

Frank Walther

Säuren-Basen- Haushalt

Azidosen und Alkalosen verstehen,
erkennen und behandeln

 Springer

Säuren-Basen-Haushalt

Frank Walther

Säuren-Basen-Haushalt

Azidosen und Alkalosen verstehen,
erkennen und behandeln

Frank Walther
Bad Doberan, Deutschland

ISBN 978-3-662-63875-0 ISBN 978-3-662-63876-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-63876-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert durch Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2021

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung der Verlage. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung: Katrin Lenhart

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort und Einleitung

Das vorliegende Buch wendet sich vorrangig an Medizinstudentinnen und -studenten sowie an Ärztinnen und Ärzte in der Facharztausbildung. Die Idee zu dem Buch entstand nach drei Jahrzehnten meiner Tätigkeit in der klinischen Ausbildung. Nachdem die wissenschaftlich-theoretische Ausbildung in Vorlesungen und Seminaren den Auszubildenden vorbereitende Kenntnisse vermittelt hat, ist es dem Kliniker vorbehalten, diese Kenntnisse auf einen in der klinischen Praxis anwendbaren Stand zu bringen. Das betrifft unter anderem die Interpretation von Laborbefunden. Besonders die Auswertung eines Säuren-Basen-Status scheint zunächst ein sehr abstraktes Unterfangen zu sein. Am Beginn der klinischen Ausbildung fehlen oft konkrete Vorstellungen von den Substanzen, die hinter den Zahlen auf dem Befundzettel stehen. Das betrifft zum Beispiel die typischen Säuren, die eine Azidose auslösen können. Nach meinen Erfahrungen führt gerade die Kohlensäure häufig ein Mauerblümchendasein im Wissen der Auszubildenden, obwohl sie im Säuren-Basen-Haushalt eine wichtige Rolle spielt. Aus der Biochemie-Ausbildung ist ihnen am ehesten das Bikarbonat bekannt, das im Stoffwechsel und im Hinblick auf die Konzentration in Körperflüssigkeiten tatsächlich eine viel präsentere Rolle spielt. Die Kohlensäure ist jedoch das (nicht nur didaktisch) wichtige „missing link“ zum Verständnis der respiratorischen Regulation im Säuren-Basen-Haushalt.

Als wichtige Grundlage zum Verständnis des vorliegenden Buches wird die Biochemie- und Physiologie-Ausbildung des Physikums vorausgesetzt. Das zu vermittelnde Wissen über den Säuren-Basen-Haushalt wird Kapitel für Kapitel im Buch aufgebaut. Dennoch ist es je nach dem Ausbildungsstand einer Leserin bzw. eines Lesers möglich, Kapitel zu überspringen. Wichtige Zusammenhänge, die zum Verständnis eines neuen Inhalts vorausgesetzt werden müssen und bereits in einem übersprungenen Kapitel erklärt wurden, werden in einigen Fällen nochmals kurz beschrieben, mindestens wird aber auf den erklärenden Abschnitt in einem vorangegangenen Kapitel verwiesen.

Auf mathematische Formeln kann man bei der Beschreibung und Erläuterung des Säuren-Basen-Haushaltes nicht verzichten. Eine Möglichkeit zur anschaulichen Darstellung der Zusammenhänge und der Dynamik im Säuren-Basen-Haushalt besteht in Form des Davenport-Diagramms, das in diesem Buch dargestellt und genutzt wird.

Generell wurde bei der Gestaltung dieses Buches darauf geachtet, nachvollziehbare und lückenlose Erklärungen zu liefern, um ein solides Verständnis der Zusammenhänge zu ermöglichen. Dieses Verständnis ist die Voraussetzung für einen nachhaltigen Wissenszuwachs. Ziel des Buches ist die Vermittlung von praxisrelevantem, am Krankenbett anwendbarem Wissen.

Den meisten deutschen Ärztinnen und Ärzten ist das Säuren-Basen-Modell der Kopenhagener Schule bekannt, das den in Deutschland angewandten Labormethoden zugrunde liegt. Ein typisches Kennzeichen dieser Methodik ist das Konzept des base excess, abgekürzt BE. In diesem Buch wird neben diesem Modell auch das gleichwertige System der Bostoner Schule erklärt, das ohne BE auskommt und vorrangig in den USA und in Australien angewandt wird. Als drittes und möglicherweise zukunftsweisendes Modell wird im letzten Kapitel das nach seinem Entwickler Peter A. Stewart benannte Säuren-Basen-Konzept erläutert. Wichtige Details der interessanten Geschichte der Entwicklung dieser Modelle sowie der chemischen und biochemischen Grundlagen werden ebenso erwähnt, zumal sich die Beschreibung des historischen Verlaufs der Erkenntnisgewinnung gleichzeitig zur Erklärung der Zusammenhänge anbietet.

Sofern auch erfahrene Kliniker das Buch nutzen, könnte dem einen oder anderen von ihnen etwas Neues, eventuell bislang Unbekanntes auffallen. Es handelt sich um den lange Zeit nicht bekannten Beitrag der Leber zur Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes. Obwohl schon Ende der 1970-er Jahre entdeckt wurde, dass die hepatische Harnstoffsynthese größere Mengen der alkalischen Puffersubstanz Bikarbonat verbraucht und im Verlauf klar wurde, dass die renale Ammonium-Ausscheidung lediglich von der pH-Regulation durch Variation der Harnstoffsynthese abhängt und kein eigenständiger Mechanismus zur Elimination von Wasserstoffionen ist, findet diese Erkenntnis erst seit etwa 15 Jahren peu à peu Eingang in die Physiologie- und Biochemie-Lehrbücher. Dieser wichtige hepatorenale Regulationsmechanismus wird in Kap. 5 des vorliegenden Buches beschrieben.

Es gibt zwei Kapitel, die sich mit den weitgehend unveränderlichen Grundlagen und Grundsätzen der therapeutischen Möglichkeiten bei Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes beschäftigen bzw. für Bereiche mit noch unzureichender Evidenzgrundlage die aktuell führenden Expertenmeinungen wiedergeben. Bestimmte Details zum Procedere, zum Beispiel zu Interventionsgrenzen, Labormonitoring, speziellen Behandlungssituationen etc., werden nur erwähnt, soweit diese Angaben zum Verständnis erforderlich sind und sollten ansonsten den jeweiligen aktuellen Leitlinien entnommen werden.

Am Beispiel von 12 klinischen Fällen werden im vorletzten Kapitel diagnostische Vorgehensweisen bei unterschiedlichen Säuren-Basen-Störungen und die klinischen bzw. therapeutischen Schlussfolgerungen erläutert. Nach 34 Jahren kinderärztlicher Tätigkeit liegen mir als Autor des Buches pädiatrische Diagnosen und Differentialdiagnosen natürlich am Herzen, weshalb sieben der aufgeführten Fälle aus der Kinder- und Jugendmedizin stammen. Für mathematisch interessierte Leser enthält der Anhang die Herleitung diverser mathematischer Formalismen, die bei Titrationsvorgängen und in der

klinisch-chemischen Erfassung von Vorgängen im Säuren-Basen-Haushalt eine Rolle spielen.

Es sei noch auf einige Besonderheiten in der Abfassung des Textes verwiesen. Abkürzungen werden bei ihrer ersten Erwähnung im Text erklärt, in nachfolgenden Kapiteln erfolgt vielfach keine Erklärung mehr. Um die Lektüre aber auch beim Überspringen von Kapiteln nicht zu erschweren, gibt es ein Abkürzungsverzeichnis. Vom Gebot der Verwendung von SI-Einheiten wird bei Nennung von Partialdruck-Werten der Blutgase absichtlich abgewichen. Dabei geht es insbesondere um den Kohlendioxid-Partialdruck $p\text{CO}_2$, dessen Messwerte und Normwerte in Torr und nicht in kPa (kiloPascal) angegeben werden. Der Grund dafür sind die unhandlichen Kommazahlen des kiloPascal-Systems, die man sich schlecht merken kann. Ein mittlerer Normwert von 40 Torr des $p\text{CO}_2$ im arteriellen Blut ist eine eingängige „Hausnummer“, während der umgerechnete Wert von 5,33 kPa nicht sehr eingängig ist. Weil aber eine gute Didaktik das Primat in diesem Buch haben soll, enthalten alle Erläuterungen die einfacheren Partialdruck-Werte in Torr, und nur in der Auflistung von Normwerten in Kap. 10 werden ergänzend kiloPascal-Werte angegeben. Außerdem wird der Vergleich mit der internationalen Literatur erleichtert, denn hier findet man auch fast ausschließlich Partialdruck-Werte in Torr bzw. dem Äquivalent mmHg.

