

J.A. Dempsey¹, A.W. Sheel¹, P.A. Derchak¹, C.A. Harms²

Mögliche Einschränkungen der sportlichen Belastbarkeit durch das Atmungssystem

Two types of pulmonary system limitations to exercise

¹ University of Wisconsin – Madison, Department of preventive Medicine, The John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Madison, WI

² Kansas State University, Department of Kinesiology, Manhattan, KS

Zusammenfassung

In der Sportmedizin existierte lange Zeit die Auffassung, dass die Lunge „überkonstruiert“ und ihre Kapazität größer ist als der Bedarf an pulmonalem O₂-Transport bei gesunden, aktiven Menschen. Dagegen ist bei einigen hochtrainierten und selbst bei einzelnen weniger trainierten Personen die Diffusionsfläche der Lunge, der Atemwege und/oder der Brustwandmuskulatur „unterdimensioniert“ im Verhältnis zu dem Bedarf an maximalem O₂-Transport. Zwei spezifische pulmonale Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit werden dargestellt:

1) Belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie in Folge einer übergroßen alveolo-arteriellen O₂-Differenz, nicht ausreichender Hyperventilation und metabolischer Azidose; und 2) sehr hohe Belastung der Atemmuskulatur, so dass ein Sympathikus-vermittelter Reflex zu einer Umverteilung des Blutflusses weg von der Atemmuskulatur führt. Dieser kurze Überblick beschreibt die Charakteristika der beiden vorgestellten pulmonalen Einschränkungen und ihre Folgen für die maximale O₂-Aufnahme und die körperliche Leistungsfähigkeit.

Schlüsselwörter: Belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie, exzessive Belastung der Atemmuskulatur, Verteilung des Blutflusses, maximale Sauerstoffaufnahme, körperliche Leistungsfähigkeit

Einleitung

In der Sportmedizin wird allgemein angenommen, dass der maximale Sauerstoffverbrauch (VO₂max) größtenteils durch die systemische O₂-Transportkapazität bestimmt wird, d.h. durch das Produkt aus Herzminutenvolumen (Q) und arteriellem O₂-Gehalt (CaO₂), zumindest bei gesunden Erwachsenen mit einer VO₂max zwischen 35 und 85 ml·kg⁻¹·min⁻¹ (51-53). Unterstützung für diese Annahme ergibt sich aus Befunden, die eine hohe positive Korrelation zwischen dem Produkt aus CaO₂, Qmax und VO₂max zeigen. Experimentelle Hinweise beim Tier und beim Menschen zeigen auch, dass sich die VO₂max entsprechend dem CaO₂ verändert (durch Veränderungen der O₂-Konzentration der Inspirationsluft (FIO₂) oder der Hb-Konzentration, oder entsprechend der Veränderungen von Qmax z.B. durch eine Veränderung des zirkulierenden Blutvolumens oder durch Perikardektomie).

Summary

It is commonly held that the capacity of the normal lung is over-built and exceeds the demand for pulmonary O₂ transport in the healthy, exercising human. However, in some highly fit and even in some not so fit individuals the lung's diffusion surface, airways, and/or chestwall musculature are underbuilt relative to the demand for maximal O₂ transport. Two specific pulmonary limitations to exercise performance are proposed: 1) exercise-induced arterial hypoxemia secondary to excessive widening of the alveolar to arterial O₂ difference, inadequate hyperventilation and metabolic acidosis; and 2) excessive respiratory muscle work which effectively steals blood flow from locomotor muscles via a sympathetically mediated reflex. In this brief review we describe the characteristics of each of the proposed pulmonary limitations and their consequences to maximal O₂ uptake and exercise performance.

Keywords: Exercise-induced arterial hypoxemia, excessive respiratory muscle work, blood flow distribution, maximal oxygen uptake, exercise performance

Von den beiden Komponenten des systemischen O₂-Transports wird übereinstimmend angenommen, dass primär das maximale Schlagvolumen (und dabei Q) den „limitierenden Faktor“ der O₂-Zufuhr bei gesunden Personen darstellt (51). Die Aufrechterhaltung von CaO₂ wird für unproblematisch gehalten, weil Lunge und Atemmuskulatur im Hinblick auf den maximalen metabolischen Gastransportbedarf für „überdimensioniert“ gehalten werden. So stellen eine große Diffusionsfläche der Lunge und eine kurze alveolär-kapilläre Diffusionsstrecke, somit eine gleichermaßen „überkonstruierte“ Atemmuskulatur und hohe Atemwegsdurchmesser (mit resultierender großer Ventilationskapazität) sicher, dass bei VO₂max: a) die alveolo-arterielle O₂-Differenz (AaDO₂) sich nur auf das 2 bis 3fache der Ruhewerte vergrößert, so dass die Sauerstoffdiffusionsrate über die alveolär-kapillare Membran nicht stark kompromittiert ist; und b) dass die bei hoher Belastung beobachtete alveoläre Hyperventilation ausreicht, um den alveolären PO₂ ausreichend zu

erhöhen und die vergrößerte AaDO₂ zu kompensieren, so dass der arterielle O₂-Partialdruck (PaO₂) und die Hämoglobin-Sättigung (SaO₂) fast bei Ruhewerten liegen.

Andererseits verdichten sich die Hinweise, dass ein gesundes Atmungssystem vielleicht nicht so „überkonstruiert“ für höhere Belastungsstufen ist, weil sich die Diffusionsfläche der Lunge, Atemwege und vielleicht sogar die Atemmuskulatur nicht im gleichen Maße an das Training anpassen, wie andere Glieder in der O₂-Transportkette (10). Das Ergebnis ist, dass das für diese Bedingungen relativ „unterkonstruierte“ Atmungssystem beim gesunden Menschen erheblich zur Limitierung der Leistungsfähigkeit beitragen kann, und dies auf der Basis von zwei Mechanismen, die im Folgenden diskutiert werden:

1. Belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie (EIAH)
2. Überlastung der Atemmuskulatur (ERMW).

Belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie (EIAH)

Charakteristika der EIAH

Eine arterielle O₂-Entsättigung von 3-15% des Ruhewerts wurde bei maximaler oder nahezu maximalen Belastungsintensitäten beobachtet. EIAH wurde am häufigsten bei trainierten jungen Männern diagnostiziert und kommt bei inaktiven Männern nicht vor; die Beziehung zwischen VO₂max und Schweregrad der EIAH ist jedoch nicht eng. Neueste Studien an kleineren Gruppen von trainierten Frauen (23) und älteren trainierten Erwachsenen (47) zeigen, dass die Häufigkeit von EIAH in diesen Gruppen höher ist und dass EIAH

Tabelle 1: Belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie bei Frauen (Daten aus Ref. 23).

