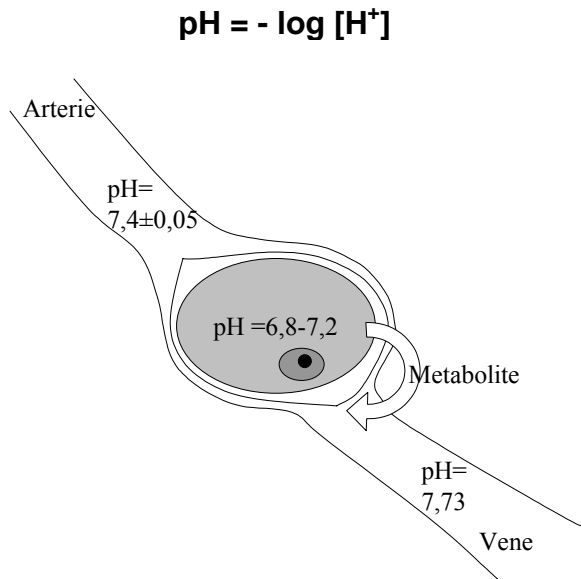


Haleh Khosreza

Regulation des Säure-Basen-Haushalt

pH-Wert	2
Puffer	2
Definition	2
Pufferkurve.....	3
Puffersysteme im Körper	
Puffer und pH-Homöostase.....	3
Physiologische Puffer.....	3
<i>Nichtbicarbonatpuffer</i>	4
<i>Bicarbonatpuffer</i>	5
<i>Säure-Basen-Paare und ihr pK-Wert</i>	5
Offenes und geschlossenes System.....	6
Störgrößen des pH-Wertes	6
Bilanz der Säuren und Basen	7
Ausscheidung in der Niere	7
<i>Titrationssäure</i>	7
<i>NH₃/NH₄⁺-System</i>	8
Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes und ihre Kompensation	9
Übersicht der Störungen und ihrer Beeinflussung der Blutparameter	9
Primär respiratorische Störung	9
Primär nichtrespiratorische Störung.....	10
Diagnostik der Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes	10
Einleitung	10
Parameter.....	10

pH-Wert



→ Der pH-Wert muss konstant gehalten werden um die Strukturveränderung von Proteinen durch die Zerstörung der Wasserstoffbrückenbindungen zu verhindern! (Funktion der Enzyme, Struktur der Zelle, Permeabilität der Membran) [2]

Puffer

Definition [2]:

- schwache Säure/Base plus ihre dissoziierte Form
- $\text{H}^+ + \text{A}^- \leftrightarrow \text{HA}$
- A^- : Base, Protonenakzeptor (bei Zugabe von H^+ zu HA)
- HA: Säure, Protonendonator (bei Zugabe von OH^- zu $\text{A}^- + \text{H}^+$)

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

- K_a ist die Dissoziationskonstante des Säuren-Basen-Paares und ein Maß für die Stärke der Säure/Base

Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$

- aus der Gleichung geht hervor [3]:
1. der pH-Wert hängt vom Verhältnis $[\text{A}^-]/[\text{HA}]$ ab
 2. der pH-Wert ist unabhängig von der Verdünnung/Konzentration des Puffers
 3. bei äquimolaren Mengen von $[\text{A}^-]$ und $[\text{HA}]$ ist der pH-Wert gleich dem $\text{p}K_a$ -Wert
 4. die Pufferkapazität ist in diesem Fall am grössten ($[\text{A}^-]/[\text{HA}]=1$)

Rechenbeispiel:

- $pK_a = 7,0$
- Pufferlösung: $pH = 7,0 + \log \frac{[A^-] = 10mM}{[HA] = 10mM} \Rightarrow pH = 7$
- $+ 1mmol/l HCl \leftrightarrow H^+ + Cl^-$
- $\Rightarrow pH = 7,0 + \log \frac{9mM}{11mM} = 6,91$

