

# Belastungsbedingte metabolische Azidose: Woher kommen die Protonen?

Robert A. Robergs<sup>1</sup> und Markus Amann<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die weitverbreitete Auffassung, intensive Trainingsarbeit rufe die Entstehung von „Lactic Acid“ (Milchsäure) hervor und trüge dadurch zur Azidose bei, ist falsch. Bei der Verstoffwechslung eines Glukosemoleküls zu 2 Pyruvatmolekülen setzen 3 Reaktionen insgesamt 4 Protonen frei und eine Reaktion nimmt 2 Protonen auf. Die Umwandlung von 2 Pyruvateinheiten zu 2 Laktateinheiten durch das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) nimmt ebenfalls 2 Protonen auf. Somit hält die Laktatproduktion eine Azidose eher zurück, als dass sie dazu beiträgt. Eine weitere Protonenfreisetzung tritt bei der Hydrolyse von ATP auf. Bei der Steigerung zu einer höheren Trainingsintensität wird die erhöhte Rate der ATP-Hydrolyse nicht durch den Transport von Protonen, anorganischen Phosphaten und ADP in das Mitochondrium geregelt. Folglich entsteht eine zunehmende Abhängigkeit der ATP-Bereitstellung aus der Glykolyse. Unter diesen Umständen liegt eine höhere Rate von zytosolischer Protonenfreisetzung und eine erhöhte ATP-Hydrolyse vor, die zelluläre Pufferkapazität ist unter Umständen ausgeschöpft, eine Azidose entsteht. Die Laktatproduktion erhöht sich durch die günstigen bioenergetischen und biodynamischen Eigenschaften der LDH Reaktion. Somit ist die Laktatproduktion eher eine Konsequenz als eine Ursache zellulärer Bedingungen, welche eine Azidose verursachen. Sportwissenschaftler, Mediziner und Trainer sollten die wahren Ursachen von Azidosen erkennen, um gültige Ansätze ausarbeiten zu können und dadurch den negativen Effekt von Azidosen auf ihre Versuchspersonen/Patienten/Klienten verringern zu können.

## Schlüsselwörter

Laktat, Milchsäure, Glykolyse, ATP, Hydrolyse

## Summary

The widespread belief that intense exercise causes the production of “lactic acid” that

contributes to acidosis is erroneous. In the breakdown of a glucose molecule to 2 pyruvate molecules, three reactions release a total of four protons, and one reaction consumes two protons. The conversion of 2 pyruvate to 2 lactate by lactate dehydrogenase (LDH) also consumes two protons. Thus lactate production retards rather than contributes to acidosis. Proton release also occurs during ATP hydrolysis. In the transition to a higher exercise intensity, the rate of ATP hydrolysis is not matched by the transport of protons, inorganic phosphate and ADP into the mitochondria. Consequently, there is an increasing dependence on ATP supplied by glycolysis. Under these conditions, there is a greater rate of cytosolic proton release from glycolysis and ATP hydrolysis, the cell buffering capacity is eventually exceeded, and acidosis develops. Lactate production increases due to the favourable bioenergetics for the LDH reaction. Lactate production is therefore a consequence rather than a cause of cellular conditions that cause acidosis. Researchers, clinicians, and sports coaches need to recognize the true causes of acidosis so that more valid approaches can be developed to diminish the detrimental effects of acidosis on their subject/patient/client populations.

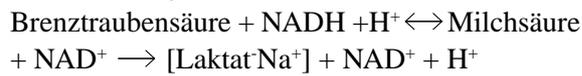
## Keywords

lactate, lactic acid, glycolysis, ATP, hydrolysis.

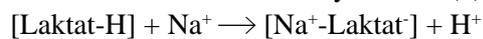
## Einleitung

Über mehrere Jahre entwickelten wir eine Skepsis gegenüber einem Konstrukt, welches von einer großen akademischen und professionellen Breite akzeptiert wurde und wird: nämlich, dass die steigende freie Protonenkonzentration innerhalb der kontrahierenden Skelett-Muskulatur durch die erhöhte Produktion von „Milchsäure“ (lactic acid) verursacht wird. Man braucht nur irgendein Buch über Leistungsphysiologie oder Biochemie zu lesen um informiert zu werden, dass, wenn „Brenztraubensäure“ zu „Milchsäu-

re“ konvertiert wird, der pK-Wert der „Milchsäure“ in einer sofortigen und fast vollständigen Dissoziation des Protons von der funktionellen Gruppe (Karboxyl-Säure) resultiert. Diese Interpretation führt zu der logischen Schlussfolgerung, dass das Nettoresultat in vivo die Produktion bzw. die Freisetzung eines Protons ist. Eine weitverbreitete chemische Gleichung, die zur Unterstützung dieser Erklärung angeführt wird, lautet wie folgt:



Diese Gleichung wird typischerweise erweitert um die Protonenpufferung durch Bikarbonat darzustellen, was in der Freisetzung von nicht-metabolischen Kohlendioxyd endet (1).



Die Physiologie wird dann erweitert um eine Ursache-Wirkung Assoziation zwischen Laktatproduktion, der Entstehung einer Azidose, dem hinzugeführten  $\text{H}^+$  und der  $\text{CO}_2$  Stimulation der Ventilation und der zeitweisen Ausrichtung der Laktat- und der Atmungsschwelle, zu liefern.

Die oben dargestellten physiologischen und biochemischen Interpretationen der laktatabhängigen Azidose während der Trainings- und Wettkampfarbeit sind so eingeschliffen, dass sich Hunderte von Veröffentlichungen alljährlich darauf beziehen bzw. darauf verweisen. Das Problem des Konstrukts der laktatbedingten Azidose ist, dass es nicht auf Tatsachen beruht. Die „sportliche Azidose“ entsteht anderswo, als bei der Laktat Dehydrogenase (LDH) Reaktion.

### **Biochemie der metabolischen Azidose**

Bevor wir mit der biochemischen Erklärung der trainingsbedingten Azidose beginnen, muss ganz deutlich betont werden, dass dieses Konzept und diese Erklärung nicht neu sind. Anerkennung gebührt Gevers (4) für die Veröffentlichung seiner alternativen Betrachtungsweise und Erklärung der metabolischen Azidose im Herzmuskel und seiner Reaktion (5) auf die dadurch hervorgerufene Kritik (27). Nachfolgende Reviews und Kommentare über die Biochemie der metabolischen Azidose haben Gevers Betrachtungsweise untermauert. So hat zum Beispiel Vaghy (26) einen Beweis für die Aufnahme zytosolischer Protonen (freie Wasserstoff-Ionen im Zytoplasma) in die mito-

chondriale Atmung innerhalb des Herzmuskels geliefert und folgerte, dass jeglicher Defizit in der mitochondrialen Atmung zur Azidose führt. Dennis und Gevers (3) verfassten 14 Jahre später ein Manuskript, welches die Wichtigkeit bzw. die starke Beteiligung der ATP-Hydrolyse an der zytosolischen Protonenfreisetzung und -anhäufung hat. Gleichzeitig haben weitere Wissenschaftler das Konzept der laktatbedingten Azidose hinterfragt und schlugen als Alternativerklärung eine Kombination aus Glykolyse und ATP Hydrolyse als biochemische Ursache der Protonenfreisetzung und -anhäufung vor (2, 7, 17, 28).

Es sind mittlerweile fast 25 Jahre seit der ursprünglichen Veröffentlichung Gevers (4) vergangen, ohne dass Fachbücher den Beweis liefern, dass Laktatproduktion nicht die Ursache einer Azidose ist. Die durch „Milchsäure“ verursachte Azidose wird immer noch in Physiologiekursen weltweit gelehrt. Forscher in Fachzeitschriften mit hohem Prestigewert verwenden immer noch die Terminologie der „Milchsäure“ und der laktatbedingten Azidose (6, 8, 9, 11, 24). Ein Thema dieser Wichtigkeit, sowohl hinsichtlich grundlegender und angewandter Physiologie, als auch klinischer Medizin, muss auf Tatsachen basieren und nicht auf einer unbewiesenen Theorie. Eine Neu-Einschätzung der Biochemie der belastungsbedingten metabolischen Azidose ist längst überfällig.

### **Grundlagen der Säure-Basen-Physiologie**

Bevor auf die aktuellen und weitverbreiteten Interpretationen der Biochemie der metabolischen Azidose eingegangen wird, wird an dieser Stelle kurz der Unterschied zwischen einer Säure und dem Salz der Säure aufgeführt. Eine Säure ist ein Molekül, das bei neutralem pH ein Proton in die Lösung abgibt. Abhängig von der Größe des Moleküls kommt das Proton von einer ganz spezifischen Struktur des Moleküls, typischerweise als funktionelle Gruppe bezeichnet. Größere Säuremoleküle können mehr als eine funktionelle Gruppe besitzen, wie z.B. viele Aminosäuren. Manche Säuremoleküle sind zu klein um funktionelle Gruppen zu beinhalten, dennoch sind es Säuren (z.B.:  $\text{HCl}$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Abb. 1 zeigt zwei Beispiele funktioneller Gruppen des zellulären Metabolismus: die Karboxyl- und die Phosphoryl-Gruppe. Beim

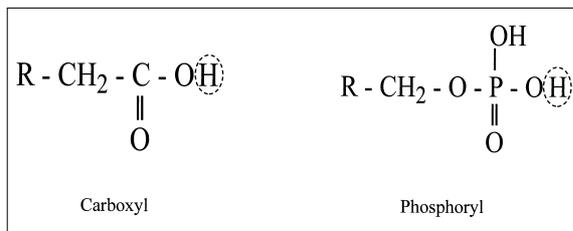


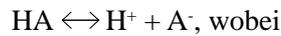
Abbildung 1: Strukturelle Illustration der beiden wichtigsten funktionellen Gruppen innerhalb des zellulären Stoffwechsels. Die Strukturen sind in der ungeladenen (nicht ionisierten) Form gezeichnet. Das in einer Lösung freigesetzte Proton ist eingekreist.

