

¹Maassen N, ²Böning D

Physiologische „Nebenwirkungen“ der Milchsäure

Physiological "Side-Effects" of Lactic Acid

¹Institut für Sportmedizin, Medizinische Hochschule Hannover²Sportmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin,

ZUSAMMENFASSUNG

Bekannt ist die Milchsäure im Wesentlichen als Endprodukt der anaeroben Glykolyse und damit im Zusammenhang mit der Energiebereitstellung. Das hier entstandene Laktat beziehungsweise die Milchsäure haben aber noch weitere Wirkungen. Der Sauerstofftransport wird durch eine Erhöhung der Muskeldurchblutung und durch Reduzierung der O₂-Affinität des Hämoglobins beeinflusst. Da bei Belastungsbeginn und bei Belastungen mit hoher Intensität die Milchsäure intrazellulär akkumuliert, entsteht eine osmotisch bedingte Wasserverschiebung aus dem Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum. Das wiederum ist eine Teilkomponente der arbeitsbedingten Hämokonzentration. Die im Blut durch Milchsäure hervorgerufene Azidose stabilisiert das Erythrozytenvolumen und soll als Atemantrieb dienen. Die letztgenannte Wirkung ist allerdings umstritten. Das gilt auch für die seit Anfang dieses Jahrtausends beschriebene erregbarkeitsstabilisierende Wirkung der Milchsäure an der Muskelfaser.

Schlüsselwörter: O₂-Affinität, Bohreffekt, Hämokonzentration, Membranpotential, Atemantrieb, Osmolalität

SUMMARY

Lactic acid is well known as the end product of anaerobic glycolysis and thus in relation to energy metabolism. However, the produced lactate or the lactic acid exert additional effects. The oxygen transport is influenced as muscle blood flow is increased and the oxygen affinity is lowered by lactic acid. Since lactic acid accumulates in the intracellular space at the beginning of exercise and during exercise of high intensity, an osmotic gradient develops causing a water shift from the extra-cellular space into the muscle cells. This is part of the exercise-induced hemoconcentration. The acidosis in the blood caused by the released lactic acid stabilizes the volume of the red cells and is said to increase ventilation. However, the latter is controversial. That holds true for the stabilisation of the excitability of the sarcolemma by lactic acid, which was described early in this millennium.

Key words: O₂-affinity, Bohr effect, hemoconcentration, membrane potential, ventilatory drive, osmolality

EINLEITUNG

Die Milchsäure ist im Wesentlichen als Endprodukt der anaeroben Glykolyse und damit in ihrer Bedeutung für die Energiebereitstellung bekannt (5,13). Außerdem stehen die Folgen für das Säuren-Basen-Gleichgewicht (3) und die damit verbundenen Auswirkungen im Mittelpunkt des Interesses. Lange Zeit galt es als sicher, dass es durch die Akkumulation der Milchsäure und der damit verbundenen Azidose zur Ermüdung komme. Dieser Zusammenhang wurde postuliert, da Ermüdung und Azidose bei intensiver Belastung meist gleichzeitig auftreten. Auch in vitro ließen sich die ermüdenden Wirkungen der Milchsäure (z.B. Hemmung der Phosphofruktokinase und damit der Glykolyse, Reduktion der Kontraktionskraft) zeigen. Allerdings waren die Untersuchungen bei Zimmertemperatur oder bei 25 Grad durchgeführt worden. Mit steigender Temperatur verschwanden diese Effekte und bei 35 Grad waren bei intakten Muskelfasern keine Effekte mehr auf die Kontraktionskraft zu sehen (38). Auch bei Untersuchungen am Menschen mehrten sich in den letzten Jahren die Befunde, dass eine Azidose nicht zwangsläufig zur Ermüdung führt (39,14). Laktat beziehungsweise Milchsäure haben aber andere bedeutende physiologische Effekte, die hier dargestellt werden.

