische, chemische oder metabolische Einflüsse, die das physiologische Gleichgewicht bzw. die Gewebeintegrität bedrohen oder bereits gestört haben. Solche Noxen lösen eine koordinierte Antwortreaktion aus, an der eine Vielzahl von Zellen und Signalmolekülen wie Zytokine und Chemokine beteiligt sind. Es kommt zu einer Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die u. a. mit vaskulären Veränderungen einhergeht.

Bei erweiterter Betrachtung ist Entzündung allerdings mehr als eine Reaktion auf pathogene Einflüsse. In der Literatur werden die Begriffe Parainflammation¹ oder Proinflammation² zur Beschreibung von Zwischenzuständen

zwischen normal und pathologisch verwendet. Sie beschreiben ganz allgemein eine Aktivierungsreaktion von Zellen, Geweben oder ganzen Organismen. Eine solche Pro- oder Parainflammation kann auch durch körperliche und geistige Aktivität und Beanspruchung ausgelöst werden, also auch durch Arbeit oder Sport. Solche Zusammenhänge zu erkennen helfen dem Arzt bei der Einordnung von Störungsbildern und dem Patienten bei deren Akzeptanz, sie eröffnen darüber hinaus aber auch weitere therapeutische Optionen.

2. Proinflammation als Anpassungsreaktion

Die adäquate Reaktion von Zellen und Geweben auf Belastung sowie deren Widerstand gegen Stressoren hat pro-

inflammatorischen Charakter; es handelt sich um ein notwendiges Element zur Aufrechterhaltung von molekularer Homöostase und zellulärer bzw. geweblicher Integrität. Die Aktivierungsreaktion stellt sozusagen die aktive Anpassung der Zelle an den Stressor dar. Sie ist damit in erster Linie Ausdruck von vermehrt geforderter Aktivität, nicht – oder nicht allein – von Abwehr. Im Kontext immunologischer Reaktionen ist Entzündung zwar Teil der Abwehrreaktion auf ein Pathogen, sei es fremd oder eigen, doch dies ist nur ein Teilaspekt der allgemeinen proinflammatorischen Reaktion auf Stressoren aller Art, mit denen sich der Organismus auseinandersetzen muss.

Die Aktivierungsreaktion geht bis hin zu Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung, exsudativen Vorgängen und der Einschaltung des Immunsystems; in diesem Zusammenhang können z. B. die Serumspiegel bestimmter Zytokine und Akute-Phase-Proteine als Biomarker der Aktivierungsreaktion genutzt werden. Allerdings steht bei Proinflammation mehr die Aktivitätssteigerung des Gewebes im Fokus, nicht die Differenzierung zwischen eigen und fremd durch das Immunsystem und dessen Folgereaktionen.

Proinflammation, dieser Reflex des Organismus auf einen Aktivierungsreiz, dient primär einer gesteigerten Energiebereitstellung in Situationen mit erhöhtem Energiebedarf. Es kommt dabei u. a. zu einer erhöhten Permeabilität von Membranen und Barrieren mit dem biologischen Ziel, Signal- und Energieaustausch durch beschleunigten Molekül- und Zelltransport zu fördern. So werden Zellen und Gewebe in die Lage versetzt, erfolgreich mit Stressoren verschiedenster Art fertig zu werden.^{2,3,4}

Proinflammation geht allerdings auch mit erhöhten Anforderungen und Belastungen für den Organismus einher. Auf zellulärer Ebene beinhaltet dies die Gefahr struktureller Störungen, Funktionsbeeinträchtigungen oder deletärer Schädigung. Extrazelluläre Folgen können sich u. a. als Flüssigkeitsverschiebung, Ödembildung und Störung der Gewebsdurchblutung manifestieren.

3. Chronischer Stress und Entzündung

Der erhöhte Energieverbrauch durch angeforderte Mehrleistung kann bis hin zur völligen Erschöpfung der Reserven gehen, wenn der alarmierende Faktor nicht überwunden werden kann. So gehen Erschöpfungssyndrome als Folge dauerhafter mentaler oder körperlicher Belastung ohne ausreichende Regenerationsfähigkeit mit erhöhten Serumspiegeln von CRP und Fibrinogen einher.⁵ Dauerstress erhöht u. a. die Gefahr, später an einem Fatigue-Syndrom zu erkranken.⁶

Psychischer Stress und erhöhte neuronale Aktivität lösen entzündliche ZNS-Reaktionen aus.¹ Dabei kommt es auch zu verstärkter Katabolie durch Aktivierung des Proteasoms, bis hin zur Kachexie bei nicht überwindbarem Stressor. Man findet z. B. bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine

