

H. Mairbäurl¹, N. Maassen²

Ionenhomöostase, Muskelkontraktivität und muskuläre Ermüdung

Role of ion homeostasis in controlling muscle contractility

1 Abt. Sportmedizin, Med. Klinik und Poliklinik, Innere Medizin VII, Universität Heidelberg

2 Arbeitsbereich Sportphysiologie/Sportmedizin am Zentrum Physiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Das Ruhemembranpotential der Zellen wird durch K-Kanäle vermittelt, deren Leitfähigkeit vom Membranpotential abhängt. Auch die Na/K-Pumpe trägt durch den Nettotransport von Ladungen in die Zelle einen hyperpolarisierenden Strom. Aktionspotentiale an der Plasmamembran der Muskelzellen, Ionenverschiebungen, Änderung der Konzentration an Metaboliten, Flüssigkeitsverschiebungen und Auswaschen des Extrazellulärraums führen zu gravierenden Änderungen der Na- und K-Konzentration in den Muskelzellen und im Extrazellulärraum. Diese Veränderungen beeinflussen wiederum die Aktivität der an De- und Repolarisation beteiligten Ionenkanäle sowie die Na/K-Pumpe. Letztere hält die normale Verteilung von Na und K über die Plasmamembran aufrecht. Aufnahme von Wasser in die Muskelzellen durch die Ansammlung von Metaboliten vor allem in schnellen Muskelfasern verhindert einen Anstieg der intrazellulären Na-Konzentration. Von Bedeutung sind vor allem der Anstieg der K-Konzentration im Extrazellulärraum und der Abfall des intrazellulären K als Folge des K-Efflux in der Repolarisationsphase des Aktionspotentials. Die Aktivierung der Na/K-Pumpe durch diese Ionenverschiebungen ist aber nicht ausreichend, diese Änderungen des K zu verhindern. Eine erhöhte, extrazelluläre K-Konzentration bewirkt eine Depolarisation an der Plasmamembran, was die Erregbarkeit beeinflusst und die Kontraktivität der Muskelzellen herabsetzt. Training bzw. Stimulieren der Muskelzellen beeinflusst die Kapazität der Transportleistungen im Sinne einer verbesserten Regulation der Ionengradienten, auch Stresshormone können die Transportleistungen erhöhen. Trotz dieser Anpassung ist die Kompensation der Ionenverschiebungen unvollständig, sodass die Elektrolytverschiebungen während Belastung wesentlich zur muskulären Ermüdung beitragen.

Schlüsselwörter: Aktionspotential, Na/K-ATPase, Ionenkanäle, Zellvolumen, Plasma-Kalium, muskuläre Ermüdung

Einleitung

Die Kontraktivität der Muskulatur basiert neben den strukturellen Voraussetzungen auf einer gesicherten Energiebereitstellung und adäquaten Ionengradienten über die Muskelzellmembran. Während und nach einer Kontraktion beeinflussen Aktionspotential-bedingte Änderungen der Konzentration von K und Na im extrazellulären Raum (K_o ,

Summary

The resting membrane potential of cells is determined mainly by K-efflux via K-channels and by the activity of the Na/K-pump due to its electrogenic exchange of 3 Na : 2 K, where any Na taken up by the cell is extruded. Action potentials on the plasma membrane of muscle cells and related shifts of ions and water as well as changes in metabolite concentrations in the cell and in the interstitial space significantly affect cellular and extracellular Na and K concentrations. Subsequently, ion channels and Na/K-pump activity are affected. The uptake of water into the cell by osmotic effects of metabolites prevents an increase in intracellular Na. Extracellular K increases whereas intracellular K decreases due to K-efflux during membrane repolarization after an action potential. Stimulation of the Na/K-pump by these events is insufficient to prevent changes in K-concentration. An elevated extracellular K concentration causes membrane depolarization and decreases excitability and muscle cell contractility. Exercise training as well as repeated stimulation of skeletal muscle cells increases the ion transport capacity which favors maintaining ion homeostasis. These processes are also supported by stress hormones released during the exercise. However, the compensation of ionic shifts remains incomplete despite of these beneficial adjustments. Therefore, even in trained muscle, exercise-induced changes in intra- and extracellular Na and K concentration significantly contribute to muscular fatigue.

Key words: action potential, Na/K-ATPase, ion channels, cell volume, potassium, muscular fatigue

Na_o) und in den Muskelzellen (K_i , Na_i) sowie Stoffwechsel-bedingte Änderungen der Konzentration von Metaboliten, des pH und, als Folge davon, des Zellvolumens, die Gradienten dieser Ionen und damit wiederum die elektrische Erregbarkeit der Muskelzellen. Zelluläre Transportmechanismen zur Regelung des Ionenhaushalts in und um die Muskelzelle sind daher essentiell zur Aufrechterhaltung der Kontraktivität. Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, Vorgänge,

welche zu Elektrolytverschiebungen während der Muskelkontraktion führen, sowie die zur Regelung des Ionenmilieus wichtigen Transportprozesse in der Plasmamembran zu beschreiben und deren Bezug zur Kontrakti-
lität und zur peripheren Ermüdung darzustellen.

