Untersuchung des Laktatmetabolismus unter Ergometerbelastung bei HIV-infizierten Patienten

Anna-Maria Bauer
2005

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

Untersuchung des Laktatmetabolismus unter Ergometerbelastung bei HIV-infizierten Patienten

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von
Anna-Maria Bauer
aus Eggenfelden
2005

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Bogner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. S. Nees Priv. Doz. Dr. Chr. Kupatt Prof. Dr. F. v. Sonnenburg
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. T. Sternfeld
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	20.10.2005

Gewidmet meinen Eltern
Hildegard und Maximilian Bauer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. HIV und AIDS – Epidemiologischer Überblick

1.2. Therapie der HIV-Infektion

1.3. Nebenwirkungen der HAART

1.4. Mitochondriale Toxizität

1.5. Laktatmetabolismus - Grundlagen des Energiestoffwechsels

1.6. Hyperlaktatämie und Laktatazidose unter NRTIs

1.7. Problemstellung und Zielsetzung der Studie

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

2.2. Versuchsaufbau und Durchführung

2.3. Meßmethoden und Parameter

2.4. Statistische Methoden

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

3.2. Belastungsprotokoll

3.3. Laktatmetabolismus

4. Diskussion und Ausblick

5. Zusammenfassung

6. Bibliographie

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

8. Danksagung

9. Lebenslauf

1.Einleitung

1.1. HIV und AIDS - Epidemiologischer Überblick

Zu Beginn der 80er Jahre kam es zunächst vorwiegend bei homosexuellen Männern, i.v.-Drogenabhängigen und Hämophiliepatienten in den USA zum Auftreten eines bis dahin unbekannten Krankheitsbildes, welches durch eine ausgeprägte zelluläre Immunschwäche mit rezidivierenden Erkrankungen durch opportunistische Erreger und Parasiten sowie spezifischen Malignomen wie Kaposi-Sarkom und Lymphomen gekennzeichnet war. Nachdem 1984 das HI-Virus von Montagnier am Pasteur-Institut als Krankheitsursache identifiziert worden war, wurde AIDS als Syndrom verschiedener Erkrankungen gleicher Ursache definiert.

Die ersten nachträglich diagnostizierten AIDS-Fälle stammen aus den 60er und 70er Jahren aus Zaire. Weltweit sind bisher seit Ausbruch der Pandemie mehr als 60 Millionen Menschen mit HIV infiziert worden. Zum jetzigen Zeitpunkt leben etwa 42 Millionen Menschen mit dem HI-Virus (Stand Dezember 2002). 2002 haben sich weltweit circa 5 Millionen Menschen neu mit HIV infiziert und rund 3,1 Millionen Menschen sind an den Folgen ihrer HIV-Infektion verstorben, davon allein 2,3 Millionen in Afrika. So ist AIDS in den südlich der Sahara gelegenen afrikanischen Staaten bereits Todesursache Nummer 1 geworden. Weltweit ist AIDS neben Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Tuberkulose und Malaria die häufigste Todesursache. In Deutschland haben sich seit Beginn der Verbreitung von HIV etwa 60 000 Menschen infiziert, davon sind 20 000 Menschen verstorben. Zurzeit leben in Deutschland knapp 40 000 HIV-positive Menschen und die Zahl der Neuinfektionen beläuft sich auf circa 2000 pro Jahr. Weltweit infizieren sich täglich 140 000 Menschen mit dem HI-Virus, 8500 Menschen versterben täglich an den Folgen. Nach Schätzungen von WHO und UNAIDS werden sich bis zum Jahre 2010 weitere 45 Millionen Menschen mit HIV infizieren und bis 2020 werden circa 60 Millionen an AIDS sterben, wenn nicht schnell und effektiv gehandelt wird (1). Aufklärungs- und Präventionskampagnen, Programme zur Verhütung der Mutter-Kind-Übertragung, die Verfügbarkeit adäquater antiretroviraler Kombinationstherapie sowie HIV-Test- und Testberatungsangebote stellen wichtige Aufgaben für die Zukunft dar.

1.2. Therapie der HIV-Infektion

Die erste Therapie (1986-1995) der HIV-Infektion und Aids mit Inhibitoren der reversen Transkriptase, den sogenannten Nukleosidanaloga, konnte die Überlebenszeit der Patienten nur gering verlängern, was in der raschen Resistenzentwicklung des HI-Virus unter Monotherapie begründet war. Mit der Einführung der Proteaseinhibitoren 1996 und der Durchführung einer Kombinationstherapie antiretroviraler Medikamente kam es zu einer wesentlich besseren Wirksamkeit mit deutlicher Prognoseverbesserung.
Die hochaktive antiretrovirale Therapie, abgekürzt HAART, besteht aus einer 3-fach Kombination von zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und einem Proteaseinhibitor (PI) oder von zwei NRTIs mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder auch aus drei verschiedenen Nukleosidanaloga. Die HIV-Virämie kann hierunter unter die Nachweisgrenze gesenkt und die CD4-Zellen deutlich angehoben werden. Dadurch kommt es zu einer Abnahme opportunistischer Infektionen durch den gebesserten Immunstatus und einer Senkung der Mortalität von HIV und AIDS um 50-75%. Die Fortschritte der Forschung, namentlich die Entwicklung immer neuer Medikamente, haben erreicht, dass der Ausbruch bzw. das Fortschreiten der HIV-Infektion sehr lange hinausgezögert werden kann und dem Patienten somit eine erhebliche Lebenszeitverlängerung gewährt wird (2).

1.3. Nebenwirkungen der HAART

Die Toxizität der antiretroviralen Therapie ist ein immer bedeutenderes Thema im Management HIV-infizierter Patienten. Mit dem Rückgang des Auftretens opportunistischer Infektionen und somit dem Vollbild AIDS ist die HIV-Infektion zu einer chronischen, behandelbaren Erkrankung geworden, mit der Folge, dass immer mehr Patienten die aus mindestens drei Medikamenten bestehende Therapie erhalten. Mit der wachsendes Anzahl der therapierten Patienten, der Verfügbarkeit immer wieder neuer Medikamente und einem langen Behandlungszeitraum, wächst die Bedeutung um adäquates Wissen über Langzeittoxizität und Nebenwirkungsspektren (3).
In der über 10-jährigen Therapieerfahrung der HIV-Infektion mit Hemmern der Reverse Transkriptase wurden zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet. Häufig, oft nur vorübergehend

und rasch nach Therapiebeginn treten unter anderem gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Hypersensitivitätsreaktionen in Form von Exanthemen, Blutbildveränderungen sowie Leberenzymveränderungen auf.

Ursprünglich den Proteaseinhibitoren zugeschrieben (4-9) finden sich unter den Langzeitnebenwirkungen NRTI-assoziierte Fettverteilungsstörungen in Begleitung mit metabolischen Veränderungen (10) wie Diabetes mellitus (11), Insulinresistenz (12), Hyperlipidämie (13-15). Diese Nebenwirkungen werden zum sogenannten Lipodystrophie-syndrom zusammengefasst und äußern sich klinisch in Form von peripherer Fettgewebsatrophie an Extremitäten und Gesicht, sowie einer Fettakkumulation dorso-cervical (dem sogenannten Stiernacken) sowie abdominal (16-19).

Durch toxische Einflüsse der HAART hervorgerufene Nebenwirkungen sind in der Literatur in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben: neben der HAART-induzierten Myopathie, (22-25), Steatosis Hepatis (26-30) und Pankreatitis (31-35) stellt die Laktatazidose eine der bedrohlichsten Komplikationen dar (36).

Als ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus für eine Reihe von Nebenwirkungen ist die mitochondriale Toxizität der Nucleosidanaloga postuliert worden.

1.4. Mitochondriale Toxizität

Die mitochondriale Toxizität als Nebenwirkung der HAART ist bereits in vitro als auch in vivo von zahlreichen Autoren beschrieben worden (16;37-51).

NRTI blockieren nach intrazellulärer Phosphorylierung neben der HIV-Reverse Transkriptase auch die humanen DNA-Polymerasen. Für die Kontrolle, Funktion sowie Replikation der mitochondrialen DNA (mtDNA) spielt die nukleär kodierte Polymerase γ eine entscheidende Rolle (52;53). Die mitochondriale DNA-Polymerase γ hat sowohl eine DNA-als auch RNA-abhängige DNA-Polymeraseaktivität. Letztere erklärt wahrscheinlich die HIV-Reverse-Transkriptase-Aktivität und damit die Anfälligkeit für die Interaktionen mit NRTIs. Der Mechanismus der NRTI-induzierten mitochondrialen Toxizität beinhaltet kompetitive Inhibition, Einbau in mitochondriale DNA mit vorzeitigem Kettenabbruch, Beeinträchtigung

mitochondrialer Enzyme, Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung und Induktion mitochondrialer Apoptose (39).

Mitochondriale DNA scheint für genetische oder exogen erworbene Mutationen sehr vulnerabel zu sein. Die DNA-Polymerase γ, das einzige Regulationsenzym der mtDNA-Replikation, wird durch NRTIs in ihrer Funktion gehemmt: Die sogenannte „Polymerase γ Hypothese“ besagt dass die NRTI-initiierte Inhibition dieses Enzyms zu einer Depletion mitochondrialer DNA und mtDNA-kodierter Proteine und infolgedessen zu einer mitochondrialen Funktionsstörung führt (37;54). Coté et al. beschrieben durch molekularbiologische Analysen quantitative Veränderungen der mtDNA: das in peripheren Blutzellen bestimmte Verhältnis von mtDNA zu nDNA war bei HIV-infizierten Patienten unter HAART mit symptomatischer Hyperlaktatämie im Mittel um 68% niedriger als bei nicht HIV-infizierten Patienten. Nach Absetzen der Therapie kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der mtDNA (55).

Die Mitochondrien als sogenannte „Kraftwerke der Zelle“ nehmen eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel der Zellen ein. Durch oxydative Phosphorylierung produzieren sie in der Atmungskette ATP. Glucose wird in der Atmungskette durch oxidative Phosphorilierung zu Wasser, CO_2 und ATP metabolisiert (56). Mitochondrien befinden sich in allen Zellen außer in Erythrozyten und besitzen eine eigene zirkuläre, doppelsträngige DNA aus 16 000 Basenpaaren, die für 22 Transfer-RNAs und für 13 Untereinheiten der Atmungskette kodieren. Transkription, Replikation und Translation mitochondrialer DNA können unabhängig von nukleärer DNA ablaufen. Das Defizit in der oxydativen Phosporylierung steigt mit der mitochondrialen Schädigung und die ATP-Produktion fällt schließlich unter die im Gewebe benötigte Menge an Energieäquivalenten. Dies führt zu erhöhten NADH/NAD Quotienten, steigendem Laktatspiegel, erhöhtem Laktat/Pyruvat Verhältnis, einem gestörten Krebs-Zyklus sowie erhöhter Produktion von Ketonkörpern und intrazellulärer Fettakkumulation.

Die von Nukleosidanaloga induzierte mitochondriale Toxizität führt zu einem bei genetischen Mitochondriopathien sehr ähnlichem Spektrum klinischer Manifestationen (57-60): dazu zählen Phänomene wie Myopathie, Kardiomyopathie, Neuropathie, Laktatazidose, Leberversagen, Knochenmarkssupression und Pankreatitis. Der hohe Bedarf dieser

betroffenen Organe an oxydativer Energiegewinnung macht sie für Energiedefizite äußerst vulnerabel.
Anhand von Muskel- oder Leberbiopsien kann man im Elektronenmikroskop die Schäden histologisch an vergrößerten Mitochondrien mit parakristallinen, vesikulären Einschlüssen, einer Auflösung der Matrix und einem Verlust der Christae erkennen (23;40).
Die toxischen Effekte können reversibel oder irreversibel sein, interindividuell im Grad variieren, sie treten sowohl als Langzeiteffekt als auch als akute Nebenwirkung auf und reichen von milden bis zu lebensbedrohlichen klinischen Bildern. Die Menge der defekten DNA scheint zu determinieren ob sich ein Defekt klinisch äußert. Eine genetische Prädisposition bestimmte Nebenwirkungsausprägungen zu entwickeln sowie zusätzliche Risikofaktoren wie weibliches Geschlecht, Adipositas, das Alter oder der HIV-Status werden diskutiert. Auch zeigen, möglicherweise aufgrund einer bestehenden Gewebespezifität, nicht alle NRTIs die gleichen toxischen Effekte (40).

1.5. Laktatmetabolismus - Grundlagen des Energiestoffwechsels

Grundlage für jede Muskelkontraktion stellt der Abbau von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat dar. ATP ist eine hochenergetische Verbindung und die einzige Energieform, welche die Zelle direkt nutzen kann. Da der Vorrat an ATP in der Muskelzelle gering ist, bedarf es der ständigen Regeneration von ATP im Organismus. Die Energiegewinnung über anaerobe Glykolyse liefert pro mol Glucose 2 mol ATP und als Endprodukt Laktat. Die Energiebilanz unter aeroben Verhältnissen ist mit 38 ATP wesentlich günstiger. Es können drei Energie liefernde Stoffwechselprozesse unterschieden werden: die anaerobe alactazide, die anaerobe lactazide und die aerobe Energiebereitstellung durch die in den Mitochondrien stattfindende Zellatmung. Die Verfügbarkeit von Sauerstoff in der Zelle ist entscheidend für die Frage ob Stoffwechselvorgänge aerob oder anaerob ablaufen. Unter aeroben Bedingungen entsteht im Krebszyklus aus Glucose CO_2 und H_2O, wobei CO_2 über die Lunge abgeatmet und H_2O vornehmlich über die Nieren ausgeschieden wird. $NADH_2$ entsteht dabei im selben Maße wie es oxidiert werden kann. Bei steigender muskulärer Belastung nimmt ADP zu. Wird eine kritische Belastungsschwelle erreicht, kann nicht mehr genügend Sauerstoff aus der Zelle zur Verfügung gestellt und ein Teil des gebildeten Pyruvats wird als Wasserstoffakzeptor benutzt. Hierdurch wird ein Teil von $NADH_2$ anaerob oxidiert und Pyruvat in Laktat überführt. Mit noch weiter zunehmender Belastungsintensität wird

immer mehr $NADH_2$ durch Pyruvat rückoxidiert, womit der Prozentsatz anaerober Arbeit zunimmt. Bei Überschreitung der maximalen Sauerstoffaufnahme von 100% ist jeder weitere Belastungsanstieg ausschließlich anaerober Natur. Der aus sportmedizinischer Sicht so wichtige Unterschied zwischen aeroben und anaeroben Stoffwechselprozessen beruht maßgeblich darauf, dass im Gegensatz zu CO_2 und H_2O das entstandene Laktat nur sehr langsam aus der Zelle austreten kann. Die Folge ist eine intrazelluläre Anhäufung mit entsprechender Säuerung des Zellmilieus und einem Absinken des pH-Wertes. Hierdurch wird die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (61-63).

Aufgrund des Einflusses von regelmäßigem Training auf den Hormonhaushalt, die Faserzusammensetzung der Skelettmuskulatur sowie die oxidative Kapazität der Mitochondrien kommt es zur verminderten Laktatproduktion. Ebenso besteht ein Trainingseffekt in Form von beschleunigter Laktat-Clearance (64).

Physiologisch besteht ein Fliessgleichgewicht zwischen der Laktatproduktion auf der einen und dem Laktatabbau auf der anderen Seite (siehe Abbildung 2).

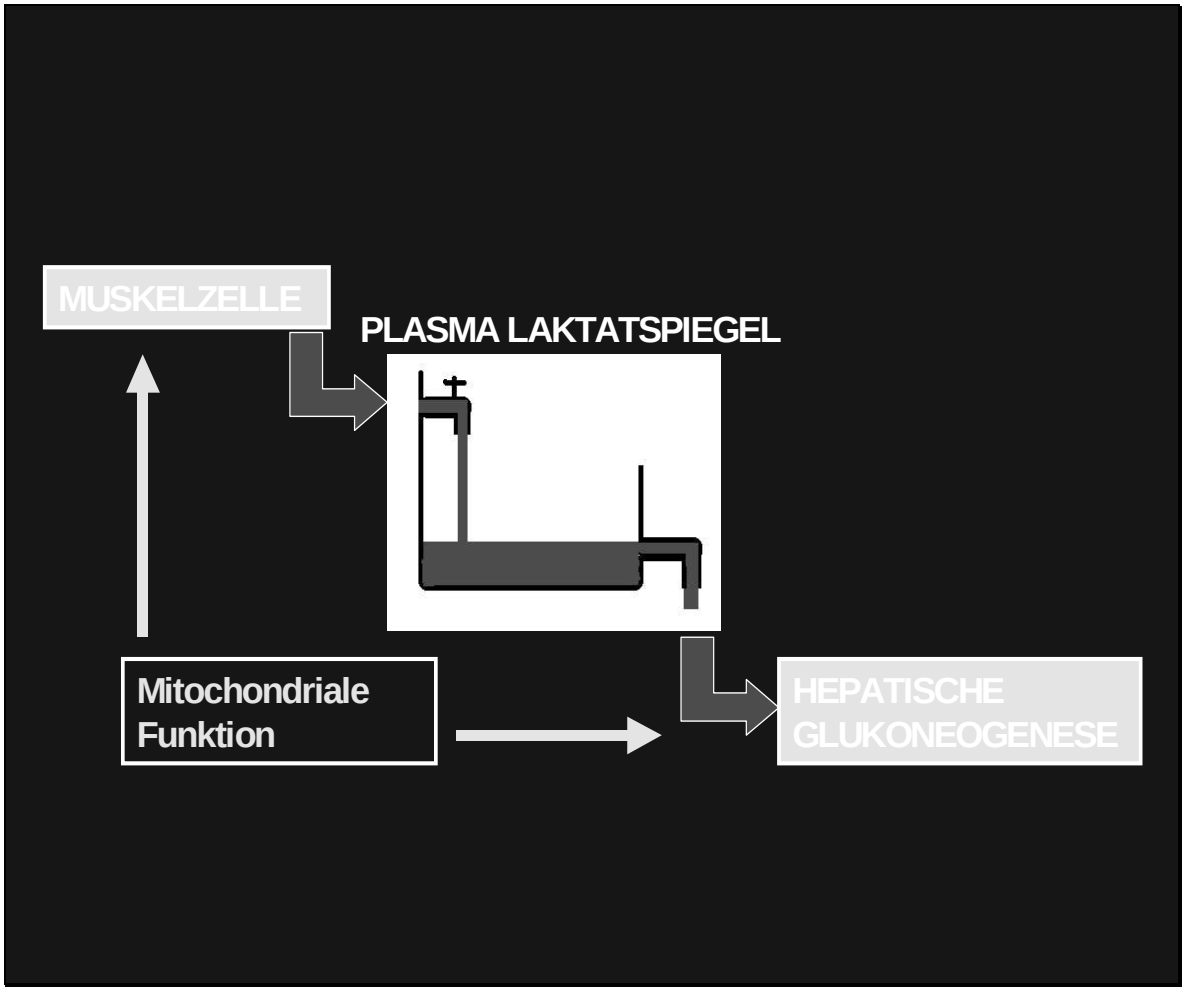

Abbildung 2: Homöostase im Laktatstoffwechsel.