Reduktion ihrer Muskelmasse bei gleichzeitiger Erhöhung von TNF- α .⁷ TNF α -Blockade hingegen wirkt positiv bei Patienten mit Kachexie im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz.⁸

Proinflammation wirkt zudem prooxidativ und verbraucht vermehrt antioxidative Ressourcen. Des Weiteren ist sie prokanzerogen, und sie steigert natürlich auch die Aktivität des angeborenen Immunsystems. Bei chronischem Verlauf fördert sie durch Hemmung der Apoptose Prozesse wie Zellalterung, Gewebedegeneration und Ablagerungen und führt so zu reduzierter Zellfunktion.⁹ Anhaltender mentaler, emotionaler Stress steigert proinflammatorische Zytokine und fördert chronische unterschwellige Entzündungen; damit könnte er z. B. auch das Risiko für Arthritis, Asthma bronchiale und Herz-Kreislauferkrankungen erhöhen.¹⁰

Auch bei Adipositas und Insulinresistenz ist CRP erhöht.¹¹ Adipositas bei Patienten mit rheumatoider Arthritis verschlechtert den Therapieerfolg mit TNF α -Inhibitoren, möglicherweise infolge einer gesteigerten Entzündungsaktivität.¹²

4. Kalzium als proinflammatorischer „Second messenger“

Kalziumionen sind für die Regulation des Aktivitätszustandes von Zellen von zentraler Bedeutung. Die Aktivitätssteigerung von Muskel-, Nerven- und Drüsenzellen geht einher mit erhöhtem Kalziumeinstrom, und auch die Aktivierung von Hormonen und Enzymen ist zum Teil kalziumabhängig. Gleichzeitig aktiviert Kalzium die proinflammatorischen intrazellulären Signalwege.¹³ Kalkablagerungen im Gewebe stehen ebenfalls in Zusammenhang mit Entzündungsprozessen.¹⁴

Kalzium führt, ebenso wie andere proinflammatorische Signale und Stressoren, zu vermehrter Aktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B, d. h. alle Auswirkungen proinflammatorischer Prozesse werden letztlich durch NF- κ B-Signale vermittelt.¹³ NF- κ B steht im Zentrum dieses Systems, indem es die Gefahren- und Belastungssignale miteinander verknüpft und die koordinierte Antwort der Zelle organisiert.⁹ Seine essenzielle biologische Bedeutung zeigt sich in seiner langen evolutionären Persistenz: Sowohl Insekten als auch Wirbeltiere besitzen das NF- κ B-System.¹⁵

Die adäquate Adaptation der Zelle an den Stressor ist überlebenswichtig, denn wenn die Zelle zu starr oder nicht anpassungsfähig einer Belastung ausgesetzt wäre, könnte sie zugrunde gehen. Ein Beispiel dafür ist das Enzym Parkin, das in der Substantia nigra NF- κ B aktiviert. Auf diese Weise befördert es das Überlebens- und Zellschutzprogramm, welches den stressbedingten Zelltod verhindert. Eine Mutation des Parkin-Gens wird deshalb mit dem M. Parkinson in Verbindung gebracht.¹⁶ Ein gestörter zellulärer Adaptationsprozess wurde auch als Ursache chronischer Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) aufgedeckt, wo es als Folge von NF- κ B-Mangel zu Zelluntergang und Epitheldefekten kommt.¹⁷

5. Aktivität als Entzündungsreiz: Die Intensität macht den Unterschied

Bei moderater, kurzzeitiger körperlicher Belastung überwiegen positive gesundheitliche Effekte. Die gut beherrschbare körperliche Belastung entspricht einem Trainingseffekt, der durch Überkompensation den Organismus für weitere Beanspruchungen besser vorbereitet (siehe Konzept der Über- oder Superkompensation auf www.sportunterricht.de). So lässt vernünftige sportliche Betätigung zwar aufgrund der Aktivierung proinflammatorische kardiale Parameter wie Troponin ansteigen, diese normalisieren sich jedoch wieder nach 24 bis 48 Stunden.¹⁸

Eine gewohnte, gut beherrschbare körperliche Belastung (z.B. Trainingseinheit) erzeugt eine physiologische Überkompensation mit anabolen Effekten. Dies drückt sich u.a. beim Knochenstoffwechsel in einem Anstieg von Osteoprotegerin (OPG) nach Beendigung sportlicher Tätigkeit aus.¹⁹ OPG ist Marker einer anabolen, antiinflammatorischen Reaktionslage, der den proinflammatorischen RANK-Liganden (RANKL) antagonisiert. Eine solche moderate körperliche Belastung stellt zwar auch Stress für die Muskelzellen dar, was sich in einer Aktivierung von NF- κ B²⁰ und erhöhten Werten von IL-6 zeigt; aber gleichzeitig bleibt TNF α als Indikator einer ausreichenden Energiebereitstellung niedrig.^{21,22,23} IL-6, das sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte haben kann, ist in diesem Zusammenhang Ausdruck von Aktivität, also ein Aktivierungs-Interleukin.

