

R. Meeusen, M. F. Piacentini, F. Kempnaers, B. Busschaert, G. De Schutter, L. Buyse, K. De Meirleir

Neurotransmitter im Gehirn während körperlicher Belastung

Brain neurotransmitter levels during exercise

Dept. Human Physiology & Sportsmedicine, Faculty of Physical Education & Physiotherapy, Vrije Universiteit Brussel

Zusammenfassung

Körperliche Belastung beeinflusst das zentrale dopaminerge, noradrenerge und serotonerge System. Mehrere Studien haben den Einfluss körperlicher Belastung auf die Gehirnkonzentrationen von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin untersucht. Obwohl erhebliche Unterschiede in der Methodik bestehen, sprechen die Ergebnisse für Veränderungen in Synthese und Abbau der Monoamine durch körperliche Belastung.

Vor kurzem wurden neue Techniken wie z.B. die Mikrodialyse und Voltametrie eingeführt, um die Freisetzung der Neurotransmitter *in vivo* zu untersuchen. Die Mikrodialyse ermöglicht die Entnahme jeder Substanz bei freibeweglichen Tieren mit einem begrenzten Gewebeschaden und erlaubt so die Messung des lokalen Transmitterrelease im Zusammenhang mit gleichzeitigen Verhaltensänderungen wie z.B. körperlicher Belastung. Diese kürzlich entwickelten etwas ausgefeilteren Methoden werden unser Wissen zum Transmitterrelease während Belastung mit Sicherheit erweitern. Weitere quantitative und qualitative Untersuchungen sind notwendig, um ein besseres Verständnis für den Einfluss von Belastung auf die Gehirntransmitter zu bekommen. Alles zusammen könnte belegen, dass chron. Störungen der Homöostase den Transmitterrelease beeinflussen und das könnte Ausgangspunkt sein zu weiteren Erkenntnissen über die zentralen Ursachen von Belastung, Training und möglicherweise Übertraining.

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über Studien zu den Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Gehirnfunktionen. Im ersten Teil werden die einzelnen Gehirntransmitter beschrieben, im zweiten Ergebnisse von Mikrodialysestudien.

Schlüsselwörter: Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Belastung, Training, Gehirn, Mikrodialyse

Einleitung

Es gilt heute als erwiesen, dass körperliche Aktivität mit einer Reihe positiver Effekte auf physiologischem, psychologischem und sozialem Gebiet verbunden ist (22). Im Gegensatz zu unserem Wissen über die peripheren Anpassungen an Belastung sind Untersuchungen zu den Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Neurotransmitterkonzentrationen im Gehirn selten. Es scheint interessant, die Auswirkungen kontinuierlicher und akuter Belastungen auf die zentrale

Summary

Physical exercise influences the central dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems. A number of studies have examined brain noradrenaline (NA), serotonin (5-hydroxytryptamine, or 5-HT) and dopamine (DA) with exercise. Although there are great discrepancies in experimental protocols, the results indicate that there is evidence in favour of changes in synthesis and metabolism of monoamines during exercise.

Recently, new techniques such as microdialysis and voltametry were introduced to measure *in vivo* release of neurotransmitters. Microdialysis can collect virtually any substance from the brains of freely moving animals with a limited amount of tissue trauma. This method allows the measurement of local neurotransmitter release in combination with ongoing behavioural changes such as exercise. These recently developed more sophisticated *in vivo* methods will improve our insight into the relation between the monoamine and other transmitters during exercise. Continued quantitative and qualitative research needs to be conducted so that a better understanding of the effects of exercise on brain neurotransmission can be further explored. Taken together this could indicate that chronic disturbance of homeostasis could also influence transmitter release, and that this paradigm could serve as a tool to explore the central effects of exercise, training and possibly overtraining. In this paper we will give an overview of the studies that examined exercise effects on brain functioning. In the first part brain neurotransmitter levels are described, followed by results from microdialysis studies.

Key words: Dopamine, noradrenaline, serotonin, neurotransmission, exercise, training, brain, microdialysis

Neurotransmitterfreisetzung zu untersuchen, weil zum einen die Auslösung und Kontrolle von Bewegungen nachweislich an die Neurotransmitterkonzentration im Striatum gebunden sind und zum anderen eine der möglichen Therapieformen bei motorischen oder geistigen Störungen die Bewegungstherapie ist.

Zentrale Neurotransmitter können das motorische Verhalten auf verschiedenen Ebenen beeinflussen, von der sensorischen Wahrnehmung, über die neuromotorische Verbindung bis zu den motorischen Effektor-Mechanismen. Dabei

ist die entscheidende Frage, ob diese Veränderungen die Monoamin-Freisetzung steuern oder widerspiegeln, da bis heute die meisten derartigen Untersuchungen an homogenisiertem Gewebe durchgeführt wurden, was keine Rückschlüsse auf die dynamischen Vorgänge im Extrazellulärraum lebender Organismen erlaubt (55).

Neurotransmitter

Die biogenen Amine umfassen die Katecholamine Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) sowie das Indolamin-5-Hydroxytryptamin oder Serotonin (5-HT). Tyrosin (TYR) ist dabei die gemeinsame Vorstufe aller Katecholamine, während die Vorstufe des Serotonin die essentielle Aminosäure Tryptophan (TRP) ist.

Monoaminerge Neuronen modulieren eine Vielzahl von Funktionen im zentralen Nervensystem (27). Noradrenerge Neuronen sind involviert in kardiale Funktionen, Schlaf und Schmerzunterdrückung, während dopaminerge Neuronen mit motorischen Funktionen (29), und die serotonerge Aktivität mit Schmerz, Müdigkeit, Appetit und Schlaf verbunden ist (27).

Das dopaminerge System

Dopaminerge Zellansammlungen werden im Mesenzephalon, Dienzephalon und Telenzephalon gefunden. Der Hauptsyntheseweg des Dopamin schließt den nigro-striatalen Tractus, den ventralen mesostriatalen (oder mesolimbischen) Stoffwechselweg und das tubero-infundibuläre System, das von Zellen des Dienzephalon ausgeht, ein (55). Der geschwindigkeitslimitierende Schritt dabei ist die Hydroxylierung von Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) durch die Tyrosinhydroxylase. Die größte Menge dieses Enzyms findet sich in den sympathischen Nervenendigungen. Die Tyrosinhydroxylase-Aktivität kann durch Katecholamine gehemmt werden, was einen inhibitorischen Feed-back-Mechanismus vermuten lässt. DOPA wird durch die DOPA-Decarboxylase, eine aromatische Aminosäuredecarboxylase, decarboxyliert zu DA. Die Aktivität dieses Enzyms ist kein geschwindigkeitslimitierender Schritt bei der Katecholaminsynthese und daher kein regulierender Faktor. Dopamin wird unter normalen physiologischen Bedingungen durch die Monoaminoxidase (MAO) und Aldehydoxidase zunächst zu 3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure (DOPAC) abgebaut. DOPAC wird dann durch die Katechol-O-methyltransferase (COMT) weiter metabolisiert zu Homovanillinsäure (HVA) (55).

