

G. Strobel

Wechselwirkungen zwischen Katecholaminen, β -Adrenozeptoren, akuter körperlicher Belastung und Training

Interactions between catecholamines, β -adrenoceptors, acute and chronic exercise

Institut für Sportmedizin der Freien Universität Berlin

Zusammenfassung

Die Katecholamine und ihre Rezeptoren haben die Funktion, die Wirkungen des sympathoadrenergen Systems zu vermitteln. Sie werden auch als „Flight und Fight-Hormone“ bezeichnet und sind an der Regulation einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen beteiligt. Wesentliche Wirkungen sind eine Steigerung des Herzminutenvolumens, eine Blutumverteilung zugunsten der arbeitenden Skelettmuskulatur, eine schnelle Mobilisierung der Energiebereitstellung und damit eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Sowohl die Katecholaminfreisetzung als auch die Rezeptordichte auf den Zielzellen kann durch körperliche Aktivität und Training beeinflusst werden. Die Wechselwirkungen zwischen körperlicher Aktivität und Training auf der einen und Katecholaminfreisetzung und Adrenozeptorveränderungen auf der anderen Seite sind unter leistungssportlichen wie auch gesundheitssportlichen Aspekten von Interesse. Es wird angenommen, dass eine gesteigerte Katecholaminfreisetzung unter Maximalbelastung die Leistungsfähigkeit erhöht. Ausdauertraining vermindert zudem die Katecholaminfreisetzung in Ruhe und bei submaximaler Belastung. Deshalb wird bei chronischem Stress und Erkrankungen wie Hypertonie die Einflussnahme auf das sympathoadrenerge System via körperliche Aktivität als Möglichkeit für Behandlung und Prävention genutzt.

Schlüsselwörter: Noradrenalin, Adrenalin, Sympathikus, Prävention

Grundlagen

Als Katecholamine werden die Substanzen Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zusammengefasst. 95 % des im Blut zirkulierenden Noradrenalins stammt aus den postganglionären sympathischen Nervenfasern, etwa 5 % aus dem Nebennierenmark. Die Bestimmung von Noradrenalin aus dem Blutplasma reflektiert deshalb die Aktivität des Sympathikus. Adrenalin wird zu über 95 % im Nebennierenmark gebildet. Seine Bestimmung aus Blutplasma reflektiert die adrenerge Aktivität. Die Aktivierung des Sympathikus und die Freisetzung der Katecholamine erfolgt differenziert und hängt wesentlich von den Stimuli ab (5,26). (Vgl. Abb. 1). Die Wirkungsvermittlung von Noradrenalin und Adrenalin erfolgt - mit unterschiedlicher Affinität - über α -1-, α -2-, β -1- und β -2- und β -3-Adrenozeptoren,

Summary

Catecholamines and their adrenoceptors mediate the effects of the sympathoadrenergic system. They are called "fight and flight hormones" and are involved in the regulation of various physiological and pathophysiological processes. Most importantly they increase cardiac output, redistribute blood towards the working skeletal muscle, adapt rapidly to the enhanced energy requirements with exercise and thus improve the physical performance capacity. Catecholamine release as well as adrenoceptor density on the target cells are influenced by physical activity and chronic exercise. The interactions between physical activity and training on the one hand and catecholamine release and alterations in adrenoceptor number on the other hand are of particular interest with regard to physical performance capacity and to health benefits. It is assumed that an increased catecholamine release with maximal exercise will improve performance capacity. Moreover endurance training reduces catecholamine release at rest and during submaximal exercise. This effect of endurance training on the sympathoadrenergic system is used as a therapeutic and preventive tool to treat chronic stress and diseases like hypertension.

