

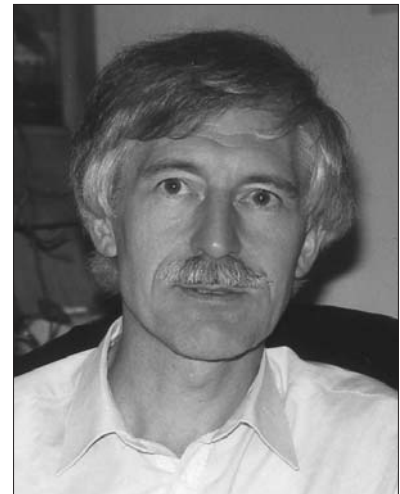
Die Milchsäure ist tot – es lebe die Milchsäure!

Die Milchsäure galt seit Untersuchungen von Pasteur als eine Verbindung, die nur bei Sauerstoffmangel entsteht. Diese Vorstellung ist immer noch weit verbreitet und wird durch den Begriff „anaerobe Schwelle“ suggeriert. Inzwischen weiß man, dass Laktat auch ohne zellulären Sauerstoffmangel bei sehr intensivem Stoffwechsel im Muskel entsteht, wenn die Glykolyse so große Mengen von Pyruvat liefert, dass die Kapazität der mitochondrialen Enzyme für seinen aeroben Abbau zu CO₂ und H₂O überschritten wird. So lange die Menge an Laktat im Gesamtorganismus ansteigt, gibt es jedoch einen anaeroben Anteil an der Energiegewinnung und die Sauerstoffschuld nimmt zu.

Noch länger unumstritten war, dass zusammen mit dem Laktation immer ein Wasserstoffion entsteht, dass also Milchsäure in den Zellen gebildet wird, die aber wegen ihres niedrigen pK-Wertes zu 99 % sofort dissoziiert. Die H⁺ werden vorübergehend von Puffern (überwiegend Eiweiße und Phosphate) gebunden, so dass der pH-Wert in den Muskelfasern von 7,1 in Ruhe nicht tiefer als bis etwa 6,3 absinkt. Ein Teil der Milchsäure verlässt die Zellen, um in die interstitielle Flüssigkeit und schließlich das Blut zu gelangen. Für den Beförderung durch die Membranen gibt es besondere Transporteiweiße (Monocarboxylat-Transporter, MCT), die La⁻ und H⁺ gleichzeitig binden und in die interstitielle Flüssigkeit freisetzen. Die meisten Wasserstoffionen reagieren dort sofort mit Bicarbonat, so dass Kohlensäure gebildet wird; das aus deren Zerfall entstehende CO₂ diffundiert zusammen mit La⁻ in das Blut und wird dort mit Hilfe der so genannten Nichtbicarbonatpuffer (Hämoglobin, Plasmaeiweiß, Phosphate) größtenteils in Bicarbonat zurückverwandelt. Der pH-Wert des Blutes wird verteidigt, im Extremfall (z.B. nach 400m-Läufen) sinkt er von 7,4 auf etwa 6,9. Da nach einer Stunde Erholung der Säure-Basen-Status wieder normalisiert ist, ist das kein pathologischer Zustand. Das Auftauchen von so genannten fixen Säuren, d.h. Wasserstoffionen, die nicht aus dem in der Atmung gebildeten CO₂ stammen, sondern von Milchsäure, anderen organischen Säuren oder Salzsäure dissoziieren, versucht man im Blut durch Messung des Basenüberschusses (Base Excess = BE) zu quantifizieren. Ursprünglich hat man dazu das angesäuerte Blut in vitro mit Natronlauge oder Natriumbicarbonat bei konstantem CO₂-Druck (40 mmHg) auf pH 7,4 zurücktitriert. Das geschah in den sechziger Jahren. Inzwischen berechnen die Blutgasanalytoren den BE und verwandte Werte wie Pufferbasen und Standardbicarbonat automatisch mit Hilfe komplizierter Formelsätze aus Messwerten von pH, PCO₂, Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration. Leider versteht kaum noch jemand etwas von diesen Grundlagen, so dass es zu erstaunlichen Fehldeutungen in der wissenschaftlichen Literatur kommt.

