

Körperliche Aktivität und Pharmaka*

Die bedeutsame Frage der Wechselwirkung zwischen Pharmaka und körperlichen Belastungen ist zum großen Teil unerforscht geblieben, obwohl dem Arzt klar ist, daß sich eine Vielzahl von Patienten körperlich in unterschiedlichem Ausmaß belasten. Die allgemeine Entwicklung in vielen Ländern der Erde hat zu mehr oder weniger erwarteten Veränderungen geführt, die es im besonderen zu berücksichtigen gilt:

1. Mehr und mehr Menschen unterziehen sich körperlichen Belastungen. Eine Vielzahl übt sich im sportlichen Bereich mit dem Ziel einer höheren körperlichen Leistungsfähigkeit, d. h., um bessere Wettkampfleistungen zu erreichen. Eine weitere Gruppe, die mehr und mehr zunimmt, baut die körperliche Aktivität in den täglichen Lebensablauf mit ein, weil deren Bedeutung in der Prophylaxe von Herz- und Gefäßkrankheiten erkannt worden ist und die Bewegung darüber hinaus bei Erkrankten als Therapeutikum genutzt wird. Gerade bei dieser Gruppe werden auch häufig Pharmaka zur Therapie eingesetzt. Die wechselseitige Beziehung von Bewegungstherapie und Pharmaka ist kaum bekannt.
2. Der Gebrauch von pharmakologisch wirksamen Substanzen hat bei großen Teilen der Bevölkerung seit geraumer Zeit zugenommen und nimmt auch weiterhin zu. Die hohe Lebenserwartung des Menschen in vielen Bereichen der Erde ist nur mit Hilfe der steten Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten möglich geworden. Man kann davon ausgehen, daß ein Patient in einer kardialen Rehabilitationsklinik neben bewegungstherapeutischen Maßnahmen täglich ca. 8 Tabletten einnimmt (HALHUBER / MILZ 1974, JUNG 1976a, 1976b).

Es ist zu erwarten, daß sich diese beiden Bereiche, Einnahme von Medikamenten und körperliche Betätigung, in Zukunft bei einer immer größer werdenden Zahl von Menschen überlagern, da Patienten, z. B. Hypertoniker, Diabetiker, Coronarsklerotiker, die mit Pharmaka behandelt werden, zusätzlich körperliche Aktivität als therapeutische Maßnahme einsetzen. Ferner werden sich viele jener Menschen vermehrt sportlicher Betätigung hingeben, die auf Grund von Erkrankungen Medikamente einnehmen und für die der Sport eine willkommene Möglichkeit der Freizeitgestaltung oder der Steigerung des Selbstwertgefühls ist. Auch die Auswahl an Medikamenten wird sich vergrößern. Jeder, der sich mit

* Mit Unterstützung durch das Bundesinstitut für Sportwissenschaft.

sportlicher Betätigung bei Gesunden und Kranken auseinanderzusetzen hat, muß prüfen, welche Medikamente der betreffende Mensch einnimmt und welche Interaktion bestehen kann. Ein anderes Beispiel neu auftretender Probleme ist die Einnahme von Tranquilizern beim Autofahren. Die Auswirkungen körperlicher Belastung auf die Wirkung von Medikamenten lassen sich in fördernde und hemmende unterteilen (Tab. 1). Dabei stehen folgende Fragen im Vordergrund:

1. Verminderte Wirkung von Pharmaka durch körperliche Aktivität

- 1.1 Umverteilung des Blutstroms, verminderte Resorption und eingeschränkter Transport zum Erfolgsorgan;
- 1.2 erhöhter Abbau von Wirkstoffen durch den erhöhten Stoffwechsel und die erhöhte Körpertemperatur;
- 1.3 erhöhte Ausscheidung von Pharmaka mit dem Schweiß.

2. Erhöhte Wirkung von Pharmaka durch körperliche Aktivität

- 2.1 Minderdurchblutung im Splanchnicusgebiet;
 - 2.1.1 Verminderung der Eliminationsgeschwindigkeit;
 - 2.1.2 verminderter Abbau (Entgiftung) durch die Leber;
- 2.2 verminderter Abbau von Medikamenten als Folge des Stoffwechsels;
- 2.3 durch Blutumverteilung erhöhte Wirkung von Pharmaka.

Pharmaka können sich auf die körperliche Aktivität fördernd und hemmend auswirken. Wenn bei einem Patienten die Kontraktionskraft des Myokards gefördert oder das Herz durch Blutdrucksenkung entlastet wird, kann daraus eine wesentliche Steigerung der Leistungsfähigkeit resultieren. Andererseits kann auch eine erhebliche Einschränkung des Leistungsvermögens durch Medikamente entstehen. Es lassen sich somit auch hier zwei Wirkungsrichtungen gegenüberstellen:

1. Förderung der körperlichen Aktivität durch Pharmaka

- 1.1 Verbesserung der Organfunktion;
- 1.2 Erhöhung der Regulationsbreite (nervös oder metabolisch);
- 1.3 Einschränkung toxischer Wirkungen von Stoffwechselprodukten;
- 1.4 Verbesserung der emotionalen Voraussetzungen.

2. Einschränkung des Leistungsvermögens durch Pharmaka

- 2.1 toxische Nebenwirkungen;
- 2.2 Verminderung der Motivation;
- 2.3 Blutverteilungsstörung;
- 2.4 Hemmung des Metabolismus.

Zu diesen vielen Fragen kann nur in einigen Punkten und für nur wenige Medikamente Stellung genommen werden, da Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik fast ausschließlich unter Ruhebedingungen untersucht werden. Somit sind die Kenngrößen der meisten Pharmaka für bettlägerige Patienten gegeben, jedoch

- 2.2.2 lipidsenkende Substanzen;
- 2.2.3 harnsäuresenkende Substanzen.
- 2.3 Hauptwirkung: Leber
 - 2.3.1 hepatotrope Substanzen;
 - 2.3.2 Cholagogum.
- 2.4 Hauptwirkung: Niere
 - 2.4.1 Diuretika.
- 2.5 Antibiotika;
- 2.6 entzündungshemmende Substanzen;
- 2.7 Analgetika;
- 2.8 Sedativa und Tranquilizer.

Von physiologischen Substanzen sollen *Vitamine*, die pharmakologische Wirkungen entfalten können, ebenfalls Elektrolyte, Aminosäuren u. a. nicht besprochen werden (HARALAMBIE u. a. 1975, KEUL u. a. 1966). Als Beispiel sei die Verbesserung des Blutbildes beim Aufenthalt im Hochland nach Gabe von Eisenvitaminpräparaten genannt, wodurch auch eine Verbesserung des Leistungsverhaltens erreicht wird (HARALAMBIE u. a. 1976, KEUL u. a. 1970) (Abb. 1). Bei der Zufuhr

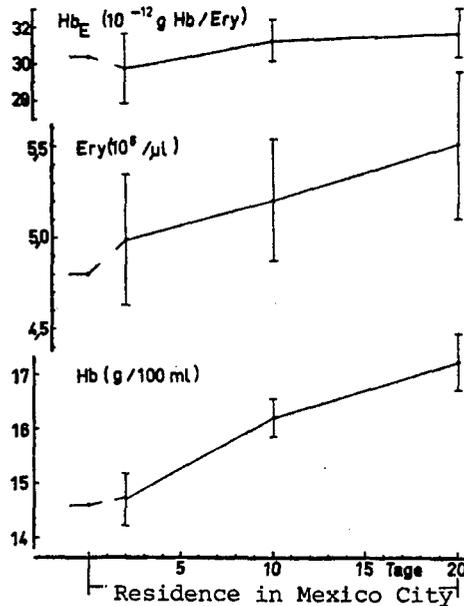


Abb. 1: Veränderungen des Hämoglobins, der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes pro Erythrozyt bei 41 Athleten anlässlich der Olympischen Spiele in Mexico City. Diese hohen Werte wurden nach Einnahme eines Eisenvitaminpräparates gesehen (KEUL u. a. 1970).

von Kohlenhydraten vor und während Körperarbeit läßt sich zeigen, wie stark bereits physiologische Substanzen die blutchemischen Parameter und das Leistungsverhalten des Menschen beeinflussen können (Abb. 2). Bei oraler Gabe von

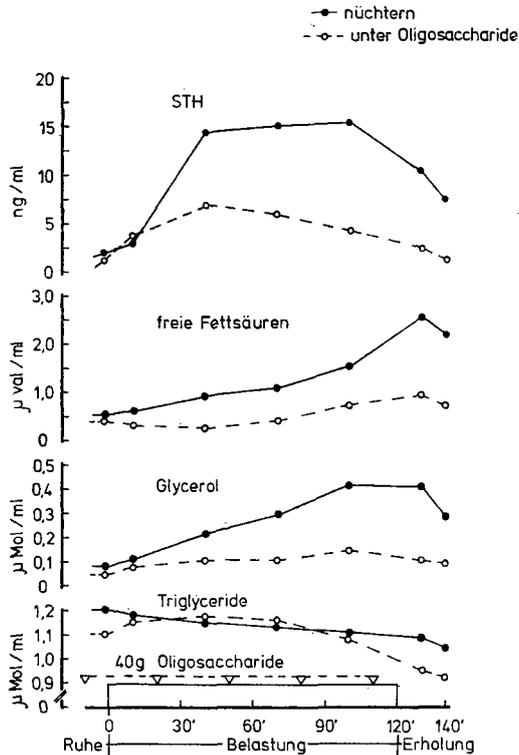


Abb. 2: Wachstumshormon, freie Fettsäuren, Glycerol und Triglyceride während einer zweistündigen Körperarbeit in nüchternem Zustand und nach Einnahme von 5 x 40 g Oligosacchariden. Unter der Einnahme von Oligosacchariden sind Wachstumshormon, freie Fettsäuren und Glycerol signifikant niedriger (KEUL u. a. 1973).

