

S. R. Hopkins

## Nahe am Limit: Die Lunge bei maximaler körperlicher Belastung

*Close to the edge: The lung during maximal exercise*

Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla CA, USA

### Zusammenfassung

Lange Zeit glaubte man nicht, dass die Lunge die maximale Leistungsfähigkeit beeinflusst. Heute allerdings gibt es immer mehr Anzeichen dafür, dass eine pulmonale Leistungsbegrenzung vor allem bei hochintensiver aerober Belastung nicht ungewöhnlich ist. So entwickeln mehrere aerob trainierte Athleten mit einer  $\dot{V}O_2\text{max}$  über 60 ml/kg/min eine belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie (EIAH), in deren Folge die alveolär-arterielle  $O_2$ -Differenz ( $AaDO_2$ ) ansteigt, der arterielle Sauerstoffdruck abfällt ( $PaO_2$ ) und damit die Hämoglobinsättigung sinkt. Eine leichte Sauerstoffanreicherung der Atemluft kann diese Untersättigung verhindern und erhöht die  $\dot{V}O_2\text{max}$ . Es konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der  $AaDO_2$  die Folge sowohl eines Ventilations/Perfusionsungleichgewichtes wie auch einer begrenzten Sauerstoffdiffusion sein kann. Der Anstieg im Ventilations/Perfusionsungleichgewicht könnte möglicherweise auf ein intersitielles pulmonales Ödem zurückzuführen sein, auch wenn direkte Beweise hierfür beim Menschen fehlen. Ebenso ist auch die Entstehung einer limitierten Sauerstoffdiffusion über die Kapillarmembran nicht bewiesen, obwohl die Kombination eines erniedrigten gemischtvenösen  $PO_2$  und einer schnellen Transitzeit der Erythrozyten in den Lungenkapillaren die wahrscheinlichste Erklärung ist. Hinzukommt, dass, obwohl einige Athleten eine relative Hypoventilation zeigen, keine Retention von  $CO_2$  beobachtet wird. Die Ursache dieser Hypoventilation könnte eine mechanische Ventilations Einschränkung sein, da mehrere Athleten bei maximaler Expiration eine Einschränkung des Strömungsvolumens zeigen. Helium-Sauerstoffgemische, die die Turbulenzen im Luftstrom erniedrigen, erhöhen die alveoläre Ventilation und führen zu einer Zunahme des  $PaO_2$ . Die Vermutung, dass Frauen mit einem kleineren Lungenvolumen und einer geringeren Sauerstoffdiffusionskapazität empfänglicher für die Entwicklung einer EIAH wären, bestätigte sich nicht. Schließlich gibt es bei vielen Lebewesen Anzeichen dafür, dass ein Druckanstieg in den Lungenkapillaren die Blut-Gas-Schranke belasten könnte so dass es hier zu einem Verlust der Strukturintegrität kommt. Dieser „Stressschaden“ betraf das Kapillarendothel, die Basalmembran und das Alveolarepithel und ist die Ursache einer belastungsbedingten Hämorrhagie der Lunge bei Rennpferden. Daten aus bronchoskopischen Studien legen nahe, dass es einen derartigen Stressschaden auch beim Menschen gibt, aber lediglich bei einer kleinen Minderheit und nur bei Belastung mit allerhöchster Intensität.

**Schlüsselwörter:**  $\dot{V}O_2\text{max}$ , Stressschaden, Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht, pulmonale Diffusionseinschränkungen, Hypoxämie, arterielle Blutgase

### Summary

Traditionally, the lung has not been thought to limit maximal exercise performance. However, there is now a large body of evidence to suggest that especially during high intensity aerobic exercise, pulmonary limitations to exercise are quite common. For example, many aerobic athletes with a  $\dot{V}O_2\text{max}$  greater than 60 ml/kg/min experience exercise induced arterial hypoxemia (EIAH), such that the alveolar arterial difference for oxygen ( $AaDO_2$ ) increases, the arterial partial pressure of oxygen ( $PaO_2$ ) falls and desaturation of hemoglobin ensues. A small amount of oxygen enrichment in the inspired gas prevents the desaturation and increases  $\dot{V}O_2\text{max}$ . The widening of the  $AaDO_2$  has been shown to be a result of both ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation of oxygen transport. This increase in ventilation-perfusion inequality with exercise may be related to accumulation of interstitial pulmonary edema, although direct evidence for this is lacking in humans. Similarly, the nature of the diffusion limitation for oxygen transport across the capillary membrane has not been established, although the combination of a lowered mixed venous  $PO_2$  and rapid transit time of the red blood cell in the pulmonary capillary are the most likely explanation. In addition, while retention of carbon dioxide is not observed, many athletes experience relative hypoventilation. The source of hypoventilation may be in part due to mechanical limitation of ventilation as many athletes impinge on their maximal expiratory flow volume loop during exercise. Helium-oxygen mixtures, which reduce turbulent air flow, act to increase alveolar ventilation and raise  $PaO_2$ . Women by virtue of smaller lungs and diffusing capacity for oxygen have been hypothesized to be at increased susceptibility for EIAH but this has not yet been established. Finally, there is evidence in many animal species, that an increase in pulmonary capillary pressure may stress the blood gas barrier, such that mechanical failure of the structural integrity of the blood gas barrier occurs. This “stress failure” has been shown to involve the capillary endothelium, the basement membrane and the alveolar epithelium, and is the cause of exercise induced pulmonary hemorrhage in racehorses. There are data from studies involving bronchoscopy to suggest that stress failure also occurs in human athletes, but likely only in a minority of individuals and only during exercise at the very highest intensities.

**Key words:**  $\dot{V}O_2\text{max}$ , stress failure, ventilation-perfusion inequality, pulmonary diffusion limitation, hypoxemia, arterial blood gases

## Einleitung

Ein systematisches Training für sportliche Wettkämpfe ist noch relativ neu. So beschreibt z.B. der britische Meilenläufer *Joe Binks* (4:16.8 min) 1902 seinen Trainingsaufbau folgendermaßen: „ Ich trainierte nur an einem Abend in der Woche, Winter wie Sommer. Eine Trainingseinheit umfasste dabei 30 min. Mein Training war immer leicht. Ich lief 5 oder 6 mal 60-110 Yards in vollem Tempo und beendete das Training mit einem schnellen Lauf über 220 oder 300 Yards“. Um 1910 starteten finnische Läufer, unter ihnen besonders *Hannes Kolehmainen*, erste systematische Trainingsansätze und dominierten über die folgenden Jahre den Langstreckenlauf bei Olympischen Spielen (*Kolehmainen, Paavo Nurmi*).

