

Blut

flüssiges Gewebe aus korpuskulären Elementen (**Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten**) und **Plasma** mit

- Regulationsfunktion für
Temperatur
Wasser/Elektrolyte
Säuren/Basen
- Transportfunktion: Blutgase (O_2 , CO_2),
im Plasma gelöste Substanzen
an **Plasmaproteine** gebundene
Substanzen, z. B. Lipide
(**Plasmalipoproteine**)
- Verteidigungsfunktion:
unspezifische Abwehr (**neutrophile Granulozyten, Komplementsystem, Defensine, Interferone, Toll-Rezeptoren**)
spezifische Abwehr (**Immunsystem**)
- weil Blut flüssig ist: Balance zwischen
flüssig halten und Verlustvermeidung:
Blutgerinnung/Fibrinolyse

Die Vorlesungsbilder zum nachschauen im Internet:

Institut für Biochemie – Lehre –
Vorlesungen:

Vorlesungsabschnitt
“ Biochemie des Blutes“

Inhaltsübersicht (frei)

Vorlesungsbilder:

Login: studmed
Passwort: Esox

Säure-Basen-Stoffwechsel

Biochemische Prozesse meist stark von
Protonenkonzentration abhängig.

$$-\lg[H^+] = \text{pH}$$

pH-abhängig :
Enzyme
Protonengradienten über biol.Membranen
Produktion oder Verbrauch von Säuren und
Basen im Zellstoffwechsel (CO_2 , HCO_3^- ,
Laktat, Ammoniak, Aminosäuren, Amine,
organische Phosphate, Sulphate)

Regel: für optimale Funktion optimaler pH nötig

pH in verschiedenen Kompartimenten verschieden,
meist stark reguliert

Intrazelluläre pH-Regulation:

intrazell. pH: meist 7,0 - 7,2;
(aber: Lysosomen pH < 6)

in Zellen werden Säuren und Basen produziert und
verbraucht:

Säureproduktion: flüchtige S.: CO_2 , nicht-
flüchtige S.: Laktat, Ketonkörper,
Schwefelsäure (Ox. S-haltiger
Aminosäuren), Abbau basischer Aminosäuren

Basenproduktion: z. B. Ammoniakfreisetzung
aus Aminosäuren oder Aminen, Abbau saurer
Aminosäuren (Protonenverbrauch)

Pufferung: Proteine, Phosphat

intrazell. pH reguliert durch:

- Diffusion ungeladener Säuren und Basen
durch die Zellmembran (CO_2 , NH_3),
- Cl^-/HCO_3^- - und Na^+/H^+ -Antiporter, Na^+/HCO_3^- -
Cotransport über die Zellmembran,
- aktiven Protonenexport (H^+/K^+ -ATPase (P-
ATPase in Zellmembran), H^+ -ATPase (V-
ATPase in Lysosomenmembran)).

Organismus als Ganzes:

Säuren und Basen auch aufgenommen und abgegeben.

unmittelbare Aufnahme: z.B. saures Obst, saure Fruchtsäfte oder Cola

mittelbare Aufnahme:

„säureüberschüssige“ Nahrungsmittel (tier. proteinreiche Kost, Kaffee, Alkohol, Nüsse), → saurer Harn

„basenüberschüssige“ Nahrungsmittel: Blattsalate, Gemüse, süßes Obst, → alkalischer Harn.

bei normaler Ernährung und gesundem Organismus: leicht saurer Harn.

Vermittler zwischen Zellen und zur Umwelt:

extrazellulärer Raum

davon am leichtesten zugänglich: **Blut**

Säure-Basen-Haushalt des Blutes:

- reflektiert unmittelbar den des Extrazellulärraumes und mittelbar den des Gesamtorganismus.
- Blut leicht gewinn- und analysierbar.
- Transportmedium zwischen Zellen und Umwelt, wir prod. Säuren und Basen und tauschen diese übers Blut mit Umwelt aus.