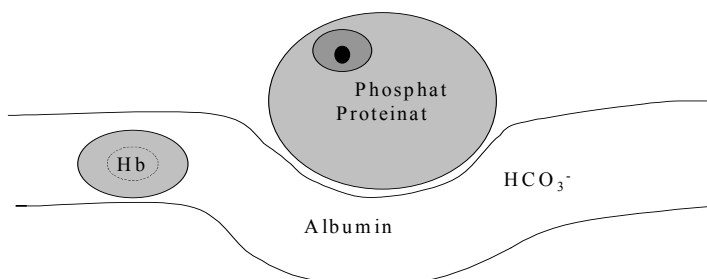
ungepuffert ergäbe sich ein pH von 3,0 ($1mMH^+ = 10^{-3}M \Rightarrow pH = 3,0$)

Pufferkurve

- beschreibt die Änderung des pH-Wertes bei einer Änderung des Verhältnisses von $[A^-]$ zu $[HA]$.
- Die Pufferkapazität entspricht der Steilheit der Pufferkurve (um den pK_a -Wert am größten) und beschreibt die Möglichkeit des Puffers den pH-Wert konstant zu halten [2].
 - Sie entspricht der Menge an H^+ -Ionen, die man einer Lösung unter Verschiebung um eine pH-Einheit zusetzen oder entziehen kann! [5]

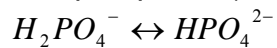
Puffersysteme im Körper**Puffer und pH-Homöostase**

- temporale und lokale pH-Schwankungen werden durch die Puffersysteme ausgeglichen
 - die H^+ -Bilanz und damit die pH-Homöostase wird jedoch durch Lunge und Niere reguliert
1. Die Lunge entfernt etwa 10 Mol CO_2 am Tag
 2. Die Niere entsorgt über den Urin etwa 60 Mol H^+/HCO_3^- am Tag

Physiologische Puffer

1. Nichtbicarbonatpuffer

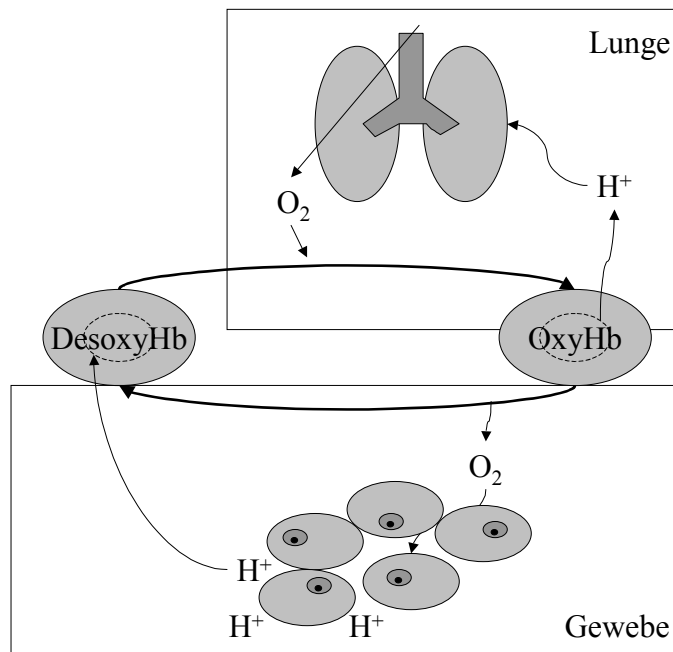
1. Phosphatpuffer (intrazellulär und im Urin)



- anorganisches Phosphat
- organische Phosphate: ATP, Kreatinphosphat, Phosphatide, Nucleinsäuren, phosphorylierte Intermediärprodukte
- anorganisches Phosphat liegt intrazellulär in größerer Konzentration vor und auch das organische Phosphat puffert in den Zellen, damit ist Phosphat der wichtigste intrazelluläre Puffer.
- anorganisches Phosphat puffert v.a. bei der H^+ -Ausscheidung im Harn.

