

M. Lehmann, K.G. Petersen*, Y. Liu, U. Gastmann, W. Lormes, J.M. Steinacker

Chronische und erschöpfende Belastungen im Sport

Einfluss von Leptin und Inhibin

Chronic, exhaustive exercise in sport. Influence of leptin and inhibin

Medizinische Universitätsklinik Ulm, Abt. Sport- und Rehabilitationsmedizin

* Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Abt. Endokrinologie

In memoriam Prof. Dr. med. Dr. h.c. Joseph Keul

Zusammenfassung

Persistierende psycho-physische Leistungsminderung bei chronischer Überlastung wird als ultimative, negative Feedback-Regulation zur Schadensbegrenzung verstanden. Chronische Überlastung verursacht u.a. ein sportartspezifisch, individuell unterschiedliches Muster „metabolischer, nicht-metabolischer, hormoneller, immunologischer und neuronaler Fehlersignale“, deren Integration und Koordination im neuronalen Netzwerk des Hypothalamus erfolgt. Konsequenzen können Inhibition ergotroper, efferenter, sympathoneuronaler, -adrenaler, thyroider, somatotroper, gonadotroper und neuronaler Achsen sein. Die adrenocorticotrope Achse wird nach derzeitigem Stand biphasisch reguliert, d.h., Aktivierung im Früh-, bzw. Hemmung im Spätstadium der Überlastung. Der Downregulation verschiedener Achsen geht nach derzeitiger Vorstellung überlappend ein individuell und sportart-spezifisch differenziert ausgeprägtes Defizit beta-adrenerger, neuromuskulärer, myofibrillärer und energetischer Kapazität der überlasteten Muskulatur voraus. Verschiedene Studien weisen unter hoher metabolischer Belastung auf einen Abfall des zirkulierenden Fettgewebshormons Leptin als bedeutsames, hormonales „Fehlersignall, hin. Dies deutet auf eine negative Triglyzeridbilanz infolge langdauernder $\beta 3$ - Adrenorezeptoren-Stimulation hin. Ein Wiederanstieg des zirkulierenden Leptins wird bei suffizienter Regeneration beobachtet. Erniedrigte Leptinspiegel bedingen u.a. eine erhöhte hypothalamische Neuropeptid-Y-Aktivität mit Inhibition neuroendokriner Achsen, ausgenommen adrenocorticotrope Achse im Frühstadium. Inhibition von gonadotroper Achse, aber auch supplementär von thyrotröper und somatotroper Achse, und ExzessCortisolspiegel können u.a. in defizitärer Spermatogenese und Abfall des Sertolizell-Hormons Inhibin B, (Granulosazellhormons bei Frauen; selektive Hemmung der FSH-Freisetzung), resultieren. Während suffizienter Regeneration kommt es zum Wiederanstieg von Inhibin B. Leptin und Inhibin B repräsentieren „modellhaft“, neben ihren parakrinen Eigenschaften, einen bedeutsamen afferent-endokrinen Schenkel eines Regelkreises zwischen „peripheren“ Geweben und Hypothalamus, dem „höchsten“ Integrations- und Koordinationszentrum des Organismus.

Schlüsselwörter: Überlastung, Hypothalamo-hypophysäre Achsen, Leptin, Inhibin B, Neuropeptid Y.

Summary

Persistent psycho-physical performance incompetence can be understood as ultimative, negative feedback regulation to prevent profound destruction. Chronic overload causes a sports-specific, individually different pattern of metabolic, non-metabolic, hormonal, immunological, and neuronal error signals and their integration / coordination in the hypothalamic neuronal network. Consequences can consist of an inhibition of efferent ergotropic sympathoneuronal, -adrenal, thyrotropic, somatotropic, gonadotropic, and neuronal axes. The adrenocorticotropic axis seems to be biphasically regulated with increased ACTH release in an early state and blunted release in an advanced state of overload. A reduction in beta-adrenergic, neuromuscular, myofibrillar, and energetic capacities of skeletal muscles can precede or parallel the down-regulation of axes. This can in part be understood as steroid myopathy dependent on excess cortisol release during exhaustive, prolonged exercise. Under conditions of severe metabolic load, a significant decrease in circulating fat tissue hormone leptin was observed. This may represent a significant hormonal error signal which signals the brain a negative triglyceride balance dependent on prolonged $\beta 3$ adrenoceptor stimulation. An increase in circulating leptin is again observed during sufficient regeneration periods. Leptin deficiency is, among others, coupled to increased hypothalamic neuropeptide y activity and inhibition of neuro-endocrine axes except for the adrenocorticotropic axis in an early overload state. Inhibition of gonadotropic axis, supplementary also of thyrotropic and somatotropic axes, and exercise-dependent excess cortisol release compromises spermatogenesis and results in decreased release of Sertoli cell hormone inhibin B, (Granulosa cell hormone in women; selective inhibition of FSH release), as additionally shown in overloaded elite athletes. An increase of inhibin B was also seen during regeneration. Leptin and inhibin B represent an afferent-endocrine part of a regulation loop between peripheral tissues and hypothalamus, the highest coordination and integration center of the organism.

Key Words: Overtraining, Hypothalamo-Pituitary Axes, Leptin, Inhibin B, Neuropeptide Y

Einleitung

Ätiologie, Pathogenese, Definition, Häufigkeit, Unterteilung und Befunde von Kurzzeit-Übertraining, Langzeit-Übertraining, ggf. resultierendem Übertrainings-Syndrom, (Overtraining Syndrome, Burnout Syndrome, Staleness, Sports Fatigue Syndrome, Athletes Fatigue Syndrome, Unexpected Underperformance Syndrome), wurden vielfach dargelegt (20-26). Eine Kumulation von Kongressen und Konferenzen oder Kongress-Symposien während der letzten Jahre zu Fragen von Überlastung und Übertraining von Athleten/Innen in Memphis (1996), Schloss Reisenburg (1996, 1997), Orlando (1998), Oxford (1999), Brüssel (1999), Seattle (1999), Rom (1999), Indianapolis (2000) und Yyväskylä (2000) weist auf die Aktualität der Problematik hin. Schwerpunkte derzeitiger Forschung in diesem Feld konzentrieren sich u.a. auf Fragen endokriner, afferenter Signalübermittlung zwischen überlasteten Organen (Gewebe) und dem Gehirn, insbesondere dem Hypothalamus, („From Muscle to the Brain“). Neuere Untersuchungen zum 16 kD Fettzellen-Proteohormon Leptin, Produkt des ob-Gens (16,36,42,57, 62), belegen Verbindungen zwischen Triglyzerid-Stoffwechsel und Aktivität endokriner Achsen. Die zentrale Wirkung von Leptin kann teils auf Suppression der Synthese und Sekretion des inhibitorischen Neuropeptid Y (NPY) im hypothalamischen Nucleus arcuatus erklärt werden (43,44,55). Leptinabfall und NPY-Anstieg stimulieren tierexperimentell Appetit und adrenocorticotrope Achse, bzw. supprimieren gonadotrope, somatotrope, thyrotrope, sympathoneuronale und adrenale Achsen (7). Eine Befundkonstellation, wie sie auch im frühen Stadium eines Übertrainings-Syndroms gegeben sein kann (25).

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Zusammenfassung von Befunden zur Funktion neuroendokriner und vegetativer Achsen, wie sie aus prospektiven Übertrainings-Studien bekannt sind (20-32,33-35,41,51-54) und beschreibt das Verhalten des ob-Gen-Produktes Leptin und des Sertoli- / Granulosazell-Hormons Inhibin B bei überlasteten Eliteathleten, die „modellhaft“ einen afferent-endokrinen Schenkel eines Regelkreises zwischen „peripheren“ Geweben und Integrations-/Koordinationszentren des Gehirns repräsentieren. Solche Befunde können zum besseren Verständnis der Signalübermittlung zwischen überlasteten peripheren Organen, (z.B. Muskulatur) und zentraler Ermüdung, (z.B. Hemmung hypothalamisch-hypophysärer Achsen) beitragen. Als Arbeitshypothese wird der Versuch unternommen, ein pathogenetisches Zweiphasen-Modell des Übertrainings-Zustandes und zugrunde liegender Mechanismen zu entwickeln.