MILCHSÄURE UND SAUERSTOFFTRANSPORT

Im Zusammenhang mit dem Sauerstofftransport wirkt die Milchsäure zum einen auf die Muskeldurchblutung, zum anderen auf die Sauerstofftransporteigenschaften des Hämoglobins. Bei beiden Wirkungen sind sowohl das Proton wie auch das Anion beteiligt. Dass Protonen die Gefäße erweitern, ist lange bekannt (12), aber auch das Laktat-Anion steigert die Durchblutung, da es über G-Proteine eine Vasodilatation auslöst (8). Die quantitative Bedeutung der Milchsäure bei der Muskeldurchblutungsregulation bei Arbeit in vivo ist aber nicht klar, da eine Menge weiterer vasoaktiver Substanzen aus der Muskulatur freigesetzt wird und daher die Durchblutungsveränderung oft nicht gut mit dem Verhalten der Laktat- bzw. Milchsäurekonzentration korreliert (9).

Die Milchsäure beeinflusst sowohl über H⁺ als auch über La⁻ die O₂-Bindungseigenschaften des Hämoglobins (O₂-Affinität). Wasserstoffionen verändern über Wechselwirkungen mit sogenannten Bohrgruppen die räumliche Struktur des Hb-Moleküls und erleichtern so die O₂-Abgabe im Gewebe (Bohreffekt). Nach ausreichender Äquilibrationszeit (> 2 min) ist der Bohreffekt von CO₂ für eine gegebene pH-Änderung bei niedriger Sättigung (unter 30%) größer als für nichtflüchtige Säuren ($\Delta \log PO_2 / \Delta pH \approx -0,6$ gegenüber -0,3), da Carbamat am Aminoende des Hb-Moleküls gebunden wird. Dies verringert zusätzlich die Affinität für Sauerstoff

(11,23). Bei raschen Änderungen der Milchsäurekonzentration bei der Gewebepassage verschwindet dieser Unterschied aber. In vitro-Simulationen zeigen, dass Milchsäure im Interstitium und Plasma aus Bicarbonat CO_2 freisetzt, das sofort ungehindert in die Erythrozyten eindringt und dort den pH senkt, während die Laktationen die Erythrozytenmembran nur langsam passieren (1).

Wenn das Laktation aber das Erythrozyteninnere erreicht, konkurriert es mit CO_2 um die Bindung am deoxygenierten Hämoglobin (4). Der CO_2 -Transport in Form von Carbamat, der sich in Ruhe auf etwa 10% der gebildeten Moleküle beläuft, kann dadurch möglicherweise völlig unterbunden werden. Jedoch ist die CO_2 -Abgabe bei intensiver Leistung kein begrenzender Faktor.

Die Azidose in den Gewebskapillaren begünstigt die Sauerstoffversorgung der Peripherie. Solange das Blut nicht die Lunge erreicht und dort CO_2 abgeben kann, funktioniert die Pufferung durch Bicarbonat nicht (4). Ohne die starke pH-Senkung durch Milchsäure würde der kapilläre PO_2 bei hoher Belastungsintensität kontinuierlich abfallen und nicht mehr für die Diffusion in die Mitochondrien ausreichen (36). In Wirklichkeit bleibt er stabil bei etwa 20 mmHg (34). Patienten mit Mc Ardle Erkrankung, die wegen genetisch bedingten Glycogenphosphorylasemangels keine Milchsäure bilden können, haben nur eine sehr niedrige maximale Sauerstoffaufnahme. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Fische in einer Gasdrüse Milchsäure bilden, die vermittelt des Bohreffekts Sauerstoff für die Füllung ihrer Schwimmblase freisetzt. Durch ein Gegenstromsystem, wo überschüssiger Sauerstoff und Milchsäure von der venösen auf die arterielle Seite zurückkehren, wird die Drüsenfunktion optimiert. Da auch im Muskel hohe Milchsäurekonzentrationen entstehen und kleine arterielle und venöse Gefäße parallel laufen, werden ähnliche Effekte im Sinne einer Sauerstoffpumpe wie in der Schwimmblase diskutiert (1). In den Lungenkapillaren wäre bei einem solchen Mechanismus, der Milchsäure in der Peripherie festhält, deren Konzentration selbst ohne Zumischung venösen Blutes aus nichtlaktatbildenden Geweben niedriger als in den Muskelkapillaren. Zusätzlich erhöht die exzessive Hyperventilation bei Ausbelastung den pH in den Lungenkapillaren und erleichtert die Sauerstoffaufnahme.