Bei der Erstellung des Buches unterstützte mich die Chefärztin der Kinderklinik des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus, Frau Dr. Simone Stolz. Sie stellte Patientenfälle mit Säuren-Basen-Störungen für den klinischen Teil des Buches zur Verfügung. Der Leiter des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock, Herr Prof. Dr. Michael Walter, seine Mitarbeiterin Frau Dr. Birgit Holdt-Lehmann und Herr Dr.-Ing. Ralf-Henning Seidenspinner von der Firma Radiometer waren für mich kompetente Ansprechpartner und halfen bei der Klärung praktischer Fragen zur Diagnostik des Säuren-Basen-Haushaltes. Allen sei hiermit herzlich für Ihre Hilfestellung gedankt.

Heiligendamm
März 2021

Dr. Frank Walther

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzer historischer Abriss zur Entwicklung der Säuren-Basen-Theorien	1
	Literatur	4
2	Das Massenwirkungsgesetz und die Henderson-Hasselbalch-Gleichung	7
	Literatur	10
3	Bedeutung von Wasserstoffionen für den menschlichen Stoffwechsel	11
	Literatur	13
4	Pufferung als wichtiges Prinzip der passiven Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes	15
4.1	Der chemische Mechanismus der Pufferung	15
4.2	Körpereigene Puffersysteme	22
4.2.1	Puffer des Blutes	22
4.2.2	Intrazelluläre Puffer und aktive pH-Regulation des intrazellulären Milieus	24
	Literatur	25
5	Aktive Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes durch den Stoffwechsel in Lunge, Leber und Nieren	27
5.1	Regulation durch pulmonale Ventilation	27
5.2	Regulation durch die Leber	30
5.3	Regulation durch die Nieren	33
	Literatur	38
6	Grundlagen und Kategorien für die Beschreibung von Störungen des Säuren-Basen-Gleichgewichtes	41
6.1	Einteilung der Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt	41
6.2	Berechnungsgrundlagen und Normwerte	42

6.3	Veranschaulichung von Prozessen im Säuren-Basen-Haushalt: Das Davenport-Diagramm	44
	Literatur	48
7	Körpereigene Kompensationsmechanismen bei Störungen des Säuren-Basen-Haushalts	49
7.1	Körpereigene Kompensation von primär metabolischen Störungen	49
7.1.1	Metabolische Azidose	49
7.1.1.1	Akute metabolische Azidose	49
7.1.1.2	Chronische metabolische Azidose	53
7.1.2	Metabolische Alkalose	53
7.1.2.1	Akute metabolische Alkalose	53
7.1.2.2	Chronische metabolische Alkalose	55
7.2	Körpereigene Kompensation von primär respiratorischen Störungen	55
7.2.1	Respiratorische Azidose	55
7.2.1.1	Akute respiratorische Azidose	55
7.2.1.2	Chronische respiratorische Azidose	56
7.2.2	Respiratorische Alkalose	57
7.2.2.1	Akute respiratorische Alkalose	57
7.2.2.2	Chronische respiratorische Alkalose	58
7.3	Schlussbemerkung zu diesem Kapitel	60
	Literatur	61
8	Wechselwirkung zwischen Säuren-Basen-Haushalt und Elektrolyt-Haushalt	63
8.1	Das Plasma-Ionogramm	63
8.2	Differenzierung der metabolischen Azidosen durch Ermittlung der Anionenlücke	65
8.2.1	Definition der Anionenlücke	65
8.2.2	Stofflicher Inhalt der Anionenlücke	67
8.2.3	Metabolische Azidosen mit pathologisch erhöhter Anionenlücke (Additionsazidosen)	68
8.2.4	Metabolische Azidosen ohne erhöhte Anionenlücke (Subtraktionsazidosen)	71
8.3	Die albumin-korrigierte Anionenlücke	73
8.4	Differenzierung der metabolischen Alkalosen	76
8.4.1	Chloridsensitive Alkalosen	76
8.4.2	Chloridresistente Alkalosen	78
8.4.3	Additions- und Subtraktionsalkalose	80
8.4.3.1	Additionsalkalose	80
8.4.3.2	Subtraktionsalkalose	82

8.5	Auswirkung von Elektrolytveränderungen auf den Säuren-Basen-Haushalt	82
8.5.1	Wirkung von Kochsalz	82
8.5.1.1	Verdünnungsazidose	82
8.5.1.2	Volumendepletionsalkalose	84
8.5.2	Wirkung von Kalium	85
8.6	Auswirkung von Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt auf den Elektrolyt-Haushalt	86
8.6.1	Kalium	86
8.6.2	Kalzium	87
8.6.2.1	Kalzium-Phosphat-Haushalt und Säuren-Basen-Haushalt	87
8.6.2.2	Ionisiertes Kalzium	88
8.7	Ergänzende Parameter zur Differenzierung von Störungen im Säuren-Basen-Haushalt	88
8.7.1	Die Anionenlücke im Urin	89
8.7.2	Die osmotische Lücke im Serum	91
8.7.3	Die osmotische Lücke im Urin	93
	Literatur	94
9	Diagnostik von Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes	97
9.1	Die klassische Labor-Trias pH, pCO ₂ und Standardbikarbonat	97
9.2	Pufferbase und „delta-buffer-base“	99
9.3	Aus „delta-buffer-base“ (Δ BB) wird der „base excess“ (BE) – das Kopenhagener Konzept	103
9.4	Die „Große Transatlantische Säuren-Basen-Debatte“ und die Formulierung des Standard-base-excess	105
9.5	Das Siggaard-Andersen-Nomogramm und die Äquilibrierungsmethode von Astrup	109
	Literatur	120
10	Laboruntersuchungen: Präanalytik, Normwerte	123
10.1	Probengewinnung	123
10.1.1	Arteriell, kapilläres oder venöses Blut – was davon ist geeignet?	123
10.1.2	Probenentnahmestellen	125
10.1.3	Gerinnungshemmung	126
10.2	Normwerte	126
10.2.1	Normwerte des Säuren-Basen-Status bei Erwachsenen	126
10.2.2	Normwerte des Säuren-Basen-Status bei Kindern	127
10.3	Besonderheiten bei Neugeborenen und Frühgeborenen	128
	Literatur	129

11 Die strukturierte Beurteilung des Säuren-Basen-Haushaltes nach dem Kopenhagener Konzept	131
11.1 Prinzipielle Vorgehensweise	131
11.2 Beispiele für Befundkonstellationen des Säuren-Basen-Haushaltes	134
11.3 Weiterführende Diagnostik zur Klärung der Ätiologie der Säuren-Basen-Diagnose	139
11.4 Bettseitregeln des Kopenhagener Systems nach Schlichtig, Grogono und Severinghaus	141
Literatur	142
12 Die strukturierte Beurteilung von Säuren-Basen-Befunden nach dem Bostoner Konzept	143
12.1 Prinzipielles Vorgehen und Beispiele	143
12.2 Vorteile und Nachteile der Boston-Methode	151
12.3 Der Delta-Quotient	153
12.4 Die Delta-Lücke	157
Literatur	158
13 Klinische Symptome und klinische Ursachen von Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes	161
13.1 Metabolische Azidose	161
13.1.1 Klinische Symptome bei metabolischer Azidose	161
13.1.2 Ursachen für die Entstehung metabolischer Azidosen	162
13.2 Metabolische Alkalose	164
13.2.1 Klinische Symptome bei metabolischer Alkalose	164
13.2.2 Ursachen für die Entstehung metabolischer Alkalosen	164
13.3 Respiratorische Azidose	165
13.3.1 Klinische Symptome bei respiratorischer Azidose	165
13.3.2 Ursachen für die Entstehung einer respiratorischen Azidose	166
13.4 Respiratorische Alkalose	166
13.4.1 Klinische Symptome bei respiratorischer Alkalose	166
13.4.2 Ursachen für die Entstehung einer respiratorischen Alkalose	167
13.5 Klassifikation der Laktatazidosen	168
Literatur	170
14 Therapie der Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes	171
14.1 Vorbemerkungen	171
14.2 Puffertherapie	172
14.2.1 Pufferung mit Natrium-Bikarbonat	172
14.2.1.1 Ergebnisse von Laboruntersuchungen und tierexperimenteller Untersuchungen	172