Das noradrenerge System

Die Neuronen, die Noradrenalin synthetisieren, sind beschränkt auf die Brückenregion und Teile des Rautenhirns. Der locus coeruleus (LC) ist quantitativ gesehen der wichtigste Noradrenalin kern im Gehirn. Seine efferenten Fasern stellen den wichtigsten aufsteigenden Stoffwechselweg dar, das dorsale noradrenerge Bündel. Entlang seines Verlaufes gehen verschiedene Äste ab, die viele Gebiete des Mesenzephalon innervieren (dorsaler Raphekern, Thalamus, Hypothalamus, Hippocampus, Septum, Kortex). In den norad-

renergen Neuronen wird DA durch die Dopamin- β -Hydroxylase in NA umgewandelt (20). Verantwortlich für den Abbau von NA sind die Enzyme MAO und COMT. Hauptmetabolit des NA ist 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol (MOPEG oder MHPG) (55).

Das serotonerge System

Serotonin-enthaltende Neuronen finden sich im Mesenzephalon, Pons und Medulla oblongata. Meist sind sie in den Raphe-Kernen lokalisiert. Efferente Fasern innervieren die Substantia nigra, verschiedene thalamische Zentren, den Nucleus caudatus, das Putamen, den Nucleus accumbens, den Cortex und den Hippocampus. Andere serotonerge Zellen innervieren das ventrale Horn des Rückenmarks und die Medulla (55).

Die Synthese des Serotonin (5-HT) umfasst 2 Schritte. Die ernährungsabhängige Aminosäure Tryptophan (TRP) wird zunächst durch die Tryptophanhydroxylase zu L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) hydroxyliert und dann zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT) decarboxyliert. Serotonin selber wird metabolisiert durch die Enzyme MAO und Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindoleessigsäure (55).

Zerebrale Neurotransmitter und Belastung

Die ersten Arbeiten zum Einfluss körperlicher Belastung auf die Neurotransmitter im Gehirn datieren aus den 60er Jahren (5, 33, 57, 58). Diese Untersuchungen benutzen körperliche Belastung meist als Stressmodell oder vergleichen diese mit anderen Stressauslösern wie z.B. Kältereiz (33). Später verwandten mehrere Studien diesen Ansatz, körperliche Belastung mit anderen Stressoren wie z.B. Fußschocks (66), Zwicken in den Schwanz, Immobilisation oder Bewegungseinschränkung (7,10) zu vergleichen oder zu kombinieren. Andere Studien beschreiben den Einfluss körperlicher Belastung auf die zerebralen Monoamine als eine mögliche Intervention bei Gefühlsstörungen (28, 40) und Depression (25, 33, 35). Die meisten dieser Tierstudien allerdings untersuchten die zerebralen Monoaminkonzentrationen bei Belastung, um die Effekte eines physiologischen Reizes auf die Neurotransmitterausschüttung zu erforschen.

Studien die die NA-Konzentration nach akuter Belastung (Laufen oder Schwimmen) im gesamten Gehirn bestimmten, beschrieben meist einen Abfall (5, 33, 57, 58, 23), keinen Effekt (58, 65) oder einen leichten nicht signifikanten Anstieg (1, 25). Nach chronischer Belastung hingegen stieg die Gesamt-NA-Konzentration im Gehirn an (1, 9, 11, 25, 59).

Einige Studien untersuchten die NA-Konzentration in speziellen Gehirnregionen. Lambert u. Jonsdottir (45) bestimmten bei freilaufenden Mäusen die Konzentration von Dihydroxyphenylalanin und Dihydroxyphenylglycol im Gewebe des Hypothalamus und im Plasma sowie gleichzeitig das abdominale Fett, um eine Beziehung aufzustellen zwischen körperlichem Training, Funktion des Hypothalamus und des sympathischen Nervensystems sowie den Fettreserven des Körpers. Eine positive Korrelation zwischen arteriel-

len und hypothalamischen NA-Spiegeln scheint die Vermutung zu bestätigen, dass zwischen der sympathischen Funktion und den NA-Spiegeln im Hypothalamus eine Beziehung besteht. Weiterhin wurde beobachtet, dass die abdominale Fettmasse in Beziehung zum NA im Hypothalamus steht. Möglicherweise stellen Veränderungen im Fettgehalt ein afferentes Signal dar, das sowohl die hypothalamische Funktion, wie auch das sympathische NS stimuliert (45).

Auch chronischer Stress wie Immobilisation, Schwerelosigkeit oder körperliche Belastung beeinflusst die NA-Spiegel im Gehirn. *Kastello und Sothman* (43) überprüften die Hypothese, dass eine Dekonditionierung, ausgelöst durch simulierte Schwerelosigkeit, zu einem verstärkten NA-Turnover in bestimmten Gehirngewebeanteilen führt und dass körperliches Training eine Gegenmaßnahme zu diesen NA-Veränderungen darstellt. Sie beobachteten, dass der NA-Turnover infolge einer 9tägigen Kopftieflage (Schwanzabhängigkeit) in einer gewebsspezifischen Art adaptierte. Der erhöhte NA-Turnover und die erhöhte Konzentration im Gewebe der untersuchten Tiere entsprechen dabei einer neuronalen Adaptation an chronischen Stress (43). *Dishman et al.* (26) untersuchten die Auswirkung eines Laufbandtrainings auf die erhöhten Level von NA in Hypothalamus und dem limbischen System, die gemeinsam die Freisetzung von ACTH während Stress modulieren. Das Laufbandtraining erhöhte unabhängig von der Art des Stresses die NA-Level in den paraventriculären, den medial-präoptischen und den ventromedialen Gebieten des Hypothalamus sowie dem Arcuatum und schützte so gegen einen Abfall im locus coeruleus, Mandelkern und Hippocampus (26).

Es scheint, dass akute Belastung zu einem Verbrauch von NA führt, vermutlich auf der Basis eines beschleunigten NA-Turnovers über eine erhöhte Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase (20). Bei regelmäßiger Belastung hingegen scheinen die NA-Spiegel erhöht zu sein. Dass diese Adaptationen für die einzelnen Gehirngebiete spezifisch sind, bestätigten die Untersuchungen von *Jiaru u. Weiyi* (41). Sie führten eine in situ Hybridisierung mit Biotin-markierten POMC cRNA Proben durch und beobachteten mit Hilfe einer integrierten Bildanalyse die Auswirkungen einer chronischen (insgesamt 7 Wochen) und einer akuten Laufbandbelastung auf die POMC mRNA Expression in verschiedenen Gebieten des Rattengehirns. Die Veränderungen der POMC-Genexpression auf die beiden Belastungsreize variierten dabei in Abhängigkeit von der untersuchten Hirnregion (41).