Key words: epinephrine, norepinephrine, sympathoadrenergic system, prevention

die auf der Membranoberfläche der Zielzellen lokalisiert sind und die bei Kontakt mit Noradrenalin und Adrenalin Second-Messenger-Systeme aktivieren bzw. deaktivieren. Das Adenylatzyklase-System wird über β -1-, β -2- und β -3- Adrenozeptorbesetzung aktiviert und über α -2-Adrenozeptorbesetzung gehemmt. Die Besetzung von α -1-Adrenozeptoren aktiviert das Inositoltrisphosphat/Diacylglycerol-System. Die Wirkstärke der Katecholamine hängt von der freigesetzten Menge an Katecholaminen ab, aber auch von der Zahl und der Bindungsaffinität der auf den Zielzellen exprimierten Adrenozeptoren. Diese sind regulierbar und es ist deshalb von Interesse, neben der Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin auch die Adrenozeptordichte und die Bindungsaffinität gegenüber den Katecholaminen auf den Zielzellen zu kennen.

Katecholamine

Die Normalwerte der Katecholamine unter Ruhebedingungen liegen für Noradrenalin zwischen 0,1 - 3,1 nmol/l und für Adrenalin zwischen 0,1 - 0,8 nmol/l (3). Beide Hormone werden auch als Stresshormone oder als „Flight- und Fight“-Hormone bezeichnet. Als primäre Wirkung wird eine schnelle Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit angesehen. Es kommt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung der arbeitenden Skelettmuskulatur, indem β -2-adrenerg vermittelt eine Bronchodilatation ausgelöst wird, β -1-adrenerg vermit-

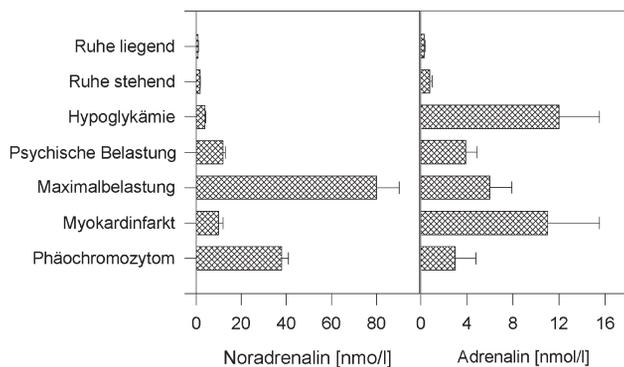


Abbildung 1: Stimuli der Katecholaminfreisetzung (modifiziert nach Cryer 1980).

telt eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und α -1/ α -2-adrenerg eine Blutumverteilung zugunsten der arbeitenden Skelettmuskulatur unterstützt wird. Gleichzeitig werden β -2-adrenerg vermittelt die energieliefernden Stoffwechselwege aktiviert: die Lipolyse wird über Aktivierung der hormonsensitiven Lipase gesteigert, die Glykogenolyse über Aktivierung der Phospholipase. Über Einfluss auf die Thermogenese und auf die Regulation von Entkopplungsproteinexpression via β -3-Adrenozeptoren scheinen die Katecholamine auch an der Regulation von Körpergewicht beteiligt (11). Daneben vermitteln die Katecholamine zahlreiche weitere Wirkungen, z.B. im Bereich der Immunabwehr (32). Unter leistungssportlichen Aspekten interessiert mehr die Erhöhung der Katecholaminfreisetzung im Hinblick auf Leistungssteigerung und unter gesundheitlichen Aspekten eher die Reduzierung.

Ein weiteres Interesse an dem Zusammenhang von Sport und Katecholaminen resultiert aus der Möglichkeit zur Beeinflussung des sympathoadrenergen Systems durch regelmäßige körperliche Aktivität und durch Training. Ziel ist es, körperliche Aktivität als Therapie bei solchen Erkrankungen einzusetzen, deren Ursachen in einer erhöhten Sympathikusaktivität liegen können oder deren Progredienz durch die Sympathikusaktivität beeinflusst wird. Dazu gehören verschiedene psychische Erkrankungen wie Depression, Panikattacken, Schizophrenie (31). Dazu gehören auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen. Von besonderem Interesse ist in

diesem Zusammenhang der chronische Stress, in dessen Folge, es zu gesteigerter Aggregationsneigung der Thrombozyten, erhöhtem Blutdruck und erhöhter Inzidenz für Depressionen und Herzerkrankungen kommen kann (4,14,16,31,37).

