

Harbach H, Hempelmann G, Matejec R

## Differenzierte hypophysäre Proopiomelanocortin-Reaktion bei Stress

*Differentiated reaction of proopiomelanocortin-derived pituitary hormones to physical and emotional stress*

Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Universitätsklinikum Giessen

### Zusammenfassung

Unter physischer Belastung werden Proopiomelanocortin (POMC)-Derivate, insbesondere ACTH,  $\beta$ -Lipotropin ( $\beta$ -LPH) und  $\beta$ -Endorphin aus der Hypophyse ins kardiovaskuläre Kompartiment freigesetzt. Das POMC-System interagiert komplex mit endokrinen, metabolischen, kardialen und neurologischen Systemen sowie dem Immunsystem. ACTH und  $\beta$ -Endorphin steigen unter aerober Ausdauer-Belastung ab einem maximalen Sauerstoffverbrauch von 80 % ( $VO_{2max}$ ) an. Die Dauer der Erholungszeit zwischen aufeinander folgenden Belastungen ist maßgebend für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts. Bei anaeroben Aktivitäten kommt es erst bei negativer Energiebilanz bzw. unter Erschöpfungsbedingungen aufgrund einer metabolischen Azidose zum Anstieg von POMC-Derivaten, die mit einem peripheren System zur Wiederherstellung der Homöostase interferieren. Physiologische Reaktionen des Endokriniums sind im Alter eingeschränkt. Bei Frauen wurden im Vergleich zu Männern niedrigere  $\beta$ -Endorphinkonzentrationen nachgewiesen, eine Hemmung der ACTH-Antwort wurde während Laktation beobachtet und Unterschiede in der Intaktheit von ACTH-Fragmenten aufgrund genetischer Herkunft entdeckt. Studien, die mit hochspezifischen Assays durchgeführt wurden, zeigten, dass die nach Belastung gemessenen Plasmakonzentrationen von authentischem  $\beta$ -Endorphin sehr niedrig waren und das jeweils bestimmte  $\beta$ -Endorphin immunreaktive Material eher  $\beta$ -LPH als  $\beta$ -Endorphin entsprach. Das hypophysäre POMC-System kann als ‚Stress-Responder‘ verstanden werden mit der Funktion der Modulation an peripheren Zielorten.

**Schlüsselwörter:** ACTH,  $\beta$ -LPH,  $\beta$ -Endorphin, Stress, Overtraining

### POMC und POMC-Derivate – Phylogenetische Überlegungen

Proopiomelanocortin ist mehr als 500 Millionen Jahre alt: Dieses Protein (31 kD) wurde schon bei Wirbellosen gefunden (11) und wird bereits von Einzellern exprimiert (67). POMC und zwei weitere Prohormone, Proenkephalin und Prodynorphin sind Ursprung von 3 ‚Familien‘ der Opioidpeptide, den Endorphinen, den Enkephalinen und den Dynorphinen.

Peptidhormone und Neuropeptide werden als Teil des großen Proteinvorläufers (Precursor) POMC synthetisiert, von dem sie post-translational durch enzymatische Prozes-

### Summary

Proopiomelanocortin (POMC) derivatives, such as ACTH,  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) and  $\beta$ -endorphin are released from the pituitary gland into the cardiovascular compartment under exercise conditions. The POMC-system interacts with endocrinological, immunological, metabolic, cardiac and neural systems in a complex way. ACTH and  $\beta$ -endorphin increase under aerobic exercise conditions at intensities above 80 %  $VO_{2max}$ . The resting period between exercise actions is a significant factor in achieving homeostasis. Anaerobic exercise leads to a significant increase of POMC derivatives only during negative energy balance and under exhaustive conditions. POMC derivatives interfere with a peripheral system for restoration. Physiological reactions to exercise are impaired in older men. Lower  $\beta$ -endorphin plasma concentrations were demonstrated in women in comparison to men, the ACTH response was attenuated in lactating women and ‘non-intact’ ACTH fragments based on genetic origin were discovered. Studies which used highly-specific assays showed that plasma concentrations of authentic  $\beta$ -endorphin after exercise were low and  $\beta$ -endorphin immunoreactive material has corresponded more to  $\beta$ -LPH than to  $\beta$ -endorphin. The pituitary POMC system plays a role as ‘stress-responder’, modulating peripheral targets.

**Key Words:** ACTH,  $\beta$ -LPH,  $\beta$ -Endorphin, Stress, Overtraining

sierung und Spaltung freigesetzt werden. Biologisch aktive Peptide, die aus POMC hervorgehen, sind Gegenstand weiterer Prozessierung (Abb. 1). Die vorherrschenden Produkte sind das N-terminale 16 kD-Fragment, ACTH und  $\beta$ -LPH. ACTH wird zu  $\alpha$ -MSH und Corticotropin-like-Intermediate Protein (CLIP) gespalten;  $\beta$ -LPH wird zu  $\beta$ -Endorphin und  $\gamma$ -LPH gespalten. Neben authentischem  $\beta$ -Endorphin (1-31) können noch mindestens 9  $\beta$ -Endorphin-Derivate einschließlich der N-azetylierten Formen im Säugerorganismus vorkommen (35, 78, 88). Diese werden aber teilweise bei immunologischen Messverfahren miterfasst, weswegen oft in der Literatur nicht von ‚authentischem‘ sondern ‚immunoreaktivem‘  $\beta$ -Endorphin-Material‘ (IRM, immunoreactive material) gesprochen wird.

## POMC-Lokalisation im menschlichen Organismus

Hauptsächlich wird das POMC-Gen in der Hypophyse und dort in den kortikotrophen Zellen des Vorderlappens sowie den melanotrophen Zellen des Mittellappens exprimiert. Der Mittellappen als der genuine Herkunftsort bei geringer entwickelten Spezies ist in der menschlichen Hypophyse zurückgebildet. Die POMC-exprimierenden Zellen des Vorderlappens sind dennoch in der Lage, POMC zu prozessieren, sowohl die melanotrophen als auch die kortikotrophen Zellen. Außerhalb der Hypophyse wurden ebenfalls POMC-Transkripte gefunden, zum Beispiel im Hypothalamus sowie einer Anzahl peripherer Gewebe: Schilddrüse, Thymus, Nebenniere, Gonaden, Plazenta, Pankreas, Niere, Milz, Leber, Gastrointestinalschleimhaut, Haut, Monozyten, Makrophagen und T-Zellen.

## Funktionelle Bedeutung der POMC-Derivate

Die funktionelle Bedeutung der meisten über den Organismus verstreuten POMC-Systeme ist unbekannt. Dies gilt in Teilen auch für das hypophysäre POMC-System. Es ist seit langem bekannt, dass die POMC-Derivate unter „Stress“-Bedingungen ins Blut freigesetzt werden. Die Hypophyse ist als endokrines Organ dazu bestimmt, hormonelle Botschaften über das kardiovaskuläre Kompartiment in den gesamten Organismus zu versenden. Sie erhält die Befehle für diese Art des Botschaftstransfers hauptsächlich vom zentralen Nervensystem, aber auch in einem geringeren Ausmaß (endokrinen feedback als short loop) über das kardiovaskuläre Kompartiment selbst.

Stressoren, die zur Freisetzung von POMC-Fragmenten in das kardiovaskuläre Kompartiment führen, sind Furcht, Schmerz, metabolische Verschiebungen, Stoffwechsellagen, Geburt, chirurgische Interventionen sowie psychische und physische Traumata. Die Antwort auf physischen Stress schließt die Freisetzung einer Anzahl von Signalen des Nervensystems und des Endokriniums ein, die zu morphologischen oder funktionellen Veränderungen, zum Beispiel des Muskelgewebes oder des Herzkreislaufsystems führen (77). Die Reaktionen auf Art und Umfang physischer Belastung werden im folgenden Kapitel ausführlich dargestellt.

