

Patrick Wahl^{1,2,3}, Wilhelm Bloch^{2,3}, Joachim Mester^{1,3}

¹ Institut für Trainingswissenschaft und Sportinformatik,

² Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin,

³ Das Deutsche Forschungszentrum für Leistungssport, Deutsche Sporthochschule Köln

Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unter- schätztes Molekül

Zusammenfassung

Laktat diente und dient noch heute als diagnostischer Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit. Seit seiner ersten Entdeckung Anfang des 19. Jahrhunderts beschäftigt dieser Parameter Physiologen, Biochemiker, Diagnostiker und Trainer. Damals wurde Milchsäure als Stoffwechselendprodukt, als Hauptfaktor der muskulären Ermüdung und als Schlüsselfaktor von Azidose-bedingten Gewebsschäden (Zerstörung von Mitochondrien) gesehen. Die Akkumulation von Milchsäure im Blut während körperlicher Belastung wurde auf eine unzureichende Sauerstoffversorgung der aktiven Muskulatur (Umschaltung auf anaerob-laktaziden Stoffwechsel) zurückgeführt. Diese Ansichten haben sich in den letzten Jahren, u.a. aufgrund besserer Untersuchungsmethoden, grundlegend verändert. Laktat wird heute als wichtiger Stoffwechselmetabolit gesehen, der zwischen unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen mittels Transportproteinen hin und her transportiert und dort der oxidativen Energiebereitstellung zugeführt wird. Laktat hat steuernde und regulierende Funktion bei Anpassungsprozessen und agiert als «Pseudo-Hormon» («Lactormon»). Auch sein Beitrag zur muskulären Ermüdung wird stark hinterfragt. Der folgende Artikel stellt den aktuellen Stand der Forschung und die neuen Sichtweisen über Laktat vor.

Abstract

Blood lactate monitoring was and is widely used to evaluate training status and to set training intensity. Since its first documentation in the early 19th century, the role of lactic acid has fascinated physiologists, biochemists, and coaches. Initial interpretation was that lactic acid appeared as a dead-end waste product and was responsible in some way for exhaustion and acidosis-dependent tissue damage (destruction of mitochondria). It was thought that the formation of lactic acid was due to an O₂ limitation in skeletal muscle. Recent evidence and new lines of investigation, now place lactate as an important metabolite capable of moving between cells, tissues and organs via lactate transporters, where it may be oxidised as a fuel. Lactate acts as a metabolic signal to specific tissues, becoming a pseudo-hormone ("lactormone"). Also the importance of lactate in muscle fatigue is now under scrutiny. This article reviews the current state of the art about lactate.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 57 (3), 100–107, 2009

1. Laktat in der Sportwissenschaft

Laktat diente und dient noch heute als diagnostischer Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit. Seit seiner ersten Entdeckung Anfang des 19. Jahrhunderts beschäftigt die Milchsäure Physiologen, Biochemiker, Diagnostiker und Trainer. Damals wurde Milchsäure als Stoffwechselendprodukt, als Hauptfaktor der muskulären Ermüdung und als Schlüsselfaktor von Azidose-bedingten Gewebsschäden (Zerstörung von Mitochondrien) gesehen. Die Akkumulation von Milchsäure im Blut während körperlicher Belastung wurde auf eine unzureichende Sauerstoffversorgung der aktiven Muskulatur (Umschaltung auf anaerob-laktaziden Stoffwechsel) zurückgeführt. Im Gegensatz zum englischen Sprachraum, wo zwischen «lactic acid» und «lactate» unterschieden wird, werden im deutschen Sprachgebrauch Milchsäure und Laktat meist synonym verwendet. Unter physiologischen Bedingungen dissoziiert jedoch die Milchsäure zu 99% zu Laktat- und H⁺-Ionen [12].

Diese Ansichten haben sich in den letzten Jahren, u.a. aufgrund besserer Untersuchungsmethoden, grundlegend verändert. Laktat wird dann gebildet, wenn die Pyruvatproduktion den Bedarf übersteigt und ist nicht zwangsläufig das Resultat anaerober Bedin-

gungen. Wichtige Hinweise darauf wurden bereits vor mehr als 10 Jahren geliefert [40]. Hinzu kommt, dass die ATP-Produktion via Glykolyse innerhalb von Sekunden an den bestehenden Energiebedarf angepasst werden kann [40] und die Leistungsfähigkeit (ATP mmol*kg⁻¹*s⁻¹) dieses Systems ~2-mal so hoch ist wie die der oxidativen Energiebereitstellung [40].

Laktat wird heute als wichtiger Stoffwechselmetabolit gesehen, der zwischen unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen mittels Transportproteinen hin und her transportiert und dort der oxidativen Energiebereitstellung zugeführt wird. Transportprozesse spielen sowohl bei der Verteilung dieses wichtigen Stoffwechselmetaboliten als auch bei der pH-Regulation eine wichtige Rolle. Zusätzlich wird Laktat eine steuernde und regulierende Signalfunktion bei Gewebeanpassungen zugewiesen. Arbeitsgruppen sprechen bereits von einem «lactormone» [29, 34].

Obwohl Laktat standardmässig in der Leistungsdiagnostik eingesetzt wird, sind einige dieser neuen Erkenntnisse sowohl auf Lehrbuchebeine als auch in der Trainingspraxis noch unzureichend verbreitet. Oft wird Laktat als einziger Parameter zu diagnostischen Zwecken der Ausdauerleistungsfähigkeit und zur Trainingssteuerung eingesetzt. Anhand der Laktatleistungskurve werden Verbes-

serungen/Verschlechterungen (Rechts- bzw. Links-Verschiebung der Kurve) diagnostiziert und fälschlicherweise «Laktatschwellen» (z.B. 4 mmol) festgelegt. Wenn überhaupt, müssten solche Schwellen als Leistung definiert werden und nicht als Laktatkonzentrationen oder Herzfrequenzen. Doch gerade im Hochleistungssport ist diese recht verkürzte Diagnostik nicht ausreichend, besonders wenn man die vielen möglichen endogenen Einflussfaktoren auf die Blutlaktatkonzentration betrachtet (Abb. 1; Ernährung und weitere Faktoren nicht mit einberechnet). Es kann als fast unmöglich angesehen werden, die im Spitzenbereich nur noch minimal auftretenden Verbesserungspotenziale mit nur einem Parameter zu diagnostizieren und Trainingsempfehlungen nur an diesem einen Parameter festzumachen. Die Verteilung von Laktat zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten/Geweben (u.a. Blut) wird von vielen unterschiedlichen Faktoren/Mechanismen kontrolliert (Abb. 1):