Vorschlag eines pathogenetischen Zweiphasen-Modells des Übertrainings-Syndrom

Ein aus pathogenetischer, sowie prognostischer Sicht und didaktischen Gründen vorgeschlagenes Zweiphasen-Modell zum Verständnis der Pathogenese des Übertrainings-Syndroms schließt im frühen Stadium der physischen Überlastung sogenannte „periphere Mechanismen“ ein, zu denen überlappend im fortgeschrittenen Stadium „zentrale Mechanismen“ hinzukommen. Eine Modifikation dieses Ablaufs ist bei primär dominanten psycho-physischen Stressoren denkbar (23,25,26), (Abb. 1). Unter peripheren Mechanismen kann

Pathogenese und Befunde des Übertrainingsyndroms

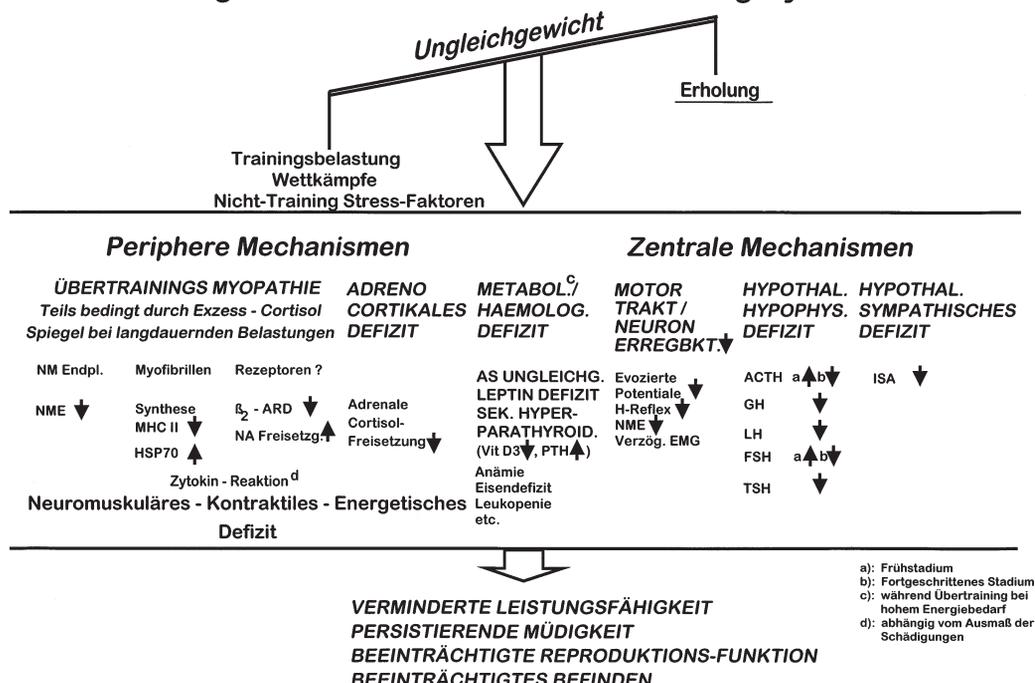


Abbildung 1: Vorschlag eines pathogenetischen Zweiphasenmodells des Übertrainings-Syndroms. Für weitere Einzelheiten siehe entsprechende Textstellen.

man in erster Linie „Übertrainings-Myopathie“ (23,25,26,45, 46), leichtgradige adrenale „Insuffizienz“, sowie metabolische, hämatologische und hormonale Defizite verstehen (20-31). Unter zentralen Ursachen kann man eine verminderte Erregbarkeit des Alpha-Motoneurons (41) sowie eine Hemmung hypothalamisch-hypophysärer Achsen (gonadotrope, somatotrope, thyrotrope und adrenocorticotrope Achse), aber auch von hypothalamisch-sympathoneuronaler und -adrenaler Achse verstehen (5,25), (Tab. 1).

Zur Hypothese einer Übertrainings-Myopathie

Eine „Übertrainings-Myopathie“ kann zweifellos nur unter den Bedingungen der langdauernden, chronischen Überlastung auf hohem energetischen Niveau von schätzungsweise > 4000 - 4500 kcal pro Tag erwartet werden, die klinisch gekennzeichnet ist durch Muskelsteifigkeit, Muskelbeschwerden, Leistungsminderung und von definierten, muskulären Verletzungen abzugrenzen ist. Eine wesentliche Ursache einer solchen Übertrainings-Myopathie wird in Exzess-Steroid-Spiegeln während langdauernder, chronischer Belastungen gesehen, wie sie sonst nur bei Cushing-Patienten zu beobachten sind (25,45,46). Tierexperimentell, aber auch bei Cushing-Patienten, werden unter diesen Bedingungen u.a. alkalische Proteasen aus Mastzellen freigesetzt, die aus regionalen Lymphdrüsen einwandern; eine lysosomale Freisetzung erscheint zweitrangig (45,46). Folgen erhöhter alkalischer Protea-

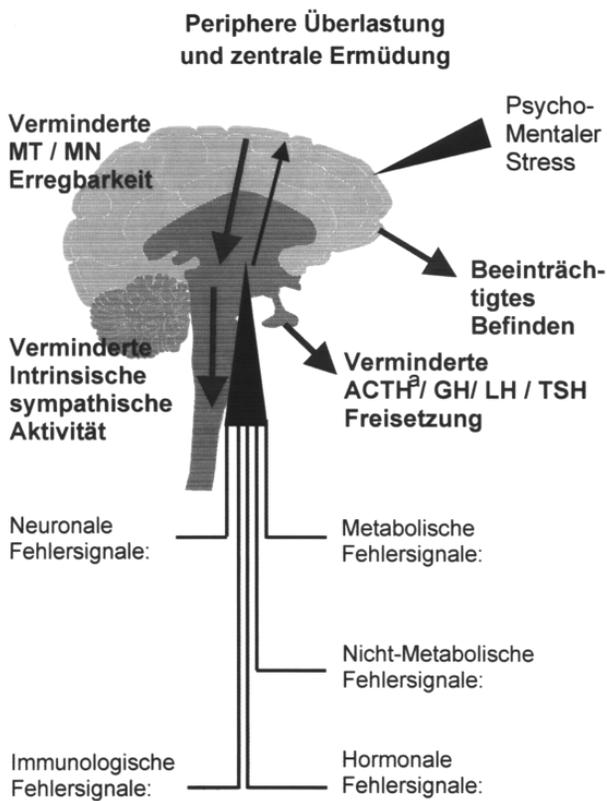
senaktivität können u.a. Membranschäden, einschließlich Schädigung membran-ständiger neuromuskulärer Strukturen sein (45, 46), aber auch eine denkbare Schädigung von Rezeptorproteinen, z.B. von Beta-Adrenorezeptoren, deren „Dichte“ unter harten, langdauernden Trainingsbelastungen reduziert ist, was bisher aber nur an Blutzellen beobachtet wurde (23, 26). Neben denkbarer Schädigung von Rezeptorproteinen, kommt eine agonisten-abhängige Down-Regulation der Rezeptordichte im Sinne einer Internalisation infrage (56). Neuromuskuläres und beta-adrenerges Defizit lassen sich funktionell belegen (21,22,27,28). Intrazellulär sind erhebliche myofibrilläre Schäden, insbesondere von Myosin-Schwerketten-Typ-II-Fasern, ein reduzierter MHC-Typ-II-Faser-Protein-Umsatz und erhöhte Stressproteinsynthese nachweisbar (22,33-35,45,46), ferner eine Hemmung der mitochondrialen Atmung (45,46), als deren Ursache u.a. eine erhöhte Stressproteinaktivität diskutiert wird. Im Kontext muskulärer Überlastungen können inflammatorische und anti-inflammatorische Zytokine vermehrt freigesetzt werden (39,40); sogenannte „Zytokin-Hypothese“ (49).