Ruhemembranpotential (E_m) an der Skelettmuskelzelle

Im Ruhezustand der Muskelzelle beträgt K_i etwa 100 - 160 mM, K_o etwa 3,5 - 5,5 mM. In slow-twitch Fasern (ST) ist K_i niedriger als in fast-twitch Fasern (FT) (29). Die Gradienten für Na sind umgekehrt ausgerichtet (Na_o etwa 140 mM, Na_i etwa 15 mM). Da die Na-Leitfähigkeit der Membran der nicht-stimulierten Muskelzelle nur etwa 1 % der K-Leitfähigkeit beträgt, fällt der Na-Gradient für das Membranpotential kaum ins Gewicht. Die Cl-Leitfähigkeit ist etwa 3-mal höher als die für K, sodass Cl passiv entsprechend dem E_m verteilt ist und E_m , hauptsächlich von K-Leitfähigkeit und K-Gradienten bestimmt wird. Diese hohe Cl-Leitfähigkeit wirkt stabilisierend auf das E_m . Im steady state beträgt das Membranpotential etwa -80 mV in FT und etwa -73 mV in ST (27). Bei K_o über 4 mM verhält sich die Muskelzellmembran ähnlich einer K-Elektrode (Anstieg des E_m um 18 mV bei Verdoppeln des K_o), bei $K_o < 4$ mM trägt die Na-Leitfähigkeit zum E_m bei und bewirkt eine Depolarisation. Ein steady-state ist im Muskel aber nicht immer gegeben, da es z.B. zu belastungsbedingten Veränderungen der intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen (auch im nicht-arbeitenden Muskel) kommen kann, da sich die K-Leitfähigkeit mit K_o ändert, und da auch die Na/K-Pumpe zum Membranpotential beiträgt.

Die passive K-Leitfähigkeit wird von K-Kanälen getragen. Im Skelettmuskel kommen hauptsächlich spannungsabhängige K-Kanäle (K_v) und einwärts-gleichrichtende K-Kanäle (inward rectifier, IRK; K_{IR}) vor. K_v sind bei negativem E_m offen und tragen damit wesentlich zur K-Leitfähigkeit im nicht-aktivierten Muskel bei (22). Schwach spannungsabhängig sind auch Ca-abhängige K-Kanäle (K_{Ca}). Ihr Beitrag zum E_m des nicht aktivierten Muskels ist wegen des niedrigen Ca_i aber unklar. K_{IR} haben bei normalem E_m eine höhere K-Leitfähigkeit in die Zelle hinein als aus der Zelle heraus. Wegen ihrer starken einwärts-Rektifizierung tragen K_{IR} bei normaler K-Verteilung über die Plasmamembran nicht zum E_m und AP bei. ATP-abhängige K-Kanäle (K_{ATP}) werden durch hohes ATP gehemmt (31). Ein vermindertes ATP aktiviert K_{ATP} , ein hohes zelluläres ADP kann die Hemmung durch ATP aufheben, sodass bei der Beurteilung der Aktivität des K_{ATP} das ATP/ADP-Verhältnis beachtet werden muss. Eine Aktivierung von K_{ATP} könnte die starke Zunahme der K-Leitfähigkeit der Plasmamembran bei Ischämie und in metabolisch erschöpften Muskelfasern erklären.

Die Na/K-Pumpe transportiert 3 Na aus der Zelle und im Austausch 2 K in die Zelle hinein. Sie ist daher wesentlich am Aufrechterhalten des niedrigen Na_i und hohen K_i und damit der Kontrakti-
lität beteiligt (8). Je Pumpzyklus wird dabei

1 ATP verbraucht (Na/K-ATPase). Die Na/K-Pumpe besteht aus 3 Untereinheiten (α, β, γ), von α - und β -Untereinheiten sind mehrere Isoenzyme bekannt. In ST kommen vorwiegend $\alpha 1 \beta 1$ sowie $\alpha 2 \beta 1$ Kombinationen, in FT vorwiegend $\alpha 2 \beta 2$ Kombinationen vor (32). In allen Varianten liegen ATP-ase Aktivität, Na- und K-Bindungsstellen und die Bindungsstelle für Herzglykoside auf der α -Untereinheit. Der K_m -Wert für ATP liegt bei etwa 0.15 mM (11). Da selbst während Ischämie zelluläre ATP-Spiegel nur um etwa 50% fallen, ist eine metabolische Limitierung der Na/K-Pumpe unwahrscheinlich. Erhöhung von K_o und/oder Na_i aktivieren die Na/K-Pumpe. Bei normalem K_o sind etwa 80% der maximalen K-Stimulierbarkeit ausgeschöpft, sodass eine Erhöhung durch einen Anstieg des K_o nur mehr eine geringfügige Aktivierung der Na/K-Pumpe ergibt. Eine ungleich höhere Stimulierbarkeit wird durch einen Anstieg des Na_i erreicht, da die Pumpaktivität bei normalem Na_i nur etwa 10-20% der Na-aktivierbaren Aktivität erreicht. Eine Aktivierung der Na/K-Pumpe im Muskel innerhalb von Minuten kann durch Stresshormone, z.B. Catecholamine, ausgelöst werden (Übersicht in 9).