~~Blut-pH-Wert~~



pH des arteriellen Blutes = „**aktueller pH**“

normal pH: **7,4** (40 nM [H⁺];
240 nMol H⁺/6l Blut
aber: 24 Mol CO₂/Tag)

aktueller pH wird in engen Grenzen (**7,37-7,44**) gehalten durch

physikochemische Mechanismen:

Puffersysteme des Blutes

physiologische Mechanismen:

Lunge und Nieren

biochemische Mechanismen:

Nieren und Leber

Puffersysteme des Blutes:

- HCO₃⁻/CO₂-System (50 % der Pufferung des Blutes)

- wesentliche Nicht-Bikarbonat-Systeme:

- Hb/HbO₂-System (HHb+O₂↔HbO₂+H⁺)
(35 % der Pufferung des Blutes)

- Plasmaproteine und Hämoglobin (Histidine (Imidazol), Cysteine (-SH))

- Phosphat (HPO₄⁻ ↔ H₂PO₄⁻)

- (Laktat, Citrat, Ammoniak)

HCO₃⁻/CO₂-Puffersystem:

- Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2] + [\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Kohlensäure in Plasma ist im Gleichgewicht mit gelöstem CO₂:

$$\text{pH} = 6.1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot \text{pCO}_2}$$

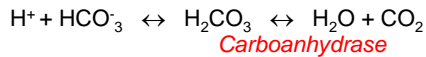
(Bunsenscher Absorptionskoeffizient) Partialdruck

pK = 6,1 < 7,4; eigentlich nicht optimal für Pufferung

Bikarbonat / Kohlensäure = 20/1 bei pH 7,4

Warum ist $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -System so bedeutsam?

- CO_2 wird in großer Menge produziert (ca. 1 kg/d)
- im Organismus anfallende Protonen (anderer Säuren) werden bei CO_2 -Bildung gebunden:



CO_2 entspricht Säure,

CO_2 -Ausscheidung = Säureausscheidung

CO_2 ist die einzige flüchtige Säure, kann über *Lunge* abgegeben werden (24000 mMol/d)

(H^+ über *Nieren* ausgeschieden: 60 mMol/d)

- HCO_3^- - über *Nieren* ausgeschieden,
- in *Leber* für Harnstoffsynthese verwendet.

Säure-Basen-Haushalt des Blutes wird am $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -System diskutiert, da alle anderen Puffersysteme mit diesem im Gleichgewicht stehen.

Klassifikation der Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt

Normalbereich des aktuellen pH: **7,37 – 7,44**

Normales aktuelles HCO_3^- : **24 mM** (21-26 mM) (nicht normalverteilt)

normaler aktueller pCO_2 : **40 mm Hg** = 40 Torr = 5,3 kPa (35-46 Torr) (nicht normalverteilt)

Wenn Bikarbonat ↓ oder pCO_2 ↑: akt. pH < 7,37 = **Azidose**, extrem: pH 6,8 (160 nM [H^+])

Wenn Bikarbonat ↑ oder pCO_2 ↓: akt. pH > 7,44 = **Alkalose**, extrem pH 7,8 (16 nM [H^+])

Wenn primäre Veränderung in Bikarbonat, bzw. wenn durch primäre Störung Bikarbonat unmittelbar betroffen: **Metabolische** Veränderung.

Wenn primäre Veränderung in pCO_2 , bzw. wenn durch primäre Störung pCO_2 unmittelbar betroffen: **Respiratorische** Veränderung.

Übersicht über Störungen des Säure-Basen-Haushalts

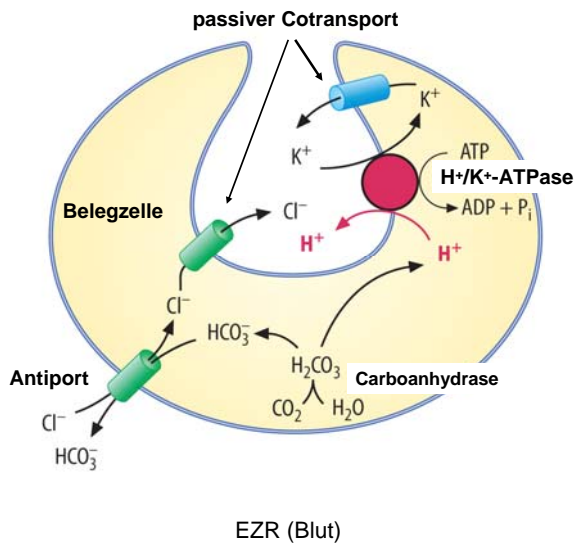
Azidosen

- metabolisch = nicht-respiratorisch
 - Ketoazidosen (Hunger, Diabetes mellitus, Ileus, chron. Alkoholabusus)
 - Laktazidosen (Sport, CO-Vergiftung, Anämie, schwere Infektionen, Tumoren)
 - Intoxikationen (Methanol, Salizylate)
 - Diarrhoe, chronisches Erbrechen
 - Renal-tubuläre Acidosen (Protonensekr. ↓) erworben (Nierenschäden) oder vererbbar (Gendefekte der Carboanhydrase, des Na/Bikarbonat-Cotransporters oder der V-ATPase)
- respiratorisch
 - Hirntumoren, Schädel-Hirn-Trauma
 - Muskelerkrankungen (Myasthenia gravis)
 - Asthma, Obstruktion der Luftwege
 - Pneumonie
 - freiwillige Hypoventilation