2. Proteinat (v.a. intrazellulär)

- nur Histidin puffert im physiologischen pH-Bereich (pK 6,5) [1]
- Proteine machen die Hälfte der Pufferkapazität des Blutes aus [4]
- 1. Albumin puffert im Plasma
- 2. Hämoglobin ist in den Erythrozyten der wichtigste Puffer [1]:



- Desoxy-Hämoglobin ist eine stärkere Base und nimmt im Gewebe besser Protonen auf
- Oxy-Hämoglobin hat eine geringere Pufferkapazität und gibt die Protonen in der Lunge ab

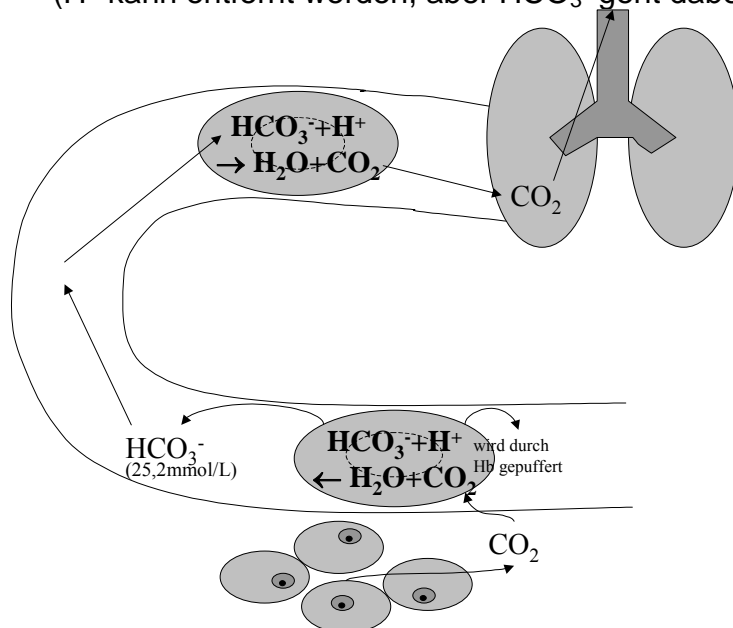
2. Bicarbonat HCO_3^- (im Plasma)

als Puffersystem am wirkungsvollsten, da es sich um ein offenes System handelt:

- CO_2 wird in der Lunge abgeatmet
- HCO_3^- kann in der Niere ausgeschieden werden

Im Erythrozyten wird CO_2 in Bicarbonat umgewandelt [1]:

- Carboanhydrase-Reaktion: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
- HCO_3^- diffundiert ins Blut und wird zur Lunge transportiert (liegt im Plasma in hoher Konzentration vor (25,2 mmol/l) und puffert dort)
- dort wird im Erythrozyten die Reaktion umgekehrt und CO_2 abgeatmet (H^+ kann entfernt werden, aber HCO_3^- geht dabei als Puffer verloren)



Bicarbonat puffert im physiologischen pH-Bereich, obwohl der pK bei 6,1 liegt:

$$\rightarrow pH = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

→ Die Konzentrationen von HCO_3^- bzw. CO_2 werden durch die Niere bzw. Lunge auf bestimmten Werten konstant gehalten:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[24\text{mM}]}{[1,2\text{mM}]} = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

- ⇒ dadurch puffert Bicarbonat genau im physiologischen pH-Bereich!
- ⇒ Bei einem Verhältnis von 20:1 zwischen HCO_3^- und CO_2 liegt der pH bei 7,4, auch wenn die Konzentrationen der beiden Stoffe abweichen!

3. Säure-Basen-Paare und ihr pK-Wert

- | | | |
|---|--------|---|
| - HLa / La^- | pK 3,9 | ⇒ pK-Wert liegt zu weit vom |
| - $\text{NH}_4^+ / \text{NH}_3$ | pK 9,4 | physiologischen pH des Blutes entfernt |
| - $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ | pK 6,8 | ⇒ puffert als einziges im physiologischen |
| | | Bereich (v.a. intrazellulär und im Urin) |

Offenes und geschlossenes System [2]

- anfallendes H^+ bindet an:
Bicarbonat (HCO_3^- wird zu CO_2) und
Nichtbicarbonatpuffer (Base B^- wird zu HB)

