

M. Weiß, A. Schmid, M. Baum, H. Liesen

Einfluß einer extensiven Belastung auf das Aminosäurespektrum und die Homocysteinplasmakonzentration

Influence of extensive endurance exercise on plasma amino acid profile and homocysteine

Sportmed. Institut der Universität-GH Paderborn (Leiter: Prof. Dr. H. Liesen)

Zusammenfassung

Über die Auswirkungen einer akuten extensiven Belastung auf Homocystein (Hcy) sowie auf die an dessen Metabolismus und am Kreatinstoffwechsel beteiligten Aminosäuren (AS) Methionin (Met), Serin (Ser), Glycin (Gly), Threonin (Thre) und Arginin (Arg) liegen noch keine Untersuchungen vor. Unter präventivmedizinischen Gesichtspunkten und der Fragestellung Maladaptation/Überlastung haben wir diese AS, Hcy und weitere Metabolite bei 13 mäßig ausdauertrainierten Sportstudenten vor, während und nach 1, 2, 6, und 24 Stunden eines pulsgesteuerten 2,5-stündigen Dauerlaufs im beginnenden Laktatanstiegsbereich untersucht. Hcy steigt nach dem Lauf bis zur 6. Stunde um 26% an, ebenso Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinkinase, während die Plasmakonzentrationen von Ser (ca. 16%), Gly (ca. 26%), Met (ca. 33%) und Thre (ca. 19%) bis zur 2. Stunde nach dem Lauf abnehmen. Offenbar kommt es zwischen der 75. und 150. Laufminute zur zunehmenden AS-Oxidation, zur Kreatin- und Purinstoffwechselaktivierung und in den ersten 2 Stunden der Regeneration zur Glukoneogenese aus AS. Verbrauch von glukoplastischen AS, insbesondere Ser und Met, wie auch reduzierte Verfügbarkeit von Gly stören das Met-Hcy-Glutathion-System. Damit steigt nicht nur Hcy für einen längeren Zeitraum an, sondern es können auch negative Konsequenzen

mit schlecht kompensierbarem oxidativen Streß erwartet werden. Weitere Probleme von Maladaptation und Überlastung lassen sich mit reduzierter Verfügbarkeit des generellen Methylgruppendonators S-Adenosyl-Met erklären, der für die Synthese von Kreatin, Adrenalin, Cholin, DNA-Basen, Carnitin und Phosphatidylcholin benötigt wird. Weiterführende Untersuchungen zur Frage der Substitution von AS, Folsäure und B-Vitaminen aus präventiver Sicht und zur Vermeidung von Überlastungsreaktionen können sich an diesem Modell orientieren.

Schlüsselwörter: Homocystein, Aminosäuren, extensive Ausdauerbelastung, Überbelastung, Maladaptationssymptome

Summary

The influence of endurance exercise on homocysteine (Hcy) and those amino acids (AA) involved in the Hcy- and the creatine metabolism like methionine (met), serine (ser), glycine (gly), threonine (thre), and arginine (arg) has not yet been studied. From the view of preventive aspects and questions concerning maladaptation/overreaching we measured those AA, Hcy and further metabolic parameters before, during, and after a 2,5 hours lasting run which was paced by heart fre-

quency at an intensity of beginning blood lactate elevation and 1, 2, 6 and 24 hours thereafter. Hcy increased after the run up to 6 hours by 26%. Increased levels up to 6 hours of recovery were found too for creatinine, urea, uric acid and CK. Decreased levels up to 2 hours after the run were found of ser (ca. 16%), gly (ca. 26%), met (ca. 33%) and thre (ca. 19%). Evidence is given for increased AA-oxidation within the second half of the run and for activation of creatine synthesis and purine metabolism. Thereby reduced availability of AA especially of ser disturbs the met-Hcy-glutathion system and Hcy increases while more met is demethylated with respect to creatine synthesis. If Hcy increases one can speculate that the further transsulfuration to cystein and glutathion is decelerated, perhaps by lack of ser and gly. This may lead to reduced antioxidative capacity and enhanced oxidative stress effects. Further problems may occur with reduced methionine availability, since S-adenosyl-methionine is the general methyl donor i.e. for synthesis of creatine, epinephrine, DNA-base, carnitine, choline, acetylcholine, phosphatidylcholine and thereby important in regenerative processes after heavy and extensive exercise. Further investigations concerning substitution of AA, folate, and B-vitamins should be made according to this model.

Key words: Homocysteine, amino acids, overstrain, extensive endurance exercise, signs of maladaptation

Einleitung

Durch das Symptomenbild der Homocysteinurie, die durch unterschiedliche genetische Enzymdefekte - 7 sind beschrieben - hervorgerufen wird (26), ist schon lange bekannt, daß eine Hyperhomocysteinämie vergesellschaftet ist mit kardio-vasculären und thromboembolischen Komplikationen. Auch wenn kein homozygoter genetischer Defekt vorliegt, und damit nicht das gesamte Erscheinungsbild - dislozierte Augenlinsen, geistige Retardierung/Entwicklungsstörung des ZNS, Kollagendefekte, Osteoporose, thromboembolische und/oder atherosklerotische Komplikationen - treten doch juvenile ob-

literative, meist bis zum 30. Lebensjahr tödliche arterielle Gefäßverschlüsse auf (5). Inzwischen weiß man, daß auch milde Hyperhomocysteinämien nicht genetischen Ursprungs, sondern bedingt durch Mangelversorgung mit Folat und/oder den Vitaminen B12 und B6, Alter, Nikotinabusus etc. ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Insulte und anderweitige Thromboembolien sind (6, 7, 10). Die Mechanismen der gefäßschädigenden Wirkungen von Homocystein (Hcy) sind vielfältig und werden hauptsächlich mit radikalbildenden Eigenschaften in Zusammenhang gebracht (Übersicht bei 15, 22). Ebenso wird in der Literatur eine Zerstörung des Gefäßdilators und Proliferationshemmers NO (30) sowie eine Aktivierung der proliferationsfördernden Kinase in der Gefäßwand (21) beschrieben.