Konstrukt der laktatbedingten Azidose wird angenommen, dass die Karboxyl-Gruppe die größte Rolle bei der zellulären metabolischen Azidose spielt.

Die Stärke einer Säure hängt von der Neigung des Moleküls, ein Proton in eine Lösung abzugeben, ab, selbst wenn die Lösung bereits sauer ist ( $\text{pH} < 7$ ). Starke Säuren setzen Protonen bis zu einem relativ niedrigen pH frei, bei welchem dann ein dynamisches Equilibrium von Protonenabgabe und -wiederaufnahme der funktionellen Gruppe des Moleküls erreicht ist. Um das protonenfreisetzende Potential einer Säure bes-

ser verstehen zu können, ist es notwendig den pH zu kennen, bei dem die Protonenfreisetzung das dynamische Equilibrium erreicht. Dieser pH wird als der negative  $\log_{10}$  der Ionisierungs-Konstanten bezeichnet, abgekürzt als pK.

Im Gleichgewicht:



$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pK} = -\log K = \log(1/K)$$

Der pK-Wert, welcher den pH repräsentiert, bei dem die Hälfte der Säure-Moleküle deprotoniert (ionisiert) ist, kann in vitro durch Titration bestimmt werden. Starke Säuren oder saure funktionelle Gruppen haben ihren pK wesentlich niedriger als 7, schwache Säuren haben pK Werte näher an 7,0. Die pK Werte einiger ausgewählter Säuren und funktioneller Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Nachdem ein Säuremolekül ein Proton verliert, erlangt es eine negative ionische Ladung. Um die Ladungs-Neutralität aufrecht zu erhalten, kommt es zu einer ionischen Bindung eines Kations an die Säure, was zur Entstehung des

<b>Tab. 1: Die pK Werte spezifischer Säuren und deren funktionelle Gruppen (bei 25°C)</b>		
	<b>Funktionelle Gruppe</b>	<b>pK</b>
<b>Physiologische Säure Moleküle</b>		
Essigsäure ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )	-COOH (karboxyl)	4,78
Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ )	keine	3,77
Glutamin Säure ( $(\text{COOH})\text{CH}(\text{NH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ )	- COOH (karboxyl)	2,2
	-Seitenkette COOH (karboxyl)	4,3
	- $\text{NH}_3^+$ (amino)	9,7
Histidin ( $(\text{COOH})\text{CH}(\text{NH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{NHCHN})\text{CH}$ )	- COOH (karboxyl)	1,8
	-Seitenkette	6,0
	- $\text{NH}_3^+$ (amino)	9,2
<b>Phosphagen System</b>		
Ammoniak ( $\text{NH}_4^+$ )	keine	9,25
Anorganische Phosphate ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ )	keine	2,15
		6,28
		12,4
<b>Glykolyse</b>		
3-Phosphoglycerit Säure ( $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CHO}(\text{PO}_3)\text{COOH}$ )	-COOH (karboxyl)	3,42
2-Phosphoglycerit Säure ( $\text{CH}_2\text{O}(\text{PO}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ )	-COOH (karboxyl)	3,42
Phosphoenolpyruvat Säure ( $\text{CH}_2\text{CO}(\text{PO}_3)\text{COOH}$ )	-COOH (karboxyl)	3,50
Brenztraubensäure ( $\text{CH}_3\text{COCOOH}$ )	-COOH (karboxyl)	2,50
<b>LDH Reaktion</b>		
Milchsäure ( $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ )	-COOH (karboxyl)	3,86
Nach Stryer (1988), Lehninger et al. (1993), Nelson et al. (2000).		

Tabelle 1: Die pK-Werte spezifischer Säuren und deren funktionelle Gruppen (bei 25° C)

Salzes der Säure führt. Aufgrund des intra- und extrazellulär reichlich vorhandenem Natrium ( $\text{Na}^+$ ) und Kalium ( $\text{K}^+$ ), beides einfach geladene Kationen, liegen deprotonierte (ionisierte) Säuren überwiegend als Natrium oder Kalium Salze vor. Der pK der Milchsäure (konjugierte Säure von Laktat) liegt bei 3,86 (Tab. 1). Daher existiert „Milchsäure“ (lactic acid) im physiologischen System als Natrium-Laktat ( $\text{La}^-\text{Na}^+$ ). Schließlich sollte noch erwähnt werden, dass die Säureproduktion nicht die einzige Quelle der Protonenfreisetzung innerhalb der Zelle ist. Protonen können auch durch chemische Reaktionen freigesetzt werden, was, wie später gezeigt wird, die Hauptursache für die Azidose innerhalb der kontrahierenden Skelettmuskulatur darstellt. Zudem hat Stewart (23) deutlich gezeigt, dass die Bewegung von geladenen Ionen über (durch) die Zellmembran des Muskels das Säure-Basen Gleichgewicht beeinflussen kann. Um Säure-Basen Gleichgewichte besser verstehen zu können, wurde dieser Ansatz als „strong ion difference“ bezeichnet. Weitere Forschungsarbeit über das „strong ion difference“ hat gezeigt, dass es mit dem Beitrag der Protonenanhäufung innerhalb der kontrahierenden Skelettmuskulatur assoziiert werden kann, vermutlich aufgrund der Natrium-Ausströmung aus dem Muskel während intensiver körperlicher Arbeit (14). In diesem Artikel beschränken wir uns auf die Protonenfreisetzung und -aufnahme und werden den Einfluss des „strong ion difference“ auf die im Voraus bestehende Protonenkinetik nicht weiter in Betracht ziehen.

### **Die Protonenquelle in der Skelettmuskulatur während des Katabolismus**

In den folgenden Abschnitten werden wir näher auf die zytosolischen Reaktionen des Energie-Katabolismus eingehen. Einleitend werden die Reaktionen des energiereichen Phosphatsystems, anschließend die Reaktionen der Glykolyse und schließlich die LDH Reaktion dargestellt und erörtert. Für alle Reaktionen, die entweder eine Protonenaufnahme oder eine Protonenfreisetzung beinhalten, wird eine strukturelle Darstellung zur Illustration des Atom-, Elektronen- und Protonen-Austausches angeführt. Diese atomar ausbalancierten Gleichungen werden weder in biochemischen noch in sport-physiologischen Fachbüchern angeboten, was vermutlich die

Ursache für das allgemein schlechte Verständnis der Biochemie der Azidosen erklärt.

### **Energieresiches Phosphat-System: Creatine Kinase Reaktion**

Die Creatine Kinase (CK) Reaktion ist von essentieller Wichtigkeit für die Skelettmuskel-Kontraktion. Diese Reaktion stellt die schnellste Wiederherstellung des ATPs im Zytosol dar. Dieser Reaktion wird traditionell nachgesagt, dass sie hauptsächlich zur Deckung der metabolischen Bedürfnisse bei hohen Intensitäten oder während hypoxischen Bedingungen ihre Anwendung findet. Creatine Phosphat (CrP) unterstützt sowohl den Transfer von terminalen Phosphaten im Zytosol als auch den Transfer vom Mitochondrium ins Zytosol. Diese Funktion wird zusammenfassend als „Creatine Phosphat Shuttle“ bezeichnet (10, 12). Die chemische Gleichung der CK Reaktion lautet wie folgt:



In vivo ist die CK Reaktion eine Kombination aus der Spaltung von CrP und der Phosphorylierung von ADP. Es wäre falsch, diese Reaktion in vivo als Hydrolyse zu bezeichnen. Die Hydrolyse von CrP kann in vitro auftreten, wo Wasser erforderlich ist um Atome und Elektronen anzubieten, was zur Entstehung von Creatine, anorganischem Phosphat (Pi) und einem Proton gebraucht wird.

Die CK Reaktion wird als Equilibriumsreaktion ausgewiesen, da in vivo der freie Energieaustausch ( $\Delta G$ ) etwa null ist. Wenn sich allerdings das Produkt der Moleküle auf der linken Seite der Gleichung relativ zur rechten Seite erhöht, so wie beim Training mit zunehmender Intensität, wird die Reaktionsrichtung exergon in Richtung ATP Regeneration. Eine umgekehrte Reaktionsrichtung liegt während der Regenerationsphase vor.

