

D. Böning<sup>1</sup> und K.-M. Braumann<sup>2</sup>

## Blutgastransport bei Muskelarbeit

### Blood gas transport during exercise

1 Institut für Sportmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

2 Abt. Sport- und Bewegungsmedizin, Fachbereich Sportwissenschaft, Universität Hamburg

#### Zusammenfassung

Die Bindungseigenschaften des Blutes für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> ermöglichen bei Arbeit eine energiesparende Verdreifachung der arterio-venösen Differenz ohne Steigerung des Herzzeitvolumens. Die Abnahme des für die Diffusion wichtigen Sauerstoffdrucks mit fallender Sauerstoffsättigung in den Gewebekapillaren wird durch Ansäuerung (Bohr effekt) und Temperaturanstieg, die eine Rechtsverschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve verursachen, deutlich gebremst. Bei Ausdauertrainierten ist der Bohreffekt verstärkt. Außerdem wird bei ihnen die O<sub>2</sub>-Bindungskurve als Folge einer Verjüngung der Erythrozyten rechtsverschoben und versteilert, was die Be- und Entladebedingungen verbessert. - Die arterio-venöse Differenz für CO<sub>2</sub> erhöht sich bei Arbeit zunächst durch Zunahme des venösen PCO<sub>2</sub>. Die Abflachung der CO<sub>2</sub>-Bindungskurve bei Milchsäureazidose wird durch Hyperventilation, bei der der arterielle Punkt in den steilen Anfangsbereich der Kurve bei niedrigen CO<sub>2</sub>-Drucken wandert, teilweise kompensiert. Training wirkt auf den CO<sub>2</sub>-Transport im Blut durch niedrigere Laktatkonzentration und entsprechend geringere Hyperventilation bei einer gegebenen Leistung. Die Einnahme von Carboanhydrasemern als Mittel gegen Höhenkrankheit erschwert die CO<sub>2</sub>-Abgabe und scheint die Ausdauer zu beeinträchtigen.

**Schlüsselworte:** O<sub>2</sub>-Bindung, CO<sub>2</sub>-Bindung, Training, Bohr effekt

#### Summary

The binding properties of blood for O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> make it possible to triple the arterio-venous content difference during exercise without changing cardiac output. The decrease of oxygen pressure in tissue capillaries (an important factor for diffusion) with falling oxygen saturation is attenuated markedly by acidosis (Bohr effect) and temperature rise, both shifting the oxygen dissociation curve (ODC) to the right. The Bohr effect is augmented in endurance trained athletes. In addition the ODC is right-shifted and steepened as a result of a reduced mean red cell age improving loading and unloading conditions for oxygen. - The arterio-venous difference for CO<sub>2</sub> increases via a rise of the venous PCO<sub>2</sub> during exercise. The flattening of the CO<sub>2</sub> dissociation curve by lactic acidosis is partly compensated by hyperventilation shifting the arterial point to the steep initial part of the curve. Training influences CO<sub>2</sub> binding in blood by lowered lactate concentration and corresponding attenuated hyperventilation at constant load. Blocking of carboanhydrase as altitude disease prophylaxis hinders CO<sub>2</sub> excretion and seems to affect endurance.

**Key words:** oxygen dissociation curve, CO<sub>2</sub> dissociation curve, training, Bohr effect

#### 1. Einleitung

Von den zahlreichen Transportaufgaben des Blutes ist die Beförderung von Gasen zweifellos die komplexeste. Mit Hilfe des Hämoglobins und der Nieren (Bicarbonatresorption) gelingt es, große Mengen (0,2 l O<sub>2</sub> und 0,6 l CO<sub>2</sub>) zweier Gase mit sehr unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften zu binden, ohne daß es zu toxischen Wirkungen (O<sub>2</sub>-Toxizität und Azidose) kommt.

#### 2. Sauerstofftransport

##### 2.1 Sauerstoffkapazität und arterio-venöse Differenz

Sowohl die Sauerstoffaufnahme in der Lunge wie auch die Abgabe im Gewebe läßt sich durch die folgende Gleichung beschreiben

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \cdot (CaO_2 - CvO_2)$$

$\dot{V}$  aufgenommenes oder abgegebenes Gasvolumen/Zeit,  $\dot{Q}$  Blutfluß, CaO<sub>2</sub> arterieller O<sub>2</sub>-Gehalt, CvO<sub>2</sub> venöser O<sub>2</sub>-Gehalt).

Eine Steigerung der  $\dot{V}O_2$  ist ohne Energieaufwand und Herzbelastung zu erreichen, wenn die arteriovenöse Differenz (avDO<sub>2</sub>) zunimmt. Sinkt die gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung (SO<sub>2</sub>, in Ruhe 75 %) auf etwa 10 % bei Ausbelastung, bedeutet dies mehr als eine Verdreifachung der O<sub>2</sub>-Aufnahme. Eine weitere Vergrößerung der avDO<sub>2</sub> durch Zunahme der Sauerstoffkapazität (Erhöhung der Hämoglobinkonzentration) findet beim Menschen unter physiologischen Umständen kaum statt. Durch Hämokonzentration kommt es zwar bei akuter Arbeit zu einem leichten Anstieg (Hämatokritzunahme um 2-3 %); Ausdauertraining führt aber eher zu einer Abnahme durch Hämodilution (s. Artikel Schmidt in diesem Heft). Die Polycythämie im Laufe einer Höhenanpassung kompensiert die anfängliche Abnahme der  $\dot{V}O_{2max}$  im Gebirge nur teilweise und verschwindet nach Abstieg ins Flachland innerhalb einer Woche durch Hämodilution (10).

