

M. H. Dueck<sup>1</sup> · M. Paul<sup>1</sup> · R. H. Wiesner<sup>2</sup> · U. Boerner<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin,  
 Klinikum der Universität zu Köln

<sup>2</sup> Institut für Vegetative Physiologie, Universität zu Köln

<sup>3</sup> Zentrale Intensiv- und Notfallmedizin, Klinikum der Universität zu Köln

# Warum liegt der pH-Wert des Blutes bei 7,40?

## Zur Theorie des Säure-Basen-Haushalts

Die Frage, warum der pH-Wert des Blutes beim Menschen auf 7,40 reguliert wird, findet in den meisten Physiologiebüchern keine Berücksichtigung. Vielmehr wird dieser Wert als feststehender biologischer Parameter verstanden, vergleichbar etwa mit einer physikalischen Naturkonstante.

Um ein Verständnis für die Größe des physiologischen pH-Werts zu entwickeln, ist die Betrachtung von Situationen mit veränderten Körpertemperaturen hilfreich. So wird methodenbedingt die Blutgasanalyse (BGA) eines Patienten, der sich in einer tiefen Hypothermie von 18°C befindet, in einem modernen Blutgasanalysator zunächst auf 37°C erwärmt. Entschiede man sich nun, die aktuelle Körpertemperatur des Patienten zu berücksichtigen, so müsste man pH-Wert und pCO<sub>2</sub> mit Hilfe des sog. Rosenthal-Faktors „temperaturkorrigieren“ [31]. Bei solch einer Temperaturkorrektur stellt man in Rechnung, dass mit sinkender Temperatur die Löslichkeit eines Gases im Blut zunimmt und der entsprechende Gas-Partial-Druck abfällt, sich also in der Regel erniedrigte pCO<sub>2</sub>-Werte und erhöhte pH-Werte ergeben.

Die entscheidende Frage ist nun, ob die bekannten Normwerte von pH=7,40 und arteriellem pCO<sub>2</sub> (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>)=40 mmHg ihre Gültigkeit bei allen Temperaturbedingungen haben, oder ob sie nur Werte für die normotherme Situation darstellen. Im ersten Fall würde konsequenterweise eine Adaptation der Beatmung an die temperaturkorrigierte BGA notwendig sein; dies bedeutet bei Hypothermie in aller Regel eine Reduktion des Atemminutenvolu-

mens, würde evtl. sogar die Supplementierung von CO<sub>2</sub> verlangen. Das Ziel solch eines Managements wäre es, den pH-Wert *in vivo*, also auch unter den Bedingungen einer erniedrigten Körpertemperatur, konstant bei etwa 7,40 zu halten. Diese Methode, den Säure-Basen-Haushalt zu steuern, wird *pH-stat-Methode* genannt.

Im Jahr 1975 gaben Rahn et al. in einem allgemeinen, auf die Konstanz des Dissoziationsgrades  $\alpha$  von intra- und extrazellulären Proteinpuffern abzielenden Modell der H<sup>+</sup>-Ionen-Regulation beim Menschen eine plausible Erklärung für den pH-Normwert von 7,40 bei 37°C [23]. Das von diesem Modell abgeleitete Säure-Basen-Management wird  $\alpha$ -stat-Methode genannt. Hierbei werden die Blutgasproben eines hypothermen Patienten im Gegensatz zur pH-stat-Methode nicht temperaturkorrigiert, so dass infolgedessen auch während einer Hypothermiephase die Beatmungparameter so gewählt werden, dass *bei 37°C bestimmte, nicht temperaturkorrigierte* Zielwerte von pH=7,40 bzw. p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>=40 mmHg erreicht werden. Die Autoren machen sich die grundlegenden Arbeiten von Reeves [25, 26] und Reeves u. Malan [27] zum Säure-Basen-Haushalt von Wechselblütern zunutze, indem sie die Idee eines Doppelpuffers, bestehend aus dem bekannten Bikarbonatpuffer und einem zusätzlichen Proteinpuffer, auf den Menschen übertragen.