Dopaminneuronen werden als kritische Komponente im Motorischen System angesehen (29). Mehrere Studien untersuchten die Auswirkungen akuter und chron. Belastung auf DA-Synthese und -abbau. Bei Ratten, die 48 Stunden nach einem 8 wöchigen Training getötet wurden, war die Gesamtdopaminkonzentration im Gehirn erhöht (25). Einige Studien untersuchten den Einfluss von Training auf regionale Dopaminkonzentrationen. Dabei erfolgten die Messungen teilweise während einer akuten Laufbelastung, in anderen Fällen ohne akuten Trainingsreiz. Die DA-Level stiegen im Hypothalamus (4, 9, 19), Mittelhirn (3, 4, 19), präfrontalen Kortex (19), Hippocampus (3, 19), und Striatum (4, 9, 19) an.

Die dopaminergen Nervenendigungen scheinen eine entscheidende Rolle bei der Bewegungssteuerung zu spielen (8), und vermutlich ist der Einfluss von akuter und chron. körperlicher Belastung regionsspezifisch. Es ist allerdings zu bedenken, dass der sogenannte „Motorische Bogen“, der die Neuronen des Striatum, der Substantia nigra, der Hirnrinde und des Thalamus umfasst, über unterschiedliche Transmittersubstanzen und Rezeptortypen wirkt (51, 55, 59). Es ist daher schwer, wenn nicht unmöglich, diese dynamischen ständigen Interaktionen in Gehirnhomogenaten zu erfassen.

Noch schwieriger ist es, die Ergebnisse von Tierstudien mit in vivo-Messungen beim Menschen zu vergleichen. Dies versuchten *Wang et al.* (69), die mit Hilfe von PET mit ¹¹C-Racloprid die Veränderungen der DA-Freisetzung im Striatum des Menschen durch Laufbandbelastung erfassten. Die synaptischen DA-Konzentrationen blieben unverändert, obwohl sich die Probanden intensiv über 30 min belasteten. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Tierstudien mit Hilfe der Mikrodialyse, die einen Anstieg der Monoaminfreisetzung unter Belastung feststellten (e.g. 30, 36, 37, 50, 52, 53, 54, 64).

Mehrfach wurden die zerebralen 5-HT- und 5-HIAA-Spiegel bei akuter und chronischer Belastung untersucht. Vor allem *Chaouloff und Mitarbeiter* veröffentlichten einige Arbeiten zu diesem Thema (14-20). Mit Ausnahme von *Boldry et al* (8), die keine Veränderung in der 5-HT-Konzentration beobachteten, stieg in allen Untersuchungen die Gesamtkonzentration von 5-HT und 5-HIAA im Gehirn nach akuter Belastung an (5, 63). Es ist zu vermuten, dass bei trainierten Ratten die 5-HT-Konzentration unverändert ist, während die 5-HIAA-Konzentration anstieg.

Martin et al. (47,48) untersuchten den Einfluss eines 8wöchigen Trainingsprogramms und/oder einstündiger Immobilisation auf die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol. Zusätzlich erfassten sie den Gehirn-Serotonin-Stoffwechsel, als Index der neurochemischen Reaktion auf Stress. Es zeigte sich, dass die Effekte des Trainings auf die corticotrope Achse vom genetischen Profil des Probanden abhingen. Außerdem verstärkte Training die Antwort des Serotonin-Stoffwechsels im Mittelhirn (nicht aber in Striatum und Pallidum) auf den Immobilisationsreiz, unabhängig von der Veranlagung, obwohl der Tryptophanspiegel bei Training und Immobilisation genetisch abhängig variierte. Diese Studie zeigt, dass einige neurochemische und neuroendokrine Auswirkungen von Training interindividuell variieren und unterschiedliche Ausprägungen hinsichtlich des Angstlevels und der serotonergen und cortikotropen Antwort auf Stress zeigen (47,48).

Training könnte eine Rezeptoradaptation auslösen, die eine mögliche Regulation des 5-HT-Release induziert (21). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die 5-HT_{1B}-Rezeptoren bei mäßig trainierten Tieren leicht desensibilisiert und bei intensiv trainierten komplett ausgeschaltet werden. Außerdem korreliert die beobachtete Desensibilisierung mit dem Anstieg des 5-HT-Modulin Gehalts im Gewebe, ein Mechanismus, der eine Rolle bei verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen spielen könnte (21).

Es ist nicht einfach, diese Studien zu interpretieren, weil die angewandten Methoden sehr unterschiedlich sind. Neurotransmitterkonzentrationen im Gesamtgehirn oder einzelnen Gehirnregionen spiegeln lediglich die Menge des Neurotransmitters wider und geben keine Information hinsichtlich der neuronalen Aktivität. Studien zur Rezeptorbindung sind nicht unbedingt spezifisch für einen Rezeptortyp. Auch gibt es keine Einheitlichkeit im Versuchsaufbau, den Belastungsschemata, den untersuchten Hirnregionen und den Messmethoden. Die Anlagen der untersuchten Tiere waren unterschiedlich mit spezifischen Zielsetzungen.

Dies bestätigen aktuelle Studien (47, 48), die einen stimulierenden Effekt von Training auf das Nebennierengewicht bei verschiedenen Rattenarten beobachteten, sowie interindividuelle Unterschiede im Angstlevel und in der serotonergen und corticotropen Antwort auf Stress. Weil der 5-HT-Transporter eine Schlüsselposition in der 5-HT Neurotransmission einnimmt, ist verständlich, dass die Geschwindigkeit der Wiederaufnahme von ³H-5-HT im Hippocampus und Striatum durch Stress in einer veranlagungsabhängigen Weise geändert wird (48).

Unterschiede in den Messmethoden oder statistischen Verfahren bei den einzelnen Studien machen einen direkten Vergleich der Ergebnisse unmöglich. Die meisten Untersuchungen verwandten erzwungene Bewegungen auf dem Laufband oder Laufrad oder freies Laufen oder Schwimmen. Viele Studien enthielten noch weitere Stressfaktoren, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, wie Schwimmen in Wasser unterschiedlicher Temperaturen, die Angst vor dem Ertrinken oder Fußschocks während des Laufens (27, 51, 55). Bei einmaligen Laufbelastungen wurden häufig unterschiedliche Geschwindigkeiten eingesetzt.

Trainingsprotokolle begannen meist mit einer Gewöhnungsphase, von der aus Laufgeschwindigkeit und Laufzeit allmählich anstiegen. Aber auch diese Schritte variierten von Studie zu Studie. Nur wenige Studien untersuchten die Auswirkungen des eingesetzten Trainingsregimes auf die Ausdauerleistungsfähigkeit der untersuchten Tiere (27, 51, 55).