Nachteil einer sehr hohen Hämoglobinkonzentration ist der zunehmende Strömungswiderstand, der ab etwa 50 % Hämatokrit beginnt, verursacht durch die

vergrößerte Blutviskosität und vielleicht auch die verstärkte Bindung des gefäßerweiternden Stickstoffmonoxid NO durch Hämoglobin. Der optimale Hämatokritwert für die Muskelversorgung mit Sauerstoff liegt bei Hunden etwa bei 50 % (19); in diesen Bereich wird der Wert bei Arbeit durch „Autotransfusion“ in der Milz gespeicherter Erythrozyten gehoben. Diese Reaktion spielt beim Menschen keine Rolle (36). Ob die dem Doping mit Erythropoietin zugeschriebene Leistungssteigerung (4) wirklich über den Hämokritanstieg oder eher über eine Blutvolumenzunahme erfolgt, ist völlig ungeklärt.

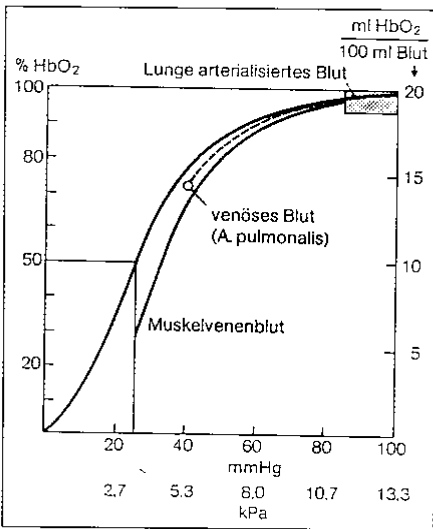


Abbildung 1: Sauerstoffbindungskurve (aus 5); linke Kurve Standardbindungskurve, gestrichelt *in vivo*-Bindungskurve in Körperruhe, rechte Kurve *in vivo*-Bindungskurve bei Muskelarbeit

## 2.2 Bindungseigenschaften des Hämoglobins

Die Reaktionen zwischen Sauerstoff und Hämoglobin werden durch die s-förmige Sauerstoffbindungskurve (SBK, Abb. 1) beschrieben: Diese Form wird durch die gegenseitige Beeinflussung (Kooperativität) der 4 miteinander verbundenen Einzelketten (2  $\alpha$  und 2  $\beta$ -Hämoglobin-Ketten) hervorgerufen.

Die physiologischen Vorteile der Kurve liegen auf der Hand. In der Lunge ist bei flachem Kurvenverlauf die vollständige Beladung mit  $O_2$  auch bei sehr deutlichen Schwankungen des  $PO_2$  weitgehend gesichert (ab etwa 80 mmHg). Bei der Gewebspassage führen im steilen Kurvenbereich schon kleine Druckabnahmen (durch Abdiffusion in die Gewebe) zur Ablösung des

$O_2$  und damit Versorgung der Zellen bei gleichzeitiger Stabilisierung des  $PO_2$  in den Kapillaren. Ein Minimaldruck von etwa 20 mmHg scheint nötig zu sein, um die Diffusionswiderstände bis zu den Mitochondrien zu überwinden, die nur etwa 1 mmHg für die volle Funktion benötigen. Niedrige intrazelluläre  $O_2$ -Drucke (in Ruhe ca. 20 mmHg, bei Arbeit < 5 mmHg, 21) sind wichtig, um die Bildung von aggressiven Sauerstoffradikalen zu begrenzen. Die Sauerstoffdruckkaskade mit systematisch abfallenden Drucken von der Atemluft zur Zelle ist daher eher eine sinnvolle Einrichtung als eine Folge mangelnder Transportmöglichkeiten.

Änderungen der Hämoglobinfunktion spiegeln sich in der Lage und der Form der Bindungskurve wider (Abb. 1). Die Lage wird durch die Größe des Halbsättigungsdrucks  $P_{50}$  ( $PO_2$  bei 50%  $SO_2$ ) angegeben; er beträgt unter Standardbedingungen (pH 7,4,  $PCO_2$  40 mmHg, 37°C) etwa 27 mmHg. Bei einer Rechtsverschiebung (Abnahme der Hb- $O_2$ -Affinität) entspricht einer gegebenen Sauerstoffsättigung ein höherer Sauerstoffdruck oder umgekehrt sinkt für einen gegebenen  $PO_2$  die Sättigung. Dies beeinflusst in Normoxie und mäßiger Hypoxie wegen des flachen Verlaufs im oberen Kurventeil kaum die Aufnahme in der Lunge, erleichtert aber die Abgabe an das Gewebe und kann damit die Versorgung verbessern. Rechtsverschiebungen erfolgen kurzfristig durch Ansäuerung des Blutes und Temperaturänderung, langfristig durch Zunahme der Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (DPG), das die  $O_2$ -Affinität durch Bindung an das Hämoglobin senkt. Eine Linksverschiebung (Alkalose, Hypothermie, DPG-Mangel z. B. in alten Blutkonserven, bestimmte Hämoglobine wie fetales Hb) erschwert die Sauerstoffabgabe im Gewebe; sie erleichtert aber die Beladung in der Lunge, wenn die arterielle Sättigung unter 90 % liegt (niedrige  $O_2$ -Drucke, Störungen der Diffusion in der Lunge), und in der Placenta, wo der  $PO_2$  nur so hoch wie auf dem Mount Everest ist.

Formveränderungen bedeuten einen flacheren oder steileren Verlauf der Kurve. Eine Versteilerung der SBK stellt eine besonders günstige Anpassung dar: Es kommt dadurch zu einer für die periphere  $O_2$ -Versorgung vorteilhaften Erhöhung des Sauerstoffdrucks im unteren Teil der

Bindungskurve; gleichzeitig wird durch die Linksverschiebung im oberen Kurvenabschnitt die Aufsättigung des Hämoglobins in der Lunge erleichtert. Solche Eigenschaften findet man in jungen Erythrozyten (30).

Temperaturveränderungen rufen keine Formveränderung der Kurve hervor (d. h. der Temperaturkoeffizient  $TC = \Delta \log PO_2 / \Delta T$  ist für alle Sättigungen konstant). Trotzdem kann eine vorübergehende, aber wichtige Zunahme der Steilheit entstehen, da bei Arbeit die Temperatur im Muskel stärker als in der Lunge ansteigt. Dadurch wird nur der untere Teil der Kurve rechts verschoben.