	Keine Hypoxämie (n=7) VO ₂ max = 47 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (Bereich = 31-55)	Hypoxämie (n=15) VO ₂ max = 61 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (Bereich = 43-70)
Bei VO ₂ max		
SaO ₂ (%)	95	90 (97-91)
PaO ₂ (mmHg)	93	73
AaDO ₂ (mmHg)	25	41
PaCO ₂ (mmHg)	31	35
Bei submaxVO ₂	47 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	47 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
PaO ₂ (mmHg)	93	78
AaDO ₂ (mmHg)	25	33
PaCO ₂ (mmHg)	31	39

in diesen Populationen schon auf submaximalen Belastungsstufen vorkommen kann. Andere Studien zeigen jedoch, dass diese Gruppen wahrscheinlich nicht anfälliger für EIAH sind als junge Männer, obwohl EIAH grundsätzlich auch bei Personen mit niedriger VO₂max vorkommt (31,67). Die wahre Häufigkeit von EIAH und die Anfälligkeit verschiedener Untergruppen der Bevölkerung bleiben unklar.

Es wird zumeist angenommen, dass EIAH nur bei schwerer oder maximaler Belastung vorkommt; daher wird unzureichend beachtet, dass viele Personen, bei denen ein EIAH vorkommt, eine Abnahme des PaO₂ (wegen der erweiterten AaDO₂ und der Minderventilation) bereits bei submaximaler

Belastung im Steady-State zeigen (12, 23, 50). Es sind zwei Arten von EIAH, die bei steady-state Belastungen mittlerer Intensität vorkommen. Erstens – was selbst bei inaktiven Menschen nicht ungewöhnlich ist – eine passagere Hypoventilation mit begleitender Hypoxämie während einer Belastung mittlerer Intensität. Diese wird später bei höherer Belastung durch zunehmende Hyperventilation korrigiert, so dass AaDO₂ nicht anormal erweitert ist (13). Zweitens wird EIAH bei besser trainierten Personen während submaximaler Belastung von einer relativen Hypoventilation und einer erweiterten AaDO₂ begleitet; diese Veränderungen gegenüber Ruhebedingungen verschlechtern sich bei noch höherer Belastungsintensität, wobei PaO₂ und SaO₂ weiter abfallen (12, 23, 50) (s. Tab. 1). Bei EIAH fällt der PaO₂ in den ersten 30-60 Sekunden nach Belastungsbeginn und bleibt während langanhaltender, schwerer Belastung wegen einer anhaltenden Erweiterung der AaDO₂ niedrig (12, 57, 67). Bei Säugtieren mit einer erheblich größeren VO₂max als Menschen – z. B. Ratte, Pony, Hund, Antilope und Fuchs – findet sich eine EIAH ohne signifikanten Abfall des PaO₂ während der Belastung, obwohl das Vollblut-Pferd eine ausgeprägte EIAH selbst bei submaximaler Belastung zeigt.

Ursachen der EIAH.

Der PaO₂ fällt unter den Ruhewert in Folge einer erweiterten AaDO₂ und/oder unzureichender Zunahme des alveolären PO₂. Die Entsättigung des HbO₂ wird weiter verstärkt durch eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, die durch die metabolische Azidose und die erhöhte Temperatur bei Belastung entsteht. Eine übermäßig erweiterte AaDO₂ während Belastung ist der konsistente Anteil der EIAH. Die Hyperventilation bei schwerer Belastung ist ein Hauptkompensationsmechanismus – nicht nur, um den Grad der metabolischen Azidose zu minimieren, sondern auch um eine arterielle Hypoxämie zu verhindern. Wenn diese kompensatorische Hyperventilation unzureichend ist gegenüber der erweiterten AaDO₂, trägt sie zur EIAH bei.

Die exakten Ursachen der zur EIAH führenden Mechanismen sind unbekannt, aber einige wichtige Ansätze werden derzeit diskutiert (detaillierter Überblick in 14). Wahrscheinlich trägt ein belastungsinduziertes Ventilations-Perfusions Missverhältnis zur erweiterten AaDO₂ bei – besonders beim EIAH während submaximalen Belastungen (12, 23, 50, 63). Mindestens ein Teil einer solchen VA/Q-Inhomogenität könnte auf der Freisetzung von Inflammationsvermittlern in der Lunge und deren Wirkung auf die kleinen Luftwege und/oder Arteriolen an der Lungenperipherie, d.h. die sogenannte „stille Zone“ der Lunge (48), beruhen. Bei maximaler Belastung besteht möglicherweise eine Diffusionseinschränkung und vielleicht sogar ein „Stress-Versagen“ der alveolärkapillären Schnittfläche, aber ihr Nachweis ist beim Menschen unter Belastung nur indirekt möglich (14, 49). Bei einem kapillar-transmuralem Druck von 40 mmHg wurden ultrastrukturelle Veränderungen in der Kaninchen-Lunge beobachtet (62). Beim Menschen können die Werte des mittleren pulmonalen Arteriendrucks und des kapillären Verschlussdrucks 40 bzw. 27 mmHg erreichen (49, 63). Leider

gibt es wenige akkurate Messungen dieser Drucke bei Sportlern mit hohem $\dot{V}O_{2\max}$ und EIAH, ebensowenig wie solche der extravaskulären pulmonalen Flüssigkeitsmenge, so dass Stress-Versagen bisher als eine unbestätigte Erklärung der EIAH gilt.

Beim Laufen oder Radfahren ist die Einschränkung der hyperventilatorischen Antwort teilweise mechanisch, sie ist abhängig von einer expiratorischen Flusseinschränkung (32, 39) und teilweise von der Ansprechbarkeit des Atemzentrums (25, 32). Die Fragen der zentralen ventilatorischen Kontrolle sind nicht geklärt, da keine verlässliche, sensitive Messmethode der zentralen respiratorischen Motorneuro-

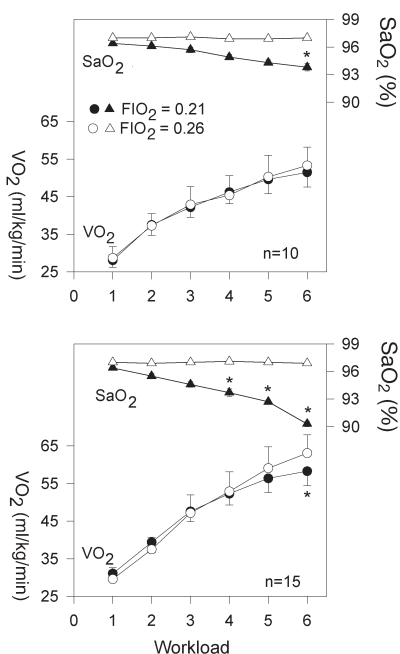


Abbildung 1: Mittlere $\dot{V}O_2$ und SaO_2 vs. Arbeitsrate während eines Stufentests zu $\dot{V}O_{2\max}$ bei FIO_2 bei 0,21 vs. 0,26 [Daten aus Ref. (24); n=25 junge gesunde Frauen. Oben: 10 Frauen mit $SaO_2 > 93\%$ bei $\dot{V}O_{2\max}$. Die Umkehr einer leichten O_2 -Entsättigung hatte keinen messbaren Effekt auf $\dot{V}O_2$ bei irgendeiner Stufe noch auf die Koeffizient des $\dot{V}O_2$:Arbeitsrate-Verhältnis. Unten: 15 Frauen mit $SaO_2 < 92\%$ bei $\dot{V}O_{2\max}$. Es zeigt sich, dass bei submaximaler Arbeit, das Verhindern von O_2 -Entsättigung keinen Effekt auf $\dot{V}O_2$ hat, aber $\dot{V}O_2$ war signifikant erhöht bei der Ausbelastung. Die Laufbandgeschwindigkeit blieb konstant (6, 8 oder 10 mph) während des Tests, und die Neigung wurde um 2% alle 2,5 Minuten erhöht. * = signifikante Veränderung zu den FIO_2 -Bedingungen bei gleicher Leistung, $P < 0,05$.