Zusätzlich zur anaeroben Energiebereitstellung dient die Milchsäureproduktion über mehrere Mechanismen also auch der Verbesserung der aeroben Energiebereitstellung.

MILCHSÄURE (LAKTAT) UND WASSERVERSCHIEBUNG

Da Milchsäure aus Glukose bzw. aus Glykogen entsteht und sich damit die Teilchenzahl in den Körperflüssigkeiten erhöht, steigt bei Milchsäureproduktion die Osmolalität (osmotisch wirksame Teilchenzahl/kg Wasser). Osmotisch wirksam ist nur das Laktation, da die Protonen fast quantitativ an Puffer gebunden werden (2). Wegen der hohen Wasserpermeabilität fast aller Zellmembranen steigt die Osmolalität in allen Geweben gleich an. Da die Muskelzellmembran ein Diffusionshindernis für Laktat ist, akkumuliert Laktat zunächst in der intrazellulären Flüssigkeit. Die so erhöhte Laktatkonzentration in Muskelfasern (maximal ca. 30 mmol/kg H_2O) führt zu einem osmotischen Gradienten, der eine Wasserverschiebung hinein in die Zelle zur Folge hat (33). Der osmotische Gradient wird dadurch und durch intrazelluläre Pufferung (HCO_3^- Abnahme um ca. 10 mmol/kg H_2O) reduziert (28). Der osmotische Gradient wird andererseits aber noch verstärkt durch den Abbau

des Kreatinphosphats (ca. 20 mmol/kg H_2O). Durch die zusätzliche intrazelluläre Akkumulation der Spaltprodukte Kreatin und Phosphat verändert sich die Summe der wesentlichen intrazellulären Osmolyte um ca. 40 mosmol/kg H_2O (19). Der Osmolitätsanstieg bei hochintensiven Belastungen entsteht also im Wesentlichen durch den anaeroben Stoffwechsel.

Dieser Osmolitätsanstieg zeigt sich auch extrazellulär, da die Membran der Muskelfaser durch Aquaporine gut permeabel für Wasser ist (15). Der osmotische Ausgleich zwischen Intrazellulär- und Extrazellulärraum findet deshalb innerhalb von Millisekunden durch Wasserverschiebung statt (29). Daher spiegelt auch die extrazelluläre Osmolalität die Akkumulation der Metabolite des anaeroben Stoffwechsels wieder. Deshalb korreliert das Verhalten der Osmolalität im Blut nach einer Belastung mit der Sauerstoffschuld. Dagegen ist ungeklärt, wieso die massive Abweichung von der Isotonie nicht zu pathophysiologischen Reaktionen und Durstgefühl führt.

Durch den Wassereinstrom vergrößert sich der Intrazellulärraum um bis zu 15% (32). Entsprechend werden die Konzentrationen der intrazellulären Elektrolyte reduziert. Das kann zu einer Abnahme der Kaliumkonzentration von 150 auf ca. 130 mmol/kg H_2O führen. Deshalb hat der Wassereinstrom eine Wirkung auf das Ruhemembranpotential der Muskelfasern. Die Membran wird durch die Reduktion der Kaliumkonzentration um ca. 4mV depolarisiert. Der Gesamtbetrag der Depolarisation bei intensiver Belastung beträgt ca. 15-20mV (30). Der Wassereinstrom kann daher zu ca. 20 bis 25% an der Depolarisation beteiligt sein. Eine Depolarisation der Membran wird häufig als ein zur Ermüdung beitragender Faktor gesehen (30).