Die strukturellen Komponenten der CK Reaktion sind in Abb. 2 detailliert dargestellt. Die Reaktion beinhaltet den Transfer eines Phosphats von CrP zu ADP um ATP zu bilden. Während des Trainings verursacht die erhöhte Rate der CK Reaktion eine leichte Alkalisierung des Skelettmuskels aufgrund der Anlagerung eines Protons in der Reaktion (3, 4, 10). Um nämlich die Aminogruppe des Creatines wiederherzustellen, wird in der Reaktion ein Proton aus der Lösung angelagert, was auch die Alkalisierung

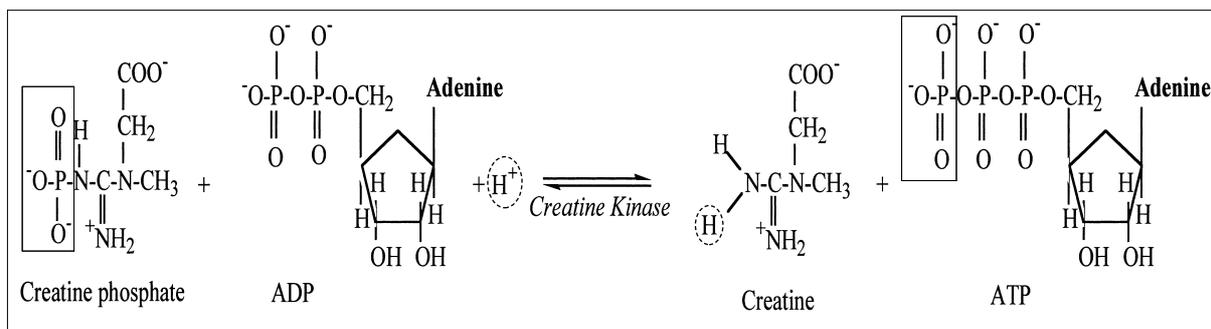


Abbildung 2: Strukturelle Darstellung der Creatine Kinase Reaktion.

erklärt. Die Karboxyl-Gruppe des Creatines ist im physiologischen pH bereits ionisiert (Tab. 1) und trägt nicht zur Alkalisierung bei. Die Biochemie der CK Reaktion verdeutlicht, dass 1 Proton für jeden Phosphattransfer von CrP zu ADP (um ATP zu formen) verbraucht wird. Dadurch fungiert die CK Reaktion, mit einer sofortigen Kapazität noch während der Belastung, wie eine Art „Ablauf“ für Protonen. Die Protonenanlagerung gleicht zahlenmäßig der Anzahl von CrP Molekülen, welche ihr Phosphat an ADP abgeben.

Ergebnis dieser Stimulation ist einerseits eine erhöhte Rate von Glukose 6-Phosphat Bildung als Brennstoff der Glykolyse und andererseits eine erhöhte glykolytische Flussrate (Durchsatzrate). Dieser erhöhte glykolytische Fluss erhöht die Protonenfreisetzung und senkt unter Umständen den zellulären pH, wie später noch erörtert wird.

### Energereiches Phosphatsystem: AMP Deaminase Reaktion

Die Aktivität der Adenylat Kinase Reaktion ist

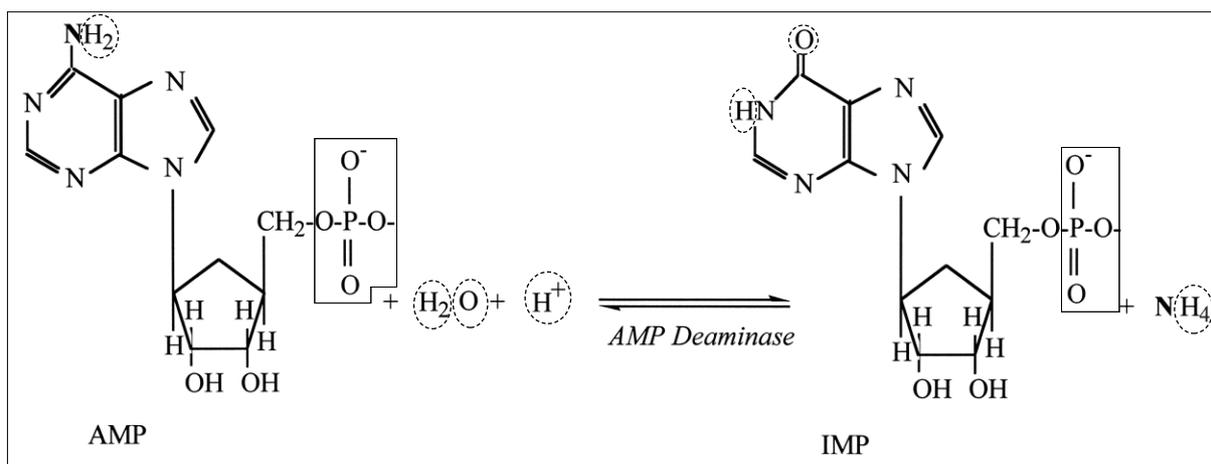


Abbildung 3: Strukturelle Darstellung der AMP Deaminase Reaktion.

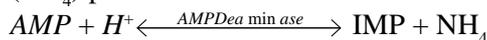
### Energereiches Phosphatsystem: Adenylat Kinase Reaktion

Mit zunehmender Intensität in Richtung nicht steady-state Bedingungen erhöht sich nicht nur die Aktivität der CK Reaktion, sondern auch die zweite Reaktion des Phosphatsystems; die Adenylat Kinase (AK) (oder Myokinase) Reaktion. Die chemische Gleichung der AK Reaktion lautet wie folgt:



Die Produktion von AMP ist wichtig. AMP steigert die Phosphorylase Aktivität, erhöht dadurch die Glykogenolyse und stimuliert zu einer vermehrten Phosphofruktokinase Aktivität. Das

am besten durch Erhöhungen von Muskel Adenosin Monophosphat (AMP) und Inosin Monophosphat (IMP) festzustellen. Die Produktion von IMP resultiert aus einer erhöhten Aktivität der AMP Deaminase Reaktion, welche durch Azidose aktiviert wird und IMP und Ammoniak (NH<sub>4</sub>) produziert:



Die Reaktion nimmt aufgrund der ursprünglichen Formation von NH<sub>3</sub> ein Proton auf (Abb. 3). Der hohe pK-Wert von Ammoniak resultiert dann in der Anlagerung eines Protons. Dadurch, dass die erhöhte Konzentration von ADP dem im Skelettmuskel produziertem AMP und IMP

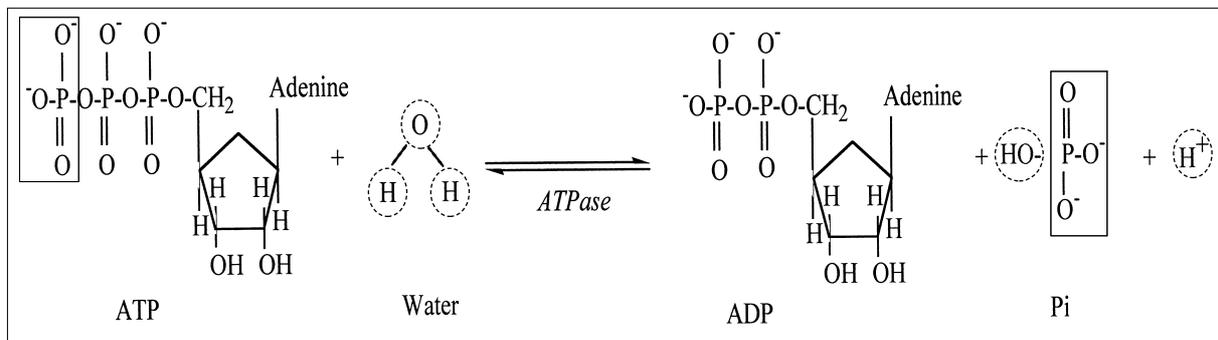


Abbildung 4: Strukturelle Illustration der ATP-Hydrolyse.

gegenüber steht ( $\Delta\text{ADP} + \text{AMP} + \text{IMP}$ ), kommt es während intensiver Belastung bis zur Ermüdung nur zu einer relativ geringen Abnahme von ATP.

Es ist wichtig zu erkennen, dass die AK und die AMP Deaminase Reaktionen die Unfähigkeit der mitochondrialen Respiration, ATP innerhalb des Zytosols der Zelle vollständig wiederherzustellen, reflektieren. Forschungsarbeiten weisen darauf hin dass diese zellulären Gegebenheiten mit der höchsten ATP Regeneration durch das Phosphagen System und der Glykolyse assoziiert werden und mit einer rapiden Laktat- und Protonen-Erhöhung (pH Abnahme) zusammenfallen (10, 11, 18, 19).

### Energieresichtliches Phosphatsystem: ATP-Hydrolyse

Muskelkontraktion benötigt die Aufspaltung (Hydrolyse) von ATP zu ADP und Pi ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ). Beschleunigt wird diese Reaktion durch das Enzym ATPase, die chemische Gleichung lautet wie folgt:



Die mit dieser Reaktion verbundene Protonenfreisetzung resultiert aus der Miteinbeziehung von Wasser, was zur Bindung eines Sauerstoffatoms an den terminalen Phosphat des ADPs und der Bindung der Hydroxyl-Gruppe an Pi notwendig ist (Abb. 4). Im physiologischen pH wird dann ein Proton freigesetzt, da die pK-Werte des verbleibenden Sauerstoffatoms an der Phosphatgruppe zu niedrig sind um protoniert zu werden (Tab.1).

Die ATP Hydrolyse während der Muskelkontraktion ist der primäre Stimulus für einen zunehmenden Energie-Katabolismus. Die primäre Funktion des Energie-Katabolismus scheint die Aufrechterhaltung der zellulären ATP Konzentration zu sein. Beim Einsetzen

von Belastungen mäßiger Intensität decken das Phosphatsystem und die glykolytische ATP Regeneration den zellulären ATP Bedarf bis die mitochondriale Respiration angemessen stimuliert ist.

