

Noradrenalin- und Laktatkatabolismus im doppelten Stufentest vor und nach 6-monatiger ambulanter kardialer Rehabilitation

Norepinephrine and lactate catabolism during two successive exercise bouts before and after 6 months cardiac outpatient rehabilitation

Tegtbur U¹, Busse M², Machold H¹, Brinkmeier U³

Sportmedizinisches Zentrum, Medizinische Hochschule Hannover¹ (Ltd. Arzt Dr. med. U. Tegtbur)
Institut für Sportmedizin/Sportmedizinische Ambulanz und Rehabilitationszentrum der Universität Leipzig²
(Direktor: Prof. Dr. Dr. med. habil. M.W. Busse)
Abt. Med. Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover³ (Leiter: Prof. Dr. med. U. Tewes)

Zusammenfassung

Tegtbur U, Busse M, Machold H, Brinkmeier U. Noradrenalin und Laktat im doppelten Stufentest vor und nach 6-monatiger ambulanter kardialer Rehabilitation. Sportmedizin/Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2001, 2(6): 106-113.

Fragestellung: Ein erhöhter Sympathikotonus kann myokardiale Ischämien oder Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Belastungsbedingte Anstiege der Plasmakatecholamine gehen einher mit gesteigerter Laktatproduktion. Intensive körperliche Trainingsprogramme können die Funktion und Perfusion des Myokards sowie der peripheren Muskulatur verbessern. Als Trainingsanpassung sind hiermit bei submaximalen Belastungsstufen eine reduzierte Ausschüttung von Laktat sowie von Noradrenalin ins Blut verbunden. Herzrhythmusstörungen treten gehäuft nach Ausbelastung in der Erholungsphase auf. Daher war Fragestellung dieser Studie, ob der Noradrenalinkatabolismus während belastungsinduzierter Azidose bei kardialen Patienten durch ein 6-monatiges Trainingsprogramm verbessert und damit als Auslöser für Herzrhythmusstörungen und Ischämien in seiner Triggerfunktion reduziert werden kann. Weiterhin sollte geprüft werden, ob das Trainingsprogramm die oxidative Funktion der Arbeitsmuskulatur verbessert.

Material und Methoden: 14 Patienten in der ambulanten kardialen Rehabilitation (KHK ohne Myokardinfarkt: n=5; Z.n. Myokardinfarkt n=8; Hypertonus n=6; Z.n. Bypass-Op: n=4; Z.n. nach PTCA n=4; 58±5 Jahre, 172±8 cm, 72±10 kg) führten 4.2±0.4 Trainingseinheiten wöchentlich über jeweils 30 min auf dem Ergometer durch. Vor [T0] und nach der 6-monatigen Trainingsphase [T6] wurden jeweils zwei doppelte Stufentests, unterbrochen durch eine 5 minütige aktive Pause, auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Adrenalin [A], Noradrenalin [NA], Blutlaktat [Lac_B], Blutdruck und Herzfrequenz [HF] wurden vor, während des ersten und zweiten Stufentests sowie in der Erholungsphase gemessen. Die Halbwertszeit von Lac_B und NA wurde durch den exponentiellen Abfall der jeweiligen Blutkonzentration nach Belastungsabbruch berechnet.

Ergebnisse: Das Training in der Rehabilitation steigerte die Ausdauerleistungsfähigkeit um 23±7%, bezogen auf das Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt. Die maximale Leistungsfähigkeit wurde in den doppelten Stufentest signifikant von 1.89±0.2 auf 2.32±0.2 W pro kg KG (p<0.01) gesteigert. Bei submaximalen Belastungen (80 W) konnten Lac_B und HF signifikant von 2.3±0.3 auf 1.7±0.2 mmol/l bzw. von 113±5 auf 106±5 S/min (p<0.05) reduziert werden. Die Halbwertszeit des Lac_B war nach 6 Monaten um 30% beschleunigt (T_{1/2}: T0 20.6±3.8 min, T6 14.3±2.2min, p<0.01). Die Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in Ruhe (3.2±0.3 auf 2.6±0.3nmol/l) und bei 80 W (4.8±0.6 auf 3.5±0.4nmol/l) waren signifikant vermindert (p<0.05). Bei maximaler Ausbelastung war N signifikant von 11.8±1.8 auf 15.8±8.6 nmol/l (p<0.05) erhöht. Die Halbwertszeit des Plasma-N war von 7.2±1.5 auf 4.5±0.4 min (p<0.05) beschleunigt. Nach 6 Monaten waren Adrenalin und Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt in Ruhe und bei submaximalen Werten tendenziell vermindert, deren Maximalwerte bei Ausbelastung höher und die Halbwertszeit vermindert.