14.2.1.2	Ergebnisse klinischer Studien	173
14.2.1.3	Indikationen und Kontraindikationen der Pufferung mit Natrium-Bikarbonat	174
14.2.1.4	Nebenwirkungen der Behandlung mit Natrium-Bikarbonat	176
14.2.1.5	Dosierung von Natrium-Bikarbonat	177
14.2.2	Pufferung mit Trometamol	178
14.2.2.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Trometamol	178
14.2.2.2	Klinische Studien und Berichte zur Wirkung von Trometamol	179
14.2.2.3	Nebenwirkungen der Behandlung mit Trometamol	180
14.2.2.4	Indikationen und Kontraindikationen der Pufferung mit Trometamol	181
14.2.2.5	Applikation und Dosierung von Trometamol	182
14.3	Weitere Puffersubstanzen und Konzepte für die Therapie von Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes	182
14.3.1	Veverimer	182
14.3.2	Carbicarb	183
14.3.3	Tribonat	183
14.3.4	Enzymstimulatoren und -inhibitoren	184
14.3.5	Hämodialyse	184
14.4	Behandlungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Störungsform des Säuren-Basen-Haushaltes	185
14.4.1	Metabolische Azidose	185
14.4.2	Metabolische Alkalose	186
14.4.3	Respiratorische Azidose	187
14.4.4	Respiratorische Alkalose	188
	Literatur	189
15	Behandlung ausgewählter Krankheitsbilder mit Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes und Erläuterungen zur therapeutischen Hypothermie	193
15.1	Die diabetische Ketoazidose	193
15.1.1	Pathogenese der diabetischen Ketoazidose	193
15.1.2	Klinische Ursachen einer diabetischen Ketoazidose	195
15.1.3	Therapie der diabetischen Ketoazidose	196
15.2	Respiratorische Erkrankungen	199
15.3	Säuren-Basen-Haushalt bei therapeutischer Hypothermie	201
15.3.1	Anwendungsbereiche der therapeutischen Hypothermie	201

15.3.2	Veränderung der Parameter des Säuren-Basen-Haushaltes unter Hypothermie	202
15.3.3	Die alpha-stat-Hypothese	203
15.3.4	Die pH-stat-Hypothese	206
15.3.5	pH- und pCO ₂ -Einstellung unter therapeutischer Hypothermie	207
15.3.6	Klinischer Vergleich der Hypothermie-Verfahren	208
	Literatur	210
16	Auswertung pathologischer Säuren-Basen-Verhältnisse in Fallbeispielen	213
	Literatur	253
17	Das physikochemische System von Stewart – ein Blick in die Zukunft?	255
17.1	Einleitende Bemerkungen	255
17.2	Grundlagen des physikochemischen Systems nach Stewart	256
17.3	Die quantitative Analyse des Säuren-Basen-Haushaltes	259
17.4	Interpretationsalgorithmen auf der Basis des physikochemischen Systems	262
17.4.1	Einfluss der unabhängigen Variablen SID, A _{tot} und pCO ₂ auf den Säuren-Basen-Haushalt	262
17.4.2	Definition von Untergruppen des base excess	267
17.4.3	Die Lücke der starken Ionen (SIG)	269
17.5	Kritische Diskussion der Deutungsweise durch das physikochemische System	271
17.6	Nutzen des Stewart-Systems für den klinischen Alltag	273
	Literatur	276
	Anhang	279
	Stichwortverzeichnis	293

Abkürzungsverzeichnis

ABE	aktueller base excess
ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer
ADH	antidiuretisches Hormon
AL	Anionenlücke
ASD	Vorhofseptumdefekt (atrioseptaler Defekt)
A_{tot}	Menge aller nichtflüchtigen schwachen Säuren im Plasma
ATP	Adenosin-Triphosphat
BE	base excess
CA	Carboanhydrase
COPD	chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
DKA	diabetische Ketoazidose
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Hb	Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A (postnatales Hämoglobin)
HbF	fetales Hämoglobin
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
$p\text{CO}_2$	Kohlendioxid-Partialdruck
$p\text{O}_2$	Sauerstoff-Partialdruck
POCT	point of care testing
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDS	respiratory distress syndrome
SBE	Standard-base excess
SBH	Säuren-Basen-Haushalt
SBS	Säuren-Basen-Status (Laboranalyse)
SID	strong ion difference
SIG	strong ion gap
TGA	Transposition der großen Arterien
UAL	Urin-Anionenlücke

Sonderzeichen und besondere Bezeichnungen in Formeln

Δ	„Delta“ = Differenz zwischen zwei Messwerten
X	Menge der Substanz X (beisp. mol)
[X]	Konzentration von X (beisp. mol/l)
Alb bzw. [Alb]	Menge bzw. Konzentration von Albumin
Alb ^o bzw. [Alb ^o]	Menge bzw. Konzentration der zum Albumin gehörenden, nicht protonierten α -Imidazolgruppen
Alb ⁻ bzw. [Alb ⁻]	Menge bzw. Konzentration der Netto-Negativladungen des Albumins
HAlb bzw. [HAlb]	Menge bzw. Konzentration der korrespondierenden Säure zu Alb ^o
Hb ^o bzw. [Hb ^o]	Menge bzw. Konzentration der zum Hämoglobin gehörenden, nicht protonierten α -Imidazolgruppen
HHb bzw. [HHb]	Menge bzw. Konzentration der protonierten α -Imidazolgruppen des Hämoglobins

Chemische Symbole

Ca ²⁺	Kalziumion
Cl ⁻	Chloridion
CO ₂	Kohlendioxid
CO ₃ ²⁻	Carbonat-Ion
H ⁺	Wasserstoffion
HCl	Salzsäure (Chlorwasserstoff)
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat (Hydrogenkarbonat)
H ₂ CO ₃	Kohlensäure
H ₂ O	Wasser
H ₃ O ⁺	Hydronium-Ion / Oxonium-Ion
PO ₄ ³⁻	Phosphat
HPO ₄ ²⁻	Hydrogenphosphat
H ₂ PO ₄ ⁻	Dihydrogenphosphat
H ₃ PO ₄	Phosphorsäure
K ⁺	Kaliumion
Mg ²⁺	Magnesiumion
Na ⁺	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NaOH	Natriumhydroxid (Natronlauge)
NH ₄ ⁺	Ammonium-Ion
NH ₄ Cl	Ammonchlorid
P _i	Gesamtheit aller Phosphatvarianten: H ₂ PO ₄ ⁻ + HPO ₄ ²⁻ + PO ₄ ³⁻
SO ₄ ²⁻	Sulfat-Ion



Kurzer historischer Abriss zur Entwicklung der Säuren-Basen-Theorien

1

Der dänische Chemiker Sören Sørensen führte 1909 den p_{H^+} -Wert als Messwert für die Konzentration von Wasserstoffionen in Säuren-Basen-Gemischen ein (Sørensen SPL, 1909). Dabei definierte er diesen Wert als negativen dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration, die er mit C_p bezeichnete:

$$p_{H^+} = -\log_{10} C_p$$

Löst man die Gleichung nach C_p auf, ergibt sich:

$$C_p = 10^{-p_{H^+}}$$

Der Anlass für die Logarithmierung war die Tatsache, dass Wasserstoffionen im Vergleich zu anderen Ionen stets in äußerst geringen Konzentrationen in Körperflüssigkeiten vorhanden sind. Konzentrationswerte, wie $C_p = 0.0000001$ mol/l, sind mühselig zu handhaben. Beim Rechnen verzählt man sich schnell einmal bei den vielen Nullen. Da notiert man besser 10^{-7} mol/l und schreibt der weiteren Kürzung wegen nur noch die -7 (nach Logarithmierung) und nochmals einfacher den positiven Betrag der Zahl als Kennziffer auf: $p_{H^+} = 7$. Außerdem lässt sich so das exponentielle Spektrum der Wasserstoffionen-Konzentration von beispielsweise 10^{-9} bis 10^{+9} mol/l durch die Linearisierung von -9 bis $+9$ mathematisch einfacher erfassen und überblicken.