Eine der ältesten Sportarten überhaupt ist wettkampfmäßiges Reiten, dessen Beginn auf das Jahr 4500 v. Chr. zurückgeht. Professionelle Pferderennen begannen im frühen 18. Jahrhundert und parallel entwickelte sich die Pferdezucht. Dabei können alle Vollblutpferde ihre Herkunft auf 3 Ahnen zurückführen: den Byerly Turk (um 1679), den Darley Araber (um 1700) und den Godolphin Araber (um 1742). Die Auswirkungen eines derartigen Zuchtkonzeptes werden deutlich, wenn man die physiologischen Reaktionen des arbeitenden Pferdes mit denen von Sportlern unter Belastung vergleicht (Tab. 1). Von Ruhe bis zur maximalen Arbeit ist der Mensch in der Lage die gewichtsbezogene Sauerstoffaufnahme bis auf das 20fache zu steigern (dies sind Werte für den Hochtrainierten, untrainierte Normalpersonen erreichen ungefähr die Hälfte dieses Anstiegs). Das Pferd erreicht ähnliche Werte. Dies ist überraschend, da das Gewicht des Pferdes ungefähr 10 mal so hoch ist und die  $VO_2$  max ungefähr 140 ml/kg/min beträgt. Berücksichtigt man die selektive Zucht auf Leistung und die erstaunlich hohen Werte für Herzminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch beim Pferd, ist es nicht erstaunlich, dass Limitierungen der sportlichen Leistungsfähigkeit durch die Lunge gerade bei dieser Spezies gut untersucht sind (8).

Tabelle 1: Belastungsphysiologische Daten des Rennpferdes gegenüber menschlichen Sportlern.

	Mensch		Pferd	
	Ruhe	max Belastung	Ruhe	max Belast.
Herzfrequenz (1/min)	28	195	28	200
HMV (l/min)	5	50	25	300
Ventilation (l/min)	10	200	80	1700
$VO_2$ (l/min)	.3	6.8	3	70
rel. $VO_2$ (ml/kg/min)	4	88	6	140

Beim Menschen adaptieren viele Organe an ein Training. In erster Linie bekannt sind die Auswirkungen körperlichen Trainings auf das kardiovaskuläre und das muskulo-skeletäre System. Erst in den letzten 20 Jahren begann man sich für die Lunge als begrenzenden Faktor der Leistungsfähigkeit zu interessieren. Wenn die Zeit für das Training zunimmt und das Leistungsniveau steigt, ist es möglich, dass pulmonale Grenzen deutlich werden. Diese Übersicht diskutiert beim Menschen wie auch bei Rennpferden die möglichen pathophysiologischen Ursachen für eine Begrenzung der pulmonalen Leistungsfähigkeit wie:

1. Gasaustausch und die Entwicklung einer belastungsinduzierten arteriellen Hypoxämie (exercise induced arterial hypoxemia, EIAH),
2. Stressschäden der Lungenkapillaren (exercise induced pulmonary hemorrhage EIPH) und
3. Entstehung eines interstitiellen Lungenödems.

## Belastungsabhängige arterielle Hypoxämie (EIAH)

Ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $PaO_2$ ) während intensiver Belastung wird bei gesunden Normalpersonen wie auch bei Sportlern seit dem frühen 20. Jahrhundert beschrieben (7,16,21,41,42,45,50). EIAH ist nicht auf den Menschen begrenzt und ist besonders bei Pferden zu beobachten, die eine hohe alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz während maximaler Belastung entwickeln, verbunden mit einem beträchtlichen Abfall des  $PaO_2$  (bis -70 Torr) und der arteriellen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ( $SaO_2$  ca. 88%) (9,61). Kürzlich ging eine Übersicht in dieser Zeitschrift speziell auf die EIAH ein (8).

Es gibt nur wenig Zweifel, dass dieses Phänomen häufiger bei den Individuen (und Tieren) auftritt, die eine leichte negative Korrelation zwischen  $VO_2$  max und  $PaO_2$  bei der  $VO_2$  max aufweisen (Abb.1). Obwohl EIAH bei maximaler Belastung meist stärker ausgeprägt ist, zeigen einige Probanden die Tendenz, auch während moderater Belastung eine Reduktion des  $PaO_2$  zu entwickeln (14). Es schien interessant, Geschlechtsunterschiede im Gasaustausch während Belastung aufzudecken. Frauen haben signifikant geringere Lungenvolumina und eine geringere Diffusionskapazität für Kohlenmonoxyd in Ruhe, selbst wenn die Werte über die Körpergröße und Hämoglobinmenge korrigiert werden (35,53,55). Diese Unterschiede in der Lungenstruktur könnten sich funktionell als EIAH manifestieren. Eine jüngere Studie berichtet über einen hohen Prozentsatz von EIAH bei Probanden während eines Laufs mit einer Intensität an der  $VO_2$  max (14). Von den 29 untersuchten Probanden, entwickelten 22 (76%) eine geringgradige EIAH. Abgesehen von der großen Zahl an Probanden mit EIAH, war die Häufigkeit von Gasaustauschstörungen bei Probanden mit einer niedrigen  $VO_2$  max bemerkenswert. Allerdings konnten andere Untersuchungen diese Ergebnisse nicht bestätigen (17) und dieses Gebiet steht daher weiterhin im Forschungsinteresse.

Hinzu kommt, dass die Reaktion des Gasaustausches auf verschiedene Belastungsarten selbst intraindividuell bei gleichem absoluten und relativen Sauerstoffverbrauch variiert (11,17). So zeigte kürzlich eine Arbeit bei einer Gruppe weiblicher Probanden einen ca. 10% niedrigeren  $PaO_2$  während einer Laufbandbelastung im Vergleich zu einer in 1wöchigem Abstand durchgeführten Fahrradbelastung. Auch wenn es nahe liegt, den erniedrigte  $PaO_2$  beim Laufen auf Unterschiede in der alveolären Ventilation zurückzuführen (und tatsächlich ist der  $PaCO_2$  beim Laufen größer als beim Radfahren), unterscheidet sich auch die Qualität des Gasaustauschs zwischen den beiden Belastungsarten und die  $AaDO_2$

ist beim Laufen größer als beim Radfahren (17). Die Gründe für diese Unterschiede sind nicht bekannt.

## Definitionen

Die ursprüngliche Definition der EIAH beruht auf einem Abfall des  $\text{PaO}_2$  gegenüber Ruhebedingungen. Dabei bezieht sich die vielleicht am weitesten verbreitete Definition einer leichten EIAH auf einen Abfall des  $\text{PaO}_2$  von 10-20 Torr gegenüber Ruhebedingungen, während man von einem ausgeprägten EIAH bei einem Abfall des  $\text{PaO}_2$  > 20 Torr spricht.