## Proopiomelanocortin: Precursor von ACTH und $\beta$ -Endorphin – Endokrine Reaktion auf physischen Stress

### POMC-Freisetzung unter physischen Stressbedingungen

Der ‚kortikotrophe Teil‘ des POMC-Systems wird unter Bedingungen physischer Belastung aktiviert, mit der Folge der

Freisetzung von ACTH und  $\beta$ -Endorphin immunoreaktivem Material (IRM). ACTH wurde als Hauptrepräsentant des POMC-Systems lange Zeit unter dem Aspekt der stressinduzierten Aktivierung des Regelkreises zwischen Hypothalamus-Hypophyse und Nebenniere (HPA-Achse) untersucht (22, 76). ACTH wird auch als valider Parameter der endokrinen Stressantwort neben Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol betrachtet (1). ACTH und  $\beta$ -Endorphin IRM werden als Antwort auf Stress („stress response“) in äquimolaren Mengen ins Plasma sezerniert (2, 9, 20, 32, 65, 68, 69, 74).

Akuter Stress kann biochemisch durch die Messung eines Anstiegs der Katecholamin-Freisetzung definiert werden. Chronischer Stress ist in einer biochemischen Terminologie jedoch schwieriger zu definieren. Leichter fällt eine psychologische Terminologie: hier könnte man in chronischem Stress die mangelnde Fähigkeit des Organismus („Kontrollverlust“) sehen, mit der Umgebung zurechtzukommen (56).

### POMC-Antwort auf Maximal- und Ausdauerbelastung

De Vries et al. stellten ein Stressmodell mit stufenweiser Belastungssteigerung bis zur Erschöpfung bei maximalem  $O_2$ -Verbrauch ( $VO_{2max}$ ) auf. Die Ergebnisse zeigten, dass die Anstiege der Herzfrequenz sowie von Laktat, Adrenalin und Noradrenalin die relative Arbeitsbelastung reflektierten, im Gegensatz zu den Anstiegen von ACTH und  $\beta$ -Endorphin, die erst nach Belastungen mit einer Intensität von 80 %  $VO_{2max}$  beobachtet wurden (10). Bezogen auf ACTH und  $\beta$ -Endorphin wurden diese Ergebnisse in Studien von Farrell et al., Duclos et al. sowie Angelopoulos et al. bestätigt (4, 13, 14, 19). Die Plasmaspiegel zwischen Trainierten und Untrainierten unterschieden sich weder vor noch während Belastung signifikant (25), wenn die Belastung prozentual auf die Normalleistung bezogen wird.

Marquet et al. stellten verminderte Blutspiegel von ACTH,  $\beta$ -Endorphin und Kortisol unter Dexamethason in Ruhe und nach Belastung (Stufentest auf dem Fahrradergometer über 3 Minuten und Abstufungen von 30, 40 oder 50 Watt Steigerung je nach Leistungsfähigkeit) fest. Die endokrine Anpassungsfähigkeit war offenbar durch Dexamethason beeinträchtigt, während die Leistungsfähigkeit, Blutdruckwerte, Laktat sowie  $VO_{2max}$  als Ausdruck der physiologischen Anpassungsfähigkeit nicht beeinträchtigt wurden (53). Lac et al. zeigten, dass die stress- bzw. belastungsbedingte ACTH-Freisetzung durch Dexametason nicht vollständig unterdrückt wird und dabei auch die Aldosteronreaktionen auf die Belastungsreize erhalten bleiben, wenngleich von niedrigeren Ausgangswerten ansteigend. Wegen der Blutentnahme direkt nach Belastung sahen sie keine Kortisolreaktion, da dieser Bereich der HPA-Achse träger reagiert und nicht wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System weiteren Stimulationswegen unterliegt. Sie diskutieren, dass ACTH auf frühe Schritte der Steroidsynthese wirkt, wobei allerdings die Zeitverzögerung zwischen ACTH-Stimulus und Kortisol-Antwort nicht berücksichtigt werden (43).

Ein signifikanter Plasmaanstieg des ACTH wurde sowohl nach 21 km Laufen 350 Meter unter dem Meeres-

spiegel als auch in 620 Metern über Meereshöhe beobachtet (15), während Belastung unter hypobarer Hypoxie (Fahrradfahren in simulierter Höhe von 4 300 m) keinen signifikanten Anstieg von ACTH,  $\beta$ -Endorphin und Kortisol auslöste (41).

Ronsen et al. untersuchten in einer Studie mit Belastungswiederholungen auf dem Fahrradergometer den Ein-

fluss der Pausendauer und fanden höhere Anstiege von Adrenalin, ACTH und Kortisol nach 3-stündiger unvollständiger Erholung im Vergleich zu 6 Stunden Erholung (66).

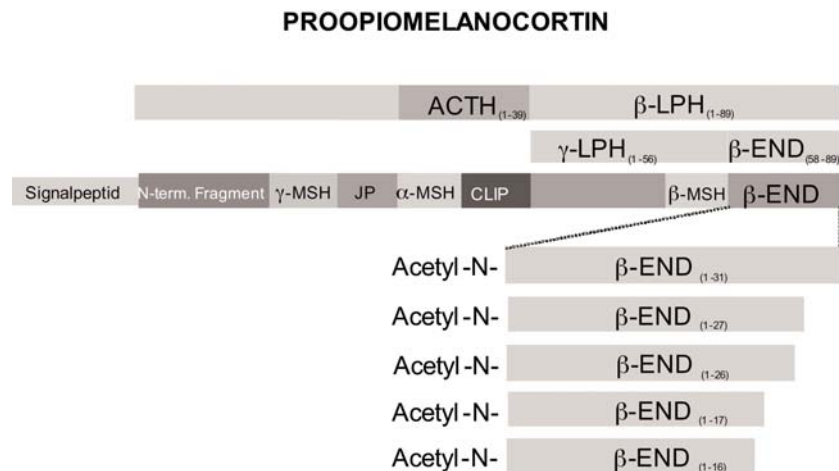


Abbildung 1: Schematische Darstellung der bekannten enzymatischen Prozessierungsprodukte von Proopiomelanocortin (POMC). Nach dem Signalpeptid folgt ein N-terminales Fragment (N-term.Fragment) mit  $\gamma$ -Melanotropin (MSH), dem Joining Peptide (JP) und dem adrenokorticotropen Hormon (ACTH<sub>(1-39)</sub>), das das  $\alpha$ -MSH) und das Corticotropin-like-intermediate-lobe Peptid (CLIP) enthält. Daraus schließt sich  $\beta$ -Lipotropin ( $\beta$ -LPH<sub>(1-91)</sub>) an. Das  $\beta$ -LPH-Segment enthält  $\gamma$ -LPH<sub>(1-56)</sub> und  $\beta$ -Endorphin ( $\beta$ -END<sub>(66-89)</sub>) =  $\beta$ -END<sub>(1-31)</sub> mit seinen 9 Derivaten  $\beta$ -END<sub>(1-27)</sub>;  $\beta$ -END<sub>(1-26)</sub>;  $\beta$ -END<sub>(1-17)</sub>;  $\beta$ -END<sub>(1-16)</sub>; acetyl-N- $\beta$ -END<sub>(1-31)</sub>; acetyl-N- $\beta$ -END<sub>(1-27)</sub>; acetyl-N- $\beta$ -END<sub>(1-26)</sub>; acetyl-N- $\beta$ -END<sub>(1-17)</sub> und acetyl-N- $\beta$ -END<sub>(1-16)</sub> (Modifiziert nach (7, 24, 29))

fluss der Pausendauer und fanden höhere Anstiege von Adrenalin, ACTH und Kortisol nach 3-stündiger unvollständiger Erholung im Vergleich zu 6 Stunden Erholung (66).

