

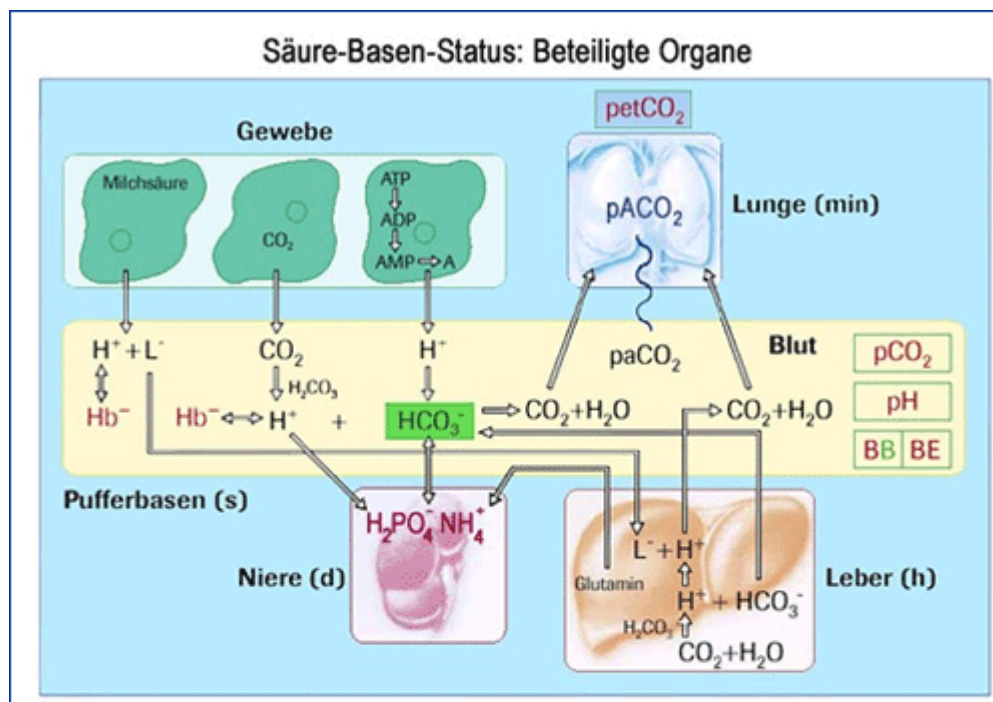
Eliminationsorgane

In körperlicher Ruhe eliminieren unter physiologischen Bedingungen in der Reihenfolge ihrer Bedeutung für die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes

- die Lunge ca. 10 mmol (224 ml) CO_2 pro Minute
- die Leber ca. 40 mmol H^+ (als Milchsäure) pro Stunde und
- die Nieren ca. 40 - 80 mmol H^+ (als H_2PO_4^- bzw. NH_4^+) pro Tag.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass sich im Säure-Basen-Haushalt eine Funktionsstörung der Lungen im wenigen Minuten, eine der Leber in Stunden und eine der Nieren erst in Tagen bemerkbar machen wird.

Zum besseren Verständnis der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes sollen die beteiligten Organe bezüglich ihrer Regulationsmöglichkeiten besprochen werden.



Die aus dem Gewebe stammenden, aus Kohlensäure H_2CO_3 entstehenden, respiratorischen (flüchtigen) H^+ -Ionen werden in Sekunden (s) vom Hb des Blutes unter HCO_3^- -Bildung gepuffert, die nicht-respiratorischen (fixen) H^+ -Ionen aus Milchsäure oder ATP-Spaltung vom Hb und HCO_3^- . Metabolisch oder aus Pufferung entstandenes CO_2 wird in Minuten (min) über die Lunge abgeatmet, überschüssige, fixe H^+ -Ionen werden über die Leber in Stunden (h) oder die Nieren in Tagen (d) eliminiert. Die Leber entsorgt Laktat in Form von Milchsäure. Leber und Nieren kooperieren insofern, als die Leber der Niere NH_3 als nicht-toxisches Glutamin zur Verfügung stellt, damit dies als NH_4^+ ausgeschieden wird, wenn die H^+ -Ausscheidungs-Kapazität von H_2PO_4^- erschöpft ist.