$\dot{V}O_{2\max}$ hatten, als Fahrer die ein 1:2-Verhältnis wählten. Es ist daher wahrscheinlich, dass eine mechanische Einschränkung der ventilatorischen Antwort durch eine solche Koppelung entstehen kann.

Folgen von EIAH für $\dot{V}O_{2\max}$ und sportliche Leistungsfähigkeit

Diese Frage wurde bisher nur begrenzt untersucht, indem über ein zusätzliches O_2 -Angebot EIAH gerade verhindert wurde (24, 46). Umfassende Daten von 25 Läuferinnen (s.

nenaktivität während maximaler Belastung möglich ist. In Sportarten wie Rudern, Kajakfahren oder Schwimmen ist die Ventilation mit dem Bewegungsablauf gekoppelt (40, 54, 59). Es ist noch nicht geklärt, ob das daraus entstehende zyklische Ventilationschema eine Einschränkung der gesamten ventilatorischen Antwort darstellt und damit auch EIAH bewirken kann. McKenzie *et al.* (40) haben gezeigt, dass sehr leistungsfähige Elite-Kajakfahrer, die unbeabsichtigt ein Atmungsfrequenz /Schlag Verhältnis von 1:1 wählten, konsistent niedrigere SaO_2 -Werte bei

Abb. 1 und 2) zeigen eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der $\dot{V}O_{2\max}$ ($FIO_2 = 0,26$ vs. 0,21) und dem Grad der arteriellen Entsättigung mit einem FIO_2 von 0,21 (nach 24). Obwohl die O_2 -Entsättigung während der submaximalen Belastung begann, wurde die $\dot{V}O_2$ nicht betroffen, da eine adäquate Reserve vorhanden war, so dass eine Kompensation des SO_2 -Abfalls über eine Erweiterung der arteriovenösen O_2 ($a-vO_2$)-Differenz oder eine Zunahme von Q stattfinden konnte. Die nachteiligen Wirkungen der EIAH sind am eindeutigsten in Form eines erhöhten anaeroben Beitrags zur Energiegewinnung, da die Fähigkeit zur respiratorischen Kompensation bei schwerer oder maximaler Belastung reduziert war.

Personen, die die stärkste Entsättigung unter normoxischen Bedingungen entwickelten, zeigten die größte Verbesserung der $\dot{V}O_{2\max}$, sobald EIAH verhindert wurde. Nach der angegebenen Regression war die mittlere $\dot{V}O_{2\max}$ -Verbesserung ca. 2% Zunahme pro 1% Abnahme in SaO_2 , beginnend bei 3% Entsättigung unter dem Ruhewert. So könnte statistisch gesehen eine physiologisch signifikante SO_2 -Schwelle für EIAH als eine 3%ige Entsättigung unter dem Ruhewert definiert werden, da konsistente Effekte auf die $\dot{V}O_{2\max}$ erst ab dieser Größenordnung auszumachen waren. Ob eine SO_2 -Schwelle generalisierbar ist, muss an einer größeren Anzahl von Personen untersucht werden.

Die meisten Entsättigungsgrade, die bei trainierten Männern, Frauen und älteren Personen gesehen werden, sind mäßig und führen zu einer Abnahme der $\dot{V}O_{2\max}$ von weniger als 10% (12, 23, 47). Ein kleinerer, aber noch signifikanter Anteil der Leistungssportler erfährt eine höhere O_2 -Entsättigung bei maximaler Belastung, und die nachteilige Wirkung auf die $\dot{V}O_{2\max}$ liegt bei 8-15% (24). Diese Entsättigungseffekte sind ähnlich jenen, die normalerweise in mäßigen Höhenlagen von 2500 bis 3000 m von normalen untrainierten Personen erreicht werden (11, 37). Auch eine mäßige Anämie oder ein moderater Blutvolumenverlust bewirken ähnliche Veränderungen (16, 17). Wir würden erwar-

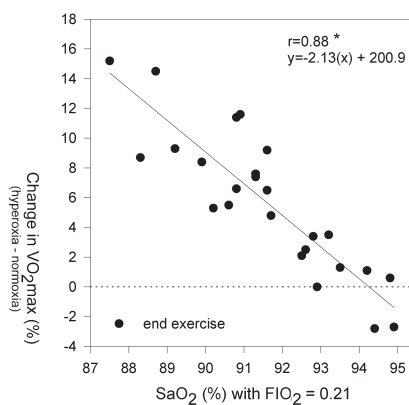


Abbildung 2: Verhältnis zwischen der Änderung der $\dot{V}O_{2\max}$ in Prozent (FIO_2 0,26 vs. 0,21) zur SaO_2 , während Normoxie bei Belastungsende [Daten aus Ref. (24); n = 25 junge gesunde Frauen]. Die Zunahme in $\dot{V}O_{2\max}$ (FIO_2 0,26- 0,21) am Ende der Belastung basiert sowohl auf a) entsprechenden Erhöhungen der Arbeit und der Belastungszeit als auf b) Erhöhungen der $\dot{V}O_2$ bei einer bestimmten Belastung. In Ruhe (FIO_2 0,21), $SaO_2 = 97,3 \pm 0,1\%$, Bereich 96,7-98,6%. Der y-Achsenabschnitt der Regressionslinie bei 0% Änderung in $\dot{V}O_{2\max}$ weist darauf hin, dass ein Verhindern der belastungsinduzierten Entsättigung einen systemischen Effekt auf die $\dot{V}O_{2\max}$ zeigt bei einem SaO_2 zwischen 93 und 95% oder ca. 3% niedriger als die Ruhewerte. * $P < 0,05$.

ten, dass sich bei vielen trainierten Personen selbst bei einem Aufenthalt in mäßigen Höhenlagen (<2000 m) der Schweregrad der O₂-Entsättigung verschlechtert und die VO₂max weiter eingeschränkt würde (12, 21, 35, 37). Dieser Effekt könnte wahrscheinlich aus einer Tendenz zu einer belastungsinduzierten O₂-Entsättigung auf Meereshöhe vorausgesagt werden.

Die Effekte des Verhinderns von EIAH auf die körperliche Leistungsfähigkeit sind im Gegensatz zu den Effekten auf die VO₂max nicht ausreichend untersucht. Wenn die FIO₂ ausreichend erhöht wird, um PaO₂, SaO₂ und CaO₂ während Belastung zu erhöhen, wird auch die Leistungsfähigkeit erhöht, und eine ausreichende Reduktion des PIO₂ und des PaO₂ reduziert auch die Leistungsfähigkeit (35, 41). Diese Leistungsänderungen sind meistens weniger ausgeprägt als die entsprechenden Veränderungen für die VO₂max (44).

Warum führt ein Verhindern von EIAH zu einer Zunahme von VO₂max und Leistung?