Sport - insbesondere in Ausdauerform betrieben - gilt dagegen als risikomin-

trainierten gefunden, deren Werte sich auch nicht durch ein dreimonatiges Ausdauertraining verändern ließen (15), bzw. nur mit gleichzeitiger Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12 (12). In ersterer Mitteilung wird allerdings nicht auf die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede der Gruppen eingegangen.

Aufgrund bekannter Stoffwechselwege sind Hcy und Belastungsstoffwechsel a.) über die Kreatinsynthese und b.) über den möglichen Verbrauch glukoplastischer Aminosäuren (AS) zur Energiegewinnung miteinander verbunden (siehe Abb. 1). Daher sind bei körperlicher Belastung, zumindest theoretisch, Hcy-Veränderungen im Plasma nicht auszuschließen.

Die Untersuchung des AS-Profiles unter sportmedizinischen Gesichtspunkten hat in den letzten Jahren zunehmend Interesse gefunden im Zusammenhang mit Ermüdung und Übertraining (13, 23) sowie mit immunologischen Problemen von Hochleistungs-

kurzfristigen enzymatischen Aktivierungen (16, 18).

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, Plasma-Konzentrationsveränderungen der an der Kreatin-Synthese beteiligten AS Threonin (Thre), Glycin (Gly), Arginin (Arg) und Methionin (Met) sowie der am Methionin-Homocystein-Glutathion-Mechanismus beteiligten Aminosäuren Serin (Ser) und Glycin (Gly) (siehe Abb. 1) bei einem 2,5-stündigen Dauerlauf zu erfassen. Damit wollten wir einen Beitrag zu folgenden Fragestellungen liefern:

- steht Plasma-Hcy in Zusammenhang mit dem Belastungsstoffwechsel?
- läßt das Verhalten der untersuchten AS Rückschlüsse auf die Belastungstoleranz zu?
- wird Plasma-Hcy im Sinne einer präventiven Senkung durch lange Ausdauerbelastungen beeinflusst?

Probanden und Methoden

An der Studie nahmen 13 anamnestisch und klinisch gesunde Sportstudenten ($26,4 \pm 2,4$ Jahre, $78,3 \pm 11,2$ kg, 182 ± 8 cm), die über die Abläufe und Ziele aufgeklärt wurden, mit schriftlichem Einverständnis freiwillig an der Untersuchung teil. Ein Feldstufentest (400m Tartanbahn, 1200m je Stufe, beginnend bei 2,5 m/s + 0,5m/s, bis die Geschwindigkeit nicht mehr gesteigert werden konnte) diente der Ermittlung der Ausdauerleistungsfähigkeit (v 4mmol/l-Laktat: $4,01 \pm 0,33$ m/s) und als Vorgabe für die extensive Laufbelastung. Diese bestand aus einem Dauerlauf von 2,5 Std. in einem fast flachen Gelände, Untergrund ca. zu 1/4 Asphalt, der Rest verfestigter Naturboden (Trimpfad). Als Intensitätsvorgabe dienten die Pulswerte - kontrolliert mit Polar Pulstester - im Bereich der ansteigenden Laktat-Leistungskurve des Feldstufentests (1,5 - 2,2mmol/l). Die übliche Ernährung wurde nicht beeinflusst. 2 Tage vor dem Test wurde sportliche Belastung vermieden. Am Untersuchungstag wurde ein leichtes proteinarmes Frühstück (8-9 Uhr) ohne Koffein erlaubt, während des Laufes (10 - 12.30 Uhr) nur Mineralwasser (Nürnberg-Quelle) ad libitum, nach dem Lauf wieder freigewählte übliche Ernährung.

Armvenerblutentnahmen erfolgten direkt vor dem Lauf, nach 75 und 150 min

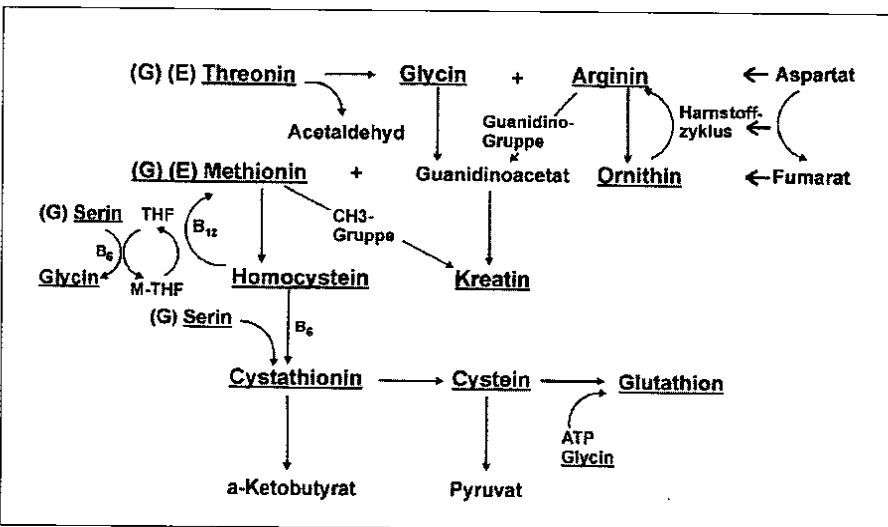


Abb. 1: Vereinfachtes Stoffwechselschema der Kreatin-Synthese und des Methionin-Homocystein-Glutathion-Systems. ((G) = glukoplastische, (E) = essentielle Aminosäure, THF = Tetrahydro-folsäure, M-THF = Methyl-THF. Die Kopplung von ATP an Methionin zu S-Adenosyl-Methionin als generellen Methylendonator ist ausgelassen. Ersichtlich ist, daß die Verstoffwechslung von Homocystein abhängig ist von der Verfügbarkeit von Serin und Vitaminen (Folsäure, B12, B6), und daß Homocystein möglicherweise ein wichtiges Intermediärprodukt bei der Synthese der bedeutsamen antioxidativen Systeme Cystein/Cystin und Glutathion/GSSG darstellt.