1. Maximale Laktatproduktionsraten. In glykolytischen Fasern liegt diese bei $\sim 0,5$ bis $0,9 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, in oxidativen Muskelfasern bei $0,25 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [1, 30, 63]. Nimmt man die maximale Laktat-Akkumulationsrate im Blut ($0,05$ - $0,09 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) [42, 68] als Indikator für die Transportkapazität der Muskelmembran, ist leicht zu erkennen, dass die Produktionsrate die Efflux-Kapazität übersteigt.
2. Laktat-Dehydrogenase-Verteilung (LDH). Das Enzym katalysiert die Bildung von Laktat. Insgesamt sind 5 Isoformen mit unterschiedlichen Laktat-Affinitäten bekannt. Die H-Isoform (Herz-Isoform) katalysiert die Umwandlung von Laktat zu Pyruvat, die M-Isoform (Muskel-Isoform) hat eine höhere Affinität für die Pyruvat- zu Laktat-Reaktion [22]. Glykolytische Fasern haben die höchste totale LDH-Aktivität und einen grossen Anteil der M-Isoform. Oxidative Fasern hingegen haben eine niedrige totale LDH-Aktivität und einen hohen Anteil der H-Isoform [2, 4, 50, 53, 65, 70]. Durch diese Isoenzym-Verteilung wird ein Laktatfluss von glykolytischen zu oxidativen Fasern begünstigt [70].
3. Metabolische Kapazität (Laktat-Elimination). Oxidative Fasern wechseln von einer netto Laktatabgabe zur netto Laktataufnahme schon bei niedrigen Laktatkonzentrationen (1 - $2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$); glykolytische Fasern hingegen erst bei 3 - $4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Ist Laktat im Blut vorhanden, wird es im Herzmuskel in hohem Masse der oxidativen Energiebereitstellung zugeführt [28, 59]. Diese unterschiedlichen metabolischen Kapazitäten der einzelnen Gewebe beeinflussen damit die Laktat-Aufnahme und -Elimination und damit auch die Blutlaktatkonzentration.
4. Blutfluss. Durch unterschiedliche Blutflussgeschwindigkeiten kann der Laktataustausch zwischen unterschiedlichen Geweben beeinflusst werden. Durch eine höhere Blutflussgeschwindigkeit kann ein grösserer Konzentrationsgradient zwischen den einzelnen Kompartimenten aufrechterhalten werden, was den Austausch von Laktat begünstigt [40].
5. pH. Der pH-Gradient zwischen den einzelnen Kompartimenten beeinflusst den Laktattransport über Monocarboxylattransporter (MCT; Kapitel 5) [40].
6. Laktattransport. Die Kapazität des Laktattransports wird durch die Transporter-Affinität (Transportkinetik) K_m , die maximale Transportgeschwindigkeit V_{max} und die Transporterdichte bestimmt. Die Existenz von Konzentrationsgradienten zwischen unterschiedlichen Kompartimenten zeigt, dass die Transportkapazität das Ausmass der Laktat-Akkumulation, die Verteilung während intensiver Belastung und die Dynamik des Laktats während der Erholung beeinflusst [40]. Eine genauere Beschreibung folgt in Kapitel 5.

Es sollte immer berücksichtigt werden, dass obwohl eine erhöhte Blutlaktatkonzentration u.a. das Resultat einer gesteigerten Glykolyse ist, die Laktatkonzentration ein Gleichgewicht zwischen Produktion und Elimination darstellt. Ein gesteigerter muskulärer Laktatturnover kann auch schon bei niedrigen Intensitäten auftreten, bevor sich dies in gesteigerten Blutlaktat-Konzentrationen widerspiegelt. Schon vor mehr als 15 Jahren wurde gezeigt, dass die

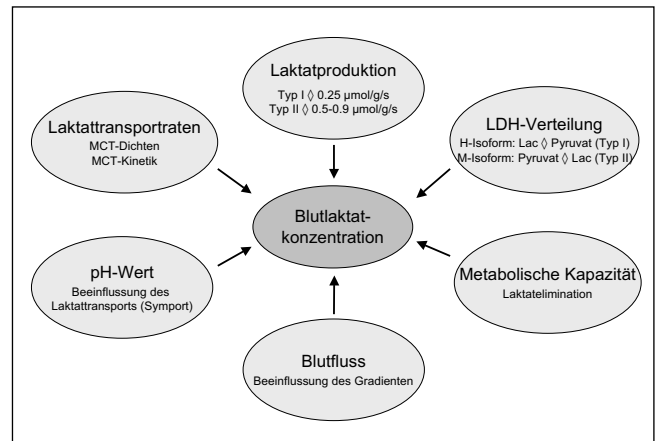


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Blutlaktatkonzentration. MCT: Monocarboxylattransporter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; H-Isoform: Herz-Isoform; M-Isoform: Skelettmuskel-Isoform; Lac: Laktat.

niedrigeren Blutlaktatkonzentrationen von Trainierten vor allem durch eine bessere Verwertung des Blutlaktats und nicht durch eine geringere Produktion bedingt sind [12, 52]. Eine erhöhte Blutlaktatkonzentration erhöht automatisch auch die Laktataufnahme und Verstoffwechslung bzw. Glukoneogenese inaktiver Muskeln. Unterschiedliche Transport-Kapazitäten über MCTs beeinflussen ebenfalls die Laktataufnahme bzw. -abgabe.

2. Laktat ein Signalmolekül

Während sportlicher Belastung kommt es zu chemischen Veränderungen in Zellen, Geweben und Organen, die zu Änderungen in der intrazellulären Signaltransduktion und zu Transkriptionsaktivierung führen (metabolische Signale). Dies können Veränderungen im ATP/AMP-Verhältnis sein, Veränderungen des Sauerstoffpartialdrucks (Hypoxie) oder auch Veränderungen der Laktatkonzentration. Immer mehr Studien zeigen, dass Laktat auch eine steuernde und regulierende Funktion als metabolisches Signal hat und als «Pseudo-Hormon» agiert (Lactormon) [29, 34].

Via Laktat kann z.B. der zelluläre Redox-Status via Austausch/Umwandlung in Pyruvat und via Effekte auf das NAD^+/NADH -Verhältnisses reguliert werden. Die Laktatproduktion in einem Zellkompartiment und sein Abbau in einem anderen beeinflusst somit auch den Redox-Status entfernter Gewebe und stellt einen wichtigen Signalmechanismus dar [61].

Weitere Hinweise, dass Laktat mehr als nur ein Stoffwechselmetabolit ist, kommen aus den Bereichen der Wundheilung und Gefässneubildung [6, 21, 38, 39, 72]. Angiogene Prozesse können u.a. durch Hypoxie und hypoxia-induced factor (HIF-1)-abhängige Wachstumsfaktoren stimuliert und reguliert werden [23, 46, 64]. Anhaltende Perioden schwerer Hypoxie können jedoch auch die Gefässneubildung durch Inhibition der Kollagensynthese beeinträchtigen [36, 39]. Interessanterweise haben geringe Erhöhungen der Laktatkonzentration in Geweben dieselben Effekte wie Hypoxie unter aeroben Bedingungen. Laktat stabilisiert HIF-1 [48, 49] und erhöht die vascular endothelial growth factor (VEGF)-Konzentration in kultivierten Endothelzellen und die VEGF-Sekretion von Makrophagen [21]. Eine Laktatakkumulation vermittelt somit den Eindruck eines metabolischen Bedarfs für Angiogenese, auch unter pH-neutralen und ausreichend oxygenierten Bedingungen (Pseudo-Hypoxie). Laktat stimuliert die Migration von Endothelzellen [6] und induziert die Freisetzung sog. Matrixmetalloproteinasen [6, 57], beides wichtige Voraussetzungen für eine Blutgefässneubildung. Doch im Gegensatz zur schweren Hypoxie, bei der die Kollagensynthese unterdrückt wird [62], kommt es durch Laktat zu einem Anstieg der Kollagen-Synthese, die für die Blutgefässneubildung essenziell ist, um dem Druck des Blutflusses widerstehen zu können [39]. Green und Goldberg [31] konnten zeigen, dass Laktat die Kollagensynthese bei Fibroblasten um das 2-Fache er-

höht. Fibroblasten sind Zellen, die eine wichtige Funktion bei der Bildung der Interzellularsubstanz besitzen.