Der normale Serum-Laktatspiegel liegt bei unter 2 mmol/l. Die Homöostase eines konstanten Laktatspiegels kann gestört werden entweder durch vermehrte Produktion von Laktat sowie durch eine Einschränkung der vorwiegend hepatischen Clearance (siehe Abbildung 3).

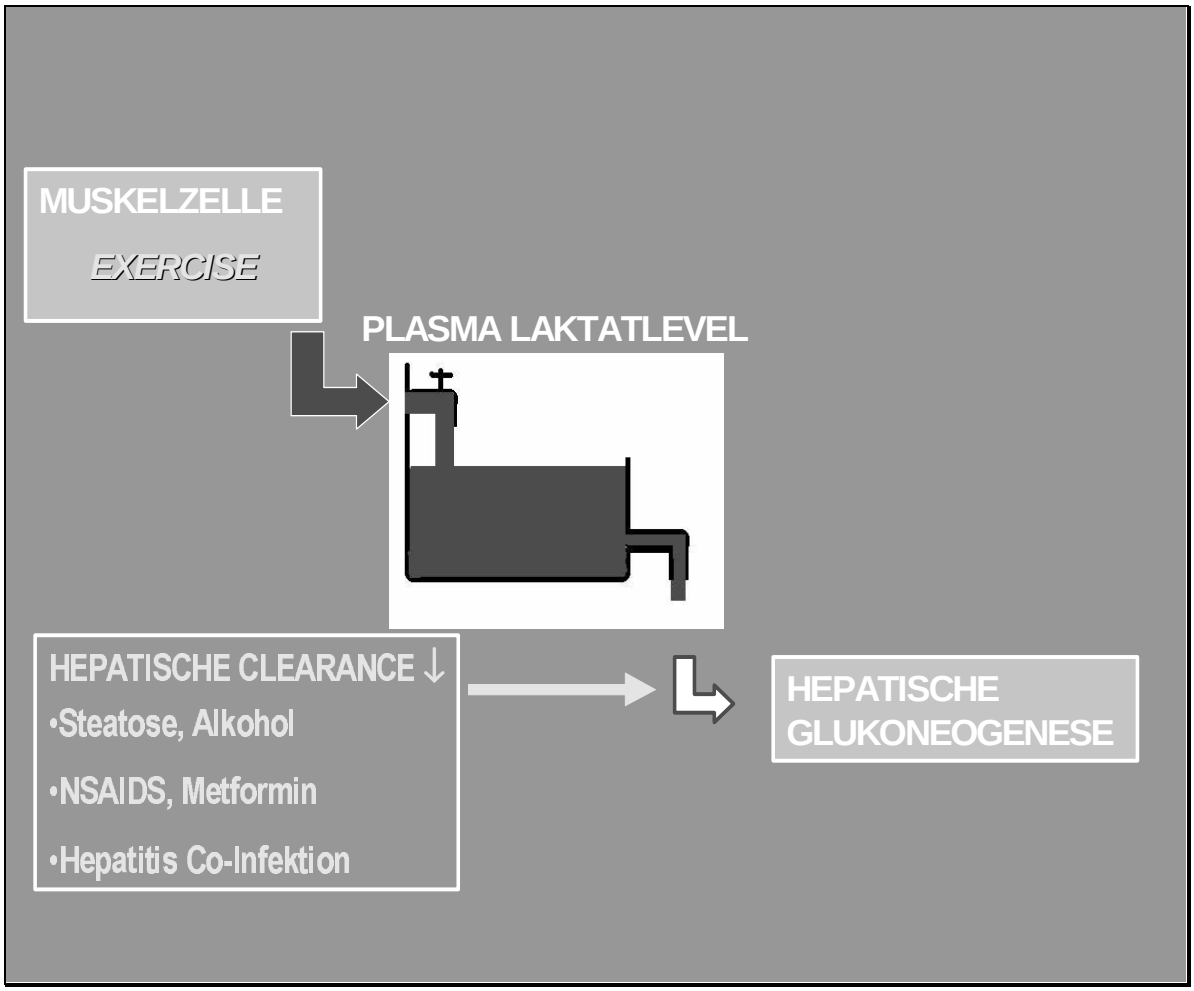

Abbildung 3: Erhöhte Laktatspiegel entstehen durch erhöhte Produktion und/oder verminderte Clearance.

Durch anaerobe Glykolyse wird Laktat produziert, sobald die anaerobe Schwelle erreicht ist und die Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung nicht mehr gewährleistet wird, wie es zum Beispiel physiologisch bei körperlicher Aktivität der Fall sein kann. Ebenso kommt es zu einer vermehrten Produktion von Laktat in Situationen unzureichender Gewebeoxygenierung wie zum Beispiel beim Schock, Hämorrhagie, Herz- oder pulmonaler Insuffizienz oder Hämoglobinanomalien mit resultierender Hypoxie. Das bei der anaeroben Glykolyse anfallende Endprodukt Laktat wird an die Blutbahn abgegeben. Der Abbau erfolgt vor allem in der Leber, zu einem geringen Anteil in den Nieren und im Skelettmuskel.

Mitochondrien- und ATP-abhängig im sogenannten Cori-Zyklus dient Laktat schließlich als Substrat für die Glukoneogenese. Mögliche Störfaktoren der hepatischen Reutilisierung stellen zum Beispiel Leberparenchymstörungen wie Hepatitiden oder Steatosis Hepatis dar. Noxen wie Alkohol oder Medikamente (Metformin, nichtsteroidale Antirheumatika, NRTIs) können ebenfalls die hepatische Clearance beeinträchtigen (65).

1.6. Hyperlaktatämie und Laktatazidose unter NRTIs

Zahlreiche Veröffentlichungen berichten von dieser die antiretrovirale Therapie begleitenden Nebenwirkung der Hyperlaktatämie und der Laktatazidose, die wohl die gefährlichste Komplikation der NRTI-assoziierten mitochondrialen Dysfunktion darstellt: (66-88).

Die NRTI-assoziierte Hyperlaktatämie wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 15-35% angegeben (89). Bei den Hyperlaktatämie-Syndromen kann man zwischen der mit 8-35% relativ häufig vorkommenden asymptomatischen Hyperlaktatämie und der mit 1.7-25.6 Fällen auf 1000 Patientenjahre auftretenden symptomatischen Hyperlaktatämie unterscheiden (3). Letztere äußert sich in Form von unspezifischen Symptomen, die neu aufgetreten, nicht durch andere Ursachen erklärbar sind und seit mindestens zwei Wochen persistieren. Die Patienten präsentieren sich mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, geblähtem Abdomen, Leberfunktionsstörungen, unerklärbarer Müdigkeit oder Dyspnoe. Der pH-Wert im Blut liegt in beiden Fällen im Normbereich, der Laktatspiegel liegt, durch wiederholte Bestimmung bestätigt, zwischen 2 und 5 mmol/l (81;90). Neben Zidovudine scheint besonders Stavudine zu steigenden Laktatwerten nach HAART-Beginn zu führen. Nach initialem Anstieg stabilisieren sich die Laktatspiegel, wobei sich nach Therapieabbruch beziehungsweise Änderungen im Therapieregime diese Veränderungen als reversibel erweisen (91). Es wird kontrovers diskutiert ob eine Hyperlaktatämie ein Prädiktor für das Entstehen einer Laktatazidose ist. In den beschriebenen Fällen von Patienten trat die Laktatazidose ohne vorangehende Hyperlaktatämie auf, so dass Routinemessungen von Laktat zur Risikoabwägung nicht generell empfohlen werden. Aufgrund der zweifelhaften prädiktiven Aussage käme es zu unnötigen Therapieänderungen (89).
Eine Laktatazidose ist eine Komplikation, die bei Patienten unter Therapie mit allen derzeit verfügbaren NRTIs auftreten kann. Kennzeichen sind ein niedriger pH-Wert < 7.25, niedrige Bikarbonat-Spiegel < 22 mEq/l, eine erhöhte Anionenlücke sowie einen Plasma-Laktatwert

von > 5mmol/l. Cohen und Woods entwickelten ein System, welches die Laktatazidose in zwei Kategorien einteilt: Typ A tritt auf, wenn im Gewebe aufgrund unzureichender Blut- und damit Sauerstoffzufuhr (z.B. bei Schockzuständen) auf Energiegewinnung durch anaeroben Abbau intrazellulärer Glykogenvorräte umgeschalten wird. Daneben treten Laktatazidosen bei Patienten mit zugrunde liegenden Krankheiten wie Diabetes mellitus, Eisenmangelanämie, Pankreatitis, Leukämie oder Lebererkrankungen (Typ B1), aufgrund von Drogen und Toxinen (Typ B2) und bei angeborenen metabolischen Störungen (Typ B3) auf. Bei der NRTI-induzierten Laktatazidose handelt es sich somit um eine metabolische Azidose vom Typ B2. Die Klinik der Laktatazidose ist relativ unspezifisch: unerklärbare Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Unwohlsein, Hyperventilation, Dyspnoe, Leberfunktions-störungen, Arrhythmien, Zyanose, kalte Extremitäten, Hypotonie, Lethargie, Benommenheit oder Koma können erste Anzeichen sein, wobei die Symptome denen der symptomatischen Hyperlaktatämie ähneln (74). Das Auftreten der Laktatazidose kann nach Monaten oder erst Jahre nach NRTI-Behandlung stattfinden. Wie bereits erwähnt ist der Zusammenhang moderater Hyperlaktatämie und dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Laktatazidose unklar. Während die Hyperlaktatämie ein relativ häufiges Phänomen im Zusammenhang mit der HAART darstellt, ist die Laktatazidose selten und wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 1.3 Fällen pro 1000 Patientenjahre angegeben (30). John at al. (91) beschreiben eine Häufigkeit von 3.9/1000 Patientenjahre. Obwohl die Inzidenz nicht hoch ist, scheint dennoch eine steigende Tendenz zu beobachten zu sein. Ob dies durch eine Intensivierung der antiretroviralen Therapie oder den Einsatz toxischerer NRTIs wie zum Beispiel Stavudine zu erklären ist, ist unklar.

Die Prognose der Laktatazidose ist mit einer Letalität von 56-100% sehr schlecht (65). Nur frühe Intervention kann zu einer Rückbildung der Azidose führen. Im Rahmen der Laktatazidose-Behandlung sollte die NRTI-Therapie abgebrochen werden. Neben intensivmedizinischer Betreuung kommen unterschiedliche Medikamente wie Thiamin, Coenzym Q, Riboflavin oder L-Carnitin zum Einsatz (77;92-97). Auch helfen möglicherweise hohe Dosen von Riboflavin und Thiamin bei der Prävention der Hyperlaktatämie (98). Von der Arbeitsgruppe um Lopez konnte nachgewiesen werden, dass zusätzliche Gaben von Antioxydantien wie Vitamin E, Beta-Carotin, N-Acetylcystein, Selen und Ginko Biloba-Extrakte bei Patienten mit chronischer stabiler Hyperlaktatämie die Laktawerte senken (99).

Ob Hyperlaktatämie beziehungsweise Laktatazidosen auf eine Überproduktion oder eine Abbaustörung zurückzuführen sind und welche zusätzlichen Faktoren das Entstehen dieser

Nebenwirkungen beeinflussen wird viel hypothetisch diskutiert (vergleiche auch Abbildung 4).

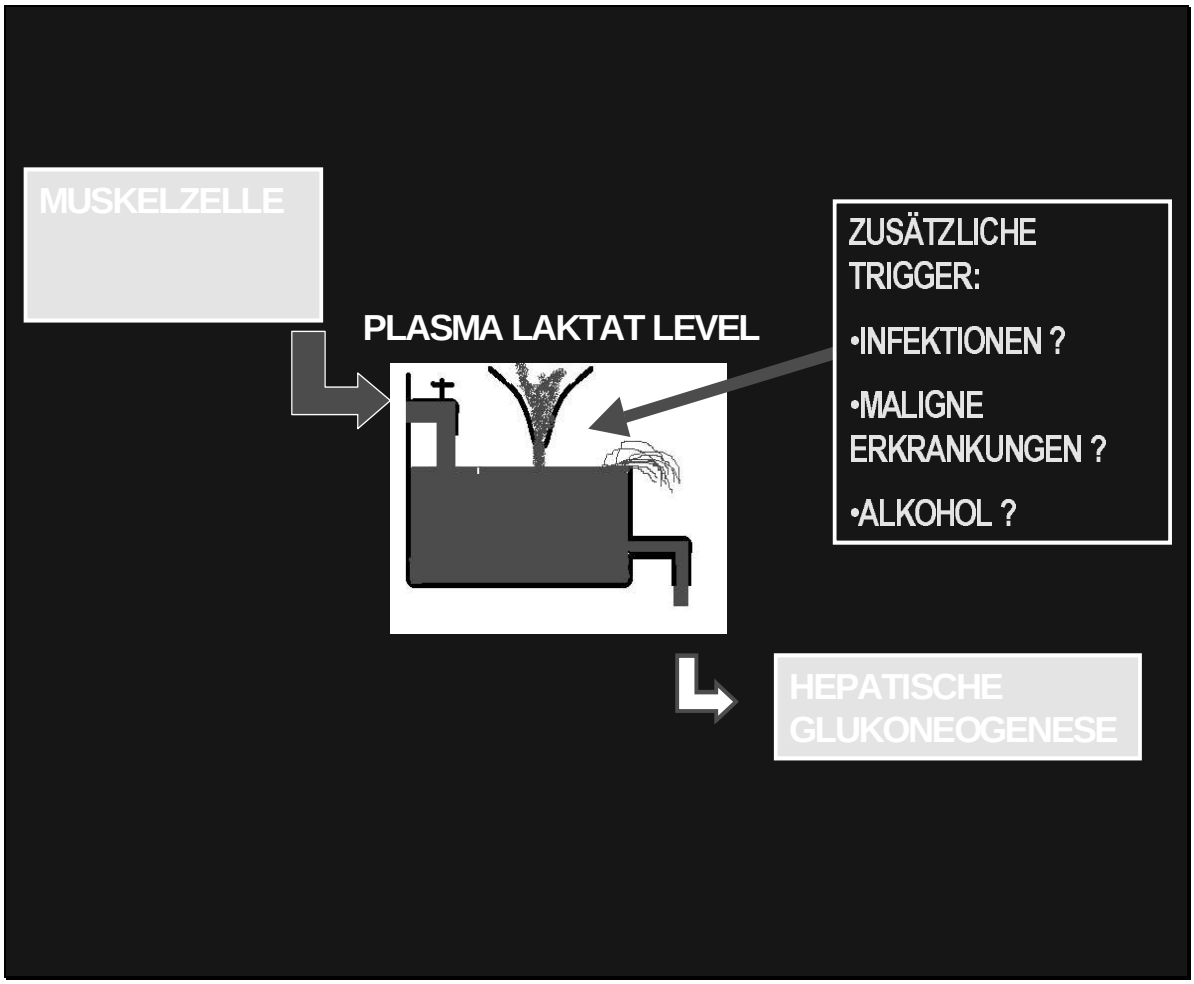

Abbildung 4: Hypothese zur Pathogenese der Laktatazidose. Einfluss von Produktion auf der einen und dem hepatischen Abbau auf der anderen Seite unter Berücksichtigung zusätzlicher möglicher Trigger, welche den Plasma Laktat Spiegel zu erhöhen können.

1.7. Problemstellung und Zielsetzung der Studie

Das Phänomen der Hyperlaktatämie und der Laktatazidose unter antiretroviraler Therapie mit NRTIs ist bereits länger bekannt. Dennoch gibt es bisher wenig Aufschluss darüber, ob die Laktatakkumulation auf eine primäre Überproduktion oder eine Abbaustörung zurückzuführen ist. Das Ziel der Studie war, Erkenntnisse bezüglich des Laktatmetabolismus zu gewinnen. Dabei ging es um folgende Fragestellungen:

- Gibt es Unterschiede zwischen HIV-Infizierten und Gesunden hinsichtlich des Laktatmetabolismus?

- Inwiefern beeinflusst die antiretrovirale Therapie die Laktatkinetik?

- Wie ist im Vergleich der Laktatmetabolismus bei Patienten mit einer bereits bestehenden Hyperlaktatämie?

Da aufgrund der mitochondrialen Toxizität Funktionsstörungen in der oxydativen Phosphorylierung und demzufolge Einschränkungen im Energiestoffwechsel postuliert werden, stellt sich die Frage ob die Hyperlaktatämie eine zugrundeliegende mitochondriale Dysfunktion widerspiegelt und diese sich wiederum auf die körperliche Fitness auswirkt. Der Skelettmuskel besitzt eine große Dichte an Mitochondrien und hat bei Aktivierung einen hohen Bedarf an Energieäquivalenten. Theoretisch könnte eine mitochondriale Funktionsstörung demaskiert und objektiviert werden, indem man durch körperliche Aktivität den Bedarf an Energie durch oxydativer Phosphorylierung erhöht. Messbar werden somit sowohl der Laktatanstieg als Korrelat zum anaeroben Energiegewinn als auch die Kapazität der hepatischen Clearance in der Zeit nach der Belastung. Die Zielsetzung der Studie war durch einen Fahrradergometertest Ruhelaktatwerte, den Laktatanstieg während, sowie den Laktatabfall nach der Belastung zu messen.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

An der klinischen Studie nahmen im Zeitraum von Februar bis August 2002 45 Probanden teil. Die 35 HIV-infizierten Patienten, davon 31 Männer und vier Frauen, wurden aus dem Patientenkollektiv der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Medizinischen Poliklinik des Klinikums der Universität München rekrutiert. Zehn weitere gesunde Personen ohne HIV-Infektion, darunter jeweils fünf Männer und Frauen, beteiligten sich als Kontrollpersonen an der Untersuchung.

Alle Teilnehmer erklärten nach einem Informationsgespräch freiwillig ihr Einverständnis. Ausschlusskriterien waren akute Infektionen, Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen sowie andere körperliche Einschränkungen in Bezug auf die Fahrradergometrie.

Da sowohl Laktatproduktion als auch –abbau von der körperlichen Fitness der jeweiligen Person abhängen, wurden die Probanden zu ihrem körperlichen Aktivitätsradius befragt, körperlich untersucht und anhand eines standardisierten Aktivitätsfragebogens (100) auf vergleichbaren Trainingszustand hin beurteilt (siehe Abbildung 5).