Fazit: Intensives und mehrmonatiges körperliches Training in der kardialen Rehabilitation reduziert signifikant die Plasma-Halbwertszeit von Laktat und Noradrenalin während belastungsinduzierter Azidose. Der beschleunigte Laktatefflux aus dem Blut kann als Trainingseffekt mit einer gesteigerten Laktatoxidation der Muskelzellen als Folge eines höheren Anteils von Muskelfasern Typ I sowie mit einem beschleunigten Laktatmembrantransport in die Muskelzellen, vermittelt über das Monocarboxyl-Transport-Protein, begründet werden. Die gesteigerte Plasmanoradrenalin-clearance kann Folge des verbesserten Blutflusses, der mit gesteigerter Sulfoconjugation der Katecholamine einhergeht, sein. Klinisch bedeutsam ist die 38% raschere Plasmanoradrenalin-clearance, da hier nach Belastungsende die Wirkkonzentration eines potentiell auslösenden Triggers für myokardiale Ischämien oder Herzrhythmusstörungen erheblich und alltagsrelevant reduziert wird.

Schlüsselwörter: Kardiale Rehabilitation, ambulant, Training, Halbwertszeit, Laktat, Noradrenalin

Abstract

Tegtbur U, Busse M, Machold H, Brinkmeier U. Norepinephrine and lactate catabolism during two successive exercise bouts before and after 6 months cardiac outpatient rehabilitation. *Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2001, 2(6): 106-113.*

Objective: An increased sympathetic drive may trigger myocardial hyperstimulation and arrhythmias. Intense exercise improves function and perfusion of the myocardium and the skeletal muscles. It also reduces neurohormonal output. The goal of our study was to examine the effects of a 6 months intense exercise therapy integrated in an ambulatory cardiac rehabilitation program on lactate and catecholamine output at rest, during and after exercise and the following catabolism.

Material and methods: 14 patients with coronary artery disease (58±5 years, 172±8 cm, 72±10 kg) performed exercise therapy 4.2±0.4 times per week, 30 min each. Before and after 6 months of rehabilitation two successive incremental tests on a cycle ergometer were performed. Epinephrine [E], norepinephrine [NE], blood lactate [Lac_B], and heart rate [HR] were measured at rest, during and 5 min after both tests. Half-life of plasma-NE and blood lactate from the blood were calculated with exponential decay during active recovery after maximal exercise.

Results: Exercise therapy increased endurance capacity for the same heart rate-blood pressure-product by 23±7%. In the successive incremental tests before and after rehabilitation maximum workload was significantly increased from 1.89±0.2 to 2.32±0.2 W per kg bodyweight (p<0.01). At submaximal intensity (80 W), Lac_B and HR were significantly reduced from 2.3±0.3 to 1.7±0.2 mmol/l and from 113±5 to 106±5 b/min (p<0.05). Half-life of blood lactate was reduced by 30% (T_{1/2}: T₀ 20.6±3.8 min, T₆ 14.3±2.2min, p<0.01). Resting values of NE (3.2±0.3 down to 2.6±0.3nmol/l) and submaximum values (4.8±0.6 down to 3.5±0.4nmol/l) were significantly reduced (p<0.05). Maximum values increased significantly from 11.8±1.8 to 15.8±8.6 nmol/l (p<0.05). Half-life of plasma-NE was accelerated from 7.2±1.5 to 4.5±0.4 min (p<0.05). After rehabilitation E and heart rate-pressure-product (RPP) were diminished at rest and submaximum values. Maximum values were higher after rehabilitation, whereas the half-life of E and the decrease of RPP were accelerated.

Conclusion: Intense exercise therapy in cardiac patients diminished significantly the half-life of blood lactate indicating higher oxidative capacity of peripheral muscles due to a shift to muscle fiber type I or/and to an accelerated lactate muscle membrane transport. The increased clearance of norepinephrine from the blood after exercise training could be due to a faster sulfoconjugation or pre- or postsynaptic uptake. For clinical implications the faster half-life resulted in lower RPP and could increase the tolerance against neurohormonal induced myocardial ischemia or arrhythmia.

Key words: Norepinephrine, lactate, exercise testing, training

Einleitung

Steigende Katecholamine im Blut, ausgelöst durch physische oder psychische Belastungen, können Herzrhythmusstörungen sowie myokardiale Ischämien über die Vasokonstriktion der Koronargefäße wie auch über die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels auslösen (10). Die Katecholamine wirken bei körperlicher Belastung auch direkt auf die periphere Muskulatur und steigern dort über eine höhere Rekrutierung motorischer Einheiten sowie über eine Aktivitätssteigerung der Muskelphosphorylase die Laktatbildung und -ausschüttung in das Blut (4). Laktat und Noradrenalin steigen im Blut bei stufenweise erhöhter Belastung parallel und exponentiell an.