Alle Produkte der ATP-Hydrolyse können von der Zelle unter steady-state Bedingungen auch wieder verwertet werden. Das zytosolische ADP ist in den Transfer von Phosphatgruppen vom mitochondrialem ATP zu zytosolischem Cr und der Wiederherstellung von ATP, wie bereits in der Sektion über die CK Reaktion beschrieben, beteiligt. Gleichzeitig wird ADP auch als Substrat für die oxidative Phosphorylierung direkt in das Mitochondrium transportiert. Pi wird als Substrat für die Glykogenolyse (Phosphorylase Reaktion) und die Glyceraldehyd-3-Phosphat Dehydrogenase Reaktion der Glykolyse verwandt. Zusätzlich kann Pi auch in die Mitochondrien transportiert werden, wo es als Substrat für die oxidative Phosphorylierung gebraucht wird. Auch die Protonen aus der ATP-Hydrolyse können durch das Malat-Asperat-Shuttle, das Glycero-Phosphat-Shuttle oder durch direkten Protonentransport (z.B.: MCT) ins Mitochondrium gelangen. Dort assistieren sie in der Aufrechterhaltung des Protonengradienten zwischen dem Intracristaeraum und der Matrix. Sobald die Rate der zytosolischen ATP-Hydrolyse die Rate, bei welcher die Mitochondrien die Produkte der Reaktion entfernen und/oder nutzen können, übersteigt, häufen sich diese an. ADP häuft sich dabei aufgrund der AK und CK Reaktion nicht signifikant an. Jedoch häufen sich Pi und Protonen an, wobei die Protonenzunahme, aufgrund der Verwendung von Pi als Substrat in Phase 2 der Glykolyse, wesentlich höher ist. Daraus folgend kann die ATP-Hydrolyse zu einer signifikanten Protonenquelle während mäßiger bis intensiver

Belastungsintensitäten werden und dadurch zur Entstehung einer Azidose beitragen. Das freie anorganische Phosphat ist keine starke Säure, da im physiologischen pH alle bis auf ein Proton, welches am  $\text{HPO}_4^{2-}$  verbleibt, dissoziiert sind. Interessanterweise kann anorganisches Phosphat bei sinkendem pH als Puffer wirken, da der pK-Wert von einer der funktionellen Hydroxyl-Gruppen bei 6,82 liegt (Tab. 1). Das pH abhängige Pufferpotential von Pi kann Dank der Änderung im Frequenzspektrum von Pi und protoniertem Pi durch eine  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie (31-Phosphorus Magnetic Resonance) zum Vorschein gebracht werden. Diese Änderung wird zur Berechnung des zytosolischen pHs,

unter zu Hilfenahme einer modifizierten Henderson-Hasselbach Gleichung, verwendet (12).

### Energieresiches Phosphatsystem:

#### Zusammenfassung

Mit Belastungen zunehmender Intensität in Richtung non-steady state erhöht sich die Aktivität der CK Reaktion. Die CK Reaktion verringert den CrP Pool und nimmt gleichzeitig ein Proton auf. Aufgrund der unangemessenen Rate der ATP Regeneration durch die mitochondriale Respiration wird die zelluläre ATP Konzentration durch die CK Reaktion und mit Hilfe der AK Reaktion aufrecht erhalten.

Diese zellulären Verhältnisse werden auch mit

<b>Tab. 2: Die zwei Phasen der Glykolyse mit ATP und Protonen (<math>\text{H}^+</math>) Produktion</b>			
Reaktion	Enzym	ATP	$\text{H}^+$
<b>Phase 1: Hexosen</b>			
Glukose + ATP → Glukose-6-Phosphat + ADP + $\text{H}^+$	Hexokinase	-1	1
Glukose-6-Phosphat → Fruktose-6-Phosphat	Phosphoglukose Isomerase		
Fruktose-6-Phosphat + ATP → Fructose-1,6-Biphosphat + ADP + $\text{H}^+$	Phosphofruktokinase	-1	1
Fruktose-1,6-Biphosphat → Dihydroxy-Aceton Phosphat + Glyceraldehyd-3-Phosphat	Aldolase		
<b>Phase 2: Triosen<sup>a</sup></b>			
Dihydroxy-Aceton Phosphat → Glyceraldehyd-3-Phosphat	Triose Phosphat Isomerase		
Glyceraldehyd-3-Phosphat + Pi + $\text{NAD}^+$ → 1,3 Biphosphoglycerat + $\text{NADH} + \text{H}^+$	Glyceraldehyd-3-Phosphat Dehydrogenase		2
1,3 Biphosphoglycerat + ADP → 3-Phosphoglycerat + ATP	Phosphoglycerat Kinase	2	
3-Phosphoglycerat → 2-Phosphoglycerat	Phosphoglyceromutase		
2-Phosphoglycerat → Phosphoenolpyruvat + $\text{H}_2\text{O}$	Enolase		
Phosphoenolpyruvat + ADP + $\text{H}^+$ → Pyruvat + ATP	Pyruvat Kinase	2	-2
<b>Netto: ATP und <math>\text{H}^+</math></b>		<b>2</b>	<b>2</b>
<sup>a</sup> ATP und $\text{H}^+$ Gesamtmengen stehen für die Verwertung von einem Glukosemolekül Nach Stryer (1988)			

Tabelle 2: Die zwei Phasen der Glykolyse mit ATP und Protonen ( $\text{H}^+$ ) Produktion.

einer Pi Zunahme assoziiert. Jedoch ist die Anhäufung dieses Moleküls nicht das Resultat der CK Reaktion, wie in den Sportwissenschaften allgemein angenommen wird, sondern resultiert von der Dephosphorylierung des ATPs während der Muskelkontraktion. Somit deutet eine zunehmende zelluläre Pi Konzentration darauf hin, dass die Zelle der ATP Regeneration durch die mitochondriale Respiration hinterher hinkt, da Pi weder durch die Glykolyse verwendet, noch als Substrat für die oxidative Phosphorylierung in die Mitochondrien transportiert wird.

Wenn die Zelle langsam die Unfähigkeit, alle zellulären ATP Bedürfnisse durch die mitochondriale Respiration zu decken, entwickelt, ist es ein allmählicher und nicht vollständig aufgeklärter Prozess, welcher ATP, sowohl aufgrund der Effektivität der CK und der AK Reaktionen, als auch durch eine zunehmende Rate der ATP Regeneration durch die Glykolyse, wiederherstellt. Nichtsdestotrotz setzt die ATP-Hydrolyse ein Proton frei und trägt somit, sofern keine angemessene ATP Regeneration durch die mitochondriale Respiration vorliegt, zu einer Anhäufung von H<sup>+</sup> im Zytosol bei. (12). Die Höhe der Protonenfreisetzung durch die ATP-Hydrolyse ist direkt proportional zur Umsatzrate von ATP. Es ist zu erwähnen, dass der Protonenertrag aus der ATP-Hydrolyse zu einem geringen Ausmaß durch die protonen-konsumierenden CK und AMP Deaminase Reaktionen verringert wird. Mit dem Fortschreiten der Azidose (pH < 6,9) steht durch die Phosphat Gruppen eine zusätzliche Protonenpufferung zur Verfügung (Pi, Hexose- und Triose Phosphate).

## Glykolyse

Die Reaktionen der Glykolyse sind in Tab. 2 aufgeführt. Zwei Reaktionen der Phase 1 und

eine Reaktion der Phase 2 setzen Protonen frei, wohingegen eine Reaktion der Phase 2 Protonen aufnimmt. Wenn man also von Glukose ausgeht, setzt die Glykolyse, bei der Verstoffwechslung eines Glukosemoleküls zu zwei Pyruvatmolekülen, zwei Protonen frei. Eine zunehmende glykolytische Flussrate erhöht die netto Protonenfreisetzung und damit den Bedarf zur Protonenpufferung.

Die Hexokinase Reaktion ist die erste protonenfreisetzende Reaktion und ist in Abb. 5 illustriert. Die C-6 Hydroxyl-Gruppe wird in dieser Reaktion aufgespalten und setzt ein Proton frei. Dabei verweilen der Sauerstoff und ein Elektron um die Phosphatgruppe, transferiert vom ATP, aufzunehmen.

Die zweite protonen-freisetzende Reaktion der Glykolyse wird durch das Enzym Phosphofruktokinase (PFK) katalysiert, dargestellt in Abb. 6. Ebenso wie bei der Hexokinase Reaktion wird die Hydroxylgruppe des ersten Kohlenstoffs gespalten und ein Proton wird freigesetzt, gefolgt von der Aufnahme der vom ATP transferierten Phosphatgruppe.

Glyceraldehyd-3-Phosphat Dehydrogenase (G<sub>3</sub>PDH) katalysiert die dritte Protonen freisetzende Reaktion der Glykolyse (Abb. 7). Die Aldehydgruppe des C-3 wird durch NAD<sup>+</sup> oxidiert, was in der Abspaltung von zwei Elektronen und einem Proton resultiert. Ebenso wird ein Proton vom Pi entfernt, wodurch es dem Pi ermöglicht wird sich an C-3 zu binden und somit 1,3-Biphosphoglycerat zu bilden.

Die G<sub>3</sub>PDH Reaktion ist funktionell und bioenergetisch an die Phosphoglycerat Kinase (PGK) gekoppelt (Abb. 8). Zu beachten ist, dass die PGK Reaktion das erste saure Zwischenprodukt der Glykolyse hervorbringt, 3-Phosphoglycerat. Lehninger (13) hat in einer früheren Ausgabe seines Fachbuches erklärt, diese Reaktion pro-

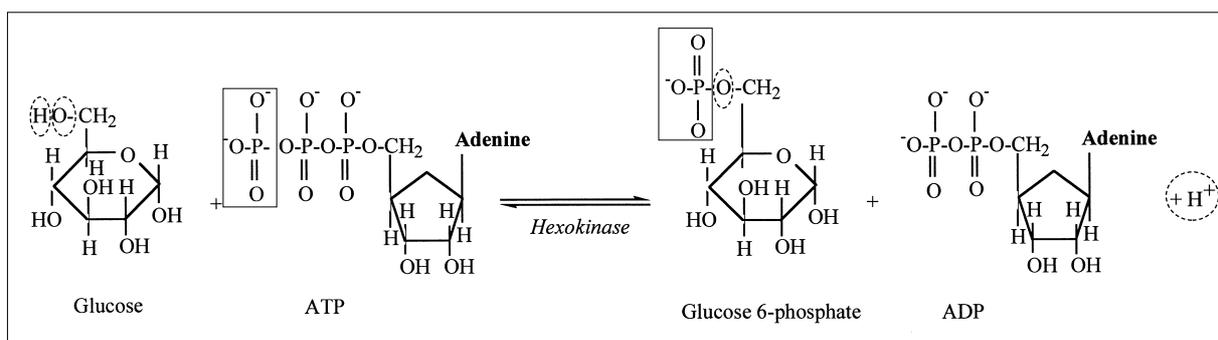


Abbildung 5: Strukturelle Darstellung der Hexokinase Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