Exzess-Cortisol-Freisetzung als Folge reduzierter Glykogenvorräte, und nachfolgende, reduzierte neuromuskuläre Erregbarkeit (21,22), sowie Zytokinreaktion lassen sich durch suffiziente Kohlenhydratsubstitution vermeiden bzw. reduzieren (23, 26, 39, 40,49). Die nachfolgend u.a. beschriebene Suppression thyrotroper und somatotroper Achsen kann ein katabol > anaboles Ungleichgewicht des muskulären Proteinstoffwechsels unter bestimmten Bedingungen verstärken (Abb. 2) (54).

Tabelle 1: Ausgewählte Befunde bei Übertraining auf hohem energetischen Niveau von ca. 4000-4500 kcal pro Tag. Das Spektrum der Befunde zeigt stets eine differenzierte, individuelle und sportartspezifische Ausprägung^a.

Parameter	Frühes Stadium	Fortgeschrittenes Stadium
Leistungsphysiologische Befunde	vermindert ^a maximale Leistungsfähigkeit	vermindert ^a maximale und submax. Leistungsfähigkeit
Hämatologische Befunde		Anämie, Leukopenie, ...
Blutchemische Befunde	vermindert ^a : Ferritin, ...	vermindert ^a : Eisen, Albumin, Glukose, Laktat, Triglyzeride, gCholesterin, LDL, VLDL; Val, Leu, Ile, Glu; Vit. D3, ... erhöht ^a : Phe, tyr, Trp, ...
Hormonale Befunde	erhöht ^a : maximale ACTH-Freisetzung vermindert: maximale LH, FSH, TSH, HGH-Freisetzung	vermindert ^a : maximales u. basales ACTH, HGH, IGF1, TSH, fT3, LH, FSH, fTesto, Cortisol, PTH, Leptin, Inhibin, basale NA/A/DA-Ausscheidung, ? Transiente Insulin Resistenz, ...
Molekularbiologische Befunde	?	vermindert: MHCII-Faser Turnover, ...
Bioptische Befunde	erhöht: Stress-Protein-Synthese	erhöht: Stress-Protein-Synthese, ... Glycogen-, TG-Mangel, ...
Rezeptor-Befunde	?	Down-Regulation of β2 und β3-Adrenorezeptoren, ...
Immunologische Befunde	?	Leukopenie, Lymphopenie, vermindert ^a : IgA, NK-Zellen erhöht: TNFalpha, IL6, ...
Neurophysiologische Befunde	vermindert ^a : NME, TMS (?), H-Reflex, verzögerter Aktivitätsanstieg im EMG, ...	
Psychologische Befunde	abhängig vom Belastungsumfang vermehrt Befindensstörungen, Zunahme negativer Inhalte in psychologischen Tests	

Val, Leu, Ile ... : Aminosäuren; ACTH, HGH, ... : siehe entsprechende Hormone; MHCII-Faser: Myosin-Heavy-Chain-Typ II-Fiber; NK: Natural Killer Cells; TNF: Tumor-necrosis-Factor; IL6: Interleukin 6; NME: Neuromuskuläre Erregbarkeit; TMS: Transkranielle Magnetstimulation; EMG: Elektromyographie
a) „Vermindert“ oder „erhöht“ bedeutet, dass diese häufig nur kurzfristig nachweisbaren Abweichungen durchaus noch im „unteren“ oder „oberen“ Normbereich liegen können.



a: biphasische Regulation

Abbildung 2: Allgemein ist bei chronischer, harter Arbeit mit einer erhöhten Rate metabolischer, nicht-metabolischer, hormonaler, immunologischer und neuronaler „afferenter“ Fehlersignale zu rechnen mit Integration und Koordination dieser Signale im hypothalamischen-neuronalen Netzwerk. Hieraus kann eine Hemmung von neurohormonalen Achsen, bzw. sympathoneuronaler, -adrenaler und motorischer Achsen resultieren, neben Störungen des Befindens.

Für die exklusive Allgemeingültigkeit einer „Zytokin-Hypothese“ als „alleinige“, monokausale Ursache des Übertrainings-Syndroms, wie neuerlich aufgrund von zwei Einzelfällen diskutiert (49), gibt es bisher allerdings nur wenige Hinweise. Auch spricht die bisher vorliegende Forschung zur Übertrainings-Problematik gegen erfolgversprechende Versuche, erneut eine monokausale Hypothese des Übertrainings-Syndroms zu etablieren. Offen ist derzeit deshalb nicht die Suche nach „der monokausalen Hypothese“, sondern unbeantwortete Fragen, wie z.B. überlastete Myozyten die Information einer kritisch abnehmenden Glykogenkonzentration an Hypothalamus / Hypophyse vermitteln, die darauf u.a. mit erhöhter ACTH- und Cortisol-Freisetzung antworten. Diese Information könnte von abfallenden Blutglucosespiegeln vermittelt werden. Wenn man aber bedenkt, dass z.B. die Information über abfallende Triglyzeridvorräte in Fettzellen vermutlich nicht erst via freie Fettsäuren im Blut, sondern mittels Leptinabfall signalisiert wird, ist es unlogisch, dass das von Glucose essentiell abhängige Gehirn nicht bereits vor dem Abfall des Blutzuckerspiegels eine Warnung im Hinblick auf abfallende Glykogenkonzentrationen in Leber- und Muskelzellen erhält.

Eine Möglichkeit wäre ein bisher unbekanntes Protein, welches in Analogie zum Fettzellen-Protein Leptin oder Sertolizell-(Granulosazell-) Protein Inhibin als Informationsträger fungiert. Neuere Befunde weisen darauf hin, dass es sich dabei um eine muskuläre Expression von Leptin selbst handeln könnte (60), (Abb. 3). Von großem Interesse ist auch eine bei myofibrillärer Schädigung nachfolgende Freisetzung von Interleukinen und deren Rückwirkung auf hypothalamische Funktionen (2,4), wie z.B. IL6-abhängige, erhöhte ACTH-Freisetzung und erhöhte sympathische Aktivität, zeichnet sich doch damit eine weitere Möglichkeit ab, wie dies ein überlastetes, peripheres Organ der bedeutsamen Koordinations- und Integrations-Zentrale im Gehirn, dem Hypothalamus, mitteilen kann. Das Modell einer „Übertrainings-Myopathie“ kann mit einem komplexen neuromuskulären, energetischen und kontraktilem Defizit einhergehen zu dem „Achsen-Defizite“ und Befindensstörungen hinzukommen, die zwanglos eine psychophysische Leistungsinkompetenz von einigen Prozentpunkten bei Athleten erklären kann, wobei 1 - 3 % Defizit bei Topathleten bereits den Unterschied zwischen Champion und Ferner-Liefen darstellen. Es ist

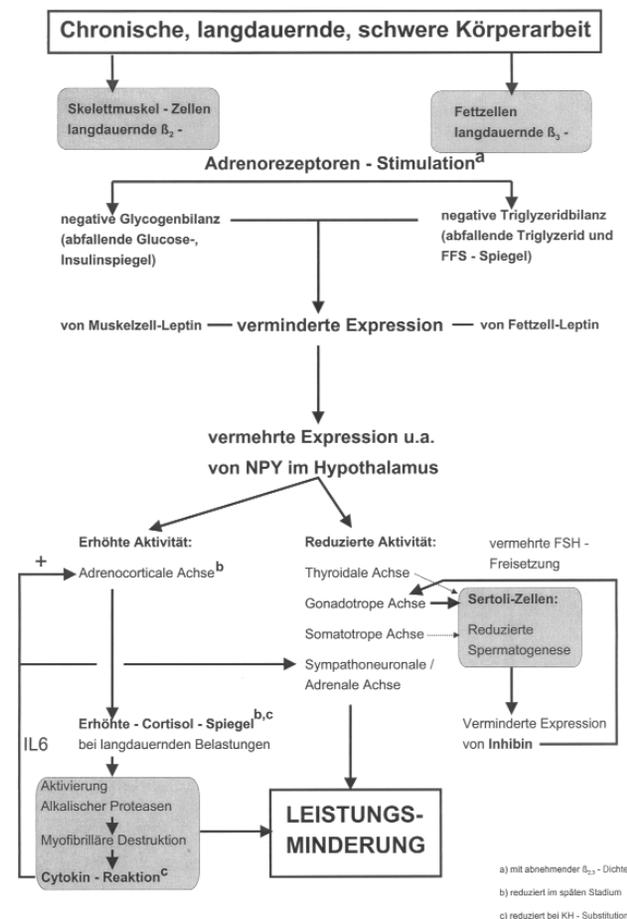


Abbildung 3: Vereinfachte, schematische Übersicht als Modell zum Zusammenhang zwischen schwerer Körperarbeit, langdauernder Stimulation von β_2 - und β_3 -Adrenorezeptoren, verminderter Expression von Leptin bzw. vermehrter hypothalamischer Expression von Neuropeptide Y und reduzierter Aktivität neurohormonaler Achse, bei initial erhöhter Aktivität der adrenocortikalen Achse. Weitere Möglichkeiten der Interaktionen, wie Cytokin-Reaktion und Suppression der Spermatogenese sind zusätzlich dargestellt.

wahrscheinlich, dass unter bestimmten Bedingungen ein sekundärer Hyperparathyroidismus an der Pathogenese der Übertrainings-Myopathie bei Elite-Athleten beteiligt sein kann (51).