Säuren verschieben die  $O_2$ -Bindungskurve im physiologischen pH-Bereich nach rechts (sog. Bohr-Effekt, quantifiziert als Bohrkoeffizient  $\Delta \log PO_2 / \Delta pH$ ), aber das Ausmaß ist sättigungsabhängig. Alle Säurewirkungen spielen bei hoher Sättigung, also im arteriellen Schenkel der Lun-

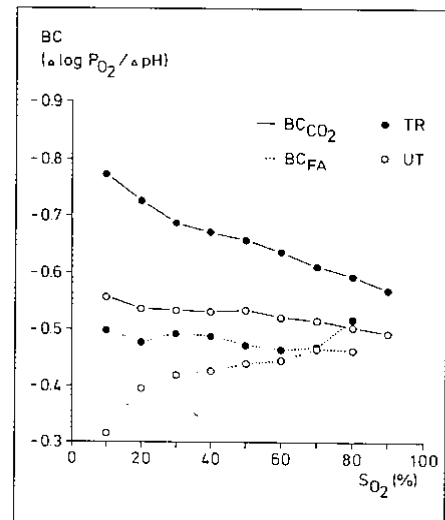


Abbildung 2: Bohrkoeffizienten für  $CO_2$  ( $BCCO_2$ ) und die fixe Säure Milchsäure ( $BCFA$ ) in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung bei untrainierten ( $UT$ ) und trainierten Männern ( $TR$ ). Daten aus Böning et al. (14) und Braumann et al. (16)

genkapillaren unter Normoxiebedingungen, keine Rolle. Die flüchtige Kohlensäure hat im unteren Sättigungsbereich eine zunehmende Wirkung, während der Bohrkoeffizient von fixen Säuren (Salzsäure, Milchsäure) hier wieder abnimmt (Abb. 2).

## 2.3 Sauerstoffbeladung in der Lunge

In Ruhe erlaubt der alveoläre  $PO_2$  von etwa 100 mmHg trotz des Druckverlustes an

den Diffusionshindernissen (etwa 10 mmHg) eine praktisch vollständige Aufsättigung, die durch Ventilations-Perfusions-Ungleichheiten und venöse Beimischung in Herz und Lunge um wenige Prozent abgesenkt wird. Bei maximalem aeroben Stoffwechsel sichern verschiedene Mechanismen die Beladung des Blutes mit Sauerstoff (3):

- das stärker ausgeschöpfte venöse Blut hat einen erniedrigten  $PO_2$ , während die Hyperventilation den alveolären  $PO_2$  erhöht, beides vergrößert die für die Diffusion nötige Druckdifferenz
- die Diffusionskapazität ( $ml O_2/min \cdot mmHg PO_2$ ) der Lunge nimmt zu, u. a. weil wegen des höheren pulmonalarteriellen Drucks mehr Kapillaren in den oberen Partien durchblutet werden.

Trotzdem nimmt die arterielle Sättigung mit zunehmender Arbeitsintensität ab. Diese Abnahme ist bei Ausdauertrainierten (teilweise bis unter 90%) stärker als bei Untrainierten (24). Neben einer starken Rechtsverschiebung der  $O_2$ -Bindungskurve durch Temperaturanstieg und Milchsäurewirkung wird vor allem eine zu kurze Kontaktzeit als Ursache angesehen. Gerade bei Trainierten steigt die Strömungsgeschwindigkeit stark an, so daß die für die volle Äquilibration zwischen Alveolargas und Blut nötige Zeit (ca. 0,5 s) unterschritten wird.

## 2.4 Sauerstoffentladung im Gewebe

Bei Arbeitsbeginn (dynamische Arbeit) nimmt die muskelvenöse Sauerstoffsättigung zunächst steil ab (Abb.3). Mit weiterer Steigerung der Arbeitsintensität ist ein linearer Abfall zu beobachten bis auf Werte von minimal 5-10%. In diesem Bereich bleibt der  $PO_2$  relativ konstant im Bereich von 20 mmHg, aber die Milchsäurekonzentration nimmt steil zu. Unterhalb dieses sog. kritischen  $PO_2$  würde die Sauerstoffaufnahme des Gewebes absinken. Der Anstieg der Milchsäurekonzentration, der bereits oberhalb dieses Wertes beginnt, bedeutet nicht unbedingt, daß ein Sauerstoffmangel vorliegt (18). Bei intensiver dynamischer Arbeit ist die glykolytische Glukosespaltung zu Pyruvat höher als dessen Verwertung in den Mitochondrien, so daß es zu Laktat umgewandelt wird.

Die Stabilisierung des  $PO_2$  in den Gewebskapillaren, die eine Verschlechterung

der Diffusion vom Gefäß in die Zellen verhindert, wird durch den Temperatur- und den Bohreffekt auf die  $O_2$ -Bindung erreicht. Die Temperatur des arbeitenden Muskels erhöht sich deutlich (eventuell bis über  $40^\circ$ ). Die Ansäuerung im Kapillarblut erfolgt zunächst durch Kohlensäure. Der Gewebs- $PCO_2$  steigt mit zunehmendem Stoffwechsel an. Bei sehr intensiver Beladung nimmt dann die Milchsäurekonzentration steil zu. Auf den ersten Blick hat diese Säure allerdings für die Sauerstoffabgabe zwei Nachteile: ihr Bohrkoeffizient ist im niedrigen Sättigungsbereich klein und außerdem tritt sie nur verzögert in die Erythrozyten ein (voller Ausgleich nach ca. 10 min, 22).