Lunge

Unter physiologischen Bedingungen, insbesondere des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, gewährleistet die Lunge einen alveolären und damit praktisch identischen arteriellen $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg (die physiologische AaDCO_2 beträgt weniger als 1 mmHg). Jede Änderung der CO_2 -Produktion wird automatisch mit einer Änderung der Ventilation beantwortet. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass auch sehr hohe gemischt-venöse $p\text{CO}_2$ -Werte, infolge erhöhter CO_2 -Freisetzung im Gewebe bzw. EZR oder infolge einer Abnahme des Herzminutenvolumens, in jedem Falle auf arteriell 40 mmHg normalisiert werden.

Leber

Die Leber als wesentliches Stoffwechselorgan greift zwangsläufig in den Säure-Basen-Haushalt ein. Bei normaler Nahrungszufuhr werden pro Tag 50 bis 100 mmol H^+ im Überschuss produziert, die vor allem dem Proteinstoffwechsel entstammen, während die H^+ -Bilanz des Abbaus von Kohlenhydraten und Fetten praktisch ausgeglichen ist. Für die klinische Praxis sind drei Aspekte wichtig, nämlich die Harnstoffsynthese einerseits und der Metabolismus von Aminosäuren und organischen Anionen andererseits. Zum besseren Verständnis ist allerdings eine wichtige Vorbemerkung notwendig: Die Leber kann im oxidativen Stoffwechsel grundsätzlich nur ungeladene Substanzen umsetzen, d. h. alle metabolisierbaren Anionen (Basen) werden erst nach Aufnahme von H^+ und alle metabolisierbaren Kationen (Säuren) nur nach Abgabe von H^+ verstoffwechselt.

Harnstoffsynthese

Seit Jahren hat sich bezüglich der hepatischen Harnstoffsynthese eine Diskussion daran entzündet, ob Harnstoff gemäß bisheriger Annahme ("traditionell") neutral aus 1 mol CO_2 plus 2 mol NH_3 entsteht oder aus äquimolaren Mengen von HCO_3^- und NH_4^+ ("modern"), eine Annahme, die einen erheblichen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt haben sollte.

Abgesehen von der scheinbar rein stöchiometrischen Diskussion, ergeben sich daraus kaum haltbare Folgerungen: Während HCO_3^- auf der einen Seite als "Abfallprodukt" bezeichnet wird [Gerok, Häussinger 1987], das metabolisch entstanden über die Harnstoffsynthese eliminiert werden muss, wird an anderer Stelle HCO_3^- als eine "kostbare" extrazelluläre Pufferbase eingestuft [Zander 1993 (B)], deren Bestand dem Organismus durch die Niere unter hohem Energieaufwand erhalten werden muss. Es konnte belegt werden [Zander 1995 (D)], dass die tägliche Harnstoffsyntheseleistung von ca. 20 g (330 mmol) keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen kann.

Aminosäuren

Die bei der Hydrolyse von Proteinen entstehenden bipolaren, neutralen Aminosäuren liefern im Metabolismus bei vollständiger Oxidation die Endprodukte CO_2 und NH_3 bzw., gemäß **Tab. Stoffwechsellendprodukte** nach Hydratisierung, Assoziation und Dissoziation, die Reaktionspartner NH_4^+ und HCO_3^- in etwa äquimolaren Mengen. Entscheidend ist, dass sowohl die Endprodukte als auch die Reaktionspartner keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt ausüben können, da H^+ -Ionen weder freigesetzt noch verbraucht werden.