$\beta$ -Endorphin und Atemantwort: Die Hypothese, dass Ausdauerbelastung zu einem Abfall der Sensitivität des Atemzentrums führt (möglicher Mediator: endogener  $\beta$ -Endorphinstieg), wurde von Mahler et al. untersucht. Hierzu wurde die hyperkapnische Atemantwort und  $\beta$ -Endorphinimmunoreaktivität im Rahmen von Marathonrennen gemessen. Bei allen Athleten zeigte sich ein Anstieg von  $\beta$ -Endorphin von Pre-Marathon zu Post-Marathon. Aber die hyperkapnische Atemantwort veränderte sich nach Applikation des Opioidantagonisten Naloxon nicht signifikant. Die Autoren folgerten daraus, dass der mit Marathonrennen assoziierte endogene Anstieg der  $\beta$ -Endorphinaktivität keine zentrale Chemosensitivitätsänderung hervorruft (52). Folglich können Plasmaendorphine, die ja aus der Hypophyse stammen, kaum die zerebrale Situation widerspiegeln, während das Atemzentrum wahrscheinlich eher intrazerebralen Opioiden unterliegt.

Der Einfluss des Trainingszustandes wurde von McCubbin et al. bei männlichen Studenten untersucht: Die aerobe Fitness wurde durch  $VO_{2max}$  verifiziert. Das Kreislaufkennzeichen eines besseren Trainingszustandes der leistungsfähigeren Gruppe – niedrigere Puls- und Blutdruckwerte bei submaximaler Belastung – verschwand durch den Opioid-Antagonisten Naltrexon. Deshalb vermuten die Autoren,

### POMC-Antwort auf Kraft-Training

McGowan et al. und Goldfarb und Jamurtas beobachteten keinen signifikanten  $\beta$ -Endorphinanstieg auf Kraft-Training (25, 55), Pierce et al. beobachteten sogar eine Verminderung der  $\beta$ -Endorphin-Plasmakonzentration (62).

Bei extremem Kraft-Training erschienen die Belastungsdauer, die Pausendauer zwischen den Sätzen sowie das Blutlaktat als die wesentlichen Schlüsselvariablen von Belastungen, die Anstiege der Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration auslösten. In der Untersuchung von W. Kraemer et al. zeigte von sechs untersuchten Kraft-Trainings-Protokollen nur das Protokoll mit den langdauernden Sätzen und den kürzeren Ruhephasen zwischen den Belastungen einen Plasma- $\beta$ -Endorphin- und Kortisolanstieg (39). In einer Testserie mit kraftrainingserfahrenen Frauen führte eine Trainingsbelastung nur nach einer Phase hypokalorischer Ernährungsbilanz zum Anstieg von  $\beta$ -Endorphin (82). Ansonsten führte in anderen Studien kurze maximale Kraftbelastung nicht zu einer Erhöhung von  $\beta$ -Endorphinplasmaspiegeln (63), eher zur Verminderung (62) oder nur unter Erschöpfungsbedingungen zu einem Anstieg (39).

Schulz et al. demonstrierten Anstiege von ACTH und  $\beta$ -Endorphin IRM im Plasma bei anaerober Belastung, korreliert mit einem Anstieg der Laktatspiegel. Authentisches  $\beta$ -Endorphin (1-31) wurde allerdings nur bei zwei Probanden gefunden, außerdem in nur geringer Konzentration. Daraus folgerten sie, dass das immunoreaktive  $\beta$ -Endorphin, das unter anaeroben Bedingungen freigesetzt wird, nur in geringem Umfang authentischem  $\beta$ -Endorphin (1-31) entspricht. Der Hauptanteil war stattdessen  $\beta$ -Lipotropin (68).

Zusammenfassend können widersprüchliche Ergebnisse verschiedener Studien in Bezug auf die  $\beta$ -Endorphin-Antworten nach Kraft-Trainingsbelastung an der Auswahl der Probanden, aber auch an der Intensität und Dauer der Belastungen sowie an der Dauer der Erholungspausen liegen; auch die Spezifität der benutzten Assays kann eine Rolle spielen (25, 28, 42, 68).

### Übertraining und Abhängigkeit von Belastungstraining

Im angelsächsischen Sprachraum ist 'Overtraining' definiert als Trainingsmittel mit unvollständigen Erholungsphasen zwischen den Belastungsperioden, das zu vorübergehenden physiologischen Leistungsabfällen mit mangelnder Stresstoleranz des Athleten führen kann (21, 64). Während Kurzzeit-Übertraining ('Overreaching') noch durch eine verlängerte Erholungsperiode ausgegli-

chen werden kann, löst eine weitere Exposition gegenüber Stressoren ein Übertrainings-Syndrom aus. Lehmann et al. zeigten erstmals, dass ACTH-Antworten durch Übertraining beeinflusst werden (47). Im frühen Stadium des Übertrainings-Syndroms, trotz verstärkter hypophysärer ACTH-Freisetzung, wird eine verminderte adrenale Beantwortung nicht länger kompensiert (45, 48), und die Kortisol-Antwort fällt ebenfalls ab (46). Im fortgeschrittenen Stadium des Übertrainings-Syndroms fällt die hypophysäre ACTH-Freisetzung ebenfalls ab. Dieses vollständige Muster wird jedoch nur nach einem extremen Ausdauer-Übertraining unter hoch kalorischem Bedarf beobachtet.

Mit der Hemmung der HPA-Achse kommt es schließlich auch zu einem Abfall zirkulierender Katecholaminspiegel (21, 33, 49, 86). Diese biphasische Kurve der Belastungsantwort mit zunächst gesteigerten ACTH- und Kortisolkonzentrationen im Stadium der Kompensation von Training und Kurzzeit-Übertraining und verminderten ACTH- und Kortisol-Konzentrationen im Stadium der Dekompensation bei Übertraining verläuft mit graduellen Veränderungen zwischen Kompensation und Dekompensation (6, 44, 79, 86). Die Sekretion von ACTH oder von anderen POMC-Derivaten während Belastung kann als Anpassungsversuch des Athleten betrachtet werden, mit unterschiedlichen Stresssituationen zurechtzukommen. Im Falle von Übertraining reflektiert jedoch die reduzierte ACTH-Antwort die gestörte Adaptationsfähigkeit an die Stresssituation (46).

ACTH- und Kortisol-Antworten auf maximales intensitätsorientiertes Übertraining sind denen auf umfangsorientiertes Übertraining entgegengesetzt. Somit wird klar, dass Zeichen von Übertraining, basierend auf Daten von Ausdauerathleten, nicht notwendigerweise auf Übertraining übertragen werden können, das aus hoch anaeroben Aktivitäten resultiert. Die Literatur bezüglich Übertraining ist allerdings widersprüchlich, da die Mehrzahl der Studien nicht konsequent genug die Unterschiede zwischen Intensität und Umfang oder nicht sorgfältig genug Ruhe- bzw. Erholungscharakteristiken der Trainingsprogramme beachten oder überhaupt nicht das Leitsymptom anhaltenden Leistungsabfalls berücksichtigen (21).

## Periphere Hormone bei körperlicher Belastung: Leptin und Insulin

Es sind nicht nur die etablierten hormonellen Rückkopplungsmechanismen, etwa zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere, die im Rahmen von Belastung und Übertraining die Kortisol- und ACTH-Antwort beeinflussen. Ein Erkenntnisgewinn erstreckt sich vielmehr auf eine Reihe von Zytokinen (Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interleukine) und Zytokin-Inhibitoren, die unter Kraft-Training ansteigen sowie von metabolischen Hormonen wie Leptin und Insulin. Rezeptoren von Leptin und Insulin wurden im Hypothalamus identifiziert, ebenso ein Regelkreis zwischen Leptin und Insulin, sodass diese direkt regulatorische Effekte auf das hypothalamische Netzwerk

entfalten und zu den Antworten gegenüber körperlicher Belastung, Ernährung, Fasten und Hungern beitragen können (73). Beide Hormone hemmen die Aktivität exzitatorischer Neurone im lateralen Hypothalamus. Hohe Leptinspiegel hemmen die HPA-Achse, und niedrige Leptin- und Insulinplasmaspiegel steigern die Sekretion der sympathischen Aktivität (73). Beide Hormone entfalten Effekte auf den Energieverbrauch und die Kontrolle des Körpergewichts (73). Ein Leptinabfall während intensivem Kraft-Training ohne Rückgriff auf Körperfette wurde erstmals von Steinacker et al. gezeigt (70, 72). Leptin kann als physiologisches Signal betrachtet werden, das Überleben in Notfall-Situationen zu sichern (als Review siehe: 73).