Laktat und Hypoxie stimulieren somit beide die Angiogenese (Gefäßneubildung aus bestehenden Gefäßen). Doch auch die Vasculogenese (Gefäßneubildung aus Stammzellen) wird durch Laktat initiiert, indem es die Zielfindung zirkulierender Stammzellen beeinflusst [56]. Ausserdem beschleunigt es die Zelldifferenzierung von Stammzellen durch autokrine Aktivierung über HIF-1, VEGF und SDF-1 [56]. Neuste Untersuchungen zeigen, dass Laktat die Genexpression mesenchymaler Stammzellen verändert. Gene, die an der Wundheilung beteiligt sind, werden hochreguliert, während Gene, die bei der Apoptose, also an dem Untergang von Zellen, beteiligt sind, herunterreguliert werden [74].

Auch Anpassungen im Bereich der Energiebereitstellung werden durch Laktat reguliert. Laktat erhöht sowohl die MCT1-Expression als auch die mitochondriale Biogenese in L6-Myozyten, u.a. durch die Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS) und ROS-reaktive Transkriptionsfaktoren. Laktat verbessert somit indirekt die Verteilung von Energieträgern und die oxidative Energiebereitstellung [18, 35].

Neben der Wirkung als Signalmolekül für längerfristige strukturelle und stoffwechselbezogene Anpassungsprozesse hat Laktat auch akut regulierende Funktionen. Laktat-Produktion und -Abbau ermöglichen, dass der Körper sich für eine gewisse Zeit an Belastungen anpassen kann [18]. Milchsäure (es wird nicht klar, ob Laktat oder H⁺ gemeint ist) erhöht die Sensitivität säureempfindlicher Ion-Kanäle an Nerven und reguliert damit wahrscheinlich die Schmerzempfindung. Laktat reguliert die Sympathikusregulation und die neuronale Signaltransduktion [61]. Zusätzlich zur anaeroben Energiebereitstellung verbessert die Laktatproduktion auch die aerobe Energiebereitstellung über Vasodilatation, Reduzierung der O₂-Affinität des Blutes (Bohrereffekt) und Erhöhung der Muskeldurchblutung [51]. Die Laktatproduktion ist somit mehr als nur eine Reaktion auf Belastung, sondern sie ist Teil eines Mechanismus, der die Energiebereitstellung und Anpassungen reguliert.

3. Laktat und muskuläre Ermüdung

Muskuläre Ermüdung, definiert als das Unvermögen, eine erforderliche oder erwartete Leistung aufrechtzuerhalten, ist bekanntlich ein komplexes multifaktorielles Phänomen/Problem. Doch für viele Athleten, Trainer und z.T. Wissenschaftler sind muskuläre Ermüdung und die Akkumulation von Laktat immer noch mehr oder weniger synonym. Die klassische Theorie der belastungsinduzierten Ermüdung durch unzureichende Sauerstoffversorgung (und damit Laktatbildung) kann nicht aufrechterhalten werden. Die weitverbreitete Meinung, dass Milchsäure muskuläre Ermüdung erzeugt, wird in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion stark in Frage gestellt. Pedersen et al. [60] konnten zeigen, dass Laktat einen positiven Effekt auf die Leistung eines ermüdeten Muskels hat. Laktat beeinflusst dabei positiv die Aktivität von Cl⁻-Kanälen, die essentiell zur Aufrechterhaltung der Aktionspotentiale für die Muskelkontraktion sind [60]. Die bisher als negativ erachtete Azidose reduziert die Cl-Permeabilität und vermindert damit die Reizschwelle für ein Aktionspotenzial [60]. Zusätzlich kann Laktat als schwache Base Protonen puffern.

Ein wichtiger Faktor der muskulären Ermüdung scheint hingegen die Akkumulation von extrazellulärem K⁺ zu sein. Die Akkumulation führt zu einer uneffektiveren Ca²⁺-Freisetzung durch Aktionspotentiale. Eine muskuläre Ermüdung, erzeugt durch eine erhöhte K⁺-Konzentration am isolierten Skelettmuskel von Ratten, konnte allerdings durch Inkubation mit Laktat nahezu aufgehoben werden [58]. Diese Ergebnisse wurden allerdings unter in vitro Bedingungen produziert und spiegeln nicht die physiologische Situation wieder. Jedoch gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass auch in vivo eine Erhöhung der extrazellulären Laktatkonzentration positive Effekte auf das Membranpotenzial hat [44].

Neueste Untersuchungen konnten anhand von Tiermodellen und Humanexperimenten zeigen, dass lang andauernde oder intensive Belastungen eine Phosphorylierung des Ryanodine-Rezeptors

(Ca²⁺-Kanal im sarkoplasmatischen Retikulum) zur Folge hat. Diese Phosphorylierung destabilisiert den geschlossenen Zustand des Kanals, was zu einem leckenden Kanal führt und somit die Muskulatur nicht mehr optimal erregbar ist. Mögliche Folgen sind muskuläre Dysfunktionen und Ermüdung [7, 8]. Neben Störungen des Ionenhaushalts und damit der Erregbarkeit der Muskulatur, wird auch der Anhäufung von freiem Phosphat (produziert während der Kontraktion) eine negative Rolle bei der muskulären Ermüdung zugeschrieben [73].