Daneben gibt es weitere biologische Vorgänge im Gehirn, an denen die Katecholamine als Neurotransmitter katecholaminerger Neurone - und damit sympathikusunabhängig - maßgeblich beteiligt sind. Insbesondere Noradrenalin scheint die Speicherung im Gedächtnis zu beeinflussen. Dies könnte erklären, weshalb sich Situationen mit hoher Stresskomponente besonders gut einprägen (zur Übersicht siehe 9). Noradrenalin spielt zudem eine Rolle in der Pathophysiologie von Depression, und ist dort an veränderter Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und verändertem Schlaf beteiligt (28).

Katecholamine – Ruhe, akute Belastung und Training

Ruhe

Die Katecholaminkonzentrationen unter Ruhebedingungen werden durch die Körperposition und den Zeitpunkt der Blutentnahme beeinflusst. In stehender Position liegt die NoradrenalinKonzentration um bis zu 150 % höher als in liegender. Je näher die Blutentnahmezeitpunkte zeitlich am Belastungstest liegen, umso höher wird der Einfluss der psychischen Beanspruchung (Vorstartzustand) auf die Katecholaminwerte.

Akute Belastung

Unter intensiver erschöpfender körperlicher Belastung steigen die Konzentrationen der Katecholamine bis um Faktor 20 - 50 an (33). Damit stellt maximale körperliche Belastung den stärksten physiologischen Stimulus zur Aktivierung des sympathoadrenergen Systems dar (vgl. Abb. 1). Die Katecholaminkonzentration im Blut steigt mit der eingesetzten Muskelmasse, der Intensität und der Belastungsdauer an. Ab 50 - 60 % der VO_{2max} steigt sie exponentiell mit der Belastungsintensität (Abb. 2, zur Übersicht siehe 18).

Training

Ausdauertraining senkt die Ruhewerte von Noradrenalin im Blutplasma. Dies gilt für gesunde Probanden als auch für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (3,12). Auch bei Belastungen gleicher absoluter submaximaler Intensität zeigen Ausdauertrainierte im Vergleich zu Untrainierten einen geringeren Anstieg der NoradrenalinKonzentration im Blutplasma. Der Ausdauererfolg ist bereits nach 1 Woche nachweisbar (40). Unter gesundheitlichen Aspekten ist dies positiv einzuschätzen, da für einige Erkrankungen erhöhte NoradrenalinKonzentrationen als eine Ursache angesehen werden, insbesondere für Erkrankungen als Folge von chronischem Stress und für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (14,16,31). Der für Noradrenalin gefundene Ausdauererfolg findet sich auch bei Adrenalin. Allerdings

wurden in einigen Studien für Adrenalin bei Ausdauertrainierten im Vergleich zu Untrainierten erhöhte Ruhewerte und eine gesteigerte Stimulation der Adrenalinfreisetzung unter Maximalbelastung gefunden (Vgl. 18).

Eine gesteigerte Stimulierbarkeit des sympathoadrenergen Systems könnte zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit führen. Die Effekte von Training auf die Katecholamin-konzentration im venösen Blutplasma bei erschöpfender intensiver Belastung sind wenig untersucht und die Ergebnis-

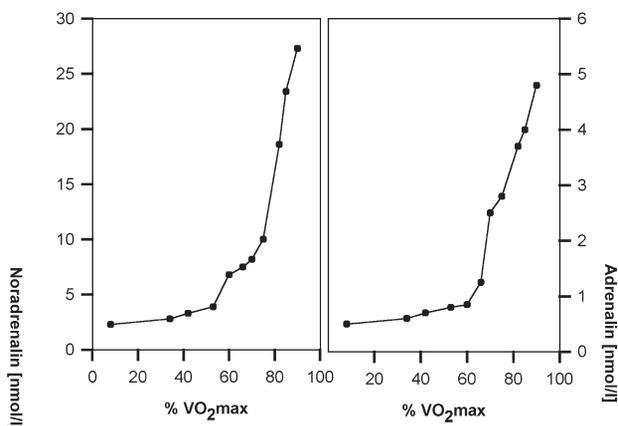


Abbildung 2: Plasmakonzentration von Noradrenalin und Adrenalin in Arterienblut gesunder Probanden unter Ruhebedingungen und am Ende von 20 min Laufband- oder Fahrradergometer-Belastungen unterschiedlicher Intensität (modifiziert nach Kjaer 1992).