Die Probanden wurden in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 setzte sich aus zehn gesunden Kontrollpersonen im Alter von 37 ± 10,5 Jahren zusammen. Generell waren alle in einem guten Allgemeinzustand.

Gruppe 2 bestand aus 11 HIV-infizierten, therapienaiven Patienten. Darunter befanden sich 9 Männer und 2 Frauen. Diese Gruppe war im Mittel 38 ± 9,8 Jahre alt. Die HIV-Infektion war im Mittel seit 5 ± 6,2 Jahren bekannt. Die CD4-Zellzahl belief sich auf 418 ± 130 mio/l.

Gruppe 3 umfasste 15 männliche HIV-infizierte Patienten unter HAART mit einem durch mehrfache Messungen bestätigten im Normbereich von < 2 mmol/l liegenden Plasma-Laktatspiegel. Das mittlere Lebensalter betrug 48 ± 8,8 Jahre. Die Diagnose HIV war im Mittel seit 10 ± 5,4 Jahren bekannt und die Patienten erhielten durchschnittlich seit 5 ± 3,2 Jahren eine antiretrovirale Therapie. Darunter hatten die Patienten eine CD4-Zellzahl von 377

± 132 mio/l. Der Allgemein- sowie Trainingszustand war im Allgemeinen gut und dem der Gruppen 1 und 2 vergleichbar.

Gruppe 4 setzte sich aus 9 HIV-infizierten Patienten, davon acht Männer und eine Frau, zusammen, die unter HAART eine bereits bestehende asymptomatische Hyperlaktatämie mit Plasma-Laktatspiegeln von > 2 mmol/l aufwiesen. Diese Gruppe lag im Altersdurchschnitt bei 50 ± 16 Jahren. Die Infektion war im Mittel seit 8 ± 4,4 Jahren bekannt und die Dauer der HAART belief sich auf 5 ± 4,3 Jahre. Die CD4-Zellzahl war im Mittel 472 ± 247 mio/l. Trotz guten Immunstatus erwiesen sich die Patienten nach klinischen Gesichtspunkten im Allgemeinzustand leicht eingeschränkt.

Fragebogen zur Erhebung von Fitness und Trainingszustand

1. Wie würden Sie Ihre Arbeit beschreiben?
   O vorwiegend sitzend (0)
   O leichte körperliche Aktivitäten (5)
   O mittlere körperliche Aktivitäten (10)
   O schwere körperliche Aktivitäten (15)

2. Wie bewältigen Sie Ihren Weg zur Arbeit?
   O mit dem Auto (0)
   O mit öffentlichen Verkehrsmitteln (3)
   O zu Fuß (6)
   O mit dem Rad (9)

3. Wie sieht Ihr Alltag aus?
   O vorwiegend sitzend (0)
   O leichte körperliche Aktivitäten (Einkaufen, Kochen, Bügeln etc) (5)
   O mittlere körperliche Aktivitäten (Staubsaugen, Gartenarbeit etc) (10)
   O schwere körperliche Aktivitäten (Bauen, Umgraben etc) (15)

4. Nutzen Sie „Bewegungschancen“ im Alltag wie Treppensteigen statt Aufzug, Einkaufen mit dem Rad oder zu Fuß anstatt mit dem Auto u.Ä.?
   O nie (0)
   O sehr wenig (5)
   O wenig (10)
   O viel (15)
   O sehr viel (20)

5. In welchem Zeitumfang betreiben Sie in einer Woche Ausdauersportarten wie Laufen, Radfahren, Schwimmen u.Ä.?
   O nie (0)
   O 0-1 Stunde (5)
   O 1-2 Stunden (10)
   O 2-3 Stunden (15)
   O 3 und mehr Stunden (20)

6. In welchem Umfang betreiben Sie in einer Woche eine fitnessorientierte Sportart wie Badminton, Squash, Fußball, Basketball, Handball u.ä.?
   O nie (0)
   O bis 1 Stunde (5)
   O 1-2 Stunden (10)
   O 2-3 Stunden (15)
   O 3 und mehr Stunden (20)

7. In welchem Umfang betreiben Sie in einer Woche eine fitnessorientiert Trainingsform wie Krafttraining mit oder ohne Geräten, Stretching, Aerobic u.Ä.?
   O nie (0)
   O 0-1 Stunde (5)
   O 1-2 Stunden (10)
   O 2-3 Stunden (15)
   O 3 und mehr Stunden (20)

8. Tragen Sie bitte Ihr Körpergewicht _____ kg und Ihre Körpergröße _____ m ein.
   Body Mass Index: Gewicht (kg)/ Größe^2 (m^2)

	Frauen	Männer	
O	<18	<18	(0)
O	18-20	18-22	(10)
O	20-23	22-24	(10)
O	23-30	24-30	(0)
O	>30	>30	(0)

Abb. 5 Fragebogen zur Erhebung von Fitness und Trainingszustand.

2.2. Versuchsaufbau und Durchführung

Als Methode für die Belastungsuntersuchung wurde die Fahrradergometrie gewählt.
Die Belastungsergometrie wurde nach einem standardisiertem Versuchsprotokoll durchgeführt: Die Teilnehmer waren angewiesen, ohne vorherige körperliche Anstrengung ausgeruht in die Infektionsambulanz zu kommen. Restriktionen bezüglich der Ernährung oder ähnlichem wurden nicht vorgenommen.
Den Patienten wurde in Ruhe und atraumatisch aus einem Venenverweilkatheter ohne venöse Stauung oder Pumpbewegungen seitens des Patienten 2 ml Blut in ein Fluorid-Oxalat-Röhrchen (Vacutainer®) abgenommen.
Unter EKG- und Pulsmonitoring wurde schließlich die Belastung auf einem konventionellen Fahrradergometer der Marke Siemens EM 840 durchgeführt. Ziel war es in einer Aufwärmungsphase eine Herzfrequenz von 200 minus Lebensalter zu erreichen. Dies entspricht weitgehend der für submaximale Belastung angestrebten Pulsfrequenz (101). Ausgehend von 50 Watt wurde die Leistung minütlich in 25 Watt-Schritten angepasst und Wattzahl sowie die Herzfrequenz jede Minute dokumentiert. Bei Erreichen der Zielherzfrequenz wurde die Belastung für zehn Minuten gehalten. Im Rahmen dieses Versuchsprotokolls wurde die zum Teil eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten berücksichtigt und die Leistung durch individuelle Einstellung der Wattzahl justiert. Richtlinie für die erbrachte Leistung war die Herzfrequenz der Testpersonen.

Direkt im Anschluss an die Belastung erfolgte eine weitere venöse Blutabnahme ohne Stauung über die Venenverweilkanüle. Die Patienten wurden angewiesen, sich in den folgenden zwei Stunden in sitzender oder liegender Position auszuruhen. Weitere Laktatbestimmungen erfolgten jeweils 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Belastungsende.

2.3. Meßmethoden und Parameter

Die Laktatbestimmung wurde direkt im Anschluss an den Versuch im Zentrallabor der Medizinischen Klinik in der Ziemssenstrasse durchgeführt. War dies zeitlich nicht möglich, wurden die Blutproben im Kühlschrank gelagert und nach spätestens 12 Stunden verarbeitet. Bei einer Temperatur von 4-8° Celsius ist eine Probenstabilität von Laktat in speziellen Natrium-Fluorid-Oxalat-Röhrchen für bis zu sechs Tage gewährleistet (102).

Um keine verfälscht hohen Werte zu bestimmen sollten die Blutproben aus einer ungestauten Vene stammen. Eine minimale Hämostase (weniger als 30 Sekunden) beeinflusst die Laktatkonzentration nicht. Das in Natrium-Fluorid-Oxalat-Röhrchen (2,5 mg Natriumfluorid und 2,0 mg Kaliumoxalat/ml Blut) abgenommene Vollblut wird nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure (200 µl 10% w/v) zentrifugiert und das gewonnene Plasma zur Laktatbestimmung verwendet. Die Laktatanalyse erfolgt mittels des Roche Diagnostics Laktat-Tests. Die Bestimmungsmethode ist eine Enzymreaktion, bei der Laktat zu Pyruvat umgesetzt wird.

Das Testprinzip sieht folgendermaßen aus:

Laktat wird durch das spezifische Enzym Laktatoxidase (LOD) zu Pyruvat oxidiert:
$Laktat + O_2 \leftrightarrow Pyruvat + H_2O_2$

Das in der ersten Reaktion gebildete Wasserstoffperoxid wird mit Peroxidase (POD) zu einem Farbstoff umgesetzt:
$H_2O_2 + H\text{-}Donor + 4\text{-}Aminoantipyrin^+ \leftrightarrow Chromogen^+ + 2\ H_2O$

Die Intensität der gebildeten Farbe ist der Laktatkonzentration proportional.
Der Messbereich der im Labor verwendeten Roche/Hitachi-Geräte liegt bei 0,2-15,5 mmol/l (103).

Desweiteren wurden folgende Parameter bestimmt oder aus den Patientenakten entnommen: Gewicht, Größe, Leberenzyme (GOT, GPT, GGT, AP), Cholesterin und Triglyceride.

2.4. Statistische Methoden

Innerhalb jeder der vier Gruppen wurde für alle gemessenen Parameter Mittelwert und Standardabweichung beziehungsweise Median und Range bestimmt.
Die Ergebnisse der Laktatbestimmung wurden anhand eines non-parametrischen Kruskal-Wallis und dem t-Test verglichen. Um den Laktatabfall nach der Belastung zu messen, wurde die Fläche unter den Kurven (AUC, area under the curve) rechnerisch bestimmt. Zur

Datenanalyse diente ANOVA (Analysis of Variance between groups). Die computergestützte Auswertung erfolgte durch das Statistikprogramm SPSS.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag in Gruppe 1 bei 37 ±10,5, in Gruppe 2 bei 38 ±9,8, in Gruppe 3 bei 48 ±8,8 und in Gruppe 4 bei 50 ±16 Jahren. Dabei unterschieden sich die Gruppen 2 und 3 hinsichtlich des Lebensalters signifikant voneinander (p=0,013). Eine Zusammenfassung zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 1: Patientendaten Gruppe 1-4

Gruppe	**1** (n=10)	**2** (n=11)	**3** (n=15)	**4** (n=9)
Alter (Jahre)	37 (±10,5)	38 (±9,8)	48 (±8,8)	50 (±16)
Männer	5	9	15	8
Frauen	5	2	0	1
BMI	23 (±1,9)	24 (±2,9)	25 (±4,3)	23 (±2,6)
CD4 Zellen (mio/µl)	_	418 (±130)	377 (±132)	472 (±247)
HIV Infektion (Jahre)	_	5 (±6,2)	10 (±5,4)	8 (±4,4)
HAART (Jahre)	_	_	5 (±3,2)	5 (±4,3)
Lipodystrophie	_	_	4	2
Hepatits B	_	2	_	1
Hepatitis C	_	1	_	_
Laktat baseline (mmol/l)	1,4 (±0,4)	1,5 (±0,6)	1,5 (±0,3)	2,8 (±0,5)
GOT (U/l)	10 (±3,7)	13 (±4,5)	17 (±18)	11 (±2,7)
GPT (U/l)	15 (±9,8)	20 (±11,6)	22 (±10,9)	19 (±8,4)
GGT (U/l)	11 (±2,9)	20 (±18)	41 (±25,2)	45 (±31,7)
AP (U/l)	83 (±24,4)	86 (±23,8)	110 (±40,8)	99 (±26,6)
Cholesterin (mg/dl)	186 (±38,7)	167 (±29,4)	217 (±58,2)	220 (±51,4)
Triglyceride (mg/dl)	104 (±34,6)	109 (±54,4)	227 (±197,7)	498 (±556,5)

Der Anteil von drei Frauen im Gesamtpatientenkollektiv von 35 entspricht weitestgehend der epidemiologischen Geschlechterverteilung bei HIV-Patienten in Deutschland.
Der Body-Mass-Index (BMI) wird errechnet nach der Formel Körpergewicht (kg) dividiert durch Körpergröße^2 (m^2). Die Gruppen 1-4 lagen mit ihrem durchschnittlichen BMI von 23

±1.9, 24 ±2.9, 25 ±4.3 und 23 ±2.6 im Normbereich (20-25 kg/m^2) und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Nach Befragung, klinischer Beurteilung sowie Auswertung des Aktivitätsfragebogens erwiesen sich die Probanden aus Gruppe 1-3 als vergleichbar hinsichtlich ihres Trainingszustandes. Mit einem Punktescore im Test von im Mittel 67 ±14 in Gruppe 1, 59 ±22 in Gruppe 2 und 55 ±19 in Gruppe 3 konnte kein deutlicher Unterschied festgestellt werden und die Probanden erwiesen sich als mittelaktiv. Für die Patienten aus Gruppe 4 errechnete sich ein Wert von durchschnittlich 53 ±19 Punkten. Die Patienten waren im Mittel körperlich weniger fit und im Allgemeinzustand leicht eingeschränkt.

Die Diagnose der HIV-Infektion war im Mittel 5 ±6,2 in Gruppe 2, 10 ±5,4 in Gruppe 3 und 8 ±4,4 Jahre in Gruppe 4 bekannt. Die Patienten aus Gruppe 3 und 4 waren jeweils durchschnittlich fünf Jahre unter HAART. Die Therapieschemata zum Zeitpunkt der Studie (siehe Tabelle 2) zeigt eine ähnliche Verteilung der Einzelkomponenten der Kombinationstherapie. Die Exposition antiretroviraler Medikamente war in den Gruppen 3 und 4 nicht signifikant unterschiedlich, weder was die Therapiedauer, die insgesamt jemals verwendete Anzahl antiretroviraler Medikamente, noch die Anzahl der bereits eingenommenen Nukleoside betrifft. Zwei Patienten aus Gruppe 3 (n=15) und vier aus Gruppe 4 (n=9) nahmen die Kombination von Didanosin und Stavudin. Alle therapierten Patienten aus Gruppe 3 und 4 waren zum Zeitpunkt der Studie bereits mit NRTIs behandelt worden.
Die klinischen Zeichen einer Lipodystrophie wiesen in Gruppe 3 vier Patienten, in Gruppe 4 zwei Patienten auf.

Tabelle 2: Medikation zum Zeitpunkt der Studie in Gruppe 3 und 4: Anzahl der therapierten Patienten (%).

	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
Stavudine	8 (53)	4 (44)	12 (50)
Lamivudine	8 (53)	3 (33)	11 (46)
Didanosine	3 (20)	4 (44)	7 (29)
Zidovudine	3 (20)	2 (22)	5 (21)
Abacavir	3 (20)	1 (11)	4 (17)
Nevirapin	5 (33)	3 (33)	8 (33)
Efavirenz	3 (20)	1 (11)	4 (20)
Lopinavir	3 (20)	3 (33)	6 (25)
Nelfinavir	3 (20)	2 (22)	5 (21)
Saquinavir	2 (13)	1 (11)	3 (13)
Didanosine+Stavudine	2 (13)	4 (44)	6 (25)

Bei zwei Patienten aus Gruppe 2 war eine chronische Hepatitis B, bei einem eine chronische Hepatitis C bekannt. Ein weiterer Patient aus Gruppe 4 hatte eine Hepatits C-Koinfektion.
Anhand der Leberfunktionsparameter konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Die Transaminase GOT lag mit 10 ±3.7 in Gruppe 1, 13 ±4.5 in Gruppe 2, 17 ±18 in Gruppe 3 und 11 ±2.7 U/l in Gruppe 4 im Normbereich (<19 U/l). Ebenso GPT (Normbereich <24 U/l) mit 15 ±9.8, 20 ±11.6, 22 ±10.9 und 19 ±8.4 U/l und die alkalische Phosphatase (Referenzbereich 60-190 U/l) mit 83 ±24.4, 86 ±23.8, 110 ±40.8 und 99 ±26.6. Ein tendenzieller, wenngleich statistisch nicht signifikanter, Unterschied wurde bei der GGT (Normwert <28 U/l) gefunden. Die Probanden aus Gruppe 1 lagen bei 11 ±2.9, die aus Gruppe 2 bei 20 ±18 U/l. Oberhalb des Referenzbereiches lagen die Gruppe 3 mit im Mittel 41 ±25.2 sowie die Gruppe 4 mit 45 ±31.7 U/l.

Die Cholesterinwerte lagen in Gruppe 1 bei 186 ±38.7, in Gruppe 2 bei 167 ±29.4 mg/dl und waren somit im Normbereich von <200 mg/dl. Die Probanden aus Gruppe 3 und 4 wiesen mit durchschnittlich 217 ±58.2 beziehungsweise 220 ±51.4 mg/dl leicht erhöhte Werte auf.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bezüglich der Triglyceridparameter: mit 104 ±34.6 und 109 ±54.4 liegen Gruppe 1 und 2 innerhalb und Gruppe 3 und 4 mit 227 ±197.7 und 498 ±556.5 mg/dl außerhalb des Normbereiches für Triglyceride von 50-200 mg/dl.

3.2. Belastungsprotokoll

In der folgenden Tabelle sind die Durchschnittswerte der Leistung in Watt mit den jeweiligen Maximalwerten und die Herzfrequenz in den vier Gruppen aufgeführt.

Tabelle 3: Leistung in Watt, Maximalleistung und Herzfrequenz
im Mittel ± Standardabweichung in den Gruppen 1-4.

	Watt	Maximum	Puls
Gruppe 1	154 ±57	169 ±51	158 ±12
Gruppe 2	131 ±37	145 ±38	157 ±8
Gruppe 3	121 ±34	141 ±37	144 ±14
Gruppe 4	99 ±24	122 ±26	142 ±24

Die Belastungsdauer der Probanden betrug insgesamt 15 Minuten: etwa fünf Minuten bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz von 200 minus Lebensalter gefolgt von einer konstanten submaximalen Belastung für zehn Minuten. Darunter lag die durchschnittliche Leistung der gesunden Kontrollpersonen in den zehn Minuten bei 154 ±56.6 mit einer mittleren Maximalleistung von 169 ±51 Watt. Die mittlere Herzfrequenz lag bei 158 ±12/min. In der Gruppe 2 lag die mittlere Leistung etwas niedriger bei 131 ±37.1 Watt und maximal bei 145 ±38 Watt, bei einer mittleren Herzfrequenz von 157 ±8 /min. Die Patienten aus Gruppe 3 erbrachten eine Leistung von 121 ±33.8, 141 ±37 Watt im Maximum und eine Pulsfrequenz von 144 ±14/min. Im Vergleich zu den Gruppen 1-3 unterschieden sich die Patienten aus Gruppe 4 in ihrer erbrachten mittleren Leistung von 99 ±23.7 und einem Maximum von 122 ±26 Watt signifikant. Die mittlere Herzfrequenz lag bei 142 ±24/min.