Adrenocorticotrope Achse

Bei inkompletter Regeneration nach Extrembelastungen (61) oder im frühen Stadium des Übertrainings-Syndroms finden sich im Tagesprofil oder im CRH-Test eine deutlich überhöhte hypophysäre ACTH-Freisetzung (ACTH-Spiegel), gepaart mit persistierender oder verminderter adrener Cortisolfreisetzung (29).

Verminderte Cortisolspiegel wurden von der Majorität der Untersucher bei übertrainierten Athleten beobachtet (5,12, 17,21,24,50,56). Ursächlich sind adrenale Desensibilisierung gegenüber ACTH, Inhibition der ACTH-Wirkung oder adrenale Erschöpfung zu diskutieren. Überhöhte basale Cortisolspiegel (5) dürften eher metabolische Gründe als Ursache haben, wie z.B. einen Glykogenmangel. Eine verminderte Cortisolfreisetzung wurde auch bei überlasteten Rennpferden im ACTH-Test beobachtet (8). Im fortgeschrittenen Stadium des Übertrainings-Syndroms kann es dann bei Marathonläufern zu einer deutlich verminderten hypophysären ACTH-Freisetzung kommen, wie bei insulin-induzierter Hypoglykämie (5), oder wie es im gekoppelten CRH-Test von *Stray-Gunnarson* beobachtet und anlässlich des Symposiums in Brüssel (1999) vorgetragen, aber unseres Wissens nach bisher noch nicht publiziert wurde. Die maximale ACTH-Freisetzung wird offensichtlich biphasisch reguliert, mit hoher ACTH-Freisetzung im frühen und reduzierter ACTH-Freisetzung im fortgeschrittenen Stadium der Überlastung. Ursächlich dürfte weniger eine erschöpfte hypothalamische CRH-Freisetzung zugrunde liegen, als eine Hemmung infolge erhöhter Aktivität inhibitorischer, hypothalamischer Neurotransmitter.

Gonadotrope, somatotrope und thyrotrope Achsen

Im Rahmen dieser kurzen Übersichtsarbeit kann nur auf einige Aspekte der Achsenregulation eingegangen werden, von denen die Autoren annehmen, dass sie aus leistungsphysiologischer Sicht bedeutsam sind und vorliegendes Wissen in diesem Felde ergänzen können. Auf eine verminderte Kapazität dieser drei Achsen im frühen Stadium eines Übertrainings-Zustandes wurde aufgrund von prospektiv-experimentellen, erstmals alle drei Achsen einschließenden Untersuchungen 1993 hingewiesen (29) Unter verminderter Achsenaktivität, bzw. -Kapazität wird im Leistungssport-Zusammenhang die simultane Reduktion von Achsenparametern (z.B. LH, FSH und freiem Testosteron) und dem „goldenen Standard“ (Leistungsfähigkeit) verstanden. Im kombinierten GNRH-, GH RH-, TRH-Test waren individuelle LH-Freisetzung (im Mittel -14 %), HGH-Freisetzung (-31 %) sowie TSH-Freisetzung (-18%) bei der Majorität von 4 - 6 von 6 „grenzwertig“ belasteten Athleten reduziert. Auch andere Untersucher weisen auf eine verminderte „Kapazität“ von gonadotroper (14), somatotroper (5) oder thyrotroper Achse (15) bei übertrainierten oder erschöpften Athleten hin. Die Hemmung gonadotroper, somatotroper, thyrotroper aber

auch der adrenocorticotropen Achse konnte 1998 bei Topathleten während eines „Overreaching“-Mezzozyklus (10), d. h. im frühen Stadium des Übertrainingsprozesses bestätigt werden (6,32,47,52), (Tab. 2). Wiederum ergibt sich die Frage, welcher definierte Mechanismus zur Änderung der neuroendokrinen Regulation unter Trainingsbedingungen beiträgt.

Hypothalamo-sympathoneuronale und -adrenale Aktivität

Es darf angenommen werden, dass die nächtliche oder basale Katecholaminausscheidung mit dem Harn während einer „normalen“, standardisierten, nächtlichen Erholungsphase die intrinsische sympathische Aktivität oder intrinsische hypothalamosympathoneuronale und -adrenale Aktivität reflektiert (23, 24, 30, 37), da aktivierende Mechanismen dieser Achsen während einer normalen Nachtruhe einem Minimum zustreben. Die akute Katecholamin-Freisetzung und der dabei messbare Plasmakatecholaminspiegel reflektieren demgegenüber, wegen der kurzen Halbwertszeit von ungefähr 2 Minuten, mehr dasjenige, unmittelbar der Freisetzung zugrundeliegende, singuläre Ereignis, d.h., es ist bei einmaliger Blutabnahme kein Rückschluss auf die mittlere sympathische Aktivität während eines längerdauernden Zeitraums möglich. Eine deutliche, 50 - 70 %-ige Minderung der nächtlichen Katecholaminausscheidung wurde erstmals bei ungenügend regenerierten Bahnradfahrern vor der Olympiade in Seoul beobachtet, die ebenso wie bei weiteren, anekdotischen Beobachtungen im Bereich von Patienten mit Shy-Drager-Syndrom, d.h. Sympathischer Dystrophie, lag (30). Diese Befunde konnten bei erschöpften Fußballspielern (30) sowie prospektiv-experimentell bei übertrainierten Marathonläufern (21) reproduziert und von einer unabhängigen Arbeitsgruppe, ebenfalls bei Fußballspielern bestätigt werden (37). Ein profunder Abfall ist aber nur bei langdauernden, hohen energetischen Anforderungen zu erwarten (24,29). Es besteht eine negative, deskriptive Korrelation zwischen Noradrenalin-ausscheidung und Beschwerden-Index, insbesondere Ermüdungsindex (21,37). Die erniedrigte „basale“ Katecholaminausscheidung normalisiert sich wieder bei Radsportlern (30), Fußballspielern (30) und Juniorradsportlern (12,13) während der Regenerationsphase. Dieser Prozess kann allerdings Wochen in Anspruch nehmen (13).