se uneinheitlich. Für Ausdauertrainierte finden sich signifikant höhere oder unveränderte Anstiege von Adrenalin und Noradrenalin im Blutplasma von Ausdauertrainierten im Vergleich zu Untrainierten (1,22,35). Sprinttrainierte Athleten zeigen jedoch signifikant höhere Noradrenalin- und Adrenalinanstiege im Blutplasma als Ausdauertrainierte (33). Ob dies positiv im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit zu bewerten ist, bleibt offen. Auch bei Athleten mit Übertrainingssymptomatik konnten Veränderungen in der Katecholamin-konzentration festgestellt werden. In einigen Studien wurden erhöhte Noradrenalin-konzentrationen unter Belastung, in anderen unveränderte Konzentrationen gefunden (13,17,21).

β-Adrenozeptoren und Signaltransduktion

β-Adrenozeptoren sind Mitglieder der Superfamilie von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin stimuliert werden. Drei Subtypen von β-Adrenozeptoren sind identifiziert: β-1-, β-2- und β-3-Adrenozeptoren (6,7,10). Noradrenalin weist die höhere Affinität zu β-1-, Adrenalin zu β-2- und β-3-Adrenozeptoren auf. Die Adrenozeptoren sind eng mit Second Messenger Systemen verknüpft, über die letztendlich die Wirkungen vermittelt werden. Das Adenylatzyklase-System mit cAMP als Second Messenger wird über β-1-, -2- und -3-Adrenozeptorbesetzung aktiviert und über α-2-Adreno-

zeptorbesetzung gehemmt. Über α-1-Adrenozeptoren wird das Inositoltrisphosphat/Diacylglycerol-System aktiviert.

β-1-Adrenozeptoren überwiegen auf Herzzellmembranen und dominieren die Vermittlung der kardialen Stimulation, β-2-Adrenozeptoren überwiegen in der Leber, in der glatten Gefäßmuskulatur, der Skelettmuskulatur (vorwiegend Typ I) und in der Lunge. Durch ihre Lokalisation auf den postganglionären sympathischen Nervenendigungen wirken die β-2-Adrenozeptoren als Modulatoren der Wirkstärke des sympathoadrenergen Systems. Bei Besetzung der β-2-Adrenozeptoren durch Noradrenalin wird dessen Freisetzung gesteigert. Andere Wirkungen sind Stoffwechselstimulation sowie Relaxation der glatten Muskulatur im peripheren Gefäßsystem und im Atmungstrakt (2). β-3-Adrenozeptoren haben wichtige Funktionen im Fettgewebe und im Gastrointestinaltrakt (zur Übersicht siehe 34). Die Zahl der auf der Zelloberfläche exprimierten Adrenozeptoren wie auch die Bindungsaffinität für die Katecholamine kann sich mit den äußeren Bedingungen ändern. Dies bedeutet eine wichtige Möglichkeit zur Regulation der Wirkstärke des sympathoadrenergen Systems. Als weitere, auch durch Sport beeinflussbare, Regulationsebene wird zudem die Signaltransduktionskaskade angesehen (30).