In Ruhe sind wahrscheinlich nur etwa 5% der Kapazität der Na/K-Pumpen ausgeschöpft, was einer K-Pumprate von etwa 5 μ mol/g Nassgewicht/sec entspricht (8). Die Menge an Pump-Molekülen ist in FT etwas größer als in ST (18). Durch erhöhte Muskelaktivität (Training, elektrische Stimulation) nimmt die Zahl an Pump-Molekülen deutlich zu, die Größe der Zunahme korreliert mit der Steigerung der Aktivität. Zunahmen zwischen 10 und 165% wurden berichtet. Umgekehrt nimmt mit körperlicher Inaktivität die Menge an Na/K-Pumpen ab (Tab. 5 in 27). Green et al. (13) berichteten, dass Training in normobarer Hypoxie sowie ein längerer Aufenthalt in großen Höhen (14) zu einer Abnahme der Menge an Na/K-Pumpen im Skelettmuskel führte.

Aktionspotential (AP)

a) Depolarisation

Durch die AP der α -Motoneurone wird an der präsynaptischen Membran der motorischen Endplatte Azetylcholin (ACh) aus einigen hundert synaptischen Vesikeln freigesetzt. Jedes dieser Vesikel enthält etwa 10^4 ACh-Moleküle, sodass im synaptischen Spalt lokal sehr hohe ACh-Konzentrationen auftreten können (4). Die Bindung eines Moleküls ACh an einen Rezeptor bewirkt eine Öffnung von Na-Kanälen, einen Na-Einstrom und, je Molekül ACh, eine Depolarisation von etwa 0,4 μ V. Die Summe vieler derartiger Vorgänge führt zu einer Depolarisation im Bereich mehrerer mV (Endplattenpotential), wodurch über einen lawinenartigen Na-Einstrom ein Aktionspotential an der Skelettmuskelzelle ausgelöst werden kann (meist ein AP je AP am α -Motoneuron) (4).

Zwei Arten von Na-Kanälen sind dabei an der Ausbildung eines AP beteiligt: Azetylcholin-Rezeptoren und spannungsabhängige Na-Kanäle. Der Kationenkanal des ACh-Rezeptors an der postsynaptischen Plasmamembran der Muskelzelle wird durch die Bindung von ACh geöffnet (30). ACh bindet an den besonders gestalteten, extrazellulären N-Ter-

minus der α -Untereinheit. Die Kanäle sind etwa gleich gut durchlässig für Na- und K-Ionen. Wegen der hohen extrazellulären Na-Konzentration und der einwärts-gerichteten Durchlässigkeit spielt ein K-Transport praktisch keine Rolle. Die durch den ACh-Rezeptor vermittelte Depolarisation bewirkt nach Überschreiten eines Schwellenpotentials eine Aktivierung spannungsabhängiger Na-Kanäle. Einige Millisekunden nach deren Öffnen inaktivieren diese Na-Kanäle durch ein spannungsabhängiges Bewegen einer intrazellulären Seitenkette, wodurch die Pore verschlossen wird. Die Erregbarkeit dieser Kanäle hängt vom E_m ab. Juel (15) berichtete, dass 20% bis 30% der Kanäle bei einem K_0 von 10 mM (E_m ca. -65 mV) inaktiviert sind. Höhere K_0 -Werte, wie sie bei erschöpfenden Belastungen beobachtet wurden, können zu einem kompletten Block führen. Daher ist anzunehmen, dass eher eine „Erschöpfung der APs“ durch Depolarisation und Unerregbarkeit der Na-Kanäle als eine metabolische Erschöpfung Ursache für eine muskuläre Ermüdung ist (1, 21).