Das fängt damit an, dass Äpfel und Birnen verglichen wurden: z.B. die Laktatkonzentration im Plasma (dort ist die Konzentration doppelt so hoch wie in den Erythrocyten) mit

dem BE, der eine Vollblutgröße ist, oder mit der Bicarbonatkonzentration im Plasma, die sich wegen anderer Puffer stets weniger ändert als der zugeführten Säuremenge entspricht. Besonders irreführend ist die scheinbar einleuchtende These, dass die Abnahme des Basenüberschusses (Δ BE) und die Zunahme der Laktatkonzentration ($+\Delta$ [La]) im Blut bei intensiver Muskularbeit gleich



Prof. Dr. Dieter Böning
Institut für Sportmedizin,
Campus Benjamin Franklin, Charité, Berlin

sein müssten. Bei Vergleichen fiel aber oft auf, dass der BE stärker als aus dem Laktatanstieg erwartet abfiel. Man schloss daraus, dass mehr H⁺ als La⁻ aus dem Muskel herauskommen. Bangsbo et al. (1) berechneten bereits in den neunziger Jahren, dass der Unterschied etwa 40 % betrage, in einer neueren Veröffentlichung dieser Gruppe bestätigten sie diese Zahl (4). Bei Versuchen mit kleinen Muskelgruppen (2) kamen sie sogar auf bis zu 75 %.

Diese Deutung beruht auf einem einfachen Denkfehler, der eigentlich schon seit den sechziger Jahren bekannt ist und mich in meiner Habilitationsarbeit intensiv beschäftigt hat. Wenn Blut nicht in vitro, sondern in vivo mit Säure titriert wird, steht es in Austausch mit dem Interstitium und kann neben der Milchsäure auch andere Säuren aufnehmen; in jedem Fall gibt es Bicarbonat ab, das somit außerhalb der Gefäße in der sonst pufferarmen interstitiellen Flüssigkeit als zusätzlicher Puffer dient. Da die Bicarbonatabgabe den BE des Blutes senkt, ist eine genaue Übereinstimmung von Laktatkonzentrations- und BE-Änderungen daher sogar unwahrscheinlich!

Wir haben nach dem Ende von Stufentests zur Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei jungen Männern [La] und BE-Änderungen im Ohrläppchenblut gemessen. Der Unterschied zwischen $-\Delta$ BE und Δ [La] betrug ca. 4 - 5 mmol/l (bei einer Laktatzunahme um etwa 12 mmol/l). Durch Abwanderung von Bicarbonat in die interstitielle Flüssigkeit aufgrund des großen Verteilungsvolumens (das Interstitium hat etwa die doppelte Größe des Blutvolumens) ließ sich aber zunächst nur 1 mmol/l des Unterschiedes erklären. Obwohl die Erklärung der Diskrepanz ganz einfach ist, ist bisher niemand darauf gekommen. Zu meiner Schande muss ich gestehen: auch mir ist die Lösung zunächst nicht eingefallen, obwohl Elektrolyte in den Erythrocyten seit langem zu meinen Lieblingsthemen gehören. Erst nach monatelangem Knobeln, als mich Schlaflosigkeit an meinen Schreibtisch trieb, fiel es mir plötzlich um 4 Uhr nachts wie Schuppen von den Augen: Die fehlenden mmol werden durch Aufnahme von Chloridionen in die Erythrocyten gedeckt. Denn be-

kanntlich wandern bei jeder Ansäuerung Cl^- im Austausch gegen Bicarbonat aus dem Plasma in die roten Zellen (sog. Hamburgeraustausch), die in vivo aus dem Interstitium nachgeliefert werden. Dies entspricht einer Aufnahme von Salzsäure in das Blut. Die Cl^- vertreten die La^- , die noch eine Weile im Interstitium bleiben, als Säureanionen im Blut. Schätzt man die Gesamtmenge Säure in Extracellulärraum + Erythrocyten, was mit Hilfe plausibler Annahmen über Volumenverhältnisse und Puffergehalt möglich ist, so entsprechen sich die Mengen von La^- - und H^+ -Zufuhr aus den Muskelzellen sehr gut.