Die Verhältnisse ändern sich dann, wenn die Aminosäuren (AS) zusätzliche dissoziierende Gruppen enthalten. Die entsprechenden Möglichkeiten sind in **Tab. Aminosäuren** im Vergleich zu Alanin als einer AS mit unpolaren Seitenketten zusammengestellt. Es ist offensichtlich, dass Asparagin- und Glutaminsäure im physiologischen pH-Bereich als Basen (Anionen) vorliegen, d. h. als Protonen-Akzeptoren. Um als neutrale Substanzen metabolisiert werden zu können, müssen sie H^+ -Ionen aufnehmen, also verbrauchen. Somit entwickeln sie im Metabolismus eine alkalisierende Wirkung. Umgekehrt liegen Lysin und Arginin als Säuren, Protonen-Donatoren (Kationen) vor, sie setzen im neutralen Metabolismus H^+ -Ionen frei, d. h. sie entwickeln eine ansäuernde Wirkung.

Zusätzlich müssen die schwefelhaltigen AS weitere H^+ freisetzen, nämlich 2 mol H^+ pro 1 mol SO_3 . Diese Tatsachen sind deshalb von Bedeutung, weil dem Patienten derartige AS enteral oder parenteral zugeführt werden.

Säure-Basen-Status: Aminosäuren					
Aminosäure	Dissoz. Gruppe	pK (25 °C)	Base	Säure	Form bei pH = 7,40
Neutrale AS z. B. Alanin	COOH NH ₂	2 – 3 9 – 10	COO ⁻ NH ₂	COOH NH ₃ ⁺	COO ⁻ NH ₃ ⁺
Asparaginsäure ¹⁾	COOH	3,9	COO ⁻	COOH	COO ⁻
Glutaminsäure	COOH	4,3	COO ⁻	COOH	COO ⁻
Histidin	≡ N	6,0	N	NH ⁺	N
Cystein	SH	8,3	S ⁻	SH	SH
Tyrosin	OH	10,0	O ⁻	OH	OH
Lysin	NH ₂	10,5	NH ₂	NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺
Arginin	= NH	12,5	NH	NH ₂ ⁺	NH ₂ ⁺

Während die neutralen, einfachen Aminosäuren (Beispiel Alanin) keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status ausüben (Zwitter-Ion), wirken Asparagin- und Glutaminsäure als Protonen-Akzeptoren (Basen, Anionen) alkalisierend und Lysin und Arginin als Protonen-Donatoren (Säuren, Kationen) säuernd; zusätzliche neutrale Gruppen üben keinen Einfluss aus (Histidin, Cystein, Tyrosin).

1) Asparaginsäure bzw. Aspartinsäure

Organische Säuren und ihre Anionen

Organische Säuren werden im Lebermetabolismus prinzipiell vollständig zu

CO₂ und H₂O metabolisiert (oxidiert), eine Ausnahme bildet nur die Milchsäure, die zusätzlich auch zur Glukoneogenese verwandt werden kann. Da auch die zugehörigen Anionen (Salze) nur als Säuren metabolisiert werden können, werden bei ihrer Oxidation unterschiedliche Mengen an H⁺ verbraucht, wie dies in **Tab. Metabolisierbare Anionen** dargestellt ist.

Säure-Basen-Status: Metabolisierbare Anionen					
Säure	Summenformel		H ⁺ /mol	Anion	H ⁺ /mol
Essigsäure	CH ₃	COOH	0	Azetat	1
Milchsäure	C ₂ H ₅ O	COOH	0	Laktat	1
Glukonsäure	C ₆ H ₁₁ O ₅	COOH	0	Glukonat	1
Äpfelsäure	C ₂ H ₄ O	(COOH) ₂	0	Malat	2
Zitronensäure	C ₃ H ₅ O	(COOH) ₃	0	Zitrat	3

Die aufgeführten Säuren werden im Metabolismus zu CO₂ und H₂O oxidiert und üben danach keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status aus, die zugehörigen Basen (Anionen) hingegen verbrauchen im Metabolismus die angegebenen Beträge an H⁺-Ionen und wirken entsprechend alkalisierend.