3.3. Laktatmetabolismus

Jeweils für die Gruppen 1-4 sind in Tabelle 4 die Mittelwerte für Laktat zu den sieben Messpunkten dargestellt. Die Kurven in den Abbildungen 6-9 zeigen den graphisch dargestellten Verlauf der Laktatwerte in der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 4: Mittelwerte ± Standardabweichung für Laktat (mmol/l) zu den Messpunkten –15, 0, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten in den Gruppen 1-4.

	-15	0	15	30	45	60	120
Gruppe 1	1.4 ±0.4	9.7 ±3.2	3.8 ±1.5	2.2 ±0.7	1.9 ±0.5	1.7 ±0.3	1.4 ±0.3
Gruppe 2	1.5 ±0.6	9.4 ±3.7	5.1 ±3.7	3.1 ±1.5	2.3 ±1.0	2.0 ±0.7	1.6 ±0.6
Gruppe 3	1.5 ±0.3	9.0 ±2.8	5.3 ±2.6	3.2 ±1.3	2.5 ±0.9	2.2 ±0.6	1.7 ±0.7
Gruppe 4	2.8 ±0.5	10.1 ±2.2	6.8 ±2.4	5.1 ±1.9	4.2 ±1.6	3.7 ±1.4	3.1 ±1.1

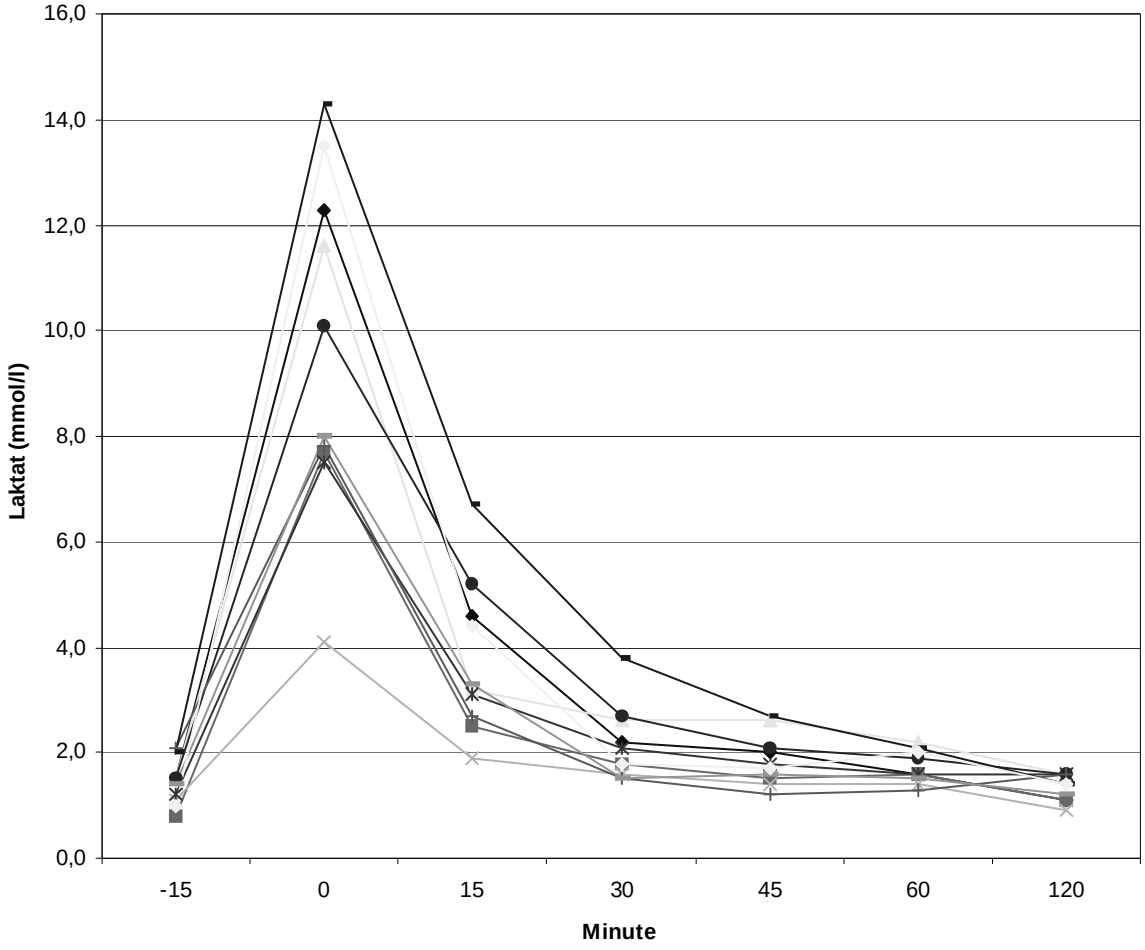

Abb.6: Messwerte von Laktat zu den Zeitpunkten 15 Minuten vor (-15), im Anschluss an (0) und 15, 30, 45, 60, 120 Minuten nach der Belastung bei den Patienten 1-10 der Kontrollgruppe (Gruppe 1).

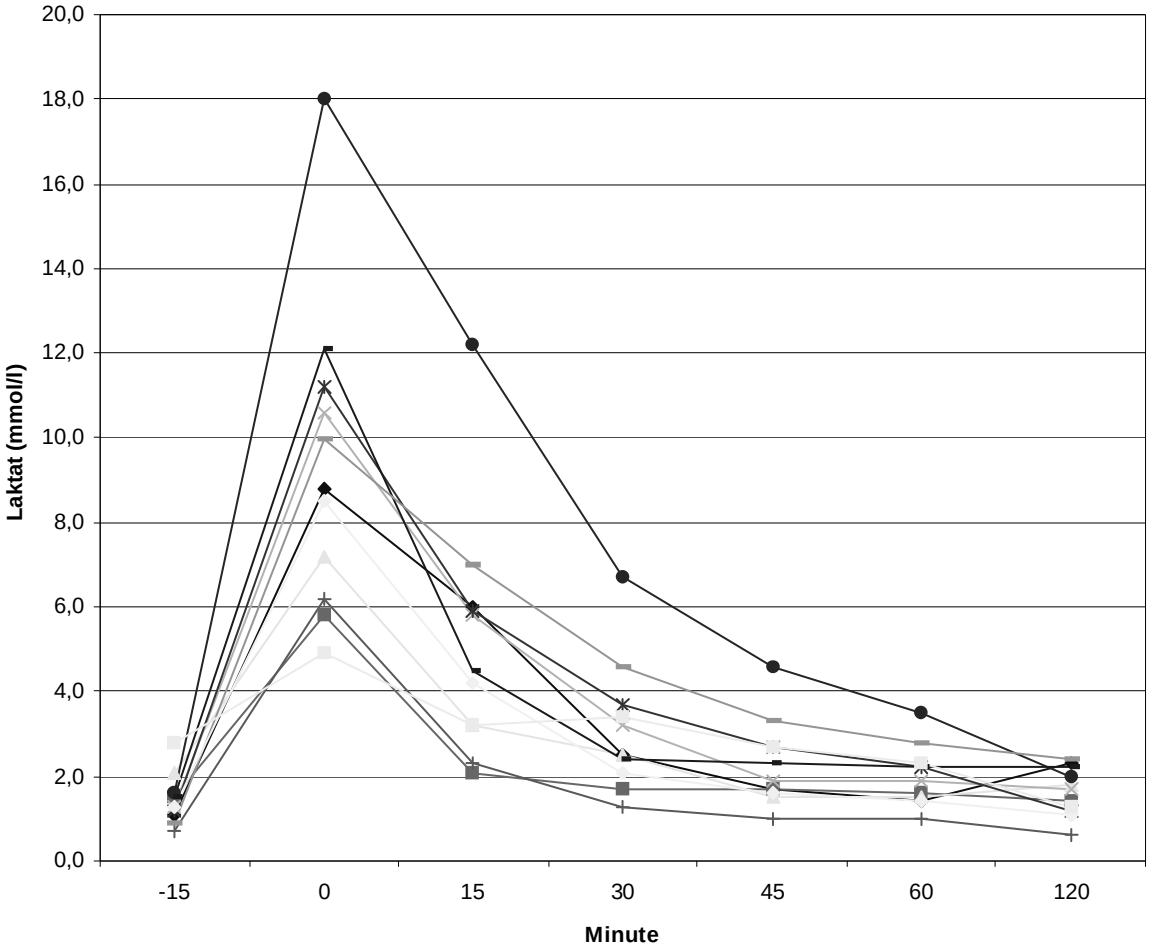

Abb.7: Laktatkinetik der Patienten 1-11 aus Gruppe 2. Messwerte von Laktat zu den Zeitpunkten 15 Minuten vor (-15), im Anschluss an (0) und 15, 30, 45, 60, 120 Minuten nach der Belastung.

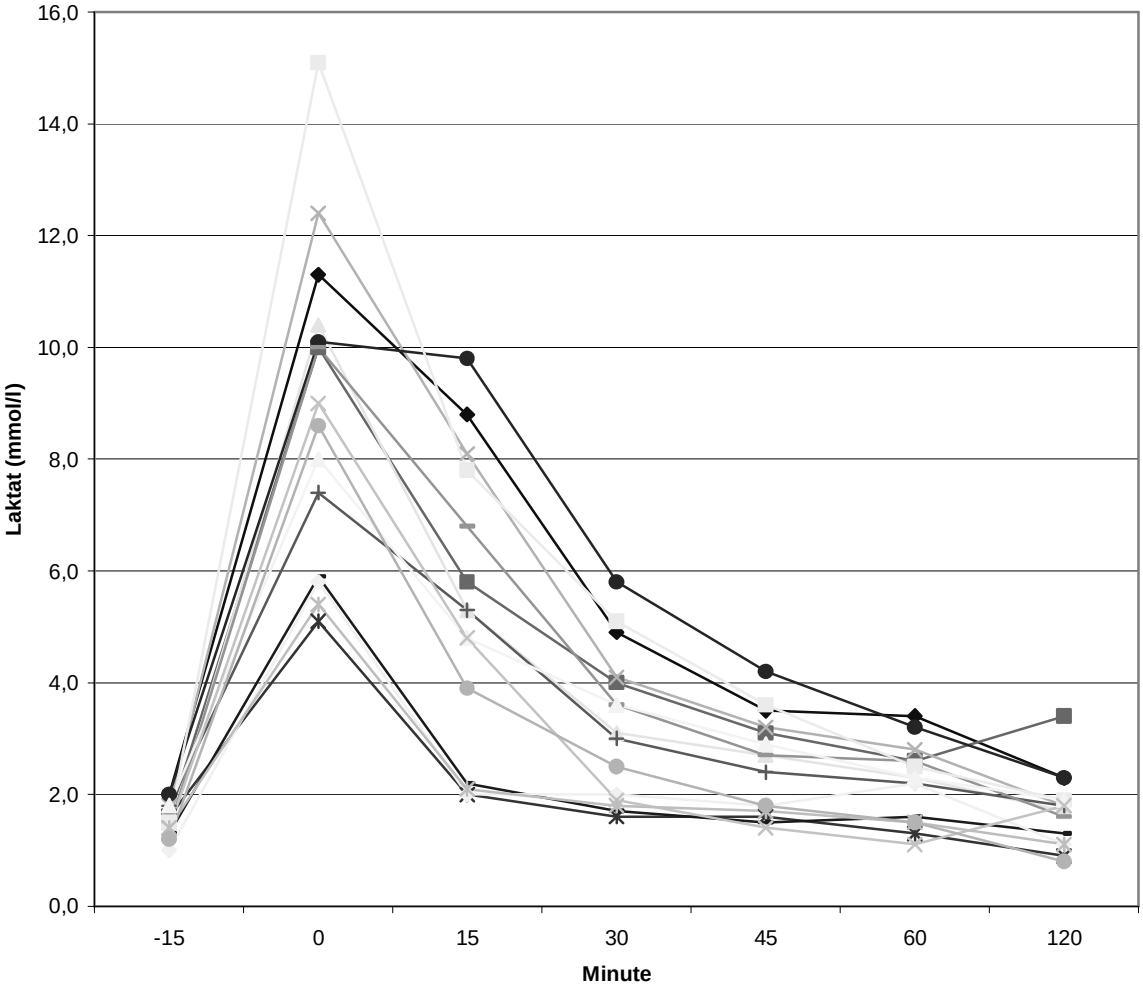

Abb.8: Laktatkinetik der Patienten 1-15 aus Gruppe 3. Messwerte von Laktat zu den Zeitpunkten 15 Minuten vor (-15), im Anschluss an (0) und 15, 30, 45, 60, 120 Minuten nach der Belastung.

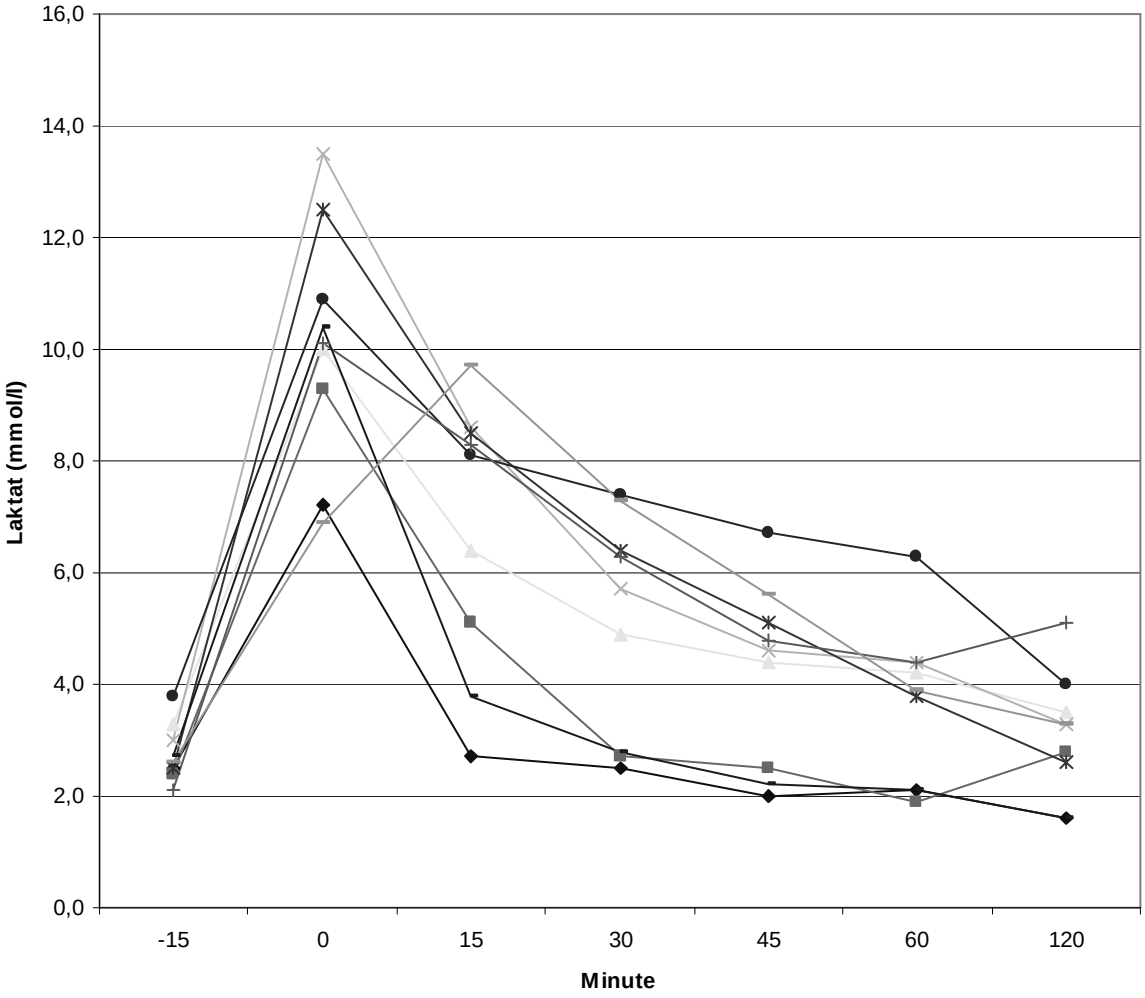

Abb. 9: Laktatkinetik der Patienten 1-9 aus Gruppe 4. Messwerte von Laktat zu den Zeitpunkten 15 Minuten vor (-15), im Anschluss an (0) und 15, 30, 45, 60, 120 Minuten nach der Belastung.

Die Ausgangslaktatwerte lagen mit im Mittel 1.4 ±0.4 mmol/l in der Kontrollgruppe und 1.5 ±0.6 und 1.5 ±0.3 mmol/l in Gruppe 1 und 2 im definierten Normbereich für Laktat von 0.7-2.0 mmol/l und unterschieden sich nur geringfügig voneinander. Die Patienten mit der bestehenden Hyperlaktatämie in Gruppe 4 waren mit einem Baseline-Laktatwert von 2.8 ±0.5 40% über dem Normwert.

Direkt im Anschluss an die Belastung wurden folgende Werte für Laktat gemessen: 9.7 ±3.2 in Gruppe 1, 9.4 ±3.7 in der therapienaiven Gruppe und 9.0 ±2.8 in der Gruppe unter HAART und normalem Baseline-Laktat. Der Laktatanstieg bei den Patienten aus der Gruppe 4 lag mit

10.1 ±2.2 mmol/l höher als in den drei Vergleichsgruppen. Dennoch unterscheiden sich die Maximalwerte nur unbeträchtlich voneinander. Zieht man allerdings in Betracht, dass die von Gruppe 4 erbrachte Leistung von 99 Watt nur etwa 2/3 der Leistung von Gruppe 1 bzw. 3/4 der Leistung von Gruppe 2 und 3 entspricht, kann man schlussfolgern, dass die Patienten aus Gruppe 4 mehr Laktat produzieren, obwohl sie weniger Leistung erbringen.

Zum Vergleich des prozentuellen Abfalls des Laktatspiegels zu den jeweiligen Messzeiten sind die Werte aus den vier Gruppen in Tabelle 5 und die dazugehörigen Diagramme in den Abbildungen 10-14 dargestellt.

Tabelle 5: Prozentueller Abfall von Laktat jeweils vom Maximum nach 10 Minuten Belastung (% ± Standardabweichung).