Andere Varianten der Klassifikation betrachten die Auswirkungen auf die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) (42,43). Allerdings unterscheiden diese Klassifikationsmodelle häufig nicht zwischen einer Hypoxämie durch inadäquate Ventilation und einer durch ineffizienten Gasaustausch hervorgerufenen Hypoxämie. So könnte z.B. ein Proband eine  $\text{AaDO}_2$  von 40 Torr haben, wenn er aber gleichzeitig in der Lage ist, den  $\text{PaCO}_2$  auf 25 Torr zu reduzieren, könnte der  $\text{PaO}_2$  90 Torr erreichen. In diesem Fall wäre der ineffiziente Gasaustausch maskiert durch eine starke Hyperventilation. Eine kürzlich erschienene Übersicht zur EIAH von *Dempsey und Wagner* (9) hat versucht Rahmenbe-

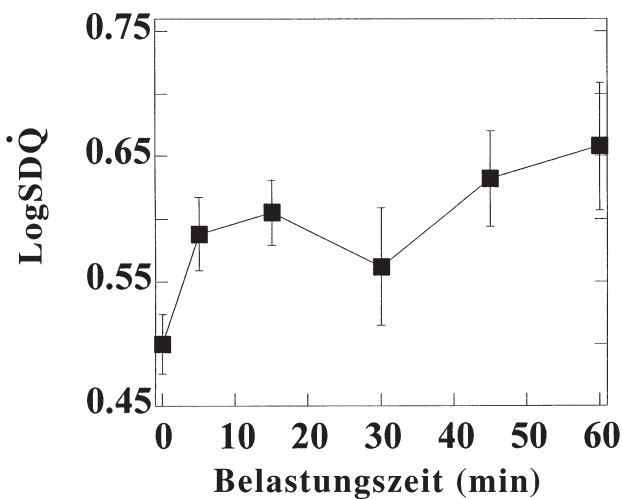


Abbildung 2: Veränderungen im Ventilations-Perfusions (VA/Q) Ungleichgewicht, gemessen über Veränderungen des LogSDQ (log der Standardabweichung der Perfusionsverteilung). Je größer LogSDQ, desto größer das VA/Q Ungleichgewicht. LogSDQ steigt signifikant mit der Belastungszeit, was ein interstitielles Lungenödem nahelegen könnte.

dingungen zu definieren für eine Schweregradbeurteilung der Hypoxie in Abhängigkeit von der Fragestellung. So ist, wenn man sich mit dem systemischen Sauerstofftransport und der Sauerstoffabgabe beschäftigt,  $\text{SaO}_2$  der beste Indikator für die Folgen einer EIAH. Wenn z.B. die Ruhe  $\text{SaO}_2$  ca. 98% beträgt, kann ein leichtes EIAH bei einer  $\text{SaO}_2$  von 93-95% festgesetzt werden, ein mäßiges bei 88-93% und ein schweres EIAH bei einer  $\text{SaO}_2$  < 88%. Ist die Hauptfragestellung auf die Effektivität des Gasaustausches gerichtet, kann eine Klassifikation aufgrund der  $\text{AaDO}_2$ -Werte gewählt werden:  $\text{AaDO}_2$  > 25-30 Torr: leichtes EIAH, > 35-40 Torr: schweres EIAH. Untersucht man hingegen die Hyperventila-

tionsantwort auf Belastung, kann das Vorliegen eines  $\text{PaCO}_2$  von 35-38 Torr bei maximaler Belastung als grenzwertige und von > 38 Torr als fehlende Hyperventilation angesehen werden. Die Anwendung dieser unterschiedlichen Kriterien erlaubt die Aufdeckung von Schlüsselbestandteilen des EIAH, die individuell nicht in einen Abfall von  $\text{PaO}_2$  oder  $\text{SaO}_2$  münden können.

## Mechanismen der EIAH

In diesem Zusammenhang betrachtet man die EIAH in erster Linie hinsichtlich eines ineffektiven Gasaustauschs. Mögliche Mechanismen einer erhöhten  $\text{AaDO}_2$  bei Belastung schließen intra- oder extrapulmonale Shunts und/oder ein Ventilations/Perfusions (VA/Q) Ungleichgewicht, pulmonale Diffusionseinschränkungen als Folge einer schnellen pulmonalen Passage der roten Blutkörperchen und Fehlen eines endkapillären Diffusionsgleichgewichtes ein. Wie bereits diskutiert, könnte auch eine alveoläre Hypoventilation beteiligt sein und zusätzlich den  $\text{PaO}_2$  senken.

Eine Schwierigkeit bei der Erklärung dieser oben erwähnten Faktoren war die interindividuelle Variabilität des Gasaustausches bei Belastung. *Dempsey et al.* (7) beschrieben z.B. bei einem ansteigenden Belastungstest einen Abfall des  $\text{PaO}_2$  unter Belastung von 0 bis über 20 Torr. Die Analyse von Mittelwerten kann dabei täuschen, weil die individuelle Variabilität unberücksichtigt bleibt. Welches sind nun die Abweichungen vom normalen Gasaustausch, die die Individuen mit erniedrigtem  $\text{PaO}_2$  von denen unterscheiden, die dieses Phänomen nicht aufweisen? EIAH war korreliert zu der Sauerstoffdiffusionskapazität ( $D_{L\text{O}_2}$ ), der Ventilation (angezeigt durch den  $\text{PaCO}_2$ ) und das Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht, was für eine multifaktorielle Ursache spricht (48).

## Shunts

Große intrakardiale, pulmonale oder extrapulmonale Shunts sind mit einer hohen sportlichen Leistungsfähigkeit nicht vereinbar. Kleine extrapulmonale Shunts ausgehend von den bronchialen und Thebesianischen Venen in einer Größenordnung von 1% des Herzzeitvolumens könnten hingegen zu einer Reduktion des  $\text{PaO}_2$  während Belastung von nahezu 10 Torr führen (22). Allerdings scheinen Shunts dieser Größenordnung eher unwahrscheinlich zu sein (48) und werden so im Rahmen dieser Übersicht nicht als ein wesentlicher Grund für EIAH diskutiert.

## Ventilations/Perfusionsungleichgewicht

Bei einigen aerob hochtrainierten Sportlern liefert ein VA/Q Missverhältnis den wichtigsten Beitrag zu der beobachteten großen  $\text{AaDO}_2$  (22). Allerdings entwickeln nur wenige dieser Sportler ein EIAH (22). Andererseits zeigten sehr leistungsfähige Radfahrer, unterschieden nach Auftreten oder Fehlen eines EIAH (48), keine Abhängigkeit vom entsprechenden VA/Q, selbst während hypoxischer Belastung. Der Beitrag eines VA/Q Ungleichgewichtes zur  $\text{AaDO}_2$  war weniger als 40% bei diesen Personen.

