

## 2 Stand der Wissenschaft

### 2.1 Theoretische Grundlagen zum Laktatstoffwechsel

Laktat (Milchsäure) ist das Endprodukt der Glykolyse (Synonym: Emden–Meyerhof–Weg); dabei wird chemische Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen. Die Glykolyse findet in allen Körperzellen statt. Der Skelettmuskel ist mit 30-40% der Körpermasse sowohl in Ruhe, aber vor allem unter Belastung der wichtigste Laktatproduzent.

In Ruhe, also bei niedriger glykolytischer Stoffwechselrate und ausreichendem Sauerstoffangebot (aerober Stoffwechsel), wird Glukose zu Pyruvat (Brenztraubensäure) abgebaut, welches über weitere Schritte (Azetyl–Koenzym A) in den Zitronensäurezyklus eingeschleust wird. Durch Laktatdehydrogenase (LDH) wird gleichzeitig Wasserstoff (H) von reduziertem Nikotinsäureamid–adenin-dinukleotid (NADH) auf Pyruvat übertragen, wodurch Laktat entsteht (Abbildung 2–1). Das unter aeroben Bedingungen nur gering anfallende Laktat wird als Kohlenhydrat-Metabolit ebenfalls im Zitronensäurezyklus und der Atmungskette unter weiterer Energiefreisetzung zu Wasser (H<sub>2</sub>O) und Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) verstoffwechselt oder bei Energieüberschuss wieder zu Glukose und weiter zu Glykogen aufgebaut (Glykogenese).

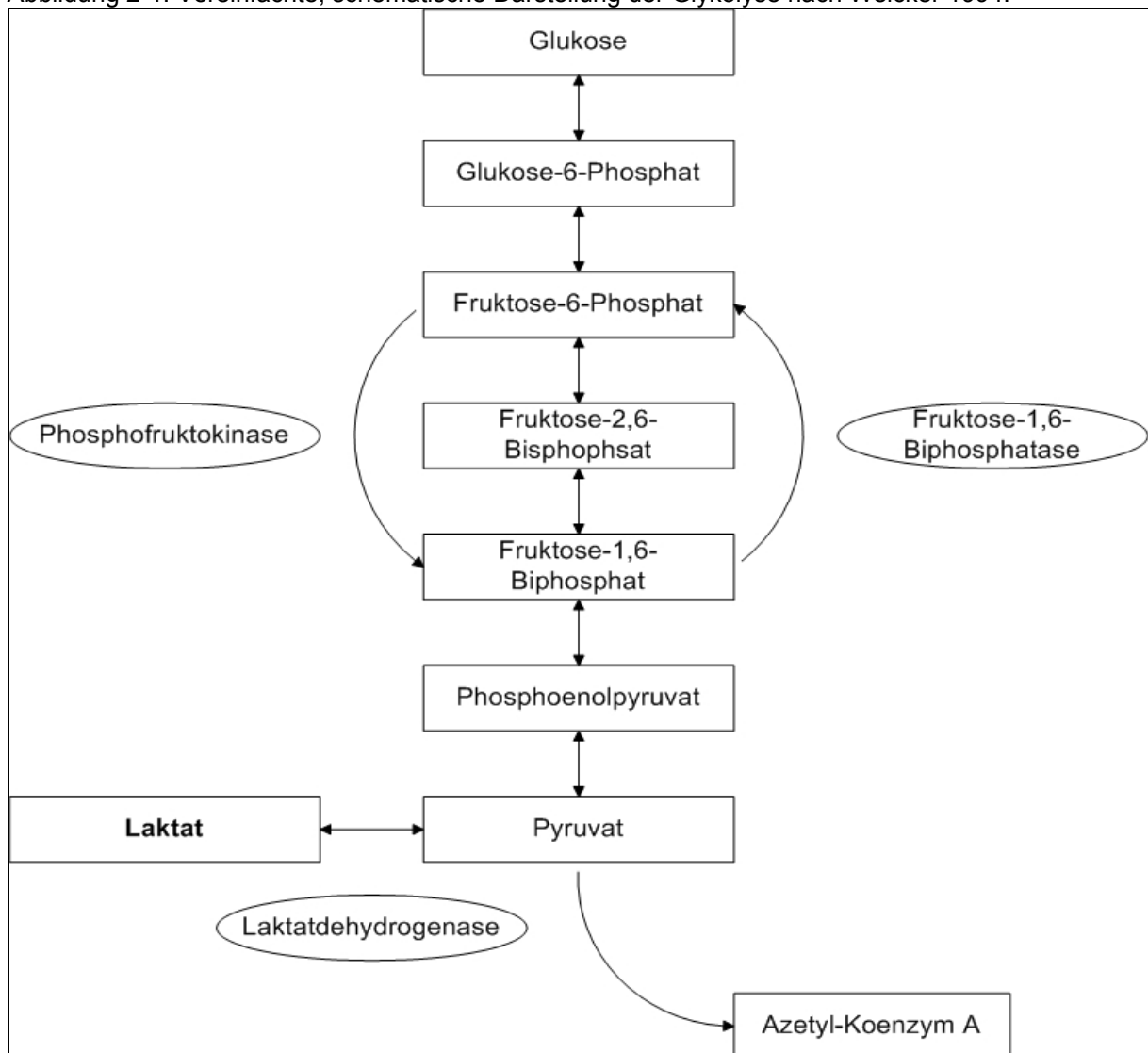
Bei intensiver Muskelarbeit und nicht mehr ausreichendem Sauerstoffangebot führt die verstärkte anaerobe Glykolyse (anaerob-laktazider Stoffwechsel) jedoch zu einer übermäßigen Laktatbildung und damit Übersäuerung (Laktatazidose). Früher sah man darin die inzwischen mehrfach widerlegte Ursache des „Muskelkaters“ (Böning 2002).