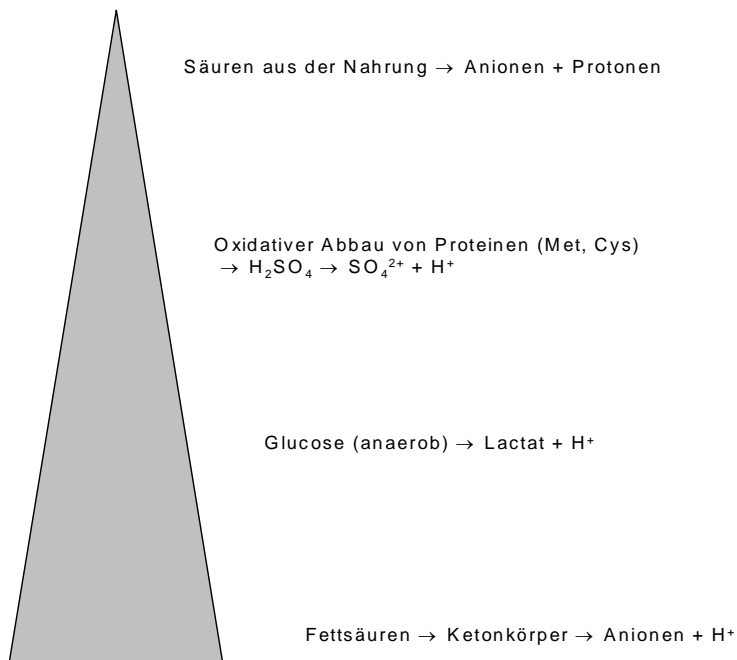
1. geschlossenes System:

- CO_2 und HB können nicht entweichen
- Pufferung v.a. über Nichtbicarbonatpuffer, da diese eine grössere Pufferkapazität besitzen
- pCO_2 steigt aber ebenfalls an

2. offenes System:

- CO_2 kann über die Lungen entweichen und es kann mehr gebildet werden
- Pufferung durch Bicarbonatpuffer steigt an, da durch die Entfernung von CO_2 die Pufferkapazität steigt
- pCO_2 sinkt wieder

Störgrößen des pH-Wertes:



Bilanz der Säuren und Basen [2]:

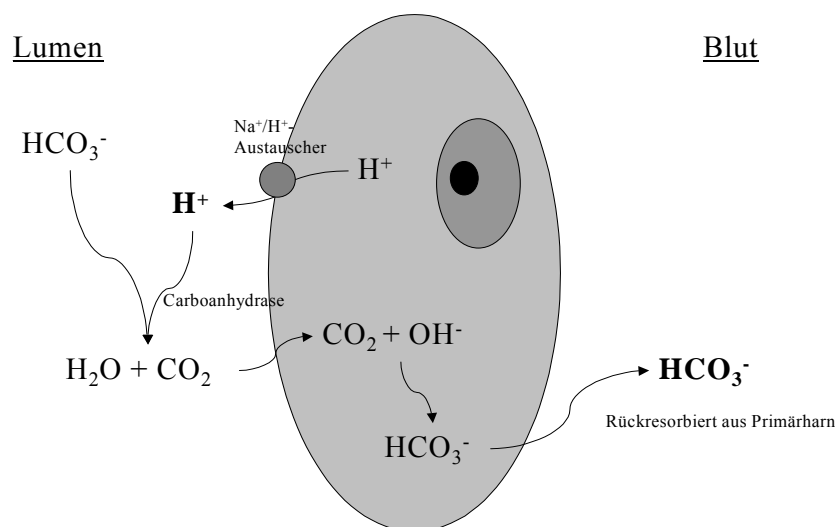
- Nettoladung der aufgenommenen Nahrungsstoffe im Vergleich zu den ausgeschiedenen Stoffwechselendprodukten.
- H^+ und OH^- entsteht beim Abbau oder Umbau von Aminosäuren (Leber):
Bei normaler proteinreicher Mischkost westlicher Länder pro Tag:
 - S-haltige AS (Methionin, Cystein) : 70 mmol H^+
 - Kationische AS (Lysin, Arginin): 140 mmol H^+
 - Anionische AS (Glutamat, Aspartat): 100 mmol OH^-
 - Salze organischer Säuren (Lactat, Malat,...): 60 mmol OH^-
- ⇒ Netto verbleiben also 50 mmol H^+ im Organismus, die ausgeschieden werden müssen (fixe Säuren, da sie nicht durch die Lunge eliminiert werden können). Diese werden in der Leber durch HCO_3^- gepuffert und in der Niere ausgeschieden!
- CO_2 aus der Endoxidation von Fetten und Kohlenhydraten (ca. 15 Mol/Tag) wird direkt abgeatmet und belastet den Säuren-Basen-Haushalt netto nicht!