Langfristige Anpassungen an Trainingsprogramme sind u.a. bei submaximaler Leistung eine verringerte Blutlaktatkonzentration sowie eine reduzierte endokrine und neuronale Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (9). Dagegen sind bei körperlicher Ausbelastung im Stufentest die Maximalwerte für Laktat wie auch für Noradrenalin bei Trainierten höher als bei Untrainierten.

Die absolute Blutlaktatkonzentration wird neben der Produktionsrate im wesentlichen durch die Laktatelimination aus dem Blut und die nachfolgende Laktatoxidation bestimmt (3). Bei Sportlern konnte gezeigt werden, daß ein 9-wöchiges Trainingsprogramm die intramuskuläre Laktatoxidation um 100% steigert (8). Da Blutlaktat und Plasmakatecholamine in enger Korrelation zueinander stehen, könnte als Trainingseffekt auch eine beschleunigte Plasmakatecholamin-clearance vermutet werden.

Für Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen wäre eine beschleunigte Elimination der Katecholamine aus dem Blut von hoher klinischer Bedeutung, da so Nor- und Adrenalin induzierte kardiale Ischämien und Herzrhythmusstörungen, die gehäuft direkt nach körperlicher Belastung auftreten, zeitlich verkürzt und in ihrer Gefährdung reduziert werden könnten.

Fragestellung der vorliegenden Arbeit war daher, ob ein intensives körperliches Trainingsprogramm bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen zu einer Beschleunigung des Laktat- und Katecholaminkatabolismus führen kann.

Methodik

An der Studie nahmen im Rahmen einer ambulanten kardialen Rehabilitation 14 Patienten teil.

Patientencharakteristika

11 Männer und 3 Frauen, Alter 58 ± 5 Jahre, Gewicht 72 ± 10 kg, Größe 172 ± 8 cm.

Diagnosen: KHK ohne Myokardinfarkt: n=5; Z.n. Myokardinfarkt n=8; Hypertonus n=6; Z.n. Bypass-Op: n=4; Z.n. nach PTCA n=4.

Medikation: ACE-Hemmer: n=6; β -Blocker=4; Calciumantagonisten n=3; Nitrate=1. Eine Änderung der Medikation während des Studienzeitraumes fand nicht statt.

Einschlusskriterien: Koronare Herzerkrankung mit Indikation zur Ergometrie entsprechend der ACC/AHA-Klassifikation I und IIa (1, 6). Schwer einstellbarer Hypertonus. Ausschlusskriterien nach ACC/AHA-Richtlinien: Akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, symptomatische, unkontrollierte Arrhythmien, schwere symptomatische Aortenstenose, symptomatische Herzinsuffizienz ab NYHA Stadium II, akute Lungenembolie oder Lungeninfarkt, akute Myokarditis oder Perikarditis oder akute Aortendissektion (1, 6). Weitere Ausschlusskriterien: Hypertrophe Cardiomyopathie, Tachy- oder Bradyarrhythmien; aufgrund der Beeinflussung des peripheren Muskelstoffwechsels wurden Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ausgeschlossen.

Untersuchungsablauf

Bei allen Patienten wurde 4 ± 0.8 Wochen (entspricht dem Ende der Rehabilitation Phase II) nach Beginn [T0] einer ambulanten kardialen Langzeitrehabilitation sowie nach 6 Monaten bzw. 26 ± 2.9 Wochen [T6] jeweils ein doppelter Stufentest auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Der Testzeitpunkt 4 Wochen nach Beginn der Rehabilitation und mindestens 6 Wochen nach Akutereignis soll sicherstellen, daß die Geweberegeneration die Testleistung nicht mehr beeinträchtigt, und daß sich die Patienten in 8 bis 12 Ergometertrainingseinheiten mit den Testbedingungen vertraut gemacht haben.

Der erste Teil des doppelten Stufentests entspricht einer üblichen kardialen Belastungsergometrie (die Steigerung der Leistung in 5, 10 oder 15 Minuten wurde so eingeteilt, um in 8 bis 12 Minuten die alters- und gewichtsbezogene Sollleistung zu erreichen, ggf. weitere Leistungssteigerung entsprechend bis zur symptomlimitierten Maximalleistung). Nach einer fünfminütigen aktiven Pause bei 20 Watt beginnt der zweite Teil des doppelten Stufentests bei 20 Watt mit einer Steigerung von 5, 10 oder 15 Watt/min in Abhängigkeit von der im 1. Teil erreichten Maximalleistung (bis unter 100 Watt 5 Watt/min, ab 100 Watt 10 Watt/min, ab 200 Watt 15 Watt/min). Die unterschiedliche Leistungssteigerung im zweiten Teil ist erforderlich, um in Hinsicht auf die jeweilige Maximalleistung eine in ungefähr gleichartige relative Leistungssteigerung zu erreichen (12, 13).