Im Mittel können 8–12mmol/l (Jones und Doust 2001), bei extremen Belastungen sogar 16-20mmol/l (in Hollmann und Hettinger 2000) Laktat im Blut toleriert werden. Ob dieser Mechanismus leistungslimitierend wirkt, wird unterschiedlich diskutiert.

Nach Weltman (1995) spiegelt die Blutlaktatkonzentration während steigender Belastungen nicht unbedingt die muskuläre Laktatproduktion wider, sondern zeigt eher die Differenz zwischen der muskulären Laktatfreisetzung in den Blutkreislauf (muscle efflux) und der Aufnahme des Blutlaktats in das Muskel- oder andere Gewebe.

Die aeroben Stoffwechselprozesse spielen sich in den Mitochondrien ab, während der anaerobe Metabolismus extramitochondrial im Zytoplasma stattfindet.

Abbildung 2-1: Vereinfachte, schematische Darstellung der Glykolyse nach Weicker 1994.



## 2.2 Einflussgrößen auf die Blutlaktatkonzentration

In den folgenden Abschnitten werden die bekannten Einflussgrößen auf die Blutlaktatkonzentration Gesunder dargestellt.

1. Beteiligte Muskelmasse: Die beteiligte Muskelmasse hat vor allem bei Belastung einen Einfluss auf die Laktatproduktion (Weicker 1994). Beneke et al. (2001) und Beneke (01/2003) fanden signifikante Unterschiede des maximalen Laktatgleichgewichts (*maximal lactate steady state*, MLSS) zwischen Ruder- und Fahrradergometrien und folgerten daraus eine Abhängigkeit von der (primär) eingesetzten Muskelmasse.
2. Muskelfasertyp: Unterschieden wird zwischen schnellen Muskelfasern („*fast twitch fibres*“, FT- oder Typ II-Fasern) und langsamen Muskelfasern („*slow twitch fibres*“, ST- oder Typ I-Fasern). Langsame Muskelfasern sind im Gegensatz zu schnellen Muskelfasern kapillaren- und mitochondrienreich und weisen einen hohen Myoglobingehalt auf, der einen schnellen intrazellulären O<sub>2</sub>-Transport ermöglicht (Weltman 1995). Zahlreiche Studien fanden signifikante Zusammenhänge zwischen der Laktatschwelle bzw. der Blutlaktatkonzentration und der muskulären respiratorischen Kapazität (Anzahl der Mitochondrien, Kapillarendichte) des Skelettmuskels bzw. dem Muskelfasertyp (Ivy et al. 1980, Komi et al. 1981, Tesch et al. 1981). Aufgrund dieser Beziehung spricht die Arbeitsgruppe von Ivy auch von einem „genetischen Einfluss“ auf die Laktatschwelle.
3. Substratverfügbarkeit: Bei erhöhter alimentärer Kohlenhydratzufuhr bewirkt die Stimulation der Glykolyse einen Anstieg der Blutlaktatkonzentration (Ivy et al. 1981, Yoshida 1984, Busse et al. 1987). Auch eine vorausgegangene oder länger andauernde Trainingsbelastung, die zu einer sogenannten „Glykogenverarmung“ bzw. einer verzögerten Wiederauffüllung der Glykogenspeicher führt, muss hinsichtlich der Blutlaktatkonzentration berücksichtigt werden, da sonst niedrigere