Der Buchstabe H entspricht dem Kürzel für „Hydrogenium“, der wissenschaftlichen Bezeichnung des Wasserstoffes im Periodensystem der Elemente. Der Index p wurde von Sørensen für zu messende Lösungen, q für Referenzlösungen gewählt. Später wurde p_{H^+} zu pH, und dem ursprünglichen Index p wurde sekundär die Bedeutung „potentia“ (lateinisch „Kraft“) zugeteilt. Seither wird „pH“ als „*potentia Hydrogenii*“, als „Kraft des Wasserstoffs“, interpretiert. Für C_p steht heute der Formalismus $[H^+]$ als Ausdruck für die Konzentration der Wasserstoffionen. Die Formel für den pH-Wert sieht heutzutage wie folgt aus (Buck RP u. a., 2002):

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$$

Allerdings sind Wasserstoffionen im Vergleich mit anderen Elektrolyten, wie Natriumionen (Na^+) oder Chloridionen (Cl^-), sehr schwache Ionen. Sie lassen sich in wässrigen Lösungen von negativ geladenen Ionen oder Molekülen je nach Umgebungsbedingungen wegbinden und damit neutralisieren. Dies ist mit starken Ionen, wie Na^+ oder Cl^- , nicht bzw. nicht so leicht möglich. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass sie in wässrigen Lösungen nicht als freie Ionen vorhanden sind. Sie binden sich mit Wassermolekülen zu Hydronium-Ionen H_3O^+ . Heutzutage verbinden wir mit der Gegenwart von Wasserstoffionen intuitiv das Vorhandensein einer Säure.

► **Merke**

Der pH-Wert einer wässrigen Lösung ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration.

Entsprechend dieser mathematischen Definition wird ein Anstieg der Wasserstoffionen-Konzentration durch Abfall des pH-Wertes und eine Verminderung der Wasserstoffionen-Konzentration durch Anstieg des pH-Wertes angezeigt.

Robert Boyle unterschied im 17. Jahrhundert als erster Wissenschaftler Säuren von Basen und diese wiederum von neutralen Stoffen (Boyle R, Reprint 1983). Im 18. Jahrhundert entwickelte zunächst Lavoisier das „Sauerstoffkonzept“, wonach in allen Säuren Sauerstoff enthalten sein müsse (Lavoisier AL, 1778). Von ihm stammt daher auch der Vorschlag, dieses Element konsequenterweise „Sauerstoff“ = Oxygenium (Säurebildner) zu nennen. Liebig fand u. a. in der Salzsäure einen Abweichler von dieser Regel und verallgemeinerte die Theorie zu seinem Wasserstoffkonzept (Liebig J, 1838). Der schwedische Physiker und Chemiker Svante Arrhenius untersuchte Ende des 19. Jahrhunderts die elektrolytische Leitfähigkeit von wässrigen Lösungen, in denen Säuren, Basen und deren Salze vorhanden waren. Die 1887 von ihm aufgestellte Ionentheorie verbesserte das Konzept des Säuren-Basen-Begriffes nochmals (Arrhenius S, 1887). Er definierte Säuren als Wasserstoffverbindungen, die Wasserstoffionen H^+ abgeben und Basen als Hydroxy-Verbindungen, die Hydroxid-Ionen OH^- abgeben können. Schwächen der Theorie bestanden u. a. in der Beschränkung des Basenbegriffes auf Hydroxid-Ionen-Donatoren und der Beschränkung auf wässrige Lösungen.

Brønsted und Lowry veröffentlichten 1923 unabhängig voneinander Arbeiten, in denen eine neue Säuren-Basen-Theorie vorgestellt wurde (Brønsted JN, 1923; Lowry TM, 1923). Danach sind Säuren Donatoren und Basen sind Akzeptoren von Wasserstoffionen (also Protonen). Im gleichen Jahr publizierte Lewis sein Konzept von Säuren als Elektronenpaar-Akzeptoren und Basen als Elektronenpaar-Donatoren, das z. B. auch Aluminiumchlorid in nichtwässriger Lösung als Säure anerkennt (Lewis GN, 1923). Sechzehn Jahre später veröffentlichte der russisch-sowjetische Biochemiker Usanovic ein noch weiter verallgemeinertes Redox-Konzept, das auch die Übertragung einzelner Elektronen einbezieht. Dieses Konzept war jedoch zu allgemein gefasst und konnte sich

nicht durchsetzen (publiziert im Journal of General Chemistry of the U.S.S.R., Band 9 von 1939, mehrere Bände im Zweiten Weltkrieg verschollen). Für die Praxis in Biologie, Biochemie und Medizin setzte sich die Theorie von Brönsted und Lowry durch und ist auch Basis des vorliegenden Buches.

► **Merke**

Basis der Interpretation des Säuren-Basen-Haushaltes im medizinischen Alltag ist das Konzept von Brönsted und Lowry, wonach Säuren Wasserstoffionen-Donatoren und Basen Wasserstoffionen-Akzeptoren sind.

Die Anwendung dieses Konzepts und des Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckten Massenwirkungsgesetzes (siehe Kap. 2) durch Lawrence J. Henderson (Henderson-Gleichung 1908) und Karl Albert Hasselbalch (Henderson-Hasselbalch-Gleichung 1916) auf Blut bzw. Plasma basiert im Wesentlichen auf den Eigenschaften des Systems aus Kohlensäure und Hydrogenkarbonat als Säuren-Basen-Paarung und sieht alle anderen elektrolytisch wirksamen Bestandteile der Körperflüssigkeiten als Mitspieler an (Henderson LJ, 1908; Hasselbalch KA, 1917).

(Anmerkung: Die Bezeichnung „Bikarbonat“ für das HCO_3^- -Ion ist sicher vielen Lesern geläufiger als „Hydrogenkarbonat“. Erstere galt lange als veraltet, letztere als die korrektere. Nun hat „Bikarbonat“ ein „revival“ erlebt, weshalb der nachfolgende Text diesen Begriff verwenden wird.)

Körperflüssigkeiten sind allerdings ein äußerst komplexes Gemisch aus Elektrolyten und teilionisierten Proteinen, die miteinander interagieren und Einfluss auf die Dissoziation von Wasserstoffionen-Donatoren und damit die Konzentration von Wasserstoffionen haben. Auf Basis dieser Überlegung entwickelte der kanadische Physiologe Peter Stewart in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine neue, alternative Theorie. 1978 stellte er seine „physikochemische Methode“ zur Interpretation des Säuren-Basen-Haushaltes (SBH) vor (Stewart PA, 1978). Während der Ansatz von Henderson und Hasselbalch das Kohlensäure-Bikarbonat-System im Zentrum des menschlichen SBH sieht, sieht das Stewart-System in seinen mathematischen Gleichungen mehrere andere Reaktanten des Blutplasmas im Zentrum des Geschehens, insbesondere die starken Ionen Na^+ , K^+ , Cl^- und Laktat, die schwachen Säuren Albumin und Dihydrogenphosphat sowie freies Wasser. Veränderungen der Verhältnisse der starken Ionen wirken sich aufgrund der notwendigen Einhaltung der Elektroneutralitätsbedingung auch auf den Säuren-Basen-Haushalt und damit sekundär auf das Kohlensäure-Bikarbonat-System aus. In Kap. 17 wird das Stewart-Modell als Alternative zum „traditionellen“ Henderson-Hasselbalch-Modell vorgestellt.