Minute	**1**	**2**	**3**	**4**
15	60.8 ±7.6	47.0 ±13.3	43.4 ±17.3	30.9 ±30.9
30	76.5 ±7.1	66.0 ±13.9	64.2 ±8.6	47.9 ±24.5
45	79.6 ±5.9	74.6 ±11.1	71.3 ±6.3	57.2 ±19.0
60	80.8 ±5.9	77.5 ±9.1	74.6 ±6.5	63.0 ±14.0
120	84.8 ±4.8	81.4 ±6.8	80.5 ± 5.8	68.6 ±12.1

Der Laktatbfall in der Gruppe 1 gestaltete sich wie folgt: mit einem prozentuellen Abfall von bereits 60.8% in den 15 Minuten nach Belastung fielen die Laktatkurven steil ab. Nach 45, spätestens nach 60 Minuten wurde der Ausgangswert wieder erreicht. Zwei Stunden nach der Belastung ergab die Laktatbestimmung für Gruppe 1, einer vollständigen Normalisierung des Plasma-Laktatspiegels entsprechend, im Mittel 1.4 ±0.3 mmol/l.

Die Gruppe 2 fällt in ihrer Laktatkurve im Vergleich zu Gruppe 1 etwas flacher ab. Nach 15 Minuten ist der Laktatspiegel um 47.0% gesunken, nach 30 Minuten 66.0%, nach 45 Minuten 74.6%. Mit einem Wert von 1.6 ±0.6 mmol/l 120 Minuten nach der Belastung wird der Ausgangswert von 1.5 mmol/l knapp erreicht (siehe Abb.15).
Aus Abbildung 15 kann man entnehmen, dass sich in Gruppe 3 der Abfall in seiner Kinetik im Vergleich zu Gruppe 2 kaum unterscheidet. Dennoch ist er flacher als in Gruppe 1: ein 43.4%iger Abfall nach 15 Minuten, 64.2% nach 30, 71.3% nach 45 Minuten. Der Ausgangslaktatwert von 1.5 mmol/l wird mit 1.7 ±0.7 mmol/l zwei Stunden nach Belastung fast erreicht.

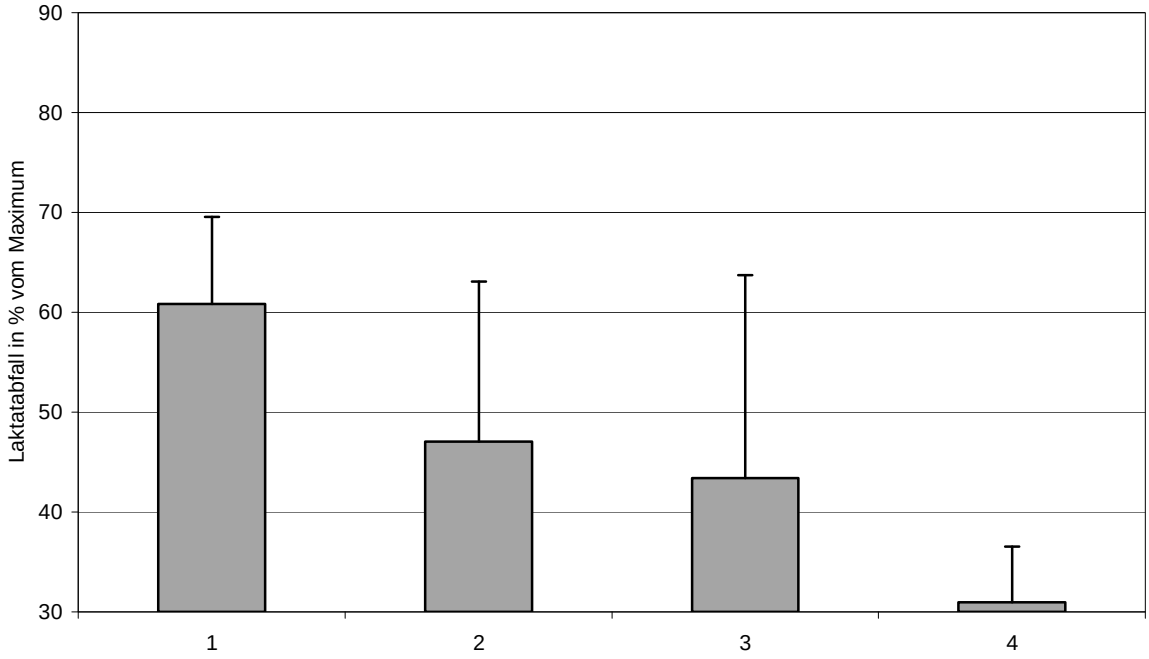

Abbildung 10: Prozentueller Abfall von Laktat 15 Minuten nach Belastungsende in den Gruppen 1-4.

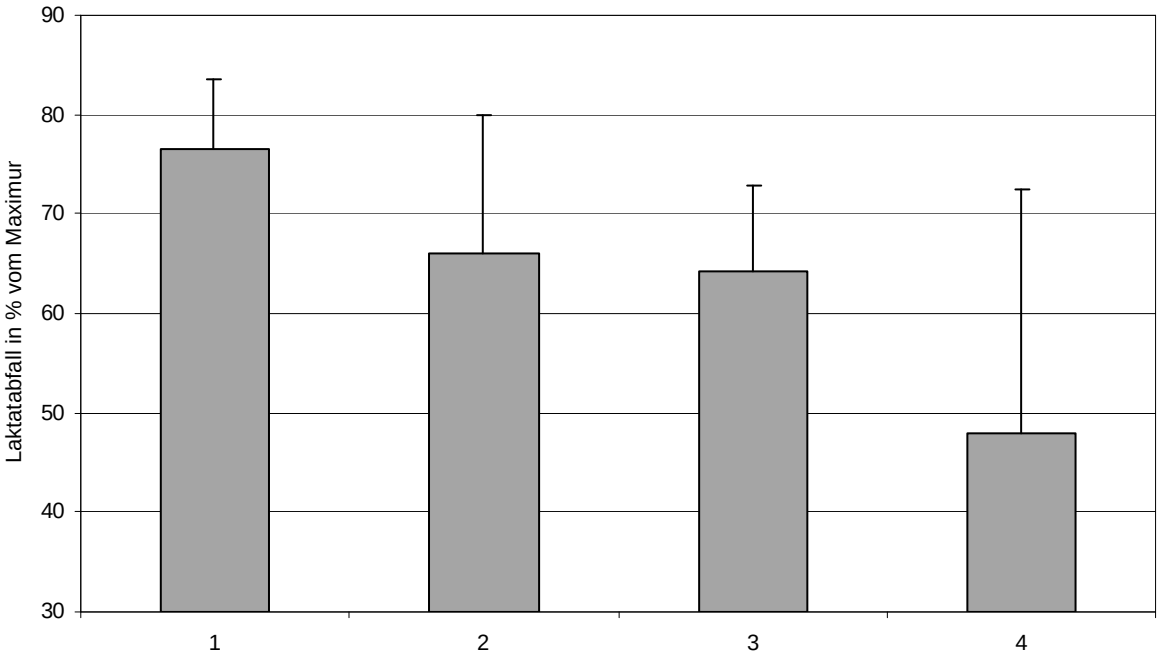

Abbildung 11: Prozentueller Abfall von Laktat 30 Minuten nach Belastungsende in den Gruppen 1-4.

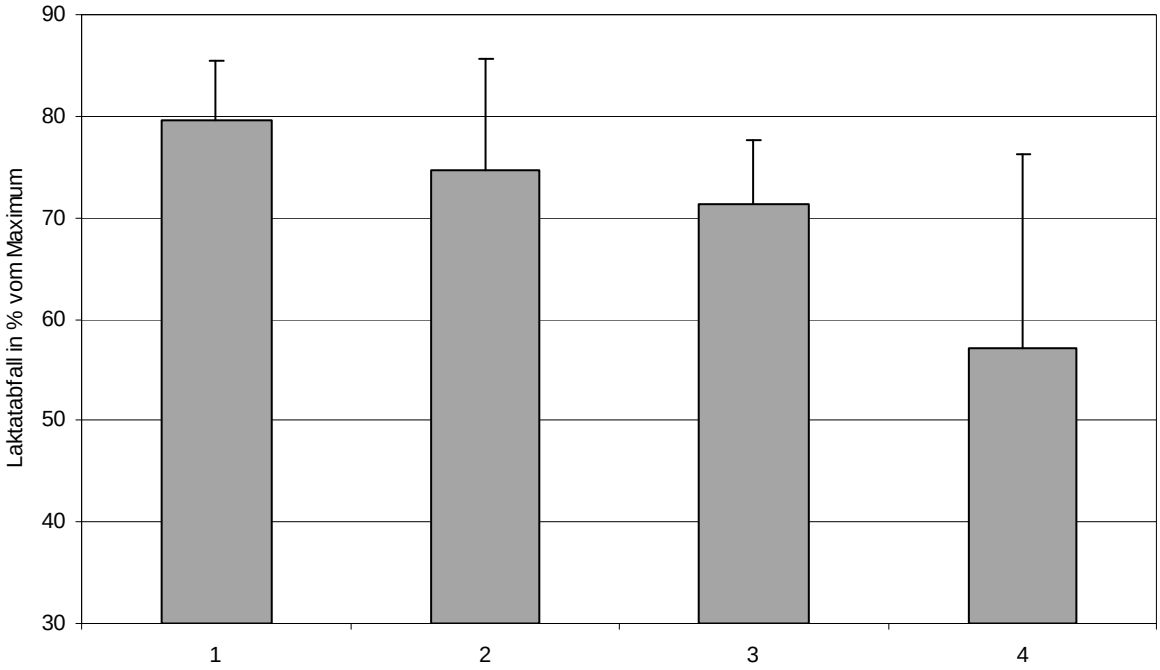

Abbildung 12: Prozentueller Abfall von Laktat 45 Minuten nach Belastungsende in den Gruppen 1-4.

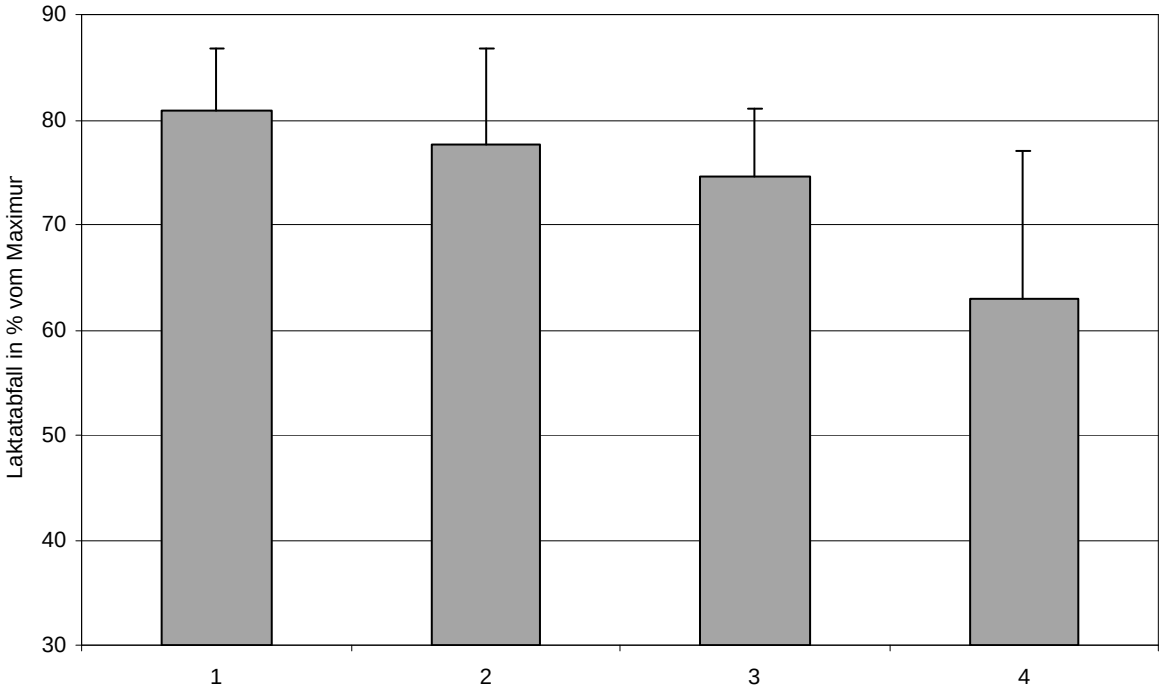

Abbildung 13: Prozentueller Abfall von Laktat 60 Minuten nach Belastungsende in den Gruppen 1-4.

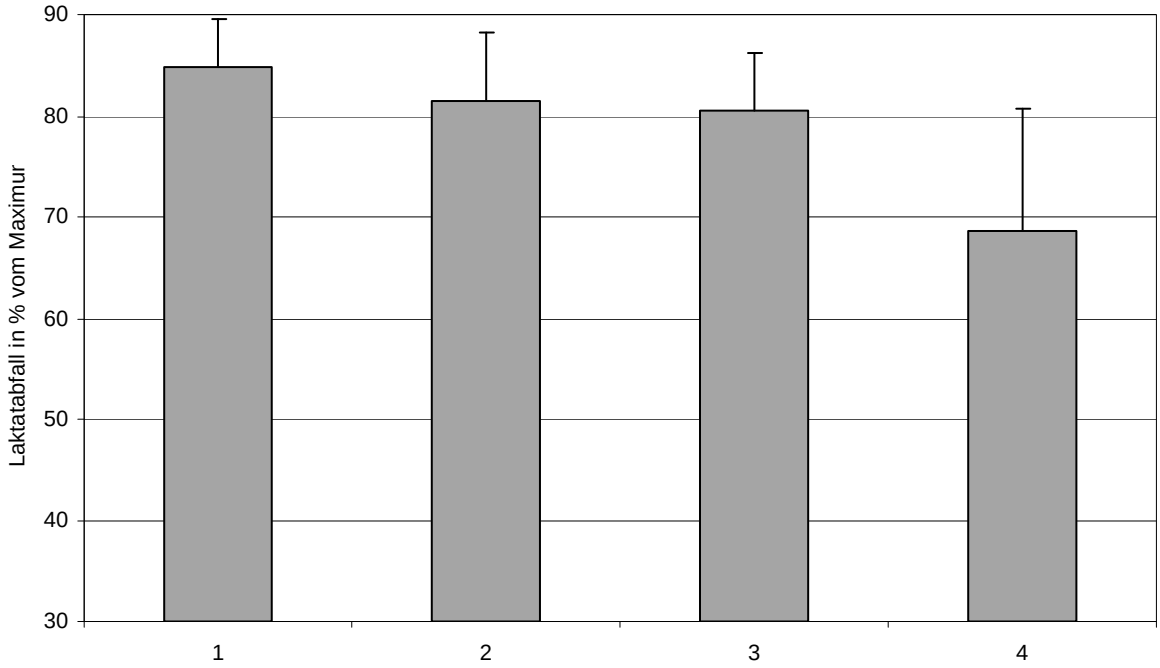

Abbildung 14: Prozentueller Abfall von Laktat 120 Minuten nach Belastungsende in den Gruppen 1-4.

Die Patienten mit dem bereits erhöhten Ausgangslaktat fallen im Vergleich zu allen anderen Probanden am langsamsten mit ihren Laktatwerten ab: 30.9% in 15 Minuten, 47.9% nach 30, 57.2% nach 45 Minuten. Nach 63.0% nach 60 und schließlich 68.6% nach 120 Minuten erreichen sie mit im Mittel 3.1 ±1.11 mmol/l ihren Ausgangslaktatwert nicht wieder.

Im Post-Hoc-Test für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni unterscheiden sich Gruppe 1 und 4 im prozentuellen Abfall zu allen Messpunkten signifikant voneinander ($p<0.01$). Gruppe 2 und 4 unterscheiden sich von Minute 35, 60 und 120 signifikant voneinander ($p<0.05$). Der Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4 ist ab Minute 45 zu allen Messpunkten signifikant ($p<0.05$). In der Oneway Anova Analyse zeigt sich in allen Messpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0.01$).

Abb. 15 zeigt eine Zusammenfassung aller Laktatmittelwerte in den Gruppen 1-4.
Um den Laktatabfall besser vergleichen zu können, wurde unter diesen Kurven die Fläche mathematisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 dargestellt.

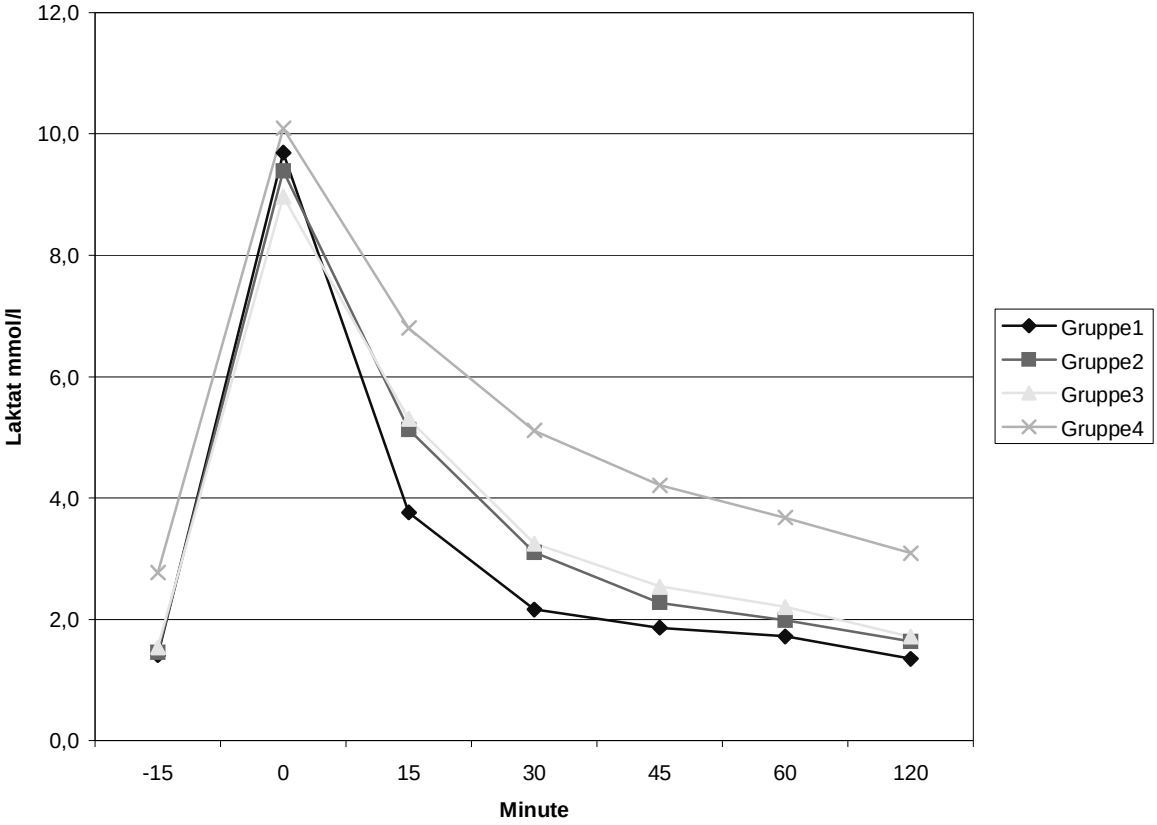

Abb.15: Mittelwerte der Laktatmessungen zu den Zeitpunkten –15, 0, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten in den Gruppen 1-4.