Die klinische Bedeutung dieser sogenannten metabolisierbaren Anionen ergibt sich aus der Tatsache, dass sie breite Verwendung finden: Infusionslösungen enthalten Azetat, Laktat oder Malat mit Konzentrationen weit über 100 mmol/l, gelagertes Blut, Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate Zitrat bis ca. 15 mmol/l und Dialysierflüssigkeiten Azetat oder Laktat mit Konzentrationen bis zu 50 mmol/l. Wegen der besonderen Bedeutung der Leber im Milchsäure- bzw. Laktat-Metabolismus soll auf dieses Beispiel einer organischen Säure genauer eingegangen werden.

Die unter hypoxischen Bedingungen im Gewebe vermehrt entstehende Milchsäure liegt bei pH-Werten zwischen 6 und 8 vollständig dissoziiert vor (pK 3,7), d. h. als Laktat- und H⁺. Diese H⁺-Ionen führen zu der bekannten Azidose, richtig bezeichnet als Lakt-Azidose (für Milchsäure) und nicht Laktat-Azidose (für Laktat).

Ist die Leber funktionstüchtig, d. h. nicht auch hypoxisch gestört, so wird die Milchsäure oxidativ zu CO₂ und H₂O verstoffwechselt oder zur Glukoneogenese benutzt, wodurch der gesunkene pH-Wert (Azidose) normalisiert wird. In beiden Fällen, oxidativer Metabolismus oder Glukoneogenese, wird pro 1 mol Laktat 1 mol H⁺ verbraucht, nämlich 2 mol Laktat + 2 mol H⁺ ergeben 1 mol Glukose oder 1 mol Laktat + 1 mol H⁺ + 3 mol O₂ ergeben jeweils 3 mol CO₂ und H₂O.

Wird dem Organismus hingegen enteral oder parenteral Laktat zugeführt, so kommt es primär zu keiner Änderung des pH-Wertes. Erst sekundär, d. h. im Laufe von Minuten bis Stunden, wenn das Laktat als Milchsäure im Stoffwechsel metabolisiert wird, werden die äquimolaren H⁺-Ionen dem Extrazellularraum entzogen, damit werden HCO₃⁻-Ionen freigesetzt (aus H₂CO₃) und der pH-Wert steigt im Sinne einer Alkalose. Das Ausmaß der infolge Zufuhr dieser Base Laktat entstehenden Alkalose hängt natürlich von der

Geschwindigkeit und Menge des zugeführten Laktats ab. Der hepatische Umsatz und damit HCO_3^- -Freisetzung beträgt je nach metabolisierbarem Anion pro Stunde bei Laktat bis ca. 400 mmol, bei Malat bis ca. 1.000 mmol (zweiwertig) und bei Azetat bis ca. 5.000 mmol. Natürlich ist ein intakter Leberstoffwechsel Voraussetzung für den Metabolismus der genannten Basen organischer Säuren oder Aminosäuren. Störungen der O_2 -Versorgung, Intoxikationen, Leberversagen, Leberparenchymschäden etc. schalten diesen Metabolismus frühzeitig aus.

Niere

Die Hauptaufgabe der Nieren besteht darin, dem Körper den extrazellulären Bikarbonatvorrat zu erhalten: Bei einer Filtration des Primärharns von 125 ml/min (Inulin-Clearance) werden täglich 180 l Primärharn gebildet, dessen HCO_3^- -Konzentration der des Extracellularraumes mit 25 mmol/l entsprechen muss (zum Vergleich: das eiweißhaltige Plasma weist eine HCO_3^- -Konzentration von 24 mmol/l auf). Die sich daraus pro Tag ergebenden 4.500 mmol HCO_3^- werden unter physiologischen Bedingungen unter großem Energieaufwand praktisch vollständig rückresorbiert.