β-Adrenozeptoren bei akuter Belastung und Training

Pharmakologische Hemm- und Stimulationsversuche der β-Adrenozeptoren unter körperlicher Belastung belegen, dass die Wirkungsvermittlung über diese Adrenozeptoren für die Erbringung maximaler körperlicher Leistungsfähigkeit erforderlich ist. Gabe von Propranolol, einem nichtselektiven β-Adrenozeptor-Antagonisten, vermindert die Belastungsdauer bis zur Erschöpfung von 86 ± 7 auf 39 ± 7 min (Belastungsintensität 70 % VO₂max) (38). Bei intensiver Belastung liegt die maximal erreichte Leistung um 5 - 15 % niedriger als unter Kontrollbedingungen. In einer anderen Studie verhinderte die Gabe eines β-Sympathomimetikums (Dobutamin) eine Bettruhe-induzierte Leistungseinbuße (36).

Belastungs- bzw. trainingsbedingte Veränderungen in der β-Adrenozeptordichte auf Skelettmuskelzellen sind aufgrund der benötigten Gewebemengen in der Skelettmuskulatur wenig untersucht. Mononukleäre Leukozyten haben zwar einen der Skelettmuskulatur vergleichbaren Adrenozeptorbesatz, aber eine unterschiedliche Reaktivität gegenüber den Katecholaminen (23). Während einige Studien sowohl trainings- als auch belastungsbedingte Veränderungen der β-Adrenozeptordichte auf humanen Leukozyten (15) und Typ I Skelettmuskelfasern der Ratte finden (25,27) fanden andere bei verschiedenen Geweben keine Veränderung (8,24).

Zu überraschenden Ergebnissen kommen Untersuchungen mit β-1- oder mit β-1- plus β-2- Knockout-Mäusen im Hinblick auf die Rolle der β-Adrenozeptoren bei der Aktivierung des Energiestoffwechsels und für das Erreichen maximaler körperlicher Leistungsfähigkeit. Sie deuten darauf

hin, dass ein ubiquitäres Fehlen der β -Adrenozeptoren nur unter Belastung nicht jedoch unter Ruhebedingungen Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel besitzt und dass nur ein kombinierter β -1/ β -2 Knockout mit einer verminderten maximalen Sauerstoffaufnahme und verminderter CO_2 -Bildung einhergeht (29). β 1- und β -2 Knockout für sich zeigen diese Effekte nicht. Im Gegenteil war bei β -2 Knockout Mäusen die maximale körperliche Leistungsfähigkeit höher und die Belastungsdauer bis zur Erschöpfung länger als bei den Wildtyp-Mäusen. Als Erklärung wird der niedrigere Respiratorische Quotient auf den verschiedenen submaximalen Belastungsstufen diskutiert, der auf eine stärkere Beteiligung des oxidativen Fettstoffwechsels an der Energiebereitstellung hinweist (2). Hämodynamische Folgen des Fehlens der β -Adrenozeptoren ist ein um etwa 30 % verminderter Anstieg der Herzfrequenz unter erschöpfender Belastung bei β 1/ β -2 Knockout Mäusen, sowie eine Erhöhung des Blutdrucks, der aus der fehlenden β -2 vermittelten Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur resultieren könnte (29). Insgesamt kann aus diesen Befunden für die Maus gefolgert werden, dass erst die Kombination aus β 1- oder β -2 adrenerg vermittelte Wirkungen leistungsbegrenzend ist.

Ausblick

Es gibt zahlreiche Hinweise für die Möglichkeit, über körperliche Aktivität die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems zu beeinflussen - und damit die zahlreichen Wirkungen, die durch dieses System vermittelt werden. Dies macht körperliche Aktivität auch zu einem potentiellen therapeutischen Mittel für Erkrankungen, die auf Veränderungen des sympathoadrenergen Systems beruhen. Allerdings ist wenig bekannt über Trainingsgestaltung im Hinblick auf eine Verbesserung solcher Krankheitszustände. Die Zielsetzungen bei der Untersuchung der Katecholamine in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität sollten daher vermehrt bei Fragen zu Wechselwirkungen von körperlicher und sympathoadrenerger Aktivität und dem Einfluss auf die sympathoadrenerge vermittelten Wirkungen liegen. Da das sympathoadrenerge System nicht einheitlich in seiner Aktivität reguliert wird, reicht eine Bestimmung der Katecholamine im Blut nicht aus. Es wird notwendig sein, so nahe wie möglich an den Wirkorten zu untersuchen. Zielgrößen werden die Adrenozeptoren sein, aber auch einzelne Komponenten der Signaltransduktionskaskade.