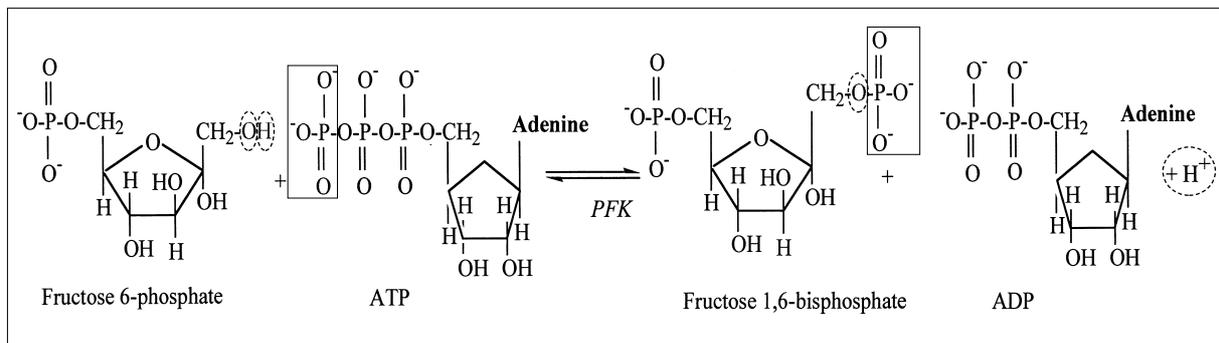


Abbildung 6: Strukturelle Darstellung der PFK Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

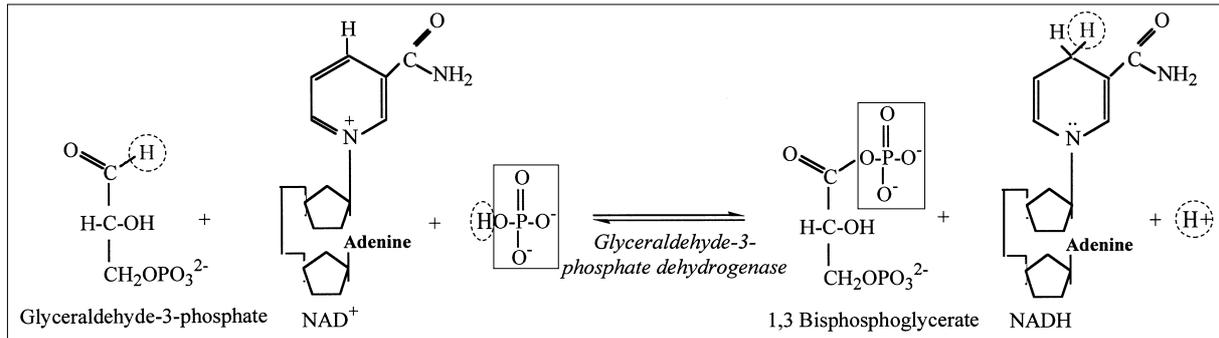


Abbildung 7: Strukturelle Darstellung der Glyceraldehyd-3-Phosphat Dehydrogenase Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

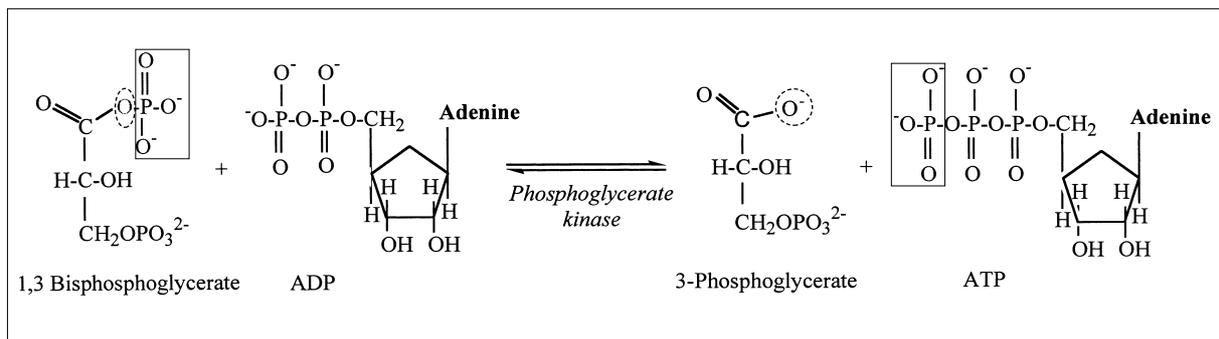


Abbildung 8: Strukturelle Darstellung der Phosphoglycerat Kinase Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

duziere, durch die Ionisation von 3-Phosphoglycerat in physiologischem pH, ein Proton. Jedoch sollte diese Darstellung nicht auf in-vivo Bedingungen übertragen werden, da diese Reaktion in-vitro ohne die Ankoppelung der Reaktion an die ADP Phosphorylierung abläuft.

Die PGK Reaktion beinhaltet einen einfachen Phosphattransfer vom C-1 des 1,3- Biphosphoglycerat zu ADP und dadurch die Entstehung von ATP. Sauerstoff und ein Elektron verbleiben an der sauren, funktionellen Carboxylgruppe des 1,3-Biphosphoglycerats. In diesem Transfer ist kein  $H^+$  verwickelt und 3-Phosphoglycerat wird ohne ein Proton gebildet. Eben diese Carboxylgruppe verbleibt während der restlichen Schritte der Glykolyse unprotoniert. Diese wichtige biochemische Tatsache bedeutet, dass weder von

der Carboxylgruppe des 3-Phosphoglycerats, noch von der eines folgenden Zwischenproduktes der Glykolyse, ein Proton freigesetzt wird (werden kann). Bei der Entstehung von Laktat ist somit kein Proton mit der Carboxylgruppe assoziiert. Der einzige Schluss der aus dieser biochemischen Tatsache gezogen werden kann ist, dass es sowohl bei der Entstehung des Laktates, als auch bei der irgendeines „carboxylischen“ Zwischenproduktes nach 3-Phosphoglycerat, unmöglich ist, ein Proton freizusetzen und eine nachfolgende Azidose zu verursachen. Alleine diese Tatsache verbietet die Vorstellung einer laktat-bedingten Azidose

Die Pyruvat Kinase Reaktion nimmt ein Proton auf, Abb. 9 (nächste Seite). Die Phosphatgruppe, welche an den C-2 des Phosphoenolpyruvats

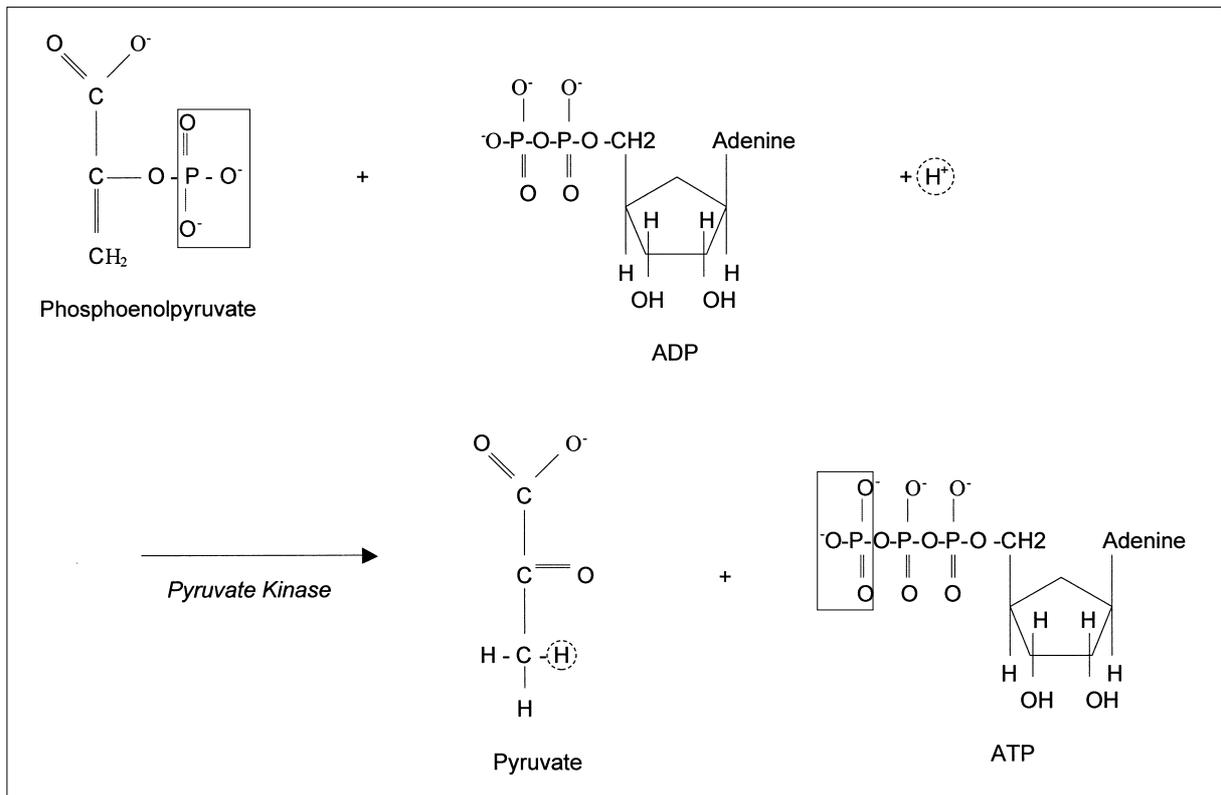


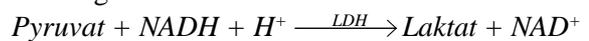
Abbildung 9: Strukturelle Darstellung der Pyruvat Kinase Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

angehängt ist, wird zu ADP transferiert um ATP zu formen. Der bevorzugte chemische Zustand des Pyruvats ist die Enolform (Doppelbindung des C-2 zu Sauerstoff). Ein Proton aus der Lösung bindet sich an den C-3 und vervollständigt dadurch die chemische Struktur.