Der osmotisch bedingte Wassereinstrom in die Zellen wird z. T. durch Laktat hervorgerufen, aber er wird gleichzeitig auch begrenzt durch den Laktattransport in den Extrazellulärraum. Dadurch wird die extrazelluläre Osmolalität erhöht und der Gradient zwischen innen und außen verringert. Solange die intrazelluläre Osmolalität größer ist als die extrazelluläre, wird Wasser aus dem Extrazellulärraum einschließlich Blutplasma in die Zellen verschoben. Die Konsequenz ist, dass die Konzentrationen aller im Plasma gelösten Stoffe sowie des Hämoglobins im Blut ansteigen. Der Laktatgradient ist neben der Spaltung des Kreatinphosphats und der Filtration ein wesentlicher Faktor für die Hämokonzentration bei intensiven Belastungen (2,19). Milchsäure hat über die Erhöhung der Osmolalität bzw. der Konzentrationen von Na^+ und Cl^- Einfluss auf die ADH Freisetzung (35) und damit auf die kurzfristige Stabilisierung des Wasserhaushalts während und nach intensiver Belastung.

Die Wasserverschiebung in die Muskelzellen sollte nicht nur das Plasmavolumen, sondern auch das Erythrozytenvolumen reduzieren, da auch die Erythrozytenmembran durchlässig für Wasser ist. Die Volumenabnahme wird aber kompensiert durch die Azidose im Blut. Sie führt wegen des veränderten Donnan-Gleichgewichts zu einer Zunahme der Konzentrationen von Laktat, Cl^- und HCO_3^- innerhalb der Erythrozyten, wodurch die intraerythrozytäre Osmolalität ansteigt (2,20). Die Erhöhung der extrazellulären Osmolalität und die Azidose gleichen sich in ihrer Wirkung auf das Volumen der einzelnen Erythrozyten annähernd aus (21), so dass die Fließigenschaften des Blutes bei Belastung nicht durch Zellvergrößerung und daraus folgende höhere Reibung in kleinen Gefäßen verändert werden.

Bicarbonat puffert gegen die akute Osmolitätszunahme durch fixe Säuren, da das freigesetzte CO_2 den Körper verlässt. Bei

Basenzufuhr wird dagegen durch Bicarbonatbildung die Osmolalität zusätzlich erhöht, was gesundheitsgefährlich werden kann (2, 6,20).

Die beschriebenen osmotischen Wirkungen des Laktats bzw. der Milchsäure zeigen, dass auch der Salz- und der Wasserhaushalt kurz- und mittelfristig beeinflusst werden.

MILCHSÄURE UND ERREGBARKEIT

Seit Anfang dieses Jahrtausends wird eine ganz andere Wirkung der Milchsäure beschrieben. Ein durch hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen depolarisierter Muskel (über ca. 100 min) wurde nach Zugabe von Milchsäure wieder aktivierbar (25). Das Summenaktionspotential des Muskels und die Kontraktionskraft nahmen zu. Der Mechanismus wurde mit einer Erhöhung der Chloridleitfähigkeit erklärt, die das Membranpotential stabilisiert (27). Die Begeisterung für diese Befunde ging soweit, dass in Science ein Artikel mit dem Titel: "Lactic acid-the latest performance-enhancing drug" erschien. Die Ergebnisse sind jedoch unter unphysiologischen Bedingungen zu Stande gekommen. Eine Depolarisation der Membran durch Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration in der benutzten Größenordnung über lange Zeit kommt in vivo bei keiner Belastung vor. Eine längerfristige Depolarisation würde eine Inaktivierung der Na-Kanäle nach sich ziehen, was unter physiologischen Bedingungen nur geringe Bedeutung hat, da diese Inaktivierung Zeit braucht (31). Wahrscheinlich wegen dieser unphysiologischen Bedingungen konnte die membranpotentialstabilisierende Wirkung bei hoch intensiver Belastung in vivo bisher nicht bestätigt werden (18,14).