Oligosacchariden, und zwar 200 g in 5 x 40-g-Dosen, während eines zweistündigen Ergometertests waren die Versuchspersonen in der Lage, 70% mehr zu leisten (HARALAMBIE u. a. 1976, KEUL 1975). Blutlactat Spiegel und Glucosespiegel waren gegenüber den Kontrollwerten unwesentlich verändert. Deutliche Einwirkungen der Kohlenhydratzufuhr auf den Fettstoffwechsel waren erkennbar. Es fand sich ein signifikant niedrigerer Triglyceridspiegel in der Erholungsphase. Die Blutspiegel für Glycerol und freie Fettsäuren waren, verglichen mit den Kontrollexperimenten, von der 30. Minute an signifikant erniedrigt.

In diesem Zusammenhang sind die Veränderungen des Wachstumshormons sehr interessant. Unter Oligosacchariden beträgt der Anstieg des Wachstumshormons

gegenüber den Kontrollen nur ein Drittel. Die Hemmung der Wachstumshormonsekretion durch Kohlenhydrate vermindert die Lipolyse und bietet somit dem Muskelgewebe in geringerem Maße freie Fettsäuren für Oxydationsvorgänge an. Allein die Gabe von Kohlenhydraten zeigt somit einen maßgeblichen Einfluß auf den Stoffwechsel, da eine stärkere Kohlenhydratoxydation erfolgt, indem die freien Fettsäuren vermindert angeboten werden und so der arterielle Substratdruck reduziert wird; auf der anderen Seite wird der Transport von Aminosäuren bei dem fehlenden Anstieg der STH in die Zelle erschwert, so daß Regenerationsvorgänge nur in geringerem Maße möglich sind (KEUL 1975). Während am Beispiel der Kohlenhydratzufuhr Einwirkungen auf die Hormonsekretion und die Leistungsfähigkeit gezeigt werden konnten, wurden andererseits nach Gaben von Hormonen, z. B. Corticoiden, Kontrazeptiva oder anabolen Steroiden, unterschiedliche Veränderungen im Stoffwechsel- und Leistungsverhalten festgestellt (BÖCKLER 1970, KEUL u. a. 1963, 1974, 1976a).

Tierexperimentell war ein günstiger Effekt von Corticoiden auf die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur und des Herzens nachgewiesen worden. Wie so häufig, ließ sich jedoch am Menschen ein leistungsfördernder Effekt von *Corticosteroiden*, zumindest wenn Prednisolon, und zwar 50 mg i. v., verwandt wurde, nicht zeigen (Abb. 3). Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Atem-

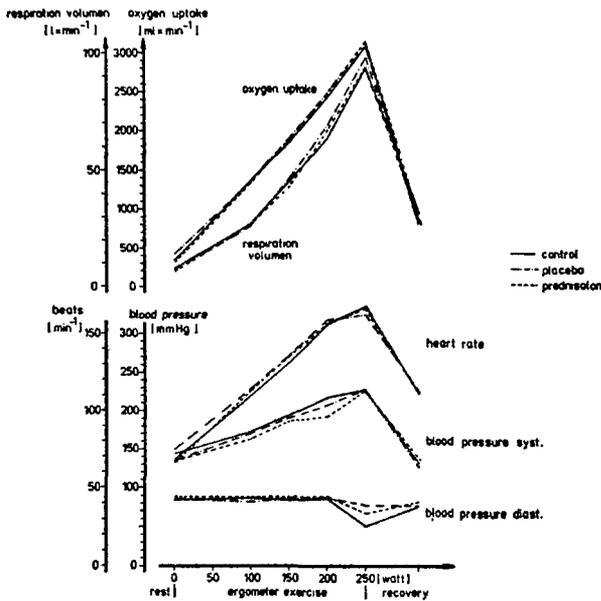


Abb. 3: Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme, Herzfrequenz und Blutdruck während Ergometerarbeit nach Placebo und 50 mg Prednisolon intravenös. Es ergab sich, verglichen mit den Kontrollwerten, kein signifikanter Unterschied (KEUL u. a. 1963).

minutenvolumen zeigen im submaximalen und maximalen Arbeitsbereich sowie in der Erholungsphase keine signifikanten Unterschiede. Bemerkenswert ist auch, daß im Placeboversuch Leistungsverbesserungen nicht nachweisbar waren, was zwar häufig angenommen oder behauptet wird, sich aber nicht sichern läßt. Für die Bewertung folgender Befunde kann somit festgehalten werden, daß medikamentöse Placeboeffekte für das Leistungsverhalten oder die körperliche Aktivität keine nennenswerte Bedeutung haben.

Anabole Hormone führen nach mehrwöchiger Einnahme zu einer signifikanten Leistungsverbesserung (KEUL u. a. 1976a). Unterschiedliche Beurteilungen des Leistungsvermögens sind teils dadurch erklärbar, daß andere anabole Hormone verwandt wurden und jedes Steroidderivat in seinen Eigenschaften variieren kann, teils dadurch, daß der Untersuchungsgang nicht genügend festgelegt war. Gerade am Beispiel der anabolen Steroide wird erkennbar, daß eine allgemeine Aussage bezüglich Funktionsstörungen nicht möglich ist. Die alkylierten Steroide zeigen häufig eine Funktionsstörung der Leber, die sich nach Absetzen des Steroids wieder zurückbildet. Für nicht-alkylierte Steroide sind derartige Befunde nicht mitgeteilt worden. Jedenfalls ließen sich nach monatelanger Verabreichung von nicht-alkylierten Steroiden, Nandrolondecanoat, keine pathologischen Veränderungen im Bereich des Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsels erkennen (KEUL u. a. 1976a).

Ungleich häufiger werden Kontrazeptiva eingenommen, ohne daß bedacht wird, in welcher Weise Eingriffe in das allgemeine Leistungsverhalten oder in die Stoffwechselregulation vollzogen werden. Mit der Einnahme von Kontrazeptiva wird auch die Schwierigkeit der Beurteilung anaboler Steroide im Sport erkennbar, da Ovulationshemmer in unterschiedlichem Maße auch androgene Eigenschaften haben. Die Sexualhormone sind für das unterschiedliche Leistungsverhalten des männlichen und weiblichen Geschlechts mitbestimmend, so daß allein durch einen erhöhten androgen wirksamen Anteil der Kontrazeptiva eine Leistungsbeeinflussung möglich sein kann. Zyklusabhängige Leistungsschwankungen sind bekannt, die auf die unterschiedliche Östrogen- oder Progesteronproduktion zurückzuführen sind. Meist wurde die beste Leistung postmenstruell, also in der Follikelhormonphase, gesehen, während eine relativ schlechte Leistung prämenstruell, somit in der Corpus-luteum-Phase, beobachtet wurde (BÖCKLER 1970, KEUL u. a. 1974).

Unter östrogen- und gestagenhaltigen Ovulationshemmern zeigt die sportliche Leistung geringere Schwankungen und verbleibt im postmenstruellen Leistungsgipfel. Den Östrogenen wird eine wesentliche Wirkung für das physiologische Leistungsoptimum zuerkannt, da die Höchstleistungen am häufigsten in der östrogenen Phase gefunden werden. So fand sich bei Frauen nach Einnahme eines 2-Phasen-Präparats in der östrogenen Phase unter Mestranol eine signifikante Verkleinerung des Herzvolumens, gegenüber der anderen Phase, in der auch ein

Progesteronanteil (Lynästenol) verabreicht wurde (Abb. 4). Trotz der Verkleinerung des Herzvolumens nahm das Leistungsverhalten zu, so daß sich die Relation Herzvolumen zu Wattpulse besserte. Signifikante Unterschiede im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel ergaben sich nicht; jedoch waren Reaktionszeit und Koordinationsfähigkeit in der östrogenen Phase verbessert. Die Verbesserung des Leistungsverhaltens bei verkleinertem Herzen kann derzeit nicht geklärt werden. Offen ist, ob sich die Kontraktilität des Myokards in der östrogenen Phase verändert, wofür Schwankungen der Kontraktilitätsgeschwindigkeit, allerdings bei vorwiegend roten Skelettmuskeln, in Abhängigkeit von der Östrogen- oder Progesteronphase sprechen.

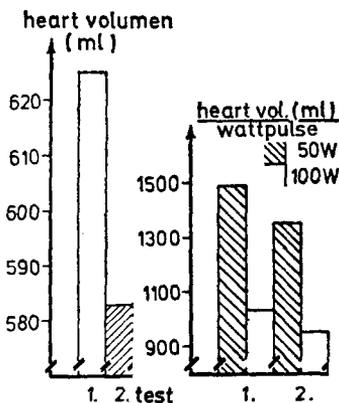


Abb. 4: In der Östrogenphase ist das Herzvolumen signifikant kleiner. Trotz Verkleinerung der Herzgröße nimmt die Leistungsfähigkeit zu (KEUL u. a. 1974).

