

¹Böning D, ²Maassen N

Milchsäure und Säure-Basen-Gleichgewicht

Lactic Acid and Acid-base Equilibrium

¹Sportmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin²Institut für Sportmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

ZUSAMMENFASSUNG

Die klassische Vorstellung, dass Milchsäure als Endprodukt der Glykolyse die einzige Ursache der nichtrespiratorischen Arbeitsazidose ist, wird verschiedentlich angezweifelt. Eine Autorengruppe sieht die Übertragung von Wasserstoff auf Pyruvat bei der Laktatbildung sogar als "metabolische Pufferung" an, die hiervon völlig unabhängige Freisetzung von H^+ erfolge erst bei der ATP-Spaltung. In Wirklichkeit ist diese mit der Glykolyse fest gekoppelt, da ATP sofort verbraucht wird. Andere Autoren führen die Azidose auf eine Verringerung der Differenz starker Ionen zurück, zu der Laktat nur einen Teil beitrage. Da aber außer Laktat keine starken Ionen neu entstehen oder verschwinden, sondern nur zwischen Kompartimenten des Organismus verschoben werden, können diese keine Azidose im Gesamtorganismus erzeugen. Weitere Autoren schließen aus größeren Veränderungen des Standard Base Excess als der Laktatkonzentration im Blut, dass mehr H^+ als La^- die Muskelzelle verlassen. Der Standard Base Excess weist aber systematische Fehler bei Azidose jeder Art auf, weil Bicarbonat im Austausch gegen Chlorid aus dem Blut in das Interstitium übertritt. Somit sind alle 3 Hypothesen nicht haltbar. Die aus pH- und Milchsäurekonzentrationsänderungen im Plasma berechnete extrazelluläre Pufferkapazität ist während Arbeit deutlich größer als in der Erholungsphase. Hauptgrund ist die vorübergehende Schrumpfung des Extrazellulärvolumens durch Wasserverschiebung in die Muskelfasern, die die Pufferkonzentrationen erhöht.

Schlüsselwörter: Base Excess, Glykolyse, Puffer, Differenz starker Ionen

KLASSISCHE GRUNDLAGEN

Die Veränderungen des Säure-Basen-Status bei Muskellarbeit scheinen seit langem im Wesentlichen geklärt zu sein (3). Durch den erhöhten aeroben Stoffwechsel steigt der CO_2 -Gehalt im Muskel und im venösen Blut. Die Abnahme des pH-Wertes wird durch Muskelpuffer (u. a. Eiweiße und Phosphate) und Blutpuffer (vor allem Hämoglobin) gebremst. Da die CO_2 -Abgabe der Lunge bei mäßiger Arbeitsintensität gleich der im Muskel gebildeten Menge ist, bleibt der pH-Wert im arteriellen Blut zunächst fast unverändert. Bei Belastungen, bei denen der aerobe Stoffwechsel nicht ausreichend Adenosintriphosphat (ATP) zur Verfügung stellt (intensive dynamische Kontraktionen, eingeschränkte Muskeldurchblutung bei hohen Kräften, Sauerstoffmangel), liefert die anaerobe Glykolyse zusätzlich ATP. Ihr Endprodukt Milchsäure (HLA) verursacht eine zusätzliche pH-Absenkung (metabolische oder nichtrespiratorische Azidose), die durch Reaktion mit Puffern abgeschwächt wird. In Blut und interstitieller Flüssigkeit spielt Bicarbonat eine wichtige Rolle, allerdings nur, wenn das bei der Pufferung entstehende H_2CO_3 als

SUMMARY

The classical view that lactic acid as final product of glycolysis is the only cause of the exercise-induced nonrespiratory acidosis is occasionally questioned. One group of authors even considers transposing of hydrogen on pyruvate during lactate formation as "metabolic buffering", the liberation of H^+ occurring independently during splitting of ATP. In reality this is tightly coupled to glycolysis since ATP is immediately consumed. Other authors explain the acidosis by a reduction of the strong ion difference to which lactate only contributes a part. Since, apart from lactate, strong ions are neither produced nor consumed but only shifted among compartments, these cannot cause acidosis in the whole body. Finally, some authors conclude from larger changes in standard base excess than in blood lactate concentration that more H^+ than lactate ions leave the muscle fibres. However, standard base excess is biased during acidosis independent of origin because bicarbonate enters the interstitial fluid in exchange with Cl^- . Thus all 3 theories are incorrect. Extracellular buffer capacity calculated from changes in pH and lactate concentration in plasma is greater during exercise than during recovery. The main cause is a transient shrinking of the extracellular volume by a water shift into muscle fibres, which increases buffer concentrations.