Die naheliegendste Antwort auf diese Frage wäre, dass eine Zunahme der CaO₂ den O₂-Transport zum aktiven Muskel steigert und dass die maximal erreichbare a-vDO₂ dadurch erhöht wird. Tatsächlich basieren die meisten Zunahmen von VO₂max in Folge Verhinderung von EIAH – wie in Abbildung 1 dargestellt – lediglich auf der Annahme einer erweiterten a-vO₂ proportional zur Zunahme der CaO₂, wenn FIO₂ erhöht und EIAH verhindert wurde (24). Weiterhin nahm mit einem extrem hyperoxischen Inspirat (welches die CaO₂ > Ruhewerte erhöht) (34) oder mit der Transfusion von Erythrozyten zum zirkulierenden Blut (61) die maximale Belastbarkeit und die Gesamtkörper-VO₂ ebenfalls etwa proportional zu der erweiterten a-vDO₂ zu.

Es gibt aber andere Daten und/oder Ansichten, die gegen diese konventionelle Annahme sprechen

- Hyperoxie reduziert den Blutfluss zu dem aktiven Muskel, und die erhöhte VO₂max entsteht durch eine VO₂ des nicht-aktiven Gewebes (65).
- Der Blutfluss – aber nicht der O₂-Transport – kann die kritische Variable sein, welche den Energieverbrauch und auch die Ermüdung des Muskels bestimmt – vielleicht durch Einfluss auf den Muskel-pH (5).

Neben den arbeitenden Gliedmaßen werden weitere metabolisch aktive Gewebe vom systemischen O₂-Transport beeinflusst. Herzmuskel, Atemmuskulatur und selbst die Motorareale des zerebralen Gewebes werden durch Einschränkungen im systemischen O₂-Transport beeinflusst. Um die Funktion dieser essenziellen Organe zu schonen, könnte die Kontraktilität des lokomotorischen Muskels eingeschränkt sein, entweder durch direkten Einfluss auf die Kontraktilität des Myokards und des Schlagvolumens im Falle einer unzureichenden O₂-Versorgung des Myokards (33, 42, 60) oder durch eine Reflexinhibition der Kontraktilität der Gliedmaßenmuskulatur, wenn die Atemmuskulatur ermüdet, oder die O₂-Versorgung des Gehirns gefährdet ist. Eine Ergometriestudie beim Rudern zeigte, dass EIAH vorkam und die geschätzte Oxygenation des zerebralen Gewebes sank; eine Steigerung des FIO₂ erhöhte das SaO₂, stellte die zerebrale O₂-Versorgung wieder her und er-

höhte die körperliche Leistungsfähigkeit, hatte jedoch keinen Effekt auf die geschätzte O₂-Versorgung der Muskeln (41).

Übermäßige Belastung der Atemmuskulatur

Charakteristika

Die Hyperventilation bei starker Belastung verursacht eine erhebliche Zunahme der Belastung der Atemmuskulatur, Dies geschieht durch verstärkte Ein- und Ausatmung sowie die Überwindung des erhöhten plastischen und elastischen Atemwiderstands. Die elastische Arbeit der Einatmung ist besonders hoch, wenn eine expiratorische Flusseinschränkung zutrifft und in leicht überblähtem Zustand geatmet werden muss. Der inspiratorische Muskeldruck von hochtrainierten Personen bei Maximalleistung übersteigt oft 85-90% des verfügbaren (dynamischen) maximalen Einatmungsdrucks (32).

Die metabolischen und zirkulatorischen Kosten dieser Hyperventilation sind erheblich und belaufen sich auf 10% der VO₂max beim untrainierten Menschen und bis zu 15-16% der VO₂max und des maximalen Herzminutenvolumens bei hochtrainierten Personen (1, 26). Durchblutungsstudien mit Mikrosphären an Pferden zeigen eine große Zunahme des Blutflusses sowohl zu den inspiratorischen als auch zu den expiratorischen Muskeln von insgesamt ca. 16% des Herzminutenvolumens bei max. Belastung (38).

Folgen für die Ermüdung der Atemmuskulatur und für den Blutfluss zu den Extremitäten

Das Zwerchfell ist ein hochoxidativer Muskel mit hoher Kapillardichte, der beim ruhenden Menschen sehr hohe Belastungen aushalten kann, bevor er Ermüdungszeichen zeigt (7, 32). Während erschöpfender Belastung bei Intensitäten <80% der VO₂max ermüdet das Zwerchfell nicht. Höhere Intensitäten über längere Dauer rufen immer eine Zwerchfellermüdung zum Belastungsende hervor, wie durch bilaterale Stimulation des Zwerchfellnervs gezeigt werden konnte (30). Diese Ermüdung tritt auf, obwohl die Kraftentwicklung des Zwerchfells während der körperlichen Belastung erheblich unter der durch freiwillige Ruhehyperpnoe bestimmten Ermüdungsschwelle dieses Muskels liegt (3). Dieser „Ermüdungs-Sensitivierungs“-Effekt bei langanhaltender schwerer körperlicher Belastung könnte auf einer Umverteilung des Herzminutenvolumens zu den arbeitenden Extremitätenmuskeln während Belastung basieren, die dem Zwerchfell einen ausreichenden Blutfluss entziehen.

Als zweite wichtige Folge hoher Belastungen der Atemmuskulatur ist eine Vasokonstriktion mit Abnahme des Blutflusses zu den arbeitenden Muskeln festzustellen, begleitet von Veränderungen der Noradrenalinausschüttung. Diese Effekte wurden demonstriert, indem die Atemmuskulatur mit zusätzlichem Widerstand mechanisch belastet oder mit einem pressure-assist-Respirator bei maximaler Belastung entlastet wurde. Es wurden Veränderungen im Blutfluss zu den Beinen beobachtet, die auf ein Konkurrenzverhältnis

zwischen der Arbeitsmuskulatur und der Atemmuskulatur für Anteile des Herzzeitvolumens hinweisen (22). Als diese Untersuchungen bei submaximaler Belastung wiederholt wurden, änderte sich der vaskuläre Widerstand in der Arbeitsmuskulatur nicht, obwohl die Veränderungen der Atemarbeit noch ausreichten, um VO_2 und das Herzminutenvolumen zu ändern (66). Interessanterweise kommt belastungsinduzierte Zwerchfeller-müdung am Ende einer erschöpfenden Belastung nicht vor, bevor die Belastungsintensität etwa 80% der $\text{VO}_{2\text{max}}$ übersteigt (30) (siehe unten).

Was verursacht diese Veränderungen im sympathisch vermittelten Gefäßwiderstand der Extremitäten, wenn die Arbeit der Atemmuskulatur während maximaler Belastung geändert wird?