### Begründung der $\alpha$ -stat-Theorie

Normalerweise werden bei der Diskussion des Säure-Basen-Status die Regulations-

mechanismen des Extrazellularraums betrachtet. Die extrazellulär gemessenen Größen pH-Wert=7,40 und p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>=40 mmHg werden hierbei als Normwerte im Sinne von Naturkonstanten („as somehow ordained by nature“ [25]) verstanden, die eine adäquate intrazelluläre Regulation garantieren. Man schaut sozusagen von außen nach innen. Rahn et al. hingegen stellen diese traditionelle Perspektive auf den Kopf und argumentieren „von innen nach außen“, indem sie primär die fundamentale Frage nach der idealen *intrazellulären* H<sup>+</sup>-Ionen-Konzentration stellen.

### Der ideale intrazelluläre pH-Wert

Die Antwort auf die Frage nach dem idealen intrazellulären pH-Wert meinen sie bei Davis [3] gefunden zu haben. Davis hatte die Dissoziationskonstanten biochemischer In-

Tabelle 1

**Dissoziation und Neutralpunkt des Wassers bei verschiedenen Temperaturen.**  
 (Nach Müller-Plathe [12])

Temperatur [°C]	pK'	Neutralpunkt [pH]
15	14,346	7,173
20	14,167	7,0835
25	13,996	6,998
30	13,833	6,9165
35	13,68	6,84
40	13,535	6,767

termediärprodukte untersucht und festgestellt, dass mit wenigen Ausnahmen der pK-Wert (Anhang) für saure Metaboliten <4,6 und der von Basen >9,2 ist. Das bedeutet, dass Stoffwechselmetabolite der Zelle im Bereich des Neutralwerts von Wasser (ca. 7,0 bei 25°C; **■ Tabelle 1**) aufgrund von Carboxyl- oder Phosphatgruppen meist komplett dissoziiert sind (**■ Abb. 1**) und die Zelle nur schwer verlassen können, da die Membranpassage geladener Teilchen normalerweise aktiver Transportmechanismen bedarf. Teleologisch betrachtet, erscheint dies sinnvoll, denn die Zelle ist so vor dem Verlust von wertvollen, weiterverwendbaren Metaboliten gefeit. Die wenigen ungeladenen Teile sind entweder Makromoleküle oder wasserunlösliche Lipide. So lautete der Titel der Arbeit von Davis auch „On the importance of being ionized“ [3]. Darauf aufbauend formulieren Rahn et al. ihre These:

**► Der ideale und damit bevorzugte intrazelluläre Zustand muss der des neutralen pH-Werts sein, da hier die zellulären Intermediärprodukte aufgrund ihrer pK-Werte beinahe vollständig dissoziiert sind**

Um eine zufallsbedingte Koinzidenz von intrazellulärem pH und Neutralpunkt auszuschließen, betrachten Rahn et al. in einem nächsten Schritt die Verhältnisse bei veränderten Temperaturen. Da der Dissoziationsgrad von Wasser temperaturabhängig ist (**■ Tabelle 1**), setzt ihre These ein gleichsinniges Verhalten von Temperaturänderung und pH-Wert-Veränderung voraus. Tatsächlich bewegt sich die pH-Wert-Veränderung quergestreifter Muskelzellen von Wechselblütern parallel zur Temperaturabhängigkeit des Neutralpunkts von Wasser (**■ Abb. 2**). Für die homoiotherme Situation des Menschen (Körpertemperatur von 37°C) ergibt sich bei einem pK-Wert des Wassers (pK') von 13,6 ein Neutralpunkt von ungefähr pH=6,80 (**■ Tabelle 1**). Da dies tatsächlich dem intrazellulären pH-Wert des Menschen entspricht, ist somit eine erste Bestätigung der Rahn-These gefunden.