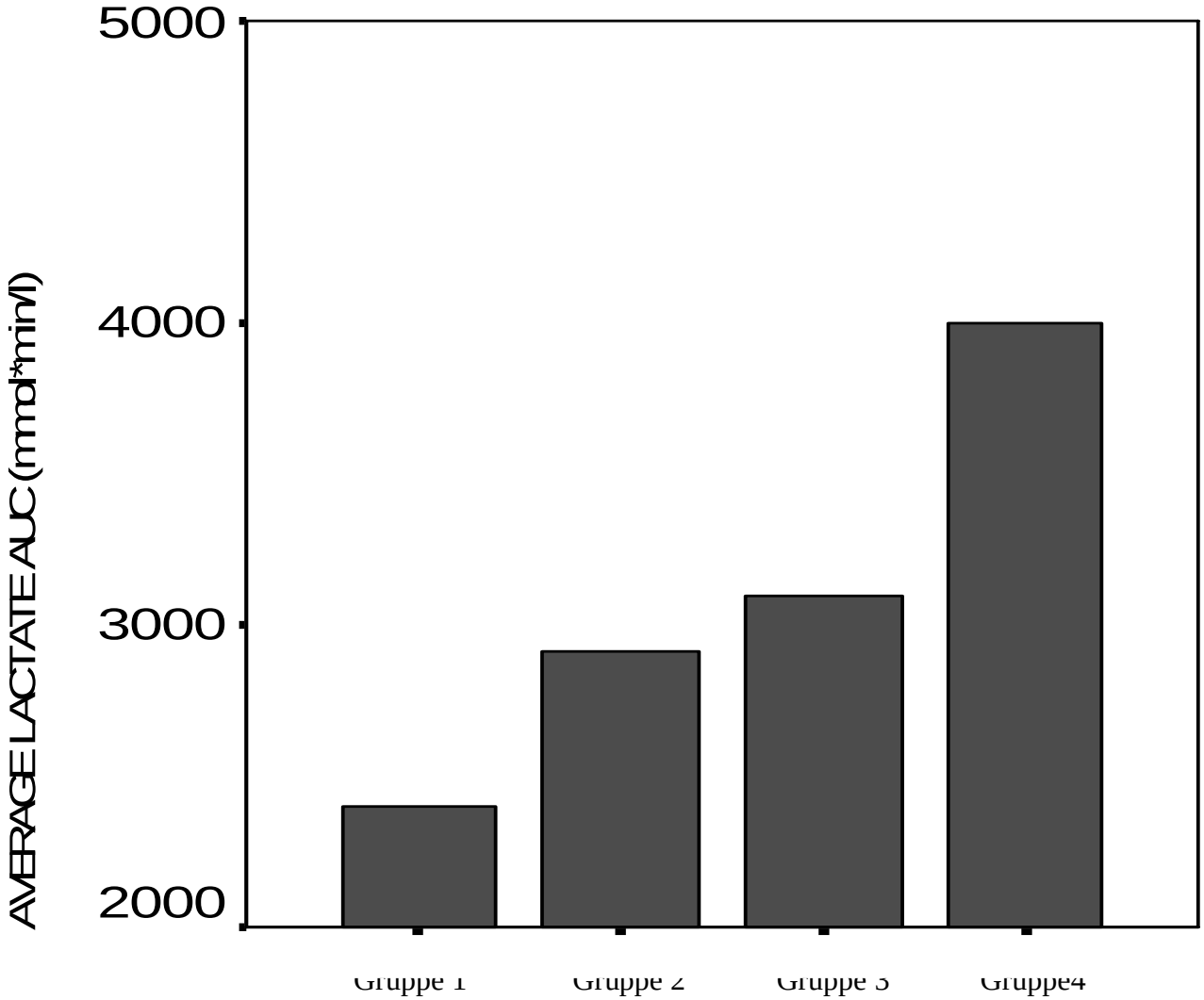

Abb. 16: Area under the curve (AUC) der Gruppen 1-4 zeigt die mittlere Fläche unter den Kurven in den jeweiligen Gruppen 1-4 aus Abbildung 15.

Dabei fanden sich folgende Unterschiede: Gruppe 1 und 2 scheinen Unterschiede in ihrer Laktatclearance aufzuweisen (p=0.038). Die Fläche unter der Kurve ist mehr als doppelt so groß. Ebenso findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 3 und 4 (p=0.028). Zwischen den therapienaiven Patienten aus Gruppe 2 und den Patienten unter HAART mit nicht erhöhtem Baselinelaktat (Gruppe 3) fand sich statistisch kein signifikanter Unterschied in der AUC, wenngleich in Gruppe 3 eine leichte Tendenz zu einer größeren Fläche als in Gruppe 2 zu beobachten ist.

4. Diskussion und Ausblick

Die Steilheit und somit die Geschwindigkeit des Laktatabfalls unterschied sich zwischen den gesunden Kontrollpersonen aus Gruppe 1 signifikant von der HIV-infizierter Patienten, die nicht unter HAART standen. Durch die Abwesenheit eines diesen Unterschied erklärenden toxischen Agens wie NRTIs, andere Medikamente oder Noxen wie Alkohol, kann man postulieren, dass das HI-Virus selbst Einfluss auf den Laktatstoffwechsel nimmt. Eine Erklärung könnte sein, dass das Virus direkt mitochondriale DNA schädigt und durch Depletionen zu Beeinträchtigung der Enzymfunktionen führt. McComsey et al. stellten fest, dass periphere Blutzellen sowohl Gesunder, als auch von HIV-infizierten, therapienaiven Patienten oder Patienten unter Langzeit-HAART und Lipoatrophie unterschiedliche Variationen und Punktmutationen in der mtDNA aufweisen. Sie stellten die Hypothese auf, dass präexistente und somit zu subtilen Effekten auf die Atmungskette führenden mtDNA Variationen durch die HIV-Infektion an sich oder NRTIs klinische Relevanz bekommen, indem sie letztere potenzieren oder demaskieren. Diese DNA-Veränderungen könnten mit der Zeit akkumulieren, zu einer Störung in der mitochondrialen Funktion in der oxydativen Phosphorylierung führen und schließlich das Auftreten von klinischen Symptomen fördern (104). Anhand von in vitro Versuchen konnte eine direkte Toxizität von HIV-Proteinen auf mitochondriale DNA nachgewiesen werden. Das HIV-1 Protein Vpr führte in Sacharomyces Cerevisae Hefezellen zu mitochondrialer Dysfunktion. Fraglich potenziert HIV selbst durch direkte Toxizität bereits vorhandene mitochondriale Schäden oder generiert diese neu (105;106). Die Arbeitsgruppe um Jacotot identifizierte das HIV-1 eigene Vpr-Protein als einen Apoptose induzierenden Faktor bei Mitochondrien: über eine direkte Wirkung an einem Permebilitätskanal kommt es zum Untergang der Zellorganellen (107). In einer von Moyle et al. veröffentlichten Studie kam es bei den 349 untersuchten HIV-infizierten Patienten zu fünf Fällen einer schweren Hyperlaktatämie (91). Davon waren zwei ohne antiretrovirale Therapie. Neben einem Malignom, Multiorganversagen, einer Kardiomyopathie und opprtunistischen Infektionen mag möglicherweise auch, eine wenngleich klinisch davor noch nicht relevante, durch HIV induzierte mitochondriale Funktionsstörung als zusätzlicher Trigger zur Entwicklung einer Laktatazidose beigetragen haben. Man kennt direkt durch die HIV-Infektion hervorgerufene Krankheitsbilder wie die Myopathie oder Kardiomyopathie (24;108-110). Möglicherweise trägt die HIV-Infektion selbst auch zur Entwicklung einer Hyperlaktatämie bei. Der Unterschied im Laktatabfall zwischen den gesunden Kontrollen und den therapienaiven Patienten ist eventuell dadurch zu erklären, dass bei den Probanden aus

Gruppe 4 bereits subtile Veränderungen im Energiestoffwechsel bestanden und diese durch körperliche Belastung, was einem Mehrbedarf an Energiebereitstellung durch oxydative Phosphorylierung entspricht, demaskiert wurden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war in allen anderen Gruppen der Laktatabfall flacher. In der Gruppe 4 resultierte das erhöhte Baselinelaktat und ein moderater Anstieg nach der Belastung in einer verzögerten Laktatclearance. Diese Patienten erreichten ihren Ausgangswert 120 Minuten nach Ergometertest nicht wieder. Dies deutet darauf hin, dass die Hyperlaktatämie eher auf eine Abbaustörung denn auf eine primäre Überproduktion zurückzuführen zu sein scheint. Nach einer akuten Erhöhung des Laktatspiegels wie es nach körperlicher Anstrengung vorkommt, wird durch eine effektive Clearance die Homöostase sehr rasch wieder erreicht. Eine erhöhte Laktatproduktion kann entweder durch anaerobe Glykolyse oder durch einen Defekt in der oxydativen Phosphorylierung im peripheren Gewebe (z.B. Muskel) auftreten. Brinkman et al. (72) zufolge scheint eine persistierende Hyperlaktatämie, wie sie als Nebenwirkung der NRTIs auftritt, allerdings eher eine beeinträchtigte Clearance von Laktat zu reflektieren. Nachdem die Laktatutilisation in der Leber von einem funktionierenden oxydativen Phosphorylierungssystem der Mitochondrien abhängt, kann eine gestörte Laktatclearance mit einer mitochondrialen Dysfunktion der Hepatozyten zu erklären sein. Patienten mit einer HIV-Infektion können verschiedene Gründe für eine eingeschränkte Leberfunktion haben: NRTI-induzierte Effekte auf die Mitochondrien, Dyslipidämie, Insulinresistenz, Steatosis Hepatis, direkte toxische Eirkungen anderer Medikamente (Valproat, Metformin, Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente), Alkoholabusus oder Hepatitis B oder C Koinfektionen (65). Durch histopathologische Untersuchung von Leberbiopsien von HIV-infizierten Patienten unter HAART konnte eine hepatische Dysfunktion durch den Nachweis einer mikrovesikulären Steatose gezeigt werden. Eine gestörte ß-Oxidation freier Fettsäuren ist ebenfalls auf eine beeinträchtigte oxidative Phosphorylierung zurückzuführen (111). Lonergan et al. zeigte ebenfalls klare Abnormitäten in der Leberfunktion bei Patienten mit persistierender Hyperlaktatämie: von den sechs Patienten, die sich einer Leberbiopsie unterzogen, wiesen fünf Patienten eine mikrovesikuläre oder gemischte hepatische Steatose auf und der sechste hatte eine chronisch aktive Hepatitis B. Weitere fünf Patienten zeigten radiologisch nachgewiesene Veränderungen der Leber. Alle Patienten zeigten eine Erhöhung der Transaminasen. Des Weiteren fand sich bei allen elf Patienten nach dem Absetzen der NRTIs eine sehr langsame Normalisierung der Laktatwerte, was auf einen Defekt des normalen, schnellen Clearance-Mechanismus zurückzuführen ist

(67). In der Gruppe 4 wurden keine Leberfunktonseinschränkung gefunden: die Transaminasen GOT und GPT lagen im Normbereich. Eine Leberschädigung ist möglicherweise bisher nur moderat vorhanden und serologisch noch nicht nachzuweisen. Eine Leberbiopsie stellt zwar einen invasiven Eingriff dar, könnte allerdings weiterführende Erkenntnisse bringen über morphologisch zu objektivierende Veränderungen in den Mitochondrien.

Da sich die vier Gruppen vor allem in ihrem Laktatabfall nach der Belastung unterscheiden, kann man schlussfolgern, dass dies eher an einer Störung im Laktatabbau liegen muss. Dennoch ist es vielleicht eine Kombination aus beidem: einer Abbauverzögerung und einer Mehrproduktion von Laktat. Die Patienten aus Gruppe 4 erbrachten auf dem Fahrradergometer eine signifikant niedrigere Leistung im Vergleich zu den anderen Probanden. Dies mag verschiedene Gründe haben: die Patienten waren im Allgemeinzustand leicht eingeschränkt und dadurch vielleicht weniger leistungsfähig. Zudem unterscheiden sie sich hinsichtlich des Lebensalters und ihrer durchschnittlichen Fitness. Die Laktatwerte nach der Belastung lagen mit 10.1 mmol/l trotz der geringeren Leistung höher als in den Vergleichsgruppen (9.7, 9.4 und 9.0 mmol/l). In Relation dazu gesehen, stiegen die Patienten aus Gruppe 4 mit ihren Laktatwerten pro getretene Watt stärker an. Möglicherweise liegt dies an einer niedrigeren anaeroben Schwelle, das heißt, die Energiegewinnung durch anaerobe Glykolyse und somit die Produktion von Milchsäure setzt bereits bei einer niedrigeren Belastungsintensität ein. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Patienten nicht so trainiert sind und dadurch die Mitochondriendichte im Skelettmuskel sowie die Verstoffwechslungskapazität von Laktat in der Leber geringer ist. Zum anderen ist möglicherweise die oxydative Phosphorylierungskapazität durch toxische Schäden an den Mitochondrien im Skelettmuskel vermindert, so dass ein durch Belastung entstehendes Energiedefizit durch anaerobe Stoffwechselprozesse ausgeglichen werden muss. Obwohl in der Literatur im Zusammenhang mit Hyperlaktatämie und Laktatazidose meist die herausragende Rolle der hepatischen Clearance betont wird, gibt es auch Hinweise auf die erhöhte Laktatproduktion als bedeutender Defekt in Fällen von chronischer Hyperlaktatämie. Nachweise von morphologischen Veränderungen an Mitochondrien induziert durch NRTIs führten zu einer Erhöhung der Laktatproduktion in vitro (112). Leclercq et al. untersuchten die mitochondriale Funktionsfähigkeit unter NRTIs und fanden dass Homöostase-Mechanismen im Laktatmetabolismus unter HAART hochreguliert sind. Dies führe dazu, dass durch eine Dysfunktion der hepatischen Mitochondrien ein Shift von hepatischem

Laktat-Verbrauch durch Glukoneogenese hin zu vermehrter Laktatproduktion stattfindet (113). Dies würde bedeuten, dass eine vermehrte Produktion von Laktat eines funktionierenden oxydativen Phosphorylierungsstoffwechsels bedarf, um Laktat abzubauen. Sollte in dem Bereich ein Defizit bestehen, käme es wiederum zu anaerober Energiegewinnung mit weiterem Anfall von Milchsäure. Somit ließe sich postulieren, dass eine kompensierte Hyperlaktatämie durch eine vermehrte Laktatproduktion und noch weitestgehend intakten Clearance-Mechanismen zustande kommt und es sich bei der Laktatazidose um eine bereits bestehende Hyperlakatämie und ein dekompensiertes Homöostase-System handelt.
Anhand eines pharmakologischen Modells, einem sogenannten „Exogenous Lactate Challenge Test“ (ELECT) gingen Leclerc et al der Frage nach inwiefern Baselinelaktat, Laktatproduktion und Clearance im Zusammenhang stehen. Dabei wurden HIV-Infizierte in drei Gruppen je nach Schwere klinischer Zeichen mitochondrialer Dysfunktion (wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Muskelschmerzen) eingeteilt und mit gesunden Kontrollen hinsichtlich der Laktatparameter untersucht. In der Gruppe der symptomatischen HIV-Patienten fanden sie eine vergleichsweise signifikante Erhöhung der Laktatproduktion, allerdings keinen Unterschied im hepatischen Abbau. Nach deren Ergebnissen sei die Hyperlaktatämie assoziiert mit einem Anstieg in der Laktatproduktion und nicht ein Resultat eingeschränkter Clearance (114).

Spätestens hier stellt sich die Frage nach der Gewebespezifität der toxischen Wirkungen antiretroviraler Medikamente, insbesondere der NRTIs. Die Diversität im Schweregrad der Toxizität kann durch einen gewebespezifischen Unterschied in der Zellteilung und der Produktion von mtDNA erklärt werden. Je nachdem ob es sich um ein proliferierendes Gewebe oder ein Gewebe mit niedrigem Zell-Turnover (wie zum Beispiel Nervenzellen) handelt, kam es durch NRTIs in vitro zu einer mehr oder weniger starken Abnahme des mtDNA-Gehalts der Zellen. Mariotti et al. fanden mtDNA Depletionen in Muskeln, nicht aber in Leukozyten oder Fibroblasten (115). Chariot et al. fanden mtDNA Depletionen in Skelettmuskel und Leber, nicht jedoch im Myokard oder in der Niere (116). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der Medikamente ausschlaggebend ist, inwieweit sich die Toxizität manifestiert. Die jeweilige Potenz einer Medikamentes mtDNA-Synthese zu inhibieren variiert je nach Dosis und unterscheidet sich auch von Agens zu Agens. So genügt für Zalcitabin (ddC) bereits eine Dosis von 0.022 μmol/l, für Stavudine (d4T) 3 μmol/l, für Didanosin (ddI) 290 μmol/l um den mtDNA Gehalt von CEM-Zellen nach vier Tagen

Medikamentenexposition um 50% zu reduzieren (im Vergleich dazu sind die therapeutischen Dosen für ddI und D4T bei 4 μmol/l, für ddC bei 0.04 μmol/l) (112).