Unter physiologischen Bedingungen dissoziiert Milchsäure – wie bereits erwähnt – zu 99% zu Laktat- und H⁺-Ionen [26]. Viele Wissenschaftler haben daher die H⁺-Freisetzung als Grund für die muskuläre Ermüdung gesehen. Viele Hinweise deuteten jedoch darauf hin, dass eine gesteigerte H⁺-Ionen-Konzentration die Muskelfunktion durch 1. Verminderung der Querbrückenbindung, 2. Verminderung der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit, 3. Störung der myofibrillären ATPase, 4. Hemmung der Glykolyse-rate und 5. Reduzierung der Ca²⁺-Rückaufnahme hemmt [26]. In der aktuellen Literatur wird die Bedeutung der Azidose für die muskuläre Ermüdung generell überdacht. Die oben beschriebenen negativen Effekte sind nicht mehr nachzuweisen, wenn die Experimente bei physiologischen Temperaturen durchgeführt werden [20, 26]. Ebenso wurde berichtet, dass die metabolische Azidose nicht die Glykolyse rate hemmt [5]. Muskuläre Ermüdung ist somit ein multifaktorielles Phänomen und lässt sich nicht einem einzigen Faktor zuschreiben. Dabei scheinen vornehmlich Veränderungen in der Muskelzelle selbst und weniger zentralnervöse Faktoren eine Rolle zu spielen. Dazu zählen u.a. Störungen der Ca²⁺-Kanäle, Limitierung der Transportleistung der Na⁺/K⁺-Pumpen (Störung der Ionengradienten für AP) und die Anhäufung von freiem Phosphat. Weitere Studien und verbesserte Untersuchungsmethoden sind sicher notwendig, um die genauen Mechanismen und die einzelnen Faktoren der Muskelermüdung mit ihren Gewichtungen aufzuklären.

4. Laktat als Treibstoff

Lange galt Laktat als Stoffwechsellendprodukt. Auch heute wird diese Meinung vielfach noch vertreten. Seit ca. 10 Jahren vorliegende und auch neuere Studien zeigen hingegen, dass Laktat ein wichtiger Energieträger ist und der oxidativen Energiebereitstellung zugeführt wird [13, 17, 25, 28]. Dabei kann Laktat entweder am Bildungsort (Zelle) selbst, in benachbarten Zellen, oder in distalen Zellen (Gewebe) verstoffwechselt werden [16]. Es ist anerkannt, dass Laktat-Shuttle-Mechanismen bedeutend sind für die Verteilung eines wichtigen Energiesubstrats und des Hauptvorläufers für die Glukoneogenese (*Abb. 2*) [14, 17, 18, 19]. Dabei wird zwischen einem «Zell-Zell-Laktat-Shuttle» und einem «intrazellulären Laktat-Shuttle» unterschieden [15, 16]. Beispiele für den «Zell-Zell-Shuttle» sind der Austausch von Laktat zwischen glykolytischen und oxidativen Fasern innerhalb der aktiven Muskulatur (ohne den Umweg über das Blut) oder der Austausch zwischen der aktiven Muskulatur und dem Herzen über das Blut. Die Laktataufnahme durch Mitochondrien und der Pyruvat-Laktat-Austausch in Peroxisomen sind Beispiele für den intrazellulären Shuttle. So gibt es Anzeichen für einen Laktat-Oxidationskomplex (ein Zusammenschluss von MCT, CD147, LDH und Cytochrom-Oxidase) innerhalb der inneren Mitochondrienmembran [15, 16, 27]. Die Existenz eines Zell-Zell- und evtl. intrazellulären Laktat-Shuttles unterstreicht die Vorstellung, dass glykolytische und oxidative Energiebereitstellungswege miteinander verbunden sind. Laktat, das Produkt eines Weges, ist Substrat für den anderen. Die Oxidation von Laktat durch Mitochondrien bzw. die Glukoneogenese sind zudem Grundvoraussetzung für den Laktat-Shuttle-Mechanismus, da der Laktattransport nur über Konzentrationsgradienten funktioniert, der durch beide genannten Prozesse aufrechterhalten wird [16, 27].

Hinweise für die Funktion als Energieträger gab es schon früher wie z.B. die belastungsabhängige Laktatelimination während der aktiven Erholung. Durch neuere und verbesserte Untersuchungs-

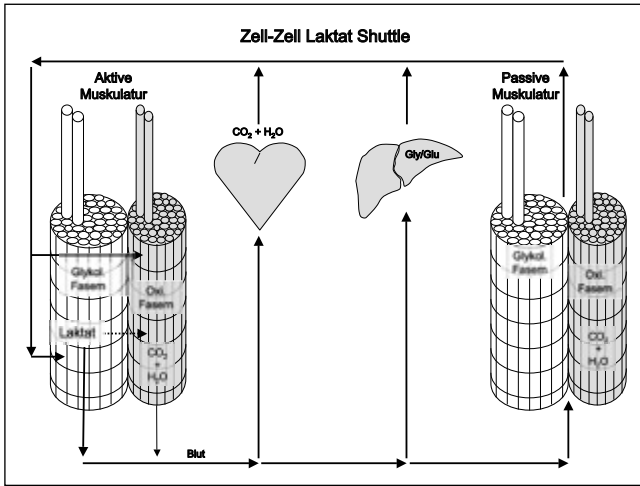


Abbildung 2: Laktat kann entweder am Bildungsort (Zelle) selbst, in benachbarten Zellen, oder in distalen Zellen (Gewebe) verstoffwechselt werden. Die Existenz eines Zell-Zell- und evtl. intrazellulären Laktat-Shuttles unterstreicht die Vorstellung, dass glykolytische (Glykol.) und oxidative (Oxi.) Energiebereitstellungswege miteinander verbunden sind. Die Pfeile symbolisieren den Weg des Laktats zwischen Geweben über die Blutbahn (durchgezogene Linien) bzw. zwischen den Muskelfaser (gestrichelte Linien).

methoden konnten diese Beobachtungen gestärkt und erweitert werden. So ist die Muskulatur nicht nur Hauptproduktionsort für Laktat, sondern auch Haupteliminationsort. Dabei unterscheiden sich die unterschiedlichen Muskelfasertypen in ihrer Laktataufnahme. Tierexperimente zeigen, dass oxidative Fasern von einer netto Laktatabgabe zu einer netto Laktataufnahme schon bereits bei einer Laktatkonzentration von $\sim 2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ shiften. Glykolytische Fasern hingegen zeigen diesen Shift erst bei $\sim 4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Diesen beiden Angaben stehen nicht in Beziehung zu den sog. aeroben (Anmerkung der Redaktion: eine solche gibt es nicht) und anaeroben Schwellen. Unter Belastung (Stimulation mit 1.25 Hz) werden ca. 83% des gebildeten Laktats der oxidativen Energiebereitstellung zugeführt [28, 45, 59].

Die Bedeutung von Laktat als Kohlenhydratquelle wird dadurch unterstrichen, dass während niedrig-intensiven Belastungen der Laktatflux und die Laktatoxidation den Glukoseflux und die Glukoseoxidation sogar übersteigen kann [14]. Es wurde gezeigt, dass bei einer Belastungsintensität von $\sim 55\% \text{ VO}_2\text{max}$ die Laktatoxidation stark ansteigt, unter gleichzeitiger Reduktion der Glukoseoxidation [54, 55]. Laktat konkurriert damit erfolgreich mit Glukose als Kohlenhydratquelle, die für andere Gewebe gespart und verwendet werden kann. Sobald die Blutlaktatkonzentration ansteigt, wird Laktat das bevorzugte Substrat für die Energiegewinnung im Herzen. Dabei wird 60% des Energiebedarfs über Laktat gedeckt [24, 69]. Weitere Studien unterstreichen ebenfalls die Rolle des Laktats als das wichtigste Substrat für die Glukoneogenese [16]. Das scheint sogar für den Stoffwechsel des Gehirns zu gelten. Astrocyten können Laktat für die oxidative Energiebereitstellung verwenden, ebenfalls unter Reduktion der Glukoseoxidation. Laktat ist somit auch in diesem zentralen Organ wichtiger Energieträger [47, 67].