Störungen des SBH und die nachfolgenden Gegenregulationsphänomene werden hier z. T. aus einer anderen Perspektive betrachtet. Die Auswirkung von Störungen des Cl^- -Transports und komplexe Störungen des SBH werden vom Stewart-System nach Meinung vieler Autoren aktueller Publikationen besser erfasst bzw. leichter interpretierbar. Interesse an der Anwendung der Stewart-Gleichungen besteht aktuell in

der Anästhesiologie und Intensivmedizin, insbesondere zur Steuerung des Flüssigkeitsmanagements von Patienten. Zur breiten Anwendung im klinischen Alltag erschien das System bislang zu umständlich. Im Rahmen der zunehmenden Digitalisierung kann dem allerdings durch Entwicklung von Computerapplikationen entgegengewirkt werden. Als weiterer Nachteil gilt, dass eventuelle Messfehler der vielen erforderlichen Einzelanalysen sich aufsummieren können und dann u. U. zu diagnostischen Fehlschlüssen führen.

Allgemein üblich ist seit vielen Jahrzehnten die Untersuchung des SBH mit der 1960 von Poul Björndahl Astrup und Ole Siggaard-Andersen entwickelten Methode, die auf dem Henderson-Hasselbalch-Modell beruht und ein effektiver Globaltest für mögliche pathologische Veränderungen ist (Astrup P, 1961). Gemessen werden der aktuelle pH-Wert und die Partialdruckwerte von Kohlendioxid und Sauerstoff im Blut. Moderne Blutgasanalytoren (besonders sogenannte point-of-care-Geräte) messen zusätzlich die Konzentrationen der starken Kationen Na^+ , K^+ , und Ca^{2+} , des starken Anions Cl^- sowie den Hämatokrit/Hämoglobinwert, Laktat und Glukose im Blut (und je nach Modell eine Reihe weiterer Parameter). Durch mathematische Berechnung werden die Konzentrationen von Bikarbonat, des Standard-Bikarbonats und des Basenüberschusses gewonnen. Die gesamte Auswertung basiert auf dem in den Kap. 2 und 6 erläuterten Prinzip nach Henderson und Hasselbalch.

Literatur

- Arrhenius S (1887) Über die Dissociation der in Wasser gelösten Stoffe. *Z Phys Chem* 1U(1):631–648
- Astrup P (1961) A new approach to acid-base metabolism. *Clin Chem* 7(1):1–15
- Boyle R (1929) *Der skeptische Chemiker*. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, 229: Akademische Verlagsgesellschaft Geest u. Portig, Leipzig, 1983. Reprint der 1. Ausgabe, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig
- Brönsted JN (1923) Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen. *Recl Trav Chim Pays-Bas* 42(8):718–728
- Buck RP, Rondinini S, Covington AK, Baucke FGK, Brett CMA, Camões MF et al (2002) Measurement of pH. Definition, Standards, and Procedures (IUPAC Recommendations 2002). *Pure Appl Chem* 74(11):2169–2200
- Hasselbalch KA (1917) Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 78:112–144
- Henderson LJ (1908) Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am J Physiol* 21(2):173–179
- Lavoisier AL (1778) *Considerations générales sur la nature des acides, et sur les principes dont ils sont composés*. Académie des Sciences
- Lewis GN (1923) *Valence and the structure of atoms and molecules*. American Chemical Monograph Series. The Chemical Catalog Co. Inc., New York

-
- Liebig J (1838) Ueber die Konstitution der knallsauren Salze. *Annalen der Pharmacie* Band XXVII(1):133–134
- Lowry TM (1923) The uniqueness of hydrogen. *J Soc Chem Ind* 42(3):43–47
- Sørensen SPL (1909) Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochem Z* 21:131–304
- Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 33(1):9–26



Das Massenwirkungsgesetz und die Henderson-Hasselbalch-Gleichung

2

Aktuelle Grundlage für die Interpretation von Veränderungen des Säuren-Basen-Haushaltes (SBH) in biologischen Systemen ist die Theorie nach Brönsted und Lowry (siehe Kap. 1). Säuren sind demnach Substanzen, die Wasserstoffionen abgeben können. Dabei entstehen Basen, die bei Änderung der Bedingungen Wasserstoffionen wieder aufnehmen können. Zu jeder Säure gibt es somit eine „konjugierte“ oder „korrespondierende“ Base und umgekehrt (Brönsted JN, 1923; Lowry TM, 1923).

Dieses Postulat trifft sogar auf reines Wasser zu. Wasserstoffionen H^+ treten nie frei auf. Sie binden sich stets an einen entsprechenden Akzeptor, also eine Base. Im reinen Wasser erfolgt die Bindung eines H^+ an ein Wassermolekül, welches einer Base entspricht, unter Bildung eines Hydronium- oder Oxonium-Ions H_3O^+ , das einer Säure entspricht. Das H^+ stammt dabei aus einem Wassermolekül, das sich zu OH^- umwandelt (siehe Spontanprotolyse des Wassers in Kap. 4). Zur Vereinfachung beim Schreiben von chemischen Formeln und Gleichungen wird gewöhnlich H_3O^+ durch H^+ ersetzt. Diese Konvention wird in den nachfolgenden Kapiteln weitgehend angewendet.

Ein weiteres Beispiel ist die im Stoffwechsel auftretende Milchsäure. Sie gibt in wässriger Lösung ein Wasserstoffion ab und wird zur Base Laktat:



Das Wasserstoffion wird dabei an ein Wassermolekül gebunden und erzeugt so ein Hydronium-Ion (H_3O^+). Die Reaktion ist stets reversibel. Das Anion Laktat kann mit anderen Kationen, z. B. mit Na^+ , ein Salz bilden. Deshalb wird häufig Laktat per se auch als die „Salzform“ der Milchsäure angesehen. Diese Terminologie wird auch bei anderen Säuren-Basen-Paaren angewandt.

Im verallgemeinernden chemischen Formalismus wird die Säure als „AH“ und die Base als „A⁻“ dargestellt („A“ als Abkürzung von englisch „acid“):



Die norwegischen Chemiker Cato Maximilian Guldberg und Peter Waage fanden Mitte des 19. Jahrhunderts durch Experimente heraus, dass die Reaktanten einer chemischen Reaktion eine bestimmte Aktivität oder Bereitschaft für die Reaktion aufweisen, was sie als „aktive Masse“ bezeichneten. Weiterhin sahen sie, dass eine reversible chemische Reaktion in ein Gleichgewicht zwischen Ausgangsstoffen und Reaktionsprodukten mündet (Guldberg CM und Waage P, 1899). In diesem Gleichgewicht unterscheidet sich das mathematische Produkt der Aktivitäten der Ausgangsstoffe vom Produkt der Aktivitäten der Reaktionsprodukte durch einen für diese Reaktion spezifischen, festen Faktor K . Dieses Gesetz wird als Massenwirkungsgesetz chemischer Reaktionen bezeichnet.

► **Merke**

Das Gleichgewicht einer chemischen Reaktion wird durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt.

Die Aktivitäten sind im wässrigen Milieu im Wesentlichen von der Konzentration der Reaktanten abhängig. Um die Aktivität eines Ions aus seiner Konzentration zu berechnen, muss letztere mit dem Aktivitätskoeffizienten f multipliziert werden. Dabei ist f allerdings selbst wieder von der Konzentration abhängig und strebt bei unendlicher Verdünnung dem Wert 1 zu. Zur Vereinfachung wird in der mathematischen Formel des Massenwirkungsgesetzes statt der Aktivität direkt die Konzentration der Reaktanten verwendet. Statt dem Faktor K wird deshalb K' eingesetzt, wobei K' die spezifische Konstante für eine vorgegebene Aktivität bzw. Gesamtkonzentration der Reaktanten ist.