Alkalosen

- metabolisch = nicht-respiratorisch
 - Additionsalkalosen
 - (Milchalkaliesyndrom)
 - Leberinsuffizienz
 - iatrogen (z.B. zu viel Natriumbicarbonat)
 - Subtraktionsalkalosen
 - Magensaftverlust (akutes Erbrechen, hypochlorämische A.)
 - Diuretikaabusus (kaliopenische A.)
 - periportale Leberschäden (Zirrhose)
 - Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
- respiratorisch
 - Hyperventilation
 - psychogen (Angst, Schmerz)
 - Schwangerschaft
 - Hochgebirgsaufenthalt
 - Fieber
 - iatrogen (z.B. Anästhesie)
 - freiwillig

Magensäureproduktion



aus: Löffler/Petrides „Biochemie und Pathobiochemie“

Diagnostik und Therapie des gestörten Säure-Basen-Gleichgewichts:

Störungen des SBH sind keine Krankheiten!

Deshalb ist nur selten unmittelbarer Eingriff in SBH indiziert, sondern primäre Störung muß behandelt werden.

SBH als einen **Indikator für Erfolg** benutzen!

Für Verständnis und Charakterisierung der pH und Pufferverhältnisse des Blutes:

Analyse des Bikarbonat/ CO_2 -Systems

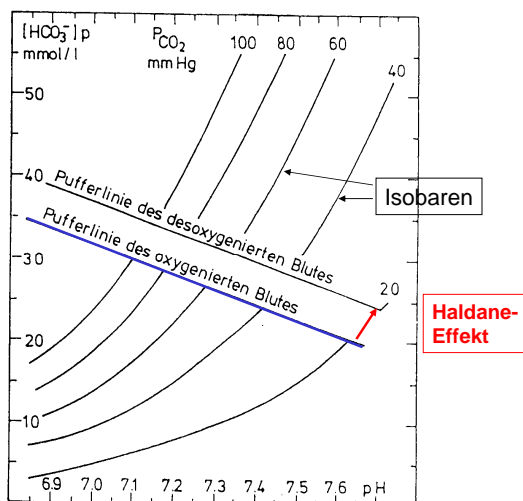
weil quantitativ am bedeutsamsten und im Gleichgewicht mit allen anderen Puffersystemen des EZR.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$\text{pH} = 6.1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot \text{pCO}_2}$$

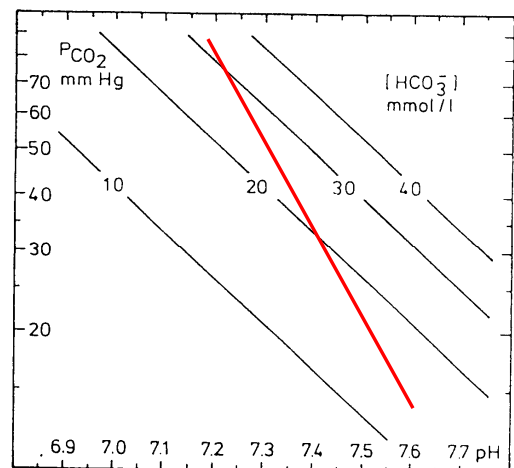
Variable: **pH**, **$[\text{HCO}_3^-]$** , **pCO_2**

Davenport-Diagramm



Die Pufferlinie des desox. Blutes ist verschoben, weil $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{HHb} + \text{O}_2$

Astrup-Siggaard-Andersen-Diagramm



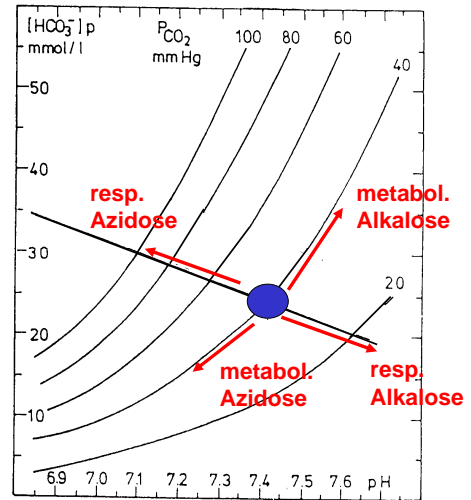
Pufferlinie des oxygenierten Blutes

Was klinisch interessiert, d.h. was im Labor bestimmt wird, sind **aktueller pH**, **akt. $p\text{CO}_2$** und **Pufferlinie** des Patientenblutes.