Eine Erklärung für den Unterschied zwischen den beiden Studien könnte in der Wirkung der Lungengröße auf die Be-

deutung des Ventilations/Perfusions Ungleichgewichts liegen. Die totale Lungenkapazität (ausgedrückt als prozentualer Anteil der aufgrund von Größe und Alter vorhergesagten Werte) könnte eine entscheidende Determinante in der Wirksamkeit des VA/Q Ungleichgewichts sein, mit dem Effekt, dass Athleten mit großen Lungen weniger empfindlich für die Entwicklung eines signifikanten Missverhältnisses von VA/Q während Belastung sind (20). Ein Ventilations/Perfusions Missverhältnis schließt Variationen im PaO<sub>2</sub> in Relation zum Blutfluss ein und die Auswirkungen dieser Inhomogenität können teilweise durch eine gestiegene alveoläre Ventilation, die zu einem Gesamtshift des VA/Q nach rechts führt, abgeschwächt werden. Dies könnte eher auf die Überventilation eines Gebietes mit limitierter Perfusion (gestiegene Ventilation eines Gebietes mit hoher VA/Q) zurückzuführen sein als auf die Perfusion eines Gebietes mit niedrigerer Ventilation. Daher ist es, obwohl ein VA/Q Ungleichgewicht die AaDO<sub>2</sub> beeinflusst, vermutlich unwahrscheinlich, dass es sich hier um einen entscheidenden Faktor bei der Entwicklung eines EIAH handelt.

### Diffusionsbegrenzungen des pulmonalen Sauerstofftransports

Personen, die eine EIAH entwickeln, weisen eine größere Diffusionseinschränkung auf als solche, die kein EIAH zeigen (48). Allerdings ist der Grund für die pulmonale Diffusionsbeeinträchtigung des Sauerstofftransports unbekannt. Ausgangspunkt ist vermutlich ein schnellerer pulmonalkapillärer Transit, der zu einer Beeinträchtigung der endkapillären Diffusionsgleichung führt. Intensive Belastung führt zu einem hohen kardialen Output, der zusammen mit der kurzen lungenkapillären Transitzeit einen niedrigen gemischt venösen PO<sub>2</sub> (6) und eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bewirkt, die die Equilibrierung des endkapillären PO<sub>2</sub> beeinträchtigt. Einige Studien haben versucht, die Transitzeit während Belastung zu messen und diese Ergebnisse auf den Gasaustausch zu übertragen. Zwar konnte ein signifikanter Abfall der Transitzeit bei Belastung gezeigt werden (19,63), aber eindeutige Anzeichen, dass die Transitzeit einem hypothetischen Minimum für die Sauerstoffequilibrierung entgegenläuft, fehlen. Die lungenkapilläre Transitzeit konnte nicht als Ursache einer pulmonalen Diffusionsbegrenzung festgelegt werden. Personen, die Diffusionsbeeinträchtigungen entwickeln, tun dies häufig bei submaximalen Intensitäten (48), wo die Anzahl der durchbluteten Kapillaren sicher nicht maximal und die Transitzeit nicht minimal ist. Und doch ist es das Verhältnis von Diffusion zu Perfusion, das die vollständige kapilläre Equilibrierung (D/βQ) festlegt (38,39) und Personen mit EIAH haben einen niedrigeren D/Q als diejenigen, die kein EIAH entwickeln. Daher ist es möglich, dass die Perfusion schneller aktiviert wird, was bereits bei niedrigen Belastungsintensitäten eine relative Diffusionsbeschränkung auslöst.

### Ventilation

Eine unangemessene Hyperventilation während hoch intensiver Belastung wurde ebenfalls als entscheidender Faktor in

der Entstehung einer EIAH angeführt (7,15,33,44). Mehrere Mechanismen für die Unfähigkeit mancher Personen, den PaCO<sub>2</sub> während Belastung unter 35 Torr zu senken werden genannt:

1. eine herabgesetzte Funktion peripherer Chemorezeptoren (15)
2. Ermüdung der Atemmuskulatur (38,39) und
3. Mechanische Widerstände gegenüber der inspiratorischen und expiratorischen Strömung (27,33)

Die letzte Erklärung scheint dabei am wahrscheinlichsten. Bei jungen leistungsfähigen Menschen wird nahezu das maximale Expirationsvolumen während Belastung erreicht (27) und selbst wenn man Helium-Sauerstoff-Mischungen, um die Begrenzung der expiratorischen Strömung aufzuheben, wird eine EIAH nicht vollständig vermieden (33). Zusätzlich können die metabolischen Anforderungen der Atemmuskulatur selber, die bis zu 15% des totalen Sauerstoffs verbraucht, zu einem EIAH beitragen (8). Auch wenn eine Ermüdung der Atemmuskulatur nicht die entscheidende Rolle bei Belastungen kurzer Dauer oder geringer Intensität spielt, konnte eine Ermüdung der Atemmuskulatur bei kurzen intensiven Belastungen gezeigt werden (26), was hier zusätzlich zu einer relativen Hypoventilation beitragen kann.

### EIAH bei Pferden

EIAH ist bei Pferden ausführlich beschrieben (2,9,49). Bei diesen Tieren ist die Hypoxämie mit einem Anstieg sowohl der AaDO<sub>2</sub> wie auch des PaCO<sub>2</sub> verbunden (2,60). So besteht sowohl eine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs wie auch insuffiziente Kompensationsmechanismen, um eine Hyperkapnie zu vermeiden. Das Fehlen einer kompensatorischen Hyperventilation scheint das Resultat einer im Training geübten Anpassung von Schritt- und Atemrhythmus beim Galoppieren zu sein (1). Während maximaler Belastung können rund 70% der AaDO<sub>2</sub> auf pulmonale Diffusionsbeschränkungen zurückgeführt werden (60), die größer sind als bei den meisten Menschen, mit Ausnahme derer mit ausgeprägter EIAH (48). Es besteht eine leichte Verschlechterung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses von Ruhe zu max. Belastung, beim Pferd allerdings steht der Ausgleich des erhöhten AaDO<sub>2</sub> in Bezug zu dem leichten Ventilations/Perfusions-Ungleichgewicht bei diesen Tieren (60).

### Belastungsinduzierte pulmonale Hämorrhagie (EIPH)

Die Blut-Gas-Schranke in der Lunge von Säugetieren muss zwei Hauptfunktionen erfüllen: Um die Diffusion von Sauerstoff aus den Alveolen zu ermöglichen, muss die Blut-Gas-Schranke sehr dünn sein, damit dem pulmonalen Gasaustausch ein möglichst geringer Widerstand, der zur Wanddicke proportional ist, entgegengesetzt wird. Gleichzeitig muss die Blut-Gas-Schranke in der Lage sein, dem enormen Gefäßwandstress zu widerstehen, der bei Belastung, wenn der Kapillardruck steigt, entwickelt wird (67). Wie bereits dis-

kutiert ist eine Diffusionsbeeinträchtigung des O<sub>2</sub>-Transports wenigstens zu einem Teil verantwortlich für die bei vielen sporttreibenden Menschen oder Tieren beobachtete EIAH, so dass eine Zunahme der Wanddicke nicht optimal wäre. 3 hauptsächliche mechanische Kräfte wirken auf die Kapillarwand: eine zirkuläre Spannung, ausgelöst durch den transmuralen Kapillardruck, die Längsspannung in der Alveolarwand durch die starke Aufblähung der Lunge sowie die Oberflächenspannung, die vermutlich die Kapillaren unterstützt und den beiden anderen Spannungen entgegenwirkt.