## Bedeutung von Alter, Rasse und Geschlecht

Die Auswirkungen akuter und chronischer physischer Belastung auf die  $\beta$ -Endorphin-Freisetzung und eine Beziehung zur Melatoninsekretion wurden von Appenzeller und Wood bei gut trainierten Athleten untersucht:  $\beta$ -Endorphin und Melatonin stiegen nach akuter Belastung an. Interessanterweise war die Amplitude dieses Anstiegs altersabhängig. Chronische Belastung war mit einem Abfall der belastungsinduzierten Opioidfreisetzung assoziiert und zwar bei den Probanden, bei denen die Melatoninsekretion nicht mit  $\beta$ -Endorphin korreliert war (5).

Die erste Studie, die zeigte, dass ältere Männer physiologische Anpassungen des Endokriniums unter Kraft-Trainingsbelastungen vornehmen, wurde von W. Kraemer et al. vorgestellt (40). Sie untersuchten die Anpassung des Endokriniums bei jüngeren gegenüber älteren Männern in einem Maximalkraft-Trainingsprogramm. Die Höhe des Kortisolspiegels unter Ruhebedingungen war bei den älteren Männern geringer. Der Abfall der Kortisol-Ruhekonzentrationen im Verlauf des Trainingsprogramms bei den Älteren – ohne signifikante Änderungen der ACTH-Konzentrationen – ließ vermuten, dass die ACTH-Rezeptoren der Nebennieren ‚down‘-reguliert oder die Zona fasciculata erschöpft sein könnten. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass die Plastizität des Endokrinsystems bei Älteren verändert oder gestört ist (40).

Unter normalen Umständen bildet die hypothalamo-hypophysär-adrenale (HPA) Achse eine Verteidigungsfront gegen Angriffe auf die Homöostase (81). HPA- und hypothalamo-hypophysär-gonadale (HPG)-Achsen stehen eng miteinander in Verbindung, können aber – bezogen auf den physikalischen Trainingsstatus bei Älteren – modifiziert, d.h. eingeschränkt sein. Daten von Strüder et al. lassen dagegen vermuten, dass ältere Ausdauerathleten auch eine erhöhte Glukokortikoidsekretion entwickeln können (75).

Bei post-menopausalen Frauen induzierte Fahrradfahren bis zur Erschöpfung eine starke ACTH-Freisetzung, ebenso wie von Kortisol, Prolaktin und erhöhte die Natural-Killer-Zellaktivität. Van-der-Pompe et al. unterstellten, dass die geringere Leistungsfähigkeit der postme-

nopausalen Frauen mit der endokrinen und immunologischen Antwort auf erschöpfende Belastung interferiert (80).

Yanovski et al. zeigten, dass Plasma-ACTH von afrikanischen Frauen signifikant höher als bei kaukasischen Frauen war, aber ohne analog höhere Kortisolkonzentrationen. Dabei fanden sich ACTH-Fragmente, die nicht bei den Kaukasierinnen gefunden wurden und die dem ACTH der Kaukasierinnen an den Melanocortin-2 Rezeptoren der Nebenniere nicht äquipotent waren (87).

Ansonsten kommen Goldfarb et al. aufgrund ihrer Fahrradergometeruntersuchung unter 80%  $VO_{2max}$  zu dem Schluss, dass Frauen, unabhängig von ihrem Menstruationszyklus, keine größeren Unterschiede zu Männern in der ACTH- und  $\beta$ -Endorphin-Reaktion zeigen, mit Ausnahme leicht niedrigerer basaler  $\beta$ -Endorphin-IRM-Konzentrationen (26). Letzteres wurde von Kraemer R. et al. bestätigt, die aber bei einer Laufbandbelastung bei 80% einer zuvor bestimmten maximalen Pulsrate bei männlichen und weiblichen Läufern keinen Anstieg von  $\beta$ -Endorphin, ACTH und Kortisol fanden (38).

Abgeschwächte ACTH-Reaktionen von Frauen fanden sich während der Laktation im Vergleich zu nicht laktierenden Frauen in einem Laufbandstufentest bis 90%  $VO_{2max}$ . Dies wurde dahingehend interpretiert, dass die stressbeantwortenden neurohormonalen Systeme bei laktierenden Frauen nur abgeschwächt reagieren (3).

### Physiologische Aspekte einer belastungsinduzierten POMC-Freisetzung und Konsequenzen für die Homöostase

Ein Kandidat der POMC-Funktion könnte die metabolische Belastungsanpassung sein (83). Im Hinblick auf die Tatsache, dass die Freisetzung von POMC-Fragmenten offenbar bei gesteigerter Glykolyse einsetzt, begleitet von metabolischer Azidose und erhöhten Laktatpiegeln, ist das wahrscheinlichste funktionelle Ziel dieser Freisetzung, einer metabolischen Entgleisung entgegenzuwirken (18, 37).

Ein anderer Kandidat der POMC-Funktion dürfte die Beeinflussung der Immunantwort oder Entzündungsreaktion sein, denn Azetylsalicylsäure, ein Prostaglandinsynthese-Hemmer, reduziert die ACTH-,  $\beta$ -Endorphin- und Kortisolantwort auf physischen Stress beim Menschen. Es dürfte aufgrund des häufigen Gebrauchs anti-inflammatorischer Medikamente bei Athleten von Interesse sein, ob Interaktionen zwischen Azetylsalicylsäure und Hormonen einen positiven oder negativen Einfluss auf die Gesundheit haben (12). Weitere Aspekte der Rolle von POMC in der Immunmodulation ergeben sich aus dem folgenden Kapitel.

### Belastungsinduzierte POMC-Freisetzung und Einflüsse auf das Immunsystem

An Immunzellen konnte demonstriert werden, dass Fragmente verschiedener  $\beta$ -Endorphin (1-31)-Regionen unterschiedliche Funktionen haben können:  $\beta$ -Endorphin interagiert über sein N-terminales Fragment mit Opioidrezeptoren, während seine Interaktionen mit Komplement oder Thymozyten über seinen C-Terminus ablaufen. Aus diesem Grunde ist die Identität von „ $\beta$ -Endorphin“ im Plasma von entscheidender Wichtigkeit im Hinblick auf korrekte Schlüsse bezüglich seiner möglichen Funktion (68).

Intensive, vor allem aber langdauernde körperliche Belastung wird vereinzelt als ein Modell zeitlich begrenzter Immunsuppression betrachtet. POMC-Derivate können einen Einfluss auf das Immunsystem haben (36). Die Anstiege der Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) und des Wachstumshormons vermitteln die akuten Effekte auf die Neutrophilen, während Kortisol etwa für eine weiter bestehende Lymphopenie und Neutrozytose nach Langzeitbelastungen verantwortlich sein kann (59).

Zu den Veränderungen immunologischer Parameter im Zusammenhang mit physischer Belastung gehören auch Zytokin-Anstiege. Diese sind eng verknüpft mit Muskelzerstörung. Ein Einfluss von Stresshormonen ist eher unwahrscheinlich. Ebenso unwahrscheinlich ist, dass  $\beta$ -Endorphin eine größere modulatorische Rolle bezüglich einer sofortigen Rekrutierung von Natural-Killerzellen spielt (60). Über die Funktion des  $\beta$ -Endorphins können bislang nur Mußmaßungen angestellt werden: z.B. die Stimulation einer Migration neutrophiler Granulozyten durch das Endothel ins Gewebe (84),  $\beta$ -Endorphin als Mediator des Immunsystems, dessen Freisetzung durch bakterielles Endotoxin induziert wird (30, 57).