Zwischen der Gruppe 2, den HIV-infizierten Patienten ohne antiretrovirale Therapie und den Patienten aus Gruppe 3, die unter HAART ein normales Baselinelaktat aufwiesen, haben wir in der Laktatkinetik keinen signifikanten Unterschied gefunden. Beide Gruppen haben einen vergleichbaren Trainingszustand sowie Allgemeinzustand und erreichten mit ähnlicher Leistung (131 und 121 Watt) einen entsprechenden Maximalwert von 9.4 bzw. 9.0 mmol/l Laktat nach Belastung. Der Laktatabfall erscheint in Gruppe 3 etwas flacher als in Gruppe 2, das Ausgangslaktat wird allerdings von beiden Gruppen knapp erreicht und auch die AUC unterscheidet sich kaum, so dass sich die Frage stellt, inwiefern die HAART Einfluss nimmt auf den Laktatmetabolismus. Möglicherweise sind die Veränderungen im Laktatstoffwechsel bei den Patienten aus Gruppe 3 noch moderat und nicht durch venöse Laktatmessungen nachweisbar. Ein effektives Laktatutilisierungssystem mag zudem dazu beitragen, dass die Homöostase gewährleistet ist, sollte eine kontinuierliche Überproduktion von Laktat der Fall sein. Eventuell sind allerdings die Fallzahlen zu gering um eine adäquate Aussage zu machen.
Pathogenetisch zunehmend von Bedeutung ist die mitochondriale Toxizität bei Patienten mit Lipodystrophie. Roge et al. (117) untersuchten diesbezüglich acht HIV-positive Patienten mit den klinischen Zeichen einer Lipodystrophie oder einer bestehenden Hyperlaktatämie auf ihren Laktatstoffwechsel. Ebenfalls anhand einer Belastung auf dem Fahrradergometer wurden die Leistung, der Sauerstoffverbrauch und Laktat gemessen, wobei die Studie durch zusätzliche Muskelbiopsien ergänzt wurde. Dabei wurde die Belastungsdauer und –intensität vom Patienten je nach Fitness selbst gewählt. Die Patienten erbrachten eine signifikant niedrigere Leistung (in Watt), zeigten einen Trend zu einem niedrigerem Sauerstoffverbrauch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und die Maximalwerte nach Belastung unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen. Allerdings ist es durch den andersartigen Versuchsablauf unklar, ob man die Ergebnisse vergleichen kann: die Belastungsdauer richtete sich nach dem jeweiligen Erschöpfungszeitpunkt des Probanden und war damit sowohl von der Motivation als auch vom Trainingszustand stark abhängig. Es ist unklar, ob die Probanden sich submaximal oder maximal belastet haben. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen kam diese Arbeitsgruppe zu keinem Unterschied im Laktatabfall und konnte auch keine Veränderungen bezüglich der verglichenen Muskelbiopsien feststellen. Sowohl die Bestimmung von Citratsynthase, ein Enzym des Zitratzyklus, als auch Hydroxyacyl-Coenzym A, ein Enzym der Fettoxydation, sowie Inosinmonophosphat (IMP), Adenosinmonophosphat

(AMP), ADP, ATP und der Glykogengehalt erbrachte keine Erkenntnis bezügliche einer objektivierbaren Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion. Somit gab es im Skelettmuskel keinen Anhalt für gestörte oxydative Phosphorylisierung und Glycolyse und ebenfalls keinen Hinweis auf mitochondriale Schädigung der Hepatozyten. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass möglicherweise mitochondriale Defekte in anderen Geweben zu einer Hyperlaktatämie führen. Dass die Arbeitsgruppe um Roge et al. keinen Unterschied im Laktatabfall gefunden hat, mag allerdings an der Zusammensetzung der Probanden gelegen haben: von acht Patienten hatten sieben eine Lipodystrophie und nur zwei eine kontinuierliche Hyperlaktatämie. Bei den Patienten wurde in der Gruppeneinteilung kein Unterschied gemacht ob sie eine Laktaterhöhung, eine Lipodystrophie oder beides hatten. Da sich die Patientengruppen in unserer Studie homogen in Patienten mit oder ohne Laktaterhöhung und schließlich zusätzlich in therapienaive HIV-infizierte Patienten untergliedern, kann man davon ausgehen, dass wenn auch vielleicht nur diskrete Unterschiede im Laktatmetabolismus leichter detektierbar waren und wir im Unterschied zu der Arbeit von Roge et al. zu anderen Ergebnissen kamen. Betrachtet man in Hinblick auf letztere Studie die vier Patienten aus Gruppe 3 und die zwei Patienten aus Gruppe 4 die ebenfalls die Diagnose Lipodystrophie haben, kann man im Vergleich zum Rest der beiden Gruppen folgendes feststellen: wie in Tabelle 6 aufgeführt, unterscheiden sich die vier Patienten mit Lipodystrophie im Vergleich zu den restlichen Probanden aus Gruppe 3 weder signifikant in ihrem Ausgangslaktatwert, noch kommt es zu einer vermehrten Produktion. 120 Minuten nach Belastungsende erreichen die Lipodystrohie-Patienten mit 1.4 mmol/l fast ihren Ausgangswert von 1.3 mmol/l, während die restlichen 11 Probanden mit dem Baselinelaktat von im Mittel 1.6 auf 1.8 mmol/l abfallen. In der Gruppe 4 bietet sich ein ähnliches Bild: die zwei Patienten mit Lipodystrophie heben sich in keinem der repräsentativen Messwerte signifikant von dem Rest der Gruppe ab. Somit lässt sich in unserem Kollektiv kein Unterschied im Laktatmetabolismus feststellen.

Tabelle 6: Vergleich von Laktat (mmol/l) im Mittel (±Standardabweichung) zwischen den Patienten mit Lipodystrophie (LD) in den Gruppen 3 und 4 zu den Zeitpunkten –15, 0 und 120 Minuten.

	-15	**0**	**120**
LD	1,3 ±0.14	8,03 ±2.52	1,4 ±0.28
Gr. 3	1,6 ±0.26	9,31 ±2.71	1,8 ±0.73
LD	2,9 ±0.50	9,65 ±0.50	3,2 ±0.50
Gr. 4	2,7 ±0.54	10,21 ±2.47	3,1 ±1.27

Schlussendlich bleibt nach der momentanen Datenlage unklar, woran genau die Milchsäureerhöhung der antiretroviral behandelten HIV-Patienten festzumachen ist: ob es an einer Überproduktion oder an einer Abbaustörung liegt. Dieser Problemstellung bewusst, widmete sich eine weitere Arbeitsgruppe den Auswirkungen einer unter NRTIs postulierten Störung im Energiestoffwechsel: Tesiorowski et al. (118) untersuchten ebenfalls HIV-infizierte Patienten mit erhöhten Laktatspiegeln in ihrer Reaktion auf körperliche Belastung in Form eines Fahrradergometertestes. Ihre Hypothese war, dass, wenn erhöhte Laktatwerte im Plasma eine klinisch relevante mitochondriale Dysfunktion widerspiegeln, physiologische Einschränkungen zu erwarten sein müssten. Letztere seien durch eine messbare Reduktion der anaeroben Schwelle nachzuweisen. Die anaerobe Schwelle korreliert gut mit dem plötzlichen Anstieg der CO_2 Produktion und der Zunahme der Atemfrequenz, der so genannten ventilatorischen Schwelle, welche bei >40% Sauerstoffverbrauch auftritt. In Patienten mit ähnlicher Fitness sei eine anaerobe Schwelle bei bereits unter 40% Sauerstoffverbrauch ein zusätzlicher Beweis mitochondrialer Funktionseinschränkung. Die Studie verglich drei Gruppen: Gruppe 1 mit milder, Gruppe 2 mit moderater NRTI-induzierter Hyperlaktatämie und eine Kontrollgruppe und fand nach einem ansteigenden Belastungsprotokoll mit 10 Watt-Steigerungen und eigenständigem Belastungsende einen höheren respiratorischen Quotienten (VCO_2/VO_2) sowie eine erniedrigte anaerobe Schwelle unter den Patienten mit Laktaterhöhung. Demzufolge haben Tesiorowski et al. von einem erhöhten Laktatspiegel auf eine physiologisch bedeutsame mitochondriale Störung geschlossen. Diese Minderung der anaeroben Schwelle spiegelte sich allerdings nicht in einer Leistungsminderung wider: die Gruppen unterschieden sich nicht in ihrer Leistung und der maximalen Sauerstoffaufnahme. Möglicherweise erreichten die Patienten mit der Hyperlaktatämie ihre anaerobe Schwelle bereits zu einem früheren Zeitpunkt bei niedrigerer Belastung, so dass der belastungsinduzierte Anfall von Milchsäure in Relation zur Leistung höher zu interpretieren

ist. Dies entspricht auch der von uns gemachten Beobachtung in Gruppe 4, die zwar gleich hohe Maximalwerte von Laktat aufwies im Vergleich zu den anderen Gruppen, aber weniger Leistung in Watt erbrachten. Die zusammenfassende Synthese der Beobachtungen könnte sein, dass Patienten mit Hyperlaktatämie früher von aerober in anaerobe Energiegewinnung übergehen und dies möglicherweise auf ein Atmungskettendefizit aufgrund mitochondrialer Dysfunktion zurückzuführen ist. Dies bekräftigt wiederum die Theorie, dass es NRTI-getriggert zu einer Mehrproduktion von Milchsäure kommt, da es durch die mitochondriale Schädigung zu einer insuffizienten Energiebereitstellung kommt.

Folgestudien zu objektiv quantifizierbarer mitochondrialer Schädigung werden weitere Erkenntnis bringen. Der Serummilchsäurespiegel ist mitunter ein sehr störanfälliger Parameter, dessen Routinemessung nicht generell empfohlen wird. Da es durch die NRTIs nach intramitochondrialer Aktivierung zu einer Hemmung des für die Replikation von mitochondrialer DNA verantwortlichen Enzyms Polymerase γ kommt, führt dies zu einer quantitativen Verminderung der in jedem Mitochondrium in circa 10-facher Kopie vorliegendem mtDNA. Diese Depletion von mtDNA lässt sich quantifizieren und in Relation setzen zu der im Kern vorhandenen DNA in peripheren Knochenmarkszellen (PBMCs). Interessant wären nun die Messungen von mitochondrialer DNA bei den Patienten mit bereits erhöhten Laktatwerten im Vergleich zu den Patienten unter HAART mit normalen Werten. Die von Cote gefundenen reversiblen Veränderungen der mtDNA/nDNA Ratio durch Therapieabbruch zeigen einen direkten Einfluss der NRTIs. Bei Patienten mit einer erniedrigten Ratio könnte der Laktatmetabolismus umgekehrt anhand einer Ergometerbelastung untersucht und etwaige toxische Effekte der HAART aufgezeigt werden.
Die Frage danach inwiefern die Messung von mtDNA in PBMCs relevante Ergebnisse erzielt ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Einige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass es keine Korrelation geben soll zwischen Hyperlaktatämie und dem DNA bzw. RNA Gehalt in peripheren Knochenmarkszellen (119).
Auf dem 9. Deutschen und 14. Österreichischen AIDS-Kongress 2003 in Hamburg wurde ein neues Konzept zur Objektivierung der hepatischen β-Oxidation von Patienten unter Nukleosidanaloga vorgestellt. Ebenso unter dem Aspekt, dass Hyperlaktatämien sehr häufig, jedoch durch das Fehlen prognostischer und prädiktiver Parameter im klinischen Management ein Problem darstellen, wurde von Weber et al. ein [13C]-Oktansäure Atemtest entwickelt.
Dieser Test misst den $13CO_2$ Gehalt der Ausatemluft. Die pathologischen Atemtestergebnisse korrelierten mit der Dauer der Nukleosidanaloga-Therapie sowie pathologischen

Leberfunktionsparametern. Weitere Studien zur Erfassung des prognostischen Wertes und dem Einfluss therapeutischer Maßnahmen bei symptomatischer und asymptomatischer Hyperlaktatämie scheinen gerechtfertigt zu sein (120).

Die bisher verfügbaren antiretroviralen Substanzen hemmen die Vermehrung des HI-Virus in der infizierten Zelle. Die Kombination von drei oder mehr Wirkstoffen hat seit 1996 dazu geführt, dass die Krankheitsprogression wirksam verhindert werden kann und eine Immunrekonstitution gelingt. Die Entwicklung von Resistenzen und die zunehmende Belastung durch Langzeitnebenwirkungen haben dazu beigetragen, dass für einige Patienten heute nur noch wenige wirksame oder ausreichend verträgliche Substanzen zur Verfügung stehen. Da besonders Stavudin und Didanosin für die mitochondriale Toxizität verantwortlich gemacht werden, geht man zunehmend dazu über, die Patienten auf verträgliche Medikamente umzustellen. Zunehmend werden neue Angriffspunkte am Virus zur Entwicklung neuer Medikamente erforscht. So ist im Jahr 2003 mit dem Fusionsinhibitor T-20, einem sogenannten Entry-Inhibitor, die Zulassung eines ersten Medikamentes mit einem neuen Wirkprinzip gelungen (121).

5. Zusammenfassung

Nachdem sowohl die Hyperlaktatämie als auch die Laktatazidose folgeträchtige Komplikationen der antiretroviralen Therapie HIV-infizierter Patienten darstellen, erscheint es sinnvoll, Ätiologie und Zusammenhänge genauer zu untersuchen.

Da hypothetisch die mitochondriale Toxizität der HAART verantwortlich für die Veränderungen im Laktatstoffwechsel zu sein scheint, wurde als Untersuchungsmethode eine dynamische, submaximale Belastung auf dem Fahrradergometer gewählt. Durch einen Mehrbedarf an oxydativer Phosphorylierung als Stimulus sollte festgestellt werden, ob es durch die mitochondriale Toxizität zu einer objektivierbaren Einschränkung im Energiestoffwechsel kommt. Ziel der Studie war es, durch einen Fahrradergometertest die Ruhelaktatwerte, den Milchsäureanstieg, sowie die den Laktatabfall zu untersuchen. Dabei wurden vier Gruppen miteinander verglichen: gesunde Kontrollen (Gruppe 1), therapienaive HIV-infizierte Patienten (Gruppe 2), HIV-Patienten unter HAART mit normalem Laktat (Gruppe 3), sowie HIV-Patienten unter HAART mit bestehender Hyperlaktämie (Gruppe 4).

Nach einmaliger submaximaler Belastung von 10 Minuten auf dem Fahrradergometer und Messungen vor, kurz nach und jeweils 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Belastung waren bei den vier Vergleichsgruppen folgende Ergebnisse festzustellen:

Es besteht ein Unterschied im Laktatmetabolismus zwischen HIV-Patienten und Gesunden. In Relation zu der erbrachten Leistung kommt es bei den Patienten zu einem höheren Laktatanstieg und zu einer verlangsamten Clearance und somit verzögerter Wiederherstellung der Laktat-Homöostase. Signifikante Unterschiede wurden für die Steilheit des Laktatabfalls gefunden. Zwischen Gruppe 3 und 4 unterschied sich die Höhe der Laktatbildung nach Belastung nicht signifikant voneinander. Vielmehr zeigte sich ein Unterschied im Laktatabbau zwischen den Patienten unter HAART und normalem Ausgangslaktat und den Patienten mit bereits bestehender Hyperlaktatämie. Dieser zeigte ich in der Gruppe 4 verzögert. Eine Hyperlaktatämie bei Patienten unter HAART scheint demzufolge eher auf eine gestörte Laktat-Clearance als auf eine primäre Überproduktion zurückzuführen sein.

Der Unterschied im Laktatmetabolismus zwischen HIV-infizierten Patienten ohne Therapie und gesunden Kontrollpersonen lässt sich hypothetisch durch einen direkten Einfluss viraler Proteine erklären.

Möglicherweise spiegeln erhöhte Baselinelaktatwerte einen gestörten Laktatmetabolismus wider und stellen somit als Ausgangspunkt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer bedrohlichen Laktatazidose dar.

Mit dieser Pilotstudie wurde zum ersten Mal zwischen therapienaiven HIV-Patienten und Patienten unter HAART, sowie zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Laktat unterschieden, so dass sich ein differenziertes Bild ergibt. Somit wurde zum Verständnis der komplexen Problematik der Hyperlaktatämie und Laktatazidose ein wichtiger Beitrag geleistet.

6. Bibliographie

(1) HIV-Infektion und AIDS, 2003.
Internet Communication, http://mww.de/krankheiten/infektionskrankheiten/aids.html.

(2) Karow T., Lang R. Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage ed. Druckerei F. Hansen, Bergisch-Gladbach, 2001.

(3) Douglas T.D. Long-Term Complications of Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy. AIDS Read 2003; 13(4):176-187.

(4) Qaqish RB, Fisher E, Rublein J, Wohl DA. HIV-associated lipodystrophy syndrome. Pharmacotherapy 2000; 20(1):13-22.

(5) Pujol RM, Domingo P, Xavier MG, Francia E, Sanbeat MA, Alomar A et al. HIV-1 protease inhibitor-associated partial lipodystrophy: clinicopathologic review of 14 cases. J Am Acad Dermatol 2000; 42(2 Pt 1):193-198.

(6) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. Lancet 1998; 351(9119):1881-1883.

(7) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. Lancet 1998; 351(9117):1736.

(8) Carr A, Cooper DA. Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. N Engl J Med 1998; 339(18):1296.

(9) Shaw AJ, McLean KA, Evans BA. Disorders of fat distribution in HIV infection. Int J STD AIDS 1998; 9(10):595-599.

(10) Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. AIDS 1998; 12(15):F167-F173.

(11) Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. Antiviral Res 2001; 51(3):151-177.

(12) Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. J Biol Chem 2000; 275(27):20251-20254.

(13) Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. Scand J Infect Dis 2000; 32(2):111-123.

(14) Melroe NH, Kopaczewski J, Henry K, Huebsch J. Intervention for hyperlipidemia associated with protease inhibitors. J Assoc Nurses AIDS Care 1999; 10(4):55-69.

(15) Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen TH, Adda N, Rozenbaum W et al. Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease. Diabetes Metab 1999; 25(5):383-392.

(16) Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A., Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. The Lancet 1999; 354:1112-1115.

(17) Lo J.C., Mulligan K., Tai V.W., Algren H., Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. Lancet 1998; 351:867-870.

(18) Gervasoni C., Ridolfo A.L., Trifirò G. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13:465-471.

(19) Galli M., Ridolfo A.L., Adorni F. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immun Defic Syndr 2002; 29:21-31.

(20) Weisser M. Medikamentos-toxisch induzierte proximale Myopathie bei HIV-Infektion CDC C3. [Toxic drug-induced proximal myopathy in CDC C3 HIV-infection]. Schweiz Rundsch Med Prax 1997; 86(43):1708-1710.

(21) Newton HB. Common neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. Am Fam Physician 1995; 51(2):387-398.

(22) Sinnwell TM, Sivakumar K, Soueidan S, Jay C, Frank JA, McLaughlin AC et al. Metabolic abnormalities in skeletal muscle of patients receiving zidovudine therapy observed by 31P in vivo magnetic resonance spectroscopy. J Clin Invest 1995; 96(1):126-131.

(23) Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, Hench K, Ropka M, Dalakas MC. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. Acta Neuropathol (Berl) 1995; 90(1):1-6.

(24) Morgello S, Wolfe D, Godfrey E, Feinstein R, Tagliati M, Simpson DM. Mitochondrial abnormalities in human immunodeficiency virus-associated myopathy. Acta Neuropathol (Berl) 1995; 90(4):366-374.

(25) Chariot P, Le Maguet F, Authier FJ, Labes D, Poron F, Gherardi R. Cytochrome c oxidase deficiency in zidovudine myopathy affects perifascicular muscle fibres and arterial smooth muscle cells. Neuropathol Appl Neurobiol 1995; 21(6):540-547.

(26) Lichterfeld M, Fischer HP, Spengler U, Rockstroh JK. Fettleber und Serum-Laktaterhohung bei einer HIV-Patientin. [Fatty liver and increased serum lactate in a woman with HIV]. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128(3):81-84.

(27) Tien PC, Grunfeld C. The fatty liver in AIDS. Semin Gastrointest Dis 2002; 13(1):47-54.