Andere Argumente für eine Diskrepanz zwischen Säure- und Laktatbildung wurden aus Überlegungen zum Muskelstoffwechsel gewonnen. Laktat entsteht aus Pyruvat durch die Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen. Daraus haben Robergs et al. in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel im American Journal of Physiology (8) den Schluss gezogen, dass Laktat sogar als Puffer wirkt. In der Tat entsteht die Milchsäure nicht unmittelbar, sondern erst, wenn das in der Glykolyse gebildete ATP unter Freisetzung von Wasserstoffionen wieder gespalten wird. Da ATP aber nicht gespeichert, sondern sofort für die Kontraktion verwendet wird, führen die getrennten, aber schnell aufeinander folgenden Reaktionen zur Bildung gleicher Mengen von La^- und H^+ , also von dissoziierter Milchsäure. Robergs et al. argumentieren jedoch, es handele sich um völlig unabhängige Reaktionen und die entstehende Säure sei etwas grundsätzlich anderes. Sie stützen ihre Argumentation mit der Behauptung, dass bei vom Muskelglykogen ausgehender Laktatbildung weniger H^+ entstehen als beim Abbau von aus dem Blut aufgenommenener und sofort verstoffwechselter Glukose. Dieser Schluss beruht auf einem Rechenfehler. Ein weiterer Rechenfehler liegt ihrer Behauptung zugrunde, dass die Zellpuffer viel mehr H^+ binden als überhaupt von der gebildeten Milchsäure freigesetzt werden könne. Wir haben dies in einem kürzlich veröffentlichten Leserbrief (3) nachgewiesen. Kemp hat weitere Fehlinterpretationen aufgezeigt (5).

Meines Erachtens spricht nichts, weder der Vergleich von BE und Blutlaktat noch die Analyse des anaeroben Muskelstoffwechsels, für die Bildung der hypothetischen anderen Säuren. Robergs et al. vertreten diese Hypothese mit großer Verve und erklären die klassische Vorstellung für falsch, die nur aus Gewohnheit und Bequemlichkeit weiter festgehalten werde. Ihr Artikel im American Journal of Physiology hat eine heftige Diskussion ausgelöst (3; 5-7), die noch andauert, und sicher auch auf kommenden Tagungen stattfinden wird. Ich bin sicher, dass die Milch"säure" überlebt.

Prof. Dr. Dieter Böning

Die hier vorgestellten Überlegungen waren Teil des Vortrags „Der Säure-Basen-Haushalt am Leistungslimit“ auf dem Symposium „Physiologische und pathophysiologische Grenzen der Leistungsfähigkeit“ beim diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention „Bewegung ist Leben“ in Hamburg.

Literatur:

1. Bangsbo J, Johansen L, Graham T, Saltin B: Lactate and H^+ effluxes from human skeletal muscles during intense, dynamic exercise. *J Physiol* 462 (1993) 115-133.
2. Bangsbo J, Juel C, Hellsten Y, Saltin B: Dissociation between lactate and proton exchange in muscle during intense exercise in man. *J Physiol* 504 (1997) 489-499.
3. Böning D, Strobel G, Beneke R, Maassen N: Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) R902-R903.
4. Juel C, Klarskov C, NJJ, Krstrup P, Mohr M, Bangsbo J: Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H^+ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286 (2004) E245-E251.
5. Kemp G: Lactate accumulation, proton buffering, and pH change in ischemically exercising muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) R895-R901.
6. Lindinger MI, Kowalchuk JM, Heigenhauser GJ: Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) R891-R894.
7. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D: Lingering construct of lactic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) 904-910.
8. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D: Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287 (2004) R502-R516.