Besondere Bedeutung muß Medikamenten, insbesondere im klinischen Bereich, zugeordnet werden, die eine Verbesserung der *Herz-Kreislauf-Tätigkeit* bewirken. Coronardilatoren, wie z. B. Dipyridol und Carbochromen, deren Anwendung bei der Coronarinsuffizienz vor Jahren sehr verbreitet war, bringen deutliche Steigerungen der Coronardurchblutung. Der Anteil der einzelnen Substrate am oxydativen Stoffwechsel des Myokards bleibt annähernd gleich (KEUL u. a. 1967). Leistungsverbesserungen auch bei Kranken konnten unter Dipyridol nicht gefunden werden. Andere coronarwirksame Substanzen wie Oxyfedrin zeigten zwar eine stärkere Beteiligung der Kohlenhydrate am oxydativen Stoffwechsel, eine Besserung der Leistungsfähigkeit war jedoch nicht nachweisbar (KEUL 1972, REINDELL u. a. 1967). *Nitropräparate* bewirken bei Patienten mit Coronarinsuffizienz, die aufgrund dieser Erkrankung in ihrem körperlichen Leistungsvermögen und somit auch in ihrer Belastbarkeit eingeschränkt sind, eine dosisabhängige Verbesserung des Leistungsverhaltens (NORDENFELT / WESTLING 1967, SCHAUMANN u. a. 1974, STEIN u. a. 1975). Bedeutsam ist, daß retard-Formen, wie Isosorbiddinitrat, das Leistungsvermögen über Stunden anheben können (Abb. 5). Bei Patienten mit einer Coronarinsuffizienz, bei denen durch das Auftreten einer Angina pectoris die körperliche Belastbarkeit erheblich ein-

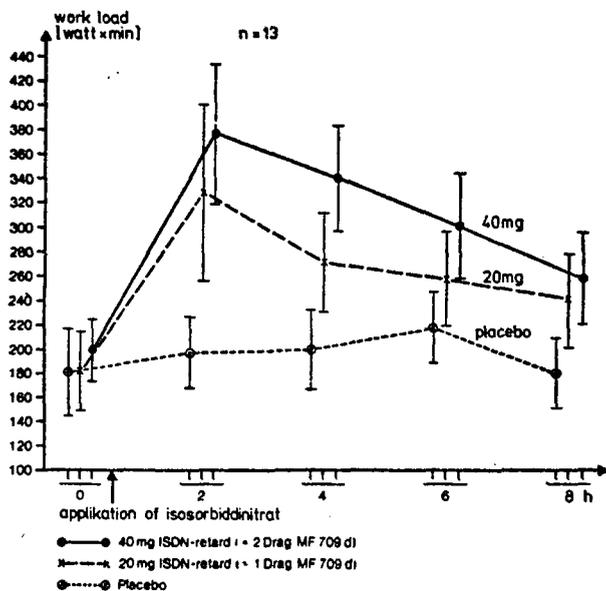


Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der verrichteten Arbeit (n = 13) zum Zeitpunkt des Belastungsabbruchs unter Placebo und Isosorbiddinitrat retard 20 mg bzw. 40 mg während fünf Versuchsphasen (SCHAU-MANN u. a. 1974).

patient with coronary heart disease age: 48 years

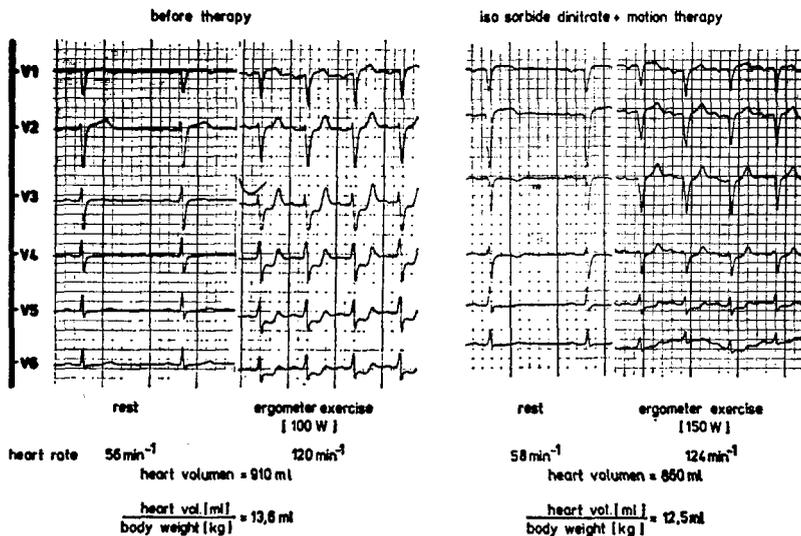


Abb. 6: EKG und Leistungsverhalten bei einem Patienten vor und nach einer kombinierten Behandlung mit Isosorbiddinitrat und Bewegungstherapie. Während die Belastung vor der Behandlung wegen Angina pectoris bei 100 Watt abgebrochen wurde, wobei zugleich deutliche ST-Veränderungen auftraten, konnte der Patient nach einer halbjährigen Behandlung mit nahezu derselben Herzfrequenz 150 Watt leisten, ohne daß wesentliche Veränderungen des ST-Abschnittes nachweisbar waren. Die Herzgröße hatte trotz Zunahme der Leistungsfähigkeit abgenommen.

geschränkt ist, zeigt sich deutlich, daß die ST-Senkungen zu einem späteren Zeitpunkt oder bei einer höheren Belastungsstufe eintreten und erst zu diesem Zeitpunkt auch pectanginöse Beschwerden zum Abbruch der Körperarbeit führen (Abb. 6). Dadurch läßt sich bei diesen Patienten die Leistungsbreite anheben. Dies ist bedeutungsvoll, weil bewegungstherapeutische Maßnahmen durch die Zunahme der Belastbarkeit verstärkt werden können. Somit kann bei Anwendung von Nitriten, insbesondere mit Langzeitwirkung wie beim Isosorbiddinitrat, die körperliche Aktivität in viel stärkerem Maße therapeutisch genutzt werden.

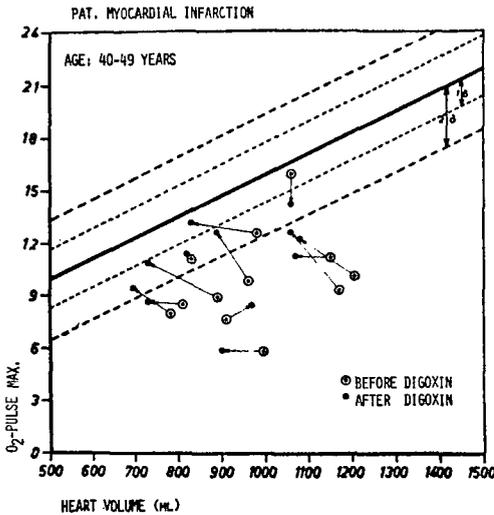


Abb. 7: Beziehungen zwischen Herzvolumen und maximalem Sauerstoffpuls. Angegeben sind das Mittelwertverhalten und der Streubereich für Gesunde sowie Einzelbeispiele vor und nach Behandlung mit Digoxin. Nach der Behandlung mit Digoxin kommt es zu einer Verkleinerung des Herzens und zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit (REINDELL u. a. 1967).

Während Nitroverbindungen bei Sauerstoffmangelversorgung, d. h. bei der Coronarinsuffizienz, deutliche Leistungsverbesserungen bewirken, ruft Digitalis bei der myocardialen Insuffizienz Verkleinerungen des Herzens und Leistungsverbesserungen hervor (Abb. 7). Dabei zeigen Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten und eine myocardiale Insuffizienz entwickelt haben, ähnliche Verbesserungen wie Kontraktionsschwächen aufgrund anderer Genese. Deutliche Leistungsverbesserungen finden sich auch bei alten Menschen. Da der alte Mensch durch die Alterungsvorgänge ohnehin in seinem Leistungsvermögen eingeschränkt ist, sollte stets geprüft werden, ob eine Verbesserung der Kontraktionsarbeit des Herzens durch Digitalis eine Verbesserung der Leistungsbreite ermöglichen kann. Dies ist besonders dann wünschens- und erstrebenswert, wenn diese Menschen noch körperlich sehr aktiv sind oder sich gar sportlich betätigen (BUSSMANN u. a. 1975, REINDELL u. a. 1967). Eindrucksvoll ist der Unterschied der Leistungsverbesserung bei einer myocardialen Kontraktionsschwäche, die durch eine Myocarditis bei einem Langstreckenläufer ausgelöst wurde (Tab. 2). Bei diesem Patienten handelt es sich um einen 48jährigen Langläufer, der eine myocardiale In-

suffizienz mit intermittierendem und später konstantem Linksschenkelblock entwickelte. Unter β -Methyldigoxin nahm die Herzgröße ab, und das Leistungsvermögen besserte sich. Der im EKG nachweisbare Linksschenkelblock blieb trotz Leistungszunahme unverändert.

	HEART VOLUME (ML)	HEART VOL. (ML)	HEART RATE (MIN ⁻¹)			MAX. O ₂ -PULSE (ML)	HEART VOL. (ML)
		BODY W. (KG)	100 W	150 W	175 W		O ₂ -PULSE (ML)
CONTROL	930	13.1	130	145	—	12.4	75
BETA-METHYL-DIGOXIN	855	12.3	117	138	150	15.7	54

Tab. 2: Herzgröße und Leistungsverhalten bei Ergometerarbeit eines Patienten nach Myokarditis. Es wird deutlich, daß die Herzgröße nach der Behandlung mit Beta-Methyl-Digoxin abnimmt, die Herzfrequenzen im submaximalen Arbeitsbereich niedriger liegen und der Sauerstoffpuls ansteigt. Das Verhältnis der Herzgröße zum Sauerstoffpuls ist deutlich gebessert.

Besondere Bedeutung in der Therapie, insbesondere von Herz- und Kreislauf-erkrankungen, haben in den letzten Jahren Substanzen erlangt, die in der Lage sind, die sympathicotone Ausgangslage oder die Ansprechbarkeit auf adrenerge Reize zu vermindern (BLATTER / IMHOF 1969, BUSSMANN u. a. 1975, CLASING u. a. 1971, DAVIDSON u. a. 1975, KEUL u. a. 1974, LIESEN / HOLLMANN 1972, PONZENEL 1974, TAGGART u. a. 1975). Unter dem Begriff der β -Rezeptorenblocker werden pharmakologisch wirksame Substanzen zusammengefaßt, die die sympathischen Überträgerstoffe an ihren Rezeptoren zu verdrängen und somit die Wirkung der Sympathomimethica zu vermindern oder aufzuheben vermögen. Die β -Rezeptorenblocker, die in ihrer chemischen Struktur den sympathischen Aminen ähnlich sind, blockieren die auf Adrenalin oder Isoproterenol ansprechenden β -Rezeptoren. Obwohl eine klare Trennung der von ALQUIST erstmals gegebenen Unterscheidung von α - und β -Rezeptoren nicht möglich ist, hat sich diese Trennung als Arbeitshypothese als sehr fruchtbar erwiesen. Bei verschiedenen Funktionsstörungen oder Erkrankungen ist eine pharmakologische β -Blockade besonders günstig: beim hyperkinetischen Herzsyndrom, bei Angina pectoris, Hypertonie, Minderung emotionaler überschießender Belastungsreaktionen u. a. (BLATTER / IMHOF 1969, BUSSMANN u. a. 1975, FORREST 1973, 1974, SCHWALB 1974, TAGGART u. a. 1975).