Die im Muskel vorkommenden spannungsabhängigen Na-Kanäle sind den neuronalen, spannungsabhängigen Na-Kanälen sehr ähnlich und gehören zur selben Superfamilie (12). Sie stellen Heterodimere aus α - und β 1-Untereinheiten dar. Zwei Formen dieser Na-Kanäle sind im Skelettmuskel in unterschiedlichen Mengen exprimiert, nämlich $Na_v 1.4$ und $Na_v 1.5$ (6,12). $Na_v 1.4$ kommt hauptsächlich im adulten Muskel vor, während $Na_v 1.5$ nur im neonatalen Muskel vorkommt (6). Denervieren adulter Muskel initiiert die Expression von $Na_v 1.5$, es werden dann beide Isoformen exprimiert (36). Die Zahl der Na-Kanäle und der Na-Stromdichte ist in FT sehr viel höher als in ST (26).

b) Repolarisation

Die Repolarisation wird von K-Kanälen vermittelt, die bei depolarisiertem Membranpotential aktiv sind und einen K-Strom aus der Zelle entlang des K-Konzentrationsgradienten tragen. Dieser Transport wird hauptsächlich von den oben beschriebenen spannungsabhängigen K-Kanälen (K_v) und den schwach-spannungsabhängigen Ca-abhängigen K-Kanälen (K_{Ca}) vermittelt. Da letztere durch Depolarisation und erhöhtes intrazelluläres Ca aktiviert werden, wobei die Ca-Sensitivität mit zunehmendem Grad an Depolarisation zunimmt (2), könnten vor allem diese eine wichtige Rolle bei der Repolarisation spielen. Während der Depolarisation aufgenommenes Na und abgegebenes K werden von der Na/K-Pumpe zurücktransportiert.

Veränderungen der Ionengradienten bei Belastung

a) Konzentration von Metaboliten, Flüssigkeitsverschiebungen

Muskelarbeit führt zu einem Anstieg der Konzentration von Metaboliten im Zytoplasma, vor allem Abbauprodukte des Creatinphosphats (CrP), Laktat (Lac), Pyruvat (Pyr) sowie einer Änderung des Bicarbonats. Da der Austausch dieser Sub-

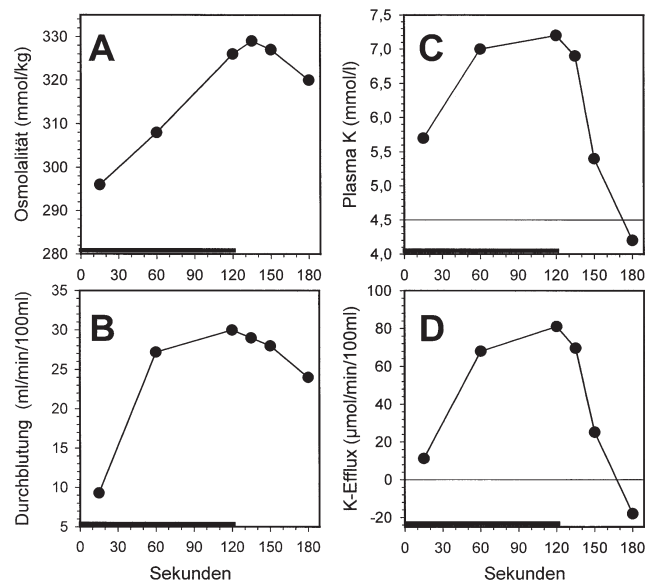


Abbildung 1: Änderung von Plasma-Osmolarität (A), Muskeldurchblutung (B), Plasma-K-Konzentration (C) und K-Effluxrate (D) aus der Muskulatur während und nach 2 min dauernder, erschöpfender, dynamischer Arbeit der Unterarmmuskulatur (schwarzer Balken). Daten modifiziert nach (29).

stanzen zwischen Intra- und Extrazellulärraum langsam ist, entsteht durch die Konzentrationserhöhung bei Belastung ein zelleinwärts gerichteter, osmotischer Gradient, dem Wasser aus dem extrazellulären Raum nachströmt (19,27). Dies führt zu einer Abnahme des Plasmavolumens, einem Anstieg der Osmolarität des Plasmas (Abb. 1 A) und zu einem Schwellen der Muskelzellen. Entsprechend dem stärkeren Absinken der CrP-Konzentration ist die Zunahme des Zellvolumens in FT sehr viel größer als in ST (28). Die Wasseraufnahme bewirkt ein „Verdünnen“ von Na_i und K_i , was zwar den Na-Einstrom während einer Depolarisation begünstigt, aber durch die Abnahme des K_i zu einer Abnahme des E_m um einige mV führt.

Das Volumen des Extrazellulärraums nimmt bereits bei dynamischer Arbeit niedriger Intensität zu (27). Ursache ist eine erhöhte Filtration von Plasmawasser in das Interstitium, welche durch die gesteigerte Muskeldurchblutung (Abb. 1B) und den erhöhten hydrostatischen (Filtrations-)Druck hervorgerufen wird. Bei hoher Belastung wird extrazelluläre Flüssigkeit durch die Muskelkontraktion aus dem Interstitium verdrängt (27).