Wenn man die Neurotransmitterkonzentration in Homogenaten bestimmt, lässt sich nicht zwischen der extra- und intrazellulären Konzentration unterscheiden und man kann so die Neurotransmitterfreisetzung nicht beurteilen. Auch bieten Messungen einzelner Transmitterkonzentrationen wenig Information über die Beziehung zwischen den einzelnen Neurotransmittern (27, 51, 55).

Mikrodialyse

Wegen der Fehlerhaftigkeit von post mortem Studien und nichtzuletzt auch wegen des Wunsches die Neurochemie direkt mit Verhaltensweisen in Beziehung setzen zu können, war das Interesse groß, Methoden für neurochemische in vivo-Messungen zu entwickeln. Weil Messungen im Gesamtgewebe leicht kleinere aber wichtige neurochemische Veränderungen in Abhängigkeit von der Belastung maskieren können, ist es wichtig die Probe beim lebenden Tier direkt im Extrazellulärraum (EZR) des Nervengewebes, wo es zur che-

mischen Interaktion zwischen den Zellen kommt, entnehmen zu können. Die Bestimmung des Transmittergehalts in diesem Kompartiment scheint direkt korreliert zu sein zur Konzentration in der Region, wo diese Substanzen freigesetzt werden, dem synaptischen Spalt. Da Messungen innerhalb der Synapse bisher nicht möglich sind, scheinen in vivo-Messungen in der extrazellulären Flüssigkeit der direkteste Weg zu sein, hier eine Information zu bekommen (73).

Die Idee die Prinzipien der Dialyse zu nutzen, um Proben aus dem EZR im Gehirn zu nehmen, ist 30 Jahre alt. Die Methode wurde kontinuierlich verfeinert, und wird heute bei einer Vielzahl unterschiedlicher Experimente für die bioanalytische Probenentnahme im Gehirn und anderen Geweben verwandt (2, 6, 38, 39, 67, 68). Als Entnahmetechnik ist die Mikrodialyse nicht direkt an eine spezielle chemische Analyseverfahren gebunden, aber die meist sehr kleinen Substanzmengen im Probenmaterial erfordern eine ausreichende Sensitivität des analytischen Verfahrens (38, 71).

Hauptvorteil der in-vivo-Mikrodialyse im Gehirn ist, dass die Neurochemie im Zusammenhang mit Verhaltensänderungen untersucht werden kann. Viele der hier auftretenden biochemischen Veränderungen sind sehr subtil, d.h. in Größenordnungen von 20-50% des Ausgangswertes. Im Gegensatz dazu liegen die meisten durch Pharmaka hervorgerufenen Veränderungen bei 100-500% und mehr.

In den letzten 5-10 Jahren wurde die Mikrodialysetechnik auch genutzt, um den Neurotransmitterrelease während körperlicher Belastung zu untersuchen. 2 Studien (36, 37) stellten fest, dass 20 min. Laufbandbelastung die DA-Ausschüttung im Striatum der Ratte signifikant erhöhte. In der ersten Studie kombinierten *Hattori et al.* (36) die Mikrodialyse mit Laufen, um motorische Defizite und ihre Verbesserung durch dopaminerge Stimulation bei 6-OHDA geschädigten Ratten zu untersuchen. Dopamin, DOPAC und Homovanillinsäure stiegen während der Laufbandbelastung bei ihren Kontrolltieren signifikant an. In einer anderen Studie (12, 13) wurde die Auswirkung von Walking (Geschwindigkeit 3m/min) auf von Geburt an 6-OHDA unterversorgte Tiere untersucht. Es zeigten sich weder bei diesen Tieren noch in der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen der DA während des Gehens auf dem Laufband. In einer weiterführenden Studie zeigten *Hattori et al.* (37), dass eine Schwellengeschwindigkeit (zwischen 3 und 6,6 m/min) existiert, über der der DA-Release im Striatum ansteigt (was die Ergebnisse von *Castanida et al.* bestätigen könnte). Oberhalb dieser (niedrigen) Geschwindigkeit kommt es anscheinend zu einem Anstieg der extrazellulären DA-Konzentration während und ungefähr 40-60 min nach Laufbandarbeit. *Sabol et al.* (64) benutzten ein zirkuläres Laufband (ca. 10 m/min) und belohnten die Tiere für Aktivität mit Zuckerwasser. Die Ratten waren mit ihren Schwänzen fixiert und liefen für 24 min auf der Stelle. Die extrazellulären Konzentrationen von DA und DOPAC wurden im Ncl. accumbens sowie im medialen und lateralen Striatum bestimmt. Es kam zu einer erhöhten Freisetzung von von DA und DOPAC im lateralen Striatum. Die Autoren waren allerdings nicht in der Lage, zu entscheiden, ob diese Veränderungen Folge der motorischen Aktivität, der

Tätigkeit des Trinkens, des Stresses durch die Schwanzbefestigung oder aber der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge waren. Ähnliche Effekte wurden von *McCullough et al.* (49) aufgezeigt, die die motorische Aktivität durch periodisches Nahrungsangebot stimulierten. Die motorische Aktivität korrelierte schwach mit dem DA-Anstieg im Ncl. accumbens, aber wieder war es schwer zwischen der Präsentation der Nahrung und der eigentlichen Bewegung zu unterscheiden.

Es konnte gezeigt werden, dass die extrazelluläre Azetylcholin-Konzentration, unabhängig vom Entnahmeort im Gehirn, anstieg, wenn eine Ratte aufwachte oder eine motorische Aktivität aufnahm (72). Dabei ließ sich eine Korrelation aufstellen zwischen dem Azetylcholinrelease und der körperlichen Bewegung (24, 56, 70). *Kurosawa et al.* (44) benutzten ein Laufband, das manuell bei einer geringen Geschwindigkeit (2,3 m/min) gesteuert wurde. Die Tiere wurden durch einen mit Pflaster befestigten metallischen Laufgurt in der Bewegung gesteuert. Die extrazelluläre Azetylcholin-Konzentration, NA und 5-HT wurden im parietalen Lappen der Großhirnrinde untersucht. Walking für 5 min führte zu einem Anstieg aller 3 Neurotransmitter.

Aktuelle Studien zeigten, dass Laufbandbelastung von 60 min signifikant die extrazellulären 5-HT Spiegel im Hippocampus von trainierten Ratten erhöhte (74). *Pagliari et al.* (61, 62) untersuchten bei trainierten Ratten die Auswirkung von 60 min Laufbandbelastung auf die in vivo Freisetzung und den Turnover von NA. Die Autoren verwandten dabei eine kontinuierliche Probenentnahme aus dem Frontallhirn. NA-Turnover und -release stiegen während der Belastung an und erhöhten sich noch stärker, wenn die Belastungszeit auf 2 Stunden ausgedehnt wurde. In einer zweiten Studie wurden die Ratten 2 Wochen lang auf dem Laufband trainiert. Diese vorherige Konditionierung beeinflusste die NA-Antwort stark: Die eine Stunde trainierten Ratten empfanden ein zweistündiges Laufen als extremen Stress, während die 2 Stunden trainierten Ratten einen allmählich anhaltenden NA-Efflux zeigten (62).