(28) Herman JS, Easterbrook PJ. The metabolic toxicities of antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2001; 12(9):555-562.

(29) Albisetti M, Braegger CP, Stallmach T, Willi UV, Nadal D. Hepatic steatosis: a frequent non-specific finding in HIV-infected children. Eur J Pediatr 1999; 158(12):971-974.

(30) Fortgang I.S., Belitsos P.C., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatomegaly and steatosis in HIV.infected patients receiving nucleaoside analog antiretroviral therapy. Am J Gastroenterol 1995; 90:1433-1436.

(31) Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. Am J Med 1999; 107(1):78-84.

(32) Frippiat F, Derue G, Heller F, Honore P, Moreau M, Vandercam B. Acute pancreatitis associated with severe lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients receiving triple therapy. J Antimicrob Chemother 2000; 45(3):411-412.

(33) Mirete G, Masia M, Gutierrez F, Mora A, Escolano C, Maestre A. Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in a patient with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17(11):810-811.

(34) Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. Am J Med 1995; 98(3):243-248.

(35) Pelucio MT, Rothenhaus T, Smith M, Ward DJ. Fatal pancreatitis as a complication of therapy for HIV infection. J Emerg Med 1995; 13(5):633-637.

(36) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. The Lancet 2000; 356:1423-1430.

(37) Lewis W., Dalakas M.C. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med 1995;417-422.

(38) Foli A., Benvenuto F., Piccinini G., Bareggi A., Cossarizza A., Lisziewicz J. et al. Direct analysis of mitochondrial toxicity of antiretroviral drugs. AIDS 2001; 15:1687-1694.

(39) Kakuda T.N. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin-Ther 2000; 22(6):685-708.

(40) Brinkman K., ter Hofstede H.J.M., Burger D.M., Smeitink J.A.M., Koopmans P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as a common pathway. AIDS 1998; 12:1735-1744.

(41) Newman MD. Bone disorders, hypertension, and mitochondrial toxicity in HIV disease. Top HIV Med 2003; 11(1):10-15.

(42) Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. AIDS 2002; 16(16):2165-2173.

(43) McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. AIDS Rev 2002; 4(3):140-147.

(44) White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. Sex Transm Infect 2001; 77(3):158-173.

(45) Scoular A. Mitochondrial toxicity. J HIV Ther 2001; 6(1):1-3.

(46) Brinkman K. Evidence for mitochondrial toxicity: lactic acidosis as proof of concept. J HIV Ther 2001; 6(1):13-16.

(47) Walker UA. Clinical manifestations of mitochondrial toxicity. J HIV Ther 2001; 6(1):17-21.

(48) Walker UA, Brinkman K. An argument for mitochondrial toxicity in highly active antiretroviral therapy-induced lipoatrophy. AIDS 2001; 15(11):1450-1452.

(49) Landovitz RJ, Sax PE. NRTI-associated mitochondrial toxicity. AIDS Clin Care 2001; 13(5):43-9,52.

(50) Rodriguez A. Mitochondrial toxicity. Women Alive 2001; 16.

(51) Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S, Ammi-Said M, Frisdal E, Rey C et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. J Neurol Sci 1997; 149 (1):19-25

(52) Iyengar B, Luo N, Farr CL, Kaguni LS, Campos AR. The accessory subunit of DNA polymerase gamma is essential for mitochondrial DNA maintenance and development in Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(7):4483-4488.

(53) Chen X, Goudsmit J, van der Kuyl AC. Lack of correlation between length variation in the DNA polymerase gamma gene CAG repeat and lactic acidosis or neuropathy during antiretroviral treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18(8):531-534.

(54) White A.J. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. Sex Transm Inf 2001; 77:158-173.

(55) Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV- infected patients. N Engl J Med 2002; 346(11):811-820.

(56) Scholte H.R. The biochemical basis of mitochondrial diseases. J Bioenerg Biomembr 1988; 20:161-191.

(57) Johns D.R. The other human genome: mitochondrial DNA and disease. Nat Med 1996; 2:1065-1068.

(58) Wallace D.C. Diseases of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 1992; 61:1175-1212.

(59) Chinnery P.F., Turnbull D.M. Mitochondrial medicine. QJM 1997; 90:657-667.

(60) Munnich A., Rustin P., Rotig A. Clinical aspects of mitochondrial disorders. J Inherit Metab Dis 1992; 15:448-455.

(61) Hollmann W., Hettinger T. Sportmedizin. 4. Auflage, 63-71.Schattauer, 1999.

(62) Ahonen J, Lahtinen T., Sandström M., Pogliani G., Wirhed R. Sportmedizin und Trainingslehre. Schattauer, 1994.

(63) De Marées H. Sportphysiologie. Sport und Buch Strauß, 2002.

(64) Stallknecht B, Vissing J, Galbo H. Lactate production and clearance in exercise. Effects of training. A mini-review. Scand J Med Sci Sports 1998; 8(3):127-131.

(65) Moyle G. Hyperlactatemia and Lactic Acidosis: Should Routine Screening Be Considered? AIDS Read 2002; 12:344-348.

(66) Moyle G.J., Datta D., Mandalia S., Morlese J., Asboe D., Gazzard B.G. Hyperlactataemia and lactic acisosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. AIDS 2002; 16:1341-1349.

(67) Lonergan J.T., Behling C., Pfander H., Hassanein T.I., Mathews C. Hyperlactatemia and Hepatic Abnormalities in 10 Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Nucleoside Analogue Combination Regimens. Clin Infect Dis 2000; 31:162-166.

(68) Chariot P, Bourokba N, Monnet I, Gherardi R. Hyperlactatemia and human immunodeficiency virus infection: lessons from the era of antiretroviral monotherapy. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(11):3683.

(69) Antoniou T, Weisdorf T, Gough K. Symptomatic hyperlactatemia in an HIV-positive patient: a case report and discussion. CMAJ 2003; 168(2):195-198.

(70) Ball SC. Symptomatic hyperlactatemia in a patient on nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS Read 2001; 11(12):593-595.

(71) Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2001; 33(11):1931-1937.

(72) Brinkman K. Editorial Response: Hyperlactatemia and hepatic Steatosis as Features of Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. Clinical Infectious Deseases 2000; 31:167-169.

(73) Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 2):S96-S100.

(74) Borron S.W. Lactic Acidosis. www.emedicine.com.

(75) Mallal J.M. Hyperlactatemia syndroms in people with HIV infection. Curr Opinion Infect Dis 2002; 15:23-29.

(76) Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34(6):838-846.

(77) Posteraro AF, Mauriello M, Winter SM. Riboflavin treatment of antiretroviral induced lactic acidosis and hepatic steatosis. Conn Med 2001; 65(7):387-390.

(78) Megarbane B, Goldgran-Toledano D, Guerin JM, Baud F. Acidose lactique fatale chez une patiente infectee par le VIH et traitee par stavudine et didanosine. [Fatal lactic acidosis in a patient infected by HIV and treated with stavudine and didanosine]. Pathol Biol (Paris) 2000; 48(5):505-507.

(79) Tanaka K, Fukahori S, Jojima H, Fujimatsu Y, Shiraishi K, Tanaka M et al. [Fatal lactic acidosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome treated with stavudine, lamivudine and indinavir]. Kansenshogaku Zasshi 1999; 73(12):1232-1235.

(80) Bissuel F, Bruneel F, Habersetzer F, Chassard D, Cotte L, Chevallier M et al. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. J Intern Med 1994; 235(4):367-371.

(81) Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14(17):2723-2730.

(82) Bonnet F, Bonarek M, Abridj A, Mercie P, Dupon M, Gemain MC et al. Acidose lactique severe chez les patients infectes par le VIH traites par inhibiteurs nucleosidiques de la reverse transcriptase : 9 cas. [Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleosidic reverse transcriptase analogs: a report of 9 cases]. Rev Med Interne 2003; 24(1):11-16.

(83) Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000; 30(1):198-200.

(84) Miller KD, Cameron M, Wood LV, Dalakas MC, Kovacs JA. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000; 133(3):192-196.

(85) Bleeker-Rovers CP, Kadir SW, van Leusen R, Richter C. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV-infected patient. Neth J Med 2000; 57(5):190-193.

(86) Acosta BS, Grimsley EW. Zidovudine-associated type B lactic acidosis and hepatic steatosis in an HIV-infected patient. South Med J 1999; 92(4):421-423.

(87) Khouri S, Cushing H. Lactic acidosis secondary to nucleoside analogue antiretroviral therapy. AIDS Read 2000; 10(10):602-606.

(88) Lenzo NP, Garas BA, French MA. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient: a case report. AIDS 1997; 11(10):1294-1296.

(89) Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate mesurements. AIDS 2001; 15:795-797.

(90) AACTG Lactic Acidosis Guidelines, presented at AACTG Mitochondrial Dysfunction Focus Group Meeting. 2000. http:/www.iapac.org/conferences/icaac39/1284.html

(91) John M., Moore C.B., James I.R., Nolan D., Upton R.U., McKinnon E.J. et al. Chronic hyperlactatemia HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15(6):717-723.

(92) Dalton SD, Rahimi AR. Emerging role of riboflavin in the treatment of nucleoside analogue-induced type B lactic acidosis. AIDS Patient Care STDS 2001; 15(12):611-614.

(93) Fouty B., Frerman F., Reves R. Riboflavin to treat nucleosid analogue-induced lactic acidosis. Lancet 1998; 352:291-292.

(94) Schramm C., Wanitschke R., Galle P.R. Thiamine for the treatment of antiretroviral induced lactic acidosis and hepatosteatosis. Eur J Anaesthesiol 1999; 1999(16):733-735.

(95) Arici C., Tebaldi A., Quinzan G.P. Severe lactic acidosis and thiamine administration in an HIV-infected patient on HAART. Int J STD AIDS 2001; 12:407-409.

(96) Brinkman K., Vrouenraets S., Kauffmann R. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000; 14(2801):2802.

(97) Claessens Y.E., Cariou A., Chiche J.D. L-Carnithin as a treatment of life-threateninglactic acidosis induced by nucleoside analogues. AIDS 2000; 14(472):473.

(98) McComsey GA, Lederman MM. High doses of riboflavin and thiamine may help in secondary prevention of hyperlactatemia. AIDS Read 2002; 12(5):222-224.

(99) Lopez O., Bonnefont-Rousselot D., Edeas M., Emerit J., Bricaire F. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? Biomed Pharmacother 2003; 57(3-4):113-116.

(100) Schwarz W. Fragebogen zur Erhebung von Fitness und Trainingszustand. Institute for Sports Science 2003.
www.magwien.gv.at/herz/test_fitness.htm

(101) Löllgen H., Ulmer H.V. Ergometrie. Springer Verlag, 1989.

(102) Zawta B. Probenstabilität- Probleme, Resultate, Empfehlungen. 2002.
Ref Type: Pamphlet

(103) Roche Diagnostics GmbH Mannheim. Lactat. 1998.
Pamphlet (No. 05021430404).

(104) McComsey G., Tan D.-J., Lederman M., Wilson E., Wong L.-J. Analysis of mitochondrial DNA genome in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients with or without lipoatrophy. AIDS 2002; 16:513-518.

(105) Macreadie I.G., Thorburn D.R., Kirby D.M., Castelli L.A., De Rosario N.L., Azad A.A. HIV-1 protein Vpr causes gross mitochondrial dysfunction in the yeast Sacharomyces cerevisae. FEBS Lett 1997; 410:145-149.

(106) Macreadie I.G., Castelli L.A., Hewish D.R., Kirkpatrick A., Ward A.C., Azad A.A. A domain of human immunodeficiency virus type 1 Vpr containig repeated H (S/F)RIG amino acid motifs causes cell growth arrest and structural defects. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92(7):2770-2774.

(107) Jacotot E., Ravagnan L., Loeffler M., Ferri K.F., Vieira H.L., Zamzami N. et al. The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. J Exp Med 2000; 191(1):33-46.

(108) Chariot P, Gherardi R. Myopathy and HIV infection. Curr Opin Rheumatol 1995; 7(6):497-502.

(109) Dalakas M. HIV or zidovudine myopathy? Neurology 1994; 44(2):360-361.

(110) Yeh TS, Wang CR, Huang SH, Huang SF, Yang PC, Chuang CY. Myopathy associated with human immunodeficiency virus infection: report of a case. J Formos Med Assoc 1993; 92(2):192-194.

(111) Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunktion and lipid peroxydation. J Hepatol 1997; 26:13-22.

(112) Chen C.H., Vazquez P.M., Cheng Y.C. Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. Mol Pharmacol 1991; 39:625-628.

(113) Leclerq P, Roth H, Bosseray A, Leverve X. Investigation lactate metabolism to estimate mitochondrial status. Antiviral Ther 2001; 6.

(114) Leclerq P, Derradji M, Colombe B, Leverve XM. Lactate endogenous production is a good tool to evaluate mitochondrial dysfunction. Antiviral Therapy 7, L44. 2002.

(115) Mariotti C, Uziel G, Carrara F Early-onset encephalomyopathie associated with tissue-specific mitochondrial DNA depletion: a morphological, biochemical and molecular-genetic study. J Neurol 1995; 242:547-556.

(116) Chariot P, Drogou I, De Lacroix-Smania I. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. J Hepatol 1999; 30:156-160.

(117) Roge BT, Calbet JA, Moller K, Ullum H, Hendel HW, Gerstoft J et al. Skeletal muscle mitochondrial function and exercise capacity in HIV- infected patients with lipodystrophy and elevated p-lactate levels. AIDS 2002; 16(7):973-982.

(118) Tesiorowski A.M., Harris M., Chan K.J., Thompson C.R., MontanerJ.S. Anaerobic Treshold and Random Venous Lactate Levels Among HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:250-251.

(119) Casula M, Weverling G, deBaar M, Wit F, Stek M, Lange J et al. Longitudinal assessment of mitochondrial DNA and RNA in PBMC in a randomized comparative trial of NRTI-sparing and NRTI-containing antiretroviral combinations therapy. 11th Conference on Retroviruses an Opportunistic Infections San Francisco 2004, Abstract-709. 2004.

(120) Weber K, Leodolter A, Schmedes B, Heiken H, Stoll M, Schmidt RE et al. 13C-Oktansäure Atemtest zur Messung der hepatischen b-Oxydation von Patienten unter Behandlung mit Nukleosidanaloga. European Journal of Medical Research 2003; 8:23-24.

(121) Cohen CJ, Dusek A, Green J, Johns EL, Nelson E, Recny MA. Long-term treatment with subcutaneous T-20, a fusion inhibitor, in HIV-infected patients: patient satisfaction and impact on activities of daily living. AIDS Patient Care STDS 2002; 16(7):327-335.

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

7.1. Tabellen

Tab. 1: Patientendaten Gruppe 1-4
Tab. 2: Medikation zum Zeitpunkt der Studie in Gruppe 3 und 4
Tab. 3: Wattanzahl, Wattmaxima und Herzfrequenz
Tab. 4: Messwerte für Laktat
Tab. 5: Prozentueller Laktatabfall
Tab. 6: Vergleich von Laktat zwischen den Patienten mit Lipodystrophie

7.2. Abbildungen

Abb. 1: Produktion und Abbau von Laktat
Abb. 2: Homöostase im Laktatstoffwechsel
Abb. 3: Erhöhte Laktatspiegel
Abb. 4: Hypothese zur Pathogenese der Laktatazidose
Abb. 5: Fragebogen zur Erhebung von Fitness und Trainingszustand
Abb. 6: Laktatkinetik der Patienten 1-10 aus Gruppe 1
Abb. 7: Laktatkinetik der Patienten 1-11 aus Gruppe 2
Abb. 8: Laktatkinetik der Patienten 1-15 aus Gruppe 3
Abb. 9: Laktatkinetik der Patienten 1-9 aus Gruppe 4
Abb. 10: Prozentueller Abfall von Laktat nach 15 Minuten in den Gruppen 1-4
Abb. 11: Prozentueller Abfall von Laktat nach 30 Minuten in den Gruppen 1-4
Abb. 12: Prozentueller Abfall von Laktat nach 45 Minuten in den Gruppen 1-4
Abb. 13: Prozentueller Abfall von Laktat nach 60 Minuten in den Gruppen 1-4
Abb. 14: Prozentueller Abfall von Laktat nach 120 Minuten in den Gruppen 1-4
Abb. 15: Mittelwerte der Laktatmessungen in den Gruppen 1-4
Abb. 16: Vergleich des Laktatabfalls anhand der Area under the curve

8. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas, die hilfreiche Unerstützung bei allen Fragen und die wertvollen Anregungen und Diskussionen, sowie die großartige Zusammenarbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Johannes R. Bogner ganz herzlich danken. Den lehrreichen Einblick in wissenschaftliches und klinisches Arbeiten, die wertvollen Patientenkontakte und die Möglichkeit, weiterbildende Kongresse zu besuchen sowie auch eigene Daten vorzustellen weiß ich sehr zu schätzen. Insbesondere hat die Einbindung in das liebenswürdige und hilfsbereite Team der Infektionsambulanz bestehend aus Ärzten, Schwestern, den Mitarbeitern aus Forschung und Labor ganz erheblich dazu beigetragen dass aus einer ersten Idee ein wertvolles Ganzes entstanden ist.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Anna-Maria Bauer
Geburtsort:	Eggenfelden
Geburtsdatum:	04.02.1978
Eltern:	Hildegard und Maximilian Bauer
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

Schulbildung und Berufsausbildung:

1985-1989	Grundschule Eggenfelden
1989-1997	Karl-von-Closen-Gymnasium Eggenfelden
1997-1998	Ausbildung zur Tanzpädagogin, Iwansonschule München

Hochschulausbildung und beruflicher Werdegang:

10/1998	Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
08/2000	Physikum
2000/2001	Fünftes Semester an der Universität Wien
08/2001	Erstes Staatsexamen
03/2004	Zweites Staatsexamen
06/2005	Drittes Staatsexamen
seit 09/2005	Assistenzärztin an der Med. Poliklinik der LMU München
10/2005	Rigorosum

Dissertation, Vorträge und Publikation:

03/2002	Beginn der Dissertationsarbeit
2002	Vortrag über „Laktatbelastung“ im Rahmen einer Informationsverantstaltung über „Neuigkeiten in der HIV-Therapie“, Med. Poliklinik, München
10/2002	„Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection“, Glasgow, Vortrag der Ergebnisse meiner Doktorarbeit
03/2003	Vortrag auf dem 7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin in Berlin
05/2003	Poster „Mitochondrial DNA depletion and changes in lactate metabolism as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients“ auf dem Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress in Hamburg
11/2004	Veröffentlichung der Arbeit in HIV Medicine 2004, 5, 371-376, „Kinetics of lactate metabolism after submaximal ergometric exercise in HIV-infected patients”