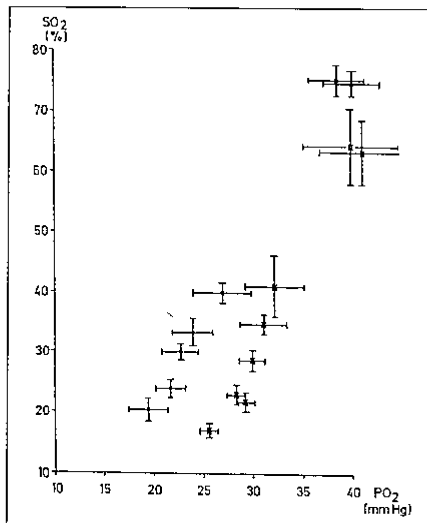


Abbildung 3: Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung und Sauerstoffdruck im femoralvenösen Blut während Ruhe und Fahrradergometerarbeit (Messungen bei  $37^\circ$ ). Mittelwerte und Standardfehler des Mittels. Punkte Untrainierte, Kreuze Ausdauertrainierte (aus 13)

Hier wirkt als Hilfsmechanismus ein sehr interessanter Effekt, der in der Fischschwimmlase sogar als Gaspumpe genutzt wird. Bei der Pufferung der Milchsäure durch Bicarbonat entsteht  $H_2CO_3$ , die sofort zu  $CO_2$  und  $H_2O$  zerfällt.  $CO_2$  diffundiert sehr schnell in die Erythrozyten, und wird dort mit Hilfe der Carboanhydrase wieder zu  $H_2CO_3$  verwandelt; diese Säure hat gerade bei niedriger Sättigung einen großen Bohrkoeffizienten. So kann die Milchsäure im Gewebe indirekt einen kräftigen Bohreffekt hervorrufen, der die Sauerstoffdiffusion stabilisiert (8, 34). In der Lunge verläßt das zusätzlich freigesetzte  $CO_2$  wegen seiner guten Diffusionseigenschaften das Blut sehr schnell, wodurch der kapilläre  $PO_2$  wegen der niedrigen Sättigung deutlich sinkt: Dies fördert wiederum

die Sauerstoffdiffusion aus den Alveolen in das Plasma.

In der Schwimmlase der Fische sondert eine Gasdrüse Milchsäure in das Blut ab, um die Blase mit freigesetztem  $O_2$  und  $CO_2$  zu füllen. Die Wirkung wird durch ein Gegenstromsystem von venösen und arteriellen Kapillaren (ähnlich dem in der Niere) verstärkt, in dem Milchsäure und überschüssige Gase auf die arterielle Seite zurück diffundieren. Da im Muskel fast alle Gefäße parallel verlaufen, ist es wahrscheinlich, daß häufig arterielle und venöse Kapillarschenkel benachbart sind. Somit wird möglicherweise durch die Milchsäurefreisetzung eine effektive Gaspumpe betrieben, und es ist nicht unbedingt verwunderlich, daß eine Gewebshypoxie bei intensiver dynamischer Arbeit schwer nachweisbar ist.

Die Bedeutung der Sauerstoffaffinität bei Arbeit zeigt sich auch darin, daß eine künstliche Linksverschiebung der Bindungskurve zur Abnahme der maximalen  $O_2$ -Aufnahme des Muskels und zu schnellerer Ermüdung führt (23).

## 2.5 Sauerstofftransport im Blut und Training

Bei regelmäßiger dynamischer Arbeit werden alte Erythrozyten zerstört und vermehrt neue gebildet, so daß sich das Durchschnittsalter der roten Blutkörperchen verringert (32). Junge Zellen sind wasserreicher und leichter verformbar, wodurch die Viskosität abnimmt. Enzymaktivitäten sind deutlich erhöht. Ihre Sauerstoffbindungskurve ist nach rechts verschoben und versteilert, vor allem durch eine deutliche Zunahme der 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration, während die Bohrkoeffizienten eher zu niedrigen Werten tendieren (30). Der Zellverjüngung entsprechend findet man bei Ausdauertraining eine Rechtsverschiebung und eine versteilerte Kurve (15, 16, 32).

Ein bis heute unerklärtes Phänomen ist eine deutliche Zunahme der Bohrkoeffizienten sowohl für Kohlensäure wie für Milchsäure bei Ausdauertrainierten (14, 16), die man bei jungen Erythrozyten nicht findet (Abb. 2). Es spricht einiges dafür, daß die Bindung von  $CO_2$  als Carbamat an das Hämoglobin verstärkt ist. Je-

denfalls führt dieser Effekt zu einer zusätzlichen Rechtsverschiebung bei Ausbelastung mit starker Ansäuerung im Blut der Trainierten, also bei niedriger Sättigung, während bei submaximaler Belastung hierdurch wohl nur die geringere Azidosewirkung (weniger hohe Milchsäurekonzentrationen) kompensiert wird. Für den Temperatureffekt gibt es bisher keine Hinweise auf Trainingseinflüsse (unveröffentlichte Daten).

Alle Einflüsse auf die SBK sind logarithmischer Natur und addieren sich nicht, sondern werden miteinander multipliziert; daher kommen auch bei kleinen Einzelveränderungen insgesamt deutliche Effekte zustande. Die Gesamtheit der Wirkungen kann man aus Messungen in muskelvenösem Blut ersehen. Bei Hoch-

## 2.6 Sauerstofftransport im Blut und Höheneinflüsse

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, daß sich die Standardsauerstoffbindungskurve bei Höhenaufenthalt nach rechts verschiebt. Hauptgrund ist eine Zunahme der [DPG]. Die Bildung dieser Substanz ist sowohl wegen Alkalose (hypoxiebedingte Höhenhyperventilation) als auch wegen der Zellverjüngung als Folge der Höhenerythropoese (10, 26, 29) verstärkt. Bei Ausdauersportlern, die ständig in der Höhe leben, gibt es eine zusätzliche unerklärte Rechtsverschiebung (31).