Einen interessanten Ansatz benutzten *Gerin et al.* (30). Um die Auswirkungen von Belastung auf die 5-HT-Konzentration im Rückenmark zu untersuchen, wurde eine ständige Mikrodialyse für 40 Tage in das Vorderhorn des Rückenmarks in der Lendenwirbelsäule von Ratten implantiert. Die extrazelluläre Freisetzung von Serotonin stieg während 60 min Belastung nicht an. In einer anschließenden Studie wurde die Dialyse langfristig im Vorderstrang des Rückenmarks implantiert. Hier stiegen 5-HT, 5-HIAA, DA und MHPG während der Bewegung an (40, 31, 32).

Um exakt die Beziehung zwischen dem absteigenden monoaminergen System und dem motorischen System herstellen zu können, bestimmten die Autoren (32) bei erwachsenen Ratten die extrazelluläre Konzentration von 5-HT, 5-HIAA, DA und MHPG im ventralen Horn des Rückenmarks. Die Messungen wurden mit Hilfe einer 45 Tage implantierten Mikrodialyse in Ruhe, während eines Dauerlaufes auf dem Laufband und während der Erholungsphase durchgeführt. Es zeigte sich ein leichter Abfall des 5-HT und des 5-HIAA während der Belastung, gefolgt von einem weiteren Abfall

während der Nachbelastungsphase. Im Gegensatz dazu war die DA- und MHPG-Konzentration während der Belastung leicht erhöht und fiel während der Erholungsphase wieder ab. Diese Ergebnisse unterstreichen im Vergleich mit früheren Studien (30), die die Monoamine im weißen Anteil des Rückenmarks bestimmten, die komplexe Regulation der Freisetzung von Monoaminen im Vorderhorn.

Hasegawa et al. (34) untersuchten die Rolle von Monoaminen und Aminosäuren in der Thermoregulation. Sie bestimmten mit Hilfe der Mikrodialysetechnik bei körperlich aktiven Ratten in vivo die entsprechenden Konzentrationen in der präoptischen Zone und im vorderen Hypothalamus. Die Daten zeigen, dass der Dopaminabbau in beiden Regionen durch körperliche Belastung aktiviert wird. Das Dopamin in diesen Gebieten könnte eine Rolle bei der Wärmeabgabe im Rahmen der Thermoregulation während Belastung spielen.

Kürzlich führten wir eine Reihe von Experimenten unter Einsatz der Mikrodialysetechnik durch, um die Gehirnechemie während Belastung zu erfassen. In der ersten Studie wurden Ratten für 20 min (12m/min) auf dem Laufband belastet und die extrazellulären Konzentrationen von DA, NA, 5-HT, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat (GLU) bestimmt. Die Dialysate wurden mit Hilfe der Mikrokaliber-Flüssigkeitschromatographie sowie mit elektro- (Monoamine und GABA) und fluoreszenzchemischen (GLU) Verfahren analysiert. Während der 20 min. Belastung stieg die Konzentration von DA, NA, 5-HT und GLU signifikant an. Die extrazelluläre GABA-Konzentration zeigte keine signifikanten Veränderungen und bewegte sich während des gesamten Experimentes um den Ausgangswert. Alle Neurotransmitterspiegel waren zum Ende des Versuchs (160 min nach Belastung) auf die Ausgangswerte zurückgekehrt. Die Ergebnisse zeigen an, dass körperliche Belastung den Neurotransmitter-Release im Striatum der Ratte erhöht. Scheinbar besteht dabei eine Interaktion zwischen einzelnen Transmittern, die ihre Freisetzung steuert (52, 53).

In einer zweiten Studie verwandten wir die „in vivo“-Mikrodialysetechnik um Trainingseinflüsse auf die extrazellulären Neurotransmitterkonzentrationen im Striatum zu bestimmen. Weiterhin untersuchten wir den Einfluss einer einstündigen Belastung auf die Freisetzung von DA, NA, GLU und GABA im Striatum dieser Tiere. Männliche Wistar-Ratten wurden einer Trainings- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Das 6wöchige Training bestand aus einer Laufbandbelastung an 5 Tagen/Woche. Laufzeit und -geschwindigkeit wurden dabei allmählich von 30 min bei 19 m/min in der ersten Woche auf 80 min mit 26 m/min in der letzten Woche erhöht. Die Tiere der Kontrollgruppe wurden 2 mal pro Woche auf das Laufband gesetzt und erhielten insgesamt 4 „Gewöhnungseinheiten“, in denen sie 15-45 min mit einer Geschwindigkeit von 26 m/min liefen. Um den Trainingserfolg zu beurteilen, wurde die Aktivität der Citratsynthese im M. soleus bestimmt. Die Gehirndialysate wurden mit Hilfe einer feinporigen Flüssigkeitschromatographie, kombiniert mit elektro- und fluoreszenzchemischen Analysemethoden bestimmt. Die CS-Aktivität unterschied sich signifikant bei den

trainierten ($29,4 \pm 7,0$) und den untrainierten ($14,3 \pm 5,9$) Tieren. Die basalen Konzentrationen von DA, NA und GLU waren ebenfalls signifikant unterschiedlich, während die GABA-Konzentration keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Trainingszustand zeigte. 60 min Belastung erhöhte die Konzentrationen von DA, NA und GLU signifikant, wobei zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass regelmäßiges Training zu einer verminderten Basalaktivität der Neurotransmitter führt, während die notwendige Sensitivität auf einen akuten Belastungsreiz beibehalten wird (54).