5. Laktattransport

Während vieler Jahre bestand die Auffassung, dass Laktat das zelluläre Kompartiment (z.B. Muskel) ausschliesslich durch einfache Diffusion verlässt (z.B. in den Blutkreislauf). Eine gesteigerte (Blut-)Laktatkonzentration wurde häufig nur als Konsequenz einer gesteigerten Glykolyserate gesehen. Doch bereits 1958 wies Huckabee [37] darauf hin, dass u.a. nur eine Veränderung des Pyruvat/Laktat-Quotienten auf eine anaerobe Energiebereitstellung schliessen lässt. Neben der Produktion/Elimination spielen jedoch

auch Transportprozesse eine wichtige Rolle bei der Verteilung von Laktat. Muskel-Laktat-Konzentrationen (und damit auch Blutlaktat-Konzentrationen) werden nicht nur durch die Glykolyserate, sondern auch durch die Effizienz des sarcolemmalen Laktattransports mittels Monocarboxylat-Transporter (MCT) reguliert. Ein Prozess der von der MCT-Menge abhängt [9].

1994 wurde der erste MCT geklont und sequenziert. Mittlerweile sind 14 Isoformen des MCT mit ihren spezifischen Eigenschaften und Verteilungen bekannt. Sie kommen in nahezu jedem Gewebe/Organ des Körpers vor [32, 33]. Die Unterschiede eines Transporters im Vergleich zur Diffusion sind 1. höhere Transportgeschwindigkeit mittels MCT als durch Diffusion und 2. Gewebs-/Kompartimentsunterschiede (MCT-Dichten bzw. Kinetiken der Isoformen), was zu Unterschieden in der Aufnahme/Abgaberate führen kann. So weisen MCTs folgende Eigenschaften auf: 1. Inhibitor-sensitiv, 2. stereoselektiv, 3. Sättigungs-Kinetik und 4. Elektroneutralität (Abb. 3) [32, 33, 40]. Diese Unterschiede dürften zum einen die Blutlaktatkonzentration als auch die Leistungsfähigkeit beeinflussen.

Bei der Laktatanalyse sind Transportprozesse/-Kinetik bisher wenig berücksichtigt worden. Doch gerade für Kurzzeitbelastungen spricht vieles dafür, dass die Leistungsfähigkeit des Transports u.a. leistungslimitierender Faktor ist, da die MCTs neben dem Laktattransport (als Energieträger) zu einem Grossteil an der pH-Regulation beteiligt sind [41]. MCTs transportieren in einem Symport ein Laktatmolekül und ein H^+ -Ion (Abb. 3). Unter Belastung hat dieses Transportsystem den grössten Stellenwert bei der pH-Regulation und kann seine Transportleistung um das 5-Fache steigern [41]. Die MCTs bestimmen damit die in vivo Pufferkapazität eines Gewebes, d.h. die Fähigkeit eines Gewebes H^+ -Ionen über Membrantransport-Systeme und metabolische Prozesse zu entfernen und somit den pH-Wert zu regulieren [41]. Neben den eben beschriebenen Funktionen spielen die MCTs auch eine entscheidende Rolle bei der Verteilung des Laktats als wichtiges Energiesubstrat zwischen unterschiedlichen Kompartimenten und Geweben. Eine bessere Transportleistung ermöglicht eine bessere Verteilung des Substrates [18].

In der Skelettmuskulatur kommen die beiden Isoformen MCT1 und MCT4 vor. Beide Isoformen zeigen eine Fasertyp-spezifische Verteilung. MCT1 kommt vornehmlich in oxidativen Fasern vor und ist für die Laktataufnahme zuständig ($K_m = \sim 3\text{-}5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). MCT4 kommt vornehmlich in glykolytischen Fasern vor und sind für die Laktatabgabe zuständig ($K_m = 28 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) [9, 10, 11, 32]. Im Tierexperiment zeigen oxydative Fasern eine um mehr als 50% höhere Laktattransportkapazität als glykolytische Fasern. So konnte gezeigt werden, dass die MCT1-Dichte stark mit Laktatelimination und den Blutlaktatkonzentrationen nach supramaximaler Belastung zusammenhängt [11, 71].

Im Zusammenhang mit sportlicher Leistungsfähigkeit stellt sich natürlich die Frage der Anpassungsfähigkeit dieses Systems an akute und chronische Reize im Training. Grundsätzlich weisen Personen mit einer höheren VO_2max einen signifikant höheren Gehalt an MCT1 und MCT4 in der Skelettmuskulatur auf [71]. Tierexpe-

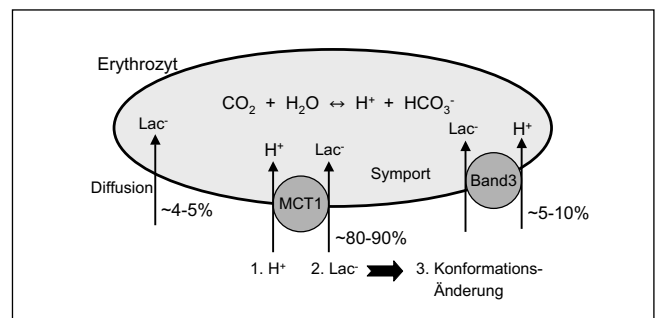


Abbildung 3: Laktattransport im Erythrozyten. Zahlen geben %-Anteil am Gesamttransport an. Zuerst bindet das H^+ -Ion, dann Lac^- , erst dann durchläuft der MCT1 seine Konformationsänderung. Lac^- : Laktat; MCT1: Monocarboxylattransporter 1; Band 3: Anion Exchanger 1.