Die Meßgrößen waren Herzfrequenz [HF], Blutdruck [RR], Blutlaktatkonzentration [Lac_B], Adrenalin [A] und Noradrenalin [NA] im Plasma.

Die Belastungsuntersuchungen wurden auf einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (Ergoline 900, Bitz) mit automatischer Blutdruck-Messung nach Riva-Rocci durchgeführt. Die Tests vor und nach der Trainingsperiode wurden jeweils bei gleicher Drehzahl (Vorgabe 70 U/min) und gleicher Tageszeit durchgeführt. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich aus dem EKG abgeleitet.

Blutlaktatkonzentration und Laktathalbwertzeit

20 ml arterialisiertes Blut wurde dem hyperämisierten Ohrläppchen mit einer heparinisierten Kapillare entnommen, deproteinisiert und anschließend elektrochemisch bestimmt (Lactate-Analyser Ebio, Eppendorf Berlin). Lac_B wurde im 1. Teil des doppelten Stufentests alle drei Minuten, in der Pause alle zwei Minuten und im 2. Teil des Stufentests jede Minute bestimmt. Bei körperlicher Aktivität zwischen 30 bis 50% der Maximalleistung fällt die Blutlaktatkonzentration beschleunigt ab. Dieser Belastungsbereich entspricht der abfallenden Laktatkurve im 2. Teil des doppelten Tests (s. Abb. 1 a). Aus dem exponentiellen Laktatabfall im 2. Teil des doppelten Stufentests bis 10% vor dem Kurventiefpunkt wurde die Laktathalbwertzeit ($T_{1/2}$) berechnet.

Plasma-Katecholamine und Plasmahalbwertzeit

Arterialisiertes Blut wurde aus einer Armvene in ein 5-ml EGTA-Glutathion-Röhrchen entnommen und sofort auf Eis gelagert. Das Plasma wurde in einer Kühlzentrifuge bei 4°C separiert und anschließend bei 70° tiefgefroren. Die A und NA-Plasmakonzentration wurden mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion bestimmt. Blut zur Katecholaminbestimmung wurde in Ruhe, während der Stufentests alle 3 min und sofort bei Abbruch sowie nach 5 Pausenminuten entnommen. Die Halbwertzeit von A und NA wurde durch den exponentiellen Abfall nach Belastungsabbruch des ersten Stufentests berechnet ($T_{1/2}$).

Trainingsprogramm in der Ambulanten Rehabilitation

In der Langzeitphase der ambulanten Rehabilitation (2. bis 6. Monat) wurden die Patienten 4.2 ± 0.4 mal in der Woche jeweils über 30 Minuten bei 70-90 % der individuellen maximalen Herzfrequenz trainiert. Die Belastungseinheiten umfaßten je zur Hälfte Dauer- oder Intervallbelastungen auf dem Fahrradergometer bzw. Dauerbelastungen auf dem Rudergometer, Stepper bzw. Laufband. Jede Trainingsbelastung wurde mit einer EKG-Funk-Telemetrie überwacht. Die Belastungsintensitäten wurden während der Einheiten dem jeweils aktuellen Zustand des Patienten angepaßt.

Statistik: Die Werte werden als Einzel- oder Mittelwerte (\pm SE) angegeben; die Signifikanz der Unterschiede zwischen T0 und T6 wurde mit einem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet ($p < 0.05$ galt als signifikant*, $p < 0.01$ als hochsignifikant**).

Ergebnisse

Trainingsdaten

Abb. 1 zeigt die Entwicklung der Ergometerausdauerleistung und die entsprechend gemittelten Herzfrequenz- und Blutdruckverläufe aller Patienten über die 6 Trainingsmonate. Die Patienten absolvierten 4.2 ± 0.4 Trainingseinheiten über jeweils 30 min pro Woche. Die Trainingsleistung stieg von 63 ± 5 auf 103 ± 9 Watt an, wobei die entsprechenden Werte für Herzfrequenz (von 108 ± 4 auf 128 ± 3 S/min) sowie Blutdruck von $(144/84 (\pm 6/7))$ auf $155/86 (\pm 7/2)$ mmHg anstiegen. Die mittlere Dauerleistung auf dem Fahrradergometer für ein identisches Herzfrequenz-Blutdruck_{sys}-Produkt (Indikator für den myokardialen Sauerstoffverbrauch unter Belastung) stieg von $0,0042 \pm 0,0004$ auf $0,0050 \pm 0,0003$ W/(S/min x mmHg) oder entsprechend um 23 ± 7 % an.