Allerdings ist bei submaximaler Arbeit (60 min) ein positiver

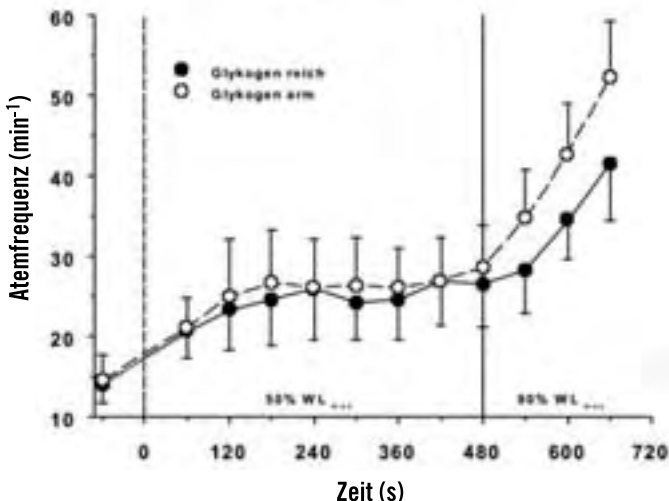
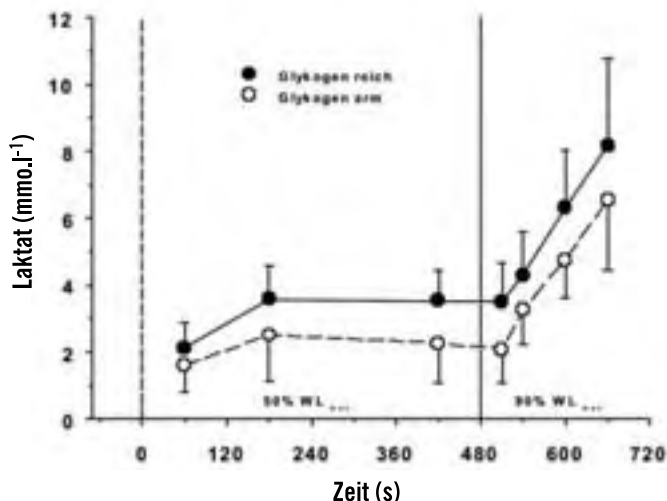
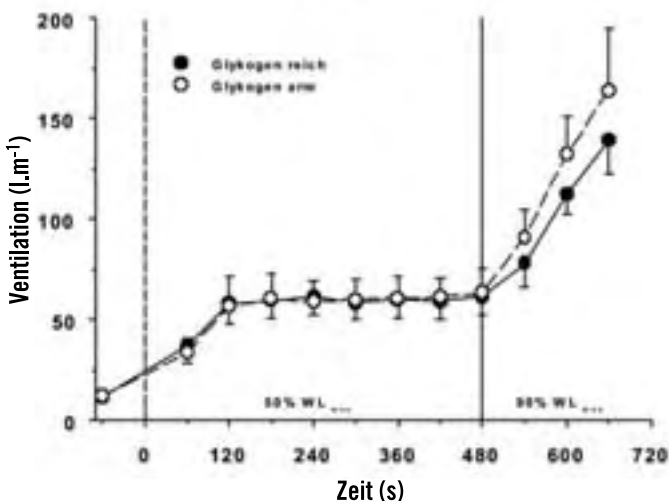
Effekt der Erhöhung der extrazellulären Laktatkonzentration (von 2 auf ca. 12 mmol.l⁻¹ durch Na-Laktatinfusion) auf das Membranpotential gezeigt worden (16). Die Erregbarkeit stieg bei gleichzeitiger Erhöhung der Kontraktionskraft. Da das Salz keine pH-Änderung auslöste, muss die Wirkung vom Anion ausgehen. Der Wirkungsmechanismus wird in der Arbeit nicht erklärt, ähnelt aber dem einer Glukoseinfusion (17).