rimentelle Studien von Baker et al. [3] konnten jedoch zeigen, dass für eine Steigerung der MCT-Dichte im Herzen und der Skelettmuskulatur intensive Belastungen/Trainings notwendig sind und moderate Belastungen zu keinen oder nur geringen Anpassungen führen. Wie schon in Kapitel 2 dargestellt, dient Laktat selbst als Signalmolekül und erhöht die Expression von MCT1. Folglich sind intensive Belastungen notwendig, um das Signalmolekül Laktat verfügbar zu machen. Auch der Einfluss von Hypoxie auf MCT wurde untersucht. Chronische Hypoxie (ohne Training) führt zu keiner Anpassung der MCT-Dichte im Muskel jedoch zu einer 500-fachen Steigerung der MCT1-Dichte in Erythrozyten [43]. Auch diese Anpassung der Erythrozyten könnte zur Leistungssteigerung nach Höhentrainingslagern beitragen. Durch die erhöhte Transportleistung der Erythrozyten wird mehr Laktat aus dem Plasma entfernt, was wiederum den Gradienten zwischen Muskel und Plasma erhöht. Die Folge wäre ein erhöhter Laktat-/pH-Efflux aus der Muskulatur [43]. Unterschiedliche Laktat-Influxraten in die Erythrozyten wurden bei unterschiedlich trainierten Probanden nachgewiesen. Dabei zeigten anaerob Trainierte einen höheren Laktat-influx im Vergleich zu Untrainierten und aerob Trainierten [66]. In eigenen Untersuchungen an Erythrozyten konnten wir zeigen, dass sich das Ruheverhältnis von ~0.5 (Erythrozyten Laktat/Plasma Laktat) nach 30 sec maximaler Belastung verschiebt (0.32). Die hohe und schnelle Laktat-Anschoppung im Plasma übersteigt die Transportleistung des Erythrozyten. Erst nach ca. 5–7 min stellt sich das Ruheverhältnis wieder ein [unpublizierte Ergebnisse]. Dieses Beispiel zeigt eindrucksvoll den Einfluss des Laktat-transportes auf die Laktatverteilung zwischen Kompartimenten und somit auch den Einfluss auf die Blutlaktatkonzentration. Blutlaktatkonzentrationen sind somit nicht nur das Resultat erhöhter Laktatbildung, sondern stellen das Ergebnis eines multifaktoriellen Prozesses dar. Trainingsbedingte Veränderungen der Blutlaktatkonzentration müssen daher als Ergebnis eines solchen multifaktoriellen Geschehens angesehen werden, bei dem der Laktattransport durch MCT eine wichtige Rolle spielt.

6. Hinweise für die Praxis

1. Die Blutlaktatkonzentration ist das Ergebnis eines multifaktoriellen Prozesses.
2. Blutlaktatkonzentrationen werden nicht nur durch die Glykolyserate, sondern auch durch die Effizienz des Laktattransports reguliert.
3. Training führt zu einer Verbesserung der Laktat- und H⁺-Transportkapazität unterschiedlicher Gewebe.
4. Diese gesteigerte Transportkapazität verbessert die pH-Regulation des entsprechenden Gewebes (Verbesserung der in vivo Pufferkapazität).
5. Anpassungen der MCTs bedürfen (besonders im Skelettmuskel) einer gewissen Trainingsintensität → High Intensity Training.
6. Trainingsbedingte Veränderungen, aber auch scheinbare Stagnationen der Laktatleistungskurve (Schwellen) im Verlauf eines Trainings müssen daher als Geschehen eines solchen multifaktoriellen Prozesses betrachtet werden. Positive Anpassungen müssen aufgrund der vielen Einflussfaktoren nicht immer im Laktat sichtbar werden und bedeuten nicht zwangsläufig eine Stagnation von Trainingseffekten.
7. Laktatschwellen im Sinne von speziellen Punkten in der Laktatleistungskurve haben keine höhere Bedeutung für die Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung als andere Punkte der Kurve, d.h. Schwellenkonzepte sind daher zur Trainingssteuerung grundsätzlich zu hinterfragen.
8. Beim Vergleich von Schwellen ist äusserste Vorsicht geboten. Hier spielt das verwendete Belastungsprotokoll (z.B. Stufendauer) eine grosse Rolle, da sich u.a. aufgrund der MCTs erst nach ca. 8 min ein Laktatgleichgewicht (steady state) einstellt.
9. Neben dem verwendeten Belastungsprotokoll sind die Schwellen aber auch unterschiedlich definiert. So ist die im englischen Sprachraum verwendete anaerobic threshold (Wassermann) als Punkt des ersten messbaren Laktatanstiegs definiert. Die im

deutschen Sprachraum fälschlicherweise verwendete 4 mmol-Schwelle (Mader) definiert hingegen den Bereich des Übergangs zwischen rein aerober und partiell anaerob-laktazider Energiebereitstellung (Anmerkung der Redaktion: was es nicht gibt).

10. Es scheint, als existiere mehr ein Zeitfenster in dem die Laktatproduktion die Eliminations-/Verwertungs-Kapazität des Körpers übersteigt, weniger eine spezifische Schwelle. Es scheint daher angebracht, den Ausdruck anaerobe Schwelle durch eine funktionellere Beschreibung zu ersetzen, da weder eine eindeutige Schwelle existiert, noch die Muskulatur zu keinem Zeitpunkt komplett anaerob arbeitet. Hinzukommend impliziert der Ausdruck Schwelle eine Art negative Barriere, die vielfach so verstanden wird, dass sie nicht überschritten werden darf.
11. Entgegen der teilweise doch weitverbreiteten Meinung, ist auch oberhalb der sog. anaeroben Schwelle der muskuläre Energiestoffwechsel überwiegend aerob. Bei einer Belastung nur knapp über dem maximalen Laktat steady state (maxLaSS) beträgt die anaerob-laktazide Energiebereitstellung nur ~2%, d.h. auch Belastungen im Bereich des maxLaSS beanspruchen hauptsächlich die aerobe Energiebereitstellung.
12. In der Leistungsdiagnostik, insbesondere auf hohem Niveau, sollten immer mehrere Parameter erhoben werden (z.B. spirometrische Kenngrössen wie VO₂max oder die Zeit bis zur Erschöpfung als critical power oder tlim).
13. Laktat spielt eine wichtige Rolle als Signalmolekül bei Anpassungsprozessen. Je nach Zielsetzung sollte man im Training die Wirkung ausnutzen und z.B. auch passive Erholung zwischen intensiven Intervallen in Betracht ziehen, da evtl. Unterschiede bei den metabolischen Stimuli zu erwarten sind.
14. Laktat ist ein wichtiger Energieträger und Energielieferant für die oxidative Energiebereitstellung und Hauptvorläufer für die Glukoneogenese. Ein Training sollte daher darauf abzielen, Transport- und Verstoffwechsellungskapazitäten (Umverteilungsprozesse) zu trainieren.
15. Laktat ist kein geeigneter Marker, um muskuläre Ermüdung zu diagnostizieren, und ist auch nicht Hauptfaktor von Ermüdungserscheinungen.

7. Zusammenfassung/Ausblick

Die biologische Rolle von Milchsäure bzw. dem davon dissoziierten Laktat lässt für die Zukunft völlig neue Aspekte zur Bedeutung von Laktat bei der Trainings- und Leistungssteuerung erwarten. Neue Erkenntnisse und Untersuchungsmethoden unter Einbeziehung von Untersuchungen zur Verteilungsdynamik von Laktat, MCT-Expression und LDH-Veränderungen werden weitere Verbesserungen und Ansätze für die Trainingssteuerung liefern. Doch auch schon der aktuelle Erkenntnisstand rückt die immer noch weitverbreiteten Dogmen und Ansichten über Laktat und die damit verbundene Trainingssteuerung in ein anderes Licht: Laktat ist Signalmolekül und wichtiger Energieträger. Laktat hat steuernde und regulierende Funktion als metabolisches Signal bei Anpassungsprozessen und agiert als «Pseudo-Hormon» («Lactormon»). Hinzu kommt seine wichtige Funktion als Substrat für die oxidative Energiebereitstellung. Dabei wird es über Zell-Zell-Shuttle als auch über intrazelluläre Shuttle innerhalb der Zelle bzw. zwischen Zellen und Geweben ausgetauscht. Die Oxidation von Laktat bzw. Glukoneogenese ist zudem Grundvoraussetzung für den Laktattransport über MCTs, da der Laktattransport nur via Konzentrationsgradienten funktioniert, der durch beide genannten Prozesse aufrechterhalten wird.