Nicht anders ist es bei Nahrungsaufnahme, die auch als Belastung mit Anforderung höherer Aktivität zwecks rascher metabolischer Verwertung angesehen werden kann. Durch vermehrte Kohlenhydratzufuhr und somit erhöhter glykämischer Last wird ein CRP-Anstieg induziert, der mit der Höhe der Blutzuckerreaktion korreliert.¹¹

Anders sieht es bei lang anhaltender körperlicher Belastung aus, z.B. bei manchen Marathonläufern mit hoher Beanspruchung des Bewegungsapparats und des Herz-Kreislaufsystems. Bei dieser Gruppe können sich mehr Kalkablagerungen in den Koronarien als bei der Durchschnittsbevölkerung finden. Die Höhe der Kalklast und das Ausmaß der Herzmuskelschädigung korrelieren mit der Anzahl der Läufe. Es scheint demnach, dass eine exzessive und lang anhaltende körperliche Aktivierung entzündliche Endothelveränderungen hervorruft.²⁴

Ausgedehnte, erschöpfende Muskularbeit ist mit hohen TNF α -Spiegeln verbunden. Dies ist Ausdruck des massiven Bedarfs an Energieträgern und fördert katabole Prozesse.²⁵ Im übrigen ist auch Inaktivität von Muskulatur verknüpft mit hoher Ausschüttung von TNF α aus Fettgewebe.²⁶ Diese Befunde zeigen, dass weder chronische Überlastung noch Inaktivität gesundheitsfördernd sind.

Akute, gut beherrschbare, auch repetitive Aktivierungsreize wirken positiv als Trainingseffekt für Zellen und Gewebe mit der Folge einer verbesserten Wappnung gegen künftige Belas-

tungen (Überkompensation). Derartiges Training erhöht das allgemeine Gesundheitsniveau. Chronische, lang anhaltende, nicht kompensierbare Stressoren begünstigen dagegen eine katabole Tendenz, die mit einem erhöhten Risiko degenerativer Gewebeschäden und einer Beeinträchtigung der Gesundheit einhergehen kann.

6. Therapeutische Konsequenz: Antiinflammatorisches Milieu generieren!

Das hier vorgestellte Konzept von Pro- und Antiinflammation als eines grundlegenden Regulationsprozesses zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase eröffnet völlig neue Perspektiven zur Bewertung der positiven Effekte gängiger Interventionen, z.B. aus dem Bereich der Prävention und Rehabilitation. Gesundheitsförderliche Ernährung, Bewegung und Entspannung bedeutet nämlich aus dieser Sichtweise, einer drohenden oder bestehenden proinflammatorischen Dysbalance geeignete antiinflammatorische Impulse entgegenzusetzen.

6.1 Ernährung

Entzündungshemmende Ernährung bedeutet z. B. bei Fetten, dass die Auswirkungen proinflammatorischer Omega-6 (ARA) und antiinflammatorischer Omega-3-Fettsäuren (EPA) auf die Reaktionslage des Organismus berücksichtigt werden sollten. EPA hemmen direkt NF- κ B und damit die Expression zahlreicher Entzündungsmediatoren.²⁷ So kann durch eine erhöhte Aufnahme von EPA in Relation zu ARA sogar die Aktivität einer rheumatoiden Arthritis verringert werden.²⁸ Andererseits beschleunigt eine hohe ARA-Zufuhr durch Bildung entzündungsfördernder Mediatoren die Entstehung von Arthrose durch entzündliche Knorpelschädigung.²⁹

Bei Kohlenhydraten sind solche mit niedrigem glykämischen Index (GI) wie Vollkornprodukte denen mit hohem GI (z.B. Weißmehlprodukte, zuckerhaltige Lebensmittel) vorzuziehen. Letztere fördern Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, die ihrerseits mit Entzündung und erhöhten Serumspiegeln von CRP verknüpft sind.^{30,31}