Eine Rolle des hoch-sensiblen Carotissinus oder der aortalen Barorezeptoren scheint aus zwei Gründen unwahrscheinlich: erstens hatte die Be- oder Entlastung der Atemmuskulatur keinen messbaren Effekt auf den systemischen Blutdruck; zweitens wurden unter Be- und Entlastung die transmuralen Drücke über der Aorta (d.h. die intrathorakal-aortale Druckdifferenz) in Richtungen verändert, die den zu erwartenden entgegengesetzt wären, wenn ein aortales Barorezeptor-Feedback

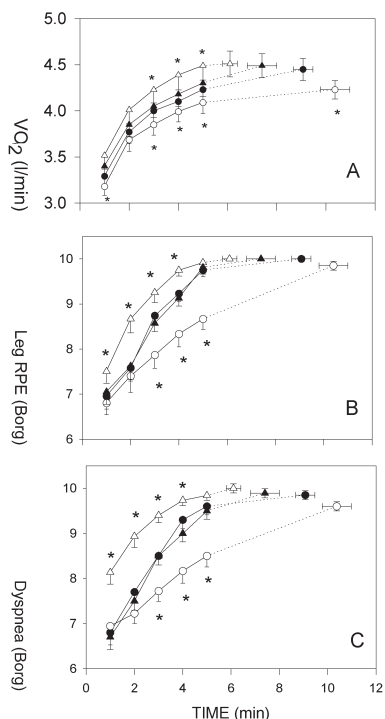


Abbildung 3: Die Effekte von Be- und Entlastung der Atemmuskeln auf die Leistung bei Dauerbelastung. (Daten aus 27; n = 7 trainierte männliche Radfahrer). A. VO_2 vs. Belastungszeit. B. Subjektive Einschätzung der Anstrengung (RPE) vs. Belastungszeit. C. Dyspnoe vs. Zeit. Gefüllte Dreiecke = Kontrolle der Tests unter Belastung; offene Dreiecke = Belastungstests; gefüllte Kreise = Kontrolle der Tests ohne Belastung; offene Kreise = Tests ohne Belastung. Mittlere Gruppendaten sind gezeigt bei Minuten 1-5 der Belastung, die von allen Probanden unter allen Bedingungen erreicht wurden, und für das Ende der Belastung. * = signifikante Differenz von der Kontrolle, $P < 0,05$.

die entsprechenden Veränderungen im vaskulären Widerstand der Extremitäten hervorgerufen hätte (22).

Wir postulieren eine Bedeutung von sympathischen Reflexmechanismen, getriggert durch Metaborezeptoren im Zwerchfell. Diese werden durch die Akkumulation metabolischer Endprodukte während schwerer oder maximaler Belastung stimuliert, falls das Herzminutenvolumen nicht ausreicht, den hohen metabolischen Bedarf von Atmungs- und Extremitätenmuskulatur abzudecken. Zwei neue Befunde unterstützen unsere Annahme: Erstens wurde eine Zunahme der Entladungsfrequenz der Typ-IV-Metaborezeptoren im

Zwerchfell von anästhesierten Ratten beobachtet entsprechend der Entwicklung der Zwerchfeller-müdung in Folge einer Stimulation des Zwerchfellnerven (28). Zweitens könnte bei Menschen als Antwort auf Zwerchfeller-müdung in ruhenden Gliedmaßen eine Zunahme der peronealen sympathischen Nervenaktivität (MSNA) registriert werden, wobei das Zwerchfell durch Einatmung mit einem verlängerten Atemzyklus gegen Widerstand und Reduktion des Blutflusses ermüdet wurde (58). Die MSNA-Daten deuten darauf hin, dass ein ermüdendes Zwerchfell einen Reflex hervorruft, der den sympathischen Einfluss der vasokonstriktischen Nerven zum lokomotorischen Muskel der Extremität erhöht und vielleicht die Abnahme der vaskulären Leitfähigkeit und des Blutflusses in der Extremität bei maximaler Belastung erklärt. Bedeutet dies auch, dass ein erhöhter sympathischer Outflow zum Gefäßsystem des Zwerchfells vorhanden ist, und wenn ja: Führt dies zu Vasokonstriktion oder zu Vasodilatation? Das Modell ist offensichtlich komplex und mit vielen unbeantworteten Fragen behaftet.

Effekte auf die Leistungsfähigkeit

Wir haben neuerlich diese Frage untersucht, indem wir hochtrainierte Radfahrer 9-12 Belastungstests in randomisierter Folge durchführen ließen. Die Tests bestanden aus Radfahren bis zu Erschöpfung, beginnend bei 90% $\text{VO}_{2\text{max}}$, unter kontrollierten Bedingungen und während Widerstandsbelastung sowie Entlastung der Atemmuskulatur (s. Abb. 3) (27). Die Entlastung erhöhte die Belastungszeit in 76% der Leistungstests um $14 \pm 5\%$, und die Belastung der Atemmuskulatur reduzierte die Belastungszeit in 83% der Tests um $15 \pm 3\%$ ($P < 0,05$). Das Ausmaß des VO_2 -Anstiegs während der Belastungszeit wurde durch Entlastung der Atemmuskulatur reduziert und durch Belastung erhöht, am ehesten als Antwort auf die entsprechenden Veränderungen der Atemarbeit. In ähnlicher Weise war das Ausmaß der subjektiven Wahrnehmung der Anstrengung sowohl von Atmungs- als auch von Beinarbeit durch respiratorische Entlastung stark reduziert und mit Belastung der Atemmuskulatur erhöht (s. Abb. 3). Diese signifikanten Effekte der Entlastung der Atemmuskulatur auf die Leistungsfähigkeit stehen in Einklang mit den abträglichen Effekten der Ermüdung der Atemmuskulatur auf die nachfolgende Leistung (55), nicht aber mit den negativen Ergebnissen der Entlastung, von denen früher berichtet wurde (20, 36). Diese früheren Studien wurden bei niedrigeren Belastungsintensitäten an weniger trainierten Personen durchgeführt und es fanden sich keine signifikanten VO_2 -Veränderungen nach Entlastung der Atemmuskulatur.

Warum beeinflusst die Arbeit der Atemmuskulatur die körperliche Leistungsfähigkeit?

Eine Ermüdung des Zwerchfells kommt während einer schweren Belastung bis zu Erschöpfung vor und wird durch eine Entlastung der Atemmuskulatur während Belastung verhindert. Es ist jedoch unklar, warum die Zwerchfeller-müdung per se einen Einfluss auf die Leistung hat, da die alveoläre Ventilation nicht kompromittiert wird, obwohl die Kraft des

Zwerchfells in den späteren Stadien der Belastung abnimmt – wahrscheinlich weil mit zunehmender Belastungsdauer Hilfsmuskeln rekrutiert werden (30). Unserer Meinung nach ist eine wahrscheinlichere Verbindung zwischen der Arbeit der Atemmuskulatur und der Dauerleistung ein Reflexeffekt der ermüdenden Atemmuskeln, welcher die sympathische Vasokonstriktion erhöht und den Blutfluss zu den Extremitäten während einer Dauerbelastung verringert (22). Eine Reduktion des Extremitätenflusses hätte einen direkten Effekt auf die Ermüdbarkeit des Arbeitsmuskels. Dies wiederum würde die subjektive Wahrnehmung der Anstrengung in den Extremitäten und in der Atemmuskulatur stark erhöhen (s. Abb. 3). Es wäre anzunehmen, dass ein sensorisches Feedback aus den wegen Blutmangel ermüdenden Arbeitsmuskeln und der Atemmuskulatur an das zentrale Nervensystem besteht, das den Sportler veranlasst, die Leistung zu reduzieren.