Der Nutzen einer Rechtsverschiebung in Hypoxie ist umstritten. *Mairbäurl et al* (26) nehmen an, daß nur die aktuelle

Hierzu gibt es keine eingehenden Untersuchungen; doch liegen Hinweise auf längerdauernd erhöhte intraerythrozytäre Phosphatkonzentrationen vor (7).

## 3. CO<sub>2</sub>-Transport im Blut

### 3.1 Grundlagen der CO<sub>2</sub>-Bindung im Blut

Das CO<sub>2</sub>-Molekül löst sich besser und diffundiert besser (20fach) in den Körperflüssigkeiten als das O<sub>2</sub>. Trotzdem reicht auch hier die rein druckabhängige physikalische Lösung (wie in einer Selterswasserflasche) nicht aus. Dies wäre nur bei massiven Gasdruckunterschieden zwischen venösem und arteriellem Blut möglich, was wegen der Bildung von Kohlensäure (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) eine massive Azidose auslösen würde. Die im Blut vorliegenden Puffer (Hämoglobin, Plasmaeiweiße, organische und anorganische Phosphate) ermöglichen die Bildung größerer Mengen von Bicarbonat, so daß die für den Transport nötigen Druckschwankungen viel kleiner als beim Sauerstoff sind.

Die zugehörigen pH-Änderungen (s. auch Artikel *Maassen* in diesem Heft) werden weiter dadurch verkleinert, daß mit Hilfe der Niere ein großer Vorrat von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> stets im Blut vorhanden ist. Die prozentualen Schwankungen der Bicarbonatkonzentrationen, die für die pH-Einstellung wichtig sind, verringern sich dadurch deutlich.

Eine dritte Transportform ist die unmittelbare Bindung von CO<sub>2</sub> an endständige Aminogruppen des Hämoglobins als sogenanntes Carbamat. Ihr wird in Ruhe etwa 10 % des CO<sub>2</sub>-Transports zugeschrieben.

Die Gesamtmenge an CO<sub>2</sub> im Blut (Erythrozyten und Plasma) in Abhängigkeit vom PCO<sub>2</sub> wird durch die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve dargestellt (Abb. 4). Im Unterschied zur Sauerstoffbindungskurve ist sie parabelähnlich und wird mit zunehmendem Druck immer flacher. Die Steilheit insgesamt hängt von der Pufferkonzentration, d. h. vor allem der Hämoglobinkonzentration, ab. Beim deoxygenierten Hämoglobin ist die Bildung von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> durch Pufferung ebenso wie von Carbamat größer als beim oxygenierten. Dieser sogenannte Haldane-Effekt basiert auf der

Tabelle 1: Berechneter Verlauf der Sauerstoffbindungskurve von Untrainierten (UT) und Trainierten (TR) unter den Bedingungen schwerer Körperarbeit (pH 7,00, Muskeltemperatur 40°). Für die Kurvenlage und Steigung wurden Meßwerte aus Braumann et al. (15, 16), für den CO<sub>2</sub>-Bohrkoeffizienten die Werte aus Abb. 2 und für den Temperaturkoeffizienten  $\Delta \log pO_2 / \Delta T = 0,023$  benutzt.

SO <sub>2</sub> (%)		10	20	30	40	50	60	70	80
PO <sub>2</sub>	UT	21,9	31,5	39,6	46,0	53,8	61,9	71,7	84,0
(mmHg)	TR	31,1	42,0	48,8	54,8	63,1	70,0	77,8	89,7

trainierten findet man eine deutliche Rechtsverschiebung der in vivo Bindungskurve (13, 28), so daß sie den kritischen PO<sub>2</sub> erst bei deutlich höheren Leistungen erreichen (Abb. 3). In Wirklichkeit sind die Effekte noch größer, da der Temperatureinfluß durch Messung bei 37°C nicht sichtbar ist. Der berechnete Gesamteffekt von Azidose und Temperaturanstieg bei sehr intensiver Arbeit ist in Tabelle 1 dargestellt. Selbst bei 10 % SO<sub>2</sub> bleibt der Sauerstoffdruck der Trainierten deutlich oberhalb des kritischen Wertes.

Diese Anpassungsmechanismen sind nicht auf Sportler beschränkt, sondern spielen auch bei eingeschränkter Durchblutung einzelner Organe eine Rolle.

*Braumann et al.* (17) sowie *Asmuth* (2) haben ähnliche Veränderungen der Hb-O<sub>2</sub>-Affinität bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit der Beine und koronarer Herzkrankheit beschrieben. Weitere Untersuchungen weisen auf die Bedeutung der Bindungseigenschaften für Sauerstoff hin: Infarktgröße sowie Myokardkontraktilität und Myokardstoffwechsel bei Mangel durchblutung wurden durch eine erniedrigte Hb-O<sub>2</sub>-Affinität positiv beeinflusst (1, 27, 37).

Linksverschiebung durch die Alkalose kompensiert wird; die in vivo Sauerstoffbindungskurve sei dadurch unverändert wie im Tiefland. In großer Höhe (3500m und mehr) wird eine Rechtsverschiebung vor allem bei Arbeit nachteilig, da der arterielle Bereich nun in den steileren Teil der Kurve fällt. Hier ist eine Linksverschiebung sinnvoll, wie man sie beim Lama findet, um eine möglichst hohe arterielle Aufsättigung zu erreichen. Der Mensch reagiert in dieser Weise nur, wenn er in der Höhe lebt und zusätzlich an Anämie leidet (6). Eine vorübergehende Linksverschiebung ist aber möglich, wenn man massiv hyperventiliert: dies ist bei Gipfelbesteigungen im Himalaya offensichtlich der Fall (38). Verstärkt wird dieser Alkaloseeffekt (pH-Werte angeblich bis 7,7) durch eine Zunahme des Bohrkoeffizienten während mehrwöchigen Aufenthalts im Hochgebirge (10).