Die Beeinträchtigung der Achse beginnt vermutlich zunächst in der „Peripherie“ bei den Adrenorezeptoren, wie zuvor beschrieben, die agonisten-abhängig herunterreguliert oder protease-bedingt geschädigt werden können und somit funktionell (Internalisation) oder schädigungs-bedingt (Proteaseneinfluss) ausfallen können (21, 23, 26, 56). Dies wird vom Organismus mit einer erhöhten, aber funktionell frustrieren, neuronalen Noradrenalinfreisetzung beantwortet, wie bei übertrainierten Marathonläufern (21,23,26), Kraftsportlern (11) Schwimmern (17) oder experimentell nach Beta-Blockade (26) übereinstimmend gezeigt wurde. Das Noradrenalinverhalten kann einen sensitiven wissenschaftlichen Parameter zum Monitoring von Überlastung und Regeneration darstellen (18), der sich aber aus bestimmungs-methodischen Gründen kaum für

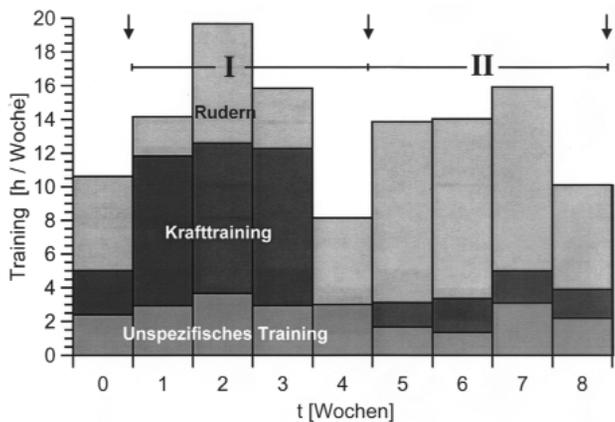


Abbildung 4: Schematische Übersicht zweier Vorbereitungs Trainingszyklen („Overreaching“-Zyklen) von Elite-Juniorrudernern auf die Saison 1998 (50,52).

die Praxis eignet. Die Kapazität dieser ergotropen Achse ist im fortgeschrittenen Stadium komplex, d.h. sowohl zentral als auch peripher, herunterreguliert. Dies ist zweifelsohne ein Schutzmechanismus; es bleiben aber gleichfalls Fragen nach dem definierten Bindeglied (Informationsträger) zwischen überlasteter Peripherie und hypothalamischen Zentren offen.

Erschöpfendes Training und Leptin

Erstmals wurde prospektiv bei Junioren-Rudernern während unmittelbarer Vorbereitung auf die Weltmeisterschaften 1996 prospektiv simultan Leptinverhalten und basale Katecholamin-Ausscheidung untersucht (50). Systematischer, d.h., prospektiv-experimentell, wurde 1988 die Hypothese überprüft (6,47,52,53), inwieweit hartes Training auf hohem energetischen Niveau bei Top-Juniorathleten, (Kurzzeit-Übertraining oder Überziehen, Kalorienbedarf 4000 kcal und mehr pro Tag) simultan zu negativer Triglyzeridbilanz (Lysis > Synthese) mit Abfall von Leptinsynthese und -freisetzung führt. Erniedrigte Leptinspiegel können tierexperimentell über eine verminderte Hemmung der Aktivität des inhibitorischen, hypothalamischen Neurotransmitters NPY zur Hemmung neuroendokriner Achsen beitragen (7,43,44,55). Dies ist natürlich kein monokausaler Vorgang, denn unter solchen Bedingungen ist zwangsläufig auch mit einer erhöhten Rate sonstiger metabolischer (z.B. Aminosäuren-Ungleichgewicht), nicht-metabolischer (z.B. erhöhte Körperkerntemperatur), hormoneller (z.B. erhöhte Konzentration „kataboler“ Hormone während erschöpfender Belastungen), immunologischer (z.B. erhöhte IL6 und TNF alpha-Konzentration), bzw. neuronaler „Fehler-Signale“ (z.B. erhöhte Rate nozizeptiver und propriozeptiver afferenter, neuronaler Signale aus der Muskulatur) zu rechnen (Abb. 3).

Ein nachhaltiger Abfall von Triglyceriden, triglyzerid-reichen Lipoproteinen und freien Fettsäuren im Blut wurde bereits in einer früheren Übertrainingsstudie auf hohem energetischen Niveau nachgewiesen (24,31). Erstmals konnte in der 96er Studie (50) zusätzlich ein simultaner Abfall von zirkulierendem Leptin (im Mittel - 14 %) und basaler Katecholaminausscheidung (- 24 %), nachgewiesen werden. Eine des-

kriptive Korrelation zwischen beiden Parametern fand sich aber nur tendenziell, am ehesten, weil das „Überziehen“ und damit die Veränderung auch dieser Parameter nur vergleichsweise diskret blieben, im Vergleich mit einem 50 - 70 %igen Abfall der basalen Katecholaminausscheidung in früheren, profunderen Übertrainingszyklen (26,30). Die 98er Studie (6,47,51,52) wurde ebenfalls prospektiv mit Top-Juniorrudernern durchgeführt, und zwar im Sinne von zwei aufeinanderfolgenden Mezzo-Overreaching-Zyklen (10), von jeweils 4 Wochen Dauer (3 Wochen zunehmende Trainingsbelastung, 1 Woche Erholung), (Abb. 4). Während des 1., sehr harten Mezzozyklus, kam es sowohl zur signifikanten Abnahme von Leistungsparametern, („goldener Standard“), als auch des Leptinspiegels (im Mittel 39%), des Insulinspiegels (- 20%), sowie der untersuchten Parameter neuroendokriner Achsen: Adrenocorticotrope Achse (Cortisol -22%), somatotrope Achse (HGH -92%; IGF1 -10%; IGFBP1 + 45%), gonadotrope Achse (LH -14%; FSH -8%; freies Testosteron -23%), (Abb.5) und thyrotrope Achse (TSH -20%; freies T₃ -6%), (Tab. 2). Während des 2. weniger anstrengenden „Mezzozyklus“ erholten sich die Athleten zunehmend. Leptin, Insulin und die meisten neuroendokrinen Parameter normalisierten sich wieder im Vergleich mit den Ausgangswerten, ausgenommen z.B. HGH, IGFBP1 und LH, die signifikant niedriger als ihre Ausgangswerte blieben (Tab. 2, Abb.

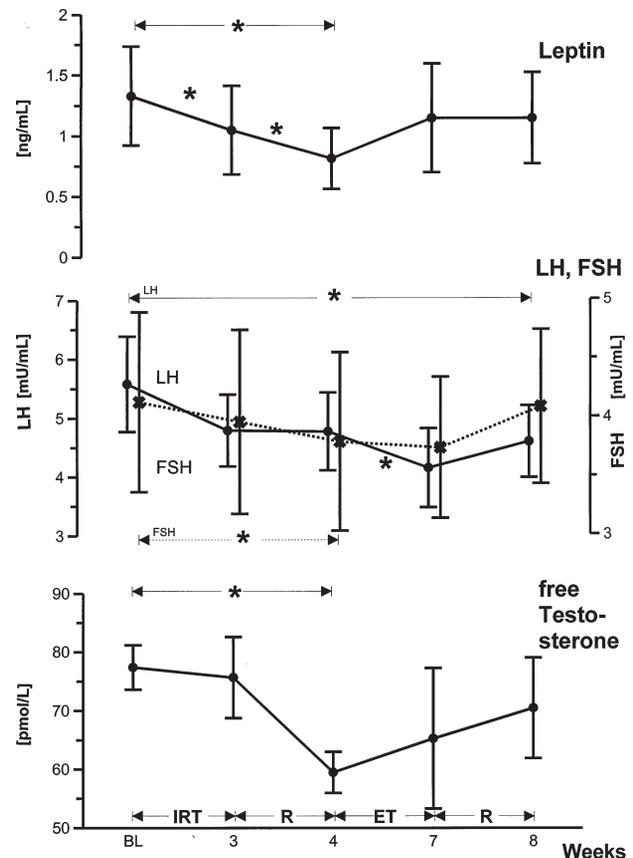


Abbildung 5: Darstellung des Verlaufs der Serumspiegel von Leptin, LH, FSH und freiem Testosteron bei 6 Junior-Rudernern (31) während des Vorbereitungs Trainings nach Abb. 3.

