

Kurt Bauder
Dr. med.

Sympathoadrenerge Regulationsmechanismen auf Prärezeptor-, Rezeptor- und Postrezeptor-Ebene während 60-minütiger Ausdauerbelastungen auf einem Ruderergometer

Geboren am 02.07.1968 in Mannheim.
Reifeprüfung am 21.05.1987 in Mannheim.
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 1994/95.
Physikum am 30.08.1990 an der Universität Heidelberg.
Klinisches Studium in Mannheim.
Praktisches Jahr in Mannheim und Aarberg/Schweiz.
3.Staatsexamen am 23.05.1995 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Weiß

Die Arbeit beschäftigt sich mit den das sympathoadrenerge System betreffenden Veränderungen durch zwei 60-minütige Ausdauerbelastungen auf einem Ruderergometer.

Die Steuerung der zwei Ausdauerbelastungen erfolgte zum einen durch die vorgegebene Herzfrequenz, zum anderen durch die vorgegebene Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle, ermittelt durch sportartspezifische Testverfahren. Die Herzfrequenz-gesteuerten (HF-gesteuerten) Ausdauertests führten dabei im Mittel zu einer signifikant niedrigeren Belastungsintensität als die Leistungs-gesteuerten (P-gesteuerten) Ausdauertests, gemessen an dem während der zweiten Testhälfte erreichten Laktat-steady-state.

Beide Ausdauertests bewirkten neben einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und des ADH-Systems auch eine signifikante Erhöhung aller freien Plasmakatecholamine, der Zahl der äußeren und Gesamt-Rezeptoren auf mononukleären Leukozyten (MNL) und der maximalen Isoproterenol-stimulierten cAMP-Produktion innerhalb MNL. Die signifikant höheren Werte für freies Noradrenalin, freies Dopamin, ACTH und ADH nach dem P-gesteuerten Test sind Ausdruck der größeren Belastungsintensität während der zweiten Testhälfte.

Bei den sulfatierten Plasmakatecholaminen zeigten nur Adrenalin und Noradrenalin signifikante Anstiege gegenüber Ruhe, wohingegen das sulfatierte Dopamin nach dem HF-gesteuerten Test unverändert blieb und nach dem P-gesteuerten Test signifikant gegenüber Ruhe abfiel.

Die Zahl der inneren Rezeptoren auf MNL lagen nach dem HF-gesteuerten Test höher als in Ruhe, während sie nach dem P-gesteuerten Test unverändert blieb. Keine belastungsinduzierten Veränderungen erfuhren die basale cAMP-Produktion, die cAMP-Produktion pro äußerem Rezeptor als Maß für die Rezeptoransprechbarkeit und die Dissoziationskonstante K_D als Maß für die Affinität des Liganden zum Rezeptor.

Während die freien Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin aufgrund ihrer Halbwertszeiten von 2-3min die aktuelle Sympathikusaktivität bis wenige Minuten vor der Blut-

entnahme anzeigen, dürfen ihre Sulfate wegen ihrer deutlich längeren Plasmahalbwertszeiten von 10-20min als kumulative Indikatoren für sympathoadrenerge Aktivität über längere Zeiträume angesehen werden. Die Höhe des Plasmaadrenalinpiegels beinhaltet neben dem aeroben Belastungsanteil im besonderen den anaeroben und psychischen Anteil einer Belastung. In der sportmedizinischen Diagnostik wäre daher der Einsatz sulfatierten Adrenalins und Noradrenalins als Parameter zur Beurteilung von physischen und psychischen Trainings- und Wettkampfbelastungen denkbar. Ebenso könnte das Vorhandensein eines hypoadrenergen Übertrainingszustandes durch die Bestimmung im Anschluß an eine standardisierte Testbelastung angezeigt werden.

Der Konzentrationsabfall sulfatierten Dopamins nach der höherintensiven P-gesteuerten Belastung läßt in Zusammenhang mit den angestellten Korrelationsanalysen einen Beitrag der Katecholaminsulfate zur Erhöhung der freien Plasmakatecholamine vermuten. Umgekehrt scheint die Sulfokonjugation freier Plasmakatecholamine vor allem bei Belastungen längerer Dauer ein Mechanismus zum Schutz vor sympathoadrenerger Überstimulation zu sein. Dopamin könnte wegen seiner Beteiligung an mehreren Metabolisierungswegen, die durch unterschiedliche Enzyme katalysiert werden, und dem großen Sulfatierungsanteil von über 95% eine besondere Rolle in der sympathoadrenergen Regulation auf humoraler Ebene spielen.