Für die reversible Reaktion zwischen AH , A^- und H^+ gilt somit:

$$K' * [AH] * [H_2O] = [A^-] * [H_3O^+],$$

bzw.

$$\frac{[A^-] * [H_3O^+]}{[AH] * [H_2O]} = K' \quad (2.2)$$

Die eckigen Klammern bedeuten, dass die Konzentration dieser Reaktanten in $[mol/l]$ gemeint ist.

An dieser Stelle fragt sich der aufmerksame Leser, was $[H_2O]$, also die „Konzentration des Wassers“ bedeuten soll. Gemeint ist hier die molare Konzentration, also im übertragenen Sinn die Zahl der Wassermoleküle pro Liter Wasser. Hierfür gibt es eine Konstante: 55,3 mol Wasser pro Liter. Das ist eine riesige Zahl, wenn man sie mit den meist im mmol/l-Bereich auftretenden Säuren- und Basen-Konzentrationen vergleicht. Sie verändert sich in ihrer mol/l-Dimension während der betrachteten chemischen Reaktionen nur gering. Näherungsweise wird sie deshalb wie eine Konstante behandelt, und nach Umstellung der Formel (2.2) ergibt sich eine neue Konstante k'_s :

$$\frac{[A^-] * [H_3O^+]}{[AH]} = K' * [H_2O] = k'_s \quad (2.3)$$

Die neu gewonnene Konstante k'_s ist die spezifische Dissoziationskonstante der Säure AH und wird auch als Aziditätskonstante bezeichnet (Rapoport SM, 1977). Sie gibt die Stärke einer Säure an, denn je höher sie ausfällt, desto höher ist die Konzentration der abgegebenen Wasserstoffionen (die als Hydronium-Ionen auftreten) im Vergleich zur Säurekonzentration $[AH]$ und desto größer ist offenbar der Zähler des Bruches im Vergleich zum Nenner in Formel (2.3). Henderson nutzte diese Formel für die Betrachtung der körpereigenen Säuren-Basen-Verhältnisse, weshalb sie als „Henderson-Gleichung“ (1908) bekannt wurde (Henderson LJ, 1908).

Sörensen hatte 1909 den pH-Wert als negativen dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration eingeführt (siehe Kap. 1), um unter anderem einen anschaulicheren Ausgleich zwischen den Konzentrationen der Säuren und Basen (mmol/l-Bereich) und der ungefähr fünf bis sechs Log-Stufen tiefer liegenden Konzentration der Wasserstoffionen ($\mu\text{mol/l}$ - bis nmol/l -Bereich) zu schaffen (Sörensen SPL, 1909). Hasselbalch nahm 1916 diese Idee auf und passte die modifizierte Henderson-Gleichung (2.3) durch „Logarithmierung“ entsprechend an (Hasselbalch KA, 1917):

$$\log_{10} \frac{[A^-] * [H_3O^+]}{[AH]} = \log_{10} k'_s$$

Nach den Gesetzen der Exponentialrechnung ergibt sich:

$$\log_{10} [H_3O^+] + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]} = \log_{10} k'_s$$

Unter Verwendung der Substitution $[H_3O^+] = [H^+]$, wird wie folgt umgestellt:

$$-\log_{10} [H^+] = -\log_{10} k'_s + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]}$$

Wie in Kap. 1 beschrieben, wurde der Ausdruck $-\log_{10} [H^+]$ von Sörensen mit „pH“ abgekürzt. Hasselbalch ergänzte diese Terminologie um die Definition $-\log_{10} k'_s = \text{pk}'_s$ als logarithmische Variante der Aziditätskonstante:

$$\text{pH} = \text{pk}'_s + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]} \quad (2.4)$$

Dieser als Puffergleichung oder als Henderson-Hasselbalch-Gleichung bezeichnete Formalismus gilt bis heute als Dreh- und Angelpunkt zur Betrachtung und zum Verständnis des körpereigenen SBH. So wichtig und richtig sie ist, wird sie leider häufig auch überstrapaziert, und wir werden noch sehen, dass ihr z. T. Aussagen untergeschoben werden, die sie nicht liefern kann. Der Parameter pk'_s wird im Übrigen auch als Dissoziationskonstante des Säuren-Basen-Paares A^-/AH bezeichnet.

Die Parameter pH und pk'_s besitzen keine physikalische Dimension, da der Logarithmus von $[\text{mol/l}]$ keine physikalische Entsprechung hat.

(Anmerkung: Sörensens Definitionsgleichung $\text{pH} = -\log_{10} \frac{[H^+]}{c^\circ}$ für den pH-Wert enthielt eigentlich noch eine Konstante: Die Standardmengen-Konzentration $c^\circ = 1 \text{ mol/l}$.

Durch die Division zweier Konzentrationen mit derselben physikalische Einheit mol/l entsteht eine dimensionslose Zahl, deren Logarithmus ohne Rücksicht auf physikalische Einheiten gebildet werden kann).

Aus Formel (2.3) kann man leicht ableiten, dass k'_s die Dimension [mol/l] hat. Wie bereits oben festgestellt wurde, hat eine starke Säure eine hohe Aziditätskonstante k'_s . Der abgeleitete Wert pk'_s ist demnach umso kleiner, je stärker die Säure ist.

Abschließend sollten wir uns vergegenwärtigen, dass die Formeln (2.2), (2.3) und (2.4) mathematisch zueinander äquivalent sind und dieselbe Aussage liefern. Sie stellen eine dem Massenwirkungsgesetz gemäße Quantifizierung des Gleichgewichts der chemischen Reaktionsgleichung (2.1) dar.

► **Merke**

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschreibt mathematisch das Gleichgewicht der Dissoziationsreaktion einer Säure und ihrer korrespondierenden Base auf der Basis des Massenwirkungsgesetzes.

Literatur

- Brönsted JN (1923) Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen. Recl Trav Chim Pays-Bas 42(8):718–728
- Guldberg CM, Waage P (1899) Experiments Concerning Chemical Affinity. Deutsche Übersetzung von Abegg in Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, 104: Wilhelm Engelmann, Leipzig, S 10–125
- Hasselbalch KA (1917) Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem Z 78:112–144
- Henderson LJ (1908) Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. Am J Physiol 21(2):173–179
- Lowry TM (1923) The uniqueness of hydrogen. J Soc Chem Ind 42(3):43–47
- Rapoport SM (1977) Medizinische Biochemie, 7. Aufl. Volk und Gesundheit, Berlin
- Sörensen SPL (1909) Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem Z 21:131–304



Bedeutung von Wasserstoffionen für den menschlichen Stoffwechsel

3

Der physiologische pH-Wert im arteriellen Blut Erwachsener liegt zwischen 7,35 und 7,45 (Claßen M, 2006), das heißt die Wasserstoffionen-Konzentration liegt zwischen 44,7 und 35,5 nmol/l (entsprechend der Formel $\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$ bzw. $[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$). Man bedenke: Nanomol pro Liter (also 10^{-9} mol/l)! Innerhalb der meisten Zellen liegt der pH-Wert zwischen 7,0 und 7,3, das heißt, die Wasserstoffionen-Konzentration ist mit 50 bis 100 nmol/l etwas höher als im Blut (Lang F, 2019). Sinkt der pH-Wert im Blut bei Erwachsenen unter 7,35 spricht man von einer Azidose. Bei Werten über 7,45 liegt eine Alkalose vor.

► Merke

Der pH-Wert wird sowohl im extrazellulären als auch im intrazellulären Milieu eng reguliert.

Eine pathologische Verminderung des physiologischen pH-Wertes wird als Azidose, eine pathologische Erhöhung als Alkalose bezeichnet.

Die von Störungen des Wasserstoffionen-Haushaltes betroffenen empfindlichen Strukturen sind Proteine. Der umgebende pH-Wert beeinflusst die Dissoziation bzw. Wasserstoffionen-Bindung einiger Aminosäuren im Proteinverband. Insbesondere Histidin mit seinem α -Imidazolring spielt hier eine wichtige Rolle. Die vom pH-Wert abhängige Polarität dieser Aminosäureseitenkette beeinflusst die räumliche Konformation und damit die Funktion von Proteinen, wie zum Beispiel Enzymen, Rezeptoren und Transportproteinen, mit Konsequenzen für die gesamte zelluläre Funktion.