Die Wirkung des β -Blockers „Bunitrolol“, einer Substanz mit einer hohen beta-adrenolytischen Aktivität und geringer negativ inotroper Wirkung am Herzen, hat eine besonders große therapeutische Breite. Diese Substanz besitzt außer der vorwiegend betablokierenden Wirkung eine geringe adrenerge Wirkung, was aufgrund der chemischen Verwandtschaft mit den sympathischen Aminen verständlich ist. Diese adrenerge Wirkung kommt nur bei geringem sympathischen

Antrieb zur Geltung. Diese Substanzen werden zu den cardio-selektiven β -Blockern gezählt, doch ist diese Unterteilung nicht ganz richtig (DOLLERY u. a. 1969, KEUL u. a. 1974, KÜMMERLE u. a. 1976).

Beim Gesunden lassen sich unter β -Blockade mit Bunitrolol unter Ruhebedingungen, wenn kein vermehrter sympathischer Antrieb besteht, keine besonderen Veränderungen nachweisen. Deutliche cardio-zirkulatorische Veränderungen sowie metabolische Umstellungen sind nachweisbar, wenn starke psychische oder physische Belastungen gegeben sind. Um die Auswirkungen einer β -Rezeptorenblockade mit überschießender Herz-Kreislauf-Regulation zu überprüfen, schienen gut reproduzierbare Belastungen wie bei Bobfahrern besonders geeignet (Abb. 8). Das

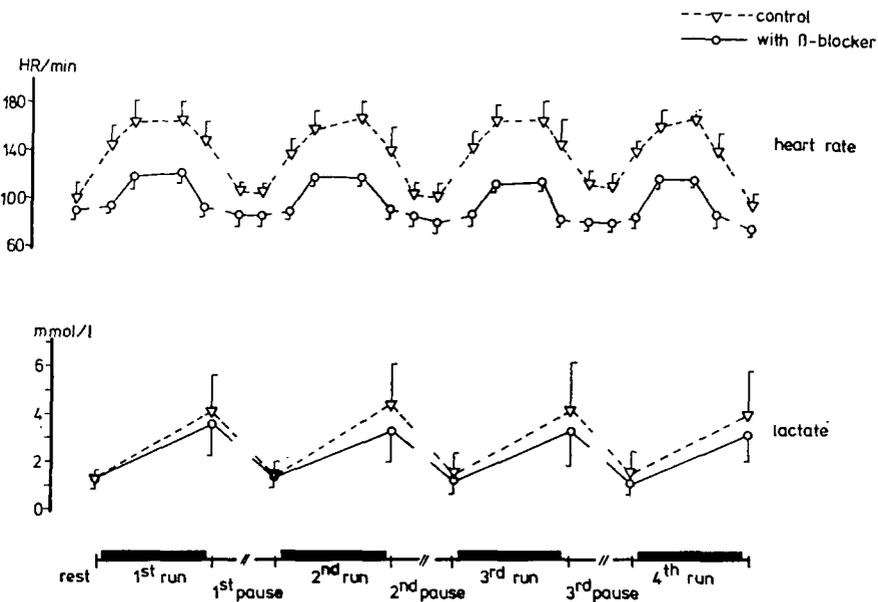


Abb. 8: Die Herzfrequenzen bei vier Läufen im Bobfahren erreichen im Durchschnitt Werte von 180; im Einzelfall werden Herzfrequenzen über 200 beobachtet. Nach β -Blockade (Bunitrolol) liegen die Herzfrequenzen stets deutlich niedriger. Die Verringerung des Lactatwertes ist abgesehen vom zweiten Lauf nicht signifikant verschieden ($n=10$) (KEUL u. a. 1976b).

Ausmaß der psychischen Belastung und somit des erhöhten Sympathicotonus ist bei den Bobfahrern bereits vor dem Start an der hohen Herzfrequenz erkennbar. Im Einzelfall können die Herzfrequenzen bei den Abfahrten 200/min. übersteigen. Die betaadrenolytische Wirkung von Bunitrolol führt zu einer erheblichen Senkung der Herzfrequenz in den einzelnen Belastungsphasen. Von Bedeutung ist, daß sich alle Bobfahrer unter der Dämpfung der Herztätigkeit durch

den β -Rezeptorenblocker, verglichen mit dem Placeboversuch, subjektiv besser fühlten und auch die Ergebnisse in den einzelnen Wettläufen besser waren (KEUL u. a. 1974).

Die starke Erhöhung der Herzfrequenz bei der mit Angst verbundenen emotionalen Situation ist für die geforderte Leistung nicht erforderlich und wird als unangenehm empfunden. Die Senkung der Herzfrequenz ist vor dem Start am geringsten. In den Belastungsphasen erreicht die Verminderung der Herzfrequenz im Durchschnitt 50/min., in Einzelfällen 60–70/min. Auch unter anderen Belastungssituationen, wie z. B. Autorennen, finden sich deutliche Verminderungen der Herzfrequenz und Verbesserungen des Fahrverhaltens (Abb. 9). So liegen

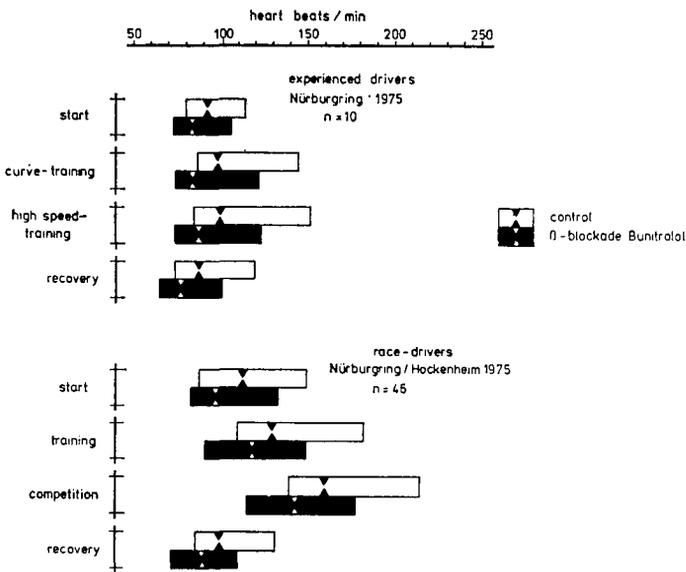


Abb. 9: Die Senkung der Herzfrequenz läßt sich sowohl bei Schülern eines Rennfahrer-kurses als auch im besonderen bei Rennfahrern im Training und Wettkampf als Folge der β -Blockade nachweisen.

z. B. beim Formel-I-Rennsport die Herzfrequenzen des Rennfahrers in den weniger belastenden Trainingsrunden deutlich höher als während des Rennens selbst. Bei vergleichbaren Rennen auf demselben Kurs finden sich bei einem Rennfahrer, hier der Formel-II-Klasse, unter β -Blockade deutlich niedrigere Herzfrequenzen (Abb. 10). Die Verminderung der Herzfrequenz und auch des Blutdrucks unter β -Blockade führen somit zu einer erheblichen Entlastung des Herzens, insbesondere auch bei Patienten mit Herzinfarkt (Abb. 11).

Ferner finden sich unter der β -Rezeptorenblockade bei Belastungen von 150 und 200 Watt erheblich niedrigere Werte von dp/dt_{max} und $\frac{dp/dt_{max}}{p}$ wobei das

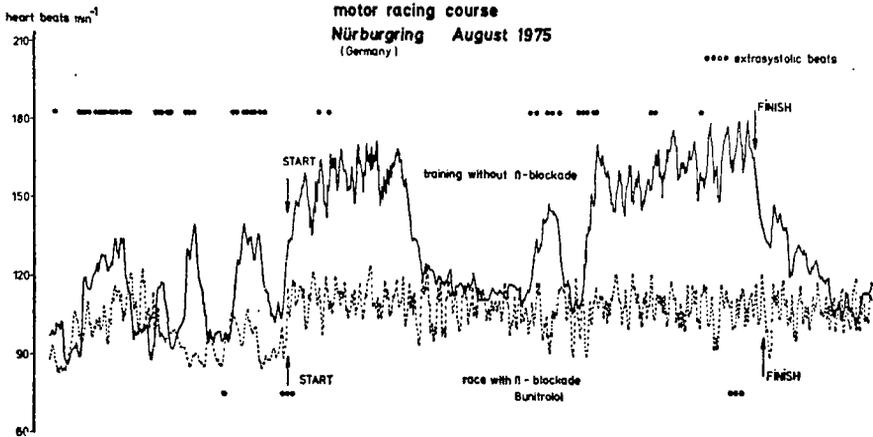


Abb. 10: Eindrucksvoll läßt sich zeigen, daß die Herzfrequenzen im Training eines Formel-I-Fahrers deutlich höher lagen als während des Wettkampfes. Die Senkung der Herzfrequenz wurde unter Bunitrolol erreicht. Für den Rennfahrer war dies das erfolgreichste Rennen in seiner Laufbahn. Bemerkenswert ist auch, daß die häufigen Extrasystolen im Training nach β -Blockade nicht mehr nachweisbar waren.