### Laktat Dehydrogenase Reaktion

Wenn einmal Pyruvat entstanden ist, kann es entweder ins Mitochondrium transportiert und dort mit Hilfe der Pyruvat Dehydrogenase Reaktion oxidiert werden, oder im Zytosol mit Hilfe von LDH zu Laktat reduziert werden. Die

chemische Gleichung der LDH Reaktion lautet wie folgt:



Die Reduktion von Pyruvat beinhaltet die Anlagerung von zwei Elektronen und einem Proton von NADH und einem Proton aus dem Zytosol (Abb. 10). Der C-2 des Pyruvats wird durch das Hinzufügen eines Elektrons und eines Protons von NADH reduziert und bildet somit eine kovalente Bindung mit Wasserstoff. Ein weiteres Elektron von NADH und ein Proton aus der Lösung werden zur Entstehung der Carboxylgruppe gebraucht. Wie oben bereits beschrieben

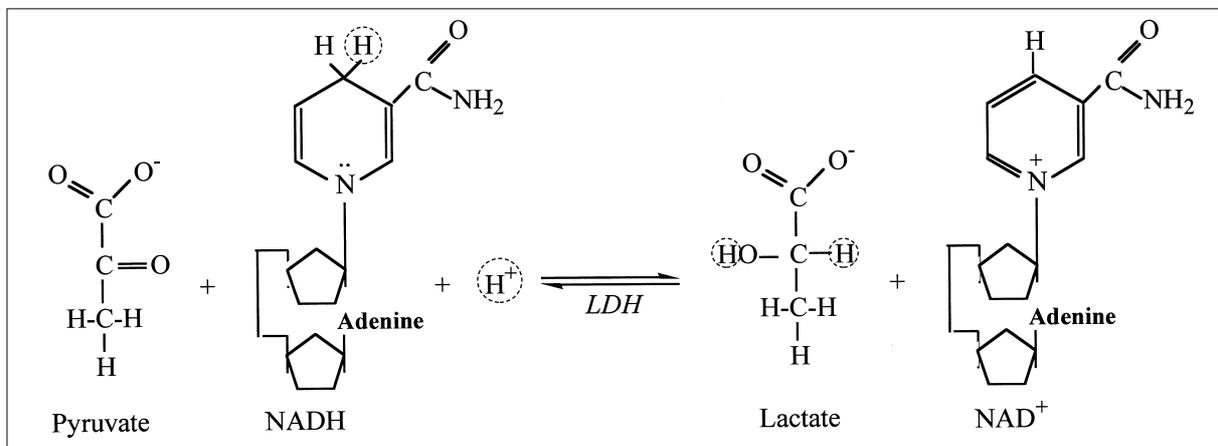


Abbildung 10: Strukturelle Darstellung der Laktat Dehydrogenase Reaktion. Die für den Reaktionsmechanismus relevanten Atome und Bindungen sind eingekreist bzw. eingerahmt.

ist kein Proton mit der Carboxylgruppe assoziiert und somit findet weder eine Protonenfreisetzung noch eine Ionisation statt. Im Gegenteil, die LDH Reaktion „verarbeitet“ ein Proton und fungiert daher als ein „Abflussbecken“ für die im Katabolismus und in der ATP-Hydrolyse freigesetzten Protonen.

### Das Gleichgewicht zwischen Protonen Freisetzung und -Aufnahme während der Muskelkontraktion

Auf der dargestellten metabolischen Biochemie basierend kann eine Einschätzung hinsichtlich Protonenfreisetzung und -anlagerung (einschließlich Abpufferung) gemacht werden. Jedoch repräsentiert diese Einschätzung nur den Protonen-Austausch welcher aus Reaktionen des Phosphat- und des glykolytischen Systems resultiert. Ein zusätzlicher Protonenaustausch tritt bei der Oxidation von Aminosäuren und der damit verbundenen Aminase- und Deaminasereaktionen auf. Zudem wird das Blut und

das Gewebe Säure-Basen-Gleichgewicht durch die Ketose weiter verkompliziert. Nichtsdestotrotz ist es gerechtfertigt zu folgern, dass, bei intensiver körperlicher Arbeit die zu Ermüdung führt, das Phosphagen- und das glykolytische System den Hauptanteil am Protonenaustausch ausmachen.

Wenn man eine Bestandsaufnahme der Protonenproduktion im Zytosol während der Muskelkontraktion macht, dann ist die Quelle die Glykolyse und die ATP-Hydrolyse. Zur „Protonenkonsumierung“ tragen die CK Reaktion, die AMP Deaminase Reaktion, die mitochondriale Respiration, Pi, weitere intrazelluläre Puffer und die Protonenausscheidung aus der Zelle bei (Tab. 3). Es sollte an dieser Stelle vermerkt werden, dass, sobald der pH fällt, Pi (freie, Hexose- und Triose-Phosphate), aufgrund der erhöhten Proportion von Molekülen welche ein Proton aus der Lösung aufnehmen (und  $H_2PO_3^-$  bilden), zu einem stärkeren Puffer wird. Der Einfachheit halber basieren die Berechnungen nicht am frak-

<b>Tab. 3: Die vorherrschenden Reaktionen der Protonenfreisetzung und -anlagerung während der Muskelkontraktion</b>	
<b>H<sup>+</sup> Freisetzung</b>	<b>Fähigkeit und Kapazität<sup>a</sup></b>
Glykolyse	0,6 mmol H <sup>+</sup> /mmol Pyruvat <sup>b</sup> oder 1,5 mmol H <sup>+</sup> /kg/s <sup>c</sup> oder 18 mmol H <sup>+</sup> /kg für 64 Kontraktionen (102 s) <sup>c</sup> ; 0,6 x 215 = <b>129 mmol H<sup>+</sup>/kg/3 min<sup>d</sup></b>
ATP Hydrolyse	1 mmol H <sup>+</sup> /mmol oder 2,0 mmol H <sup>+</sup> /kg/s (30 s) <sup>d</sup> oder 1,45 mmol H <sup>+</sup> /kg/s (180 s) <sup>d</sup> oder <b>215 ATP mmol/H<sup>+</sup> /kg/3min<sup>d</sup></b>
<b>H<sup>+</sup> Verwertung</b>	<b>Fähigkeit und Kapazität</b>
CK Reaktion	1 mmol H <sup>+</sup> /mmol oder <b>20 mmol H<sup>+</sup>/kg</b>
LDH Reaktion	1 mmol H <sup>+</sup> /mmol; im Muskel = <b>30 mmol H<sup>+</sup>/kg</b> ; freigesetzt ins Blut = 10 mmol/L Blut oder <b>2,5 mmol/kg</b> durch aktive Muskulatur
Ammoniak Bildung	Abhängig von Fitness/Trainingszustand; <b>3 mmol H<sup>+</sup>/kg/3 min<sup>d</sup></b>
Mitochondriale Respiration	Abhängig von Fitness/Trainingszustand; 0,8 mmol H <sup>+</sup> /kg/s <sup>e</sup> oder <b>144 mmol H<sup>+</sup>/kg/3min<sup>e</sup></b>
Extrazellulärer Transport	? pH und Laktat abhängig
Zellpuffer <sup>f</sup>	<b>35 mmol H<sup>+</sup>/kg</b>
<sup>a</sup> Konzentrationen als Feuchtgewicht; Konzentrationen und Kapazitäten sind Maximalwerte <sup>b</sup> Annahme: 80% aus der Glykogenolyse und 20% von Blut Glukose <sup>c</sup> Basiert auf Forschungsarbeiten von Spriet et al. (1987, 1987) <sup>d</sup> Basiert auf der Anpassung des Blutlaktats durch das Blutvolumen (5 L) und der Korrektur für 20 kg an aktiver Muskelmasse <sup>e</sup> Basiert auf Forschungsarbeiten von Medbo et al. (1993) <sup>f</sup> Kompromittiert Pi, Aminosäuren, Proteine, Hexose- und Triose-Phosphate und Bikarbonat	

Tabelle 3: Die vorherrschenden Reaktionen der Protonenfreisetzung und -anlagerung während der Muskelkontraktion.

tionalen Beitrag zum Protonenaustausch. Diese Entscheidung basiert auf vergangenen Forschungsarbeiten und Review-Artikeln zu diesem Thema, welche zum Vorschein bringen, dass Magnesium an alle Adenylate gebunden ist und dadurch die pK-Werte auf nicht-physiologische Säure-Level erniedrigt (10). Ferner ist die Protonen-Pufferung des Pi nur sehr gering und die fraktionale Repräsentation dieser Komponente stellt eine minimale Änderung des gesamten Protonenaustausches da.

Die Daten aus Tab. 3 beziehen sich auf intensive, zur Ermüdung führende Belastungen und sind aus der Forschungsarbeit von Spriet et al. (20, 21) und Medbo et al. (15) gewonnen. Die angeführten Daten (von Medbo et al.) zur Berechnung des Gleichgewichts von Protonenfreisetzung und -anlagerung basieren auf einer 3-minütigen Rad-Ergometrie mit 120%  $VO_2\max$ . Nachdem von Medbo der glykolytische Beitrag am ATP Umsatz nicht kalkuliert wurde, wurde er, auf den Empfehlungen von Spriet (22) basierend, auf 60% festgelegt.