Ob und eventuell bei welchen Belastungen die Milchsäure durch die Stabilisierung der Erregbarkeit die Leistung positiv beeinflusst, muss in vivo noch geklärt werden.

MILCHSÄURE UND ATEMANTRIEB

Die Milchsäureazidose bei intensiver Belastung wird durch eine gegenüber der Leistung bzw. der Sauerstoffaufnahme überproportionale Erhöhung der Ventilation respiratorisch teilkompensiert. Als Ursache für diesen vermehrten Atemantrieb wird das Absinken des arteriellen pH-Wertes durch die Milchsäure gesehen. Das hat zu

Abbildung 1: Auswirkungen von Glykogenbeladung und Verarmung auf die Laktatkonzentration und die Ventilation (n=12 Männer) bei Fahrradergometrie (Mittelwerte und Standardfehler). Die Laktatkonzentration ist nach Glykogenverarmung zu allen Zeitpunkten signifikant erniedrigt (p<0,01). Die Ventilation ist bei niedriger Intensität (50% der maximalen Stufentleistung (WL_{max})) nicht beeinflusst, bei hoher Intensität (90%WL_{max}) ist sie jedoch nach Verarmung signifikant höher (p<0,02). Die Erhöhung kommt im Wesentlichen durch eine Steigerung der Atemfrequenz zu Stande (p<0,002). Das Zugvolumen sinkt leicht ab (22).



den Konzepten der Messung der anaeroben Schwellen durch respiratorische Schwellen geführt. Physiologische Grundlage dafür ist die Messung des pH an chemosensiblen Strukturen im Hirnstamm. Gegen die Gültigkeit dieses Prinzips bei körperlicher Belastung gibt es aber seit langem Argumente:

1. Das Atemverhalten in Abhängigkeit von der Belastungsintensität von Personen mit McArdle-Erkrankung ist genauso wie bei Gesunden. Sie entwickeln bei intensiver Belastung daher eine respiratorische Alkalose (26).
2. Bei wiederholter Belastung klaffen das Verhalten des pH-Wertes und das Verhalten der Ventilation auseinander (7).
3. Bei Glykogenverarmung liegen die Laktatkonzentrationen niedriger, die Ventilation aber bleibt gleich oder ist erhöht ((7) und Abb 1).
4. Pufferinfusion bei Stufentests verändert die Ventilation nicht oder kaum (24).
5. Die Ventilation folgt der Beanspruchung (10).

Es scheint eine Menge Argumente dafür zu geben, dass bei körperlicher Belastung das traditionelle Konzept der Kompensation der metabolischen Azidose durch die Atmung zwar erfüllt ist, eine kausale Verknüpfung aber nicht gegeben ist. Bei Herzinsuffizienten ist das erst kürzlich wieder gezeigt worden (37). Wahrscheinlich spielt die zentrale Mitinnervation eine größere Rolle, als man gemeinhin annimmt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Interpretation der Rolle der Milchsäure sollten ihre "Nebenwirkungen" nicht vergessen werden. Milchsäure unterstützt die Sauerstoffversorgung der arbeitenden Muskulatur durch Reduzierung der O_2 -Affinität des Blutes und eine Erhöhung der Muskeldurchblutung und kann zu einer Verbesserung der Erregbarkeit der Muskelfaser führen. Die intrazelluläre Akkumulation von Milchsäure bei intensiven Belastungen ist eine Teilursache der arbeitsbedingten Hämokonzentration. Als Atemantrieb bei intensiver Belastung spielt die Milchsäure wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle

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

LITERATUR

1. BÖNING D, HOLLNAGEL C, BOECKER A, GOKE S: Bohr shift by lactic acid and the supply of O_2 to skeletal muscle. *Respir Physiol* 85 (1991) 231-243.
2. BÖNING D UND MAASSEN N: Blood osmolality in vitro: dependence on PCO_2 , lactic acid concentration, and O_2 saturation. *J Appl Physiol* 54 (1983) 118-122.
3. BÖNING D UND MAASSEN N: Milchsäure und Säure-Basen-Gleichgewicht. *Dtsch Z Sportmed* 59 (2008) 287-291.
4. BÖNING D, SCHÜNEMANN HJ, MAASSEN N, BUSSE MW: Reduction of oxylabile CO_2 in human blood by lactate. *J Appl Physiol* 74 (1993) 710-714.
5. BROOKS GA, BROOKS TG, BROOKS S: Laktat als metabolisches Signal der Gene Expression. *Dtsch Z Sportmed* 59 (2008) 9-15.
6. BUSSE MW, MAASSEN N, BÖNING D: The calculation of the osmotic volumes of distribution of hypertonic sodium bicarbonate and other hypertonic solutions: a theoretical approach. *J Med* 20 (1989) 143-161.
7. BUSSE MW, MAASSEN N, KONRAD H: Relation between plasma K^+ and ventilation during incremental exercise after glycogen depletion and repletion in man. *J Physiol* 443 (1991) 469-476.
8. CHEN, YL, WOLIN, MS, MESSINA, EJ: Evidence for cGMP mediation of skeletal muscle arteriolar dilation to lactate. *J Appl Physiol* 81 (1996) 349-354.
9. CLIFFORD PS UND HELSTEN Y: Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol* 97 (2004) 393-403.
10. ELDRIDGE FL: Central integration of mechanisms in exercise hyperpnea. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) 319-327.
11. GARBY L, ROBERT M, ZAAR B: Proton- and carbomino-linked oxygen affinity of normal human blood. *Acta Physiol Scand* 84 (1972) 482-492.
12. HADDY FJ UND SCOTT JB: Metabolic factors in peripheral circulatory regulation. *Fed Proc* 34 (1975) 2006-2011.
13. HECK H UND BENEKE R: 30 Jahre Laktatschwellen - was bleibt zu tun? *Dtsch Z Sportmed* 59 (2008) 34-39.
14. HILBERT M, SHUSHAKOV V, MAASSEN N: Pre-exercise changes in pH and its influence on the development of muscular fatigue and M-wave during high intensity exercise with a small muscle group in humans. 13th Annual Congress of the European College of Sport Science Book of Abstracts (2008) 647-648.
15. JIMI T, WAKAYAMA Y, INOUE M, KOJIMA H, ONIKI H, MATSUZAKI Y, SHIBUYA S, HARA H, TAKAHASHI J: Aquaporin 1: examination of its expression and localization in normal human skeletal muscle tissue. *Cells Tissues Organs* 184 (2006) 181-187.
16. KARELIS AD, MARCIL M, PERONNET F, GARDINER PF: Effect of lactate infusion on M-wave characteristics and force in the rat plantaris muscle during repeated stimulation in situ. *J Appl Physiol* 96 (2004) 2133-2138.
17. KARELIS AD, PERONNET F, GARDINER PF: Insulin does not mediate the attenuation of fatigue associated with glucose infusion in rat plantaris muscle. *J Appl Physiol* 95 (2003) 330-335.
18. KRISTENSEN M, ALBERTSEN J, RENTSCH M, JUEL C: Lactate and force production in skeletal muscle. *J Physiol* 562 (2005) 521-526.
19. MAASSEN N UND BÖNING D: Arbeitsbedingte Hämokonzentration und Osmolalität, in: Jeschke, D (Hrsg.): Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984, 93-99.
20. MAASSEN N UND BÖNING D: Blood osmolality in vitro: dependence on base addition, buffer value, and temperature. *J Appl Physiol* 62 (1987) 2174-2179.
21. MAASSEN N, FOERSTER M, MAIRBÄURL H: Red blood cells do not contribute to removal of K^+ released from exhaustively working forearm muscle. *J Appl Physiol* 85 (1998) 326-332.
22. MATHEWS JHP: Auswirkungen von Glykogenentleerung und Glykogenanreicherung auf das Verhalten von Ventilation, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt bei kurzfristiger erschöpfender Arbeit auf dem Fahrradergometer. Medizinische Hochschule Hannover (1994).
23. MEIER U, BÖNING D, RUBENSTEIN HJ: Oxygenation dependent variations of the bohr coefficient related to whole blood and erythrocyte pH: effect of lactic and carbonic acid. *Pflügers Arch* 347 (Suppl) (1974) 44-44.
24. MEYER T, FAUDE O, SCHARHAG J, URHAUSEN A, KINDERMANN W: Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? *Br J Sports Med* 38 (2004) 622-625.
25. NIELSEN OB, DE PAOLI F, OVERGAARD K: Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol* 536 (2001) 161-166.
26. PATERSON DJ, FRIEDLAND JS, BASCOM DA, CLEMENT ID, CUNNINGHAM DA, PAINTER R, ROBBINS PA: Changes in arterial K^+ and ventilation during exercise in normal subjects and subjects with McArdle's syndrome. *J Physiol* 429 (1990) 339-348.
27. PEDERSEN TH, DE PAOLI F, NIELSEN OB: Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance. *J Gen Physiol* 125 (2005) 237-246.
28. SAHLIN K, ALVSTRAND A, BRANDT R, HULTMAN E: Intracellular pH and bicarbonate concentration in human muscle during recovery from exercise. *J Appl Physiol* 45 (1978) 474-480.
29. SEJERSTED OM, MEDBO JL, HERMANSEN L: Metabolic acidosis and changes in water and electrolyte balance after maximal exercise. *Ciba*