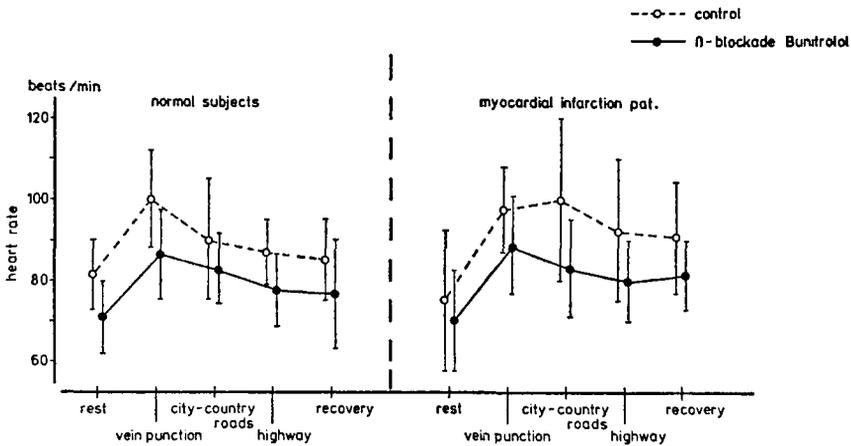


Abb. 11: Auch bei Gesunden und bei Patienten nach Herzinfarkt kann β -Rezeptorenblockade bei Autofahrern auf Landstraßen und auf der Autobahn eine Senkung der Herzfrequenz herbeiführen. Die Herzfrequenzen liegen jedoch niedriger, als allgemein angenommen wird. Dies ist daran erkennbar, daß die Venenpunktion vor der Fahrt bereits einen stärkeren Anstieg bewirkte als das Autofahren selbst.

Schlagvolumen unverändert ist (ROSKAMM u. a. 1972). Es resultiert somit eine Kontraktilitätsreduktion, die zu einer Steigerung des enddiastolischen Drucks führen kann, ohne daß dies als Ausdruck einer Herzinsuffizienz zu werten ist. Bei hochtrainierten Sportlern wird ebenfalls eine Kontraktilitätsreduktion wie

bei β -Blockade gefunden; dieser Mechanismus führt eine weitere Entlastung des Herzens herbei. Bei Patienten wird durch diese Wirkung der β -Blockade — Minderung der Herzfrequenz, Senkung des Blutdrucks und Reduktion der Kontraktilität — der Energieumsatz des Herzmuskels vermindert und der Sauerstoffverbrauch gesenkt (HEISS u. a. 1975). Dadurch wird das Leistungsvermögen bei Patienten, bei denen der Sauerstoffverbrauch des Myokards auf Grund einer Coronarsklerose die limitierende Größe der körperlichen Leistungsfähigkeit darstellt, erweitert (Abb. 12). Ferner wird dem Myokard durch die Hemmung der

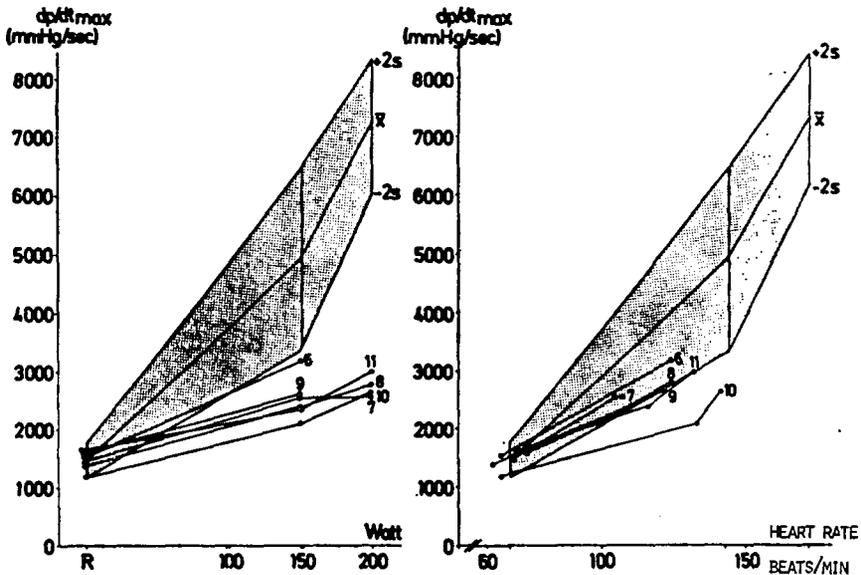


Abb. 12: Einzelwerte von dp/dt_{max} in Relation zur Belastung in Watt sowie zur Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung bei Normalpersonen nach β -Rezeptorenblockade. Zusätzlich ist der Zwei-Sigma-Bereich von Normalpersonen ohne β -Rezeptorenblockade eingetragen (ROSKAMM u. a. 1972).

Lipolyse weniger FFS angeboten, so daß ein stärkerer Kohlenhydratabbau erfolgt (Abb. 13). Ein verstärkter Kohlenhydratabbau im Myokard bewirkt eine stärkere ATP-Ausbeute, bezogen auf den verbrauchten Sauerstoff. Da Sauerstoffzufuhr und durch Oxydationsvorgänge erzielbare Energie bei der Coronarinsuffizienz die limitierenden Größen sind, ist auch dieser Schritt der höheren ATP-Ausbeute durch mehr Kohlenhydratabbau mit zu berücksichtigen. Es läßt sich eindeutig nachweisen, daß das Herz durch den verminderten Sympathicusantrieb unter β -Blockade die submaximalen Belastungsstufen mit niedrigeren Frequenzen bewältigt und somit die kritische Herzfrequenz, bei der Angina-pectoris-Anfälle auftreten, erst auf einer deutlich höheren Belastungsstufe erreicht wird.

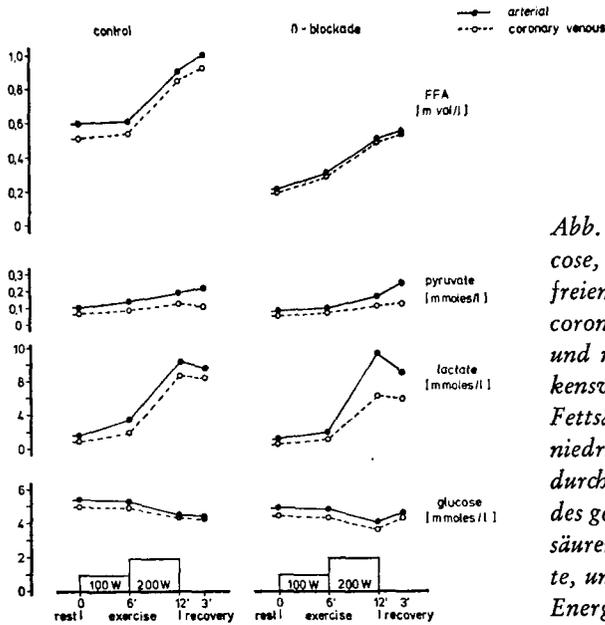


Abb. 13: Die Veränderungen der Glucose, des Lactats, des Pyruvats und der freien Fettsäuren im arteriellen und coronar-venösen Blut im Leerversuch und nach β -Blockade ($n = 4$). Bemerkenswert ist, daß der Gehalt an freien Fettsäuren im arteriellen Blut erheblich niedriger ist und fast keine Extraktion durch das Myokard erfolgt. Als Folge des geringeren Angebots an freien Fettsäuren werden vermehrt Kohlenhydrate, und zwar Glucose und Lactat, zur Energiebereitstellung herangezogen.

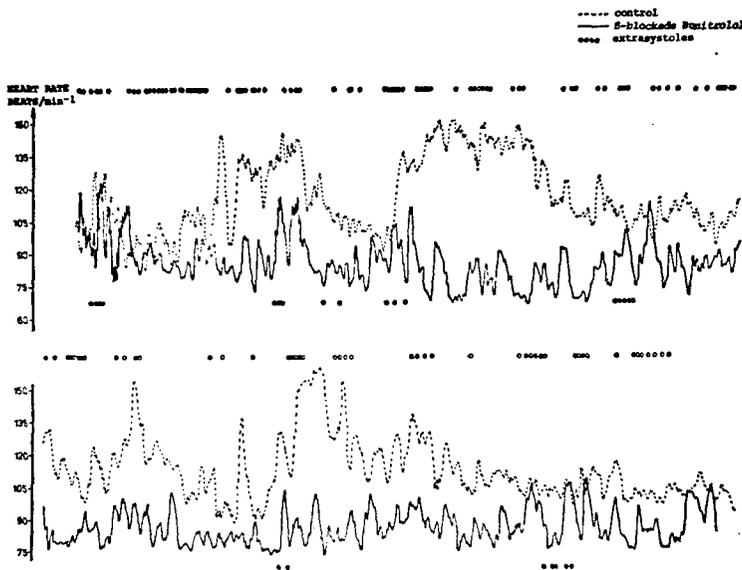


Abb. 14: Nicht nur durch die Verminderung der Herzfrequenz, sondern auch durch deutliche Senkung der Anzahl von Extrasystolen wird insbesondere bei Herzpatienten, hier beim Autofahren, die Leistungsfähigkeit des Herzens verbessert.