### Neuere Aspekte der funktionellen Bedeutung von POMC und Interpretation von Stressdefinitionen

#### Methodische Aspekte der Bestimmung von POMC-Derivaten

Während die Bestimmung von ACTH immer exakte Ergebnisse zeigt, ist der Nachweis des in vielen Studien bestimmten  $\beta$ -Endorphin immunoreaktiven Materials nicht eindeutig: Bisher angewandte Nachweismethoden, sog. „One-Site“ Radioimmunoassays (RIA), sind jeweils gegen eine bestimmte Aminosäuresequenz des  $\beta$ -Endorphins gerichtet, das in einer Plasmaprobe von jedem Peptid aus der Antikörperbindung verdrängt werden kann, das die gleiche Aminosäuresequenz enthält, gegen die der Antikörper gerichtet ist. Das kann aber nicht nur  $\beta$ -Endorphin, sondern es können dessen Derivate sein, etwa N-acety-

lierte sowie weitere POMC-Derivate aus dem Präcursor (s. Abb. 1), die bei diesen unspezifischen Messverfahren teilweise miterfasst werden. In der Tat konnte gezeigt werden, dass  $\beta$ -Endorphin IRM oft  $\beta$ -LPH als  $\beta$ -Endorphin entspricht: In Studien, in denen  $\beta$ -LPH im Vergleich zu ACTH oder  $\beta$ -Endorphin IRM bestimmt wurde und  $\beta$ -LPH spezifische Bestimmungsmethoden benutzt wurden (58, 61), erreichte  $\beta$ -LPH etwa die gleichen Plasmakonzentrationen wie  $\beta$ -Endorphin IRM oder ACTH. Im Gegensatz dazu zeigten weitere Studien mit selektiven oder sogar hochspezifischen Assays für authentisches  $\beta$ -Endorphin, dass die Plasmakonzentrationen authentischen  $\beta$ -Endorphins im Vergleich zu ACTH oder  $\beta$ -LPH unter Belastungsbedingungen sehr niedrig (16, 20) oder sogar minimal (28, 68) waren. Da für ACTH und  $\beta$ -Endorphin IRM die Plasma-Halbwertszeiten bei etwa 10 Minuten liegen, fielen die innerhalb einer Minute nach Belastung nachgewiesenen Spitzenspiegel bis 15 Minuten nach Belastungsende stark ab und sind so nicht mehr für die vorausgegangene Situation repräsentativ (20, 28).

Das hypophysäre POMC-System spielt eine entscheidende Rolle als „Stress-Responder“, aber es kann nicht als „Stress-Adapter“ klassifiziert werden, solange es unklar ist, wie es regulierend in eine Homöostasestörung eingreifen kann (77). Obwohl zahlreiche Belastungs-Effekte mit POMC-Fragmenten in Verbindung gebracht werden, speziell mit den Opioidpeptiden (8), ist die funktionelle Bedeutung der POMC-Derivate, die unter Belastungsbedingungen freigesetzt werden, immer noch ungeklärt. Einige der Funktionen, die den in das kardiovaskuläre Kompartiment freigesetzten POMC-Derivaten zugeschrieben werden, erscheinen unwahrscheinlich, da die jeweiligen Effekte nicht in den peripheren Geweben vermutet werden können. Die unter Stress gemessenen Plasmaspiegel der POMC-Derivate reflektieren die Ausschüttung aus der Hypophyse in das kardiovaskuläre Kompartiment und nicht im Liquor, da aufgrund unzureichender Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Extraktionsfraktion z.B. für  $\beta$ -Endorphin: 1,9 %) (17) keine physiologisch relevanten Liquorkonzentrationen durch aus der Hypophyse stammende Peptide (Extraktionsfraktionen zwischen 0,5 % und maximal 2,4 %) (16) auftreten.

Effekte wie die Reduktion eines depressiven Stadiums, die Verminderung von Angst, die Verbesserung des Selbstwertgefühls, eine Verbesserung des Empfindens („mood“) – alles in allem eine Verbesserung des Wohlbefindens („well-being“), das gelegentlich als sog. ‚Runner’s High‘ manifest wird – können ausschließlich zerebralen, z.B. hypothalamischen, also nicht hypophysären Ursprungs sein. Die Ausschüttung von POMC-Derivaten von der Hypophyse ins Blut und zentrale Opioidwirkungen im Rahmen sportlicher Belastungssituationen können durchaus parallel verlaufen, und diese periphere Stress-Antwort auch wieder zentral zurückwirken. So weisen experimentelle Daten darauf hin, dass aerobe Belastung endogene Opioidsysteme im Zentralnervensystem aktivieren kann, wie durch veränderte Opioidspiegel im Gehirn oder durch

erhöhte  $\beta$ -Endorphinspiegel im Liquor von Laufratten gezeigt werden konnte (34).

## **$\beta$ -Endorphin und psychologische Effekte während Belastung**

Körperliche Aktivität hat einen günstigen Einfluss auf den Verlauf einer Depression (85). Geringere  $\beta$ -Endorphin-Plasmaspiegel in Ruhe wurden bei Trainierten gefunden, die eine größere emotionale Stabilität sowie eine geringere Depressionsneigung gegenüber Untrainierten zeigten (51). In ähnlicher Weise schien Ausdauertraining über acht Monate Dauer die  $\beta$ -Endorphinkonzentrationen in Ruhe und die Depression-Scores zu senken (50).

Singh et al. beobachteten unterschiedliche Plasma-ACTH- und Kortisolantworten auf psychologische und physische Stress-Tests nach einer Dexamethason-Behandlung. Versuchspersonen wurden, bezogen auf die ACTH-Antwort auf Belastung, als ‚Responder‘ bezeichnet. Ein psychologischer Stresstest erhöhte die Pulsrate, Blutdruck sowie ACTH- und Kortisolspiegel bei High Respondern (HR) und Low-Respondern (LR). HR zeigten einen höheren Puls und Blutdruck in Antizipation des psychologischen Stresstests als LR. ACTH-Antworten der HR waren höher als bei LR, jedoch nicht über den gesamten psychologischen Stresstest. HR zeigten eine signifikant höhere Kortisol-Antwort auf den psychologischen Stress als LR. Die Autoren folgerten daraus, dass die Nebennierenrinde der HR sowohl unter physischen als auch unter psychischem Stress hypersensitiv gegenüber ACTH sei (71).

Posttraumatische Stress-Störungen können mit Veränderungen der endogenen Opioidpeptid-Funktion einhergehen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden Vietnamkriegsveteranen mit posttraumatischen Stress-Störungen einem physischen Standard-Stresstest unterzogen.  $\beta$ -Endorphin-Plasmaspiegel in Ruhe waren zwischen den Veteranen und den Kontrollpersonen vergleichbar. Aber die  $\beta$ -Endorphinspiegel nach physischer Belastung lagen nur in der Gruppe der posttraumatisch stressgestörten Patienten signifikant über den Ruhespiegeln (27).

Die Überlagerung von Angst bzw. Frustrationstoleranz und physischem Stress wurde bei Frauen untersucht. Sie wurden nach dem Score- bzw. Test-Ergebnis in zwei Gruppen unterteilt: normale Frauen und Frauen mit Anzeichen von Angst und/oder Frustration. Basale ACTH- und Kortisol-Konzentrationen waren in beiden Gruppen ähnlich, während die basalen  $\beta$ -Endorphinspiegel in der Angst/Frustrationsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe waren. Ein steiler Plasmaanstieg der ACTH- und ein leichterer Anstieg der  $\beta$ -Endorphinspiegel wurden in der Angst/Frustrationsgruppe nach physischem Stress beobachtet. Die Ergebnisse zeigten erhöhte adrenokortikotrope und opioiderge Aktivität bei Frauen mit hohen Scores psychologischer Messungen von Angst und Frustration (23). In einer anderen Studie wurden Zusammenhänge von Stimmung, corticotropin releasing Hormon (CRH) und  $\beta$ -Endorphin nach Dauerlauf und Meditation untersucht. Sowohl Laufen wie Meditation beeinflussten Stimmung und steigerten die

Spiegel von CRH und  $\beta$ -Endorphin, nicht aber in gleicher Weise Kortisol (31).