Kritisch anzumerken ist hier, dass zusätzlich zur von Rahn et al. angesprochenen Dissoziation zellulärer Metabolite noch weitere Wechselwirkungen des intra-

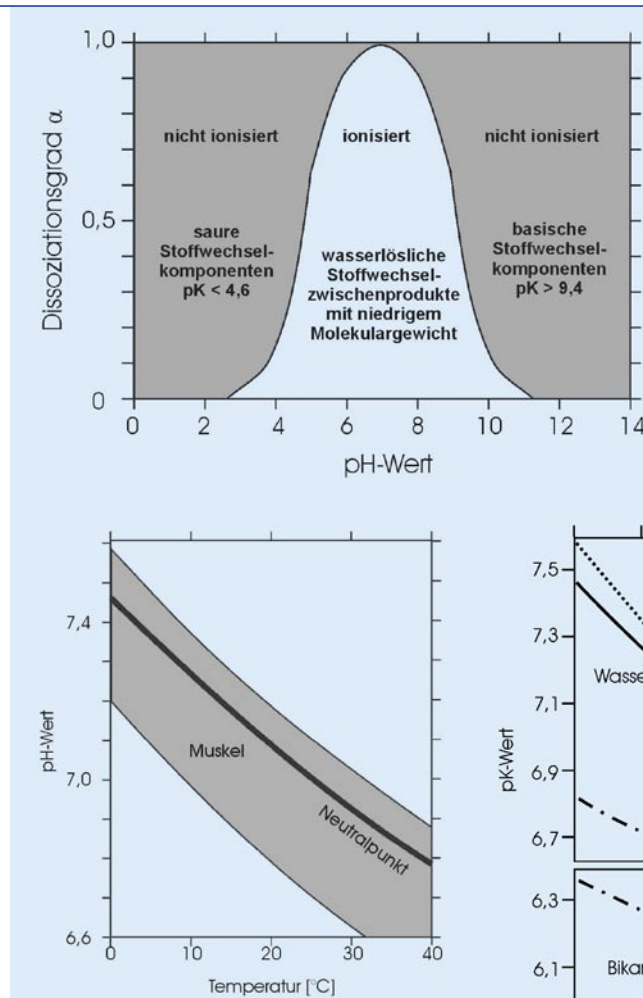


Abb. 1 ◀ **Dissoziationsgrad  $\alpha$  von zellulären Intermediärprodukten;  $\alpha=1,0$  bedeutet vollständige Ionisation. Die nichtschraffierte weiße Fläche repräsentiert das „Ionisationsfenster“, in dem die meisten wasserlöslichen Stoffwechselprodukte mit niedrigem Molekulargewicht liegen. (Mod. nach Rahn et al. [23])**

Abb. 2 ▲ **Parallele Veränderung des intrazellulären pH-Werts quergestreifter Muskelzellen von Wechselblütern sowie des Neutralpunkts von Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur. (Mod. nach Rahn et al. [23])**

Abb. 3 ▲ **Veränderung der Dissoziationskonstanten pK von verschiedenen Puffersystemen in Abhängigkeit von der Temperatur. Das parallele Verhalten des pK-Werts des Imidazolpuffers zum Neutralpunkt von Wasser ( $=0,5 \text{ pK}_{\text{Wasser}}$ ) ist deutlich zu erkennen. (Mod. nach Rahn et al. [23])**

zellulären pH-Werts mit zellulären Prozessen zu berücksichtigen sind. Enzyme oder intrazelluläre Strukturen, wie Membrankanäle ( $\text{K}^+$ -Kanal,  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal), besitzen spezifische pH-Optima [21]. So können beispielsweise Geschwindigkeit und Umfang des Substratumsatzes eines Enzymes in zweifacher Weise beeinflusst werden: Die Effektivität des Enzymes wird durch einen veränderten intrazellulären pH sowohl direkt, nämlich in Abhängigkeit vom enzymespezifischen pH-Optimum (meist zwischen pH 4 und pH 9 [34]), als auch indirekt, durch ein vermehrtes oder vermindertes Substratangebot, verändert. Ob sich allerdings im Laufe der biologi-

schen Entwicklung auch die enzymespezifischen pH-Optima, dem oben angedeuteten evolutionären Vorteil folgend, dorthin entwickelt haben, wo am meisten Substrat zu verarbeiten ist, kann unseres Wissens nach z. Z. nicht gesagt werden. Deutlich wird aber, dass sich ein verändertes intrazelluläres Milieu u. a. direkt auf verschiedene Metabolismusvorgänge (z. B. Laktatproduktion im Skelettmuskel und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten), interzelluläre Verbindungen („gap junctions“), DNS-Synthese und Zellwachstum, Regulationsmechanismen des Zellvolumens, mitochondriale Funktionen, Struktur und Funktion des Zytoskeletts, Endo-