dernd für KHK und arteriosklerotische Komplikationen. Nygard et al. (24) fanden eine inverse Korrelation zwischen Plasma-Hcy und körperlicher Aktivität. Ansonsten gibt es derzeit kaum Untersuchungen zu der Frage, ob und wie Akutbelastung oder Training diesen Risikofaktor beeinflussen. Zwar wurden bei Leistungssportlern niedrigere Werte im Vergleich zu Un-

sportlern (1, 27). Seit den Arbeiten von Felig und Wahren (11) und Lemon und Nagle (20) wurde klar, daß AS viel stärker in den Energiestoffwechsel eingebunden sind, und daß sich das Plasma-AS-Profil unter Belastung in Abhängigkeit von Art und Intensität erheblich verändert, u.a. durch Verbrauch glukoplastischer AS, insbesondere Leucin (Übersichten bei 14,17), zum Teil mit

Laufzeit und während der Erholphase (1, 2, 4, 6, und 24 Std. nach Laufende). Die Proben wurden sofort im Eisbad gekühlt, kühlzentrifugiert und bei -20°C bis zur Bestimmung gelagert.

Meßparameter und Methoden

Laktat, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und CK: klinisch-chemische Routi-

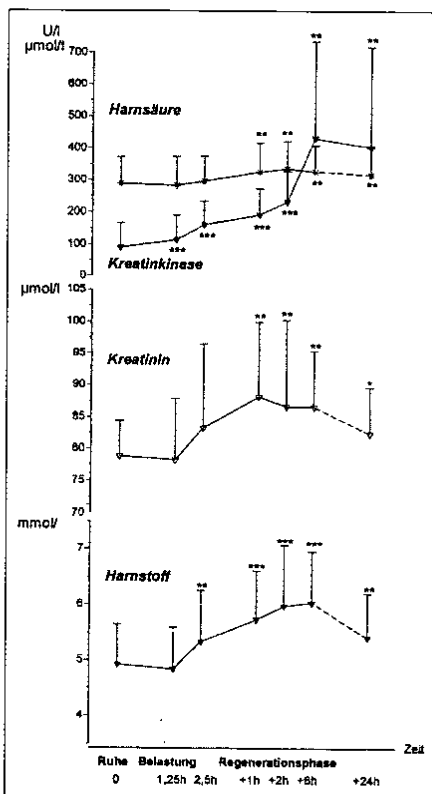


Abb. 2: Verhalten von Gesamt-CK und Stoffwechselmetaboliten im Plasma vor, während und nach einem pulsgesteuerten 2,5-Std-Lauf im Bereich des beginnenden Laktatanstiegs. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$ signifikant gegenüber dem Ruhewert vor dem Lauf unter Berücksichtigung der Plasmavolumenverschiebungen

nemethoden halb-automatisch (EPOS-Analyzer Eppendorf), Reagenziensätze: Boehringer Mannheim (Laktat für die Sportmedizin, Harnsäure) und Merck (Kreatinin, Harnstoff, CK).

Homocystein: HPLC mit Fluoreszenzdetektion nach Vorsäulenderivatisierung mit SBD-F wie von *Vester und Rasmussen* beschrieben (31), modifiziert von *Große Scharmann* (15).

Aminosäuren: HPLC mit Fluoreszenzdetektion nach Vorsäulenderivatisierung mit OPA (31) wie von *Schwefer* beschrieben (28).

Kreatin: Enzymatischer UV-Test modifiziert nach (29).

Zur Berücksichtigung der Plasmavolumenverschiebungen wurden die Meßwerte nach der Formel von *Dill und Costill* korrigiert. Für sämtliche Parameter lag Normalverteilung vor. Deshalb erfolgt die Darstellung des zentralen Trends mit Mittelwert und Standardabweichung sowie Varianzanalyse mit Meßwiederholung und Student's-*t*-Test. Korrelationen wurden mit dem Produktmoment Korrelationskoeffizienten nach Pearson getestet.

Ergebnisse

Keiner der Probanden hatte Mühe, die gesamte Zeit durchzulaufen. Die Pulsvorgaben ($157 \pm 10/\text{min}$) konnten gut eingehalten werden, die Blutlaktatwerte lagen am Ende erwartungsgemäß niedriger als aus dem Stufentest abgeleitet bei $1,3 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$ (Ruhe $1,1 \pm 0,2$, Stufentestvorgaben $1,5 - 2,2 \text{ mmol/l}$). Die gravierendsten Veränderungen der Aminosäuren (AS) und der Stoffwechselmetabolite fanden sich nicht am Ende des Laufes sondern in der Erholphase zwischen 1 und 6 Std. Bis zur Halbzeit des Laufes stiegen lediglich CK (Abb.2) und Serin (Ser) (Abb.4) an, bis zum Laufende hin dann auch Harnstoff (Abb.1). Die CK-Werte erreichten 6 Std. nach dem Lauf mit $433 \pm 303 \text{ U/l}$ das Maximum und Kreatinin nach 1-6 Std. mit 88 ± 12 , 87 ± 14 und $87 \pm 9 \text{ (mol/l)}$ (Abb.2). Harnstoff stieg stetig an bis zur 6. Std. um 22,5% (Ruhe $4,9 \pm 0,7$, Laufende $5,3 \pm 0,9$, 1 Std. $5,7 \pm 0,9$, 2 Std. $6,0 \pm 1,1$, 6 Std. $6,0 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$) und Harnsäure bis zur 2. Std. um 17% (Ruhe 289 ± 83 , 1. Std. 327 ± 90 , 2. Std. $338 \pm 85 \text{ µmol/l}$). Sämtliche genannten Parameter waren 24 Stunden nach dem Lauf noch nicht auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. Kreatin (nicht abgebildet) stieg interessanterweise bereits während des Laufes an und blieb 2 Stunden nach dem Lauf sign. erhöht.