Blutlaktatwerte gemessen werden (Busse et al. 1987, Tegtbur et al. 1993, Weltman 1995).

4. Alter: Die Laktatbildung während Belastungen ist altersabhängig (Simon et al. 1981, Weltman 1995). Kinder und Jugendliche zeigen niedrigere maximale Blutlaktatkonzentrationen als Erwachsene. Dies wird mit einer geringeren Phosphofruktokinase-Aktivität bei Kindern und Jugendlichen erklärt (Simon et al. 1981).
5. Trainingszustand: Ein mehrwöchiges Ausdauertraining führt aufgrund verminderter Laktatproduktion bei gegebener Belastung und Steigerung der Laktat-Clearance zu einer Reduktion der Blutlaktatkonzentration bzw. einer Rechtsverschiebung der Blutlaktatkurve (Donavan und Brooks 1983, Stanley et al. 1985, Donavan und Pagliassotti 1990, MacRae et al. 1992, Weltman 1995). Diese Effekte werden mit einem verminderten Kohlenhydratverbrauch, einem Anstieg der Mitochondrienzahl sowie einer vermehrten enzymatischen Aktivität der Muskulatur erklärt.
6. Belastungsform- bzw. methode:
  - a. Stufenhöhe, -dauer, -steigerung und -anzahl: Weltman et al. (1992) fanden, dass je nach Größenordnung der Belastungsstufe zu Arbeitsanfang, der Arbeitsdauer auf jeder Stufe und der Größenordnung der jeweiligen Belastungssteigerung unterschiedliche Laktatreaktionen im Blut erfolgen. Beneke (03/2003) wies eine Abhängigkeit des MLSS von der Dauer einer submaximalen Belastung nach.
  - b. Fahrrad-, Ruderergometrie, Laufbandtest: Wie bereits unter Punkt 1 erwähnt, fanden Beneke et al. (2001) und Beneke (01/2003) Unterschiede der MLSS zwischen Fahrrad- und Ruderergometrien bzw. eine Abhängigkeit der MLSS von der primär eingesetzten Muskelmasse.

## 7. Äußere Faktoren:

- a. Höhe: Die arterielle Laktatkonzentration ist während submaximaler Belastung bei akuter Höhenexposition größer als auf Meereshöhe. Nach Höhenakklimatisation senkt sich die Laktatkonzentration wieder (Brooks et al. 1991, Weltman 1995). Dies wird mit einem erhöhten Glukosebedarf bzw. -verbrauch und einer erhöhten Epinephrinkonzentration erklärt, welche sich nach Akklimatisation wieder normalisieren oder sogar vermindern. Dieses Phänomen wird auch als „Laktatparadox“ bezeichnet (z. B. Kayser 1996).
- b. Lufttemperatur: Bei hohen Außentemperaturen kommt es während lang andauernder Belastungen zu einem Abfall der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ), zu einer verkürzten Erschöpfungszeit und zu einem Anstieg der Blutlaktatkonzentration (MacDougall et al. 1974).