Ausscheidung in der Niere [2]:

- Ausscheidung von H^+ und gleichzeitige Regenerierung des Puffers HCO_3^-

1. Titrationsazidität ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ -System)

- Carboanhydrase-Reaktion in der Tubuluszelle:
 - $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$
- Die Tubuluszellen sezernieren H^+ ins Tubuluslumen und HCO_3^- ins Blut
 - Die H^+ -Ionen gelangen durch den Na^+/H^+ -Austauscher ins Tubuluslumen und erfüllen dort zwei Funktionen:
 1. Sie dienen zum großen Teil der Resorption von glomerulär gefiltertem HCO_3^-
 - gelangen als CO_2 (durch Carboanhydrase in den Mikrovilli) in die Tubuluszelle zurück
(für Bilanz unwichtig; würde aber sonst als Puffer verloren gehen)



- bei Alkalose verminderte Resorption und dadurch vermehrte HCO_3^- - Ausscheidung
- bei Azidose vermehrte Genexpression des Na^+/H^+ -Austauschers und dadurch vermehrte HCO_3^- -Rückresorption

2. Ein kleinerer Teil der H^+ -Ionen wird an Puffer gebunden (Säureanionen, v.a. HPO_4^{2-}) ausgeschieden

- durch Rücktitration des Harns zum pH des Plasmas bestimmbar: Titrationsazidität

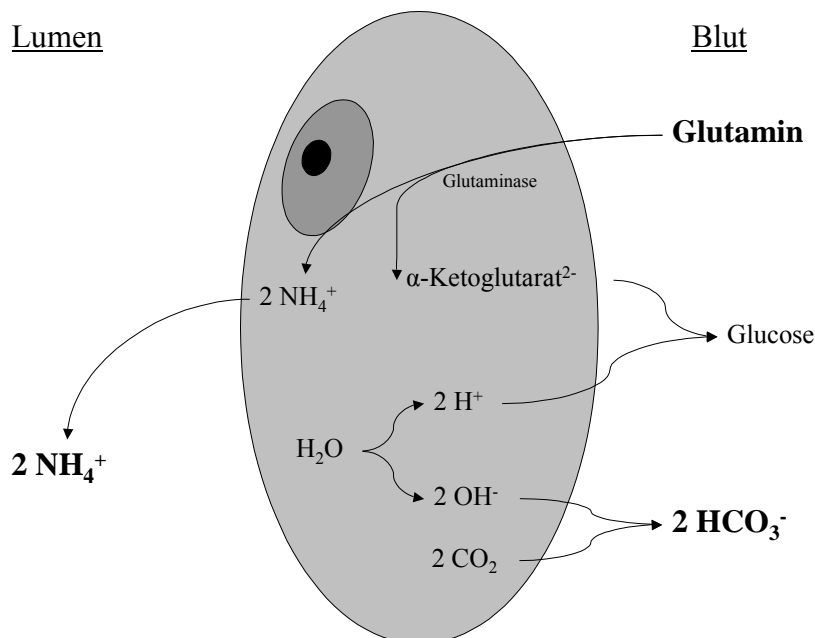
(10 – 40 mmol/Tag = 30% der täglichen H^+ -Ausscheidung)

- bei Azidose: vermehrte Mobilisation von Phosphat aus den Knochen

2. $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ -System (nicht titrierbar)