Die Plasma-Hcy-Spiegel (Abb.3; Ruhe $9,3 \pm 2 \text{ µmol/l}$) zeigten während des Laufes ansteigende Tendenz (auf $10,2 \pm 2,3 \text{ µmol/l}$, $p = 0,06$) und waren 1 Std. nach Laufende sign. ($10,1 \pm 2,2 \text{ µmol/l}$, $p = 0,03$) und 6 Std. danach hochsign. ($11,8 \pm 2,2 \text{ µmol/l}$, $p < 0,001$) erhöht bis zum Folgetag der Laufbelastung ($10,1 \pm$

$1,8 \text{ µmol/l}$, $p = 0,04$). Bei den in die Kreatinsynthese und in den Hcy-Metabolismus involvierten AS (Abb. 3 und 4) waren lediglich bei Arginin (Arg) keine sign. Veränderungen festzustellen, die Konzentrationen der übrigen fielen kontinuierlich bis 2 Std. nach Laufende quantitativ bedeutsam gegenüber dem Ausgangswert ab: Methionin (Met) um ca. 1/3 (von $23,9 \pm 3,3$ auf $16,0 \pm 3,8 \text{ µmol/l}$), Threonin (Thre) um ca. 1/5 (von $84,5 \pm 18,1$ auf $68,8 \pm 8,9 \text{ µmol/l}$), Glycin (Gly) um ca. 1/4 (von $93,9 \pm 12,8$ auf $69,7 \pm 10,6 \text{ µmol/l}$) und Serin (Ser) um ca. 1/6 (von $79,9 \pm 12,3$ nach einem vorübergehenden signifikanten Anstieg (nach $86,7 \pm 15$ auf $66,6 \pm 14,1 \text{ µmol/l}$). 24 Std. nach Belastungsende war Hcy noch sign. gegenüber dem Ausgangswert erhöht, die übrigen Werte zeigten keine sign. Veränderung zum Vorstartwert, wenngleich dieser bei Gly noch um ca. 8% unterschritten wurde. Die Summe aller glukoplastischen AS nahm bis zur 2. Std. der Erholungsphase um 20% ab, die der verzweigkettigen AS fiel um 16% und

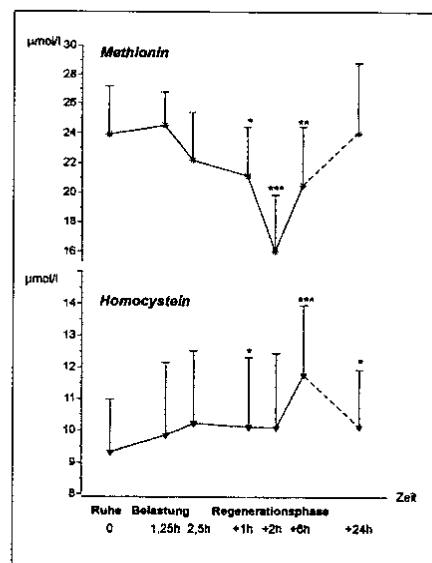


Abb. 3: Plasmakonzentrationen von Methionin und Homocystein vor, während und nach einem pulsgesteuerten 2,5-Std-Lauf im Bereich des beginnenden Laktatanstiegs. Weitere Erklärungen s. Abb. 2

die der essentiellen AS um 17,5% ab. Die strenge Parallelität der Konzentrationen von Ser und Gly (Abb.4) wie auch Met (Abb.3) scheint nicht zufällig. Ser und Gly waren zu allen Meßzeitpunkten miteinander sign. korreliert, auch Ser und Met. Kein Meßparameter korrelierte jedoch mit Hcy.

Diskussion

Bei der Interpretation von AS-Konzentrationen bleibt die begrenzte Aussagekraft von Bestimmungen im Plasma häufig unberücksichtigt. Plasmakonzentrationen spiegeln keine Stoffwechselvorgänge im Gewebe wider, und das Plasma-AS-Spek-

trum gibt nur ausschnittsweise Einblick in den Gesamt-AS-Pool. Weiterhin wird die AS-Konzentration im Plasma von vielen endogenen und exogenen Faktoren (sportspezifische, anthropometrische, metabolische, hormonelle, immunologische, nutritive) beeinflusst.

Die Muskulatur gibt außer Alanin, Glutamin und Glutamat keine natürlichen AS frei (Übersichten bei 14, 17, 20), nur im Falle von Protein-Degradation noch Tyrosin und Phenylalanin (4). Sie ist fast ausschließlich Konsument und kann unter Umständen größere Mengen an AS zur Energiegewinnung heranziehen, als bis vor Jahren noch angenommen wurde. Dementsprechend finden sich bei unterschiedlichen Belastungen auch erhebliche Verschiebungen im Plasma-AS-Profil (u.a. 3, 9, 23, 25, 35), die zum Teil in Zusammenhang mit zentraler Ermüdung (3, 23), mit dem Überlastsyndrom (3, 25, 32) und mit der Immundevidenz von Leistungssportlern (1, 25) gebracht werden.