Bei der Bewertung der gemessenen β_2 -Rezeptorzahlen auf MNL müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden, die nicht Teil der eigenen Untersuchungen waren. Zum einen ist dies die mögliche Existenz zweier Rezeptorklassen, die eine hochaffin mit einem K_D -Wert kleiner 5pmol/l, die andere niedrigaffin mit einem K_D -Wert größer 400pmol/l. Zum anderen scheint ein Teil des belastungsinduzierten Anstiegs von β_2 -Adrenozeptoren auf MNL ein Adrenalin-abhängiges, lymphozytenspezifisches Umverteilungsphänomen zu sein. Unter Berücksichtigung dieser beiden Aspekte liegen die gemessenen Ruhewerte für innere und äußere Rezeptoren im Bereich der Messungen früherer Studien, wobei Faktoren wie der Trainingszustand des Probandenkollektivs oder der Meßzeitpunkt innerhalb der Trainingsperiodik eine Rolle zu spielen scheinen. Die signifikant niedrigere Zahl innerer Rezeptoren nach der höherintensiven P-gesteuerten Belastung, die zur tendentiell niedrigeren Gesamt-rezeptorzahl im Vergleich mit der HF-gesteuerten Belastung beiträgt und nicht durch ein Adrenalin-abhängiges Umverteilungsphänomen zu erklären ist, läßt an eine beginnende Downregulation denken, die bei den inneren Rezeptoren einsetzt.

Die größere Zahl β_2 -adrenerger Rezeptoren auf MNL nach beiden Ausdauer-tests führt zu einer gesteigerten Zellfunktion, abzulesen an der parallel erhöhten maximalen cAMP-Produktion auf Isoproterenol-Stimulation. Die gesteigerte Zellfunktion wird dabei nicht vom einzelnen Rezeptor getragen, sondern durch die größere Zahl funktionaler Rezeptoren pro Zelle, wie die gegenüber Ruhe unveränderte maximale cAMP-Produktion pro äußerem Rezeptor zeigt. Es finden sich Hinweise für eine beginnende Entkopplung des Rezeptor-Postrezeptor-Systems nach 1h Belastungsdauer, die auch in anderen Studien beobachtet wurde. Vergleiche mit im eigenen Institut durchgeführten Ausdauerbelastungen gleicher Dauer aber unterschiedlicher Intensität zeigen, daß die belastungsinduziert gesteigerte Zellfunktion von der absoluten Zahl

funktionaler β -Rezeptoren abhängt, nicht jedoch von der Konzentration freier Plasmakatecholamine. Andere Studien belegen, daß dieser Sachverhalt auch für β_2 -adrenerg vermittelte Stoffwechselreaktionen Gültigkeit besitzt. Die Mechanismen der Sequestration von funktionalen Oberflächenrezeptoren ins Zellinnere und der Downregulation der Gesamtzeptorzahl setzen erst bei Belastungen über 1h Dauer oder chronischer Katecholaminexposition ein.

Das sympathoadrenerge System besitzt eine enge Vernetzung mit anderen Hormonsystemen, wie dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem oder dem ADH-System, was sich in einer umfassenden Aktivierung dieser Systeme sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene widerspiegelt. Die Vielzahl der Abhängigkeiten und Wechselwirkungen erschwert jedoch die Suche nach systematischen Zusammenhängen. So lassen sich in der vorliegenden Studie statistisch belegbare Einzelzusammenhänge nicht nachweisen.

Weitere Studien werden notwendig sein, um mehr Licht in die belastungsinduzierten Regulationsvorgänge des sympathoadrenergen Systems innerhalb seiner einzelnen Ebenen zu bringen. Erfolgversprechend erscheinen dabei Designs mit mehreren Stunden Belastungsdauer und unterschiedlichen Belastungsintensitäten unter Einbeziehung der die Rezeptorphosphorylierung katalysierenden Enzyme β -adrenerge Rezeptorkinase und Proteinkinase A. Um die Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu gewährleisten, wären einheitliche Protokolle hinsichtlich des Probandenkollektivs, der Test- und Labormethodik von Nöten. Insbesondere die Berücksichtigung der Existenz zweier unabhängiger, sich in ihrer Affinität zum Liganden stark unterscheidender Rezeptorklassen ist eine wichtige Voraussetzung für die Gewinnung aussagekräftiger Resultate. Zum Ausschluß Adrenalin-abhängiger, Lymphozytensubtyp-spezifischer Phänomene sollte ein einzelner Subtyp als Modell für andere β -Rezeptor besetzte Zellen dienen. Wegen des Umfangs der zu fordernden Voraussetzungen und der Komplexität der bestehenden Fragestellungen erscheinen zunächst Untersuchungen am Tiemodell vor weiteren Studien an humanem Gewebe als sinnvolle Alternative.