### Stärke der Blut-Gas-Schranke

Die Stärke der Blut-Gas-Schranke hängt in erster Linie von der extrazellulären Matrix ab, die an der dünnsten Stelle nur aus der Basalmembran, dem Kapillarendothel und -epithel besteht. Die Dicke der Basalmembran einer Lungenkapillare ist erhöht bei Mitralstenose, wo der Druck in den Lungenkapillaren chronisch erhöht ist (29). Dies lässt vermuten, dass die Basalmembran ein dynamisches Gewebe ist, das als Antwort auf physiologischen Stress fähig zu einem Umbau ist, so wie es auch von der Pulmonalarterie bekannt ist (36,37).

### Stressbedingte Schwäche der Lungenkapillaren

Es steht heute fest, dass die Lungenkapillaren versagen, wenn sie einem hohen Wanddruck ausgesetzt sind, sei es unter experimentellen Bedingungen oder bei Pferden als Ergebnis extremer Belastung (30,65). Setzt man die Kaninchenlunge in einem experimentellen Modell erhöhten Kapillardrücken aus, so lassen sich ultrastrukturelle Veränderungen an der Blut-Gas-Schranke beobachten (59). Diese bestehen in kleinen Strukturschäden mit Einrissen des Kapillarendothels, der Basalmembran und des alveolären Epithels, unterbrochen von weiten Bereichen, die strukturell unversehrt sind. Die Folge dieser Veränderungen ist eine Zunahme der Permeabilität der Blut-Gas-Schranke für kleinere Proteine und Erythrozyten, während sie für Proteine mit höherem Molekulargewicht ihre Siebfunktion behält (59). Leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) lassen sich in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (BAL) dieser Tiere ebenfalls finden und könnten möglicherweise die Aktivierung von Neutrophilen oder anderen weißen Blutkörperchen darstellen, im Bemühen die ungeschützte Basalmembran zu sichern.

### Belastungsbedingte pulmonale Hämorrhagie (EIPH)

Vollblutrennpferde entwickeln fast alle eine belastungsbedingte pulmonale Hämorrhagie (EIPH) (68). Druckmessungen in der Pulmonalarterie und dem linken Vorhof bei Galoppieren zeigen unter Belastung extreme Anstiege, aus denen sich Kapillardrücke von fast 100 mmHG berechnen lassen (28). Elektronenmikroskopische Darstellungen bei diesen Tieren nach dem Galoppieren zeigten Einrisse sowohl des Kapillarendothels wie auch des Alveolarepithels mit dem Ergebnis, dass Erythrozyten und Proteine in den Alveolarraum eintreten (65).

Es gibt Anzeichen dafür, dass EIPH auch bei menschlichen Sportlern auftreten kann. Druckveränderungen in den Lungenkapillaren in der Größenordnung der bei Pferden er-

hobenen Werte werden zwar beim Menschen unter Belastung nicht erwartet, aber anhand verfügbarer Daten zum Pulmonalarteriendruck und dem Pulmonalarterienkeildruck (47,62) kann berechnet werden, dass der Kapillardruck in der Nähe der Lungenbasis während der Belastung 35 mmHG überschreitet (67). Einige Studien beschrieben bei Sportlern nach Belastung eine Hämoptyse. So zeigten nach einem Ultramarathon 2 Läufer Kurzatmigkeit, Hämoptysen und röntgenologische Zeichen eines Lungenödems (34). Ähnliche Befunde wurden bei Militärrekruten erhoben, die vor einer anstrengenden Schwimmbelastung exzessiv Flüssigkeit aufnahmen (64). Hier ist zu vermuten, dass die extreme Flüssigkeitsaufnahme zusammen mit einem zentralen Gefäßpooling und körperlicher Belastung den Lungenkapillardruck erhöht hat. Eine belastungsbedingte Hämorrhagie wurde weiterhin bei einem Rugbyspieler beschrieben. Hier zeigte die bronchioskopische Untersuchung ein sichtbares Bluten aus der Lungenperipherie.

Eine Zunahme der Proteinkonzentration in der bronchoalveolären Lavage (BAL) wird bei Normalpersonen nach Belastung beschrieben (10) und weitere BAL-Studien zeigen höhere Konzentrationen von Erythrozyten, Gesamteiweiß und LTB<sub>4</sub> bei Sportlern, die sich 6-8 min maximal in einem simulierten Rennen belasteten, im Vergleich mit ruhenden Kontrollpersonen (22). Diese Ergebnisse entsprechen den beobachteten Veränderungen in der BAL-Flüssigkeit von Kaninchen, die wie oben beschrieben einem erhöhten Kapillardruck ausgesetzt wurden, und legen nahe, dass kurze intensive Belastung die Integrität der Blut-Gas-Schranke beeinträchtigt, so dass der Durchtritt von Erythrozyten und Proteinen ermöglicht wird, während die Siebfunktion ansonsten intakt bleibt. Ursache ist vermutlich eine mechanische stressbedingte Schädigung der Lungenkapillaren. Allerdings ist dies nicht die einzig mögliche Erklärung. Die Erythrozyten könnten auch aus Mikrotraumen der Atemwege stammen und die Erhöhung von LTB<sub>4</sub> das Ergebnis einer Makrophagenaktivierung durch Hyperventilation sein (40).

### Auswirkungen submaximaler Belastungen

Im Gegensatz zu kurzen maximalen Belastungen führt submaximale Belastung kürzerer Dauer nicht zu denselben Veränderungen in der BAL-Flüssigkeit (23). Das ist vielleicht nicht überraschend, da zu erwarten ist, dass die Blut-Gas-Schranke in dem Fall geringeren transmuralen Drücken mit Kapillardrücken von 15-30 mmHG an der Lungenbasis (verglichen mit >35 mmHG bei max. Belastung) ausgesetzt ist. Es scheint also eine gewisse Sicherheitszone zu bestehen, bevor Stressschäden auftreten, so dass die Unversehrtheit der Blut-Gas-Schranke nur bei maximalem physiologischen Stress verletzt wird. Dies lässt erwarten, dass die Blut-Gas-Schranke kontinuierlich an Stresssituationen angepasst wird und nur extremem Stress nicht standhalten kann.