Ob Änderungen der O<sub>2</sub>-Affinität während eines Höhentrainings nach der Rückkehr ins Tiefland noch eine Bedeutung haben, ist nicht genau bekannt. Wenn das mittlere Erythrozytenalter durch die Anregung der Erythropoese gesenkt wurde, sollte man Nachwirkungen erwarten.

# ÜBERSICHTEN

gleichen chemischen Grundlage wie der Bohr-Effekt, er beträgt maximal 3 mmol/l bei konstantem  $PCO_2$  (12).

Wegen der Bedeutung des Hämoglobins für die Bildung von  $CO_2$  muß das Gas zum größten Teil durch das Plasma in die Erythrozyten diffundieren. Der zeitauf-

auch beim  $CO_2$  zu einer Verdreifachung des Transports. Die mäßige Azidose im Kapillar- und Extrazellulärbereich nimmt der Organismus in Kauf.

Problematischer wird die Situation bei deutlicher Zunahme der Milchsäurekonzentration. Durch die Pufferung nimmt

## 3.3 $CO_2$ -Transport unter zusätzlichen Einflüssen (Training, Höhe)

Training führt nicht zu einer merklichen Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichts in Ruhe; pH,  $PCO_2$  und  $[HCO_3^-]$  im Blutplasma unterscheiden sich nicht von den Werten bei Untrainierten. Einen Einfluß auf den  $CO_2$ -Transport hat bei Ausdauertraining die Abnahme der Milchsäurekonzentration bei einer gegebenen Leistung bzw. Sauerstoffaufnahme. Arterielle und venöse Punkte liegen dadurch auf steileren Bindungskurven, so daß geringere Anstiege des  $PCO_2$  und damit der Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe entstehen als bei Untrainierten. Steilere Bindungskurven könnten auch durch bessere Puffereigenschaften des Blutes verursacht werden. Trainierte haben, wie schon oben erwähnt, im Mittel jüngere Erythrozyten. In diesen Zellen ist die Pufferkapazität durch besser pufferndes Hämoglobin und eine erhöhte [DPG] größer als in alten (11).

Bei Höhenaufenthalt wird der  $CO_2$ -Transport durch die Verschiebung des arteriellen  $PCO_2$  zu niedrigen Werten wegen der (sauerstoffmangelbedingten) Hyperventilation erleichtert. Außerdem lassen sowohl die erhöhte Hämoglobinkonzentration wie die wegen der verstärkten Erythrozytenbildung erfolgende Verjüngung der Zellen eine deutliche Versteilung der  $CO_2$ -Bindungskurve erwarten. Andererseits sinkt die Bicarbonatkonzentration durch die renale Kompensation der respiratorischen Alkalose ab, wodurch sich auch die Pufferung gegen Milchsäure verschlechtert. Da aber die Milchsäurekonzentration bei Arbeit im Laufe der Höhenanpassung niedriger wird (sog. Laktatparadox, z. B. 20), verringert sich dieser Nachteil mit der Zeit.

Ein interessanter Gesichtspunkt ist in diesem Zusammenhang der Einfluß von Carboanhydrasehemmern, z. B. Acetazolamid (Diamox), die gern vorbeugend gegen Höhenkrankheit eingenommen werden. Die Bicarbonatbildung im Blut während der Gewebspassage wird deutlich verlangsamt. Unter diesen Bedingungen steigt der venöse  $PCO_2$ , während der arterielle sinkt (35). Die  $CO_2$ -Abgabe ist dadurch sowohl bei maximalen wie submaximalen Belastungen nur wenig herabgesetzt. Auch die maximale Sauerstoff-

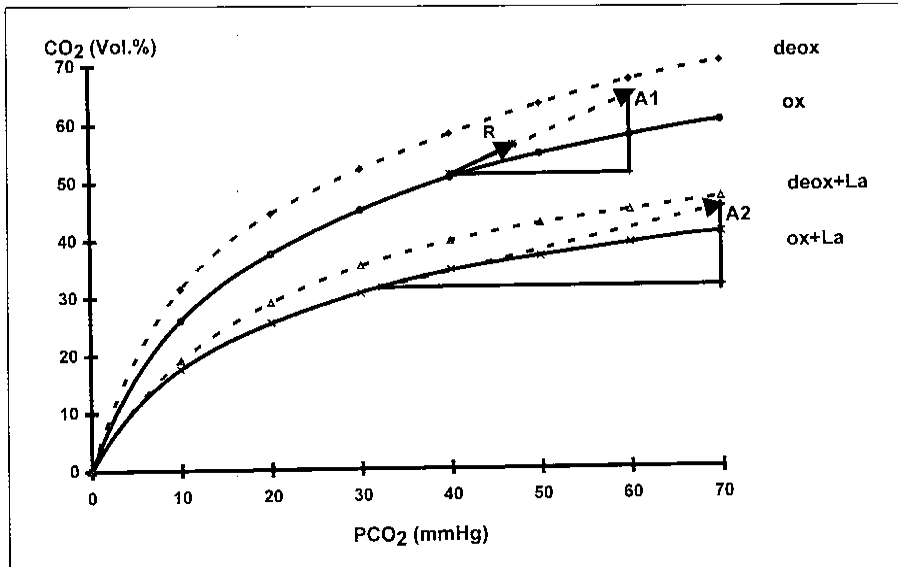


Abbildung 4:  $CO_2$ -Bindungskurven des Blutes (schematisch). ox 100 %  $O_2$  Sättigung, deox 0 %  $O_2$  Sättigung. Pfeile arterio-venöse Änderungen in Ruhe (R), während aerober Arbeit (A1) und bei Arbeit mit um 10 mmol/l Blut erhöhter Milchsäurekonzentration (A2, unteres Kurvenpaar). Im letzteren Fall kann die arteriovenöse Differenz wegen des flacheren Kurvenverlaufs nur durch Zunahme des venösen und Abnahme des arteriellen  $PCO_2$  unverändert groß bleiben

wendigste Zwischenschritt bei der Entstehung von Bicarbonat, die Hydratisierung des  $CO_2$  zu  $H_2CO_3$ , wird durch das Enzym Carboanhydrase in den roten Blutkörperchen so stark beschleunigt, daß sie statt in Minuten in Millisekunden abläuft. Das entstandene Bicarbonat diffundiert zu einem großen Teil in das Plasma zurück, da die Verteilung zwischen Erythrozyten und Plasma einem Donnan-Gleichgewicht gehorcht und etwa im Verhältnis 1:2 erfolgt.