Der lokal-anästhetische Effekt von verschiedenen β -Blockern führt dazu, daß Arrhythmien, insbesondere Extrasystolen, in bedeutend geringerem Maße auftreten (DOLLERY u. a. 1969). Diese Regularisierung verbessert ebenfalls die Herzarbeit. Bei Patienten nach Herzinfarkt fanden sich beim Autofahren, und zwar bei einer über 200 km führenden Stadt-Land-Fahrt, unter Bunitrolol nur noch vereinzelt Extrasystolen, hingegen waren sie ohne β -Blockade häufig nachweisbar (Abb. 14). Auch bei Rennfahrern, bei denen es unter der hohen emotionalen Anspannung gehäuft zu Extrasystolen kommt, findet sich mit der Frequenzminderung eine erhebliche Reduktion der Extrasystolen. IRVING u. a. (1974) konnten zeigen, daß nach Einnahme der β -Rezeptorenblocker Oxyprenolol, Propranolol und Pindolol unter Belastungsbedingungen, und zwar bei Fahrradergometerarbeit, die Plasmakatecholaminspiegel, insbesondere für Adrenalin, bedeutend stärker anstiegen (Abb. 15). Unter Bunitrolol wurde ein gegenteiliger Effekt beobachtet. Erstmals konnte bei Herzpatienten, die in einer Rehabilitationsklinik waren und sich die Fußballspiele der Weltmeisterschaft am Fernsehschirm ansahen, eine hoch signifikant niedrigere Adrenalinausscheidung nachgewiesen werden. Die Noradrenalinspiegel blieben unverändert (Abb. 16). Dieser Befund traf gleichermaßen für hyper-, hypo- und normoreaktive Patienten zu. Auch bei den Autorennfahrern waren die Adrenalinspiegel unter β -Blockade deutlich niedriger als im Leerversuch (Abb. 17, 18). Hier werden die Unterschiede besonders deutlich, da viel stärker Katecholamine ausgeschüttet werden. Demnach kommt beim Bunitrolol noch als Wirkung hinzu, daß die Katecholaminausschüttung vermindert wird und somit nicht nur eine Blockade der Rezeptoren eintritt, sondern auch die Verfügbarkeit des sympathischen Amins eingeschränkt wird. So sind der

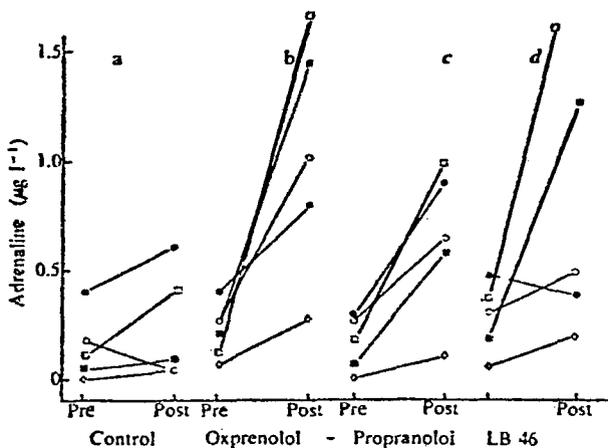


Abb. 15: Die Auswirkung der adrenergen β -Blockade zeigt im Plasma-Adrenalin-Spiegel unter Oxyprenolol, Propranolol und Pindolol höhere Werte (IRVING u. a. 1974).

besonders starke kardio-depressive Effekt bei *überschießenden* Kreislaufreaktionen und auch die Tatsache verständlich, daß die Kreislaufverhältnisse unter

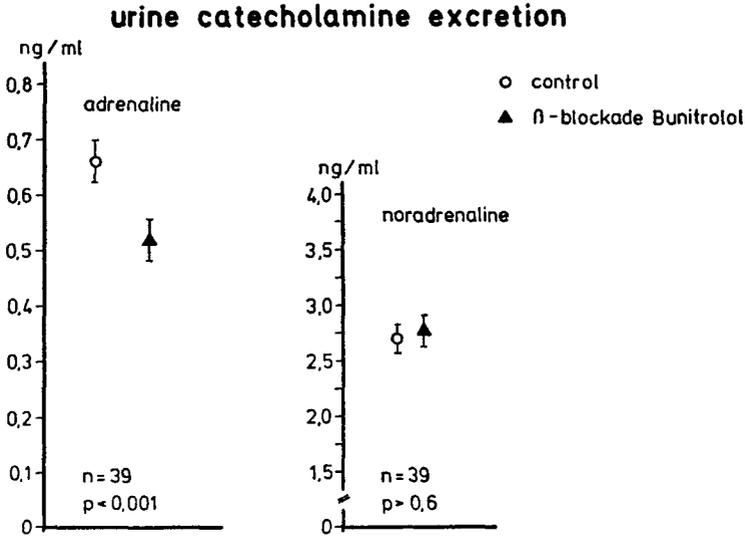


Abb. 16: Die Adrenalinausscheidung im Urin beim Fernsehen anläßlich der Fußballweltmeisterschaft ist unter β -Blockade mit Bunitrolol signifikant vermindert. Die Noradrenalinspiegel sind nicht verändert.

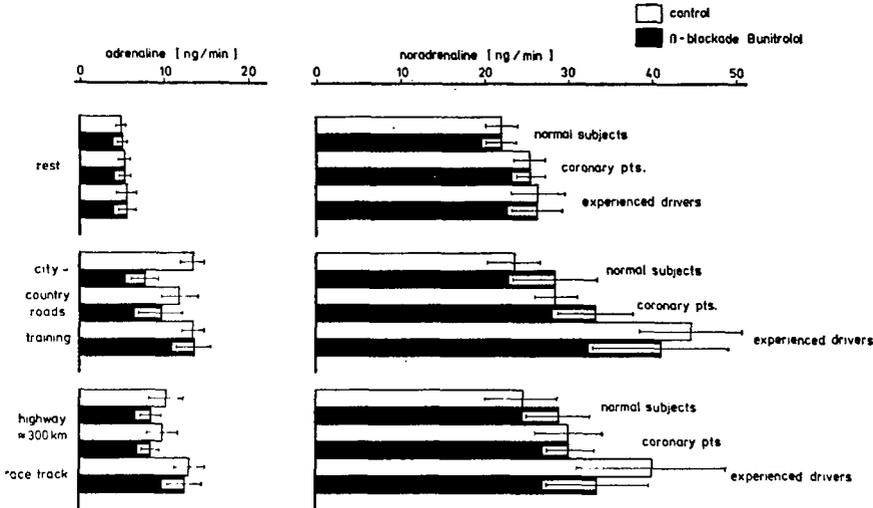


Abb. 17: Während Bunitrolol bei Gesunden, Herzpatienten und Motorsportlern in Ruhe keine Veränderungen bewirkt, finden sich bei emotionalen Belastungen wie Landstraßen- und Autobahnfahrten signifikant niedrigere Spiegel für Adrenalin.

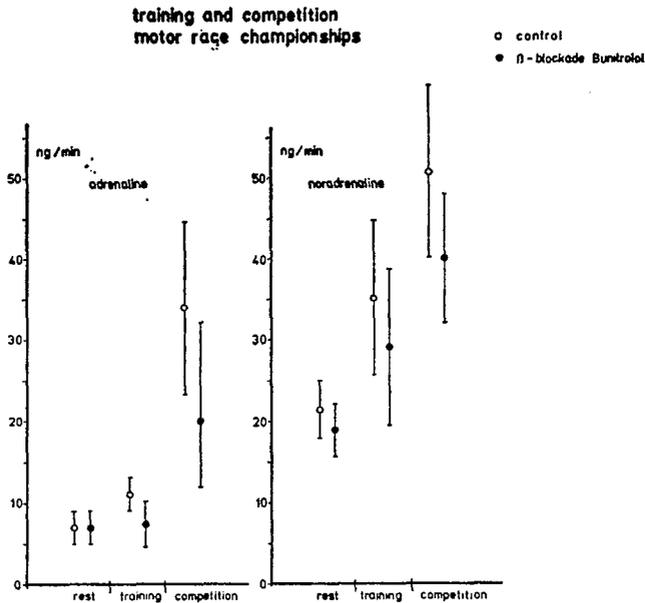


Abb. 18: In Ruhe sind sowohl die Adrenalin- als auch die Noradrenalinsekretionen im Urin nach Bunitrolol unverändert. Im Training, aber insbesondere im Wettkampf, finden sich deutlich niedrigere Spiegel.

Ruhebedingungen, wenn kein verstärkter sympathischer Antrieb besteht, nicht verändert waren (KEUL u. a. 1976b).

Bei Patienten, bei denen durch eine Coronarinsuffizienz und somit durch Minderung der Durchblutung, also der Sauerstoffzufuhr, die Leistungsfähigkeit eingeschränkt wird, kann mit β -Blockern durch Nutzung der eben beschriebenen Prinzipien eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit erreicht werden. Auch unter psychischen und physischen Belastungsbedingungen, bei denen es zu starken Herz-Kreislauf-Reaktionen kommt, die jedoch für die Leistung nicht erforderlich sind, bewirkt eine Senkung der Herz-Kreislauf-Aktivität eine Besserung der Leistungsbereitschaft, die sich in Zunahme der körperlichen, aber auch der seelischen Leistung auswirken kann. Bei Belastungen, bei denen eine hohe Herz-Kreislauf-Leistung gefordert wird und diese nur durch eine hohe Herzfrequenz möglich ist, wie z. B. bei einem 5000-m-Lauf mit maximaler Geschwindigkeit, wirken sich die β -Blocker hemmend auf die Leistung aus, da der sympathische Antrieb für eine maximale Herz-Kreislauf-Leistung fehlt. Herzfrequenzen von 180 oder gar 200/min. sind für eine maximale Leistung in diesem Bereich unbedingt erforderlich. Somit ist nicht sinnvoll, daß bei 5000-m-Läufern oder ähnlichen Belastungen β -Blocker eingesetzt werden. Führen jedoch Patienten im Rahmen einer Bewegungstherapie Dauerläufe durch, so kann es äußerst sinnvoll sein,

die Leistungsbreite dadurch zu vergrößern, daß vor dem Laufen β -Blocker eingenommen werden und so erst bei einer höheren Belastung Angina pectoris auftritt. Bei kurzfristigen Belastungen wie bei einem 400-m-Lauf ist die Herz-Kreislauf-Leistung nicht die limitierende Größe. In einem solchen Fall ist die Frage, ob eine Hemmung der Glykolyse durch β -Blockade die Leistung vermindert. Vergleichende Untersuchungen bei 400-m-Läufern ergaben, daß die Leistungsfähigkeit und auch die Anstiege der Lactatspiegel als Ausdruck der glykolytischen Kapazität mit und ohne β -Blockade gleich waren (Tab. 3). Ebenfalls blieben die pH-Werte unverändert. CLANEY u. a. (1976) konnten jedoch zeigen, daß die metabolische Azidose im Skelett- und im Herzmuskel verstärkt wird.