Der Grundmechanismus dieser erheblichen Transportleistung besteht (vor allem im proximalen Tubulus) in einer Sekretion von H^+ -Ionen, die in Verbindung mit HCO_3^- zusammen H_2CO_3 bilden und mit Karboanhydrase schnell in CO_2 und H_2O dehydratisiert werden. Diese Reaktion im geschlossenen System führt zu einem drastischen Anstieg des pCO_2 : Pro 1 mmol sezerniertem H^+ wird 1 mmol CO_2 gebildet, was zu einem pCO_2 -Anstieg von 33 mmHg führen muss. Dieser hohe pCO_2 wirkt als treibende Kraft für eine CO_2 -Diffusion in die Tubuluszellen und weiter in das Blut. Da das CO_2 -Aufnahmevermögen von Blut fast zehnmal größer ist als das der Extrazellulärflüssigkeit bzw. des Primärharns, wird die Diffusion von CO_2 vom Ort der Produktion mit hohem pCO_2 sehr effektiv zum Blut mit kleinem pCO_2 unterstützt.

Wird die im Bürstensaum der Tubuluszelle lokalisierte Karboanhydrase mit Acetazolamid (Diamox) gehemmt, kommt es logischerweise zu einer Ausscheidung von HCO_3^- mit folgender Diurese, da zwar H_2CO_3 gebildet, die Dehydratisierung in $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ aber nicht schnell genug erfolgt. Für diesen Bikarbonat-Sparmechanismus muss die Niere somit pro Tag 4.500 mmol H^+ -Ionen sezernieren, ohne dass der Säure-Basen-Haushalt damit verändert worden wäre.

Ausgehend von dieser ausgeglichenen Bilanz kann die Niere entweder HCO_3^- ausscheiden, allein durch Unterlassung der beschriebenen H^+ -Sekretion, oder zusätzliche H^+ -Ionen eliminieren, allerdings unter zusätzlichem Energieaufwand. Da eine Ausscheidung als freie H^+ -Ionen praktisch nicht möglich ist, müssen diese dann nach Bindung an NH_3 als NH_4^+ oder nach Bindung an HPO_4^{2-} als H_2PO_4^- eliminiert werden.

Kooperation zwischen den Organen

Immer dann, wenn eines der beschriebenen Organe in seiner Funktion eingeschränkt ist, kann ein anderes kompensatorisch eingreifen.

Kompensatorisch heißt, dass die ursprüngliche Störung des Säure-Basen-Haushaltes bestehen bleibt, z. B. eine Azidose oder eine Alkalose, der entgleiste pH-Wert aber in Richtung Normalwert korrigiert wird. Dabei ist es logisch, dass die mögliche Kompensation einer Störung durch ein nicht gestörtes Organ in der Reihenfolge seiner Eliminationskapazität für H^+ -Ionen erfolgen muss: Sie beträgt etwa für die Lunge (224 ml/min) 10 mmol/min, für die Leber 400 mmol/h und für die Niere 500 mmol/d.

Damit unterscheiden sich die Eliminationskapazitäten für H^+ -Ionen der Lunge, Leber und Niere wie Minute zu Stunde zu Tag.

Voraussetzung dafür ist, dass die genannten Organe normal durchblutet werden, nämlich die Lunge mit 100 % des Herzminutenvolumens und Leber und Niere mit ca. 25 % desselben, wobei bei der Leber ca. 75 % auf die Vena portae und 25 % auf die Arteria hepatica entfallen.

Respiratorische Kompensation

Jede Abnahme des pH-Wertes infolge einer nicht-respiratorischen Azidose wird in wenigen Minuten mit einer Hyperventilation, jeder Anstieg des pH-Wertes infolge einer nicht-respiratorischen Alkalose mit einer Hypoventilation beantwortet. Die Hypoventilation wird limitiert durch einen Abfall des arteriellen pO_2 und damit O_2 -Sättigung des Blutes (s. u.). Auf diese Weise kann der pH-Wert in einem teilweise kompensierten Bereich von ca. 7,30 bis 7,50 gehalten werden.