## 8. Methodische Faktoren:

- a. Laktatbestimmung aus Vollblut oder Plasma: Die Laktatbestimmung aus abzentrifugiertem Plasma ergibt signifikant höhere Werte als die Bestimmung aus Vollblut (Foxdal et al. 1990, Hildebrand et al. 2000). Dies wurde durch Böning (2001) bestätigt: Die aus Vollblut gemessene Laktatkonzentration beträgt nur 60–70% der in abzentrifugiertem Plasma gemessenen.
- b. Abnahme aus venösem, arteriellem oder arterialisiertem Blut: Der arterielle bzw. arterialisierte Laktatgehalt des Blutes ist höher als der im venösen Blut gemessene (Foxdal et al. 1990, Hollmann 1994).
- c. Abnahmeort Ohr, Finger: Die Bestimmung des Laktats in der Leistungsdiagnostik erfolgt aus dem arterialisierten Ohrkapillarblut, seltener aus dem Kapillarblut der Fingerbeere (in Neumann und Schüler 1994). Die beiden Abnahmeorte dürfen aber als vergleichbar angesehen werden (Czwikla 1994).

## 2.3 Bedeutung des Laktats und der anaeroben Schwelle (AS) in der Sportmedizin

### 2.3.1 Einsatz beim Belastungstest

Die Durchführung der Spiroergometrie in Form eines Laufbandtests oder einer Fahrradergometrie schuf die Möglichkeit der exakten Dosierbarkeit und präzisen Reproduzierbarkeit einer Belastung, die schnelle und zuverlässige Aussagen über das kardiopulmonale Leistungsverhalten zulässt (Easton und Williams 2001).

Wesentliche spiroergometrische Parameter auf gegebenen Belastungsstufen sind unter anderem (Easton und Williams 2001):

1. Absolute und relative Leistung (P)
2. Herzfrequenz (HF)
3. Absolute und relative  $\text{VO}_2$
4. Respiratorischer Quotient (RQ)
5. Atemfrequenz (AF)
6. Atemzugvolumen (AZV)
7. Atemminutenvolumen (AMV)
8. *ratings of perceived exertion* (RPE), Borgwerte
9. Laktat.

Seit vielen Jahren hat die Laktatbestimmung zur Trainingssteuerung vor allem in Europa und insbesondere in den ausdauerbetonten Sportarten große Bedeutung erlangt (Clasing, Weicker und Böning 1994). Gegenstand dieser sportmedizinischen Leistungsdiagnostik ist die spezifische Analyse und Bewertung des trainingsabhängigen Leistungsniveaus durch sogenannte Laktat–Leistungskurven (in Neumann und Schüler 1994, Pansold und Zinner 1994). Mit steigender Belastung wächst auch die Blutlaktatkonzentration als Ausdruck der anaeroben Energiebereitstellung. Mittels Messung der Laktatwerte wird die Art bzw. der

Übergang der energieliefernden Prozesse (aerob/anaerob) bestimmt; dafür wurden zahlreiche Schwellenkonzepte entwickelt (Mader et al. 1976, Keul et al. 1979, Stegmann et al. 1982, Simon et al. 1983, Griess et al. 1988, Tegtbur et al. 1988, Dickhuth et al. 1991). Die aerobe Schwelle ist definiert als Zeitpunkt des ersten Laktatanstiegs; die AS beschreibt den Zustand, indem Laktatproduktion und -elimination gerade noch im Gleichgewicht stehen (Kindermann 1978, Heck 1990, Rost 1993, in Hollmann und Hettinger 2000). Anhand der oben beschriebenen Messgrößen am aerob-anaeroben Übergang bzw. an der AS können Aussagen über den Leistungs- und Trainingszustand getroffen werden.