Die Pufferlinie ist Ausdruck der Puffereigenschaften des Blutes, widerspiegelt im Bikarbonat/ $p\text{CO}_2$ System.

Diskussion des SBH und seiner Veränderungen im Davenport-Diagramm

primäre Veränderungen:



Normalbereich

Kompensation der Veränderungen im SBH

Organismus mißt Blut-pH (Chemorezeptoren im Glomus caroticum (Karotisbifurkation) und im unteren Hirnstamm.

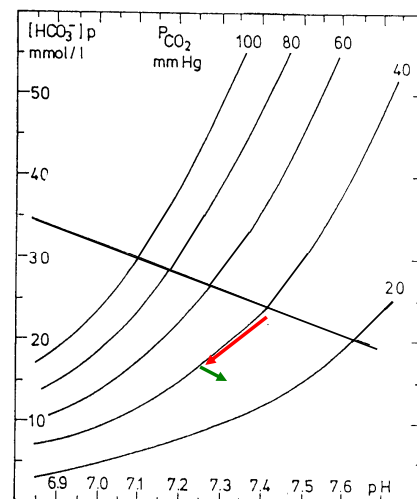
Organismus nimmt Störungen des Blut-pH nicht einfach hin: **Kompensationsmechanismen**.

Respir. Stör. werden **metabolisch** (v.a. durch Niere, Änderungen der Bikarbonatausscheidung, oder im Stoffwechsel (z.B. in der Leber Änderung der Harnstoffsyntheserate)) kompensiert; **langsam, nahezu vollständig** möglich.

Metab. Stör. werden **respiratorisch** (mehr oder weniger CO_2 abatmen) und ev. auch metabolisch kompensiert, **resp. Komp. schnell aber unvollständig**.

Hauptziel: Erhaltung des physiol. pH, dafür werden vergrößerte Abweichungen bei Bikarbonat und $p\text{CO}_2$ hingenommen, um wieder $\text{HCO}_3^-/p\text{CO}_2 = 20/1$ zu erreichen.

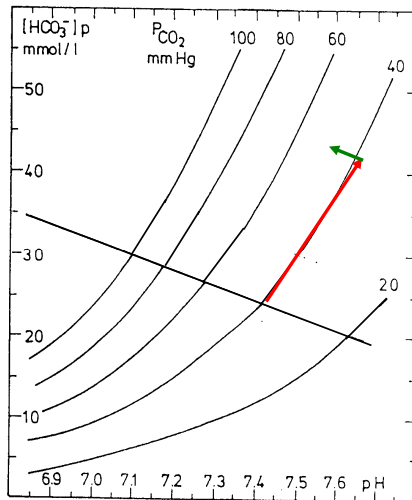
Kompensation metabolischer Störungen:



metabolische Azidose

respiratorische Kompensation: Hyperventilation („Kussmaulsche Atmung“, schnell, aber unvollständig)

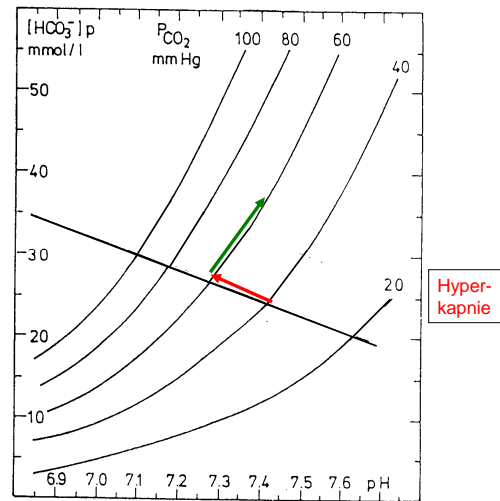
Kompensation metabolischer Störungen:



metabolische Alkalose

respiratorische Kompensation: Hypoventilation
schnell, aber unvollständig

Kompensation respiratorischer Störungen:



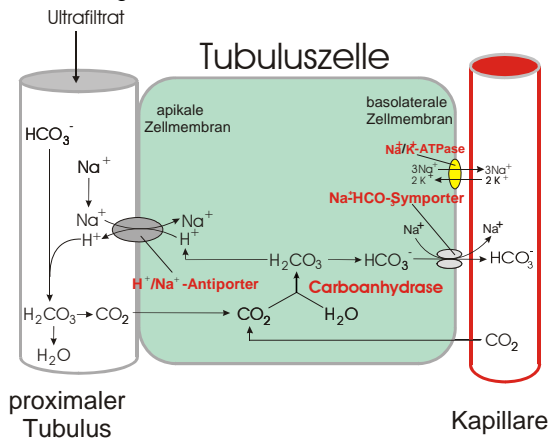
respiratorische Azidose

metabolische Kompensation: Leber, Niere
langsam, vollständig möglich

Leber: verminderte Harnstoffsynthese, so weniger Bikarbonat verbraucht, mehr Ammoniak übrig; so mehr Glutamin-Synthese. Ammoniak und Gln zu Niere.

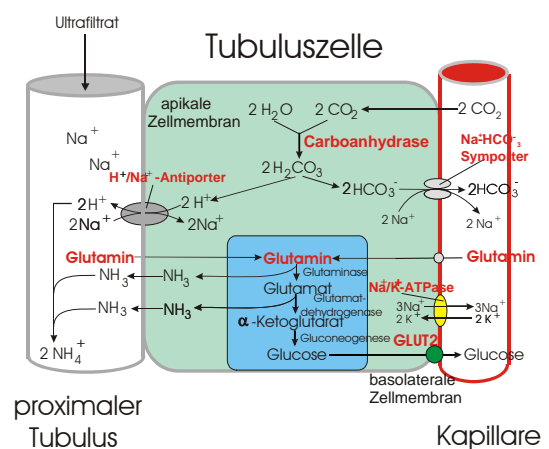
Niere: Kombination von Exkretions- und Reabsorptionsmechanismen der Tubuluszellen

Bikarbonat wird filtriert und im Tubulus (als CO_2) vollständig reabsorbiert:



nach Hofmann, E. Medizinische Biochemie

Produktion von **saurem Harn** (Umwandlung von Blut- CO_2 in Bikarbonat, verstärkte Protonensekretion): 2 Effekte: Alkalisparen und Kationensparen, aber Grenze bei pH 4,5. Mehr Protonen nur ausscheidbar wenn gepuffert: das übernimmt v.a. Ammoniak (v.a. aus Gln).



nach Hofmann, E. Medizinische Biochemie

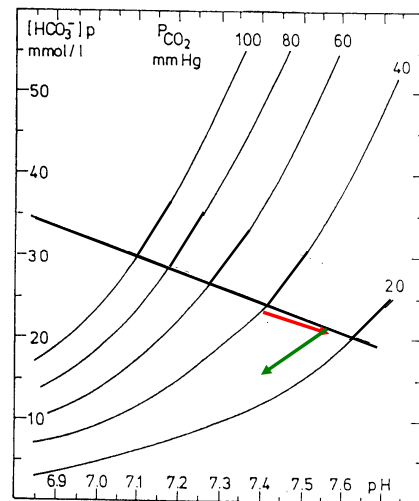
Gesamtazidität des Harns = titrierbare Azidität +
Ammoniak
= Maß für Alkaliretention

In Azidose

- ist Ammoniak verstärkt verfügbar wegen geringerer Harnstoffsynthese
- kann Ammoniakausscheidung höher als Harnstoffausscheidung werden!

Bei starker Azidose wird Glutamat weiter zu Alpha-Ketoglutarat abgebaut. So noch einmal Ammoniak frei, außerdem 2 Protonen verbraucht bei Glukoneogenese. H^+ stimulieren Phosphoenolpyruvatcarboxykinase.