Andere Wege, wie über Afferenzen des Pulmonalsystems die lokomotorische Leistung des Muskels beeinflusst werden könnte

Zwei weitere Reflexeffekte sind untersucht worden, die demonstrieren, dass Afferenzen aus der Lunge und der Brustwand nicht nur der Atmungskontrolle dienen und einen Einfluss auf sympathische Efferenzen zu den Extremitätenmuskeln ausüben (siehe oben), sondern auch einen Einfluss auf willkürliche und reflektorische Kontraktionen der Extremitätenmuskulatur haben. Die bekannteste Verbindung ist die vagal vermittelte Hemmung der Gliedmaßen-Muskelkontraktion in Folge einer Stimulation der nicht-myelinisierten C-Fasern der Lunge. Eine Erhöhung der links-atrialen und pulmovaskulären Drücke bei der sich bewegenden, dekortikierten Katze reduziert die EMG-Aktivität der lokomotorischen Muskeln der Extremitäten (45). Wie weiter oben diskutiert, ist nicht sicher, ob es zu einer ausreichenden Veränderung der pulmovaskulären Drücke oder des Druckes der Interstitialflüssigkeit der Lunge kommt, um die C-Fasern während einer schweren körperlichen Belastung zu stimulieren. Weiterhin wurde festgestellt, dass eine Widerstandsbelastung der in- und expiratorischen Muskulatur beim Menschen die Amplitude des motorischen Antriebs zu den Extremitätenmuskeln erhöht bzw. reduziert. Diese Reflexeinflüsse über die Afferenzen aus der Lunge und der Atemmuskulatur traten unabhängig davon auf, ob der motorische Antrieb durch willkürliche statische Kontraktionen (Alpha-Motoneurone) oder propriozeptiv durch Sehnenreizung per Vibration (Gamma-Motoneurone) hervorgerufen wurde (4,19).

Während schwerer Ganzkörperbelastung muss einer oder mehrere dieser Atmungsreflexe aktiviert sein, besonders bei steigender Belastungshyperpnoe. Aber das Ausmaß ihres Einflusses auf die Kontraktilität von arbeitenden Muskeln unter solchen komplexen Bedingungen bleibt bislang unerforscht. Es existieren mithin verschiedene potenzielle Mechanismen, durch die eine Hypoxämie direkt oder indirekt

die Kontraktilität der Arbeitsmuskulatur und damit die Leistungsfähigkeit beeinflussen kann.

Relevanz für die sportliche Leistung und die klinische Medizin

Wir sind der Meinung, dass diese Effekte der Atemarbeit beim Gesunden die körperliche Leistung primär unter sehr hoher äußerer Belastung beeinflussen, wenn die Atemarbeit so hoch ist, dass das Herzzeitvolumen nicht mehr die Atemmuskulatur und auch die Arbeitsmuskulatur adäquat versorgen kann. Es besteht möglicherweise sogar eine klinische Relevanz dieser Befunde während submaximaler Belastung. Zum Beispiel zeigen herzinsuffiziente Patienten oft eine überproportionale ventilatorische Antwort auf Belastung und klagen über Dyspnoe. Es wurde kürzlich gezeigt, dass eine Entlastung der Atemmuskulatur mit druckunterstützter mechanischer Ventilation während einer Dauerbelastung die subjektive Anstrengungswahrnehmung dieser Patienten erheblich reduzierte und somit die Belastungsdauer verlängerte (43). In ähnlicher Weise könnte bei Patienten mit einer erhöhten Atemarbeit unter Belastung, wie bei chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), interstitieller Lungenerkrankung oder Asthma, eine periphere Vasokonstriktion während der Belastung erwartet werden. Vielleicht könnte eine Entlastung der Atemmuskulatur als Hilfsmittel bei Belastungen in der Rehabilitation vieler dieser Patienten angewendet werden.

Können diese pulmonalen Einschränkungen vermieden/überwunden werden?

Es ist uns nicht möglich, zusätzlichen Sauerstoff während kompetitiver Dauerbelastungen zu verabreichen, und wir sind nicht in der Lage, vorher eingeatmetes hyperoxisches Gas im Körper zu speichern; ebenso ist es undenkbar, einen mechanischen Ventilator zu transportieren oder Gasgemische geringer Dichte einzusatmen, um die Atemarbeit während eines sportlichen Dauerwettbewerbs zu erleichtern. Während diese Hilfsmittel von erheblichem Nutzen bei der überwachten Rehabilitation von Patienten mit Herzinsuffizienz oder COPD sein können, muss der gesunde Sportler andere Wege zur Vermeidung der diskutierten pulmonalen Einschränkungen suchen.

Die wichtigste Anwendung einer EIAH-Diagnose liegt in seiner prädiktiven Fähigkeit, d.h. Ausdauersportler mit einer wahrscheinlichen Entsättigung auf Meereshöhe werden wahrscheinlich selbst bei kleinem oder mittlerem Anstieg in die Höhe eine erhebliche arterielle Entsättigung erfahren. Wenn solche Sportler an einem Wettbewerb teilnehmen oder in Höhenlagen trainieren, werden sie evt. benachteiligt sein und sollten möglicherweise derartige Belastungen meiden.

Wir kennen kein Mittel, das eine EIAH bei anfälligen Personen vermeidet, obwohl einige dahingehende Versuche gemacht worden sind. Die Einnahme von alkalisierenden Mitteln (wie NaHCO_3) könnte einen signifikanten Teil der arteriellen O_2 -Entsättigung verhindern, namentlich den auf die

metabolische Azidose zurückzuführenden Anteil. Aber diese Maßnahme könnte auch das „off-loading“ von O₂ in den Muskelkapillaren stören. Es wird vermutet, dass die carotenoide Verbindung Crocetin die O₂-Diffusion im Plasma verbessert, und es wurde gezeigt, dass sie die arterielle Oxygenierung in Tiermodellen mit Emphysem verbessert (15, 64). Leider zeigte diese Verbindung keinen Effekt auf die arterielle Oxygenierung, und sie hat die pulmonale Diffusionskapazität beim belasteten hypoxischen Hund nicht verbessert (64). Selbstverständlich würde eine Erweiterung der O₂-Transportkapazität durch intermittierende Hypoxie-Exposition oder durch das illegale Prozedere des „Blutdopings“ sehr leicht jegliche Reduktion des arteriellen O₂-Anteils als Folge von EIAH reversibel machen.