Literatur

- Boone jr JBT, Sherraden T, Pierzchala K, Berger R, Van Loon GR: Plasma met-enkephalin and catecholamine responses to intense exercise in humans. *J Appl Physiol* 73 (1992) 388-392.
- Chruscinski AJ, Rohrer DK, Schauble EH, Desai KH, Bernstein D, Kobilka BK: Targeted disruption of the β 2 adrenergic receptor gene. *J Biol Chem* 274 (1999) 16694-16700.
- Coats AJ: Exercise and heart failure. *Cardiol. Clin.* 19 (2001) 517-524.
- Cohn JA: The sympathetic nervous system in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl) (1986) S57-S61.
- Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303 (1980) 436-443.
- Dixon AR, Kobilka BK, Strader DJ, Benovic JL, Dohmann HG, Frielle T, Bolanowski MA, Bennett CD, Rands E, Diehl RE, Mumford RA, Slater EE, Siggall IS, Caron MG, Lefkowitz RJ, Strader CD: cDNA for the human β 2-adrenergic receptor, a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosome location is shared with that of the receptor for platelet derived growth factor. *Nature* 321 (1986) 75-79.
- Emorine LJ, Marullo S, Briand SM, Patey G, Tate K, Delavier KC, Strosberg AD: Molecular characterization of the beta 3-adrenergic receptor. *Science* 245 (1989) 1118-1121.
- Fell RD, Lizzo FH, Cervoni P, Crandall DL: Effect of contractile activity on rat skeletal muscle beta-adrenoceptor properties. *Proc Soc Exp Biol Med* 180 (1985) 527-532.
- Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL: Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiatry* 46 (1999) 1140-1152.
- Frielle T, Collins S, Daniel KW, Caron MG, Lefkowitz MJ, Kobilka BK: Cloning of the cDNA for the human beta 1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci* 84 (1987) 7020-7924.
- Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M: Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β 3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 272 (1997) 24129-24132.
- Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G: Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of legs. *J Am Coll Cardiol* 25(1995) 1239-1249.
- Hooper SL, Traeger MacKinnon L, Gordon RD, Bachmann AW: Hormonal responses of elite swimmers to overtraining. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993) 741-747.
- Jern S, Bergbrant A, Hedner T, Hansson L: Enhanced pressor responses to experimental and daily-life style in borderline hypertension. *J Hypertens* 13 (1995) 69-79.
- Jost J, Weiss M, Weicker H: Sympathoadrenergic regulation and the adrenoceptor system. *J Appl Physiol* 68 (1990) 897-904.
- Ketterer MW, Fitzgerald F, Thayer B, Moraga R, Mahr G, Keteyian McGowan C, Stein P, Goldberg AD: Psychosocial and traditional risk factors in early ischaemic heart disease: cross-sectional correlates. *J Cardiovasc Risk* 7 (2000) 409-413.
- Kindermann W: Das Übertraining - Ausdruck einer vegetativen Fehlsteuerung. *Dtsch Z Sportmed* 8 (1986) 238-244.
- Kjaer M, Christensen NJ, Sonne B, Richter EA, Galbo H: Effect of exercise on epinephrine turnover in trained and untrained male subjects. *J Appl Physiol* 59 (1985) 1061-1067.
- Kjaer M: Exercise effects on adrenergic regulation of energy metabolism. In: Perspectives in exercise science and sports medicine: energy metabolism in exercise and sports. Hrsg: Lamb DR, Gisolfi CV, Brown Et Benchmark, Dubuque, pp 346 - 376, 1992.
- Lehmann M, Dickhuth HH, Schmid P, Porzig P, Keul J: Plasma catecholamines, β -adrenergic receptors, isoproterenol sensitivity in endurance-trained and non-endurance trained volunteers. *Eur J Appl Physiol* 52 (1984) 362-369.
- Lehmann M, Foster C, Keul J: Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993) 854-862.
- Lehmann M, Keul J, Huber G, Da Prado M: Plasma catecholamines in trained and untrained volunteers during graduated exercise. *Int J Sports Med* 2 (1981) 143-147.
- Liggett SB, Shah SD, Cryer PE: Human tissue adrenergic receptors are not predictive of responses to epinephrine in vivo. *Am J Physiol* 256 (1989) E600-E609.
- Martin WH 3rd, Coggan AR, Spina RJ, Saffitz JE: Effects of fibre type and training on beta-adrenoceptor density in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 257 (1989) E736-E742.
- Nieto JL, Diaz-Loviada I, Malpartida JM, Galve-Roperh I, Haro A: Adaptations of the beta-adrenoceptor-adenyl cyclase system in rat skeletal muscle to endurance physical training. *Pflugers Arch* 434 (1997) 809-814.
- Pacak K, Palkovits M, Yadid G, Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein DS: Heterogenous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am J Physiol* 44 (1997): R1247 - R1255.
- Plourde G, Rousseau-Mignerou S, Nadeau A: Physical training increases beta-adrenoceptor density and adenylate cyclase activity in high-oxidative skeletal muscle of diabetic rats. *Metabolism* 41 (1992) 1331-1335.