Aus Sicht einer entzündungshemmenden Ernährung kann man zusammenfassen, dass im Vergleich zur Durchschnittsernährung der Kohlenhydratanteil – besser die glykämische Last – reduziert sein sollte, wobei der Schwerpunkt auf Kohlenhydrate mit niedrigem GI zu legen ist. Der Anteil an ungesättigten Fetten sollte erhöht sein, mit Augenmerk auf hoher Omega-3-Versorgung. Der Proteinanteil sollte in Relation zur Kohlenhydratzufuhr erhöht werden, wobei allerdings eine gewisse Limitierung durch Nierenfunktion und Belastung des Purinstoffwechsels zu berücksichtigen ist. Eine Kalorienrestriktion wirkt antiinflammatorisch.³²

6.2 Bewegung

Auch unter dem Gesichtspunkt entzündungshemmender Bewegung lassen sich praktische Schlussfolgerungen ziehen.

Denn unmittelbar nach einer körperlichen Aktivität ist abhängig von Dauer und Intensität der Belastung zwar eine lokale muskuläre und systemische Entzündungsreaktion nachweisbar, doch reduziert eine regelmäßige körperliche Aktivität eine überschießende Akutreaktion und vermindert die Spiegel inflammatorischer Marker.^{33,34} Dies bedeutet, dass das Aktivierungssignal der Proinflammation durch den Trainingseffekt mit Überkompensation im physiologischen Bereich gehalten wird; die Belastung wird subjektiv als beherrschbar eingestuft, die stressbedingte Alarmreaktion abgeschwächt.

Bei erschöpfender Beanspruchung treten dagegen katabole, entzündungsfördernde Vorgänge stärker in den Vordergrund. So stellen sich bei Langstreckenläuferinnen nach Trainingsleistungen von mehr als 60 km pro Woche häufiger Zyklusstörungen ein. In diesem Kontext wird der Symptomkomplex der „female athlete triad“ beschrieben, der durch Amenorrhoe, Essstörung und Osteoporose gekennzeichnet ist.³⁵ Auch Stressfrakturen sind in diesem Zusammenhang nicht selten.

Nach den Empfehlungen des American College of Sports Medicine (ACSM) und der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) sollte gesundheitsförderndes Training mit Belastungsintensitäten im Bereich von ca. 80 % der individuellen aeroben Schwelle einhergehen, um einen optimalen Adaptationsprozess des Organismus zu erreichen. In Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen ist ein

Intervalltraining möglicherweise noch effektiver als ein kontinuierliches Ausdauertraining.³⁶ Des Weiteren ist Krafttraining sinnvoll, allein schon, um der altersbedingten Sarkopenie entgegenzuwirken, die zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr zu einem Verlust von 30 % der Muskelzellen führt. Krafttraining ist ein starker anaboler Reiz, der auch bei älteren Menschen neben einer Zunahme von Muskelmasse und Muskelkraft eine Vielzahl weiterer positiver Effekte hat (Blutdrucksenkung, verringerte Insulinresistenz, Abnahme des Körperfetts, erhöhte Stoffwechselrate, reduziertes Sturzrisiko usw.).³⁷ Bezeichnend ist hierbei die Erkenntnis, dass sich Adipositas durch Bewegung und Diät sehr viel wirksamer bekämpfen lässt als durch alleinige Kalorienrestriktion.³⁸

6.3. Entspannung

Wie beeinflusst Entspannung unsere Gesundheit? Meditation, progressive Muskelentspannung und Atemübungen als Entspannungstraining lassen den Stresshormonpegel sinken und die Ausschüttung von Endorphinen ansteigen.³⁹ Über NF- κ B werden Gene, die für die Bildung von Entzündungsmediatoren verantwortlich sind, herunter reguliert.⁴⁰ In diesen Kontext passt auch der anabole Effekt von Meditationsübungen, der sich bei gesunden Probanden mittels Magnetresonanztomographie anhand einer gesteigerter Neurogenese mit Zunahme der grauen Hirnsubstanz nachweisen ließ.⁴¹