### **2.3.2 Einsatz in der Trainingssteuerung**

Beanspruchungen zwischen dem aerob-anaeroben Übergang und der AS entsprechen im allgemeinen Belastungsintensitäten zwischen 2-4mmol/l Laktat im arteriellen Blut (Londeree 1997, Mader et al. 1976, Neumann und Schüler 1994, Heck 1990, Weltman et al. 1990 und 1992). Trainingsbelastungen in diesem Bereich bewirken die größten Trainingseffekte hinsichtlich der kardiopulmonalen Adaptationen und führen somit zu einer Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit und einer Rechtsverschiebung - gleichbedeutend mit niedrigeren Laktatwerten auf gleichen Belastungsstufen - der Laktat-Leistungskurve (Weltman et al. 1990 und 1992, Londeree 1997). Gleichzeitig stellt dieser Intensitätsbereich ein geringes gesundheitliches Risiko dar.

Zur Trainingssteuerung im Langzeitausdauerbereich werden deshalb in der Praxis (neben der HF an der AS) Messungen der Blutlaktatkonzentrationen zur Ermittlung der Laktat-Leistungskurve herangezogen (Weltmann et al. 1992, in Neumann und Schüler 1994). Diese erfolgen in sportmedizinischen Zentren während ergometrischer Belastungstests mithilfe sogenannter Laktatanalysatoren. Eine sportmedizinische Leistungsdiagnostik sollte vor Trainingsbeginn und wegen der kardiopulmonalen Adaptation in regelmäßigen Abständen während eines Trainingsprogramms durchgeführt werden (Easton und Williams 2001).

Alternativ zur invasiven Bestimmung des Blutlaktats kann über Messungen der Atemgase die sogenannte ventilatorische anaerobe Schwelle (VAS) ermittelt werden (Weicker und Braumann 1994).

Der Stellenwert der Laktatbestimmung bzw. der Schwellenkonzepte in der Leistungsdiagnostik wird unterschiedlich diskutiert (Böning 1994, Pessenhofer und Schwabegger 1994). Dabei werden vor allem die vielen, zu unterschiedlichen Ergebnissen führenden Einflussgrößen und die Methodenvielfalt bemängelt. Darüber hinaus ist eine sinnvolle und relevante Interpretation der Laktat–Leistungskurven meist nur durch Erfahrene möglich (Böning 1994). Zusätzlich wurden die Untersuchungen überwiegend an Gesunden durchgeführt und dienten vor allem der Optimierung von Trainingsinhalten im leistungsorientierten Sport. Vor Anwendung auf Personen mit einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und speziell bei solchen mit chronischen Erkrankungen müssen die Schwellenwerte bzw. -konzepte hinsichtlich ihrer Gültigkeit überprüft werden.

## **2.4 Bedeutung des Laktats und der AS bei Patienten mit ZF**

Jeder ZF-Patient sollte zur Feststellung des Gesundheitszustandes bzw. zur Überprüfung des Krankheitsverlaufes einen Belastungstest durchführen (Gulmans et al. 1999). Über die optimale Art bzw. Form des Belastungstests (Fahrradergometrie, Laufbandtest) und Dauer wird unterschiedlich diskutiert (Boas 1997, Gulmans et al. 1996, Balfour–Lynn et al. 1998, Chetta et al. 2001). Übereinstimmend wurden in zahlreichen Studien bei ZF–Patienten während Belastungsuntersuchungen sowohl eine eingeschränkte aerobe (Cropp et al. 1982, Marcotte et al. 1986, Friedrichs et al. 1992, Freeman et al. 1993, Boas 1997, Shah et al. 1998), als auch anaerobe Leistungsfähigkeit (Cabrera et al. 1993, Boas et al. 1996, Boas 1997, Shah et al. 1997) dokumentiert.