Key words: Base excess, glycolysis, buffers, strong ion difference

CO_2 abgeatmet wird (sog. Excess- CO_2 , (21)). Deshalb funktioniert das Bicarbonatpuffersystem nicht bei der Gewebsdurchblutung, sondern mit Verzögerung erst in der Lunge; während Durchblutungsstopp bei hohem Krafteinsatz fällt es weitgehend aus (4, 11). Bei freier Durchblutung steigt die CO_2 -Abgabe zunächst aufgrund der dem Stoffwechselbedarf angepassten Ventilation und Zirkulation sowie des erhöhten venösen PCO_2 . Bei verstärkter Azidose nimmt sie weiter zu durch Hyperventilation, die den arteriellen PCO_2 senkt und den weiteren Anstieg des venösen PCO_2 bremst (respiratorische Kompensation).

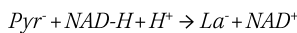
Der Beitrag anderer organischer Säuren (Fettsäuren, Brenztraubensäure u. a., (24)) ist vernachlässigbar. HLa dissoziiert fast vollständig (pK 3.8) zu H^+ und La^- , daher ist die Menge der zugefügten Milchsäure fast gleich der des Anions Laktat (La^-). Bei Messungen wird stets die Summe von [HLA] und [La^-] (hier als [La] bezeichnet) bestimmt. Wenn jedoch ein Salz von HLa mit einem nicht verstoffwechselbaren Kation (z. B. Na^+ La^-) dem Körper von außen zugeführt wird, entsteht eine nichtrespiratorische Alkalose (18), da La^- oxidiert und durch HCO_3^- ersetzt wird.

Bei erschöpfenden Leistungen ist die anaerobe Glykolyse die Energiequelle für die Synthese von mehreren Hundert mmol ATP, die von La^- -Bildung und H^+ -Freisetzung begleitet wird. Die Menge an H^+ ist nicht direkt messbar, da sie fast vollständig von Puffern gebunden werden. Traditionell wird HLa als Endprodukt der Glykolyse angesehen:



DAS ENDE DER MILCHSÄURE?

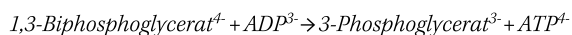
Dieses Konzept wurde kürzlich von Robergs et al. völlig verworfen (20). Angeblich werden La^- und H^+ über unabhängige Stoffwechselwege ohne quantitativen Zusammenhang gebildet. Bei der anaeroben Glykolyse entstehe aus Glukose nur La^- und nicht HLa. Da bei der Bildung von Laktat aus Pyruvat Wasserstoffionen gebunden werden,



verhindere diese Reaktion sogar eine Azidose („metabolische Pufferung“). Die Wasserstoffionen stammten völlig unabhängig von der eigentlichen Glykolyse aus der Spaltung von ATP. In der Tat werden H^+ erst freigesetzt, wenn ATP verbraucht wird:

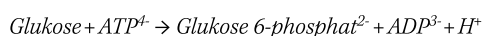


Bei aerober ATP-Bildung werden vorher H^+ gebunden, so dass diese Reaktion in der Bilanz keine Säure bildet. Bei der ATP-Synthese während der Glykolyse ist dies nur teilweise der Fall; eine Reaktion (Phosphoglyceratkinasereaktion) ist nicht mit einem Verbrauch von H^+ gekoppelt:



Je La^- bleibt somit ein H^+ übrig. Eigenartigerweise sind Robergs et al. überzeugt, dass Entstehung von La^- und H^+ über getrennte Stoffwechselwege grundsätzlich keine Synthese von Milchsäure sei. Ein solches Prinzip wäre ein völlig neues chemisches Gesetz. Beide Ionen tauchen praktisch gleichzeitig in der Zelle auf; ihre Wirkungen lassen sich nicht von denen unterscheiden, die man bei Titration von Muskelgewebe oder Blut mit Milchsäure beobachtet. Bei vielen Synthesen entstehen Molekülbestandteile auf verschiedenen Wegen; Cl^- und H^+ im Magensaft entstammen auch völlig verschiedenen Quellen und werden getrennt sezerniert, trotzdem befindet sich dort offensichtlich Salzsäure.

Zwischen dem Anfall an La^- und an H^+ Ionen kann kein großer Unterschied bestehen, da das produzierte ATP unmittelbar für die Kontraktion verbraucht wird. Robergs et al. sind allerdings der Meinung, dass die Zahl der neu gebildeten La^- und H^+ in Abhängigkeit von der Glukosequelle verschieden sei. Abbau von aus dem Blut stammender Glukose endet mit der Bildung von 2 La^- und 2 H^+ . Beginnt der Prozess mit Abspaltung des Einfachzuckers aus Muskelglykogen, wird ein H^+ je Glukoseeinheit weniger freigesetzt, da die ATP-verbrauchende Hexokinaseaktion:



nicht stattfindet. Robergs et al. schließen daraus, dass dieser Stoffwechselweg eine alkalisierende Wirkung habe. Sie haben allerdings übersehen, dass das gesparte ATP für die Kontraktion zur Verfügung steht. Der sofortige Verbrauch des zusätzlichen ATP (3 anstatt 2 ATP je Glukosyeinheit) setzt dann doch noch ein H^+ frei, so dass am Schluss wieder 2 La^- und 2 H^+ in der Bilanz stehen (8).

Schließlich behaupten Robergs et al. (20), dass intrazelluläre Puffer H^+ -Mengen binden, die größer sind als die Menge von La^- in der Faser. Die von ihnen angenommenen Pufferkapazitäten sind jedoch zu hoch und stimmen nicht mit den Werten in den zitierten Literaturquellen überein (8,11). Zu diesem Thema sind weitere Diskussionsbeiträge im Am J Physiol erschienen (12,14). Unseres Erachtens sind die Thesen von Robergs et al. falsch; der von ihnen geforderte Paradigmenwechsel in der Sportmedizin ist nicht angebracht.

AZIDOSE DURCH STARKE IONEN?