Zelluläre Kaliumkanäle werden z. B. bei Azidose geschlossen, während die Kanäle sich bei Alkalose öffnen. Eine Alkalose führt in den Tubulusepithelien der Nieren zur vermehrten Ausscheidung von Kaliumionen K^+ und steigert ansonsten die Kaliumaufnahme vieler Zellen. Dieser Mechanismus erklärt, warum eine Alkalose zu einer Hypokaliämie führen kann (Lang F, 2019).

Eine Azidose hemmt den Einstrom von Kalziumionen Ca^{2+} in die Zellen, wodurch die Kontraktionskraft des Herzmuskels und der Skelettmuskeln leidet. Dieser Effekt wird dadurch noch befördert, dass Kalziumionen durch Wasserstoffionen an den Bindungsstellen des Muskel-Troponins verdrängt werden. Die Folgen für den Blutkreislauf werden durch eine Dilatation der Arteriolen unter Azidosebedingungen potenziert. Eine Vasokonstriktion tritt hingegen im Bereich der venösen Gefäße und vor allem der Pulmonalgefäße auf. Zusätzlich sinkt die Sauerstoffbindungsfähigkeit von Hämoglobin ab. Eine Alkalose führt hingegen zu einer arteriolen Vasokonstriktion und steigert die Sauerstoffbindungsfähigkeit von Hämoglobin (Lang F, 2019).

Auch der Intermediärstoffwechsel reagiert auf Veränderungen des Wasserstoffionen-Haushaltes. Eine Azidose hemmt die Glykolyse und stimuliert die Glukoneogenese. Die Zunahme der Wasserstoffionen-Konzentration wirkt sich besonders auf das Schrittmacherenzym der Glykolyse Phosphofruktokinase hemmend aus. Der Glukoseabbau über den für Erythrozyten wichtigen Pentosephosphatweg wird durch eine Azidose gesteigert. Eine Alkalose stimuliert die Phosphofruktokinase und damit die Glykolyse, bremst jedoch die Glukoneogenese (Lang F, 2019).

► **Merke**

Veränderungen des pH-Wertes im Sinne von Azidose oder Alkalose wirken sich auf physiologische und biochemische Funktionen aus.

Sogenannte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf Zelloberflächen sind in der Lage, auf Änderungen der extrazellulären Wasserstoffionen-Konzentration zu reagieren (Isom DG u. a., 2013). Diese Proteinfamilie war bislang bekannt dafür, durch Bindung extrazellulär einwirkender Liganden (z. B. Hormone) Signale an das Zellinnere weiterzugeben. Diese zugleich als Wasserstoffionen-Rezeptoren funktionierenden Molekülkomplexe werden insbesondere bei Tumorzellen intensiv untersucht und regulieren offenbar Eigenschaften der Tumorzellen, wie Proliferations- und Metastasierungsneigung (Damaghi M u. a., 2013; Dong B u. a., 2018; Ihara Y u. a., 2010; Justus CR u. a., 2013). Des Weiteren spielen diese pH-getriggerten Signalübertragungswege eine Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungen (u. a. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen), bei der Funktion von Zellen des Immunsystems und bei der Neubildung von Blutgefäßen (de Vallière C u. a., 2015). Über die $\text{G}\alpha$ -Untereinheiten dieser Komplexe scheinen aber auch Veränderungen des intrazellulären pH-Wertes registriert zu werden. Nach Bindung von Wasserstoffionen wird die extrazelluläre Signalübertragung unterdrückt. Ein weiteres pH-Monitoring-System sind lösliche Adenylyl-Zyklasen, die auf die Konzentration von Bikarbonat reagieren (Levin LR und Buck J, 2015).

Eine Veränderung des intrazellulären pH-Wertes wirkt sich auf die Zellproliferation aus. Die für Proliferations- und Wachstumsvorgänge notwendige DNS-Synthese wird durch eine intrazelluläre Azidose gehemmt (Lang F, 2019). Wachstumsfördernde Liganden bzw. Hormone führen hingegen über die Stimulation der Ausscheidung von

Wasserstoffionen nach extrazellulär zu einer Anhebung des intrazellulären pH-Wertes, womit eine Voraussetzung für die Zellteilung geschaffen wird. Die Forschung steht auf diesem Gebiet allerdings noch am Anfang der Aufklärung aller wichtigen Reaktionsmuster und Signalketten.

► **Merke**

Die Zellen besitzen Wasserstoffionen-sensitive Rezeptoren. Die aktuelle Forschung steht hier noch am Beginn eines tieferen Verständnisses ihrer Funktion.

Literatur

- Claßen M (2006) Referenzbereiche und Differentialdiagnosen pathologischer Laborparameter. In: Illing S, Claßen M. (Hrsg) Klinikleitfaden Pädiatrie, 6 Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, S 853
- Damaghi M, Wojtkowiak JW, Gillies RJ (2013) pH sensing and regulation in cancer. *Front Physiol* 4:370
- de Vallière C, Wang Y, Eloranta JJ, Vidal S, Clay I, Spalinger MR et al (2015) G Protein-coupled pH-sensing Receptor *OGR1* is a Regulator of Intestinal Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 21(6):1269–1281
- Dong B, Zhang X, Fan Y, Cao S, Zhang X (2018) Acidosis promotes cell apoptosis through the G protein-coupled receptor 4/CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein pathway. *Oncol Lett* 16(5):6735–6741
- Ihara Y, Kihara Y, Hamano F, Yanagida K, Morishita Y, Kunita A et al (2010) The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(40):17309–17314
- Isom DG, Sridharan V, Baker R, Clement ST, Smalley DM, Dohlman HG (2013) Protons as second messenger regulators of G protein signaling. *Mol Cell* 51(4):531–538
- Justus CR, Dong L, Yang LV (2013) Acidic tumor microenvironment and pH-sensing G protein-coupled receptors. *Front Physiol* 4:354
- Lang F (2019) Säure-Basen-Haushalt. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg) *Physiologie des Menschen*, 32 Aufl. Berlin: Springer, S 475–468
- Levin LR, Buck J (2015) Physiological roles of acid-base sensors. *Annu Rev Physiol* 77:347–362



Pufferung als wichtiges Prinzip der passiven Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes

4.1 Der chemische Mechanismus der Pufferung

Ein wichtiges Regulationsmoment im Säuren-Basen-Haushalt (SBH) kommt der sogenannten Pufferung von Säuren- oder Basen-Aktivitäten bzw. Wasserstoffionen-Aktivitäten im Blut und anderen Körperflüssigkeiten zu. Infolge dieses chemischen Phänomens führt eine sehr deutliche Änderung der Konzentration einer Säure oder einer Base in einem Gemisch aus Säuren, Basen und deren Salzen nur zu einer relativ kleinen Änderung der Wasserstoffionen-Konzentration. Die Schwankung des Substanzhaushaltes wird in ihrer Auswirkung auf den pH-Wert also gedämpft.

Die chemischen Prozesse bei einer Pufferung entsprechen denen bei einer Titration. Daher ist es zum Verständnis nützlich, sich den Vorgang der Titration einer Säure mit einer Base beispielhaft unter definierten Laborbedingungen anzusehen. Dabei wird einer vorgegebenen wässrigen Säurelösung portionsweise eine starke Base (im nachfolgenden Beispiel Natronlauge NaOH) zugegeben. Nach jeder Laugenzugabe wird der pH-Wert der Mischlösung gemessen. Über dem jeweils erreichten kumulativen Laugenvolumen auf der Abszisse eines Diagramms wird der zugehörige pH-Wert auf der Ordinate als Punkt eingetragen. Man erhält so eine Titrations- oder Pufferkurve (Henning H-G u. a., 1976). Diese Titration wird nun einmal mit der schwachen Säure Kohlensäure und ein andermal mit der starken Salzsäure durchgeführt (Abb. 4.1).