## 3.2 Arbeit und $CO_2$ -Transport

In Ruhe muß das Blut in den Kapillaren etwa 2 mmol/l an  $CO_2$  aufnehmen, wozu wegen des Haldane-Effekts nur 6-8 mmHg Anstieg des  $PCO_2$  nötig sind (Pfeil R in Abbildung 4). Bei aerober Belastung nimmt der Haldane-Effekt wegen der vergrößerten Sauerstoffausschöpfung deutlich zu; außerdem steigt der  $PCO_2$  im gemischt-venösem Blut bis auf etwa 60 mmHg an, während der arterielle Wert annähernd konstant bleibt. Allein durch die Bindungseigenschaften des Blutes kommt es

die Bicarbonatkonzentration ab, wobei die  $CO_2$ -Bindungskurve flacher verläuft. Außerdem wird die Carbamatbildung durch Milchsäure behindert, so daß sich der Haldane-Effekt verkleinert (12). Durch weiteren Anstieg des  $PCO_2$  und stärkere Sauerstoffausschöpfung sowie in geringem Ausmaß durch die Zunahme der Hämoglobinkonzentration werden diese Nachteile teilweise kompensiert. Die jetzt einsetzende Hyperventilation senkt außerdem den arteriellen  $PCO_2$ , so daß der steilere Anfangsteil der  $CO_2$ -Bindungskurve mitgenutzt wird.

Bekanntlich übersteigt die  $CO_2$ -Abgabe wegen dieser Hyperventilation sogar die Sauerstoffaufnahme bei schwerer Arbeit. Die Abnahme des  $PCO_2$  kompensiert nicht nur zum Teil die Milchsäureazidose. Sie dämpft außerdem den Anstieg der Osmolarität bei Arbeit durch die gebildeten Milchsäuremoleküle und andere Metabolite (maximal etwa 30 mmol/kg  $H_2O$ ), da Bicarbonatmoleküle das Blut und auch die Gewebe verlassen (9, 25).

aufnahme wird nur wenig beeinflusst (33). Allerdings ist die Ausdauerzeit im Stundenbereich deutlich verringert, was bei Bergtouren von Bedeutung sein dürfte.

## 4. Schlußfolgerungen

Die Bindungseigenschaften des Blutes für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> sind von nicht zu unterschätzender Bedeutung für den Gastransport bei Muskelarbeit. Sie erlauben ohne Energieaufwand mehr als eine Verdreifachung von O<sub>2</sub>-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe. Training vergrößert diesen Faktor nicht bedeutend, erhöht aber den Sauerstoffdruck und senkt den CO<sub>2</sub>-Druck in den Gewebekapillaren und verbessert somit die Diffusionsbedingungen.