Laktat wurde und wird seit vielen Jahren in vielen Breichen des Sports (Breiten- und Leistungssport) als diagnostisches Tool der Ausdauerleistungsfähigkeit und der Trainingssteuerung eingesetzt. Jedoch scheint es nicht mehr angemessen und zeitgemäss (insbesondere im Leistungs- und Spitzensport) eine komplette Trainingssteuerung nur an einem Parameter festzumachen. Die Aussagekraft von Laktat wurde und wird damit überschätzt. Auf der anderen

Seite waren die Signalwirkungen für positive Anpassungsprozesse sowie die Stoffwechsel-Potenz des Laktats bisher nur wenig bekannt und verbreitet. Laktat wurde damit auch unterschätzt. Laktat ist somit ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül.

Korrespondenzadresse:

Patrick Wahl, Das Deutsche Forschungszentrum für Leistungssport, Deutsche Sporthochschule Köln; Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Köln; 0049 221 4382 6071; Wahl@dshs-koeln.de

Literaturverzeichnis

- Ahlborg B., Bergstrom J., Ekelund L.G., Guarnieri G., Harris R.C., Hultman E., Nordesjo L.O. (1972): Muscle metabolism during isometric exercise performed at constant force. *J. Appl. Physiol.* 33: 224–228.
- Apple F.S., Hyde J.E., Ingersoll-Stroubos A.M., Theologides A. (1991): Geographic distribution of xanthine oxidase, free radical scavengers, creatine kinase, and lactate dehydrogenase enzyme systems in rat heart and skeletal muscle. *Am. J. Anat.* 192: 319–323.
- Baker S.K., McCullagh K.J., Bonen A. (1998): Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. *J. Appl. Physiol.* 84: 987–994.
- Baldwin K.M., Klinkerfuss G.H., Terjung R.L., Mole P.A., Holloszy J.O. (1972): Respiratory capacity of white, red, and intermediate muscle: adaptative response to exercise. *Am. J. Physiol.* 222: 373–378.
- Bangsbo J., Madsen K., Kiens B., Richter E.A. (1996): Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J. Physiol.* 495: 587–596.
- Beckert S., Farrahi F., Aslam R.S., Scheuenstuhl H., Konigsrainer A., Hussain M.Z., Hunt T.K. (2006): Lactate stimulates endothelial cell migration. *Wound. Repair Regen.* 14: 321–324.
- Bellinger A.M., Mongillo M., Marks A.R. (2008): Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J. Clin. Invest.* 118: 445–453.
- Bellinger A.M., Reiken S., Dura M., Murphy P.W., Deng S.X., Landry D.W., Nieman D., Lehnart S.E., Samaru M., LaCampagne A., Marks A.R. (2008): Remodeling of ryanodine receptor complex causes «leaky» channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105: 2198–2202.
- Bonen A. (2000): Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32: 778–789.
- Bonen A. (2001): The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.* 86: 6–11.
- Bonen A., Miskovic D., Tonouchi M., Lemieux K., Wilson M.C., Marette A., Halestrap A.P. (2000): Abundance and subcellular distribution of MCT1 and MCT4 in heart and fast-twitch skeletal muscles. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278: E1067–E1077.
- Boutellier U. (2006): Die Milchsäure. *Schweiz. Zschr. Sportmed. Sporttraum.* 54: 109–109.
- Brooks G.A. (1986): The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18: 360–368.
- Brooks G.A. (2000): Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32: 790–799.
- Brooks G.A. (2002): Lactate shuttle – between but not within cells? *J. Physiol.* 541: 333–334.
- Brooks G.A. (2002): Lactate shuttles in nature. *Biochem. Soc. Trans.* 30: 258–264.
- Brooks G.A. (2007): Lactate: link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sports Med.* 37: 341–343.
- Brooks G.A., Brooks T. G., Brooks S. (2008): Laktat als metabolisches Signal der Genexpression. *Dtsch. Z. Sportmed.* 59: 280–286.
- Brooks G.A., Hashimoto T. (2007): Investigation of the lactate shuttle in skeletal muscle mitochondria. *J. Physiol.* 584: 705–706.
- Cairns S.P. (2006): Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports Med.* 36: 279–291.
- Constant J.S., Feng J.J., Zabel D.D., Yuan H., Suh D.Y., Scheuenstuhl H., Hunt T.K., Hussain M.Z. (2000): Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. *Wound. Repair Regen.* 8: 353–360.
- Dawson D.M., Goodfriend T.L., Kaplan N.O. (1964): Lactic Dehydrogenases: Functions of the two types rates of synthesis of the two major forms can be correlated with metabolic differentiation. *Science* 143: 929–933.
- Fries R.B., Wallace W.A., Roy S., Kuppasamy P., Bergdall V., Gordillo G.M., Melvin W.S., Sen C.K. (2005): Dermal excisional wound healing in pigs following treatment with topically applied pure oxygen. *Mutat. Res.* 579: 172–181.
- Gertz E.W., Wisneski J.A., Stanley W.C., Neese R.A. (1988): Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *J. Clin. Invest.* 82: 2017–2025.
- Gladden L.B. (2000): Muscle as a consumer of lactate. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32: 764–771.
- Gladden L.B. (2004): Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.* 558: 5–30.
- Gladden L.B. (2007): Is there an intracellular lactate shuttle in skeletal muscle? *J. Physiol.* 582: 899.
- Gladden L.B. (2008): A lactatic perspective on metabolism. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40: 477–485.
- Gladden L.B. (2008): Current trends in lactate metabolism: introduction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40: 475–476.
- Gollnick P.D., Bayly W.M., Hodgson D.R. (1986): Exercise intensity, training, diet, and lactate concentration in muscle and blood. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18: 334–340.
- Green H., Goldberg B. (1964): Collagen and cell protein synthesis by an established mammalian fibroblast line. *Nature* 204: 347–349.
- Halestrap A.P., Meredith D. (2004): The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Arch.* 447: 619–628.
- Halestrap A.P., Price N.T. (1999): The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem. J.* 343: 281–299.
- Hashimoto T., Brooks G.A. (2008): Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate production. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40: 486–494.
- Hashimoto T., Hussien R., Oommen S., Gohil K., Brooks G.A. (2007): Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *FASEB J.* 21: 2602–2612.
- Hopf H.W., Gibson J.J., Angeles A.P., Constant J.S., Feng J.J., Rollins M.D., Zamirul H.M., Hunt T.K. (2005): Hyperoxia and angiogenesis. *Wound. Repair Regen.* 13: 558–564.
- Huckabee W.E. (1958): Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 37: 244–254.
- Hunt T.K., Aslam R., Hussain Z., Beckert S. (2008): Lactate, with oxygen, incites angiogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 614: 73–80.
- Hunt T.K., Aslam R.S., Beckert S., Wagner S., Ghani Q. P., Hussain M.Z., Roy S., Sen C.K. (2007): Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. *Antioxid. Redox. Signal.* 9: 1115–1124.
- Juel C. (1997): Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 77: 321–358.
- Juel C. (2008): Regulation of pH in human skeletal muscle: adaptations to physical activity. *Acta Physiol.* 193: 17–24.
- Juel C., Bangsbo J., Graham T., Saltin B. (1990): Lactate and potassium fluxes from human skeletal muscle during and after intense, dynamic, knee extensor exercise. *Acta Physiol. Scand.* 140: 147–159.
- Juel C., Lundby C., Sander M., Calbet J.A., Hall G. (2003): Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *J. Physiol.* 548: 639–648.
- Karelis A.D., Marcil M., Peronnet F., Gardiner P.F. (2004): Effect of lactate infusion on M-wave characteristics and force in the rat plantaris muscle during repeated stimulation in situ. *J. Appl. Physiol.* 96: 2133–2138.
- Kelley K.M., Hamann J.J., Navarre C., Gladden L.B. (2002): Lactate metabolism in resting and contracting canine skeletal muscle with elevated lactate concentration. *J. Appl. Physiol.* 93: 865–872.
- Knighton D.R., Silver I.A., Hunt T.K. (1981): Regulation of wound-healing angiogenesis—effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 90: 262–270.
- Lemire J., Mailloux R.J., Appanna V.D. (2008): Mitochondrial lactate dehydrogenase is involved in oxidative-energy metabolism in human astrocytoma cells (CCF-STTG1). *PLoS. ONE.* 3: e1550
- Lu H., Dalgard C.L., Mohyeldin A., McFate T., Tait A.S., Verma A. (2005): Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *J. Biol. Chem.* 280: 41928–41939.