Viele haben die Hypothese untersucht, dass ein spezifisches Training der Atemmuskeln (RMT) die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert. Grund für diese Annahme könnte in den oben beschriebenen kardiovaskulären Folgen des ERMW liegen. Die Logik wäre, dass RMT die Kraft und/oder Dauerleistung der Ein- und Ausatemmuskeln erhöhen würde; ebenso wären sie resistenter gegen Ermüdung und vielleicht sogar mechanisch effizienter während schwerer Ganzkörperbelastungen. Dies bedeutet, dass unter Belastung eine geringere Fraktion des Herzminutenvolumens in Anspruch genommen würde und/oder Metaboliten nicht so leicht akkumulierten. Vasokonstriktive Reflexeffekte auf das Gefäßsystem der lokomotorischen Muskeln könnten damit verhindert werden. Einige neuere Studien behaupten, nach einigen Wochen RMT enorme Verbesserungen der Dauerleistungsfähigkeit (+30-50%) beobachtet zu haben, zusammen mit Reduktionen des zirkulierenden Laktats und der Ventilation (8, 9; für einen Überblick s. Ref. 56). Aber diese Ergebnisse stimmten nicht in allen Studien überein (18,29) und die Anwendung ausschließlich solcher Tests mit einer vorgegebenen Leistung und fraglicher Reproduzierbarkeit, macht es schwierig, die Daten zu interpretieren. Zudem wurden nur Freiwillige getestet und eine Kontrollgruppenbedingung wurde nicht angewandt. Wichtig bei der Bewertung dieser Untersuchungen ist, dass eine mechanische Entlastung der Atemmuskulatur von über 50% der gesamten Ein- und Ausatemarbeit während erschöpfender Dauerbelastung eine Zwerchfellerermüdung verhinderte und bestenfalls zu einer 15%igen Verbesserung der Dauerleistung führte (ohne Veränderung des zirkulierenden Laktats und die variablen Effekte auf die Ventilation) (s. Abb. 3, (2, 27)). Es erscheint undenkbar, dass die Effekte des RMT diese Ergebnisse übertreffen könnten - es sei denn, dass RMT einige zusätzliche Einflüsse auf die Arbeitsmuskulatur ausübt, die nicht über erhebliche Entlastung der Atemmuskulatur und ein Ausgrenzen der Zwerchfellerermüdung realisiert werden können.

Zusammenfassung

Wir zeigten zwei Möglichkeiten auf, durch die ein gesundes Pulmonalsystem die körperliche Leistungsfähigkeit einschränken könnte. Eine belastungs-induzierte arterielle Hypoxämie wäre bei Belastung auf Meereshöhe eine signifi-

kante Einschränkung nur bei den Hochtrainierten. Die Bedeutung dieses Mechanismus würde selbst in mäßigen Höhen zunehmen. Sehr hohe Arbeit der Atemmuskeln könnte eine weitere wichtige Einschränkung bei gesunden Personen sein, da diese unabhängig von der körperlichen Leistungsfähigkeit eine belastungsinduzierte Zwerchfellerermüdung bei hohen Belastungen erfahren können. Es wäre zu erwarten, dass auch hohe submaximale Belastungen unter Hypoxie-Bedingungen - mit erhöhter ventilatorischer Arbeit, erniedrigtem O₂-Transport und kompromittiertem Herzminutenvolumen - diesen Effekt bei gesunden Menschen hervorrufen. Abschließend ist zu beklagen, dass der exakte Mechanismus (oder die Mechanismen) hinter diesen Einschränkungen noch unbekannt sind. Wir brauchen weitere Daten!

Anerkennung

Die zitierten eigenen Originalstudien wurden finanziell unterstützt durch NHLBI und durch das US Army Department of Defense and Veterans Administration.

Literatur

1. Aaron EA, Seow KC, Johnson BD and Dempsey JA: Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. *J Appl Physiol* 72 (1992) 1818-1825.
2. Babcock MA, Harms CA, Pegelow DF and Dempsey JA: Effects of mechanical unloading of inspiratory muscles on exercise-induced diaphragm fatigue. *Am Rev Resp Dis* 152 (1997) 178 (Abstract).
3. Babcock MA, Pegelow DF, McLaran SR, Suman OE and Dempsey JA: Contribution of diaphragmatic power output to exercise-induced diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 78 (1995) 1710-1719.
4. Balzamo E, Vuillon-Cacciuttolo G, Burnet H and Jammes Y: Influence of respiratory afferents upon the proprioceptive reflex of skeletal muscles in healthy humans. *Neurosci Lett* 236 (1997) 127-130.
5. Barclay JK: A delivery-independent blood flow effect on skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* 61 (1986) 1084-1090.
6. Bayly WM, Hodgson DR, Schulz DA, Dempsey JA and Gollnick PD: Exercise-induced hypercapnia in the horse. *J Appl Physiol* 67 (1989) 1958-1966.
7. Bellemare F and Grassino A: Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 53 (1982) 1190-1195.
8. Boutellier U, Buchel R, Kundert A and Spangler C: The respiratory system as an exercise limiting factor in normal trained subjects. *Eur J Appl Physiol* 65 (1992) 347-353.
9. Boutellier U and Piwko P: The respiratory system as an exercise limiting factor in normal sedentary subjects. *Eur J Appl Physiol* 64 (1992) 145-152.
10. Dempsey JA: Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* 18 (1986) 143-155.
11. Dempsey JA, Forster HV, Birnbaum ML, Reddan WG, Thoden J, Grover RF and Rankin J: Control of exercise hyperpnea under varying durations of exposure to moderate hypoxia. *Resp Physiol* 16 (1973) 213-231.
12. Dempsey JA, Hanson PG and Henderson KS: Exercise-induced arterial hypoxemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol (Lond)* 355 (1984) 161-175.
13. Dempsey JA, Reddan W, Rankin J and Balke B: Alveolar-arterial gas exchange during muscular work in obesity. *J Appl Physiol* 21 (1966) 1807-1814.
14. Dempsey JA and Wagner PD: Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1997-2006.
15. DiLuccio RC and Gainer JL: Increasing alveolar oxygen transport. *Aviat Space Environ Med* 51 (1980) 18-20.