### Belastungsbedingtes Lungenödem

Einige indirekte Zeichen legen nahe, dass sich bei Belastung ein pulmonales Ödem entwickeln kann. Dazu gehört die Be-

obachtung einer signifikanten Reduktion der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid ( $D_LCO$ ) (46) und der Vitalkapazität nach Belastung ohne eine entsprechende Reduktion der expiratorischen Flowrate. Es ist zu erwarten, dass ein interstitielles Lungenödem den Gasaustausch in der Lunge dadurch beeinflussen könnte, dass die Compliance der Alveolen verringert wird und die kleinen Blutgefäße zusammengedrückt werden, was zu einer ungleichmäßigen Verteilung von Luft- und Blutstromstrom in der Lunge führt. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass das VA/Q Ungleichgewicht auch in der Erholung nach schwerer Belastung bestehen bleibt, selbst wenn Ventilation und kardialer Auswurf auf Normalwerte zurückgekehrt sind (52). Auch haben Personen, die in der Vorgeschichte ein Höhenlungenödem zeigten, bei Belastung auf Meereshöhe höhere pulmonalarterielle Drücke und ein größeres Ventilations/Perfusions-Ungleichgewicht als Vergleichspersonen (41,52). Weiterhin zeigt die histologische Untersuchung von Schweinelungen bei belasteten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren ein perivaskuläres Ödem (51). Trotz all diesen Hinweisen steht der direkte Nachweis eines interstitiellen Ödems in Folge körperlicher Belastung noch aus.

### Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht

Die Ursache eines verstärkten VA/Q Ungleichgewichts bei Belastung ist noch unbekannt, aber als wahrscheinlichste Erklärung gilt ein interstitielles Lungenödem auf der Basis eines transkapillären Flüssigkeitsausstroms, der die Lymphdrainagekapazität der Lunge überschreitet. Das VA/Q Ungleichgewicht ist verstärkt bei extremer hypobarer Hypoxie (69) und bessert sich bei 100%  $O_2$ -Atmung (12), was dafür sprechen würde, dass der pulmonalarterielle Druck fällt bzw. steigt und dadurch der Druck für den Flüssigkeitsstrom verändert wird. Es gibt keine Anzeichen für eine Bronchokonstriktion, trotz teilweise schwerer VA/Q Ungleichgewichte. Das Weiterbestehen des VA/Q Ungleichgewichts in der Erholung nach Belastung, selbst wenn Ventilation und kardialer Auswurf auf Normwerte zurückgekehrt sind (61) unterstützt dies zusätzlich. Andere mögliche Mechanismen schließen die Heterogenität einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (24), Reduktion der Gasmischung in den großen Luftwegen (57) und eine Heterogenität in Abhängigkeit von der Ventilation allein ein.

Wenn ein interstitielles Ödem die Ursache des erhöhten VA/Q Ungleichgewichts bei Belastung wäre, müsste eigentlich auch längere Belastung das VA/Q Ungleichgewicht vergrößern dadurch, dass das Gefäßbett der Lunge einem gestiegenen Druck längere Zeit ausgesetzt ist und es so zu einer erhöhten Filtration von Flüssigkeit kommt. Dies konnte gezeigt werden während einstündiger Belastung mit 65% der  $VO_{2,max}$  (20). Bei den untersuchten Probanden stieg das VA/Q Ungleichgewicht mit der Belastungszeit. Daher können Personen mit entsprechender Disposition ein VA/Q Ungleichgewicht sowohl durch kurze intensive Belastung wie auch durch längere Belastung geringerer Intensität entwickeln. Die Ausprägung dieses erhöhten VA/Q Ungleichgewichts ist dabei unabhängig von der Belastungsart relativ gleich (20).

### Auswirkung der Lungengröße

Es besteht eine Beziehung zwischen der Lungengröße und dem bei Belastung entwickelten VA/Q Ungleichgewicht. Diese Beziehung besteht schon in Ruhe und wird unter Belastung noch ausgeprägter, was für intrinsische Unterschiede bei den Personen, die unter Belastung ein VA/Q Ungleichgewicht entwickeln, sprechen könnte. Möglicherweise haben Menschen mit einer kleineren relativen Lungengröße, auch kleinere Luftwege und Blutgefäße. Kleinere regionale Ungleichgewichte im Luft- und Blutstrom würden sich bei diesen Menschen dann sowohl in Ruhe als auch bei Belastung stärker auswirken. Eine Studie bei Höhenlungenödem (HAPE) anfälligen Personen zeigte bei Belastung auf Meereshöhe sowohl eine geringere erzwungene Vitalkapazität als auch ein stärkeres VA/Q-Ungleichgewicht gegenüber Normalpersonen, so dass diese Befunde nicht nur für Athleten alleine zutreffen.

### Lungenödem bei Pferden

Das Pferd ist verglichen mit dem Menschen bekannt für seine sehr enge Steuerung von Ventilation und Perfusion (18,60). Die Ausprägung eines VA/Q Ungleichgewichtes steigt zwar mit Belastung an, ungefähr auf das Doppelte, bleibt aber immer noch innerhalb der Normalwerte für ruhende Menschen. Anders als beim Menschen ändert sich das VA/Q Ungleichgewicht nicht bei längerer Belastung bis zur Erschöpfung (18). So ist es möglich, dass das Pferd kein interstitielles Ödem unter Belastung entwickelt und dass Anstiege im pulmonalarteriellen Druck und ein verstärkter transkapillärer Flüssigkeitsaustritt keine wesentlichen Ursachen eines belastungsbedingten VA/Q Ungleichgewichtes bei dieser Spezies sind. Andererseits könnten natürlich auch diese Speziesunterschiede dagegen sprechen, dass das interstitielle pulmonale Ödem überhaupt Ursache eines VA/Q Ungleichgewichtes ist, weil der Flüssigkeitsstrom durch die Lunge eines Pferdes mit einem Herzminutenvolumen von 300 l/min enorm sein muss.

### Mögliche Auswirkungen eines interstitiellen pulmonalen Ödems auf den Gasaustausch in der Lunge

Es wurde vermutet, dass die Auswirkung eines interstitiellen Ödems auf den Gasaustausch in der Lunge in Strukturveränderungen der Blut-Gas-Schranke beruhen könnten, die zu einer Beschränkung der alveolären-endkapillären Diffusion mit einem Anstieg der  $AaDO_2$  führen könnten (4,5,31,32). Das schlagkräftigste Argument in dieser Hinsicht war eine geringe Reduktion des  $D_LCO$  nach Belastungen unterschiedlicher Dauer und Intensität (31,32,46). Allerdings zeigten Hanel *et al.* (13), dass die Reduktion des  $D_LCO$  1-2 Stunden nach Belastung auf einer Abnahme des pulmonalen Blutvolumens und einer Umverteilung des zentralen Blutvolumens beruht, was auch dagegen spricht, dass das pulmonale Ödem per se die Ursache eines Abfalls in  $D_LCO$  ist. Hinzukommt, dass es, wenn inerte Gase und  $D_LCO$  während der Erholung nach Belastung gemessen werden, zu einem Abfall der  $D_LCO$  kommt ohne dass gleichzeitig Beeinträchtigungen des Gasaustausches von inerten Gasen oder eine gestiegene  $AaDO_2$  be-

stunden (48). In den Situationen, wo ein interstitielles Ödem auftritt, wirkt es wie eine Manschette um die mittelgroßen Luftwege und Blutgefäße (51). Dies würde nicht die alveolokapilläre Diffusionsstrecke beeinflussen und auch die intraalveoläre Distanz stiege nicht an (54). Daher ist es unwahrscheinlich, dass ein interstitielles Ödem, wenn es auftritt, groß genug ist, um die Diffusion von Sauerstoff über die Blut-Gas-Schranke zu beeinflussen.