Über die Beeinflussung der Plasma-Hcy-Konzentration durch körperliche Belastung oder Training liegen außer von *Nygaard et al.* (24) bislang keine Untersuchungen vor. Es ist lediglich der senkende Effekt von Folsäuregaben oder Folsäure-B-Vitamin-Kombinationen bekannt (7, 22). Aus präventivmedizinischer Sicht wäre eine Erniedrigung des Hcy-Spiegels wünschenswert. Diesen konnten wir jedoch weder mit dem vorliegenden Ergebnis noch in einigen bislang nicht publizierten Akutbelastungen bzw. bei Reha-Training von Koronarpatienten noch in einer Trainingsstudie bei Freizeitsportlern (15) nachweisen. Bei letzteren ergab sich lediglich eine Hcy-Senkung mit gleichzeitiger Supplementierung mit einem Folsäure-B-Vitamin-Präparat (12). Eine Erklärung für die sogar über einen längeren Zeitraum ansteigenden Hcy-Spiegel sehen wir in der absinkenden Verfügbarkeit von Ser und Gly. Wie Abb. 1 verdeutlicht, wird Ser sowohl im Met- Hcy- Zyklus zur Remethylierung von Hcy zu Met benötigt – über Tetrahydrofolsäure/ Methyltetrahydrofolsäure, abhängig von den Vitaminen B6 und B12 – wie auch zum Abbau von Hcy durch Vitamin B6- abhängige Transsulfurierung zu Cystathionin, Cystein und weiter unter Gly- Verbrauch zu Glutathion. Während die Plasma-Hcy-Konzentration einen ansteigenden Verlauf zeigt, fallen Gly und Ser zunehmend ab (vergl. Abb. 3 und Abb. 4). Die zeitliche Verzögerung des Hcy-Anstiegs ist mit einem unterschiedlichen Stoffwechsel in den einzelnen Geweben erklärbar. Der deutlichste Hcy-Anstieg

liegt zum Zeitpunkt wieder zunehmender Ser-, Gly- und Met-Verfügbarkeit. Die passager reduzierte Verfügbarkeit dieser AS kann auf vermehrten Umsatz in verschiedenen Stoffwechselwegen zurückgeführt werden. Auch die ansteigenden Werte von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure sind Indikatoren für eine vermehrte Aktivierung des Kreatin-, Purin- und AS- Stickstoff-Stoffwechsels.

In der frühen Erholphase bis zur beginnenden Resorption der zugeführten Nahrung scheint dann die Glukoneogenese stark aktiviert, die bis zu 45% zum hepatischen Glukoseoutput beitragen kann (11, 14). Hohe Raten an Leucin- Oxidation sind experimentell nachgewiesen (Übersichten 11, 17, 20). Im vorliegenden Laufexperiment sind nicht nur o.g. AS sondern es ist auch die Gesamtsumme aller glukoplastischen AS abgefallen, sogar Thre, das infolge Muskelkatabolie freigesetzt sein kann (2, 8). Abfallende Plasmaspiegel vieler AS, auch von Thre, können durch eine Kohlenhydratzufuhr verhindert werden (2). Andernfalls sind abfallende Werte von Met, Ser und Gly in der Literatur bestätigt (2, 8, 19). In einer eigenen Untersuchung haben Probanden, die bei einem Stufentest abfallende Werte von Ser und glukoplastischen AS aufwiesen, eine rasche Trainingssteigerung schlecht toleriert, und viele Probanden zeigten im Laufe der Trainingssteigerung abnehmende Gly-Spiegel (33).

Die vorliegende Untersuchung liefert weitere Ansätze zur Diskussion der Ursachen verminderter Toleranz extensiver Belastung bei wenig adaptierten Sportlern. Bei reduzierter Serin-Verfügbarkeit können Hcy-Anstiege gedeutet werden als „Stau“ in der Synthese der wichtigen Redoxsysteme Cystein/Cystin und Glutathion/GSSH. Dies kann zu einer reduzierten Toleranz gegenüber oxidativem Streß und damit vermehrter Membranschädigung führen. Der Lauf in vorliegender Studie erfolgte überwiegend auf „lauffreundlichem“ Untergrund ohne wesentliches Gefälle, also bei minimierter mechanischer Belastung. Dennoch stiegen die CK-Werte als Ausdruck von Muskelmembranläsionen relativ stark an, möglicherweise eben infolge eingeschränkter Kapazität antioxidativer Systeme. Aber Glutathion hat nicht nur antioxidative Funktionen, sondern spielt auch im Immunsystem eine be-

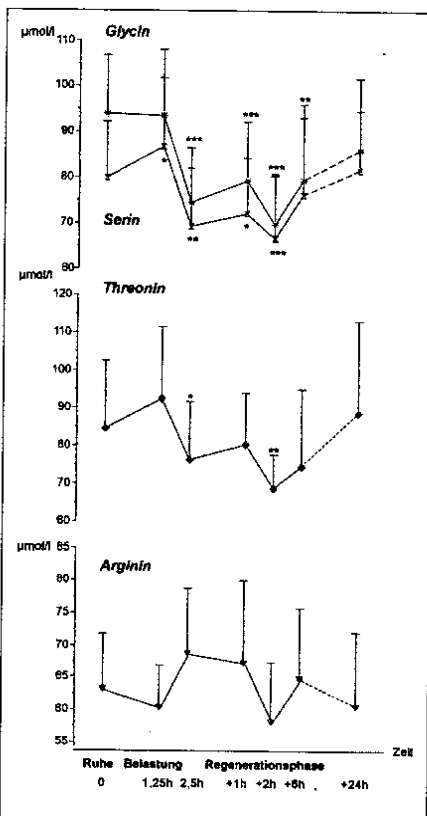


Abb. 4: Plasmakonzentrationen der natürlichen Aminosäuren Serin, Glycin, Threonin und Arginin vor, während und nach einem pulsgesteuerten 2,5-Std-Lauf im Bereich des beginnenden Laktatanstiegs. (weitere Erklärungen s. Abb.2)

trum gibt nur ausschnittsweise Einblick in den Gesamt-AS-Pool. Weiterhin wird die AS-Konzentration im Plasma von vielen endogenen und exogenen Faktoren (sportspezifische, anthropometrische, metabolische, hormonelle, immunologische, nutritive) beeinflusst.