Anaesthesist 2004 · 53:1046–1053  
DOI 10.1007/s00101-004-0757-2  
© Springer Medizin Verlag 2004

M. H. Dueck · M. Paul · R. H. Wiesner · U. Boerner

### Warum liegt der pH-Wert des Blutes bei 7,40? Zur Theorie des Säure-Basen-Haushalts

#### Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die physiologischen Grundlagen des Säure-Basen-Haushalts, insbesondere die des pH-Werts, zu diskutieren. Die  $\alpha$ -stat-Theorie interpretiert den pH-Normwert von 7,40 als plausible Größe, die vom in der Nähe des Neutralpunkts gelegenen intrazellulären pH-Wert abgeleitet werden kann. Dies scheint ein evolutionsgeschichtlicher Vorteil gewesen zu sein, da die meisten Stoffwechselzwischenprodukte am Neutralpunkt in dissoziierter Form vorliegen und so ohne energetischen Mehraufwand in der Zelle verbleiben und für weitere Reaktionen zur Ver-

fügung stehen. Diese Argumentation steht im Gegensatz zum üblichen klinischen Verständnis, das die Größe des pH-Werts als Quasi-Naturkonstante unkommentiert lässt. Abschließend werden kurz die klinischen Implikationen der  $\alpha$ -stat-Methode mit denen der pH-stat-Methode als des zweiten in der Klinik etablierten Säure-Basen-Regimes verglichen.

#### Schlüsselwörter

Säure-Basen-Haushalt · Blutgasanalyse · Körpertemperatur

### Why does blood have a pH-value of 7.4? The theory of acid-base management

#### Abstract

Aim of the present paper is to discuss the physiologic principles of the acid-base status, in particular those of the pH value. The  $\alpha$ -stat theory of acid-base management interprets the normal value of arterial pH, usually thought of as being 7.40, as a value derived from the intracellular pH, which is close to neutrality. This appears to have offered an evolutionary advantage, since most of the intermediates in biosynthetic pathways are ionized at neutrality resulting in a decreased rate of penetration

across biological membranes of these compounds thus producing a benefit for the economy of a cell. Finally, we present the clinical implications of both the  $\alpha$ -stat and the pH-stat strategy of acid-base management.

#### Keywords

Acid-base management · Blood-gas analysis · Body temperature physiology

und Exozytose sowie auf die Inotropie des Myokards<sup>1</sup> auswirkt [21].

### Das ideale Puffersystem

Aus dem oben Gesagten folgt, dass die Stabilisierung des intrazellulären pH-Werts von lebenswichtiger Bedeutung ist, da die verschiedensten zellulären Funktionen und Strukturen schon bei kleinen pH-Veränderungen negativ beeinflusst werden können. Solch eine Stabilisierung des pH geschieht mit Hilfe von sog. Puffern. Das bei Poikilothermen beobachtete, am Neutralpunkt des Wassers orientierte, Verhalten des intrazellulären pH-Werts macht nun die Postulierung eines Puffersystems notwendig, das zum einen den intrazellulären pH-Wert um den Neutralpunkt herum verankert und zum anderen seinen eigenen pK-Wert bei Temperaturveränderungen parallel zu dem des Wassers verändert, um bei allen Temperaturen mit einer optimalen Pufferkapazität arbeiten zu können (s. Anhang: pK-Wert). Solch ein, zunächst theoretisch hergeleitetes Puffersystem existiert tatsächlich in Form der intra- und extrazellulären Proteine. Deren isoelektrische Punkte liegen zwischen 4,9 und 7,0. Insbesondere sind es die Imidazolringe der Aminosäure Histidin (sowie einige N-terminale Aminogruppen), deren pK-Veränderung parallel zu der des pK-Werts von Wasser verläuft (■ **Abb. 3**) und deren Dissoziationsgrad  $\alpha=0,55$  bei Temperaturveränderungen somit nahezu unverändert bleibt [26].