### Schlussbetrachtung

Die Lunge ist ein anfälliges Organ während Belastung. Schwere oder maximale Belastung löst eine Diffusionsbeschränkung für Sauerstoff aus, verändert die VA/Q Relation, und führt zu einer relativen Hypoventilation und bei einigen Individuen zu Stressverletzungen der Lungenkapillaren. Zusätzlich gibt es mehrere Anzeichen dafür, dass es unter Belastung zu einem interstitiellen Lungenödem kommen kann. Das Pferd, als besonders leistungsfähiges Lebewesen, zeigt viele dieser Phänomene mit Ausnahme des Lungenödems. Pulmonale Einschränkungen werden vermutlich mit steigender Leistung häufiger. Die Auswirkungen eines lebenslangen Trainings auf die Lunge sind noch in weiten Bereichen unbekannt und könnten ein fruchtbares Gebiet für künftige Forschungen darstellen.

### Literatur

1. Bayly W, Schott II H, Slocombe R: Ventilatory responses of horses to prolonged submaximal exercise. *Equine Vet J, Suppl 18* (1995) 23-28.
2. Bayly WM, Schultz DA, Hodgson DR, Gollnick PD: Ventilatory responses of the horse to exercise: effect of gas collection systems. *J Appl Physiol* 63 (1987) 1210-1217.
3. Bebout DE, Storey D, Roca J, Hogan MC, Poole DC, Gonzales-Camerena R, Ueno O, Habb P, Wagner PD: Effects of altitude acclimatization on pulmonary gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 67 (1989) 2286-2295.
4. Caillaud C, Serre CO, Anselme F, Capdevilla X, Prefaut C: Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon. *J Appl Physiol* 79 (1995) 1226-1232.
5. Caillaud CF, Anselme FM, Prefaut CG: Effects of two successive maximal exercise tests on pulmonary gas exchange in athletes. *Eur J Appl Physiol* 74 (1996) 141-147.
6. Dempsey JA: Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* 18 (1986) 143-155.
7. Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS: Exercised-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol (Lond)* 355 (1984) 161-175.
8. Dempsey JA, Sheel AW, Derchak PA, Harms CA: Mögliche Einschränkungen der Belastbarkeit durch das Atmungssystem. *Dtsch Z Sportmed* 51 (2000) 318-323.
9. Dempsey JA, Wagner PD: Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1997-2006.
10. Everson RB, Schreinemachers DM, Devlin RB, Koren HS: Host determinants of cellular and biochemical constituents of bronchoalveolar lavage fluids. Implications for design of epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* (1994) 899-904.
11. Gavin TP, Stager JM: The effects of exercise modality on exercise-induced hypoxemia. *Respir Physiol* 155 (1999) 317-323.
12. Hammond MD, Gale GE, Kapitan KS, Ries A, Wagner PD: Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level. *J Appl Physiol* 60 (1986) 1590-1598.
13. Hanel B, Teunissen I, Rabol A, Warberg J, Secher N: Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J Appl Physiol* 83 (1997) 11-17.
14. Harms CA, McClaran SR, Nickle GA, Pegelow DF, Nelson WB, Dempsey JA: Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol (Lond)* (1998) 619-628.
15. Harms CA, Stager JM: Low chemoresponsiveness and inadequate hypoventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J Appl Physiol* 79 (1995) 575-580.
16. Harrop GA: The oxygen and carbon dioxide content of arterial blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease. *J Exp Med* 30 (1919) 241-257.
17. Hopkins SR, Barker RC, Brutsaert TD, Gavin TP, Entin P, Olfert IM, Veisel S, Wagner PD: Pulmonary gas exchange during exercise in women: effects of exercise type and work increment. *J Appl Physiol* 89 (2000) 721-730.
18. Hopkins SR, Bayly WM, Slocombe RF, Wagner PD: Pulmonary gas exchange during prolonged strenuous exercise in the horse. *J Appl Physiol under review*, 1997.
19. Hopkins SR, Belzberg AS, Wiggs BR, McKenzie DC: Pulmonary transit time and diffusion limitation during heavy exercise in athletes. *Respir Physiol* 103 (1996) 67-73.
20. Hopkins SR, Gavin TP, Siafakas NM, Haseler LJ, Olfert IM, Wagner H, Wagner PD: Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *J Appl Physiol* 85 (1998) 1523-1532.
20. Hopkins SR, McKenzie DC: Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work. *J Appl Physiol* 67 (1989) 1119-1124.
21. Hopkins SR, McKenzie DC, Schoene RB, Glenny R, Robertson HT: Pulmonary gas exchange during exercise in athletes I: ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. *J Appl Physiol* 77 (1994) 912-917.
22. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg RG, Martin TR, West JB: Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 155 (1997) 1090-1094.
23. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg RG, West JB: Sustained submaximal exercise does not alter the integrity of the lung blood-gas barrier in elite athletes. *J Appl Physiol* 84 (1998) 1185-1189.
24. Hultgren HN: Pulmonary hypertension and pulmonary edema. In: *Oxygen Transport to Human Tissues*, edited by, Loeppsky JA and Reidsel ML. New York: Elsevier/North Holland, 1982, p. 243-254.
25. Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA: Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 73 (1992) 874-886.
26. Jones JH, B.L.Smith, Birks EK, Pascoe JR, Hughes TR: Left atrial and pulmonary arterial pressures in exercising horses. *FASEB J* 6: A2020 (ABS), 1992.
27. Kay JM, Edwards FR: Ultrastructure of the alveolar-capillary wall in mitral stenosis. *J Pathol* 111 (1973) 239-245.
28. Langsetmo I, Meyer TS, Fedde RM, Erickson HH: Relationship between pulmonary vascular pressure and pulmonary hemorrhage in horses: is there a threshold value? *AAEP Proc* 42 (1996) 227-228.
29. Manier G, Moinard J, Stoicheff H: Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J Appl Physiol* 75 (1993) 2580-2585.
30. Manier G, Moinard J, Techouyres P, Varena N, Guenard H: Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respir Physiol* 83 (1991) 143-153.
31. McClaran SR, Harms CA, Pegelow DF, Dempsey JA: Smaller lungs in women affect exercise hyperpnea. *J Appl Physiol* 84 (1998) 1872-1881.
32. McKechnie JK, Leary WP, Noakes TD, Kallmeyer JC, MacSearraigh ET, Olivier LR: Acute pulmonary oedema in two athletes during a 90-km running race. *S Afr Med J* 56 (1979) 261-265.
33. Mead J: Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis* 121 (1980) 339-342.
34. Meyrick B, Reid L: The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 38 (1978) 188-200.
35. Meyrick B, Reid L: Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat hilar pulmonary artery and their regression. *Am J Pathol* 100 (1980) 151-178.
36. Piiper J, Scheid P: Gas transport efficacy of gills, lungs and skin: theory and experimental data. *Respir Physiol* 23 (1975) 209-221.
37. Piiper J, Scheid P: Models for a comparative functional analysis of gas exchange organs in vertebrates. *J Appl Physiol* 53 (1982) 1321-1329.
38. Pliss LB, Ingenito EP, Ingram RHJ, Pichurko B: Assessment of bronchoalveolar cell and mediator response to isocapnic hyperpnea in asthma. *American Review of Respiratory Disease* 142 (1990) 73-78.
39. Podolsky A, Eldridge MW, Richardson RS, Knight DR, Johnson EC, Hopkins SR, Johnson DH, Michimata H, Grassi B, Feiner J, Kurdak SS, Bickler PE,