Gravierende quantitative Veränderungen, wie sie im vorliegenden Laufexperiment nachweisbar waren, lassen dennoch Rückschlüsse über Verschiebungen im Verhältnis von Aufnahme und Abgabe bzw. Produktion und Elimination zu, die im engen Zusammenhang mit den bekannten Stoffwechselwegen interpretiert werden können, wenn auch in beschränktem Umfang, da Uptake, Synthese und Metabolisierung von den hier untersuchten AS und

deutsame Rolle, so daß die Glutamin-The-se der Arbeitsgruppe von *Newsholme* (1, 25) um weitere Faktoren erweitert werden kann.

Die reduzierte Verfügbarkeit von Met im Plasma kann sowohl mit vermehrter Oxidation (Verbrauch bei der Glukoneogenese) als auch mit einem aktivierten Kreatinstoffwechsel bei Belastung erklärt werden. Weiterhin ist die Rückmetabolisierung von Hcy zu Met infolge Ser-Mangels reduziert. Aus diesem biochemischen Zusammenhang können sich zahlreiche weitere sportmedizinische Probleme ergeben.

Die Synthese folgender Biomoleküle könnte durch die verringerte Verfügbarkeit des Methylgruppendonators S-Adenosyl-Methionin gestört sein. Die funktionelle Bedeutung der aufgeführten Biomoleküle bzw. mögliche Symptome bei reduzierter Kapazität sind in Klammern angegeben:

- Kreatin (über Stunden anhaltende Muskelschwäche nach extensiver mechanisch wenig beanspruchender Belastung);
- Adrenalin (reduzierte sympathische Aktivierbarkeit, bestimmte Übertrainingsformen);
- Thymin (DNA Base, reparative Vorgänge);
- Carnitin (β -Oxidation, Energiestoffwechsel-Minderleistung);
- Cholin/Acetylcholin (Neurotransmission/zentrale Ermüdung; motorische Endplatte/Muskelerregung, lokale Ermüdung);
- Phosphatidylcholin (Membranreparatur);
- Methyl-Schwefelgruppen vieler Co-Enzyme (Stoffwechselleistung).

Weiterhin ist Met ein wichtiger Initiator der während der Belastung supprimierten und in Katabolie umgewandelten Proteinsynthese (17), und Gly ist unverzichtbar bei der Purin-Nukleotidsynthese.

Proteine und Nucleotide werden zweifellos bei derartigen Belastungen degradiert. Mangelnde Verfügbarkeit dieser AS führt damit ganz allgemein zur Verzögerung der Reparatur und Regeneration.

Die vorliegende Studie bestätigt Befunde von aktiviertem AS-Stoffwechsel (9, 11, 16, 18, 20, 35) und abfallenden Plasmaspiegeln glukoplastischer essentieller und semiessentieller AS (2, 8, 16, 19, 33) mit wichtigen Teilfunktionen für die Leistungs-

fähigkeit und Gesunderhaltung (1, 8, 19, 23, 25). Insbesondere wird das Met-Hcy-System gestört. Wir führen dies auf die mangelnde Verfügbarkeit von Ser zurück.

Auch wenn durch eine derartige Belastungsform einige Parameter des Fettstoffwechsels präventiv günstig beeinflusst werden können, so scheint dies für die Plasma-Hcy-Werte nicht zuzutreffen. In weiteren Untersuchungen muß überprüft werden, ob diesem kurzfristig über 24h angestiegenen Hcy-Wert eine pathophysiologische Relevanz zukommt.

Aus der physiologischen Bedeutung des S-Adenosyl-Methionin-Homocystein-Glutathion- Systems lassen sich Ansätze zur Erklärung von Maladaptation an lange Belastung und zur Pathogenese des Überbelastungssyndroms und dessen Symptomen ableiten. Weiterführende Untersuchungen zur Frage der Substitution von Antioxidantien, Folsäure und B-Vitaminen sowie Aminosäuren bei langanhaltender körperlicher Belastung können sich an diesem Modell orientieren.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Untersuchung eine stark verminderte Verfügbarkeit metabolisch bedeutsamer AS aus dem Plasma. Zahlreiche Überlastungssymptome können in pathogenetischem Zusammenhang mit der verminderten Plasmaverfügbarkeit dieser AS stehen. Aus präventivmedizinischer Sicht sollten daher wenig ausdauertrainierte Personen derartig extensive Belastungen meiden.