Fasst man alle protonen-freisetzende und protonen-anlagernde Komponenten zusammen, so verbleiben etwa 145 mmol  $H^+/kg/3min$  die von den Puffersystemen und dem extrazellulären Transport der Zelle gehandhabt werden müssen. Diese Zahl scheint, aufgrund der Tatsache, dass Forschungsarbeiten für die muskuläre Abpufferung Werte zwischen 40 und 80 mmol  $H^+/L/pH$  erhoben haben, angemessen zu sein. Nachdem diese Fähigkeit einer Adaptation durch Training unterliegt, sind auch so hohe Werte wie 80 mmol  $H^+/L/pH$ , was in etwa 59 mmol  $H^+/kg/pH$  entspricht, gerechtfertigt. Es ist schwierig solch einen Wert als konkrete Fertigkeit (Eigenschaft) auszudrücken, annäherungsweise beträgt dies jedoch, beim Abfall des Muskel pHs von 7,0 auf 6,4, etwa 35,4 mmol  $H^+/kg$ . Folglich muss der Protonen-Ausstrom aus dem Muskel etwa 110 mmol  $H^+/kg/3 min$ , oder 37 mmol  $H^+/kg/min$ , entsprechen. Dieser Wert ist die Summe aus der passiven Protonendiffusion, der Bikarbonatpufferung und dem Protonentransport ( $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ , Laktat). Leider ist die Forschungsarbeit über den Protonen-Ausstrom aus der menschlichen Muskulatur heterogener Faserzusammensetzung nicht sehr umfangreich und es ist schwierig, wenn nicht gar unmöglich, die Validität der Schätzung von 37 mmol  $H^+/kg/min$  an

Protonen-Ausstrom zu beurteilen (1, 8, 9).

Nachdem sich die freien Protonen, welche in Lösung innerhalb der Zelle verbleiben, nicht zu einer hohen Konzentration ansammeln (Bsp.: ein pH-Abfall von 7,0 auf 6,4 resultiert in einer Protonenanhäufung von 0,3  $\mu mol/L$ , oder etwa 0,22  $\mu mol/kg$ ), sind Werte zwischen 30 und 40 mmol  $H^+/kg/min$  für den Protonen-Ausstrom hoch.

Angenommen 25% des gesamten Muskellaktats sind nach 3 min intensiver Belastung, die zur Ermüdung führt, entfernt, dann wird etwa 40 mmol/kg Laktat/3 min produziert. Wenn man dann die protonen-konsumierenden Reaktionen des Metabolismus mit einberechnet (die protonen-anlagernde LDH Reaktion ignorierend), würde die netto Protonenfreisetzung durch Laktat während der 3-minütigen erschöpfenden Belastung nur 17 mmol/kg ( $40-20-3 = 17$  mmol/kg) ausmachen. Auf der Pufferkapazität der Muskulatur (35,4 mmol/ $H^+$ ) und auf dem oben eingeschätzten Protonen-Ausstrom aus dem Muskel (110 mmol  $H^+/kg/3 min$ ) basierend, beträgt der Wert der laktat-bedingten Protonenfreisetzung nur etwa 15% der Protonen (welche durch die Abpufferung und den Ausstrom erklärt werden). Deutlich gesagt, das Konzept der laktat-bedingten Azidose wird weder von der biochemischen Seite, noch durch Daten aus der muskulären Laktatproduktion, noch von der Protonen-Abpufferung und dem Protonen-Ausstrom während intensiver, ermüdender Belastung, unterstützt.

### **Zusammenfassung: Zytosolischer Protonen-Austausch**

Das Gleichgewicht zwischen protonen-freisetzenden und protonen-anlagernden Reaktion des Katabolismus in der Skelettmuskulatur muss in einer Art präsentiert werden, welche die Simultan-Aktivität aller relevanten Reaktionen zum Ausdruck bringt. Das ist für die zytosolischen Reaktionen in Abb. 11 getan worden. Diese veranschaulichende Zusammenfassung der in diesem Manuskript dargestellten Zusammenhänge muss nun auf die Kapazität und Fähigkeit der Protonen-Freisetzung und Protonen-Anlagerung, zusammengefasst in Tab. 3, angewandt werden.

Während geringer Trainingsintensitäten ist die glykolytische Flussrate niedrig, das vorherrschende Substrat des Energie-Katabolismus sind

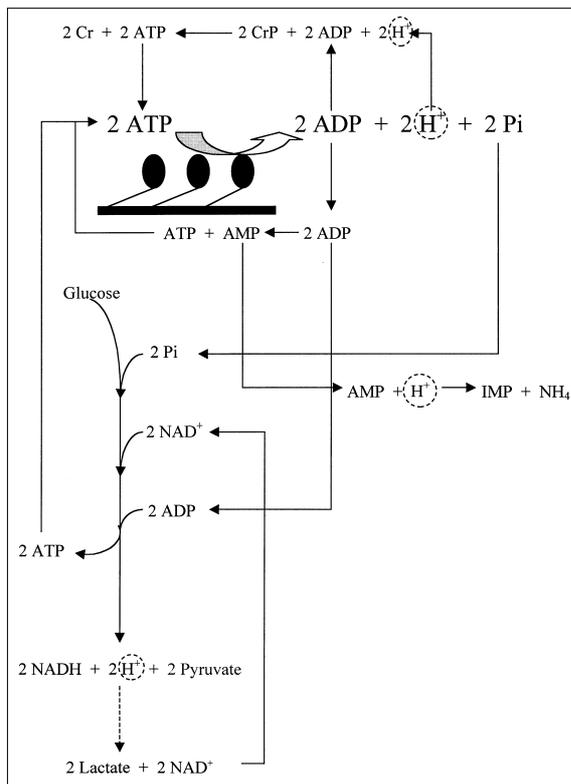


Abbildung 11: Zusammenfassung der biochemischen Ereignisse die zur metabolischen Azidose beitragen. Protonen (eingekreist) werden von der Glykolyse und der ATP Hydrolyse produziert. Wenn die ATP Umsatzrate aus der mitochondrialen Atmung dem zytosolischen ATP Bedarf nicht mehr gerecht wird, können sich ADP, Pi und AMP anhäufen. Unter diesen Umständen, und trotz der protonen-anlagernden CK und AMP Deaminase Reaktionen, trägt die Protonenfreisetzung aus der ATP Hydrolyse und aus der Glykolyse zur Entstehung der zellulären Azidose bei.

Fettsäuren, folglich werden die muskulären ATP Bedürfnisse größtenteils durch die mitochondriale Atmung gedeckt. Mit einer Steigerung der Intensität erhöht sich auch der Blutfluss und die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur. Zudem erhöht sich freies Calcium und Pi leicht und erhöht dadurch die Aktivität der Phosphorylase. Die zusätzliche Glukoseaufnahme und die zunehmende Rate der Glykogenolyse erhöhen die glykolytische Flussrate und verringern dadurch die relative Beteiligung der Oxidation von Fettsäuren an der gesamten ATP Regeneration. Mit einer zunehmenden glykolytischen Flussrate (noch mit steady-state Intensität) ist auch eine Erhöhung der Protonenfreisetzung verbunden. Jedoch werden die Protonen durch die Laktatproduktion und den Transport in die Mitochondrien, zur oxidativen Phosphorylierung, wieder „konsumiert“.

Sobald sich die Trainingsintensität weiter erhöht und die Schwelle der zytosolischen ATP Deckung durch die mitochondriale Atmung übersteigt, kommt es zu vorübergehenden ADP

Erhöhungen, was eine erhöhte Rate der CK Reaktion zur Folge hat. Zudem beginnt sich Pi anzuhäufen, wodurch ein zusätzliches Substrat für die Glykogenolyse und die Glykolyse geliefert wird, und erhöht den Substratfluss während der Glykolyse. Diese Faktoren führen aufgrund einer zunehmenden Abhängigkeit von der Glykolyse (zur Aufrechterhaltung der zellulären ATP Konzentration) zu einer raschen Erhöhung der Protonenfreisetzung. Folglich ist der Hauptgrund für eine zunehmende Protonenfreisetzung die höhere glykolytische Flussrate plus der sich erhöhenden Abhängigkeit vom glykolytischen ATP Umsatz. Die zunehmende glykolytische Durchflussrate, begleitet von der Abnahme des glykolytischen Redox ( $NAD^+/NADH$ ), führt zu einer erhöhten Rate an Laktatproduktion (19).

Die Laktatproduktion ist sowohl zur  $NAD^+$  Regeneration als auch zur Protonenkonsumierung nützlich. Dennoch hängt die Kapazität der LDH Reaktion, zur Aufrechterhaltung des zytosolischen Redox und der Verringerung der Azidose, von der maximalen Rate des Protonenausstroms aus der Zelle ab. Es existieren auch zusätzliche Protonen-Transporter ( $Na^+$  und  $HCO_3^-$ ). Somit hat die Laktatproduktion einen dritten Vorteil: Unterstützung des Protonenausstroms aus dem Muskel. Trotz dieser Vorteile ist der Laktat-Protonen-Transport nur limitiert, da, sobald sich Laktat im Zytosol anhäuft, die bioenergetischen Voraussetzungen für die LDH Reaktion ungünstiger werden und die Rate der Laktatproduktion sinkt. Während einer längeren, intensiven Belastung ist die Rate der Pyruvat- und Laktatproduktion, aufgrund einer Reduktion der glykogenolytischen und der glykolytischen Rate verringert, ein Phänomen das während der ersten 30 s einer 3-minütigen intensiven Belastung, auftritt. Die Ansammlung von Pyruvat im Zytosol der Zelle, sowie die Ansammlung von Acetyl in den Mitochondrien, reflektieren eine glykolytische Aktivität die weder in der Laktatproduktion noch in der vollständigen Oxidation von Glukose endet. Dadurch sammeln sich zusätzliche Protonen an und die Azidose verschlimmert sich.