- Severinghaus JW, Wagner PD: Exercise-induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 81 (1996) 922-932.
40. Powers SK, Dodd S, Lawler J, Landry G, Kirtley M, McKnight T, Grinton S: Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur J Appl Physiol* 58 (1988) 298-302.
  41. Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S, Landry G: Effects of incomplete pulmonary gas exchange on  $\dot{V}_{O_2}$  max. *J Appl Physiol* 66 (1989) 2491-2495.
  42. Powers SK, Martin D, Cicale M, Collop N, Huang D, Criswell D: Exercise-induced hypoxemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol* 65 (1992) 37-42.
  43. Prefaut C, Anselme F, Caillaud C, Masse BJ: Exercise-induced hypoxemia in older athletes. *J Appl Physiol* 76 (1994) 120-126.
  44. Rasmussen BS, Hanel B, Jensen K, Serup B, Secher NH: Decrease in pulmonary diffusion capacity after maximal exercise. *J Sports Sci* 4 (1984) 185-188.
  45. Reeves JT, Groves BM, Cymerman A, Sutton JR, Wagner PD, Turkevich D, Houston CS: Operation Everest II: cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level. *Respir Physiol* 80 (1990) 147-154.
  46. Rice AJ, Thornton AT, Gore CJ, Scroop GC, Greville HW, Wagner H, Wagner PD, Hopkins SR: Pulmonary gas exchange during exercise in highly trained cyclists with arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1802-1812.
  47. Rose RJ, Allen JR, Brock KA, Clark CR, Hodgson DR, Stewart JH: Effects of clenbuterol hydrochloride on certain respiratory and cardiovascular parameters in horses performing treadmill exercise. *Res Vet Sci* 35 (1983) 301-305.
  48. Rowell LR, Taylor HL, Wang Y, Carlson WS: Saturation of arterial blood with oxygen during maximal exercise. *J Appl Physiol* 19 (1964) 284-286.
  49. Schaffartzik W, Arcos J, Tsukimoto K, Mathieu CO, Wagner PD: Pulmonary interstitial edema in the pig after heavy exercise. *J Appl Physiol* 75 (1993) 2535-2540.
  50. Schaffartzik W, Poole DC, Derion T, Tsukimoto K, Hogan MC, Arcos JP, Bebout DE, Wagner PD: VA/Q distribution during heavy exercise and recovery in humans: implications for pulmonary edema. *J Appl Physiol* 72 (1992) 1657-1667.
  51. Schwartz JD, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS: Analysis of spirometric data from a national sample of healthy 6- to 24-year-olds (NHANES II). *Am Rev Respir Dis* 138 (1988) 1405-1414.
  52. Staub NC, Nagano H, Pearce ML: Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J Appl Physiol* 22 (1967) 227-240.
  53. Thurlbeck WM: Postnatal human lung growth. *Thorax* 37 (1982) 564-571.
  54. Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, Gale GE, Moon RE: Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 58 (1985) 989-995.
  55. Tsukimoto K, Arcos JP, Schaffartzik W, Wagner PD, West JB: Effect of common dead space on VA/Q distribution in the dog. *J Appl Physiol* 68 (1990) 2488-2493.
  56. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR, West JB: Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 71 (1991) 573-582.
  57. Tsukimoto K, Yoshimura N, Ichioka M, Tojo N, Miyazato I, Marumo F, Mathieu-Costello O, West JB: Protein, cell, and LTB4 concentrations of lung edema fluid produced by high capillary pressures in rabbit. *J Appl Physiol* 76 (1994) 321-327.
  58. Wagner PD, Gillespie JR, Landgren GL, Fedde MR, Jones BW, deBowes RM, Peischel RL, Erickson HH: Mechanism of exercise-induced hypoxemia in horses. *J Appl Physiol* 66 (1989) 1227-1233.
  59. Wagner PD, Gillespie JR, Landgren GL, Fedde MR, Jones BW, de Bowes RM, Peischel RL, Erickson HH: Mechanism of exercise-induced hypoxemia in horses. *J Appl Physiol* 66 (1989) 1227-1233.
  60. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM, Malconian MK: Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J Appl Physiol* 63 (1987) 2348-2359.
  61. Warren GL, Cureton KJ, Middendorf WF, Ray CA, Warren JA: Red blood cell pulmonary capillary transit time during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 23 (1991) 1353-1361.
  62. Weiler RD, Shupak A, Goldenberg I, Halpern P, Shoshani O, Hirschhorn G, Margulis A: Pulmonary oedema and haemoptysis induced by strenuous swimming. *B M J* 311 (1995) 361-362.
  63. West JB, Mathieu CO, Jones JH, Birks EK, Logemann RB, Pascoe JR, Tyler WS: Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *J Appl Physiol* 75 (1993) 1097-1109.
  64. West JB, Mathieu-Costello O, Geddes DM: Intrapulmonary hemorrhage caused by stress failure of pulmonary capillaries during exercise. *Am Rev Resp Dis* 143 (1991) A569 (abstr).
  65. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R: Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 70 (1991) 1731-1742.
  66. Whitwell KE, Greet TR: Collection and evaluation of tracheobronchial washes in the horse. *Equine Vet J* 16 (1984) 499-508.

Übersetzung: U. Künstlinger

Korrespondenzadresse:  
 Susan R. Hopkins, MD, Ph.D.  
 Department of Medicine, 0623A  
 University of California, San Diego,  
 9500 Gilman Dr.  
 La Jolla CA USA, 92093  
 Fax: (858)534-4812