Fazit für die Praxis

- Aktivitätssteigerung löst proinflammatorische Reaktionen aus. Diese dienen der raschen Bereitstellung von Energie für erhöhte metabolische Anforderungen und ermöglichen eine adäquate Antwort auf einen Stressor.
- Leicht beherrschbare Stressoren/Belastungen führen zu kurzzeitigen proinflammatorischen Reaktionen, gefolgt von antientzündlichen Phasen, die für Regeneration und Überkompensation stehen und einen anabolen Akzent besitzen. So ist das Gewebe besser gerüstet für nachfolgende Anforderungen.
- Eine zeitlich begrenzte höhere Beanspruchung ohne Regenerationsmöglichkeit führt zu einer vorübergehenden Erschöpfung der Energiereserven; in diesen Situationen kommt es zu ausgeprägteren, aber noch reversiblen proinflammatorischen und katabolen Vorgängen.
- Wirken Stressoren dauerhaft ein, begünstigt dies chronisch unterschwellige Entzündungen, die mit Leistungsabfall, persistierendem katabolen Umbau, Gewebsschwäche und metabolischen Schief lagen einhergehen können. Klinische Bezüge hierzu finden sich u. a. zu Osteoarthritis, Osteoporose, neurodegenerativen Erkrankungen, Atherosklerose, Immunalterung, Diabetes und metabolischem Syndrom.
- Die Betrachtung pathologischer Prozesse unter dem Aspekt von Proinflammation erleichtert begriffliche Zuordnungen und fördert die Akzeptanz des Patienten für diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Rainer Weiss
 Orthopädisches Zentrum Frankfurt Süd
 Hedderichstr. 49
 D-60594 Frankfurt am Main
 E-Mail: biomessung@t-online.de

Literatur

- 1 Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(1):43-53
- 2 Esch T, Stefano G. Proinflammation: a common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit* 2002;8(5):HY1-9
- 3 Poantă L, Crăciun A, Dumitrașcu DL. Professional stress and inflammatory markers in physicians. *Rom J Intern Med* 2010;48(1):57-63
- 4 Veldhuijzen van Zanten JJ, Ring C, Carroll D, Kitas GD. Increased C reactive protein in response to acute stress in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1299-304
- 5 Toker S, Shirom A, Shapira I, Berliner S, Melamed S. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *J Occup Health Psychol* 2005;10(4):344-62
- 6 Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Premorbid predictors of chronic fatigue. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(11):1267-72
- 7 Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):23-9
- 8 von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121(3):227-52
- 9 Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, et al. Activation of innate immunity system during aging: NF-κB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev* 2008;7(2):83-105
- 10 Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, Taylor SE. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(33):14817-22
- 11 Liu S, Manson JE, Buring JE, et al. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):492-8
- 12 Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res* 2013;65(1):94-100
- 13 Rossol M, Pierer M, Raulien N, et al. Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors. *Nat Commun* 2012;3:1329
- 14 Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(4):715-23
- 15 Gilmore TD, Wolenski FS. NF-κB: where did it come from and why? *Immunol Rev* 2012;246(1):14-35
- 16 Müller-Rischart AK, Pils A, Beaudette P, et al. The E3 ligase parkin maintains mitochondrial integrity by increasing linear ubiquitination of NEMO. *Mol Cell* 2013;49(5):908-21
- 17 Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007;446(7135):557-61
- 18 Scharhag J, Löllgen H, Kindermann W. Competitive sports and the heart: benefit or risk? *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(1-2):14-23
- 19 Bergström I, Parini P, Gustafsson SA, Andersson G, Brinck J. Physical training increases osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2012;30(2):202-7
- 20 Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-κappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007;103(1):388-95
- 21 Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans* 2007;35(Pt 5):1295-7
- 22 Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 10:43-51
- 23 Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 10:43-51
- 24 O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc* 2012;87(6):587-95
- 25 Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine* 2006;36(3-4):141-7
- 26 Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2007;17(5):580-7
- 27 Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008;47(2):147-55
- 28 Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):824-9
- 29 Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R19
- 30 Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, et al. The glycemic index: physiological significance. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl:439S-445S
- 31 Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Apr 13 [Epub ahead of print]
- 32 Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed* 2013;20(6):444-53
- 33 König D. Fitness ist Trumpf! Zusammenhänge zwischen körperlicher Bewegung und dem Risiko für das Entstehen sowie den Verlauf chronischer Erkrankungen. *Aktuell Ernährungsmed* 2008;33:S18-S22
- 34 Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev*. 2012;11(3):404-20
- 35 Putukian M. The female athlete triad. *Clin Sports Med*. 1998;17(4):675-96
- 36 Weston M, Taylor KL, Batterham AM, Hopkins WG. Effects of low-volume high-intensity interval training (HIT) on fitness in adults: a meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports Med* 2014 Apr 18 [Epub ahead of print]
- 37 Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med* 2000;30(4):249-68
- 38 Laskowski ER. The role of exercise in the treatment of obesity. *PM R* 2012;4(11):840-4
- 39 Jindal V, Gupta S, Das R. Molecular mechanisms of meditation. *Mol Neurobiol* 2013;48(3):808-11
- 40 Black DS, Cole SW, Irwin MR, et al. Yogic meditation reverses NF-κB and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(3):348-55
- 41 Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res* 2011;191(1):36-43