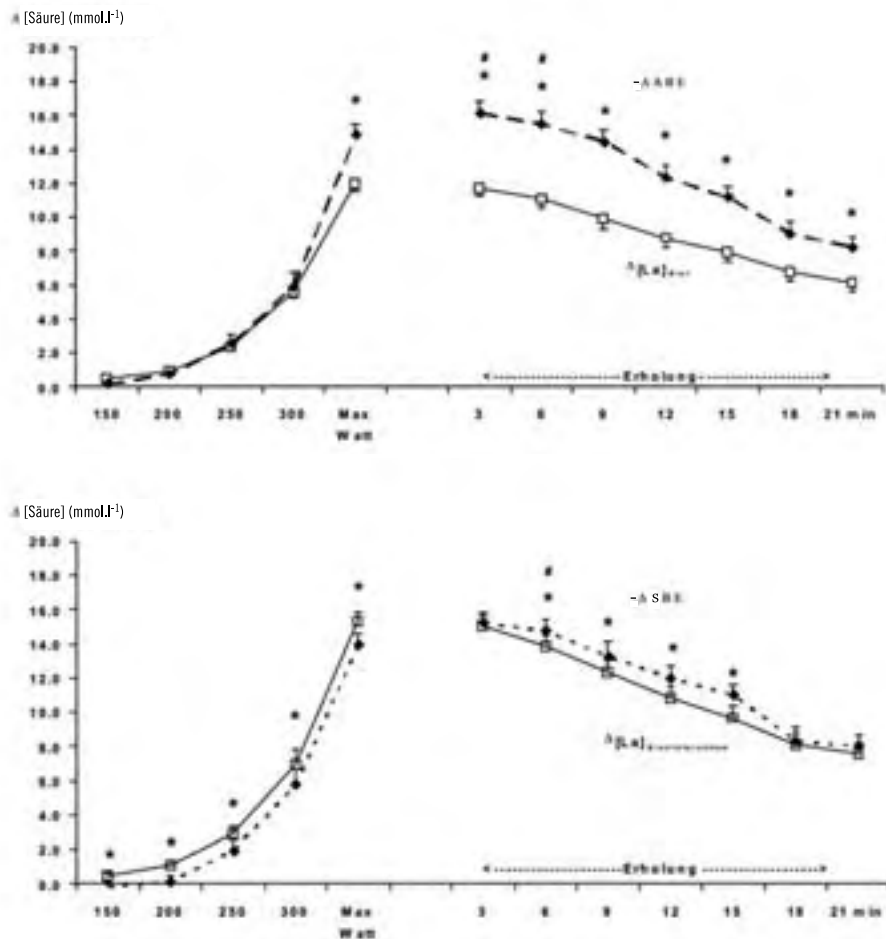
Nach anderen Autoren (beispielhaft 14) ist die nichtrespiratorische Azidose bei Arbeit hauptsächlich durch Änderungen der Differenz starker Kationen und Anionen (Strong Ion Difference, SID) verursacht, bei der La^- nur eine Teilkomponente darstellt. Sie nehmen an, dass SID die Wasserstoffionenkonzentration in den Körperflüssigkeiten stark beeinflusst. Nicht HCl oder HLa seien Säuren, sondern Cl^- und La^- . Auch Puffer wie Eiweiße und Phosphate werden als Säuren angesehen; dies stimmt aber nur, wenn sie in undissoziierter Form und nicht als Salz den Körperflüssigkeiten zugeführt werden. Die dritte Komponente ist CO_2 mit seinem Salz Bicarbonat. Dieses Konzept wird heftig diskutiert (23). Lindinger et al. (14) behaupten, dass SID-Verkleinerungen $[\text{H}^+]$ -Vergrößerungen verursachen. Das ist unmöglich, weil SID nur eine Differenz ist, die aus einer Bilanzgleichung (Elektroneutralitätsgleichung) ermittelt wird. Sie ist keine chemische Reaktionsgleichung, die Bestimmungsfaktoren für die Dissoziation einer Säure enthält, sondern spiegelt nur gleichzeitig mit der $[\text{H}^+]$ -Änderung ablaufende Konzentrationsänderungen von Begleitonen wieder.

Deshalb sind SID-Änderungen Summenmaße für die Menge zugesetzter oder entnommener starker Säuren und Basen, sie entsprechen Änderungen des weit einfacher zu messenden Basenüberschusses (Base Excess BE). Während der Arbeitsazidose sinkt SID in der Muskelfaser nicht nur durch Zunahme von $[\text{La}^-]$, sondern auch durch Abnahme von $[\text{K}^+]$ (13). Gleichzeitig steigt jedoch $[\text{K}^+]$ in der extrazellulären Flüssigkeit an, da es beim Aktionspotential durch die Membran nach außen tritt. Na^+ und Cl^- wandern ebenfalls zwischen den Kompartimenten; weiterhin verdünnt eintretendes Wasser in der Muskelfaser alle gelösten Stoffe, während sie außerhalb konzentriert werden. Diese Verschiebungen können in einzelnen Kompartimenten nach der SID-Theorie zur Azidose beitragen. Aber da sie sich gegenseitig fast alle ausgleichen, ist ihre Wirkung auf den Gesamtorganismus bezogen mit einer Ausnahme gleich Null: Nur $[\text{La}^-]$ steigt in allen Kompartimenten an.