Die Ergebnisse der zitierten Arbeiten lassen darauf schließen, dass die hormonelle Aufgabe zirkulierenden  $\beta$ -Endorphins offenbar die Modulation einer adrenalen Antwort auf Stress ist, indem die Freisetzung von Kortisol als Antwort auf eine ACTH-Stimulation kontrolliert wird (56). Desweiteren ließe sich aufgrund der Ergebnisse der vorgestellten Studien die Hypothese aufstellen, dass eine Prädisposition bei bestimmten Personengruppen vorgegeben ist, die auf einen Stressreiz mit einer erhöhten Freisetzung von POMC-Derivaten reagieren.

### Schlussfolgerungen

(a) Von allen POMC-Derivaten ist die Information – auf Belastungsbedingungen bezogen – über das ACTH am umfangreichsten. Es gilt deshalb auch als Hauptrepräsentant des POMC unter dem Aspekt der stressinduzierten Aktivierung der kortikotropen hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse.

(b) Auch  $\beta$ -Endorphinplasmaspiegel steigen unter bestimmten physischen Belastungen an. Es besteht jedoch eine große individuelle Variation in der  $\beta$ -Endorphin-/ $\beta$ -Lipotropinantwort. Außerdem sind methodische Schwierigkeiten, die die Bestimmung authentischen  $\beta$ -Endorphins betreffen, in dieses Problem involviert, sodass die biologische Bedeutung immer noch nicht geklärt ist.

(c) Training und differenzierter physischer Stress führen zu unterschiedlichen ACTH- und  $\beta$ -Endorphinantworten. Der Stimulus, der für die Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin unter anaeroben erschöpfenden Belastungen verantwortlich ist, ist wahrscheinlich die Azidose, während Belastung ohne Erschöpfung nicht zum Anstieg der Endorphinspiegel führt.

(d) Veränderungen der Blutspiegel von Glukose und Laktat sind in der Leistungsphysiologie intensiv untersucht worden. Es ist aber nicht klar, auf welche Art ACTH, Kortisol und  $\beta$ -Endorphin zur Stabilisierung der Homöostase beitragen.

(e) Eine belastungsinduzierte Aktivierung des hypophysären POMC-Systems kann anscheinend differenziert sowohl zu einer Aktivierung als auch zu einer Suppression von immunologischen Parametern beitragen.

(f) Alter, Geschlecht und Rasse stellen wichtige Einflüsse auf POMC-Derivate unter Belastungsbedingungen dar.

(g) Die Antwort der POMC-Derivate ACTH und  $\beta$ -Endorphin auf Exercisestress ist komplex und differenziert und immer noch nicht hinreichend geklärt. Beweise für eine akute Antwort des hypophysären POMC-Systems auf Exercisestress als ‚Stress-Responder‘ wurden aufgezeigt. Aber als ‚Stressadapter‘ kann das hypophysäre POMC-System nicht klassifiziert werden.

### Literatur

1. Adams HA, Hempelmann G: Die endokrine Stressreaktion in Anästhesie und Chirurgie - Ursprung und Bedeutung. *Anesthesiol Intensiv-med Notfallmed Schmerzther* 26 (1991) 294-305.

2. Akil H, Watson G, Young E, Lewis M, Khachaturian J, Walker JM: Endogenous Opioids: Biology and Function. *Ann Revis Neurosci* 7 (1984) 223-255.

3. Altamirano M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW: Suppression of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Stress in Lactating Women. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (1995) 2954-2959.

4. Angelopoulos TJ: Beta-Endorphin Immunoreactivity During High-Intensity Exercise With and Without Opiate Blockade. *Eur J Appl Physiol* 86 (2001) 92-96.

5. Appenzeller O, Wood SC: Peptides and Exercise at High and Low Altitudes. *Int J Sports Med* 13 Suppl 1 (1992) 135-140.

6. Barron J L, Noakes T D, Levy W, Smith C, Millar R P: Hypothalamic Dysfunction in Overtrained Athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 60 (1985) 803-806.

7. Bertagna X: Proopiomelanocortin-Derived Peptides. *Endocrinology and Metabolism, Clinics of North America* 23, 3 (1994) 467-485.

8. Cumming DC, Wheeler GD: Opioids in exercise physiology. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. Thieme Medical Publishers, Inc. (1987) 171-179.

9. De Meirleir K, Naaktgeboren N, Van Steirteghem A, Gorus F, Olbrecht J, Block P: Beta-Endorphin and ACTH Levels in Peripheral Blood During and After Aerobic and Anaerobic Exercise. *Eur J Appl Physiol* 55 (1986) 5-8.

10. de Vries WR, Bernards NT, de Rooij MH, Koppeschaar HP: Dynamic Exercise Discloses Different Time-Related Responses in Stress Hormones. *Psychosomatic Medicine* 62 (2000) 866-872.

11. Deneff C, Van Bael A: A New Family of Growth and Differentiation Factors Derived From the N-Terminal Domain of Proopiomelanocortin (N-POMC). *Comp Biochemistry Physiology Part C* 1-1-119 (1998) 317-324.

12. Di Luigi L, Guidetti L, Romanelli F, Baldari C, Conte D: Acetylsalicylic Acid Inhibits the Pituitary Response to Exercise-Related Stress in Humans. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 2029-2035.

13. Duclos M, Corcuff JB, Arsac L, Moreau-Gaudry F, Rashedi M, Roger P, Tabarin A, Manier G: Corticotroph Axis Sensitivity After Exercise in Endurance-Trained Athletes. *Clin Endocrinol* 48 (1998) 493-501.

14. Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, Fougere V, Manier G: Trained Versus Untrained Men: Different Immediate Post-Exercise Responses of Pituitary Adrenal Axis. A Preliminary Study. *Eur J Appl Physiol* 75 (1997) 343-350.

15. el Migdadi F, Bashir N, Hasan Z, al Hader AA, Gharaibeh M: Exercise at Low Altitude (Jordan Valley) Causes Changes in Serum Levels of ACTH, Insulin, Cortisol and Lactate. *Endocr Res* 22 (1996) 763-767.

16. Engfred K, Kjaer M, Secher NH, Friedman DB, Hanel B, Nielsen O J, Bach FW, Galbo H, Levine BD: Hypoxia and Training-Induced Adaptation of Hormonal Responses to Exercise in Humans. *Eur J Appl Physiol* 68 (1994) 303-309.

17. Ermisch A, Ruhle HJ, Landgraf R, Hess J: Blood-Brain Barrier and Peptides. *J Cereb Blood Flow Metab* 5 (1985) 350-357.

18. Evans AA, Khan S, Smith ME: Evidence for a Hormonal Action of Beta-Endorphin to Increase Glucose Uptake in Resting and Contracting Skeletal Muscle. *J Endocrinol* 155 (1997) 387-392.

19. Farrell PA, Garthwaite TL, Gustafson AB: Plasma Adrenocorticotropin and Cortisol Responses to Submaximal and Exhaustive Exercise. *J Appl Physiol* 55 (1983) 1441-1444.

20. Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H: Beta-Endorphin and Adrenocorticotropin Response to Supramaximal Treadmill Exercise in Trained and Untrained Males. *Acta Physiol Scand* 130 (1987) 619-625.

21. Fry AC, Kraemer WJ: Resistance Exercise Overtraining and Overreaching. *Neuroendocrine Responses*. *Sports Med* 23 (1997) 106-129.

22. Ganong WF: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis revisited, in: Ganong WF, Dallman MF, Roberts JL: *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York: New York Academy of Sciences (1987) 512.