Tabelle 2: Mittlere Veränderung von Parametern hypothalamo-hypophysärer Achsen in Prozent des Ausgangswertes, (Ausgangswert 100%) während zwei Kurzzeit-Übertrainings-Zyklen mit Elite-Juniorruderern gemäß Abb. 4, sogenannte MARS-Studie (6, 45, 49, 50)
*) signifikant gegenüber Ausgangswert

Achse	Parameter	1. Kurzzeit-Übertrainings-Zyklus	2. Kurzzeit-Übertrainings-Zyklus
Adrenotrope Achse	Cortisol	-22% *	-12%
Somatotrope Achse	HGH	-93% *	-80% *
	IGF1	-10% *	-
	IGFBP1	+45% *	-20% *
Gonadotrope Achse	LH	-14% *	-17% *
	FSH	-8%	-
	fTestost.	-23%	-9%
Thyroidale Achse	TSH	-20% *	-
	ft3	-6% *	-8%

5). Zwischen Leptin sowie Insulin ($r=0.42$, $p=0.019$), Cortisol ($r=0.35$, $p=0.059$), IGF1 ($r=0.41$, $p=0.025$) und TSH ($r=0.49$, $p=0.0064$) fanden sich u.a. deskriptive Korrelationen, die auf „kausale“ Zusammenhänge hinweisen können (Abb. 6, 7, 8). Eine Änderung von Körpergewicht und Körperfettgehalt (gemessen mittels Infrarottechnik an 3 Körperstellen) wurde nicht beobachtet, d.h., bei Gesunden, Normalgewichtigen dürfte ein Leptinabfall bereits vor messbarer Änderung von Fettanteil oder Fettmasse, wie auch tierexperimentell beobachtet, erfolgen (37). Diese Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass hartes Training mit negativer Triglyzeridbilanz zum Abfall des zirkulierenden Leptins und vermutlich über einen Anstieg des hypothalamischen NPY zur Hemmung neuroendokriner Achsen beitragen kann (3, 7), ausgenommen die adrenocorticotrope Achse im Frühstadium. „Beiträgt“, da Leptin natürlich nur einen der Faktoren darstellt, der auf die multifaktorielle Regulation der Achsen Einfluss nimmt. Für den Einfluss von Leptin sprechen auch

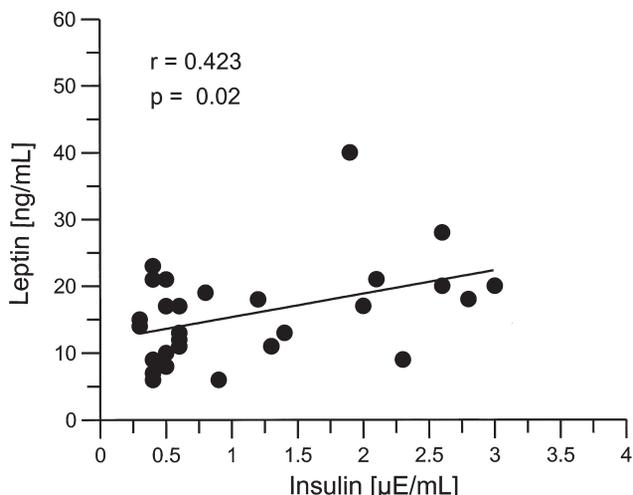


Abbildung 6: Zwischen Leptin- und Insulin-Serumspiegeln besteht deskriptiv eine positive Beziehung (50,52). Abfallende Insulinspiegel während harter Trainingsbelastungen führen zur verminderten Hemmung der Lipolyse, d.h. zu deren Steigerung, die ihrerseits mit einer Minderung der Leptinfreisetzung einhergeht.

tierexperimentell Untersuchungen. So führt die Gabe von Leptin zur signifikanten Noradrenalinfreisetzung (9), zur Normalisierung der somatotropen Aktivität bei fastenden Ratten (3), zum Wiederanstieg von LH, Testosteron, Thyroxin und zum Eisprung bei fastenden Mäusen (1), bzw. die Zunahme von ACTH und Cortisol wird bei Mäusen abgeschwächt (1). Dieses, im Vergleich mit den anderen Achsen gegensinnige Verhalten der adrenocorticotropen Achse ist auch während des Übertrainingsprozesses zu beobachten, d.h., zunächst ist die hypothalamische ACTH-Freisetzung deutlich gesteigert (29,58,61), im fortgeschrittenen Stadium aber ebenso deutlich reduziert (5). Sinn einer zunächst erhöhten Aktivität der adrenocorticotropen Achse ist bei abnehmenden Glykogenvorräten die Förderung von Lipolyse,

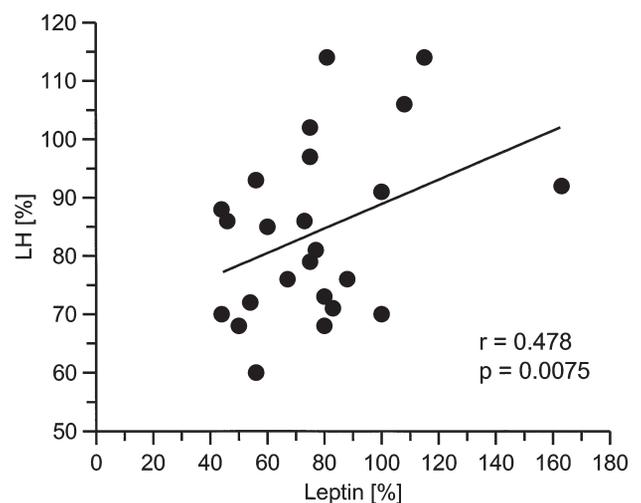


Abbildung 7: Leptin- und LH-Serumspiegel zeigen eine positive, deskriptive Beziehung während des Vorbereitungstrainings nach Abb. 4 (31,50,52), aber nur bei Umrechnung der Absolutwerte in Prozentwerte des Ausgangswertes. Dies kann auf eine mögliche Hemmung der gonadotropen Achse bei abfallenden Leptinspiegeln hinweisen.

Proteolyse und Glukoneogenese. Die Hemmung von Leptinsynthese und -freisetzung, bei negativer Triglyzeridbilanz, kann u.a. auf protrahierte Beta 3 Adrenorezeptoren-Stimulation zurückgeführt werden (57), d.h. auf eine langdauernde sympathische Aktivierung (56), wie sie bei hartem Training zu erwarten ist. Dieser Vorgang schwächt sich durch Reduktion der Rezeptorempfindlichkeit / -dichte wieder selbst ab. Eine negative Triglyzeridbilanz wird begünstigt durch abfallende Insulinspiegel, d.h., eine verminderte Inhibition der Lipolyse, auf welche die deskriptive Korrelation zwischen Insulin und Leptin hinweist (1996er Studie: $r=0.42$, $p=0.019$; 1998er Studie: $r=0.32$, $p=0.035$) (Abb. 6). Weitere Befunde prospektiver Untersuchungen lassen eine zusätzliche, transiente Insulinresistenz während harter, langdauernder Belastungen vermuten (48), deren Sinn in einer weiteren Minderung der insulin-bedingten Hemmung der Lipolyse und Abschwächung der insulin-abhängigen, muskulären Glukoseaufnahme zu Gunsten des Gehirns zu sehen ist.

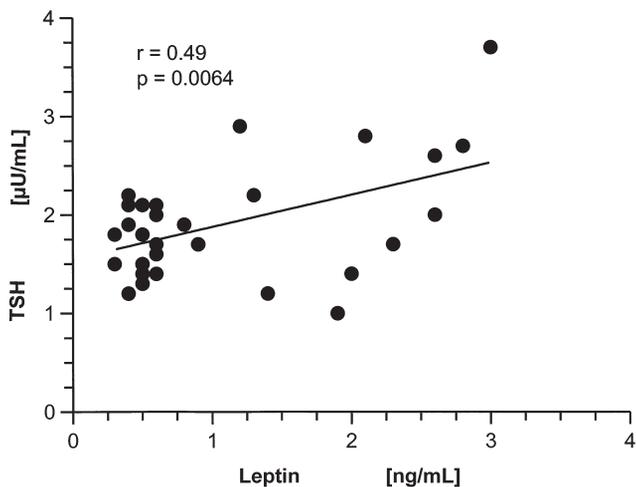


Abbildung 8: Leptin und thyroidea-stimulierendes Hormon zeigen eine deskriptive positive Beziehung während des Vorbereitungsstrainings nach Abb. 4 (45). Dies kann auf eine mögliche Hemmung der thyroidalen Achse bei abfallenden Leptinspiegeln hinweisen.