MILCHSÄURE UND BASENÜBERSCHUSS

Weitere Autoren vermuten, dass mehr H^+ als La^- den arbeitenden Muskel verlassen und in den Extrazellulärraum eintreten; dies würde auf die Bildung anderer Säuren hindeuten. Sie nehmen an, dass

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Änderungen (Δ) von Base Excess (BE) und [La] im Vergleich zu den Anfangswerten während und nach einem Stufentest auf dem Fahrradergometer bei 21 Ausdauertrainierten (Mittelwerte und 1 Standardfehler). Um die Säureaufnahme zu zeigen, wurde Δ ABE mit -1 multipliziert. Oberer Teil: aktueller Base Excess (ABE) und [La]_{Blut}. Anfangswerte: ABE $1.2 \pm 0.4 \text{ mmol.l}^{-1}$, [La]_{Blut} $0.9 \pm 0.1 \text{ mmol.l}^{-1}$. Unterer Teil: Standard Base Excess (SBE) und [La]_{Blut+Interstitium}. Anfangswerte: SBE $1.12 \pm 0.4 \text{ mmol.l}^{-1}$, [La]_{Blut+Interstitium} $1.2 \pm 0.1 \text{ mmol.l}^{-1}$. * Signifikante Unterschiede zwischen $-\Delta$ BE und Δ [La], # signifikante Änderungen von $-\Delta$ BS $-\Delta$ [La] verglichen mit maximaler Leistung ($P < 0.05$ oder besser). Ausführliche Daten in (5) und (6).



dem Eintritt einer bestimmten Menge Milchsäure in das Blut eine gleich große Abnahme des BE entsprechen müsse. Meist wird aber ein im Vergleich zum Laktatanstieg größerer Abfall des aktuellen BE (ABE, BE von Vollblut unter in vitro Bedingungen) beobachtet, vor allem nach Arbeitsabbruch (Abb. 1). Ähnliche Beobachtungen machte man bei Differenzen zwischen arteriellem und muskelvenösem Blut (1,10,16). Daraus wurde der Schluss gezogen, dass wesentlich mehr H^+ als La^- aus der Muskelzelle in den Extrazellulärraum übertreten. Hierbei hat man übersehen, dass der ABE unter in vivo Bedingungen verfälscht ist (z. B. 2,22): das Blut tauscht kleinmolekulare Stoffe mit der interstitiellen Flüssigkeit aus. Während Azidose verlässt in den Erythrozyten gebildetes HCO_3^- das Blut, während Cl^- aufgenommen wird. Dies erklärt fast vollständig den Unterschied zwischen ABE und $[\text{La}]_{\text{blut}}$ -Änderungen nach Arbeit (5). Cl^- ist ein Ersatz für die La^- Ionen, die wegen des Donnan-Effekts nicht in die Erythrozyten eintreten können und deshalb in der extrazellulären Flüssigkeit bleiben. Das elektrochemische, vor allem durch Hämoglobinanionen bewirkte Donnangleichgewicht erzeugt eine negative Ladung an der Membranınnenseite und verhindert gleich hohe Konzentrationen diffusibler Anionen in Erythrozyten und Plasma.

Medbö et al. (17) benutzten den gemeinsamen BE von Blut und interstitieller Flüssigkeit (Standard-BE SBE, angenommene [Hb] 5g/dl), so dass Ionenverschiebungen zwischen diesen Phasen für BE-Änderungen keine Rolle spielen. Sie versäumten aber [La] entsprechend umzurechnen und führten die Vergleiche mit $[\text{La}]_{\text{blut}}$ durch; deswegen erhielten sie immer noch einen deutlichen Unterschied der Änderungen von BE und [La]. In Abbildung 1 sind in

eigenen Versuchen mit Ausdauertrainierten (entsprechende Daten von Untrainierten siehe 5) die Berechnungsfehler verdeutlicht. Im oberen Teil, in dem Δ ABE und Δ [La]_{Blut} verglichen werden, ist $-\Delta$ ABE am Ende der Belastung, aber vor allem unmittelbar danach deutlich größer als Δ [La]_{Blut}. Erst wenn der SBE mit einem Schätzwert für [La] in selbem Volumen ($[\text{La}]_{\text{Blut}}$ u. Interstitium) verglichen wird (unterer Teil der Abbildung), verschwinden Differenzen zwischen den Änderungen fast völlig oder ändern sogar das Vorzeichen. Da auch bei arteriovenösen Unterschieden gleiche Mechanismen gelten, gibt es unseres Erachtens keine Daten, die auf einen stark ungleichen La^- und H^+ -Transport durch Muskelzellmembranen hindeuten.