28. *Ressler KJ, Nemeroff CB*: Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 46 (1999) 1219-1233.
29. *Rohrer DK, Chruscinski AJ, Schauble EH, Bernstein D, Kobilka BK*: Cardiovascular and metabolic alterations in mice lacking both β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. *J Biol Chem* 274 (1999) 16701-16708.
30. *Schaller K, Mechau D, Grosse-Schermann H, Weiss M, Baum M, Liesen H*: Increased training load and the β -adrenergic receptor system on human lymphocytes. *J Appl Physiol* 87 (1999) 317-324.
31. *Sheline YI*: 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the roles of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48 (2000) 791-800.
32. *Starkie RL, Rolland J, Febbraio MA*: Effect of adrenergic blockade on lymphocyte cytokine production at rest and during exercise. *Am J Physiol* 281 (2001) C1233-C1240.
33. *Strobel G, Friedmann B, Siebold R, Bärtsch P*: Effect of severe exercise on plasma catecholamines in differently trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 560-565.
34. *Strosberg AD*: Association of the beta 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37 (1997) 421-450.
35. *Svedenhag J*: The sympathoadrenal system in physical conditioning. *Acta Physiol Scand* 125 (Suppl) (1985) 1-74.
36. *Sullivan MJ, Binkley PF, Unverferth DV, Ren JH, Boudoulas H, Bashore TM, Merola AJ, Leier CV*: Prevention of bedrest-induced physical deconditioning by daily dobutamine infusions. *J Clin Invest* 76 (1985) 1632-1642.
37. *Tomoda F, Takata M, Kagitani S, Kinuno H, Yasumoto K, Tomita S, Inoue H*: Different platelet aggregability during mental stress in two stages of essential hypertension. *Am J Hypertens* 12 (1999) 1063-1069.
38. *Van Baak MA, De Haan A, Saris WHM, Van Kordellar E, Kuipers H, Van der Vusse GJ*: β -Adrenoceptor blockade and skeletal muscle energy metabolism during endurance exercise. *J Appl Physiol* 78 (1995) 307-313.
39. *Weicker H*: Determination of free and sulfoconjugated catecholamines in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *Int J Sports Med* 9 (Suppl) (1988) 68-74.
40. *Winder WW, Hagberg JM, Hickson RC, Ehsani AA, McLane JA*: Time course of sympathoadrenal adaptation to endurance exercise training in man. *J Appl Physiol* 45 (1978) 370-374.

Korrespondenzadresse:
Priv. Doz. Dr. G. Strobel
Institut für Sportmedizin der FU Berlin
Clayallee 225C
14195 Berlin
Fax-Nr: 030 – 81812572
e-Mail: gstrobel@zedat.fu-berlin.de