Damit ist bereits die Frage aufgeworfen, welche Auswirkungen die β -Blocker auf Stoffwechselfvorgänge haben. Bunitrolol zeigt keine wesentliche Auswirkung auf die Glykolyse oder den Glucosespiegel, was auch für andere β -Blocker angegeben wird (KEUL u. a. 1976b, LIESEN 1972). Weder unter den extremen Bedingungen des Autorennens, des Bobfahrens und des 400-m-Laufes konnten signifikante Veränderungen der Blutzuckerspiegel unter Bunitrolol gesehen werden, noch findet sich bei 400-m-Läufen, bei denen die Glykolyse maximal beansprucht wird und die stärkste Lactat-Azidose nachweisbar ist, ein Unterschied nach Ein-

400 M - DISTANCE - RUN (N = 12) ♂		
LACTATE (mmol/l)	CONTROL	β - BLOCKADE (Bunitrolol 10 mg)
\bar{X}	17,56	17,47
S	$\pm 2,20$	$\pm 2,59$
GLUCOSE (mmol/l)		
\bar{X}	7,59	8,00
S	$\pm 0,69$	$\pm 0,74$
RUNNING TIME (sec)		
\bar{X}	64,5	64,7
S	$\pm 4,1$	$\pm 4,7$

Tab. 3: Die Belastung des 400-m-Läufers führt zu besonders hohen Lactatspiegeln. Nach β -Blockade sind weder Lactatspiegel noch Glucosespiegel und Laufzeiten verschieden.

nahme von Bunitrolol, ferner war die Leistung im 400-m-Lauf nicht beeinträchtigt (Tab. 3). Unter Belastungsbedingungen wird die Lipolyse durch verschiedene β -Rezeptorenblocker gehemmt. Unter den β -Rezeptorenblockern β -Adrenol und Pindolol wurden eine Verminderung der Lipolyse und ein Abfall der Wachstumshormonsekretion unter körperlicher Belastung festgestellt (HIRTH-SCHMIDT u. a. 1974). Unter Bunitrolol kommt es zu einer signifikanten Hemmung der Lipolyse, da der Anstieg der freien Fettsäuren und des Glycerols — sei es bei Bobfahrern oder Autofahrern — fast völlig ausbleibt (Abb. 19). Ein Einfluß des Bunitrolols auf die Sekretion des Wachstumshormons konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ausschüttung des Wachstumshormons wird durch Katecholamine gehemmt. Da die Katecholaminausschüttung unter Bunitrolol vermindert ist, ist auch ein verminderter Einfluß der Katecholamine auf die STH-Sekretion zu erwarten (Abb. 20). Die starke Verminderung der freien Fettsäuren und des Glycerins im Blutserum ist sowohl auf den unmittelbar hemmenden Einfluß des β -Blockers auf die Katecholamine im Fettgewebe als auch auf die verminderte

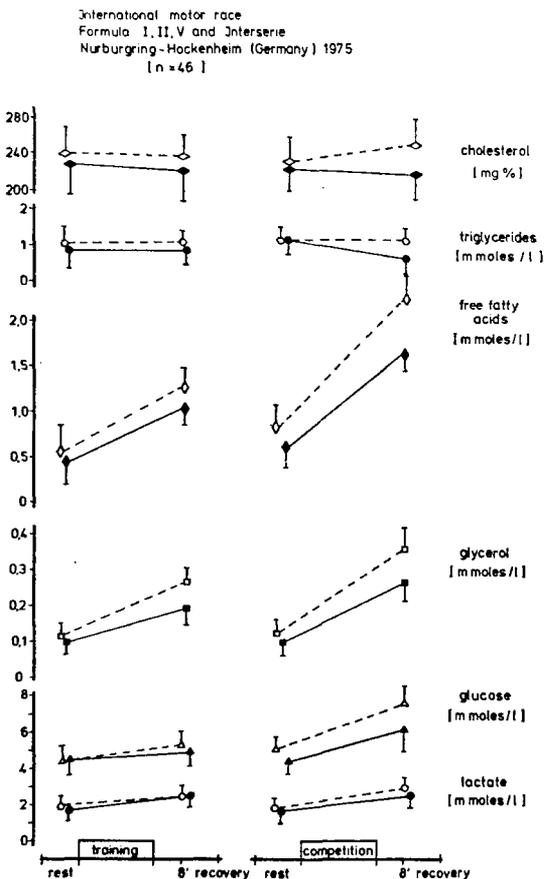


Abb. 19: Die verminderte Katecholaminfreisetzung und die β -rezeptorenblockierende Wirkung von Bunitrolol führen zu einer deutlich verminderten Lipolyse, besonders deutlich erkennbar unter den starken Belastungen des Rennsports sowohl im Training als auch im Rennen.

difference of hormonal reactions in psychical and physical exertions

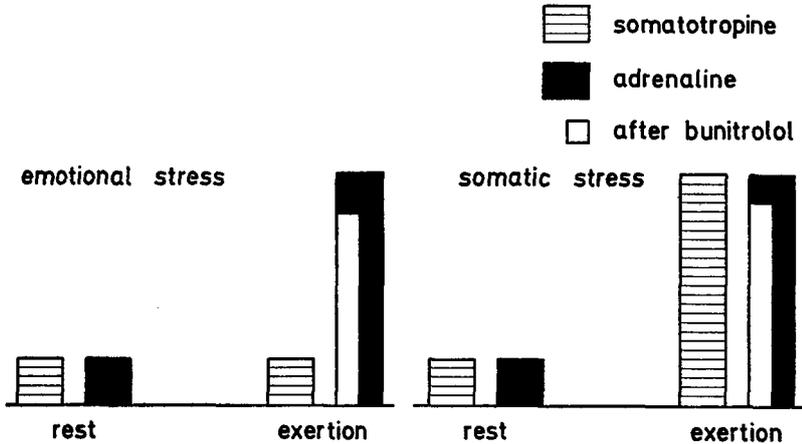


Abb. 20: Bei körperlichen und emotionalen Belastungen kommt es zu unterschiedlichen Freisetzungen verschiedener Hormone. Typisch sind Adrenalin und Somatotropin. Bunitrolol senkt nur den Adrenalin Spiegel, so daß im wesentlichen diese Wirkung gehemmt wird.

Katecholaminsekretion zurückzuführen. Bei kurz- oder mittelfristigen Belastungen ist die Hemmung der Lipolyse als sinnvoll anzusehen, hingegen ist der Organismus bei langwährender schwerer Körperarbeit auf die Oxydation von Fetten angewiesen, so daß ein fehlendes Angebot an FFS zu einer Leistungseinschränkung führt.

Die β -Blocker haben auch in der Therapie der Hypertonie in den letzten Jahren mehr und mehr Verwendung gefunden (FITZGERALD 1975, FORREST 1973, 1974). Sie zeigen dabei außergewöhnlich geringe Nebenwirkungen und rufen, insbesondere auch in der Kombination mit anderen Präparaten, z. B. Diuretika und Reserpin, eine deutliche, nachhaltige Blutdrucksenkung hervor. Da die Bewegungstherapie allein vielfach eine Senkung des Blutdrucks bewirkt, ist es günstig, die β -Blockade mit der Bewegungstherapie zu verbinden, um eine nachhaltigere Wirkung zu haben, zumal sich keinerlei negative Auswirkungen zeigen. Vielmehr kann eine überschießende Blutdrucksteigerung, die bei körperlichen Belastungen durch den sympathischen Antrieb entsteht, durch β -Blocker deutlich gedämpft werden. Somit ermöglicht die β -Blockade nicht nur eine Erhöhung der Leistungsbreite, insbesondere bei kranken und älteren Menschen, sondern auch eine Erhöhung der Belastbarkeit im Training. Sehr häufig werden Trainingsanpassungen vermißt, weil die Reizsetzung bei der sportlichen Belastung zu gering angesetzt

werden muß. Häufig können die Antihypertensiva reduziert werden, wenn sich der Patient systematisch einem Trainingsprogramm unterzieht. Es darf nicht vergessen werden, daß bei einer antihypertensiven Therapie mit Diuretika Kaliumverluste auftreten können, die eine erhebliche muskuläre Leistungseinschränkung bedingen. Durch eine gezielte medikamentöse Therapie, z. B. mit Digitalis, Nitropräparaten, β -Blockern, Antihypertensiva, kann das Trainingsprogramm erweitert und die Trainingsanpassung verbessert werden, wodurch sich der Wert der Bewegungstherapie vergrößert.

Ich bin nicht auf Veränderungen von Belastungstests, z. B. das ST-Segment im EKG bei Digitalis eingegangen, sondern habe nur therapeutische Dosen diskutiert, die keine negativen Auswirkungen auf das Leistungsverhalten haben. Die Auswirkungen toxischer, den therapeutischen Bereich überschreitender Dosen habe ich im Rahmen dieses Themas ebenfalls nicht abgehandelt. Die bisherigen Ausführungen belegen die Auswirkungen von Pharmaka auf das Leistungsverhalten des Menschen. Es bestehen fast keine Daten über die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Bioverfügbarkeit oder Pharmakokinetik von Drogen. Wir können also kaum Aussagen machen, in welchem Ausmaß die Wirksamkeit von Drogen erhöht oder verschlechtert wird, was vor allem dadurch zu erklären ist, daß entsprechende Untersuchungen meistens unter standardisierten Ruhebedingungen durchgeführt wurden. Es bleibt zu hoffen, daß in Zukunft mehr Klärung in diesem pharmakologischen Wissenschaftsbereich erfolgt. Forschungen in dieser Richtung sind notwendig, um zu entscheiden, ob die pharmakologische Dosis bei Körperarbeit erhöht oder vermindert werden muß.