- in der Tubuluszelle: Glutamin $\rightarrow 2 \text{NH}_4^+ + \alpha\text{-Ketoglutarat}^{2-}$ (Glutaminase)
- NH_4^+ wird in der Tubulusflüssigkeit ausgeschieden
→ Als NH_4^+ über Carrier oder als NH_3 und H^+ über nichtionische Diffusion
- 2 H^+ aus der Carboanhydrase-Reaktion sind für die Umwandlung von $\alpha\text{-Ketoglutarat}^{2-}$ in Glucose notwendig:
→ 2 HCO_3^- werden ins Blut freigesetzt

(20 – 50 mmol/Tag = 60% der täglichen H^+ -Ausscheidung)



- bei Azidose kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von NH_4^+ durch eine vermehrte Glutaminbildung in der Leber (dadurch spart der Körper HCO_3^- ein, das bei der Harnstoffsynthese verbraucht würde)

- bei Alkalose bildet die Leber Harnstoff und es wird kein NH_4^+ ausgeschieden

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihre Kompensation

- Azidose (pH < 7,37) und Alkalose (pH > 7,47) werden im arteriellen Blut diagnostiziert.
- Eine klinisch sehr bedeutende Auswirkung der Azidose ist die Hyperkaliämie, bzw. die Hypokaliämie bei der Alkalose.
- Die Auswirkung der Störung wird passiv und schnell durch Pufferung gemildert, während die aktive Kompensierung 1-2 Tage dauert.
- Das Ziel der Kompensation ist die Normalisierung des pH-Wertes (bzw. des Verhältnisses $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2] = 20:1$)
 - dabei kommt es zu Abweichungen der Bicarbonat-Konzentration und des pCO_2 , auch wenn das Verhältnis wieder hergestellt wurde

Übersicht der Störungen und ihrer Beeinflussung der Blutparameter

	Respiratorische Azidose	Nichtrespiratorische Azidose
Ursache	Primäre Störung führt zu Erhöhung des pCO_2 → Nur Nichtbicarbonatpuffer puffern	Primäre Störung führt zu Erhöhung von H^+ → Beide Systeme puffern
pH	↓	↓
pCO_2	↑ (da Abatmung behindert ist)	– (entstandenes CO_2 wird direkt abgeatmet)
$[\text{HCO}_3^-]_{\text{aktuell}}$	↑ $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$	↓ $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ (HCO_3^- puffert vermehrt)
BE	– (nicht von pCO_2 abhängig, deshalb konstant)	↓ (Pufferbasen vermehrt verbraucht)
$[\text{HCO}_3^-]_{\text{Std}}$ bei $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$	– (Störung durch veränderten pCO_2 , deshalb bei Standard- pCO_2 normal)	↓ (pCO_2 nicht verändert, deshalb $[\text{HCO}_3^-]_{\text{aktuell}} = \text{Standard}$)

Primär respiratorische Störungen:

→ Azidose durch Störungen des zentralen Atemantriebes, der peripheren Nerven und Atemmuskeln, der Atemwege, der Beweglichkeit des Thorax oder des Gasaustausches[2]

- Primäre Störung: $\text{pCO}_2 \uparrow$
- dadurch läuft Bicarbonatreaktion rückwärts
- aktuelles $\text{HCO}_3^- \uparrow$

→ nur die Nichtbicarbonatpuffer können puffern!

→ Alkalose genau umgekehrt, durch Reizung der Atemzentren bei Hirnschädigung oder verstärkter Atmung in grosser Höhe verursacht

Kompensation der Azidose:

- direkte gegenregulatorische Kompensation durch Stimulation der Atmung (soweit dies möglich ist) \Rightarrow KUSSMAUL'sche Atmung
- renale Kompensation: vermehrte Ausscheidung von H^+ und NH_4^+

Primär nichtrespiratorische Störungen:

\rightarrow Azidose durch [2]:

- Additionsazidose: vermehrte Zufuhr oder Bildung von Säure (Laktat bei Arbeit oder Hypoxie; Ketonkörper bei Diabetes)
- Retentionsazidose: verminderte Ausscheidung in der Niere
- Subtraktionsazidose: Verlust von HCO_3^- z.B. bei Diarrhö