PUFFERUNG GEGEN MILCHSÄURE

Abschließend sollen einige Mechanismen, die die Arbeitsazidose abschwächen, kurz betrachtet werden (die hier nicht behandelte Verstoffwechslung von Laktat spielt ebenfalls eine große Rolle). Bei Arbeitsbeginn kommt es zunächst zu einer Alkalisierung in der Muskelfaser, die auch in der interstitiellen Flüssigkeit nachweisbar ist. Grund ist die Zunahme des Wasserstoffionen bindenden anorganischen Phosphats (HPO_4^{2-}), das von nichtpufferndem Creatinphosphat auf ADP übertragen und anschließend beim ATP-Verbrauch freigesetzt wird. Die anschließende Azidose durch CO_2 und Milchsäure (im Extremfall pH 6,3 (25)) wird von Puffern (vor allem Phosphate und Peptide) und mittels Hyperventilation abgeschwächt. Bicarbonat spielt wegen seiner niedrigen Konzentration

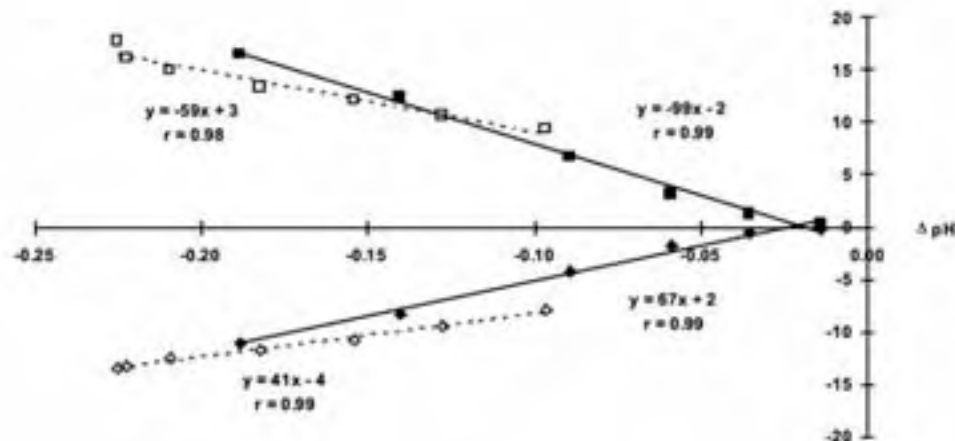


Abbildung 2: Beziehung zwischen den Änderungen von pH und Milchsäure (oberer Teil) bzw. Bicarbonat (unterer Teil) im arterialisierten Blutplasma bei 13 Untrainierten während (gefüllte Symbole) und nach (leere Symbole) einem Stufentest auf dem Fahrradergometer. Mittelwerte von Daten aus Böning et al. 2007 (6). Die Steigungen $\Delta[\text{Lac}]/\Delta\text{pH}$ und $-\Delta[\text{HCO}_3^-]/\Delta\text{pH}$, (Summen von Pufferkapazitäten und respiratorischer Kompensation) als Maß der Verteidigung der Isohydrie sind während Arbeit deutlich größer als während Erholung. Die Differenz der Steigungen im oberen und unteren Teil entspricht der Nichtbicarbonatpufferkapazität.

(10 mmol.l⁻¹) in der Faser eine bescheidene Rolle. Sprinttraining scheint die intramuskuläre Pufferkapazität, vielleicht durch Zunahme des Dipeptids Carnosin, zu steigern (9,19). Auf jeden Fall steigert eine Zunahme der Muskelmasse gleichzeitig auch die Menge der Puffer im Organismus.