- Found Symp 87 (1982) 153-167.
30. SEJERSTED OM UND SJOGAARD G: Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 80 (2000) 1411-1481.
 31. SHUSHAKOV V, STUBBE C, PEUCKERT A, ENDEWARD V, MAASSEN N: The relationships between plasma potassium, muscle excitability and fatigue during voluntary exercise in humans. *Exp Physiol* 92 (2007) 705-715.
 32. SJOGAARD G, ADAMS RP, SALTIN B: Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee extension. *Am J Physiol* 248 (1985) 190-196.
 33. SJOGAARD G UND SALTIN B: Extra- and intracellular water spaces in muscles of man at rest and with dynamic exercise. *Am J Physiol* 243 (1982) 271-280.
 34. STRINGER W, WASSERMAN K, CASABURI R, PORSZASZ J, MAEHARA K, FRENCH W: Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol* 76 (1994) 1462-1467.
 35. VERBALIS JG: Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17 (2003) 471-503.
 36. WASSERMAN K: Critical capillary PO₂ and the role of lactate production in oxyhemoglobin dissociation during exercise. *Adv Exp Med Biol* 471 (1999) 321-333.
 37. WENSEL R, FRANCIS DP, GEORGIADOU P, SCOTT A, GENTH-ZOTZ S, ANKER SD, COATS AJ, PIEPOLI MF: Exercise hyperventilation in chronic heart failure is not caused by systemic lactic acidosis. *Eur J Heart Fail* 7 (2005) 1105-1111.
 38. WESTERBLAD H, BRUTON JD, LANNERGREN J: The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *J Physiol* 500 (1997) 193-204.
 39. 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. Norbert Maassen
Institut für Sportmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

E-Mail: maassen.norbert@mh-hannover.