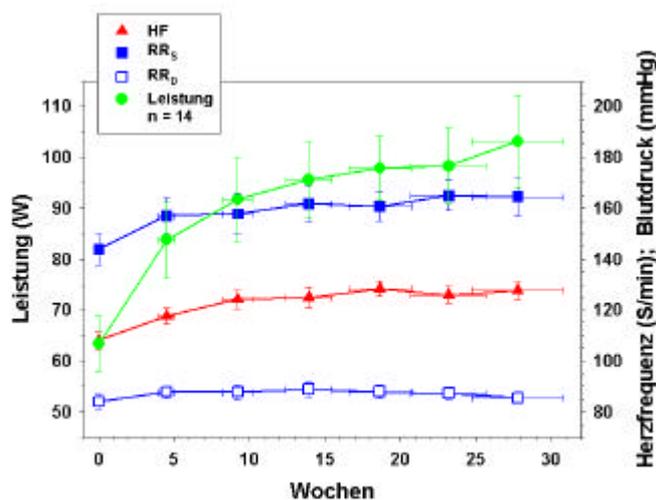
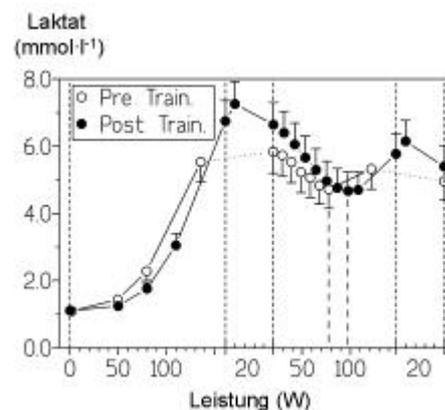


Abb. 1: Entwicklung der Ergometerausdauerleistung und die entsprechend gemittelten Herzfrequenz- und Blutdruckverläufe aller Patienten über die 6 Trainingsmonate.

Doppelte Stufentests

Alle Stufentests wurden wegen muskulärer oder allgemeiner Erschöpfung beendet. Kein Stufentest mußte wegen kardialer Symptome vor dem Eintreten subjektiver Ausbelastung abgebrochen werden. Die Maximalleistung war nach 6 Monaten signifikant um 1.89 ± 0.2 auf 2.32 ± 0.2 W pro kg KG angestiegen ($p < 0.01$). In Abb. 2 a-d sind die Kinetiken von Noradrenalin, Laktat, Herzfrequenz und Blutdruck im doppelten Stufentest vor und nach der Trainingsperiode dargestellt. Bei submaximalen Werten (80 Watt) waren Laktat (2.3 ± 0.3 auf 1.7 ± 0.2 mmol/l) und Herzfrequenz (113 ± 5 auf 106 ± 5 S/min) signifikant reduziert (jeweils $p < 0.05$).

Abb. 2a (rechts): Mittelwerte \pm SE von Blutlaktat im doppelten Stufentest vor (offener Kreis) und nach 6 Monaten (geschlossener Kreis) Training bei 14 Patienten in der kardialen Rehabilitation. Der Tiefpunkt des Laktats im zweiten Stufentest entspricht dem Equilibrium zwischen dem Laktatinfux in das Blut und der -elimination aus dem Blut. Als Zeichen der verbesserten Ausdauerleistungsgrenze ist der Tiefpunkt nach der Trainingsphase (geschlossener Kreis) nach rechts verschoben bei 98 Watt.



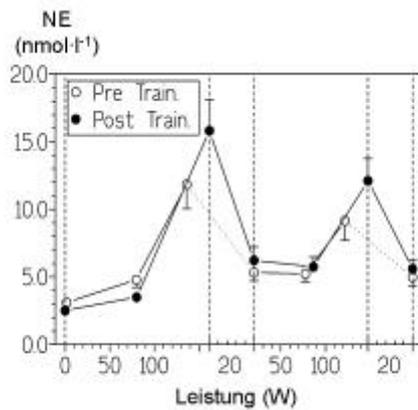


Abb. 2c (rechts): Mittelwerte \pm SE der Herzfrequenz im doppelten Stufentest vor (offener Kreis) und nach 6 Monaten (geschlossener Kreis) Training bei 14 Patienten in der kardialen Rehabilitation.

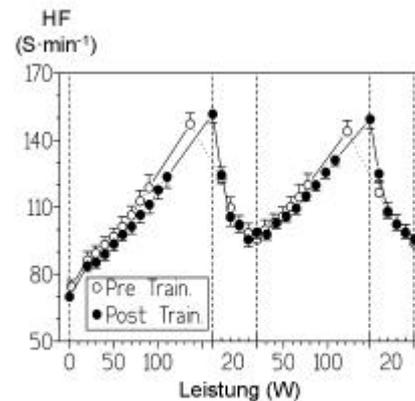


Abb. 2b (links): Mittelwerte \pm SE des Plasmanoradrenalins im doppelten Stufentest vor (offener Kreis) und nach 6 Monaten (geschlossener Kreis) Training bei 14 Patienten in der kardialen Rehabilitation.