16. Ekblom B, Goldberg A and Gullbring B: Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J Appl Physiol* 33 (1972) 175-180.
17. Ekblom B, Huot R, Stein E and Thorstenson AT: Effect of changes in arterial oxygen content on circulation and physical performance. *J Appl Physiol* 39 (1975) 71-75.
18. Fairbairn MS, Coutts KD, Pardy RL and McKenzie DC: Improved respiratory muscle endurance of highly trained cyclists and the effects of maximal exercise performance. *Int J Sports Med* 12 (1991) 66-70.
19. Fontanari P, Vuillon-Cacciuttolo G, Balzmo E, Zattara-Hartmann MC, Lagier-Tessonier F and Jammes Y: Resistive loaded breathing changes the motor drive to arm and leg muscles in man. *Neurosci Lett* 210 (1996) 130-134.
20. Gallagher CG and Younes M: Effect of pressure assist on ventilation and respiratory mechanics in heavy exercise. *J Appl Physiol* 66 (1989) 1824-1837.
21. Gore CJ, Little SC, Hahn AG, Scroop GC, Norton KI, Bourdon PC, Woolford SM, Buckley JD, Stanef T, Campbell DP, Watson DB and Emonson DL: Reduced performance of male and female athletes at 580 m altitude. *Eur J Appl Physiol* 75 (1997) 136-143.
22. Harms C, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB and Dempsey JA: Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 82 (1997) 1573-1583.
23. Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB and Dempsey JA: Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol (Lond)* 507 (1998) 619-628.
24. Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB and Dempsey JA: Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on VO₂max in women. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1101-1108.
25. Harms CA and Stager JM: Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J Appl Physiol* 79 (1995) 575-580.
26. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB, Hanson P and Dempsey JA: Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 85 (1998) 609-618.
27. Harms CA, Wetter TJ, St. Croix CM, Pegelow DF and Dempsey JA: Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* 89 (2000) 131-138.
28. Hill JM: Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. *Brain Res* 856 (2000) 240-244.
29. Inbar O, Weiner P, Azgad Y, Rotstein A and Weinstein Y: Specific inspiratory muscle training in well-trained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1233-1237.
30. Johnson BD, Babcock MA, Suman OE and Dempsey JA: Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol (Lond)* 460 (1993) 385-405.
31. Johnson BD and Dempsey JA: Demand vs. capacity in the aging pulmonary system. *Exerc Sport Sci Rev* 19 (1991) 171-210.
32. Johnson BD, Saupe KW and Dempsey JA: Mechanical constraints of exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 73 (1992) 874-886.
33. Kayser B, Narici M, Binzon T, Grassi B and Cerretelli P: Fatigue and exhaustion in chronic hypobaric hypoxia: influence of exercising muscle mass. *J Appl Physiol* 76 (1994) 634-640.
34. Knight DR, Schaffartzik W, Poole DC, Hogan MC, Bebout DE and Wagner PD: Effects of hyperoxia on maximal leg O₂ supply and utilization in men. *J Appl Physiol* 75 (1993) 2586-2594.
35. Koskolou MD and McKenzie DC: Arterial hypoxemia and performance during intense exercise. *Eur J Appl Physiol* 68 (1994) 80-86.
36. Krishnan B, Zintel T, McParland C and Gallagher CG: Lack of importance of respiratory muscle load in ventilatory regulation during heavy exercise in humans. *J Appl Physiol* 490 (1996) 537-550.
37. Lawler J, Powers SK and Thompson D: Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 64 (1988) 1486-1492.
38. Manohar M: Blood flow to the respiratory and limb muscles and to abdominal organs during exertion in ponies. *J Physiol (Lond)* 377 (1986) 25-35.
39. McClaran SR, Wetter TJ, Pegelow DF and Dempsey JA: Role of expiratory flow limitation in determining lung volumes and ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 86 (1999) 1357-1366.
40. McKenzie DC, Coutts KD and Jespersen DK: Entrainment of breathing affects % hemoglobin saturation in elite kayak paddlers. *Can J Appl Physiol* 20(suppl.) (1995) 34(abstract).
41. Nielsen HB, Boushel R, Madsen P and Secher NH: Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am J Physiol* 277(3 Pt 2) (1999) H1045-1052.
42. Noakes TD: Maximal oxygen uptake: „classical“ versus „contemporary“ viewpoints: a rebuttal. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 1381-1398.
43. O'Donnell DE, D'Arigny C, Raj S, Abdollah H and Webb KA: Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 160 (1999) 1804-1811.
44. Peltonen JE, Rantamaki J, Seppo PT, Sweins K, Viitasalo JT and Rusko HK: Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 573-579.
45. Pickar JG, Hill JM and Kaufman MP: Stimulation of vagal afferents inhibits locomotion in mesencephalic cats. *J Appl Physiol* 74 (1993) 103-110.
46. Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S and Landry G: Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂max. *J Appl Physiol* 66 (1989) 2491-2495.
47. Prefaut C, Anselme F, Caillaud C and Masse-Biron J: Exercise-induced hypoxemia in older athletes. *J Appl Physiol* 76 (1994) 120-126.
48. Prefaut C, Anselme-Poujol F and Caillaud C: Inhibition of histamine release by nedocromil sodium reduces exercise-induced hypoxemia in master athletes. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 10-16.
49. Reeves JT, Moon RE, Grover RF and Goves BM: Increased wedge pressure facilitates decreased lung vascular resistance during upright exercise. *Chest* 93 (1988) 975-995.
50. Rice AJ, Scroop GC, Gore CJ, Thornton AT, Chapman MAJ, Greville HW, Holmes MD and Scicchitano R: Exercise-induced hypoxaemia in highly trained cyclists at 40% peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol* 79 (1999) 353-359.
51. Rowell LB: Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 54 (1974) 75-159.
52. Saltin B and Gollnick PD: Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In: *Handbook of Physiology: Skeletal Muscle*. (1983) pp. 555-631. L. D. Peachey, R. H. Adrian and S. R. Geiger (eds.) Bethesda, MD, Am. Physiol. Soc.
53. Saltin B and Strange S: Maximal oxygen uptake: „old“ and „new“ arguments for a cardiovascular limitation. *Med Sci Sports Exerc* 24 (1992) 30-37.
54. Siegmund GP, Edwards MR, Moore KS, Tiessen DA, Sanderson DJ and McKenzie DC: Ventilation and locomotion coupling in varsity male rowers. *J Appl Physiol* 87 (1999) 233-242.
55. Sliwinski P, Yan S, Gauthier AP and Macklem PT: Influence of global inspiratory muscle fatigue on breathing during exercise. *J Appl Physiol* 80 (1996) 1270-1278.
56. Spengler CM and Boutellier U: Breathless legs? Consider training your respiration. *News Physiol Sci* 15 (2000) 101-105.
57. St. Croix CM, Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB and Dempsey JA: Effects of prior exercise on exercise-induced hypoxemia in young women. *J Appl Physiol* 85 (1998) 1556-1563.
58. St. Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ and Dempsey JA: Reflex effects from a fatiguing diaphragm increase sympathetic efferent activity (MSNA) to limb muscle in humans. *J Physiol (Lond)* (In Press)
59. Steinacker JM, Both M and Whipp BJ: Pulmonary mechanics and entrainment of respiration and stroke rate during rowing. *Int J Sports Med* 14 (suppl) (1993) S15-S19.
60. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, Groves BM, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM, Walter SD and Houston CS: Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme altitude. *J Appl Physiol* 64 (1988) 1309-1321.
61. Thompson JM, Stone JA, Girsburg A and Hammett P: O₂ transport during exercise following blood reinfusion. *J Appl Physiol* 53 (1982) 1213-1219.
62. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR and West JB: Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 71 (1991) 573-582.

63. *Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW and Saltzman HA:* Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 61 (1986) 260-270.
64. *Wagner PD, Hsia CW, Goel R, Fay JM, Wagner HE and Johnson Jr RL:* Effects of crocetin on pulmonary gas exchange in foxhounds during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 89 (2000) 235-241.
65. *Welch HG:* Effects of hyperoxia on human performance. *Exerc Sport Sci Rev* 14 (1987) 191-221.
66. *Wetter TJ, Harms CA, Nelson WB, Pegelow DF and Dempsey JA:* Influence of respiratory muscle work on $\dot{V}O_2$ and leg blood flow during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 87 (1999) 643-651.
67. *Wetter TJ, St. Croix C, Nelson WB, Pegelow WB and Dempsey JA:* Effects of prolonged high-intensity exercise on pulmonary gas exchange and airway function. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) S155 (Abstract).

Anschrift für die Verfasser:
J.A. Dempsey, Ph.D.
Department of Preventive Medicine,
The John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine,
504 North Walnut St.
Madison, Wisconsin, 53705
Ph: (608) 263-1732, Fax: (608)262-8235
Email; jdempsey@facstaff.wisc.edu