### Anwendung der Biochemie der Azidose auf die Leistungsphysiologie

Im Klartext: es gibt keinen biochemischen Beweis dafür, dass die Laktatproduktion Proto-

nen freisetzt und somit eine Azidose verursacht. Es gibt ebenfalls keinen Beweis dafür, dass die Laktatproduktion proportional zur Anzahl der innerhalb der Skelettmuskulatur freigesetzten Protonen zunimmt. Folglich sollte als Begründung der Azidose gelehrt werden, dass eben diese ein Resultat aus nicht-steady state Intensitäten ist. Solche Zustände resultieren in weiteren Steigerungen der glykolytischen Rate und in einer erhöhten Abhängigkeit vom zytosolischen ATP Umsatz aufgrund einer Unstimmigkeit zwischen ATP Bedarf (Muskelkontraktion) und der ATP Bereitstellung aus der mitochondrialen Atmung.

Diese zellulären Verhältnisse haben große Auswirkungen auf unser Verständnis von Leistungsphysiologie. Beispielsweise: Laktatproduktion verringert – nicht verschlimmert – eine Azidose. Eine größere Kapazität Laktat zu produzieren und aus der Zelle entfernen zu können, würde den Beginn einer Azidose verzögern. Das bedeutet, dass während intensiver Belastungen eine hohe Laktatproduktion für den Athleten vorteilhaft ist, speziell dann, wenn dies mit einer hohen Kapazität von Laktat- und Protonentransport aus der Zelle begleitet wird. Es ist bekannt, dass sich diese Kapazitäten/Fähigkeiten sowohl mit Ausdauer- als auch mit Kraft-/Sprinttraining erhöhen (9).

Laktat ist dennoch ein guter indirekter Marker für eine Veränderung des zellulären Metabolismus, welche zur Azidose und einem nicht-steady state Zellmilieu führt. Jedoch verursacht die Laktatproduktion keine Azidose.

Ein weitere Gesichtspunkt dieser Betrachtungsweise der Biochemie der metabolischen Azidose bezieht sich auf die Rekrutierung von FT-Muskelfasern. Sobald sich die Trainingsintensität erhöht, werden Muskelfasern des Typs IIa und IIb zunehmend rekrutiert. Nachdem diese Muskelfaser-Typen eine geringere mitochondriale Dichte als Typ I Fasern aufweisen, sind sie zu einem höheren Grad auf die Glykolyse und den zytosolischen ATP Umsatz angewiesen. Nachdem diese beiden Eigenschaften die Nettorate der Protonenfreisetzung aus dem Metabolismus erhöhen, erfolgt während einer Trainingsintensität, welche mit einer erhöhten Rekrutierung der Typ II Fasern verbunden ist, eine beträchtliche Protonenproduktion. Somit tragen Typ II Fasern zur Azidose bei; nicht weil sie mehr Laktat pro-

duzieren, sondern weil weniger Mitochondrien zur Unterstützung der ATP Regeneration und zur Protonenaufnahme zur Verfügung stehen. Die Biochemie der Azidose hat auch klinische Auswirkungen. Offensichtlich verschlimmert der Versuch, einer Azidose durch die Hemmung der Laktatproduktion entgegenzuwirken, die Situation und beugt keinesfalls einer Azidose vor. Der beste Ansatz zur Vorbeugung oder zur Verzögerung einer Azidose ist, die Abhängigkeit von der Glykolyse zu verringern, den Anteil des ATP Umsatzes aus der mitochondrialen Respiration zu erhöhen und die Kapazitäten der Protonenpufferung und des Laktat-Protonentransports aus der Zelle zu erhöhen. Die ersten Strategien sind typisch für Ausdauertraining, letztere Strategie steht für Krafttraining. Unter klinischen Strategien verstehen wir allerdings die Erhöhung der Lipid Oxidation durch die Erhöhung freier Fettsäuren im Blut, oder die Stimulation der mitochondrialen Funktion.

Institutionen:

<sup>1</sup> Exercise Science Program, University of New Mexico, Albuquerque, NM 87059, USA

<sup>2</sup> Institute for Sport Science and Medicine, TOSH, Salt Lake City, UT 84107, USA  
Department of Exercise and Sport Science, University of Utah, UT 84112, USA

### **Address of correspondence**

*Markus Amann, Ph.D. Kandidat*

*Institute for Sport Science and Medicine, TOSH  
5848 South Fashion Blvd. (300 East)*

*Murray, Utah 84107, USA*

*E-mail: markus.amann@ihc.com*

*Telefon: 001-801-699-6234*

### **Literatur**

1. Brooks GA. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000, 32, 790 – 799.
2. Busa WB, Nucitelli R. Metabolic regulation via intracellular pH. *American Journal of Physiology* 1984, 246, R409 – R438.
3. Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: Where do they come from; where do they go? *Journal of Molecular and Cell Cardiology* 1991, 23, 1077 – 1086.
4. Gevers W. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *Journal of Molecular and Cell Cardiology* 1977, 9, 867 – 874.
5. Gevers W. Generation of protons by metabolic processes other than glycolysis in muscle cells; a critical view [letter to the editor]. *Journal of Molecular and Cell Cardiology* 1979, 11, 328.

6. Hagberg H. Intracellular pH during ischemia in skeletal muscle: relationship to membrane potential, extracellular pH, tissue lactic acid and ATP. *Pflugers Archives* 1985, 404, 342 – 347.
7. Hochachka PW, Mommsen TP. Protons and anaerobiosis. *Science*, 1983, 219, 1391 – 1397.
8. Juel C. Lactate/proton co-transport in skeletal muscle: regulation and importance for pH homeostasis. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1996, 156, 369 – 374.
9. Juel C. Muscle pH regulation: role of training. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1998, 162, 359 – 66.
10. Karlsson J. Lactate and Phosphagen concentrations in working muscle of man. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum*, 1971, 358, 1 – 72.
11. Katz A, Sahlin K. Regulation of lactic acid production during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1988, 65, 509 – 18.
12. Kent-Braun JA, Miller RG, Weiner MW. Phases of metabolism during progressive exercise to fatigue in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 75, 573 – 80.
13. Lehninger AB, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry* (second edition). New York, NY: Worth Publishers. 1993
14. Lindinger MI, Heigenhauser GJ. The roles of ion fluxes in skeletal muscle fatigue. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1991, 69, 246 – 253.
15. Medbo JJ, Tabata I. Anaerobic energy release in working muscle during 30 s to 3 min of exhausting bicycling. *Journal of Applied Physiology* 1993, 75, 1654 – 1660.
16. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry* (third edition). New York, NY: Worth Publishers. 2000
17. Noakes TD. Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997, 29, 571 – 590.
18. Sahlin K. Intracellular pH and energy metabolism in skeletal muscle of man. *Acta Physiologica Scandinavica* 1978, 455, S7 – 50.
19. Sahlin K, Katz A, Hendriksson J. Redox state and lactate accumulation in human skeletal muscle during dynamic exercise. *Biochemical Journal* 1987, 245, 551 – 556.
20. Spriet LL, Sunderland K, Bergstrom M, Hultman E. Anaerobic energy release in skeletal muscle during electrical stimulation in men. *Journal of Applied Physiology* 1987, 62, 611 – 615.
21. Spriet LL, Sunderland K, Bergstrom M, Hultman E. Skeletal muscle glycogenolysis, glycolysis, and pH during electrical stimulation in men. *Journal of Applied Physiology* 1987, 62, 616 – 621
22. Spriet LL. Anaerobic metabolism in human skeletal muscle during short-term, intense activity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1990, 70, 157 – 165.
23. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1983, 61, 1444 – 1461.
24. Stringer W, Wasserman K, Casaburi R, Porszasz J, Maehara K, French W. Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *Journal of Applied Physiology* 1994, 76, 1462 – 1467.
25. Stryer L. *Biochemistry* (third edition). New York, NY: W. H. Freeman. 1988
26. Vaghy PL. Role of mitochondrial oxidative phosphorylation in the maintenance of intracellular pH. *Journal of Molecular and Cell Cardiology*, 1979, 11, 933 – 940.
27. Wilkie DR. Generation of protons by metabolic processes other than glycolysis in muscle cells: a critical view. *Journal of Molecular and Cell Cardiology* 1979, 11, 325 – 330.
28. Zilva JF. The origin of the acidosis in hyperlactataemia. *Annals of Clinical Biochemistry* 1978, 15, 40 – 43.

**Seractil forte 400 mg-Filmtabletten**

**Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** Eine Filmtablette enthält 400 mg Dexibuprofen. **Anwendungsgebiete:** Akute und chronische Arthritis, wie chronische Polyarthritiden (rheumatoide Arthritis) und andere; Arthrosen; entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie Morbus Bechterew, Weichteilrheumatismus; zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen, schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen, wie nach Verletzungen oder Operationen. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen bzw. Ibuprofen oder gegen einen anderen der Bestandteile. - hämorrhagische Diathese. - bestehende Magen-Darm-Ulzera. **Hilfsstoffe:** Methylhydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose-Calcium, Talk, Titandioxid (E171), Triacetin, Polyethylenglycol. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Gebro Pharma GmbH, Fieberbrunn. Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Gewöhnungseffekte und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Austria-Codex-Fachinformation.**