Erschöpfendes Training und Inhibin

Erstmals vermuteten wir 1993 (29) einen möglichen Einfluss des testikulären Sertoli- und ovariellen Granulosezellhormons Inhibin auf die Regulation der gonadotropen Achse während intensiver Trainingsbelastungen. Neben lokalen, parakrinen Eigenschaften, supprimiert Inhibin selektiv die hypophysäre FSH-Sekretion. Ein hoher Inhibin B - Spiegel vermittelt der Hypophyse beim Mann die Information einer suffizienten Spermatogenese, ein erniedrigter Inhibin B - Spiegel die Information einer insuffizienten Spermatogenese. Beim Menschen dominiert Inhibin B in der Zirkulation (19). Bei über 6 Wochen täglichem, hartem, intensivem Training kam es zum bekannten (14), signifikanten Abfall von GnRH-stimulierter LH-Freisetzung und zirkulierendem freiem Testosteron (29). Ferner mit zeitlicher Latenz zum signifikanten,

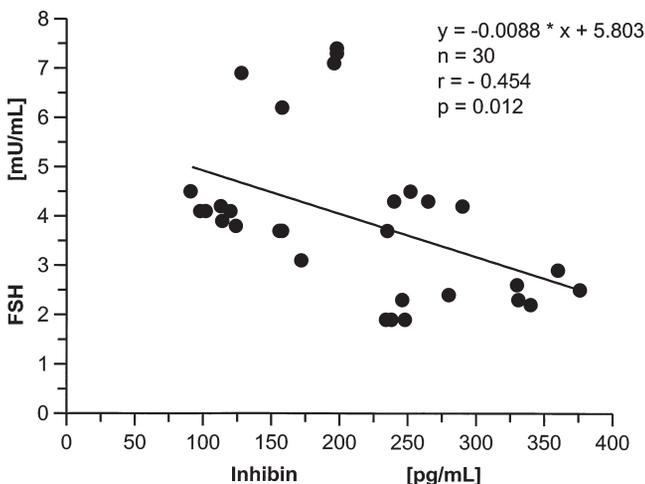


Abbildung 9: Zwischen Inhibin B und follikel-stimulierendem Hormon (FSH) besteht eine deskriptive, negative Beziehung (31) die auf eine abnehmende Hemmung der gonadotropen Achse bei abfallenden Inhibin B-Spiegeln hinweisen kann.

vermutlich inhibinabhängigen FSH-Anstieg, der einen Inhibin-Abfall vermuten lässt (29), ohne dass Inhibin damals messbar war. Dabei ist bekannt, dass bereits 2 Wochen harten Trainings eine 30 %ige Suppression der Spermatogenese bewirken können (14). Eine Reduktion des zirkulierenden Inhibin B konnte nun, simultan zum zirkulierenden Leptin, bei 4 von 6 Elite-Junior-Ruderern während des harten Trainings beobachtet werden (32,52,54). Es fand sich u.a. eine negative, deskriptive Korrelation zum FSH-Spiegel (Abb. 9). Während einer protrahierten Regenerationsphase nach Saisonende wird ein signifikanter Wiederanstieg des Inhibin B -, (213 ± 72 über 222 ± 77 auf 249 ± 66 pg/ml), aber auch des Leptin-Spiegels (0.54 ± 0.36 auf 0.89 ± 0.67 ng/ml) bei Elite-Junior-Radsportlern beobachtet (13). Es darf deshalb vermutet werden, dass beide Gewebeshormone zum endokrinologischen Trainingsmonitoring beitragen können, da sowohl Leptin ($r = 0.426$, $p = 0.018$; $r = 0.414$, $p = 0.023$) als auch Inhibin B ($r = -0.545$, $p = 0.001$; $r = -0.661$, $p = 0.0001$) deskriptiv mit der submaximalen, bzw., maximalen sportart-spezifischen Leistung korrelieren (Abb. 9), (32). Das Beispiel der Gewebeshormone Leptin und Inhibin zeigt, dass „überlastete“ Gewebe unmittelbar mit „eigenen“ Hormonen auf afferent endokrinen Wege Informationen an das höchste Integrations- und Koordinationszentrum des Organismus übermitteln können, von denen anzunehmen ist, dass sie auf die Regulation verschiedener neuro-endokriner Achsen Einfluss nehmen. In diesem Zusammenhang sind aber derzeit zweifelsohne viele Detailfragen offen, die erst noch durch zukünftige, spezifischere Untersuchungen beantwortet werden müssen.

Literatur

1. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382 (1996) 250-252
2. Amano Y, Lee SW, Allison AC: Inhibition by glucocorticoids of the formation of interleukin- α , interleukin- β , and interleukin-6: mediation by decreased mRNA stability. *Mol Pharmacol* 43 (1993) 176-182
3. Aubert ML, Gruaz NM, H \ddot{u} britier A, Pierroz DD, Lalaoui M, Vuagnat BAM, Aebi A, Pralong FP, Englaro P, Blum W, Sizonenko P: Leptin could represent a metabolic signal for sexual function and growth hormone secretion: Studies during sexual maturation and in adverse metabolic condition. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds) *Leptin the voice of adipose tissue*. Barth Heidelberg Leipzig, 1997, 181-191
4. Bagby GJ, Crouch LD, Shepherd RE: Exercise and cytokines: spontaneous and elicited responses. In: Hoffman-Goetz L (ed) *Exercise and immune function*. Boca Raton FL, CRC, 1996, 55-77
5. Barron JL, Noakes TD, Lewy W, Smith C, Millar RP: Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J Clin Endocrinol Metabol* 60 (1985) 803-806
6. Baur S, Liu Y, Lormes W, Steinacker JM, Lehmann M: Does leptin act as an indicator of fatigue mediating between musculature and hypothalamus? *Int J Sports Med* 20 (1999) [Suppl 1] 69
7. Blum WF, Englaro P, Heiman M, Juul A, Attanasio M, Kiess W, Rascher W: Clinical studies of serum leptin. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds) *Leptin - the voice of adipose tissue*. Barth Heidelberg Leipzig, 1997, 201-218
8. Bruin D: Adaptation and overtraining in horses subjected to increasing training loads. *J Appl Physiol* 76 (1994) 1908-1913
9. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS: Role of leptin in fat regulation. *Nature* 380 (1996) 677
10. Fry RW, Morton AR, Keast D: Periodization and the prevention of overtraining. *Can J Sports Sci* 17 (1992) 241-249