Literatur

- 1) *Baigrie, R., E. Blomstrand, S. Brooks, R. Budgett, P.C. Calder, Y. Koutedakis, E.A. Newsholme, M. Parry-Billings, S. Pilling, C. Williams*: Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med.Sci. Sports Exerc.* 24, (1992), 1353-1358.
- 2) *Bazarre, T.L., S.D. Murdock, S.M. Wu, D.G. Herr, I.P. Snider*: Plasma amino acid responses of trained athletes to two successive exhaustion trials with and without interim carbohydrate feeding. *J.Am.Coll. Nutr.* 11,5 (1992), 501-511.
- 3) *Blomstrand, E., F. Celsing, E.A. Newsholme*: Changes in plasma concentration of aromatic branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiol. Scand.* 133 (1988), 115-121.
- 4) *Blomstrand, E., E.A. Newsholme*: Effect of branched-chain amino acid supplementation on the exercise induced changes in aromatic amino acid concentration in human muscle. *Acta Physiol. Scand.* 146 (1992), 293-298.
- 5) *Boers, G.H.J. et al*: Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N.Engl.J.Med.* 313 (1985), 709.
- 6) *Boushey, C.J., S.A.A. Beresford, G.S. Omenn, A. Motulsky*: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274 (1995), 1049-1057
- 7) *Brattström, L., B. Israelsson, B. Norrving, D. Bergqvist, J. Törne, B. Hultberg, A. Hamfeld*: Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive disease. *Atherosclerosis* 81 (1990), 51-60.
- 8) *Brodan, V., E. Kuhn, J. Pechar, D. Tomkova*: Changes of free amino acids in plasma of healthy subjects induced by physical exercise. *Eur.J.Appl. Physiol.* 35,9 (1976), 69-77.
- 9) *Brooks, G.A.*: Amino acid and protein metabolism during exercise during and recovery. *Med.Sci. Sports Exerc.* 19 (1987), 150-156.
- 10) *Clarke, R., L. Daly, K. Robinson, E. Naughten, S. Cahalane, B. Fowler, I. Graham*: Hyperhomocysteinemia: on independent risk factor for vascular disease. *N.Engl.J.Med.* 324 (1991), 1149-1155.
- 11) *Felig, P., J. Wahren*: Amino acid metabolism in exercising man. *J.Clin.Invest.* 50 (1971), 2703-2714.
- 12) *Finke, S.*: Homocystein, atherosklerotische Prozesse und Sport. Diplomarbeit Sportwissenschaft, Universität-GH Paderborn 1997.
- 13) *Foster, C., M. Lehmann*: Overtraining Syndrome. In: *Guten, G.N. (ed): Running Injuries.* Saunders Philadelphia 1997, pp 173-188.
- 14) *Graham, T.E., L.P. Turcotte, B. Kiens, E.A. Richter*: Effect of endurance training on ammonia and amino acid metabolism in humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29 (1997), 646-653.
- 15) *Große Scharmann, H., H. Liesen, M. Weiß*: Homocysteinplasmaspiegel bei Schnellkraft trainierenden Leistungssportlern und dosiertem Ausdauertraining von Breitensportlern. *Dtsch.Z.Sportmed.* 46, Sonderheft (1995), 494-498.
- 16) *Henriksson, J.*: Effect of exercise on amino acid concentration in skeletal muscle and plasma. *J.Exp.Biol.* 160 (1991), 149-165.
- 17) *Hood, D.A., R.L. Terjung*: Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Sports Med.* 9 (1990), 23-35.
- 18) *Jensen-Waern, M., A.R. Pösö*: Does a single bout of exercise cause adaptation of amino acid metabolism in pig? *Res.Vet.Sci.* 53 (1992), 331-337.
- 19) *Ji, L.L., R.H. Miller, J.F. Nagle, H.A. Lardy, F.W. Stratman*: Amino acid metabolism during exercise in trained rats: the potential role of carnitine in the metabolic fate of branched-chain amino acids. *Metabolism* 36,8 (1987), 748-752
- 20) *Lemon, P.W.R., F.J. Nagle*: Effects of exercise on protein and amino acid metabolism. *Med.Sci. Sports Exerc.* 13 (1981), 141-149.
- 21) *Lubec, B., O. Labudova, H. Hoeger, A. Muehl, S. Fang-Kircher, M. Marx, W. Mosgoeller, J. Gialamas*: Homocysteine increase cyclin-dependent kinase in aortic rat tissue. *Amino Acids* 13(1) (1997), 51-52.
- 22) *Mock, B., B. Weltermann, R. Prinz-Langenohl, H. W. Höpp, K. Pietrzik*: Stellenwert des Homocysteins im Präventionskonzept der koronaren Herzkrankheit. *HerzKreislauf* 29 (1997), 213-218.

- 23) *Newsholme, E.A., E. Blomstrand, B. Ekblom:* Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *Brit. Med. Bul.* 3 (1992), 477-495.
- 24) *Nygaard, O., S.E. Vollset, H. Refsum, I. Stensvold, A. Tverdal, J.E. Nordrehaug, M. Ueland, B. Kvale:* Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine study. *JAMA* 274 (1995), 1526-1533.
- 25) *Parry-Billings, M., R. Budgett, Y. Koutedakis, E. Blomstrand, S. Brooks, C. Williams, P.C. Calder, S. Pilling, R. Baigrie, E.A. Newsholme:* Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24 (1992), 1353-1358.
- 26) *Rosenberg, E.L.:* Genetisch bedingte Störungen des Aminosäurestoffwechsels und der Aminosäurespeicherung. In: *Harrisons Innere Medizin* 2, 13. Auflage Deutsche Ausgabe. Mc Graw-Hill 1995, S. 2471-2473.
- 27) *Rowbottom, D.G., D. Keast, C. Goodman, A.R. Morton:* The hematological, biochemical and immunological profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *Eur. J. Appl. Physiol.* 70 (1995), 502-509.
- 28) *Schwefer, H., M. Weiß, H. Liesen:* Methodik der Plasmaamino säurenbestimmung und Einsatzmöglichkeiten in der sportmedizinischen Trainingssteuerung. In: *Jeschke, D., R. Lorenz/Hrsg: Sportartspezifische Leistungsdiagnostik - Energetische Aspekte. Sportmedizinisches Symposium München 1996, BISP, Sport und Buch Strauß, 1998, 335-342.*
- 29) *Tanzer, M.C., C. Gilvärg:* Creatine and creatine kinase measurement. *J. Biol. Chem.* 234 (1959), 3201-3204.
- 30) *Upchurch, G.R. Jr, G.N. Welch, A.J. Fabian, J.E. Freedman, J.C. Johnson, J.F. Keaney Jr, J. Loscalzo:* Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.* 272 (27) (1997), 17012-17017.
- 31) *Vester, B., K. Rassmusen:* High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 29 (1991), 549-554.
- 32) *Wagenmakers, A.J.M.:* Role of amino acids in mechanisms of fatigue. *Med. Sports Sci.* 34 (1992), 69-86.
- 33) *Weiß, M., J. Henning, H. Schwefer, H. Liesen:* Belastungsinduzierte Veränderungen der Plasmaamino säuren als Prädiktor für drohende Überbelastung. In: *Jeschke, D., R. Lorenz/Hrsg: Sportartspezifische Leistungsdiagnostik - Energetische Aspekte. Sportmedizinisches Symposium München 1996, BISP, Sport und Buch Strauß, 1998, 335-342.*
- 34) *Weiß, M., A. Schmid, J. Hennig, H. Liesen:* Changes of the plasma amino acids profile during acute exhaustive exercise of short and long duration and significance for tolerance of training loads. *Amino Acids* 13 (1997), 72.
- 35) *Lehmann M., M. Huonker, F. Dimeo, N. Heinz, U. Gastmann, N. Treis, J.M. Steinacker, J. Keul, R. Kajewski, D. Häussinger:* Serum amino acid concentration in nine athletes before and after the 1993 Colmar Ultra Triathlon. *Int J Sports Med* 16 (1995), 155-159