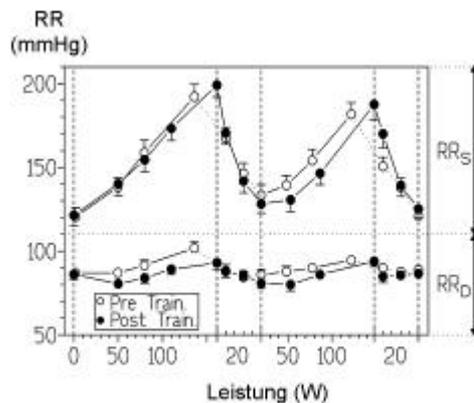


Abb. 2d (links): Mittelwerte \pm SE des systolischen und diastolischen Blutdruckverhaltens im doppelten Stufentest vor (offener Kreis) und nach 6 Monaten (geschlossener Kreis) Training bei 14 Patienten in der kardialen Rehabilitation.

Die Leistung am Tiefpunkt von Laktat im jeweils zweiten der doppelten Stufentests entspricht der „anaeroben Schwelle“ oder der Ausdauerleistungsgrenze (12, 13). Die Ausdauerleistungsgrenze erhöhte sich nach 6 Monaten von 89 ± 9 auf 104 ± 7 W und entsprach 66 ± 1 bzw. 64 ± 1 % der Maximalleistung.

Die Halbwertszeit von Blutlaktat nach belastungsinduzierter Azidose war nach 6 Monaten signifikant um 30% reduziert ($T_{1/2}$: T_0 20.6 ± 3.8 min, T_6 14.3 ± 2.2 min, $p<0.01$).

Die Werte von Plasma-Noradrenalin sowie die Halbwertszeit nach maximaler Ausbelastung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Plasma-Noradrenalin (NA) in Ruhe, bei identischer submaximaler Leistung, bei Ausbelastung sowie die NA-Halbwertszeit vor und nach 6 Monaten Training. * = $p<0.05$.

	Ruhe-NA (nmol/l)	NA bei 80 Watt (nmol/l)	NA maximal (nmol/l)	NA-Plasmaelimination $T_{1/2}$ (min)
T_0	3.2 ± 0.3	4.8 ± 0.6	11.8 ± 1.8	7.2 ± 1.5
T_6	$2.6\pm 0.3^*$	$3.5\pm 0.4^*$	$15.8\pm 8.6^*$	$4.5\pm 0.4^*$

Auch Adrenalin zeigt nach 6 Monaten Training tendenziell verringerte Plasmaruhekonzentrationen, niedrigere submaximale, höhere maximale Werte sowie eine beschleunigte Elimination aus dem Plasma nach Belastung (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 Plasma-Adrenalin (A) in Ruhe, bei identischer submaximaler Leistung sowie bei Ausbelastung vor und nach 6 Monaten Training. Die A-Halbwertszeit ist aufgeführt für n=12, da bei zwei Patienten nahezu kein belastungsbedingter A-Anstieg erfolgte und daher keine Halbwertszeit berechnet werden konnte. * = p<0.05.

	Ruhe-A (nmol/l)	A bei 80 Watt (nmol/l)	A maximal (nmol/l)	A-Plasmaelimination T _{1/2} (min)
T0	0.33±0.12	0.29±0.06	0.78±0.12	3.1±0.3
T6	0.23±0.03	0.27±0.04	1.27±0.30*	2.9±0.3

Das Blutdruck_{sys}-Herzfrequenz-Produkt (BHP) nach Belastung verhält sich entsprechend der Plasmakatecholamine (s. Tabelle 3): In Ruhe und bei submaximaler Belastung ist das BHP signifikant reduziert, nach Belastung ist der Abfall des BHP um 16±7% signifikant schneller als vor der Trainingsperiode.

Tabelle 3 Blutdruck_{sys}-Herzfrequenz-Produkt (BHP) in Ruhe, bei identischer submaximaler Leistung von 80 W und der BHP-Abfall in der 5 minütigen Pause bei 20 Watt vor und nach 6 Monaten Training. * = p<0.05.

	Ruhe - BHP (S/min x mmHg)	BHP bei 80 Watt (S/min x mmHg)	BHP maximal (S/min x mmHg)	Abfall des BHP nach maximaler Belastung (S/min x mmHg/5min)
T0	8956±472	17989±1258	28411±1585	15743±1206
T6	8484±535*	16638±1133*	30236±1369	17626±1080*

Diskussion

Die Hauptresultate der prospektiven Trainingsstudie mit Patienten in der Herz-Kreislauf-Rehabilitation sind, daß ein 6-monatiges Trainingsprogramm bei 55 bis 65% der Maximalleistung 1.) die Laktatelimination aus dem Blut um 31% beschleunigt, 2.) die Plasma-Noradrenalin-clearance um 38% beschleunigt, und 3.) die Plasma-Noradrenalin-konzentration in Ruhe um 19% vermindert.