Lactat wird hauptsächlich über den Monocarboxylat-Transporter (MCT) aus der Zelle abgegeben, nur ein geringer Teil verlässt die Zellen durch Diffusion. MCTs vermitteln einen 1:1 Cotransport von Lac und H^+ . Der Transport erfolgt im Muskel über MCT1 und MCT4. Die Kapazität des Lac-Transports ist in Typ-I Fasern höher als in Typ II Fasern, auch korreliert die Menge an MCT1 direkt mit der Menge an Typ-I Fasern. Keine derartige Korrelation besteht zu MCT4. Die hohe Kapazität an MCT 1 in oxidativen Fasern könnte die Aufnahme von Lac in diese Zellen vermitteln, was die Stoffwechselaktivität unterstützen sollte. MCT4 wäre demnach spezialisiert auf den Efflux von Lac (17). Training führt

zu einer verstärkten Expression von MCT1, wodurch auch die Lac-Transportkapazität erhöht wird (Übersicht in 17). Während Muskelaktivität scheinen >50% der H⁺-Elimination über MCTs zu erfolgen, der Rest wird hauptsächlich mittels Na/Protonenaustausch aus der Zelle transportiert (16).

Na/Protonen-Austauscher (NHE) vermitteln den Austausch von Na⁺ gegen H⁺, wobei Größe und Richtung des Nettotransports von den Gradienten der transportierten Ionen abhängen. Eine hohe Konzentration von H⁺ während gesteigerter Stoffwechselaktivität würde zu einer H⁺-Abgabe bei gleichzeitiger Na-Aufnahme in die Zelle führen. NHE werden durch eine Abnahme des Zellvolumens gehemmt. Catecholamine aktivieren NHE. Im Skelettmuskel kommt die NHE1 Isoform vor, es werden auch geringe Mengen an NHE2 beschrieben (Übersicht in 35).

b) Na-Konzentration

Während der APs strömt Na in die Muskelzellen ein. Dies führt zu einer Zunahme der Menge an Na in den Muskelzellen. Wegen der Wasseraufnahme kommt es in ST bei niedriger Stimulationsfrequenz zu keiner Erhöhung von [Na]_i, während in FT ein großer Anstieg beobachtet wurde (27). Bei Maximalbelastung waren die Änderungen vergleichbar (28). Das erhöhte Na_i bewirkt eine Stimulierung der Na/K-Pumpe auf bis zu 70% der Pumpkapazität (25). Trotz des Na-Einstroms in die Muskelzellen steigt bei Belastung die Na-Konzentration im Plasma ([Na]_p) um bis zu 10% an. Dieser Anstieg des [Na]_p ist vollständig mit der Zunahme der Plasma-Osmolarität zu erklären, ist also auf die Wasserverschiebung in die Zellen zurückzuführen (19,21).

c) K-Konzentration

Wegen des wichtigen Beitrags der K-Kanäle zu Membranpotential und Kontraktivität sind Änderungen des [K]_o besonders zu beachten. Im großen Kreislauf beträgt die Kaliumkonzentration im Plasma ([K]_p) in Ruhe etwa 4,5 mM, im Extrazellulärraum um die Muskelzellen ([K]_o) ist sie etwas höher, obwohl durch die hohe Permeabilität des Kapillar-Endothels ein fast unbehinderter Flüssigkeitsaustausch angenommen wird (27).

Ein einzelnes AP kann eine lokale Erhöhung des [K]_o um 1,5 mM auslösen, nach Salven von 6 APs kann [K]_o 10 mM übersteigen. Freigesetztes K gelangt über den Extrazellulärraum in Lymphe und Plasma. Messungen in der Lymphe und direkte Messungen mit Mikroelektroden während isometrischer Kontraktion ergaben Werte zwischen 9 und 15 mM (34). Allerdings scheint [K]_o um arbeitende Muskelzellen keine lineare Funktion der Reizfrequenz zu sein (27). Die Ursachen sind vielfältig und sind vor allem in der Aktivität der Na/K-Pumpe, in Änderungen des Volumens des Extrazellulärraums und im Flüssigkeitsaustausch zwischen Plasma und Extrazellulärraum zu suchen.

Die Änderung des [K]_p hängt von der Intensität der Muskelarbeit, der Größe der arbeitenden Muskelgruppe und der Art der Kontraktion (isometrisch, dynamisch) ab. Bei maximaler Belastung z.B. am Fahrradergometer oder beim Laufen kann [K]_p im venösen Blut ([K]_{p,v}) auf Werte bis 8 mM an-

steigen, in Einzelfällen über 9 mM. In Abhängigkeit von Dauer und Intensität steigt [K]_p auch im arteriellen Blut ([K]_{p,a}) (3,23). Werden kleine Muskelgruppen dynamisch belastet, so können im venösen Plasma K-Konzentrationen von über 7 mM gemessen werden (Abb. 1C) (20); [K]_{p,a} ist dann nicht erhöht.