23. Gerra G, Volpi R, Delsignore R, Caccavari R, Gaggiotti M T, Montani G, Maninetti L, Chiodera P, Coiro V: ACTH and Beta-Endorphin Responses to Physical Exercise in Adolescent Women Tested for Anxiety and Frustration. *Psychiatry Research* 41 (1992) 179-186.

24. Goldfarb AH: Exercise Response of  $\beta$ -Endorphin and Cortisol: Implications on Immune Function, in: Kraemer WJ, Rogol AD: *The endocrine system in sports and exercise*, Blackwell Publishing London, UK (2005) 339-344.

25. Goldfarb AH, Jamurtas AZ: Beta-Endorphin Response to Exercise. An Update. *Sports Medicine* 24 (1997) 8-16.
26. Goldfarb AH, Jamurtas AZ, Kamimori GH, Hegde S, Otterstetter R, Brown DA: Gender Effect on Beta-Endorphin Response to Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1672-1676.
27. Hamner MB, Hitri A: Plasma Beta-Endorphin Levels in Post-Traumatic Stress Disorder: a Preliminary Report on Response to Exercise-Induced Stress. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4 (1992) 59-63.
28. Harbach H, Hell K, Gramsch C, Katz N, Hempelmann G, Teschemacher H: Beta-Endorphin (1-31) in the Plasma of Male Volunteers Undergoing Physical Exercise. *Psychoneuroendocrinology* 25 (2000) 551-562.
29. Harbach H, Hempelmann G: Proopiomelanocortin and Exercise. in: Kraemer WJ and Rogol AD: The endocrine system in sports and exercise, Blackwell Publishing London, UK (2005) 134-155.
30. Harbour DV, Galin FS, Hughes TK, Smith EM, Blalock JE: Role of Leukocyte-Derived Pro-Opiomelanocortin Peptides in Endotoxic Shock. *Circ Shock* 35 (1991) 181-191.
31. Harte JL, Eifert GH, Smith R: The Effects of Running and Meditation on Beta-Endorphin, Corticotropin-Releasing Hormone and Cortisol in Plasma, and on Mood. *Biol Psychol* 40 (1995) 251-265.
32. Heitkamp HC, Schmid K, Scheib K: Beta-Endorphin and Adrenocorticotrophic Hormone Production During Marathon and Incremental Exercise. *Eur J Appl Physiol* 66 (1993) 269-274.
33. Heuser IJ, Wark HJ, Keul J, Holsboer F: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Elderly Endurance Athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 73 (1991) 485-488.
34. Hoffmann P, Jonsdottir IH, Thoren P: Activation of different opioid systems by muscle activity and exercise. *News Physiol Sci* (1996) 223-228.
35. Höllt V: Regulation of opioid peptide gene expression, in: Herz A, Akil H, Simon EJ: Handbook of Experimental Pharmacology, 104/1 ed. Berlin, Springer (1993) 307-346.
36. Jonsdottir IH, Hoffmann P, Thoren P: Physical Exercise, Endogenous Opioids and Immune Function. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum* 640 (1997) 47-50.
37. Knudtzon J: Effects of Proopiomelanocortin-Derived Peptides on Plasma Levels of Glucagon, Insulin and Glucose. *Horm Metab Res* 18 (1986) 579-583.
38. Kraemer RR, Blair S, Kraemer GR, Castracane, VD: Effects of Treadmill Running on Plasma Beta-Endorphin, Corticotropin, and Cortisol Levels in Male and Female 10K Runners. *Eur J Appl Physiol* 58 (1989) 845-851.
39. Kraemer WJ, Dziados JE, Marchitelli LJ, Gordon SE, Harman EA, Mello R, Fleck SJ, Frykman PN, Triplett NT: Effects of Different Heavy-Resistance Exercise Protocols on Plasma Beta-Endorphin Concentrations. *Eur J Appl Physiol* 74 (1993) 450-459.
40. Kraemer WJ, Hakkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Gordon SE, Fleck SJ, Campbell WW, Putukian M, Evans WJ: Effects of Heavy-Resistance Training on Hormonal Response Patterns in Younger Vs. Older Men. *J Appl Physiol* 87 (1999) 982-992.
41. Kraemer WJ, Hamilton AJ, Gordon SE, Trad LA, Reeves JT, Zahn DW, Cymerman A: Plasma Changes in Beta-Endorphin to Acute Hypobaric Hypoxia and High Intensity Exercise. *Aviat Space Environ Med* 62 (1991) 754-758.
42. Kraemer WJ, Patton J F, Knuttgen HG, Marchitelli LJ, Cruthirds C, Damokosh A, Harman E, Frykman P, Dziados JE: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Short-Duration High-Intensity Cycle Exercise. *J Appl Physiol* 66 (1989) 161-166.
43. Lac G, Marquet P, Chassain AP, Galen FX: Dexamethasone in Resting and Exercising Men. II. Effects on Adrenocortical Hormones. *J Appl Physiol* 87 (1999) 183-188.
44. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen KG, Khalaf AN, Bauer S, Kerp L, Keul J: Influence of 6-Week, 6 Days Per Week, Training on Pituitary Function in Recreational Athletes. *Br J Sports Med* 27 (1993) 186-192.
45. Lehmann M, Baumgartl P, Wiesenack C, Seidel A, Baumann H, Fischer S, Spori U, Gendrisch G, Kaminski R, Keul J: Training-Overtraining: Influence of a Defined Increase in Training Volume Vs Training Intensity on Performance, Catecholamines and Some Metabolic Parameters in Experienced Middle- and Long-Distance Runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 64 (1992) 169-177.
46. Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH, Gastmann U: Autonomic Imbalance Hypothesis and Overtraining Syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1140-1145.
47. Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, Fischer S, Keul J: Training-Overtraining: Performance, and Hormone Levels, After a Defined Increase in Training Volume Versus Intensity in Experienced Middle- and Long-Distance Runners. *Br J Sports Med* 26 (1992) 233-242.
48. Lehmann M, Jakob E, Spori U, Bergdolt E, Keul J: [Free and Conjugated Plasma Catecholamines, Lactate Behavior and Oxygen Uptake at Rest and in Staged Physical Exertion As Well As Alpha Receptor Density in Intact Thrombocytes in Trained Athletes]. *Z.Kardiol.* 74 (1985) 32-38.
49. Lehmann M, Schnee W, Scheu R, Stockhausen W, Bachl N: Decreased Nocturnal Catecholamine Excretion: Parameter for an Overtraining Syndrome in Athletes? *Int J Sports Med* 13 (1992) 236-242.
50. Lobstein DD, Rasmussen CL: Decreases in Resting Plasma Beta-Endorphin and Depression Scores After Endurance Training. *J Sports Med Phys Fitness* 31 (1991) 543-551.
51. Lobstein DD, Rasmussen CL, Dunphy GE, Dunphy MJ: Beta-Endorphin and Components of Depression As Powerful Discriminators Between Joggers and Sedentary Middle-Aged Men. *J Psychosom Res* 33 (1989) 293-305.
52. Mahler DA, Cunningham LN, Skrinar GS, Kraemer WJ, Colice GL: Beta-Endorphin Activity and Hypercapnic Ventilatory Responsiveness After Marathon Running. *J Appl Physiol* 66 (1989) 2431-2436.
53. Marquet P, Lac G, Chassain AP, Habrioux G, Galen FX: Dexamethasone in Resting and Exercising Men. I. Effects on Bioenergetics, Minerals, and Related Hormones. *J Appl Physiol* 87 (1999) 175-182.
54. McCubbin JA, Cheung R, Montgomery TB, Bulbulian R, Wilson JF: Aerobic Fitness and Opioidergic Inhibition of Cardiovascular Stress Reactivity. *Psychophysiology* 29 (1992) 687-697.
55. McGowan RW, Pierce EF, Eastman N, Tripathi H L, Dewey T, Olson K: Beta-Endorphins and Mood States During Resistance Exercise. *Perceptual and Motor Skills* 76 (1993) 376-378.
56. McLoughlin L, Medback S, Grossman AB: Circulating opioids in man, in: Herz A, Akil H, Simon EJ. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Springer (1993) 673-696.
57. Molina PE: Stress-Specific Opioid Modulation of Haemodynamic Counter-Regulation. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.* 29 (2002) 248-253.
58. Oleshansky MA, Zoltick JM, Herman RH, Mougey EH, Meyerhoff JL: The Influence of Fitness on Neuroendocrine Responses to Exhaustive Treadmill Exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 59 (1990) 405-410.
59. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, MacLean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, Zacho M: Exercise-Induced Immunomodulation-Possible Roles of Neuroendocrine and Metabolic Factors. *Int J Sports Med* 18 Suppl 1 (1997) 2-7.
60. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L: Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiological Reviews* 80 (2000) 1055-1081.
61. Petraglia F, Barletta C, Facchinetti F, Spinazzola F, Monzani A, Scavo D, Genazzani AR: Response of Circulating Adrenocorticotropin, Beta-Endorphin, Beta-Lipotropin and Cortisol to Athletic Competition. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 118 (1988) 332-336.
62. Pierce EF, Eastman NW, McGowan RW, Tripathi H, Dewey WL, Olson KG: Resistance Exercise Decreases Beta-Endorphin Immunoreactivity. *Br J Sports Med* 28 (1994) 164-166.
63. Pierce EF, Eastman NW, Tripathi HT, Olson KG, Dewey WL: Plasma Beta-Endorphin Immunoreactivity: Response to Resistance Exercise. *J Sports Science* 11 (1993) 499-552.
64. Raastad T, Glomsheller T, Bjoro T, Hallen J: Changes in Human Skeletal Muscle Contractility and Hormone Status During 2 Weeks of Heavy Strength Training. *Eur J Appl Physiol* 84 (2001) 54-63.
65. Rakhila P, Hakala E, Alen M, Salminen K, Laatikainen T: Beta-Endorphin and Corticotropin Release Is Dependent on a Threshold Intensity of Running Exercise in Male Endurance Athletes. *Life Science* 43 (1988) 551-558.
66. Ronsen O, Kjeldsen-Kragh J, Haug E, Bahr R, Pedersen BK: Recovery Time Affects Immunoendocrine Responses to a Second Bout of Endurance Exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 283 (2002) C1612-C1620.
67. Salzet M, Salzet-Raveillon B, Cocquerelle C, Verger-Bocquet M, Pryor SC, Rialas CM, Laurent V, Stefano GB: Leech Immunocytes Contain