Plasma-Katecholamine und Plasmathalbwertszeit

Die Aktivität der Katecholamine in Ruhe und bei Belastung wird durch mehrere Faktoren stimuliert. Afferente Informationen kardialer Mechanorezeptoren hemmen integrative Zentren im Hypothalamus und in der Medulla oblongata (2), die die neuroendokrine Aktivität regulieren. Bei herzinsuffizienten Patienten ist der kardiale sensorische Input vermindert und damit reflektorisch der Sympathikotonus erhöht (14). Die zentrale sympathische Aktivität stimuliert die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis 4:1. Dagegen sind Ruhe- und Belastungswerte von Noradrenalin im Plasma 6 bis 10 mal höher als die von Adrenalin (4). Die erhebliche Mehrausschüttung von Noradrenalin wird vermittelt über das zweite sympathische Neuron. Während der Belastung zeigte sich in der vorliegenden Studie eine enge Korrelation zwischen Laktat und Noradrenalin bzw. Adrenalin. Dies ist Folge der über eine Stimulation der beta2-adreno-Rezeptoren vermittelten Aktivierung der Glykogenolyse und Glykolyse. Der raschere Abbau der Kohlenhydrate führt entsprechend zur erhöhten Laktatproduktion (5). Das Plasmanoradrenalin aktiviert den beta1-adreno-Rezeptor im rechten Ventrikel und beschleunigt hier die Erregungsleitung. So resultiert einerseits die enge Korrelation zwischen HF und Noradrenalin, andererseits erklärt sich hiermit auch das arrhythmogene Potential des Noradrenalins (4).

Herzrhythmusstörungen treten gehäuft in der Erholungsphase nach körperlicher Ausbelastung auf. Daher ist es klinisch von hohem Interesse, ob der Noradrenalin-katabolismus nach Belastung durch ein körperliches Training beschleunigt werden kann. In der vorliegenden Studie führte ein 6-monatiges Trainingsprogramm zu einer Steigerung der Ausdauerleistung um 23% für eine gegebene Herzbelastung. Die Trainingseinheiten wurden 0-10% unterhalb der Ausdauerleistungsgrenze durchgeführt, um sicherzustellen, daß einerseits die Katecholamine im Training jeweils auf ein steady-state-Niveau ansteigen, andererseits aber ein stetiger Anstieg der Katecholamine, wie er oberhalb der Ausdauerleistungsgrenze auftritt und zur Erschöpfung führt, vermieden wird. Das Trainingsprogramm resultierte in einer um 38% gesteigerten Plasmanoradrenalin-clearance. Als Anpassung an das Trainingsprogramm kann dies Folge eines gesteigerten Blutflusses mit einer verbesserten Sulfoconjugation (11) sein. Klinisch bedeutsam ist die raschere Plasmanoradrenalin-clearance, da hier nach Belastungsende die Wirkkonzentration eines potentiell auslösenden Triggers für myokardiale Ischämien oder Herzrhythmusstörungen erheblich und alltagsrelevant reduziert wird (10). Von gleichfalls hoher klinischer Bedeutung ist die in der Trainingsstudie erreichte signifikante Reduktion der Ruhe- sowie der submaximalen Belastungskonzentration von

Noradrenalin, da erhöhtes Noradrenalin wesentlicher Faktor in der Entwicklung der Herzinsuffizienz ist (14). Daher ist die Verminderung der PlasmanoradrenalinKonzentration erklärtes Ziel von Trainingsprogrammen mit Herzinsuffizienten (7).

Im Gegensatz zu Ruhe- und zu gleicher submaximaler Belastung sind die Plasmakatecholamine bei maximaler Ausbelastung nach der Trainingsphase von 11.8 ± 1.8 auf 15.8 ± 8.6 nmol/l erhöht. Die absolute Leistung erhöhte sich von 136 ± 9 bei T0 auf 161 ± 10 bei T6 signifikant. Die höhere Leistung wird u.a. dadurch erreicht, daß mehr motorische Einheiten in die Kontraktion involviert werden und der Kohlenhydratabbau entsprechend beschleunigt werden muß. Dies geht einher mit einer höheren zentralen wie auch neuronalen Ausschüttung der Katecholamine.