Die zusätzliche Elimination von CO_2 ist besonders schnell und effektiv: Eine in Sekunden einsetzende Änderung der alveolären Ventilation bzw. Beatmung mit Senkung des alveolären pCO_2 von 40 auf 34 mmHg verdoppelt in etwa die gemischtvenöse-alveoläre CO_2 -Partialdruckdifferenz und damit die CO_2 -Abgabe über die Lunge, bis sich das neue Gleichgewicht ($paCO_2$ 34 mmHg) im Organismus eingestellt hat.

Die respiratorische Kompensation kann in allen nicht-respiratorischen Fällen eingesetzt werden, also bei metabolischen, renalen und intestinalen Störungen (s. u.).

Nicht-respiratorische Kompensation

Im Gegensatz zur Lunge können die Organe Leber und Niere sowohl respiratorische als auch nicht-respiratorische Störungen kompensieren. Die jeweilige Eliminationskapazität beider Organe kann wie folgt quantifiziert werden.

Ausgehend von einer ausgeglichenen Bilanz kann die Niere entweder HCO_3^- ausscheiden, oder durch zusätzliche Ausscheidung von H^+ -Ionen freisetzen.

Eine Ausscheidung von HCO_3^- im Urin erfolgt erst dann, wenn die sogenannte Nierenschwelle für HCO_3^- überschritten wird, also diejenige Plasma- HCO_3^- -Konzentration, oberhalb derer die physiologische, vollständige HCO_3^- -Rückresorption überfordert ist. Im Gegensatz zur gängigen Lehrmeinung wird diese mit 25 mmol/l angenommen. Sie wird zusätzlich vom pCO_2 des arteriellen Blutes bestimmt, der ja seinerseits die Plasma- HCO_3^- -Konzentration mitbestimmt [Zander 1993 (B)].

Unter Annahme eines maximalen Urin-pH von 8,0 und pCO_2 von 100 mmHg kann daraus eine maximale Konzentration für HCO_3^- von 250 mmol/l abgeleitet werden, also eine Eliminationskapazität für HCO_3^- von maximal 500 mmol pro Tag (Urinvolumen 2 l). Eine zusätzliche H^+ -Ionen Ausscheidung durch die Niere hat zum Ziel, HCO_3^- freizusetzen und damit die extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration wieder anzuheben. Bei einem minimalen Urin-pH von 4,5 können H^+ -Ionen in Form von NH_4^+ oder H_2PO_4^- mit einer maximalen Eliminationsrate von ebenso ca. 500 mmol pro Tag (Urinvolumen 2 l) ausgeschieden werden.

Der physiologische, hepatische Umsatz von Milchsäure, wiederum im Sinne einer HCO_3^- -Freisetzung, beträgt in körperlicher Ruhe ca. 40 mmol pro Stunde mit einer maximalen Steigerung auf ca. 400 mmol pro Stunde.

Die Organe Leber und Niere haben damit eine Ausscheidungskapazität für H^+ -Ionen, die wie Stunde zu Tag differieren: 400 mmol/h für die Leber und 500 mmol/d für die Niere. Da die Organe Leber und Niere gemeinsam respiratorische Störungen ausgleichen können, muss es auch noch eine Kooperation zwischen beiden Organen geben. Diese scheint über Glutamin als nichttoxische Transportform für Ammonium zu erfolgen. Bei Drosselung der Harnstoffsynthese in der Leber kann Ammonium zunehmend über eine Glutaminbildung entgiftet werden und eine vermehrte Glutaminspaltung in der Niere zu einer Ammoniumausscheidung über die Niere führen.

Bei chronischer Azidose kann die Niere auf diese Weise zusätzlich H^+ -Ionen eliminieren. Umgekehrt bei Alkalose wird die Leber zum glutaminverbrauchenden Organ.