Kompensation respiratorischer Störungen:



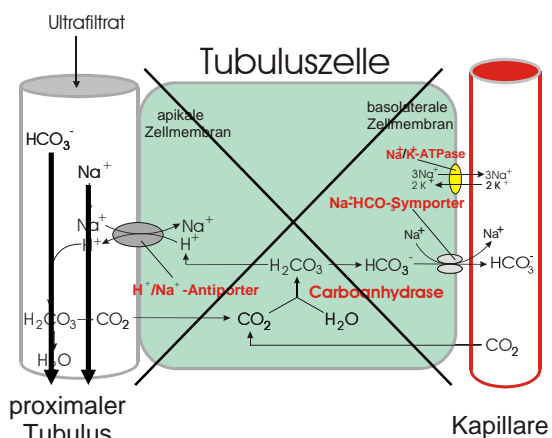
respiratorische Alkalose

metabolische Kompensation: Leber, Niere
langsam, vollständig möglich

Alkalose:

Leber: verstärkte Harnstoffsynthese, so mehr Bikarbonat und Ammoniak verbraucht, kaum Glutamin-Synthese.

Niere: Verringerte Bikarbonat-Reabsorption, so Bikarbonat im Harn.



Tubulus: Ammoniakausscheidung niedrig, Protonensekretion sehr niedrig, aber Anionen in Harn: K^+ anstelle von Protonen sezerniert. Bei langanhaltender Alkalose so Kaliummangel mögl. Das führt zu "paradoxe Acidurie".

Störung und Kompensation in Wahrheit gleichzeitig (Störung hat nur etwas Vorsprung).

Experimentelle Bestimmung des Säure-Basen-Status des Blutes

Parameter, die den Säure-Basen-Status charakterisieren:

aktueller pH (Status quo)
aktuelles pCO_2 (respir. Komponente)

aus beiden aktuelles Bikarbonat berechenbar, aber

Basen (metab. Komponente) sind:

Bikarbonat (24 mVal/l)
Plasmaproteine (17 mVal/l)
Hämoglobin (7 mVal/l)

= **Pufferbasen** (= Anionen, die im pH-Bereich des Blutes titriert werden)

Normalpufferbasen = 48 mVal/l

statt Pufferbasen wird oft deren Abweichung von der Norm als Parameter benutzt:

Basenüberschuß, BÜ (Base excess, BE):

BÜ = Aktuelle Pufferbasen – Normalpufferbasen
(beides bei $pCO_2 = 40$ Torr)

Normal: BÜ +5 bis -5 mVal/l
(heute oft enger: -2 bis +3)

BÜ > 0: die Menge starker Säure, die zu 1 l Blut bei $pCO_2 = 40$ Torr gegeben werden muß, um pH 7,4 zu erreichen.

BÜ < 0 = Basendefizit: die Menge starker Base, die zu 1 l Blut bei $pCO_2 = 40$ Torr gegeben werden muß, um pH 7,4 zu erreichen.

Vorteil des BÜ: gibt direkt die Menge Base an, die in Blut fehlt oder zuviel ist.

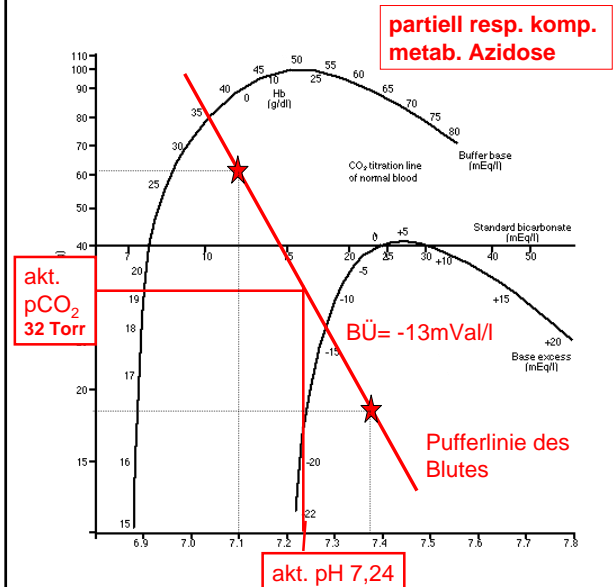
Der Säure-Basen-Status eines Patienten wird vollständig beschrieben durch:

akt. pH, akt. pCO_2 , BÜ (oder Pufferbasen)

Klassische Bestimmung des Säure-Basen-Status Astrup-Methode

Messung des aktuellen pH, 2 x Tonometrieren

Auswertung im Siggaard-Andersen Nomogramm



Ermittlung des Säure-Basen-Status im Praktikum

Messung des aktuellen pH, 1 x Tonometrieren und Hb-Bestimmung

Siggaard-Andersen-Alignment Diagramm nach D'Octagne