Für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Michael Weiß,
Universität GH Paderborn,
Sportmedizinisches Institut,
Warburgerstr. 100,
33098 Paderborn

Buchbesprechungen

N.A.M. Estes, D.N. Salem, P.J. Wang (Hrsg.)
Sudden Cardiac Death In the Athlete.
 Futura Publishing Comp. Ammonk, NY, 1998,
 US Dollar 89.- ISBN 0-87993-691-6

Mitunter liegen aktuelle Themen in der Luft. Offensichtlich haben die Berichte über kardiale Zwischenfälle im Sport zu Monographien zum Thema Herz und Sport angeregt. Dieses Buch von *Estes* ist ein umfangreiches, aber auch aktuelles Werk über alles Aspekte des Sportherzens und des plötzlichen Zwischenfalles und Todes im Sport. Im Vordergrund stehen Ursachen und Vorbeugemaßnahmen des plötzlichen Herztodes bei Sporttreibenden. Alle wichtigen Aspekte von Kardiomyopathien über Marfansyndrom bis hin zu seltenen Anomalien werden dargestellt. Alle diagnostischen Verfahren der Kardiologie werden erläutert, vom EKG über Spätpotential-EKG bis hin zur Myokardbiopsie. Sehr ausführlich, aber dennoch lezenswert und beeindruckend, sind die Kapitel über Rhythmusstörungen im Sport, wobei auf die etwas unterschiedlichen Ergebnisse in USA und Europa (Region Venetien) ebenfalls eingegangen wird. Besonders hervorzuheben sind ferner die Abschnitte über medikamentöse kardiale Schädigungen im Sport und die molekularbiologischen Grundlagen kardialer Erkrankungen im Sport. Juristische und organisatorische Fra-

gen runden dieses Buch ab. Alle Beiträge stammen von renommierten Kardiologen.

Ein Nachteil dieses 600 Seiten starken Buches ist, daß in den einzelnen Kapiteln verschiedene Aspekte wiederholt aufgeführt werden, wie z..B. Ursachen und Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes. Hier hätten die Herausgeber stärker ordnend eingreifen müssen. Auch Tabellen und Abbildungen sind sehr unterschiedlich gestaltet und erschweren das Lesen. Dies aber sind nur kleinere Einwände zu einem sonst vorzüglichen Buch zum Thema. Das Buch ist aktuell, umfassend und sehr informativ, es kann jedem Kardiologen und Sportmediziner empfohlen werden.

Aber, da bleibt noch die Frage offen nach dem vergleichbaren Buch von *R.A. Williams* zum ähnlichen Thema (Dtsch.Z.Sportmed. Heft). Es fällt schwer das ein oder andere Buch zu bevorzugen. Das „Estes“-Buch ist eher von und für Kardiologen geschrieben, „R.A. Williams“-Buch mehr von sportmedizinisch interessierten Kardiologen (oder von kardiologisch versierten Sportärzten). Die Aufmachung spricht mehr für das *Williams*-Buch, Umfang und Inhalt eher für das *Estes*-Buch. Bibliotheken sollten beides haben, in jedem Fall sind beide Bücher ihren Preis wert.

H. Löllgen, Remscheid

N. Wülker, M Schulze:
Fachlexikon Orthopädie. Fuß.
 Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg/
 Lech - 1998. 264 Seiten, geb., DM 128,- ISBN
 3-609-51080-3

Probleme mit den Füßen spielen in der Orthopädie, Traumatologie und Sportmedizin eine zunehmend größere Rolle. Dieses spiegelt sich in der Sportmedizin nicht zuletzt an den rasanten Entwicklungen im Sportschuhsektor wider. Entsprechend hat sich auch in der Orthopädie dieser Bereich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Die für dieses Thema renommierten Autoren haben hierzu in dankenswerter Weise ein sehr aktuelles Lexikon vorgelegt, welches auch Begriffe aus der Orthopädiotechnik und Mechanik beinhaltet sowie auf die modernen Operationsverfahren, z. B. Chevron Osteotomie und auch die Bedeutung des Sportschuhs eingetht. Das vorliegende Werk wird entsprechend als aktuell wichtiges „Werkzeug“ für die praktische Arbeit des Sportmediziners, aber auch Orthopäden gehalten, um sich und die Sportler aktuell und umfassend informieren zu können.

H. Mellerowicz, Berlin