- Proopiomelanocortin: Nitric Oxide Mediates Hemolymph Proopiomelanocortin Processing. *Journal of Immunology* 159 (1997) 5400-5411.
68. Schulz A, Harbach H, Katz N, Geiger L, Teschemacher H: Beta-Endorphin Immunoreactive Material and Authentic Beta-Endorphin in the Plasma of Males Undergoing Anaerobic Exercise on a Rowing Ergometer. *Int J Sports Med* 21 (2000) 513-517.
  69. Schwarz L, Kindermann W: Beta-Endorphin, Adrenocorticotrophic Hormone, Cortisol and Catecholamines During Aerobic and Anaerobic Exercise. *Eur J Appl Physiol* 61 (1990) 165-171.
  70. Simsch C, Lormes W, Petersen KG, Baur S, Liu Y, Hackney AC, Lehmann M, Steinacker JM: Training Intensity Influences Leptin and Thyroid Hormones in Highly Trained Rowers. *Int J Sports Med* 23 (2002) 422-427.
  71. Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos GP, Deuster PA: Differential Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity to Psychological and Physical Stress. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 1944-1948.
  72. Steinacker JM, Lormes W, Liu Y, Baur S, Menold E, Altenburg D, Petersen KG, Lehmann M: Leptin and Somatotrophic Hormones During Intensive Resistance Training and Endurance Training in Rowers (Abstract). *Int J Sports Med* 20 (2000) S52-S53.
  73. Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y: New Aspects of the Hormone and Cytokine Response to Training. *Eur J Appl Physiol* 91 (2004) 382-391.
  74. Strassman RJ, Appenzeller O, Lewy AJ, Qualls CR, Peake GT: Increase in Plasma Melatonin, Beta-Endorphin, and Cortisol After a 28.5-Mile Mountain Race: Relationship to Performance and Lack of Effect of Naltrexone. *J Clin Endocrinol Metab* 69 (1989) 540-545.
  75. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Rost R, Weicker H, Kirchhof O, Weber K: Neuroendocrine System and Mental Function in Sedentary and Endurance-Trained Elderly Males. *Int J Sports Med* 20 (1999) 159-166.
  76. Tache Y, Rivier C: Corticotropin-releasing factor and cytokines: Role in the stress response, in: Tache Y and Rivier C. *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York, New York Academy of Sciences (1993).
  77. Teschemacher H: Proopiomelanocortin. Welche Rolle spielt dieser ACTH- und Endorphinpräcursor in der Stress-Adaptation? *Internistische Praxis* 43 (2003) 605-615.
  78. Teschemacher H, Koch G, Kramer D, Wiedemann K:  $\beta$ -Endorphin immunoreactive material in the plasma: What does it mean? Distler W and Beck L. *Endorphins in Reproduction and Stress*. Springer Verlag, Berlin (1990) 93-98.
  79. Urhausen A, Gabriel HH, Kindermann W: Impaired Pituitary Hormonal Response to Exhaustive Exercise in Overtrained Endurance Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 407-414.
  80. van-der-Pompe G, Bernards NT, Kavelaars A, Heijnen C: An Exploratory Study into the Effect of Exhausting Bicycle Exercise on Endocrine and Immune Responses in Post-Menopausal Women: Relationships Between Vigour and Plasma Cortisol Concentrations and Lymphocyte Proliferation Following Exercise. *Int J Sports Med* 22 (2001) 447-453.
  81. Viau V: Functional Cross-Talk Between the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal and -Adrenal Axes. *J Neuroendocrinol* 14 (2002) 506-513.
  82. Walberg-Rankin J, Franke WD, Gwazdauskas FC: Response of Beta-Endorphin and Estradiol to Resistance Exercise in Females During Energy Balance and Energy Restriction. *Int J Sports Med* 13 (1992) 542-547.
  83. Weissman C: The Metabolic Response to Stress: an Overview and Update. *Anesthesiology* 73 (1990) 308-327.
  84. Wiedemann CI, Schratzberger P, Kahler CM: Migration of Neutrophils Across Endothelial Monolayers Is Stimulated by Treatment of the Monolayers With Beta-Endorphins. *Br Med Immunol* 8 (1994) 270-277.
  85. Williams JM, Getty D: Effect of Levels of Exercise on Psychological Mood States, Physical Fitness, and Plasma Beta-Endorphin. *Perceptual and Motor Skills* 63 (1986) 1099-1105.
  86. Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA: Adaptation of the Hypothalamopituitary Adrenal Axis to Chronic Exercise Stress in Humans. *Med Sci Sports Exerc* 28 (1996) 1015-1019.
  87. Yanovski JA, Yanovski SZ, Boyle AJ, Gold PW, Sovik KN, Sebring NG, Drinkard B: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity During Exercise in African American and Caucasian Women. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 2660-2663.
  88. Young E, Bronstein D, Akil H: Proopiomelanocortin biosynthesis, processing and secretion: Functional implications, in: Herz A, Akil H, Simon EJ: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Verlag, Berlin (1993) 393-421.

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Heinz. W. Harbach**  
**Abt. Anästhesiologie**  
**Universitätsklinikum Giessen**  
**Rudolf-Buchheim-Str. 7**  
**35385 Giessen**

**E-mail: heinz.harbach@chiru.med.uni-giessen.de**