Der K-Verlust der Muskelzellen ist aus der Differenz [K]_{p,v}-[K]_{p,a} und der Durchblutung abschätzbar. Er ist am Beginn einer Belastung am größten. Mit Fortdauer der Belastung wird ein Plateau erreicht, in dem der K-Efflux zwar erhöht bleibt, aber nicht weiter ansteigt (Übersicht in 27). Während Belastung wird eine Abnahme des [K]_i von bis zu 20% berichtet. Allerdings scheint der K-Verlust in dynamisch-arbeitenden Muskeln größer zu sein als bei isometrischer Arbeit oder im ischämischen Muskel (27). Während niederfrequenter Stimulierung wurde in ST kein Abfall des [K]_i gefunden, während in FT [K]_i deutlich abnahm. Bei Maximalbelastung waren die Änderungen in beiden Fasertypen vergleichbar (28). Bei dynamischer Arbeit wird der Extrazellulärraum ständig mit Plasmawasser niedriger K-Konzentration durchströmt, während extrazelluläres K mit dem venösen Blut ausgewaschen wird. Dieses Auswaschen von [K]_o findet während isometrischer Kontraktionen nicht statt.

Bei dynamischer Belastung können Na/K-Pumpen also weniger K in die Muskelzellen zurück transportieren. Die Stimulation durch den Anstieg von [K]_o, [Na]_i und durch Catecholamine reicht offensichtlich nicht aus, die Pumpkapazität so zu erhöhen, dass ein Abfall von [K]_i verhindert wird.

Befunde an Ratten zeigen, dass bei maximaler Belastung trainierter Ratten [K]_i stärker abfällt als bei nicht trainierten. Die absolute Belastung war bei den Trainierten deutlich höher.

Bei einer definierten, submaximalen Belastung ist der K-Verlust der Muskelzellen nach Training vermindert (27). Diese Befunde zeigen, dass der K-Verlust von der Belastungsintensität abhängt und dass Training die Kapazität, [K]_i zu regulieren, erhöht. Die Tatsache, dass selbst während Belastung großer Muskelgruppen [K]_{p,v} um mehrere mM höher ist als [K]_{p,a} (33) weist darauf hin, dass K von anderen Geweben aufgenommen wird. Ursache dürfte die Aktivierung der Na/K-Pumpe an den Zielzellen sein. Als „K-speichernde Gewebe“ werden nicht-aktive Muskulatur und Blutzellen diskutiert (Übersicht in 27). Erythrozyten scheiden als Zwischenspeicher für K aus, da die beobachtete Zunahme des intraerythrozytären [K] nur klein war und sich quantitativ mit der Abnahme des ErythrozytENVolumens durch die erhöhte Plasmaosmolarität erklären lässt (20,27).

Nach Ende der Belastung sinken [K]_p und [K]_o innerhalb von Minuten auf den Ausgangswert zurück. Manchmal ist sogar ein „undershoot“ messbar (negatives [K]_{p,v}-[K]_{p,a}; Abb. 1C). Dies zeigt, dass die Muskulatur in der Erholungsphase K aufnimmt (Abb. 1D). Die Geschwindigkeit des Abfalls des [K]_p ist im Trainierten schneller als beim Untrainierten und beim Sprinter schneller als beim Ausdauersportler (24). Das Auffüllen des [K]_i zeigt eine schnelle und eine langsame Phase. Letztere dauert um so länger, je länger die Belastung gedauert hat.

Ionenverschiebungen als Ursache für muskuläre Ermüdung

Ermüdung ist das Versagen, eine vorgegebene Belastungsintensität nicht mehr aufrecht erhalten zu können. Die Ursachen sind zentral und muskulär (distal zur neuromuskulären Endplatte). Die oben beschriebenen Verschiebungen der Ionen über die Membran der arbeitenden Muskelzellen beeinflussen unmittelbar deren Erregbarkeit. Abbildung 2 zeigt schematisch, dass eine normale Kontraktibilität nur aufrecht erhalten werden kann, wenn auch die Ionengradienten erhalten bleiben. Führt der K-Efflux aus der Muskulatur zu einer Erhöhung des $[K]_o$, so sinkt das Ruhemembranpotential, die Höhe der APs wird vermindert (bei stark erhöhtem $[K]_o$

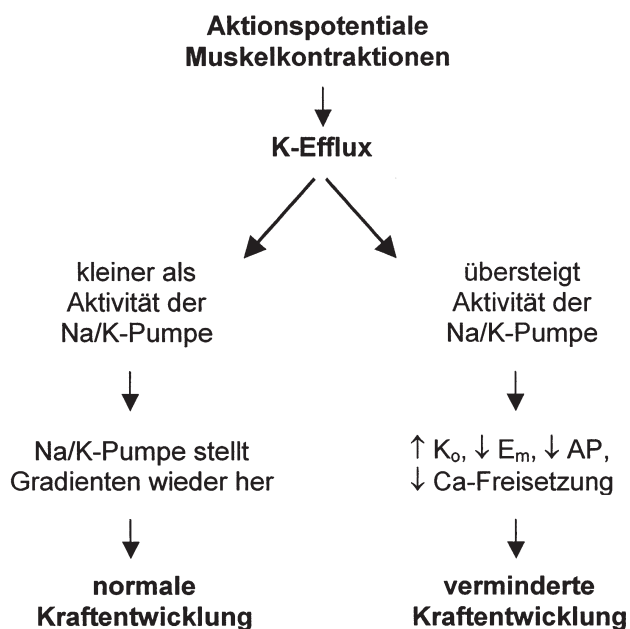


Abbildung 2: Konsequenzen der Elektrolytverschiebungen auf die Kontraktibilität (K_o = extrazelluläre K-Konzentration; E_m = Ruhemembranpotential; AP= Aktionspotential)