In einer anderen Studie (50) untersuchten wir, ob die belastungsabhängigen Anstiege der Tryptophanverfügbarkeit (und damit auch der Serotoninsynthese) die 5-HT-Freisetzung im Hippocampus bei Tieren nach Fasten verändern. Dazu verglichen wir die Auswirkungen von akuter Belastung, die Gabe von Tryptophan und die Kombination beider Interventionen auf die extrazelluläre Konzentration von 5-HT und 5-HIAA. Alle Ratten waren an Laufbandbelastungen gewöhnt bevor ihnen eine Mikrodialyse implantiert wurde und sie einem 24 stündigen Fasten unterzogen wurden. Akute Belastung (12m/min für 1 h) erhöhte in Abhängigkeit von der Belastungszeit die extrazellulären 5-HT-Level. Innerhalb von einer Stunde nach Belastung kehrten die Werte wieder auf den Ausgangswert zurück. Akute Verabreichung von Tryptophan (50 mg/kg i.p.), das die extrazelluläre Konzentration von 5-HIAA bei gut genährten Ratten erhöht, erhöhte innerhalb von 60 min die 5-HT-Level bei den Fastenratten. Während die 5-HT-Werte innerhalb der nächsten 100 min wieder auf die Ausgangswerte zurückgingen, blieben die 5-HIAA-Werte während des gesamten Experiments erhöht. Die Gabe von Tryptophan 60 min vor der Belastung führte zu einem deutlichen Anstieg von 5-HT (und 5-HIAA) über 240 min. Diese Studie zeigt, dass körperliche Belastung die 5-HT-Freisetzung im Hippocampus von Fastenratten stimuliert und dass eine vorherige Behandlung mit Tryptophan (in einer Dosis, die die 5-HT-Level erhöht) den Belastungseffekt auf die 5-HT-Freisetzung verstärkt. Es sollte angemerkt werden, dass keines der Tiere in dieser Studie irgendwelche Ermüdungszeichen während der Belastung zeigte, obwohl die extrazellulären 5-HT-Level deutlich anstiegen, besonders nach den Tryptophangaben. Seit gezeigt werden konnte, dass während der Belastung 5-HT, DA, NA und GLU im Striatum (52, 54) ebenso wie der 5-HT Release im Hippocampus (50) ansteigen, ohne dabei das Laufvermögen der Tiere zu beeinflussen, muss auch die direkte Beziehung zwischen erhöhter 5-HT-Freisetzung und Ermüdung in Frage gestellt werden.

Neurotransmission im Gehirn und endokrine Störung

Der Körper besitzt eine Reihe von Mechanismen, die, wenn die in Ruhe bestehende Homöostase durch Belastung gestört wird, ein neues Gleichgewicht einstellen können. Entscheidend dabei sind das ZNS, das schnelle Anpassungen in großen Gebieten ermöglicht, und das hormonelle System,

das umfassendere und weitreichendere Auswirkungen hat, dafür aber Zeit benötigt. Die Katecholamine, die sowohl als Neurotransmitter wie auch als Hormon agieren können, haben daher besonders starke Einflussmöglichkeiten auf die Kontrolle unzähliger kritischer physiologischer und metabolischer Funktionen bei der Verarbeitung von körperlicher Belastung (51).

Symptome, die mit einem Übertraining einhergehen, wie emotionale Beeinträchtigungen, Schlafstörungen und hormonelle Dysfunktionen sind Zeichen einer veränderten Regulation und koordinativen Funktion des Hypothalamus. Die hypothalamisch-hypophysäre Achse (HPA) ist zusammen mit dem autonomen Nervensystem das wichtigste Stress-System des Körpers. Es ist offensichtlich, dass das zentrale serotonerge System auf das sympathische Nervensystem und die HPA wirkt und dass andererseits Katecholamine (aus den Nervenendigungen und dem Nebennierenmark) und Glukokortikoide das zentrale serotonerge System beeinflussen (20). In pathologischen Situationen wie bei schwerer Depression und möglicherweise auch beim Übertraining sind die Glukokortikoide und das zerebrale monoaminerge System anscheinend nicht in der Lage, der HPA-Antwort auf Stress entgegenzuwirken.

Im Übertrainingszustand ist die periphere catecholaminerge Steuerung gestört, zusammen mit einer möglicherweise reduzierten β -Adrenorezeptorendichte an verschiedenen Zielorganen (46). Der afferente catecholaminerge Drive aus der Arbeitsmuskulatur führt bekanntermaßen zu einer „feed forward“-Stimulation der neuroendokrinen und der motorischen Zentren des Gehirns. Diese und andere periphere Marker eines Übertrainings (wie z.B. Testosteron, Cortisol, CRH, ACTH) zeigen eindeutig, dass im Zustand eines Übertrainings Signale vom Hypothalamus und „höheren“ Zentren, die den hypothalamischen Drive steuern, nicht nur durch Belastung und Training beeinflusst werden, sondern sogar aus der Steuerung fallen können. So wie gezeigt werden konnte, dass Belastung und Training den Neurotransmitter-Release in vielen Gehirnkernen beeinflussen (50, 52, 53, 54), kann eine mögliche Dysregulation auf diesem Level eine Schlüsselrolle spielen bei der Maladaptation an den Stress von Belastung, Training und Übertraining. Im Zustand des Übertrainings könnte der normale negative Feedback-Mechanismus aus der Peripherie überstimmt werden und eine Abfolge von Ereignissen auslösen, die die hormonelle Funktion beim übertrainierten Athleten stören.

Schlussbetrachtung

Monoaminerge Neuronen sind bekanntermaßen an einer Vielzahl von Funktionen, die die Bewegung steuern, beteiligt. Obwohl die meisten Studien unterschiedliche Versuchsprotokolle verwenden, kann festgehalten werden, dass die Neurotransmission durch Belastung beeinflusst wird. Diese Auswirkungen sollten auf multidimensionale Weise erforscht werden, weil eine stete Interaktion zwischen verschiedenen Neurotransmittern und ihren entsprechenden Rezeptoren während Belastung besteht. Viele Neurotrans-

mitter und -modulatoren beeinflussen die Fähigkeit eines Individuums zur körperlichen Aktivität über Einflussnahmen sowohl auf das periphere wie auch das zentrale Nervensystem. Um die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Gehirnfunktionen zu erforschen, müssen wir standardisierte experimentelle Bedingungen entwickeln.

Die Beziehungen zwischen den einzelnen Transmittern sind wichtig, weil diese Interaktionen das vielfältige Bild der verschiedenen Prozesse, die sich während Belastung im Gehirn abspielen, widerspiegeln. In vivo-Messmethoden erlauben uns, die verschiedenen Interaktionen zwischen Neurotransmittern und -rezeptoren zu beurteilen und so mehr Einblick in die Neurotransmitterfreisetzung, den -abbau, die Wiederaufnahme, die Rezeptorsensibilität etc. zu bekommen. Einige Punkte, die wir in dieser Arbeit vorgestellt haben, illustrieren die traurige Limitation auf diesem Gebiet: die meisten Untersuchungen haben versucht, sich auf einen oder wenige Aspekte der gesamten Ereigniskaskade zu konzentrieren. Viele Fragen müssen noch beantwortet werden, wenn man die hypothetischen Mechanismen anschaut und die physiologischen und psychologischen Effekte von Ausdauerbelastung, Training und Übertraining.