\rightarrow primäre Erhöhung der H^+ -Konzentration durch beide Systeme gepuffert, deshalb kommt es zu einer Abnahme des aktuellen $[HCO_3^-]$ und der Basen der Nichtbicarbonatpuffer

\rightarrow Alkalose durch Erhöhung der OH^- -Ionen oder Erniedrigung der H^+ -Ionen, v.a. bei Verlust von H^+ -Ionen durch Erbrechen oder über die Niere

Kompensation der Azidose:

- direkte gegenregulatorische Kompensation durch vermehrte Ausscheidung von H^+ über die Niere, dadurch werden wieder Pufferbasen zur Verfügung gestellt (nur möglich, wenn die Schädigung nicht in der Niere selber liegt)
- respiratorische Kompensation: vermehrte Ventilation führt zu Absinken von pCO_2 und gleichzeitig weiterem Absinken des aktuellen $[HCO_3^-]$, aber das Verhältnis wird besser (Die Lunge kann die Azidose nur verzögern, aber nicht verhindern, da sie HCO_3^- mit entfernt; KUSSMAUL'sche Atmung)

Diagnostik der Störung des Säure-Basen-Haushaltes**Einleitung:**

- Gesamtkonzentration der Pufferbasen im arteriellen Blut: 48 mmol/l [2] (HCO_3^- , Plasmaproteine, Hämoglobin)
 - \rightarrow von der Hb-Konzentration abhängig, da dieses der wichtigste Nichtbicarbonatpuffer ist
 - \rightarrow nicht von pCO_2 abhängig, da bei einer Erhöhung von pCO_2 zwar die HCO_3^- -Konzentration vermehrt wird, aber im gleichen Maß die Nichtbicarbonatbasen vermindert werden.
 - \rightarrow im oxygenierten Blut niedriger als im desoxygenierten Blut

Parameter [2]:

1. pH-Wert: wird im Blut gemessen (7,4)
 - \rightarrow zeigt Veränderung des Säuren-Basen-Status
2. pCO_2 -Wert: wird im Blut gemessen (5,3 kPa; 40 mmHg)
 - \rightarrow gibt Aufschluss über resp. oder nichtresp. Störung
3. $[HCO_3^-]_{\text{aktuell}}$: durch Henderson-Hasselbalch errechnet (24 mmol/l)
 - \rightarrow bei resp. Störung \uparrow ; bei nichtresp. Störung \downarrow

4. $[\text{HCO}_3^-]_{\text{standard}}$: (24 mmol/l)
Bicarbonatkonzentration beim normalen pCO_2 von 40 mmHg
→ unabhängig vom aktuellen pCO_2 , deshalb bei resp. Azidose nicht verändert
5. Pufferbasen (Buffer base, BB) = Gesamtkonzentration der BB (48 mmol/l)
→ unabhängig von pCO_2 und deshalb bei resp. Azidose nicht verändert
6. Basenabweichung (Base excess, BE): (0 mmol/l)
Differenz zwischen aktueller Pufferbase und der Pufferbase unter Standardbedingungen
→ BE ist pCO_2 -unabhängig und deshalb bei resp. Azidose nicht verändert
7. Anionenlücke: (12 ± 2 mmol/l)
 $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ → hohe Anionenlücke bei Säureüberschuss

Literatur:

1. Horn et al.: Biochemie des Menschen. Thieme-Verlag, 2. Auflage, Stuttgart 2002/2003
2. Klinke R., Silbernagl S.: Lehrbuch der Physiologie. Thieme-Verlag, 2. Auflage, Stuttgart 1996
3. Schmidt R. F., Unsicker K.: Lehrbuch Vorklinik. Deutscher Ärzte-Verlag, 1. Auflage, Köln 2003
4. Schmidt R. F., Lang F., Thews G.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, 29. Auflage, Heidelberg 2005
5. Davenport H. W.: Säure-Basen-Regulation. Thieme-Verlag, 2. Auflage, Stuttgart 1979