können APs völlig unterdrückt werden), dadurch wird weniger Ca aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt, und die Kontraktionskraft nimmt ab. So wurde an der Maus gezeigt, dass nach einer Depolarisation, bei der durch Erhöhung des $[K]_o$ das E_m nicht positiver als -60 mV wurde, die Muskelkraft um weniger als 20%, nach einer Depolarisation zu einem E_m -60 bis -50 mV die Kontraktionskraft aber dramatisch abnahm (5). Vor diesem Hintergrund erscheint es unsinnig, Kalium schon während einer Belastung zu substituieren, da hierdurch die extrazelluläre $[K]$ erhöht wird. Zusammenhänge zwischen Elektrolytverschiebungen, Erregbarkeit und Muskelkontraktibilität haben auch Messungen des Summenaktionspotentials (M-Welle) gezeigt. Am Rattenmuskel wurde gezeigt, dass die M-Welle bei niedriger Belastung unverändert bleibt, obwohl $[K]_{pi}$ leicht erhöht war. Bei intensiver bzw. maximaler Belastung nimmt die M-Welle deutlich ab (25). Mit der schnellen Phase des Wiederherstel-

lens von $[K]_o$ und $[Na]_i$ erholen sich auch M-Welle und Kontraktibilität. (25). Dies wurde auch am Menschen beschrieben (7).

Für lange Zeit wurden Ursachen der muskulären Erschöpfung in einer limitierten Energieversorgung gesucht. Allerdings konnte in keiner Studie ein dramatischer Abfall des intrazellulären ATP beobachtet werden (10). Dies würde Rigor und Zelltod verursachen. Der enge Zusammenhang zwischen Energiestoffwechsel und Ionen- bzw. Wasserverschiebungen ist jedoch gesichert. Daraus kann man schließen, dass periphere, muskuläre Ermüdung ein multifaktorieller Prozess ist (21,27), zu dem vor allem ein massiver Ausstrom von K aus den Zellen beiträgt, dem offensichtlich die zellulären Gegenregulationsmechanismen nicht gewachsen sind.

Literatur

1. Balog EM, Thompson LV, Fitts RH: Role of sarcolemma action potentials and excitability in muscle fatigue. *J Appl Physiol* 76 (1994) 2157-2162.
2. Barrett JN, Magleby KL, Pallotta BS: Properties of single calcium-activated potassium channels in cultured rat muscle. *J Physiol* 331 (1982) 211-230.
3. Busse MW, Maassen N: Relation between plasma K^+ and ventilation during incremental exercise after glycogen depletion and repletion in man. *J Physiol* 443 (1991) 469-476.
4. Byrne JH, Schultz SG: An introduction to membrane transport and bioelectricity. New York Raven Press 2002
5. Caims SP, Hing WA, Slack JR, Mills RG, Loiselle DS: Different effects of raised $[K^+]_o$ on membrane potential and contraction mouse fast- and slow-twitch muscle. *Am J Physiol* 273 (1997) C598-C611.
6. Catterall WA: From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26 (2000) 13-25.
7. Chouchakov VA, Peuckert F, Struckmann N, Maassen N: EMG and $[K^+]_o$ during isometric exercise of different intensity. In: Mester J, King G, Strüder H, Tsolakidis E, Osterburg A (eds.): Proceedings of the 5th Annual Congress of the European College of Sports Medicine, Köln, Verlag Sport und Buch 2001, S. 470
8. Clausen T: The Na^+/K^+ pump in skeletal muscle: Quantification regulation and functional significance. *Acta Physiol Scand* 156 (1996) 227-235.
9. Clausen T, Nielsen OB: The Na^+/K^+ -pump and muscle contractility. *Acta Physiol Scand* 152 (1994) 365-373.
10. Fitts RH, Balog EM: Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 74 (1994) 49-94.
11. Friedrich T, Bamberg, Nagel G: $Na^+ K^+$ -ATPase pump currents in giant excised patches activated by an ATP concentration jump. *Biophys J* 71 (1996) 2500.
12. Goldin AL: Resurgence of sodium channel research. *Annu Rev Physiol* 63 (2001) 871-894.
13. Green H, MacDougall J, Tamopolsky M, Melissa NL: Downregulation of Na^+/K^+ -ATPase pumps in skeletal muscle with training in normobaric hypoxia. *JAP* 86 (1999) 1745-1748.
14. Green H, Roy B, Grant S, Bumett M, Tupling R, Otto C, Pipe A, McKenzie D: Downregulation in muscle Na^+-K^+ -ATPase following a 21-day expedition to 6194 m. *J Appl Physiol* 88 (2000) 634-640.
15. Juel C: Muscle action potential propagation velocity changes during activity. *Muscle Nerve* 11 (1988) 714-719.
16. Juel C: Regulation of cellular PH in skeletal muscle fiber types studied with sarcolemmal vesicles obtained from rat muscles. *BBA* 1265 (1995) 127-132.
17. Juel C: Current aspects of lactate exchange: lactate/ H^+ transport in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 86 (2001) 12-16.
18. Kjeldsen KE, Richter A, Galbo H, Lortie G, Clausen T: Training increases the concentration of $[^3H]$ ouabain binding sites in rat skeletal muscle. *Biochem.Biophys.Acta* 860 (1986) 708-712.
19. Maassen N: Die Abhängigkeit kurzfristiger Schwankungen der Blutos-