Literatur

1. Acworth I, Nicolass J, Morgan B: Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched chain amino acids and brain amines. *Biochem Biophys Res Comm* 137 (1986) 149-153.
2. Arner P: Microdialysis: use in human exercise studies. *Proc Nutr Soc* 58 (1999) 913-917.
3. Bailey S, Davis J, Ahlborn E: Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. *Acta Physiol Scand* 145 (1992) 75-76.
4. Bailey S, Davis J, Ahlborn E: Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *J Appl Physiol* 74 (1993) 3006-3012.
5. Barchas J, Freedman D: Brain amines: response to physiological stress. *Biochem Pharmacol* 12 (1963) 1232-1235.
6. Bequet F, Peres M, Gomez-Merino D, Berthelot M, Satabin P, Pierard C, Guezennec Y: Simultaneous NMR microdialysis study of brain glucose metabolism in relation to fasting or exercise in the rat. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1949-1954.
7. Bliss E, Aillion J: Relationship of stress and activity on brain dopamine and homovanillic acid. *Life sci* 10 (1971) 1161-1169.
8. Boldry R, Willins D, Wallace L, Uretsky N: The role of endogenous dopamine in the hypermobility response to intra-accumbens AMPA. *Brain Res* 559 (1991) 100-108.
9. Brown B, Payne T, Kim C: Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. *J Appl Physiol* 46 (1979) 19-23.
10. Brown B, Piper E, Riggs C, Gormann D, Garzo E, Dykes D: Acute and chronic effects of aerobic and anaerobic training upon brain neurotransmitters and cytochrome oxidase activity in muscle. *Int J Sports Med* 13 (1992) 92-93.
11. Brown B, Van Huss W: Exercise and rat brain catecholamines. *J Appl Physiol* 34 (1973) 664-669.
12. Castaneda E, Whishaw I, Lerner L, Robinson T: Dopamine depletion in neonatal rats: effects on behaviour and striatal dopamine release assessed by intracerebral microdialysis during adulthood. *Brain Res* 508 (1990) 30-39.
13. Castaneda E, Whishaw I, Robinson T: Changes in striatal dopamine neurotransmission assessed with microdialysis following recovery from a bilateral 6-OHDA lesion: variation as a function of lesion size. *J Neurosci* 10 (1990) 1847-1854.
14. Chaouloff F, Elghozi J, Guezennec Y, Laude D: Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism in the rat. *Br J Pharmacol* 86 (1985) 33-41.
15. Chaouloff F, Kennett G, Serrurier B, Merino D, Curzon G: Amino Acid analysis demonstrates that increased plasma free tryptophan causes the increase of brain tryptophan during exercise in the rat. *J Neurochem* 46 (1986) 1647-1650.
16. Chaouloff F, Laude D, Elghozi J: Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals. *J Neural Transm* 78 (1989) 121-130.
17. Chaouloff F, Laude D, Elghozi J: Brain serotonin response to exercise in the rat: the influence of training duration. *Biogenic Amines* 4 (1987) 99-106.
18. Chaouloff F, Laude D, Guezennec Y, Elghozi J: Motor activity increases tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and homovanillic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the conscious rat. *J Neurochem* 46 (1986) 1313-1316.
19. Chaouloff F, Laude D, Meringo D, Serrurier B, Guezennec Y: Amphetamine and α -methyl-p-tyrosine affect the exercise induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. *Neuropharmacol* 26 (1987) 1099-1106.
20. Chaouloff F: Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand* 137 (1989) 1-13.
21. Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion M, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, Guezennec Y: Effects of physical training on functional activity of 5-HT_{1B} receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 361 (2000) 600-604.
22. Chodzko-Zajko W: Successful Aging in the New Millennium: The Role of Regular Physical Activity. *Quest* 52 (2000): 7-13.
23. Cicardo V, Carbone S, De Rondina D, Mastronardi I: Stress by forced swimming in the rat, effects of misanserin and moclobemide on GABAergic and monoaminergic systems in the brain. *Comp Biochem Physiol* 83 (1986) 133-135.
24. Day J, Damsma G, Fibiger H: Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 38 (1991) 723-729.
25. De Castro J, Duncan G: Operantly conditioned running: effects on brain catecholamine concentrations and receptor densities in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 23 (1985) 495-500.
26. Dishman R, Renner K, White-Welkley J, Burke K, Bunnell B: Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress. *Brain Res Bull* 52 (2000) 337-342.
27. Dunn A, Dishman R: Exercise and the neurobiology of depression. *Exerc Sport Sci Rev* 19 (1991) 41-98.
28. Elam M, Svensson T, Thoren P: Brain monoamine metabolism is altered in rats following spontaneous long-distance running. *Acta Physiol Scand* 130 (1987) 313-316.
29. Freed C, Yamamoto B: Regional brain dopamine metabolism: a marker for the speed, direction and posture of moving animals. *Science* 229 (1985) 62-65.
30. Gerin C, Becquet D, Privat A: Direct evidence for the link between monoaminergic descending pathways and motor activity: I. A study with microdialysis probes implanted in the ventral funiculus of the spinal cord. *Brain Res* 704 (1995) 191-201.
31. Gerin C, Privat A: Evaluation of the function of microdialysis probes permanently implanted into the rat CNS and coupled to an on-line HPLC system of analysis. *J Neurosci Methods* 66 (1996) 81-92.
32. Gerin C, Privat A: Direct evidence for the link between monoaminergic descending pathways and motor activity: II. A study with microdialysis probes implanted in the ventral horn of the spinal cord. *Brain Res* 794 (1998) 169-173.
33. Gordon R, Spector A, Sjoerdsma A, Udenfriend S: Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. *J Pharmacol Exp Ther* 153 (1966) 440-447.
34. Hasegawa H, Yazawa T, Yasumatsu M, Otokawa M, Aihara Y: Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neurosci Lett* 289 (2000) 3, 161-164.
35. Hassler R: Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrating and perceptive activity. *J Neurol Sci* 36 (1978) 187-224.
36. Hattori S, Li Q, Matsui N: Treadmill running combined with microdialysis can evaluate motor deficit and improvement following dopaminergic grafts in 6-OHDA lesioned rats. *Res Neurol Neurosci* 6 (1993) 65-72.