Die Pufferung im Extrazellulärraum hängt von der in interstitieller Flüssigkeit und Plasma fast gleichen Bicarbonatkonzentration (etwa 25 mmol.l⁻¹ entsprechend einer Pufferkapazität von 40-50 mmol.l⁻¹ je pH-Einheit) ab sowie von Nichtbicarbonatpuffern (Eiweiße und Phosphate), die im Wesentlichen im Blut lokalisiert sind; diese können aber über Austausch von Ionen (z.B. Cl⁻ und HCO₃⁻) die interstitielle Flüssigkeit erreichen. In Ruhe beträgt die extrazelluläre Nichtbicarbonatpufferkapazität etwa 10-15 mmol.l⁻¹ (2) und ist damit etwa 2-3 mal kleiner als im Blutplasma unter in vitro Bedingungen.

Das Laktation selbst tritt nur verzögert (Halbwertszeit etwa 2 min bei 37°) mit Hilfe von Monocarboxylattransportern in die Erythrozyten ein und erreicht dort wegen des durch Hb-Moleküle eingengten Lösungsraums sowie wegen des obengenannten Donnaneffekts nie gleich hohe Konzentrationen wie im Plasma (5). Trotzdem verursacht Milchsäure sofort eine intraerythrocytäre Azidose, da sie aus Plasmabicarbonat CO₂ freisetzt, das sehr schnell in die roten Blutkörperchen eindringt. Dieser Effekt spielt wahrscheinlich eine wesentliche Rolle für die Sauerstoffabgabe vom Hämoglobin an die Muskelfasern bei intensiver Arbeit (15).

Betrachtet man einen Arbeitsversuch als in vivo Titration mit Milchsäure, kann man aus Plasmawerten extrazelluläre Pufferkapazitäten berechnen (6). Die Steigung der Titrationskurven ($\Delta[\text{Lac}]/\Delta\text{pH}$ und $-\Delta[\text{HCO}_3^-]/\Delta\text{pH}$) ist während Arbeit größer als in der Erholungsphase (Abb.2). Hauptgrund ist die vorübergehende Erhöhung der Pufferkonzentrationen, weil das Volumen des Extrazellulärraums durch Wasserverschiebung in die Muskelfasern schrumpft. Gleichzeitig muss in den Zellen die Pufferkapazität sinken. Bei Ausdauertrainierten sind die extrazellulären Pufferwerte wegen des größeren Extrazellulärraums bei niedrigerer Hämoglobinkonzentration geringer, bei Höhenbewohnern wegen umgekehrter Veränderungen verstärkt (7).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weder beim Muskelstoffwechsel noch beim SID-Konzept noch beim Transport

durch die Membranen schlüssige Beweise für das Entstehen größerer Mengen anderer Säuren vorliegen. Milchsäure ist und bleibt die einzige wesentliche Ursache der nichtrespiratorischen Azidose bei intensiver Arbeit. Die Analyse der Titrationseffekte zeigt vorübergehende Zunahmen der extrazellulären Pufferkapazität durch Wasserverschiebung in die kontrahierenden Muskelfasern.

Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: keine

LITERATUR

1. 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.
2. BÖNING D: The "in vivo" and "in vitro" CO₂-equilibration curves of blood during acute hypercapnia and hypocapnia. II. Theoretical considerations. *Pflügers Arch* 350 (1974) 213-222.
3. BÖNING D UND BRAUMANN KM: Blutgastransport bei Muskelarbeit. *Dtsch Z Sportmed* 50 (1999) 356-361.
4. BÖNING D, HOLLNAGEL CH, BOECKER A, GÖKE ST: Bohr shift by lactic acid and the supply of O₂ to skeletal muscle. *Respir Physiol* 85 (1991) 231-243.
5. BÖNING D, KLARHOLZ C, HIMMELSBACH B, HÜTLER M, MAASSEN N: Causes of differences in exercise-induced changes of base excess and blood lactate. *Eur J Appl Physiol* 99 (2007) 163www171.
6. BÖNING D, KLARHOLZ C, HIMMELSBACH B, HÜTLER M, MAASSEN N: Extracellular bicarbonate and non-bicarbonate buffering against lactic acid during and after exercise. *Eur J Appl Physiol* 100 (2007) 457-467.
7. BÖNING D, ROJAS J, SERRATO M, REYES O, COY L, MORA M: Extracellular pH defense against lactic acid in untrained and trained altitude residents. *Eur J Appl Physiol* 103 (2008) 127-137.
8. 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) 902-903.
9. EDGE EJ, BISHOP D, HILL-HAASS, DAWSON B, GOODMAN C: Comparison of muscle buffer capacity and repeated-sprint ability of untrained, endurance-trained and team-sport athletes. *Eur J Appl Physiol* 96 (2006) 225-234.
10. JUEL C, KLARSKOV C, NJJ, KRUSTRUP 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) 245-251.