- 49 Lu H., Forbes R.A., Verma A. (2002): Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J. Biol. Chem.* 277: 23111–23115.
- 50 Lupa V.A., Podolin D.A., Roth D.A., Mazzeo R.S. (1994): Influence of aging and endurance training on lactate dehydrogenase in liver and skeletal muscle. *Mech. Ageing Dev.* 75: 191–204.
- 51 Maassen N., Böning D. (2008): Physiologische «Nebenwirkungen» der Milchsäure. *Dtsch. Z. Sportmed.* 59: 292–296.
- 52 MacRae H.S., Dennis S.C., Bosch A.N., Noakes T.D. (1992): Effects of training on lactate production and removal during progressive exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 72: 1649–1656.
- 53 Marieze V.L., Briand M., Badaoui S., Dadet M.H., Briand Y. (1994): Expression of lactic dehydrogenase isoenzymes in rabbit muscle during development. *Int. J. Biochem.* 26: 491–495.
- 54 Miller B.F., Fattor J.A., Jacobs K.A., Horning M.A., Navazio F., Lindinger M.I., Brooks G.A. (2002): Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J. Physiol.* 544: 963–975.
- 55 Miller B.F., Fattor J.A., Jacobs K.A., Horning M.A., Suh S.H., Navazio F., Brooks G.A. (2002): Metabolic and cardiorespiratory responses to «the lactate clamp». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283: E889–E898.
- 56 Milovanova T.N., Bhopale V.M., Sorokina E.M., Moore J.S., Hunt T.K., Hauer-Jensen M., Velazquez O.C., Thom S.R. (2008): Lactate stimulates vasculogenic stem cells via the thioredoxin system and engages an autocrine activation loop involving hypoxia-inducible factor 1. *Mol. Cell Biol.* 28: 6248–6261.
- 57 Nareika A., He L., Game B.A., Slate E.H., Sanders J.J., London S.D., Lopes-Virella M.F., Huang Y. (2005): Sodium lactate increases LPS-stimulated MMP and cytokine expression in U937 histiocytes by enhancing AP-1 and NF-kappaB transcriptional activities. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289: E534–E542.
- 58 Nielsen O.B., de Paoli F., Overgaard K. (2001): Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J. Physiol.* 536: 161–166.
- 59 Pagliassotti M.J., Donovan C.M. (1990): Role of cell type in net lactate removal by skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 258: E635–E642.
- 60 Pedersen T.H., Nielsen O.B., Lamb G.D., Stephenson D.G. (2004): Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 305: 1144–1147.
- 61 Philp A., Macdonald A.L., Watt P. W. (2005): Lactate – a signal coordinating cell and systemic function. *J. Exp. Biol.* 208: 4561–4575.
- 62 Safran M., Kaelin W.G., Jr. (2003): HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway. *J. Clin. Invest.* 111: 779–783.
- 63 Sahlin K. (1978): Intracellular pH and energy metabolism in skeletal muscle of man. With special reference to exercise. *Acta Physiol Scand. (Suppl 455)*: 1–56.
- 64 Semenza G.L. (2003): Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Ann. Rev. Med.* 54: 17–28.
- 65 Sjodin B., Thorstensson A., Frith K., Karlsson J. (1976): Effect of physical training on LDH activity and LDH isozyme pattern in human skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 97: 150–157.
- 66 Skelton M.S., Kremer D.E., Smith E.W., Gladden L.B. (1998): Lactate influx into red blood cells from trained and untrained human subjects. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30: 536–542.
- 67 Smith D., Pernet A., Hallett W.A., Bingham E., Marsden P.K., Amiel S.A. (2003): Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23: 658–664.
- 68 Spriet L.L., Lindinger M.I., McKelvie R.S., Heigenhauser G.J., Jones N. L. (1989): Muscle glycogenolysis and H⁺ concentration during maximal intermittent cycling. *J. Appl. Physiol.* 66: 8–13.
- 69 Stanley W.C. (1991): Myocardial lactate metabolism during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 920–924.
- 70 Tesch P., Sjodin B., Karlsson J. (1978): Relationship between lactate accumulation, LDH activity, LDH isozyme and fibre type distribution in human skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 103: 40–46.
- 71 Thomas C., Perrey S., Lambert K., Hugon G., Mornet D., Mercier J. (2005): Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *J. Appl. Physiol.* 98: 804–809.
- 72 Trabold O., Wagner S., Wicke C., Scheuenstuhl H., Hussain M.Z., Rosen N., Seremetiev A., Becker H.D., Hunt T. K. (2003): Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound. Repair Regen.* 11: 504–509.
- 73 Westerblad H., Allen D.G., Lannergren J. (2002): Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol. Sci.* 17: 17–21.
- 74 Zieker D., Schafer R., Glatzle J., Nieselt K., Coerper S., Kluba T., Northoff H., Konigsrainer A., Hunt T.K., Beckert S. (2008): Lactate modulates gene expression in human mesenchymal stem cells. *Langenbecks Arch. Surg. (UB: Band und Seitenzahlen fehlen)*