37. *Hattori S, Naoi M, Nishino H*: Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res Bull* 35 (1994) 41-49.
38. *Hernandez L, Stanley B, Hoebel B*: A small, removable microdialysis probe. *Life Sci* 39 (1986) 2629-2637.
39. *Hickner R*: Applications of microdialysis in studies of exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 28 (2000) 117-122.
40. *Hoffmann P, Elam M, Thoren P, Hjorth S*: Effects of long lasting voluntary running on the cerebral levels of dopamine, serotonin and their metabolites in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci* 54 (1994) 855-861.
41. *Jiaxu C, Weiyi Y*: Influence of acute and chronic exercise on rat brain POMS gene expression. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 954-957.
42. *Kalsbeek A, Barassin S, van Heerikhuizen J, van der Vliet J, Buijs R*: Restricted daytime feeding attenuates reentrainment of the circadian melatonin rhythm after an 8-h phase advance of the light-dark cycle. *J Biol Rhythms* 15 (2000) 57-66.
43. *Kastello G, Sothmann M*: Brain norepinephrine changes with simulated weightlessness and relation to exercise training. *Physiol Behav* 66 (1999) 885-891.
44. *Kurosawa M, Okada K, Sato A, Uchida S*: Extracellular release of acetylcholine, noradrenaline and serotonin increases in the cerebral cortex during walking in conscious rats. *Neurosci Lett* 161 (1993) 73-76.
45. *Lambert G, Jonsdottir I*: Influence of voluntary exercise on hypothalamic norepinephrine. *J Appl Physiol* 85 (1998) 962-966.
46. *Lehmann M, Petersen KG, Liu Y, Gastmann U, Lormes W, Steinacker JM*: Chronische und erschöpfende Belastungen im Sport - Einfluss von Leptin und Inhibin. *Dtsch Z Sportmed* 51 (2000) 234-243.
47. *Martin C, Duclos M, Aguerre S, Mormede P, Manier G, Chaouloff F*: Corticotropin and serotonergic responses to acute stress with/without prior exercise training in different rat strains. *Acta Physiol Scand* 168 (2000) 421-430.
48. *Martin C, Duclos M, Mormede P, Manier G, Chaouloff F*: Hippocampal and striatal [(3)H]5-HT reuptake under acute stressors in two rat strains differing for their emotivity. *Neurosci Lett* 288 (2000) 246-248.
49. *McCullough L, Salamone J*: Involvement of nucleus accumbens dopamine in the motor activity induced by periodic food presentation. A microdialysis and behavioural study. *Brain Res* 592 (1992) 29-36.
50. *Meeusen R, Chaouloff F, Thorré K, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, Michotte Y*: Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Res* 740 (1996) 245-252.
51. *Meeusen R, Piacentini MF*: Exercise and Neurotransmission: A Window to the Future ? *EJSS* 1 (2001).
52. *Meeusen R, Sarre S, Michotte Y, Ebinger G, De Meirleir K*: The effects of exercise on neurotransmission in rat striatum, a microdialysis study, In Louilot A, Durkin T, Spampinato U, Cador M (eds): *Monitoring Molecules in neuroscience*. Publi Typ, Gradignan 1992, pp. 181-182.
53. *Meeusen R, Smolders I, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, Michotte Y*: The effects of exercise on extracellular glutamate (GLU) and GABA in rat striatum, a microdialysis study. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) S215.
54. *Meeusen R, Smolders I, Sarre S, De Meirleir K, Keizer H, Serneels M, Ebinger G, Michotte Y*: Endurance training effects on striatal neurotransmitter release, an 'in vivo' microdialysis study. *Acta Physiol Scand* 159 (1997) 335-341.
55. *Meeusen R, De Meirleir K*: Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 20 (1995) 160-188.
56. *Mizuno T, Endo Y, Arita J, Kimura F*: Acetylcholine release in the rat hippocampus as measured by the microdialysis method correlates with motor activity and exhibits diurnal variation. *Neurosci* 44 (1991) 607-612.
57. *Moore K, Larivière E*: Effects of stress and d-amphetamine on rat brain catecholamines. *Biochem Pharmacol* 13 (1964) 1098-1100.
58. *Moore K*: Development of tolerance to the behavioural depressant effect of α -methyltyrosine. *J Pharm Pharmacol* 20 (1968) 805-810.
59. *O'Connor W, Morari M, Fuxe K, Ungerstedt U*: Dopamine and NMDA receptor regulation of striatal GABA output neurons, In: Louilot, Durkin, Spampinato, Cador (eds): *Monitoring molecules in Neuroscience*. Publi Typ, Gradignan 1994, pp 289-290.
60. *Östman I, Nybäck H*: Adaptive changes in central and peripheral noradrenergic neurons in rats following chronic exercise. *Neurosci* 1 (1976) 41-47.
61. *Pagliari R, Peyrin L*: Norepinephrine release in the rat frontal cortex under treadmill exercise: a study with microdialysis. *J Appl Physiol* 78 (1995) 2121-2130.
62. *Pagliari R, Peyrin L*: Physical conditioning in rats influences the central and peripheral catecholamine responses to sustained exercise. *Eur J Appl Physiol* 71 (1995) 41-52.
63. *Romanowski W, Grabiec S*: The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. *Acta Physiol Pol* 25 (1974) 127-134.
64. *Sabol K, Richard J, Freed C*: In vivo dialysis measurements of dopamine and DOPAC in rats trained to turn on a circular treadmill. *Pharmacol Biochem Behav* 36 (1990) 21-28.
65. *Sheldon M, Sorcher S, Smith C*: A comparison of the effects of morphine and forced running upon the incorporation of 14C-tyrosine into 14C-catecholamines in mouse brain, heart and spleen. *J Pharmacol Exp Ther* 193 (1975) 564-575.
66. *Speciale S, Miller J, McMillen B, German D*: Activation of specific central dopamine pathways: locomotion and footshock. *Brain Res Bull* 16 (1986) 33-38.
67. *Ungerstedt U, Herrera-Marschitz M, Jungnelius U, Stahle L, Tossman U, Zetterström T*: Dopamine synaptic mechanisms reflected in studies combining behavioural recordings and brain dialysis. In: Kotisaka M. et al. (eds): *Advances in dopamine research*. Pergamon press, New York 1982, pp. 219-231.
68. *Ungerstedt U, Pycock C*: Functional correlates of dopamine neurotransmission. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1278 (1974) 1-13.
69. *Wang G, Volkow N, Fowler J, Franceschi D, Logan J, Pappas N, Wong C, Netusil N*: PET studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. *J Nucl Med* 41 (2000) 1352-1356.
70. *Watanabe H, Shimizu H, Matsumoto K*: Acetylcholine release detected by trans-striatal dialysis in freely moving rats correlates with spontaneous locomotor activity. *Life Sci* 47 (1990) 829-832.
71. *Westerink B*: Monitoring molecules in the conscious brain by microdialysis. *Trends Anal Chem* 11(1992) 176-182.
72. *Westerink B*: Brain microdialysis and its application for the study of animal behaviour. *Behavioural Brain Res* 70 (1995) 103-124.
73. *Westerink B, Justice J*: Microdialysis compared with other in vivo release models. In: Robinson and Justice (eds): *Microdialysis in the neurosciences*, Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991, pp. 23-46.
74. *Wilson W, Marsden C*: In vivo measurement of extracellular serotonin in the ventral hippocampus during treadmill running. *Behav Pharmacol* 7 (1996) 101-104.

Korrespondenzadresse:
Prof Dr Romain Meeusen PhD
Vrije Universiteit Brussel
Faculty of Physical Education & Physiotherapy
Dept. Human Physiology & Sportsmedicine
Pleinlaan 2 – 1050 Brussels
Belgium
Fax: +32-2-6292876
Email: rmeeusen@vub.ac.be

Übersetzung: U. Künstlinger