11. **KEMP G:** Lactate accumulation, proton buffering, and pH change in ischemically exercising muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) 895-901.
12. **KEMP G, BÖNING D, STROBEL G, BENEKE, R MAASSEN N:** Explaining pH change in exercising muscle: lactic acid, proton consumption, and buffering vs. strong ion difference. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291 (2006) 235-237.
13. **KOWALCHUK JM, HEIGENHAUSER GJ, LINDINGER MI, SUTTON JR, JONES NL:** Factors influencing hydrogen ion concentration in muscle after intense exercise. *J Appl Physiol* 65 (1988) 2080-2089.
14. **LINDINGER MI, KOWALCHUK JM, HEIGENHAUSER GJ:** Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) 891-894.
15. **MAASSEN N UND BÖNING D:** Physiologische „Nebenwirkungen“ der Milchsäure. *Dtsch Z Sportmed* 59 (2008) 292-296.
16. **MEDBO JI, HANEM S, NODDELAND H, JEBENS E:** Arterio-venous differences of blood acid-base status and plasma sodium caused by intense bicycling. *Acta Physiol Scand* 168 (2000) 311-326.
17. **MEDBO JI UND SEJERSTED OM:** Acid-base and electrolyte balance after exhausting exercise in endurance-trained and sprint-trained subjects. *Acta Physiol Scand* 125 (1985) 97-109.
18. **MILLER BF, LINDINGER MI, FATTOR JA, JACOBS KA, LEBLANC PJ, DUONG M, HEIGENHAUSER GJ, BROOKS GA:** Hematological and acid-base changes in men during prolonged exercise with and without sodium-lactate infusion. *J Appl Physiol* 98 (2005) 856-865.
19. **PARKHOUSE WS UND MCKENZIE DC:** Possible contributions of skeletal muscle buffers to enhanced anaerobic performance: a brief review. *Med Sci Sports Exer* 16 (1984) 328-338.
20. **ROBERGS RA, GHIASVAND F, PARKER D:** Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287 (2004) 502-516.
21. **ROECKER K, MAYER F, STRIEGEL H, DICKHUTH HH:** Increase characteristics of the cumulated excess-CO₂ and the lactate concentration during exercise. *Int J Sports Med* 21 (2000) 419-423.
22. **SIGGAARD-ANDERSEN O:** *The Acid-Base Status of the Blood.* Munksgaard, Copenhagen, 1974.
23. **SIGGAARD-ANDERSEN O UND FOGH-ANDERSEN N:** Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107 (1995) 123-128.
24. **STELLINGWERFF T, LEBLANC PJ, HOLLIDGE MG, HEIGENHAUSER GJ, SPRIET LL:** Hyperoxia decreases muscle glycogenolysis, lactate production, and lactate efflux during steady-state exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290 (2006) 1180-1190.
25. **ZANGE J, BEISTEINER M, MULLER K, SHUSHAKOV V, MAASSEN N:** Energy metabolism in intensively exercising calf muscle under a simulated orthostasis. *Pflügers Arch* 455 (2008) 1153-1163.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dieter Böning
Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Sportmedizin
Arnimallee 22
14195 Berlin
E-Mail: dieter.boening@charite.de