## Literatur

1. *Apstein GS, Dennis RC, Briggs I, Vogel WM, Frazer J, Valeri CR*: Effect of erythrocyte storage and oxyhemoglobin affinity changes on cardiac function. *Am J Physiol* 248 (1985) 11508-11515.
2. *Asmuth T*: Die Hämoglobin-Sauerstoff-Affinität im koronarvenösen Blut bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Dissertation Medizinische Hochschule Hannover 1989.
3. *Astrand P-O, Rodahl K*: Textbook of work physiology - Physiological bases of exercise. McGraw-Hill Book Company, New York, 1986.
4. *Audran M, Gareau R., Matecki S, Durand F, Chenard C, Sicart M-T, Marion B, Bressolle F*: Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 639-645.
5. *Bartels H, Bartels R*: Physiologie - Lehrbuch und Atlas. Urban & Schwarzenberg, München, 1991.
6. *Beard JL, Haas JD, Tufts D, Spielvogel H, Vargas E, Rodriguez C*: Iron deficiency anemia and steady-state work performance at high altitude. *J Appl Physiol* 64 (1988) 1878-1884.
7. *Böning D*: Wirkungen eines akuten Sauerstoffmangels auf die Blutelektrolytkonzentrationen bei höhenangepassten Menschen. *Pflügers Arch* 314 (1970) 217-230.
8. *Böning D, Hollnagel C, Boecker A, Göke S*: Bohr shift by lactic acid and the supply of the O<sub>2</sub> to skeletal muscle. *Respir Physiol* 85 (1991) 231-243.
9. *Böning D, Maassen N*: Blood osmolality in vitro: dependence on PCO<sub>2</sub>, lactic acid concentration, and O<sub>2</sub> saturation. *J Appl Physiol* 54 (1983) 118-122.
10. *Böning D, Maassen N, Jochum F, Steinacker J, Halder A, Thomas A, Schmidt W, Noë G, Kubanek B*: After-effects of a high altitude expedition on blood. *Int J Sports Med* 18 (1997) 179-185.
11. *Böning D, Maassen N, Steinacker JM, Seifert C, Thomas A, Schmidt W*: Carbon dioxide storage and nonbicarbonate buffering in the human body before and after an Himalayan expedition. *Eur J Appl Physiol* 79 (1999) 457-466.
12. *Böning D, Schönemann HJ, Maassen N, Busse MW*: Reduction of oxylabile CO<sub>2</sub> in human blood by lactate. *J Appl Physiol* 74 (1993) 710-714.
13. *Böning D, Schweigart U, Tibes U, Hemmer B*: Influences of exercise and endurance training on the oxygen dissociation curve of blood under in vivo and in vitro conditions. *Eur J Appl Physiol* 34 (1975) 1-10.
14. *Böning D, Trost F, Braumann K-M, Kunze U*: The Bohr effect in blood of physically trained subjects, in Semiginovsky B, Tucek S (eds): Metabolic and functional changes during exercise. Charles University, Prague, 1982, pp 107-111.
15. *Braumann KM, Böning D, Trost F*: Oxygen dissociation curves in trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol* 42 (1979) 51-60.
16. *Braumann KM, Böning D, Trost F*: Bohr effect and slope of the oxygen dissociation curve after physical training. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52 (1982) 1524-1529.
17. *Braumann KM, Kleemann W, Martens U, Maassen N, Maass U, Schmidt W, Böning D*: Hemoglobin oxygen affinity in patients suffering from arterial occlusive disease of legs. *Klin Wochenschr* 66 (1988) 397-403.
18. *Connett RJ, Gayeski TEY, Honig CR*: Lactate efflux is unrelated to intracellular PO<sub>2</sub> in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol* 61 (1986) 402-408.
19. *Gaehgans P, Kreutz F, Albrecht KH*: Optimal hematocrit for canine skeletal muscle during rhythmic isotonic exercise. *Eur J Appl Physiol* 41 (1979) 27-39.
20. *Grassi B, Marzorati M, Kayser B, Bordini M, Colombini A, Conti M, Marconi C, Cerretelli P*: Peak blood lactate and blood lactate vs. workload during acclimatization to 5,050 m and in deacclimatization. *J Appl Physiol* 80 (1996) 685-692.
21. *Honig CR, Gayeski TEJ, Federspiel W, Clark A, Clark P*: Muscle O<sub>2</sub> gradients from hemoglobin to cytochrome - new concepts, new complexities. *Adv Exp Med Biol* 169 (1984) 23-38.
22. *Juel C, Bangsbo J, Graham T, Saltin B*: Lactate and potassium fluxes from human skeletal muscle during and after intense, dynamic, knee extensor exercise. *Acta Physiol Scand* 140 (1990) 147-159.
23. *Kohzuki H, Enoki Y, Matsumura K, Sakata S, Shimizu S*: Flow-dependent influence of high-O<sub>2</sub>-affinity erythrocytes on peak VO<sub>2</sub> in exercising muscle in situ. *J Appl Physiol* 80 (1996) 832-838.
24. *Lawler J, Powers SK, Thompson D*: Linear relationship between VO<sub>2</sub>max and VO<sub>2</sub>max decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 64 (1988) 1486-1492.
25. *Maassen N, Böning D*: Arbeitsbedingte Hämokonzentration und Osmolalität, in Jeschke D (ed): Stellenwert der Sportmedizin. Springer Verlag, Berlin, New York, Heidelberg, 1984, pp 93-99.
26. *Mairbörl H, Schobersberger W, Oelz O, Bärtsch P, Eckardt KU, Bauer C*: Unchanged in vivo P50 at high altitude despite decreased erythrocyte age and elevated 2,3-diphosphoglycerate. *J Appl Physiol* 68 (1990) 1186-1194.
27. *Pantely GA, Oyama AA, Metcalfe J, Lawson MS, Welch JE*: Improvement in the relationship between flow to ischemic myocardium and the extent of necrosis with glycolytic intermediates that decrease blood oxygen affinity in dogs. *Circ Respir* 49 (1981) 395-404.
28. *Rasmussen B, Klausen K, Clausen JP, Trap-Jensen J*: Pulmonary ventilation, blood gases and blood pH after training of the arms or the legs. *J Appl Physiol* 38 (1975) 250-256.
29. *Samaja M, Brenna L, Alibardi S, Cerretelli P*: Human red blood cell aging at 5,050-m altitude: a role during adaptation to hypoxia. *J Appl Physiol* 75 (1993) 1696-1701.
30. *Schmidt W, Böning D, Braumann KM*: Red cell age effects on metabolism and oxygen affinity in humans. *Respir Physiol* 68 (1987) 215-225.
31. *Schmidt W, Dahners HW, Correa R, Ramirez R, Rojas J, Böning D*: Blood gas transport properties in endurance-trained athletes living at different altitudes. *Int J Sports Med* 11 (1990) 15-21.
32. *Schmidt W, Maassen N, Trost F, Böning D*: Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *Eur J Appl Physiol* 57 (1988) 490-498.
33. *Slager JM, Tucker A, Cordian L, Engebretsen BJ, Brechue WF, Matulich CC*: Normoxic and acute hypoxic exercise tolerance in man following acetazolamide. *Med Sci Sports Exerc* 22 (1990) 178-184.
34. *Stringer W, Wasserman K, Casaburi R, Porszasz J, Muehara K, French W*: Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol* 76 (1994) 1462-1467.
35. *Swenson ER, Maren TH*: A quantitative analysis of CO<sub>2</sub> transport at rest and during maximal exercise. *Respir Physiol* 35 (1978) 129-159.
36. *Venrath H, Bolt W, Hollmann W, Valentin H, Kesteloot H*: Untersuchungen zur Frage des Blutdepots beim Menschen. *Z Kreislaufforsch* 46 (1957) 612-615.
37. *Weiss RG, Meija MA, Kass DA, DiPaula AF, Becker LC, Gerstenblith G, Chacko VP*: Preservation of canine myocardial high-energy phosphates during low-flow ischemia with modification of hemoglobin-oxygen affinity. *J Clin Invest* 103 (1999) 739-746.
38. *Winslow RM, Samaja M, West JB*: Red cell function at extreme altitude on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Physiol* 56 (1984) 116.

**Anschrift für die Verfasser:**

**Prof. Dr. med. Dieter Böning**  
**Freie Universität Berlin**  
**Universitätsklinikum Benjamin Franklin**  
**Institut für Sportmedizin**  
**Clayallee 229**  
**14195 Berlin**  
**Tel.: 00 49-0 30-8 18 12-5 71**  
**Fax: 00 49-0 30-8 18 12-5 72**  
**e-mail: boening@zedat.fu-berlin.de**