Die Bestimmung der AS bei diesen Untersuchungen spielte bisher eine untergeordnete Rolle. Sie wurde zunächst lediglich als Ausbelastungskriterium



bestimmt (Stanghelle et al. 1988). In einer Studie von Rieckert et al. (1987) wurde die Messung des Laktatspiegels erstmalig zur Verlaufsmessung eines Trainingsprogramms benutzt. Gruber untersuchte in seiner Studie (1997), ob die fixe anaerobe Schwelle bei 3mmol/l als ein Verfahren zur Festlegung der Belastungsintensität und Kontrolle der Trainingseffekte bei ZF-Patienten benutzt werden kann. Er fand heraus, dass dies ein nur bedingt geeignetes Verfahren darstellt, da zum einen viele seiner Patienten die 3mmol-Schwelle gar nicht erreichten und zum anderen die Laktat-Leistungskurve einen sehr flachen Verlauf aufweist, was seine Patienten zum Teil deutlich überschätzt.

Nikolaizik et al. (1998) verglichen verschiedene Schwellenkonzepte („Herzfrequenzschwelle“ nach Conconi, AS und VAS) hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die Trainingspraxis bei ZF-Patienten. Dabei fanden sie heraus, dass die individuelle Festlegung von Trainingsintensitäten wichtig ist, um trainingsbedingte Laktatazidosen zu vermeiden, allerdings kamen die Autoren zu keinem eindeutigen Ergebnis, welches Schwellenkonzept für die Trainingspraxis am besten geeignet ist.

In einer weiteren Untersuchung stellten Gruber et al. (1999) fest, dass die VAS ein geeignetes nichtinvasives Verfahren zur Steuerung eines Ausdauertrainings bei ZF-Patienten darstellt, da die ermittelten Messgrößen an der VAS und AS signifikant korrelieren. Allerdings wurde die Untersuchung nur mit einer sehr geringen Patientenzahl (n=7) und bei gut belastbaren bzw. nur leicht erkrankten Patienten durchgeführt.

Gemein ist allen Studien, dass sich bei an ZF erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Untrainierten auf allen Belastungsstufen überraschenderweise **niedrigere** Blutlaktatwerte finden (Rieckert et al. 1987, Stanghelle et al. 1992, Gruber 1997, McLoughlin et al. 1997, Nikolaizik et al. 1998, Gruber et al. 1999, Gulmans et al. 1999), obwohl man aufgrund der eingeschränkten respiratorischen Kapazität sowohl der Atem- als auch peripheren Muskulatur höhere Laktatwerte erwarten würde. Als Ursachen werden die eingeschränkte anaerobe Kapazität, der schlechte Ernährungszustand und die verminderte Muskelmasse der

ZF-Patienten vermutet. Auch ein gestörter Laktattransport im Sinne einer Diffusionsstörung vom Muskel in den Extrazellulärraum wird diskutiert (Gruber 1997). Darüber hinaus gibt es Erkenntnisse, dass der Muskel selbst in die Krankheit miteingebunden ist (Boas et al. 1996, Shah et al. 1998). Schon hier wird ersichtlich, dass sich die krankheitsspezifischen Mechanismen teilweise gegenseitig beeinflussen und sowohl eine verstärkte, als auch verminderte Laktatbildung bewirken können.

## **2.5 Studienziele**

1. Ein heterogenes Patientenkollektiv mit dem Krankheitsbild der ZF soll einen spiroergometrischen Maximaltest auf dem Fahrradergometer unter Einbeziehung von Laktatmessungen auf allen Belastungsstufen absolvieren.
2. Die Untersuchungsdaten sollen mit denen Gesunder und anderer ZF-Studien verglichen, eventuelle Unterschiede untersucht und anhand von Ausbelastungskriterien die „Güte“ der Maximaltests beurteilt werden.
3. Einflussgrößen auf die Blutlaktatkonzentration bei ZF-Patienten in Ruhe und bei maximaler Belastung sollen unter Betrachtung der bekannten Einflussfaktoren bei Gesunden dargestellt werden.
4. Charakteristische Funktionsgrößen sollen an der 2-, 3- und 4mmol-Schwelle, dem aerob-anaeroben Übergangsbereich Gesunder betrachtet werden.
5. Intensitäten bzw. die prozentuale Inanspruchnahme der untersuchten Funktionsgrößen in diesem Bereich sollen dargestellt und deren Bedeutung und Konsequenz für eine mögliche Trainingssteuerung bei ZF-Patienten aufgezeigt werden.