11. Fry AC: The role of training intensity in resistance exercise overtraining and overreaching. In: Kreider RB, Fry AC, O'Toole ML (eds) overtraining in sport. Human Kinetics Champaign II USA, 1997, 107-127
12. Gastmann U, Lehmann M, Steinacker JM, Böker J, Petersen KG, Lormes W: Laboratory markers suitable for endurance training and overtraining state study. J Sports Med Phys Fitness 39 in press
13. Gastmann U, Lehmann M: Monitoring overload and regeneration in cyclists. In: Lehmann M, Foster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (eds) Overload, performance incompetence and regeneration in sport. Kluwer Academic Plenum Publishers New York, 1999, 131-137
14. Griffith RO, Dressendorfer RH, Fullbright CD, Wade CE: Testicular function during exhaustive endurance training. The Phys and Sportsmed 18 (1990) 54-64
15. Hackney AC, Feith S, Pozos R, Seale J: Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations. Aviat Space Environ Med 66 (1995) 325-329
16. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 269 (1995) 543-546
17. Hooper SL, Mackinnon LT, Gordon RD, Bachmann AW: Hormonal responses of elite swimmers to overtraining. Med Sci Sports Exerc 25 (1993) 741-747
18. Hooper SL, Mackinnon LT, Howard A, Gordon RD, Bachmann AW: Markers for monitoring overtraining and recovery. Med Sci Sports Exerc 27 (1995) 106-112
19. Illingworth PH, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ: Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. J Clin Endo Metab 81 (1996) 1321-1325
20. Lehmann M, Poster C, Keul J: Overtraining in endurance athletes. A brief review. Med Sci Sports Exerc 25 (1993) 854-862
21. Lehmann M, Poster C, Netzer N, Lormes W, Steinacker JM, Liu Y, Opitz-Gress A, Gastmann U: Physiological responses to short- and long-term overtraining in endurance athletes. In: Kreider RB, Fry AC, O'Toole ML (eds) Overtraining in sport. Human Kinetics Champaign II USA 1997, 19-46
22. Lehmann M, Poster C, Steinacker JM, Lormes W, Opitz-Gress A, Keul J, Gastmann U: Training and overtraining: overview and experimental results. J Sport Med Phys Fitness 37 (1997) 7-17
23. Lehmann M, Poster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM: Definition, types, symptoms, findings, underlying mechanisms, and frequency of overtraining and overtraining syndrome. In: Lehmann M, Poster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (eds) overload, performance incompetence, and regeneration in sport. Kluwer Academic / Plenum Publishers New York 1999, 1-6
24. Lehmann M, Lormes W, Steinacker JM, Gastmann U: Laboratory markers suitable for training and overtraining state study. In: Österreichische Gesellschaft für Klinische Chemie Wien (ed) Berichte der ÖGKC, ISSN 0252-8053, Medical laboratory and sport (1997)(Suppl) 9-10
25. Lehmann M, Petersen KG, Steinacker JM, Lormes W, Seene T, Gastmann U: Sports fatigue syndrome. Vlaams Tijdschrift voor Sportgeneeskunde & Wetenschappen 80 (1999) 20-35
26. Lehmann M, Gastmann U, Baur S, Liu Y, Lormes W, Opitz-Gress A, Reiss-ecker S, Simsch C, Steinacker JM: Selected parameters and mechanisms of peripheral and central fatigue and regeneration in overtrained athletes. In: Lehmann M, Foster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (eds) overload, performance incompetence, and regeneration in sport. Kluwer Academic / Plenum Publishers New York 1999, 7-25
27. Lehmann M, Jakob E, Gastmann U, Steinacker JM, Keul J: Unaccustomed high mileage vs. high intensity training-related performance and neuromuscular responses in distance runners. Eur J Appl Physiol 70 (1995) 457-461
28. Lehmann M, Baur S, Netzer N, Gastmann U: Monitoring high-intensity endurance training using neuromuscular excitability to recognize overtraining. Eur J Appl Physiol 76 (1997) 187-191
29. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen KG, Khalaf AN, Baur 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
30. 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) 242
31. Lehmann M, Baumgartl P, Wiesenack C, Seidel A, Baumann H, Fischer S, Spöri 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 64 (1992) 169-177
32. Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Lormes W, Steinacker JM: Prolonged heavy training: Possible influence of leptin and inhibin B on gonadotropic axis's function in male athletes. In: Avela J, Komi PV, Komulainen J (eds) Proceedings. 5th Annual Congress of the ECSS. Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä Finland 2000, 438
33. Liu Y, Lehmann M, Baur C, Lormes W, Opitz-Gress A, Steinacker JM: Human muscle heat shock protein (HSP 70) response to exercise. Med Sci Sports Exerc 31 (1999) 161
34. Liu Y, Lormes W, Baur C, Steinacker JM, Lehmann M: Human HSP 70 response to training is not dependent on exercise volume. Int J Sports Med 20 (1999) (Suppl 1) 53
35. Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, Lehmann M, Steinacker JM: Human skeletal muscle HSP 70 response to training in highly trained rowers. J Appl Physiol 86 (1999) 101-104
36. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD: Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. Proc Natl Acad Sci USA 92 (1995) 9034-9037
37. Naessens G, Chandler TJ, Kibler WB, Driessens M: Noradrenaline excretion patterns and overtraining. In: Kreider R, Fry AC, O'Toole ML (eds) Overtraining and overreaching in sport. Lectures outlines. University Memphis TN 1996, 67
38. Nara M, Kanda T, Tsukai S, Inukai T, Umeda T, Inoue S, Kobayashi I: Reduction of leptin precedes fat loss from running exercise in insulin-resistant rats. Exp Clin Endocrinol Diabestes 107 (1999) 431-434
39. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC, Henson DA, Butterworth DE, Schmitt RL, Bailey EM, Warren BJ, Utter A, Davis JM: Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running.
40. Nieman DC: Effects of athletic endurance training on infection rates and immunity. In: Kreider RB, Fry AC, O'Toole ML (eds) Overtraining in sport. Human Kinetics Champaign II USA:193-217
41. Raglin JS, Kocera DM, Stager JM, Harms CA: Mood, neuromuscular function, and performance during training in female swimmers. Med Sci Sports Exerc 28 (1996) 372-377
42. Rentsch J, Chiesi M: Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. FEBS Lett. 379 (1996) 55-59
43. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR: Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. Diabetes 45 (1996) 531-535
44. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 98 (1996) 1101-1106
45. Seene T: Turnover of skeletal muscle contractile proteins in glucocorticoid myopathy. J Steroid Biochem Molec Biol 50 (1994) 1-4
46. Seene T, Umnova M, Kaasik P: The exercise myopathy. In: Lehmann M, Foster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (eds) Overload, performance incompetence, and regeneration in sport. Kluwer Academic / Plenum Publishers New York 1999, 119-130
47. Simsch C, Elser A, Petersen KG, Gastmann U, Lormes W, Liu Y, Altenburg D, Steinacker JM, Lehmann M: Leptin and thyroid hormones during combined strength / endurance and endurance Trainings of rowers. Int J Sports Med 20 (1999) (Suppl 1):43
48. Simsch C, Moshidi-Mühl D, Trajanoski Z, Steinacker JM, Petersen KG, Lehmann M: Prevention of exerciseinduced insulin resistance by carbohydrate supplementation. In: Avela J, Komi PV, Komulainen J (eds) Proceedings. 5th Annual Congress of the ECSS. Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä Finland 2000, 684
49. Smith LL: Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? Med Sci Sports Exerc 32 (2000) 209-215
50. Steinacker JM, Kellmann M, Böhm O, Liu Y, Opitz-Gress A, Kallus KW, Lehmann M, Altenburg D, Lormes W: Clinical findings and parameters of stress and regeneration in rowers before World Championships. In: Lehmann M, Foster C, Gastmann U, Keizer H, Steinacker JM (eds) overload, performance incompetence and regeneration in sport. Kluwer Academic / Plenum Publishers New York 1999, 71-80
51. Steinacker JM, Liu Y, Lormes W, Baur S, Menold E, Gastmann U, Petersen KG, Lehmann M: Does intensive resistance training and endurance training result in vitamin D3 deficiency. Int J Sports Med 20 (1999) (Suppl 1):44
52. Steinacker JM, Lormes W, Liu Y, Baur S, Menold E, Altenburg D, Petersen KG, Lehmann M: Leptin and somatotrophic hormones during intensive re-

- sistance training and endurance training in rowers. *Int J Sports Med* 20 (1999) (Suppl 1):52-53
53. *Steinacker JM, Lormes W, Kellmann M, Liu Y, Reibnecker S, Opitz-Gress A, Baller B, Günther K, Petersen KG, Kallus KW, Lehmann M, Altenburg D:* Training of junior rowers before world championships. Effects on performance, mood state and selected hormonal and metabolic responses. *i Sports Med Physical Fitness* in press
 54. *Steinacker JM, Lormes W, Baur S, Simsch C, Jehle P, Petersen KG, Böhm BO, Lehmann M, Liu Y:* Leptin, growth hormone-IGF axis, and myosin heavy chain expression during exhausting training in rowers. In: Avela J, Komi PV, Komulainen I (eds) *Proceedings. 5th Annual Congress of the ECSS.* Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä Finnland 2000, 706
 55. *Stephens TW, Basinski M, Bristow PK:* The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377:530-532
 56. *Tohneh JF, Cryer PE:* Biphasic adrenergic modulation of β -adrenergic receptors in man. *J Clin Invest* 65 (1995) 836-840
 57. *Trayhurn P, Hardie LJ, Hoggard N, Rayner DV:* Regulation of leptin production. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds) *Leptin - the voice of adipose tissue.* Barth Verlag Heidelberg 1997, 69-77
 58. *Urhausen A, Gabriel HHW, Kindermann W:* Impaired pituitary hormonal response to exhaustive exercise in overtrained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 407-414
 59. *Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF:* Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45 (1996) 1435-1438
 60. *Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L:* A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 393 (1998) 684-688
 61. *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
 62. *Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM:* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 (1994) 425-432

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. M. Lehmann

Medizinische Klinik und Poliklinik

Abt. Sport- und Rehabilitationsmedizin

Steinhövelstr. 9, 89070 Ulm

Tel.: 0731/502-6960, Fax: 502-6686