Blutlaktatkonzentration und Laktathalbwertzeit

Die Blutlaktatkonzentration bei submaximaler Leistung ist nach der Trainingsphase reduziert als Folge der gesteigerten Sauerstoffausschöpfung und des verbesserten oxidativen Stoffwechsels der Muskulatur (4). Die Geschwindigkeit des Laktatefflux aus dem Blut nach maximaler Ausbelastung ist ein Kriterium für die Fähigkeit des gesamten Organismus, Laktat zu konsumieren via Glykoneogenese oder via Laktatoxidation. Die Laktatoxidation findet vorwiegend in den Muskelfasern Typ I statt, deren Anteil an der Gesamtmuskelmass nach Ausdauertraining erhöht ist (5). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Halbwertzeit des Blutlaktats während belastungsinduzierter Azidose nach der Trainingsphase um 30% verringert werden konnte. Ausdauertraining erhöht die muskuläre Kapazität für die Laktatoxidation und beschleunigt den Laktattransport via ansteigender Monocarboxylat-Transport-Proteine 1 (MCT1) und möglicher Isoformen (5). Intrazelluläre Messungen ergaben, daß ein 9-wöchiges Trainingsprogramm die Laktatoxidationsrate um 100% steigern konnte. Die Messung erfolgte bei Blutlaktatkonzentrationen um 6 mmol/l, wie sie auch im beschriebenen Patientenkollektiv nach dem jeweils ersten Stufentest vorlagen (8).

Zusammenfassend läßt sich sagen, das mehrmonatige Trainingsprogramme einerseits die muskuläre Laktatproduktion vermindern, andererseits die muskuläre Laktatoxidation beschleunigen, was zusammen zu der signifikanten Reduktion des Blutlaktats bei vergleichbar absoluten Belastungen führt.

Schlußfolgerungen:

Intensives und mehrmonatiges körperliches Training in der kardialen Rehabilitation reduziert signifikant die Plasma-Halbwertzeit von Laktat und Noradrenalin während belastungsinduzierter Azidose. Der beschleunigte Laktatefflux aus dem Blut kann als Trainingseffekt mit einer gesteigerten Laktatoxidation der Muskelzellen als Folge eines höheren Anteils von Muskelfasern Typ I sowie mit einem beschleunigten Laktatmembrantransport in die Muskelzellen, vermittelt über das Monocarboxyl-Transport-Protein, begründet werden. Die gesteigerte Plasmanoradrenalin-clearance kann Folge des verbesserten Blutflusses, der mit gesteigerter Sulfoconjugation der Katecholamine einhergeht, sein. Klinisch bedeutsam ist die 38% raschere Plasmanoradrenalin-clearance, da hier nach Belastungsende die Wirkkonzentration eines potentiell auslösenden Triggers für myokardiale Ischämien oder Herzrhythmusstörungen erheblich und alltagsrelevant reduziert wird.

Literatur

1. American College of Sports Medicine position stand (1994) Exercise for patients with coronary artery disease. Med Sci Sports Exerc 26: i-v
2. Braith RW, Plunkett MB, Mills RB (1998) Cardiac output responses during exercise in volume-expanded heart transplant recipients. Am J Cardiol 81: 1152-1156
3. Brooks GA (1991) Current concepts in lactate exchange. Med Sci Sports Exerc 23: 895-906
4. Brooks GA, Fahey TD, White TP, Baldwin KM (2000) Exercise Physiology. Human Bioenergetics and its Applications. Mountain View, CA: Nayfield Publishing Company pp. 55-92 and 458-475.
5. Gladden LB (2000) Muscle as a consumer of lactate. Med Sci Sports Exerc 32: 764-771
6. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG, Ritchie JL, Gibbons RJ, Chaitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ (1997) ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 30(1): 260-311
7. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G, (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure. Coll Cardiol 25: 1239 – 1249
8. Mac Rae HS, Dennis SC, Bosch AN, Noakes TD (1992) Effects of training on lactate production and removal during progressive exercise in humans. J Appl Physiol 72: 1649-1656
9. Mazzeo RS (1991) Catecholamine responses to acute and chronic exercise. Med Sci Sports Exerc 23: 839-845
10. Paterson DJ (1996) Antiarrhythmic mechanisms during exercise. J Appl Physiol 80: 1853-1862

11. Sothmann MS, Blaney J, Woulfe T, Donahue-Fuhrman S, Lefever K, Gustafson AB, Murthy VS (1990) Plasma free and sulfoconjugated catecholamines during sustained exercise. J Appl Physiol 68: 452-456
12. Tegtbur U, Busse MW, Braumann KM (1993) Estimation of an individual equilibrium between lactate production and catabolism during exercise. Med Sci Sports Exerc 25: 620-627
13. Tegtbur U, Busse MW, Meyer H, Schwoerer D, Storp D (1993) New exercise test estimates individual training intensities in patients with MI or CHD independent of symptom limitation or maximum power. Eur Heart J 14: S 374
14. Zucker IH, Wang W, Piquett RU, Liu JL, Patel KP (2001) The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. Ann N Y Acad Sci 940: 431-443

Korrespondenzadresse: Dr. med. Uwe Tegtbur
Sportmedizinisches Zentrum
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
e-mail: uwe.tegtbur@t-online.de
Fax: -49511 5328199; Tel.: -49511 5325499