(Anmerkung: Die Titration der Kohlensäure muss theoretisch in einem gasdicht abgeschlossenen System erfolgen, um das Entweichen der Säure in Form von CO_2 zu verhindern (dieser Vorgang wird in den nächsten Kapiteln noch eine große Rolle spielen) und ist daher in praxi schwierig durchzuführen. Da Kohlensäure aber für den SBH insbesondere im Blut bedeutsam ist, wurde sie hier als Beispiel ausgewählt.)

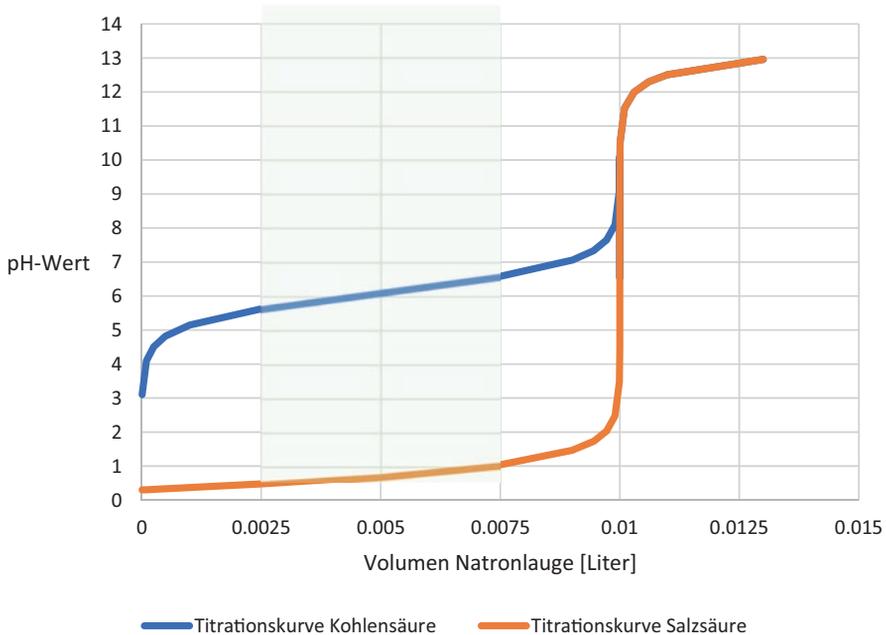
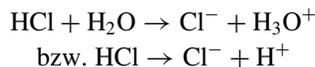
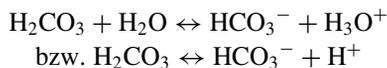


Abb. 4.1 Titrationskurven für die schwache Kohlensäure H_2CO_3 und die starke Salzsäure HCl . Es werden in einem Gefäß $20 \text{ ml} = 0,02 \text{ L}$ 0,5-molarer Kohlensäurelösung (0,5 mol/l, Gesamtmenge also 0,01 mol im Gefäß) und in einem anderen Gefäß $20 \text{ ml} = 0,02 \text{ L}$ 0,5-molarer Salzsäurelösung (0,5 mol/l, Gesamtmenge 0,01 mol) jeweils mit 1-molarer Natronlauge (NaOH) titriert. Die blassgrüne Zone ist der Bereich der besten Pufferung durch Kohlensäure/Bikarbonat (siehe Text)

Die Reaktionsgleichung für die Dissoziation zeigt für die Salzsäure einen fast irreversiblen Zerfall in Chlorid- und Wasserstoffionen, das Gleichgewicht ist stark nach rechts verschoben:



Kohlensäure weist eine leicht reversible Dissoziationsreaktion auf:



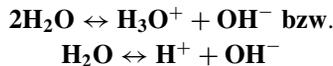
Die Natronlauge ($\text{NaOH} = \text{Na}^+ + \text{OH}^-$) führt dem System OH^- -Ionen zu, wodurch freie H^+ -Ionen (wie wir wissen, eigentlich Hydronium-Ionen, die aber rasch in H^+ und H_2O dissoziieren) weggebunden werden, indem sie sich mit den OH^- -Ionen zu Wasser verbinden und somit neutralisiert werden.

Zunächst zum Verhalten der Salzsäure (HCl): Sie ist eine starke Säure und liegt (wie bereits festgestellt) stets komplett dissoziiert in Cl^- - und H^+ -Ionen vor. Die während des

Titrationvorganges angebotene Menge von OH^- -Ionen bindet genau die gleiche Menge freier H^+ -Ionen weg. Die Cl^- -Ionen, die nun ihres elektrochemisch positiven Partners (H^+) beraubt wurden, bilden stattdessen mit den positiven Na^+ -Ionen der Natronlauge dissoziiertes Kochsalz ($\text{Na}^+ + \text{Cl}^- = \text{NaCl}$). Der pH-Wert ist leicht angestiegen, da weniger freie H^+ -Ionen übriggeblieben sind. Der Vorgang setzt sich bei fortlaufender Titration mit immer mehr Natronlauge soweit fort, bis der Vorrat an freien H^+ -Ionen, die zu Cl^- -Ionen gehörten, verbraucht ist. Die gesamte Salzsäuremenge wurde dann mit der gleichen Stoffmenge Natronlauge (0,01 mol entsprechend 0,01 L der Lauge) neutralisiert. Es liegt eine reine Kochsalzlösung vor.

Nach „gesundem Menschenverstand“ müsste die Menge an freien H^+ -Ionen dann auf Null gesunken sein – das tut sie aber nicht. Schuld daran ist die sogenannte „Spontanprotolyse“ des Wassers.

Spontanprotolyse des Wassers:



Winzige Mengen des Wassers dissoziieren spontan in H^+ -Ionen (eigentlich Hydronium-Ionen H_3O^+) und OH^- -Ionen. Das sogenannte **Ionenprodukt des Wassers** (Henning H-G u. a., 1976; Rapoport SM, 1977) bleibt dabei stets konstant:

$$[\text{H}^+] * [\text{OH}^-] = k_w = 10^{-14} \text{ mol}^2/\text{l}^2$$

Enthält das Wasser weitere Ionen, verändern sich $[\text{H}^+]$ und $[\text{OH}^-]$, das Produkt bleibt jedoch unverändert. Man spricht hier auch vom **Protolyse-Gleichgewicht des Wassers** (Henning H-G u. a., 1976). Wenn Wasser sich selbst überlassen bleibt, sind beide Ionenkonzentrationen gleich, und es gilt

$$[\text{H}^+] * [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ mol/l} * 10^{-7} \text{ mol/l} = k_w = 10^{-14} \text{ mol}^2/\text{l}^2$$

Da Kochsalz neutral reagiert, also weder weitere H^+ -Ionen schluckt noch freisetzt, kann sich das Wasser nach seinen eigenen Gesetzen verhalten: Es produziert demnach 10^{-7} mol H^+ -Ionen pro Liter und die gleiche Menge OH^- -Ionen. Der negative dekadische Logarithmus von 10^{-7} ist 7 – der pH-Wert liegt nun also bei 7, das heißt, die Lösung ist (wie bereits beschrieben) neutral. Kurz vor Erreichen dieses Neutralpunktes steigt die zunächst flach ansteigende Titrationskurve plötzlich stark an, durchschreitet diesen Neutralpunkt bei $\text{pH}=7$ und geht in den zweiten, sich erneut abflachenden Teil über. Dieser weitere Verlauf der Titrationskurve wird hier nur noch vom Überschuss der weiter zugegebenen Natronlauge bestimmt.

(Anmerkung: Als Neutralpunkt wird derjenige pH-Wert bezeichnet, bei dem H^+ -Ionen und OH^- -Ionen in gleicher Konzentration vorliegen. Der Neutralpunkt $\text{pH}=7$ gilt exakt nur für eine Temperatur von 22°C . Bei einer Körpertemperatur von 37°C liegt das Protolyse-Gleichgewicht des Wassers bei $10^{-13,6} \text{ mol}^2/\text{l}^2$ (Henning H-G u. a., 1976). Der Neutralpunkt ist hier folglich bei $[\text{H}^+] = 10^{-6,8} \text{ mol/l}$ bzw. $\text{pH}=6,8$ gegeben.)