- molalität von Säuren-Basen-Gleichgewicht und Stoffwechselintensität. 1984 Universität Hannover FB Biologie (Doktorarbeit)
20. *Maassen N, Foerster M, Mairbäurl H*: Red blood cells do not contribute to the removal of K⁺ released from exhaustively working forearm muscle. *J Appl Physiol* 85 (1998) 326-332.
 21. *Maassen N, Schneider G*: Mechanism of fatigue in small muscle groups. *Int J Sports Med* 18 (1997) S320-S321.
 22. *Matsubara HE, Liman R, Hess P, Koren G*: Pretranslational mechanisms determine the type of potassium channels expressed in the rat skeletal and cardiac muscles. *J Biol Chem* 266 (1991) 13324-13328.
 23. *Medbö JJ, Sejersted OM*: Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J Physiol (London)* 421 (1990) 105-122.
 24. *Medbö JJ, Sejersted OM*: Plasma K⁺ changes during intense exercise in endurance-trained and sprint-trained subjects. *Acta Physiol Scand* 151 (1994) 363-371.
 25. *Overgaard K, Nielsen OB, Flatman JA, Clausen T*: Relations between excitability and contractility of rat soleus muscle: role of the Na⁺-K⁺ pump and Na⁺/K⁺ gradients. *J Physiol* 518 (1999) 215-225.
 26. *Ruff RL*: Sodium channel slow inactivation and the distribution of sodium channels in skeletal muscle fibres enable the performance properties of different skeletal muscle fibre types. *Acta Physiol Scand* 156 (1996) 159-168.
 27. *Sejersted OM, Sjøgaard G*: Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 80 (2000) 1411-1481.
 28. *Sreter FA*: Cell water sodium and potassium in stimulated red and white mammalian muscle. *Am J Physiol* 205 (1963) 1295-1298.
 29. *Sreter FA, Woo G*: Cell water sodium and potassium in red and white mammalian muscles. *Am J Physiol* 205 (1963) 1290-1294.
 30. *Stroud RM, Finer-Moore J*: Acetylcholine receptor structure function and evolution. *Annu Rev Cell Biol* 1 (1985) 351.
 31. *Takano M, Noma A*: The ATP-sensitive K⁺ channel. *Prog Neurobiol* 41 (1993) 21-30.
 32. *Thompson CB, McDonough AA*: Skeletal muscle Na/K-ATPase α and β protein levels respond to hypokalemic challenge with isoform and muscle type specificity. *J Biol Chem* 271 (1996) 32658.
 33. *Vollestad NK, Hallen J, Sejersted OM*: Effect of exercise intensity on potassium balance in muscle and blood of man. *J Physiol (London)* 475 (1994) 359-368.
 34. *Vyskocil F, Hnik P, Rehfeldt H, Vejsada R, Ujec E*: The measurement of K⁺ concentration changes in human muscle during volitional contractions. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 399 (1983) 235-237.
 35. *Wakabayashi S, Shigekawa M, Pouyssegur J*: Molecular physiology of vertebrate Na⁺/H⁺ exchangers. *Physiol Rev* 77 (1997) 51-74.
 36. *Yang JS, Sladky JT, Kallen RG, Barchi RL*: TTX-sensitive and TTX-insensitive sodium channel mRNA transcripts are independently regulated in adult skeletal muscle after denervation. *Neuron* 7 (1991) 421-427.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. H. Mairbäurl
Medizinische Klinik und Poliklinik
Innere Medizin VII: Sportmedizin
Universität Heidelberg
Hospitalstr. 3, Geb. 4100
69115 Heidelberg
Fax: 06221/568103
E-mail: heimo.mairbaeurl@med.uni-heidelberg.de