Literatur

- BLATTER, K. / IMHOF, P.: Die Rolle der adrenergen β -Rezeptoren bei der emotionalen Tachycardie: Radiotelemetrische Untersuchungen an Skispringern. In: Schw. Zeitschr. f. Sportmed. 17 (1969), 131.
- BÖCKLER, H.: Sportliche Leistungsfähigkeit während des menstruellen Zyklus und unter einer Östrogen-Gestagenkombination. In: Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 49.
- BÜHLER, F. R.: Renin and age-related antihypertensive responses to beta-adrenergic receptor blockade. In: Hypertension — its nature and treatment. Horsham, England 1975.
- BUSSMANN, W.-D. / KOBER, G. / KALTENBACH, M.: Wirkung von Digitalis auf die Kontraktilität des insuffizienten rechten und linken Ventrikels unter körperlicher Belastung. In: Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2265—2269.
- CLANEY, R. L. / GONZALEZ, N. C. / FENTON, R. A.: Effect of beta-adrenoreceptor blockade on rat cardiac and skeletal muscle pH. In: Am. J. Physiol. 230 (1976), No. 4.
- CLASING, D. / VOGLER, G. / BUCHARDT, W. / KLAUS, E. J.: Herzfrequenz und psychische Anpassung beim Segelfliegen. In: Med. Welt 19 (1971), 808.

- DAVIDSON, C. / SINGLETON, W. / THADANI, U. / TAYLOR, S. H.: Comparison of anti-hypertensive activity of beta-adrenoreceptor antagonists. In: Hypertension — its nature and treatment. Horsham, England 1975.
- DOLLERY, C. T. / PATERSON, J. W. / CONOLLY, M. E.: Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs. In: Clin. Pharmacol. Ther. 10 (1969), 765—799.
- FITZGERALD, J. D.: The mode of action of β -adrenoreceptor antagonists in essential hypertension. In: Pathophysiology and Management of Arterial Hypertension. Mölndal, Sweden 1975.
- FORREST, W. A.: Oxyprenolol and a thiazide diuretic together in the treatment of essential hypertension — a large general practice study. In: Brit. J. clin. Pract. 27 (1973), 331.
- FORREST, W. A.: Treatment of moderately severe essential hypertension in general practice with a combination of cyclopenthiazine with potassium chloride (Navidrex K) and oxyprenolol (Trasicor 80 mg). A report of 554 patients. In: J. int. med. Res. 2 (1974), 7.
- HALHUBER, M. J. / MILZ, E.: Indikationen und Kontraindikationen von Pharmaka in der rehabilitativen Kardiologie. In: Rehabilitative Kardiologie. Basel 1974, 77—85.
- HARALAMBIE, G. / KEUL, J. / BAUMGARTNER, A. / WINKER, K.-H. / BAUER, G.: Die Wirkung eines Multivitamin-Elektrolytgranulats auf Elektrodermalreflex und neuromuskuläre Erregbarkeit bei langwährender Körperarbeit. In: Schweiz. Zschr. Sportmed. 23 (1975), 113.
- HARALAMBIE, G. / KEUL, J. / THEUMERT, F.: Protein-, Eisen- und Kupfer-Veränderungen im Serum bei Schwimmern vor und nach Höhentaining. In: Europ. J. appl. Physiol. 35 (1976), 21.
- HEISS, H. W. / BARMAYER, J. / WINK, K. / HUBER, G. / HAGEMANN, G. / BEITER, G. / KEUL, J. / REINDELL, H.: Durchblutung und Substratumsatz des gesunden menschlichen Herzens in Abhängigkeit vom Trainingszustand. In: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 41 (1975), 247.
- HIRTH-SCHMIDT / RAPTIS, S. / SCHRÖDER, K. E. / PFEIFFER, E. F.: Die Wirkung der β -Rezeptorenblocker Pindolol (LB 46) und β -Adrenol (KL 255) auf die durch Arginin und Muskelarbeit induzierte Wachstumshormonsekretion beim Menschen. In: 3. Int. Donau Symp. Diab. mellitus Salzburg 1973. Wien/München/Bern 1974, 781.
- IRVING, M. H. / BRITTON, B. J. / WOOD, W. G. / PADGHAM, C. / CARRUTHERS, M.: Effects of β -adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise. In: Nature Vol. 248 (1974), 531.
- JUNG, K.: Aktive Übungsbehandlung und medikamentöse Therapie bei Rehabilitation nach Herzinfarkt. In: Med. Welt 27 (1976), 61 (a).
- JUNG, K.: Arzneispezialitätenverbrauch in der kardialen Rehabilitation. In: Geriatrie 6 (1976), 164—169 (b).
- KEUL, J.: Der Einfluß von Oxyfedrin auf die Blutspiegel energieliefernder Substrate. In: GERLACH, E. / MOSER, K.: Wirkungsweise von Oxyfedrin. Stuttgart/New York 1972, 89—93.
- KEUL, J.: Muscle Metabolism During Long Lasting Exercise. In: HOWALD, H. / POORTMANS, J. R. (Ed.): Metabolic adaptation of Physical Exercise. Basel 1975, 31—42.

- KEUL, J. / REINDELL, H. / ROSKAMM, H.: Der Einfluß von Prednisolon auf die körperliche Leistungsfähigkeit. In: *Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.* 20 (1963), 5.
- KEUL, J. / REINDELL, H. / ROSKAMM, H. / DOLL, E. / WEIDEMANN, H.: Pharmakologische Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit. *Med. Klin.* 30 (1966), 1174.
- KEUL, J. / DOLL, E. / FRIEDEMANN, M. / REINDELL, H.: Der Einfluß hoher Dosen 2,6-Bis (diäthanolamino-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin auf die Substrataufnahme des menschlichen Herzens. In: *Arzneim.-Forsch.* 17 (1967), 1503.
- KEUL, J. / NÖCKER, J. / REINDELL, H.: Veränderungen des roten Blutbildes im Hochland. In: *Med. Welt* 21 (1970), 941.
- KEUL, J. / HARALAMBIE, G.: Die Wirkung von Kohlenhydraten auf die Leistungsfähigkeit und die energieliefernden Substrate im Blut bei langwährender Körperarbeit. In: *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 1806.
- KEUL, J. / HARALAMBIE, G. / WALZER, R. / ZÖLLNER, G.: Die Wirkung von Kontrazeptiva auf Kreislauf und Stoffwechsel in Ruhe und während körperlicher Belastung. In: *Sportarzt u. Sportmedizin* 3 (1974), 45—50.
- KEUL, J. / DEUS, B. / KINDERMANN, W.: Anabole Hormone: Schädigung, Leistungsfähigkeit und Stoffwechsel. *Med. Klin.* 71 (1976), 497 (a).
- KEUL, J. / HUBER, G. / KINDERMANN, W. / BURMEISTER, P. / PETERSEN, K. G.: Die Wirkung eines neuartigen β -Rezeptorenblockers (Bunitrolol) auf Kreislauf und Stoffwechsel unter extremen Streßbedingungen. In: *Med. Welt* 27 (1976), 437 (b).
- KEUL, J. / HUBER, G. / MAAS, A. / BLESSING, W. / WESTERMANN, H. / KÖNIG, K.: Der Einfluß des β -Blockers Bunitrolol auf metabolische, hormonale und kardiozirkulatorische Veränderungen bei Herzkranken während des Fernsehens. In: *Herz/Kreisl.* 10 (1976), 578.
- KÜMMERLE, H. P. / GARRETT, E. R. / SPITZY, K. H.: *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.* München/Berlin/Wien 1976.
- LIESEN, H. / HOLLMANN, W.: Die Wirkung eines körperlichen Trainings unter β -Rezeptorenblockade auf Herzgröße, Blutvolumen und den Arbeitsmuskelstoffwechsel. In: *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 38 (1972), 147.
- NORDENFELT, I. / WESTLING, H.: A Note on the Haemodynamic Effects of Nitroglycerine and Related Substances in Normal Subjects. In: *Acta Med. Scand. Suppl.* 472 (1967), 81.
- PONZENEL, H.: Ergometrische und hämodynamische Untersuchungen unter Anwendung des β -Adrenolytikums Bunitrolol. In: *Med. Welt* 25 (1974), 608.
- REINDELL, H. / KÖNIG, K. / ROSKAMM, H.: *Funktionsdiagnostik des gesunden und kranken Herzens.* Stuttgart 1967.
- ROSKAMM, H. / SKINNER, J. / LESCH, A. / WINK, K. / SCHNELLBACHER, K. / SCHWENDEL, V. / REINDELL, H.: Die Kontraktilität des gesunden linken Ventrikels bei körperlicher Belastung nach β -Rezeptorenblockade. In: *Z. Kreislaufforsch.* 61 (1972), 802.
- SCHAUMANN, H.-J. / GLOCKE, M. / TEUFEL, W. / STEGARU, B. / KOLLMEIER, W. / DIETMANN, K.: Untersuchung zur Wirksamkeit eines neuen Isosorbiddinitrat-retard-Präparates bei Patienten mit Angina pectoris. In: *Herz/Kreisl.* 6 (1974), 506.

- SCHWALB, H.: Training bei Hypertonikern. In: Rehabilitative Kardiologie. Basel 1974, 105—177.
- STEIN, G. / GLOCKE, M. / TEUFEL, W.: Wirksamkeit eines Isosorbiddinitrat-retard-Präparates nach Herzinfarkt. Med. Klin. 70 (1975), 1179.
- TAGGART, P. / CARRUTHERS, M. E. / SOMMERVILLE, W.: Kardiologische Aspekte der Betablockade in Streßsituationen. Therapiewoche 33 (1975), 53.
- WAGNER, J. G.: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Hamilton, III. 1971.