### Der ideale extrazelluläre pH-Wert

Bisher wurde das Verhalten des intrazellulären pH-Werts betrachtet. Setzt man das Bestreben der Zelle voraus, ihren pH-Wert am Neutralpunkt zu verankern, und berücksichtigt man gleichzeitig die Notwendigkeit, die im Zellmetabolismus entstandenen sauren Metabolite sowie CO<sub>2</sub> eliminieren zu müssen, so sollte das die Zelle umgebende Milieu relativ alkalisch zum in-

<sup>1</sup> Die älteste publizierte Beobachtung zur Rolle des intrazellulären pH-Werts machte interessanterweise vor ca. 340 Jahren Newton: „... very remarkable experiment he (Newton) made formerly upon the heart of an eel which he cut into three pieces and observed everyone of them beat ... but a drop of viniger utterly extinguished its motion“ (aus Putnam u. Roos [21]).

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement

trazellulären Milieu sein. In der Tat weist die  $H^+$ -Konzentration bei  $37^\circ C$  einen transzellulären Gradienten von  $160/40 \text{ nmol/l}$  auf ( $pH_{\text{intrazellulär}}=6,8$ , d. h.  $10^{-6,8} \text{ mol/l}$   $=160 \text{ nmol/l}$ ;  $pH_{\text{extrazellulär}}=7,4$ , d. h.  $10^{-7,4} \text{ mol/l}=40 \text{ nmol/l}$ ). Warum gerade ein Verhältnis  $[H^+_{\text{intrazellulär}}]:[H^+_{\text{extrazellulär}}]$  von 4:1 realisiert ist, kann z. Z. nicht beantwortet werden. Dieser beträchtliche  $H^+$ -Konzentrationsgradient von 4:1 wird bei Wechselblütern auch bei Temperaturveränderungen aufrechterhalten [22].

### Wie verhält sich menschliches Blut?

Hypotherme Bedingungen sind für den Menschen nicht physiologisch. Somit ist eine Hypothermie nur in Narkose oder in Notfallsituationen möglich. Hierbei ist aber das Atemzentrum beeinträchtigt, und deshalb ist die Frage nach dem „physiologischen“ pH-Wert nur schwer zu beantworten. Allerdings existieren auch unter normalen Alltagsbedingungen beträchtliche Temperaturunterschiede innerhalb des menschlichen Organismus, aus denen man Rückschlüsse ziehen kann. In einer kalten Umgebung kann die Hauttemperatur eines Menschen  $20^\circ C$  und weniger betragen. Arbeitet man gleichzeitig körperlich schwer, so kann in der Tiefe der quergestreiften Muskulatur durchaus eine Temperatur von  $41^\circ C$  erreicht werden. Das Blut verlässt unter diesen Bedingungen das Herz mit einer Körperkerntemperatur von  $37^\circ C$  und wird auf seinem Weg in die Peripherie deutlichen Temperaturschwankungen ausgesetzt. Da auf diesem Wege der Blutkreislauf als geschlossenes System betrachtet werden kann, verhält sich das Blut wie *in vitro* erwärmtes oder gekühltes Blut.

Menschliches Blut zeigt *in vitro* in folgendes Verhalten:

1. Der pH-Wert von gekühltem Blut erhöht sich.
2. Der  $pCO_2$  ist in Hypothermie erniedrigt.
3. Das Donnan-Gleichgewicht<sup>2</sup> r für  $Cl^-$  bleibt erhalten und folglich gilt auch

<sup>2</sup> Das Donnan-Gleichgewicht beschreibt das Verhalten zweier, durch eine semipermeable Membran getrennter, jeweils aus Kationen und Anionen bestehender Lösungen, bei der sich in der einen Lösung zusätzlich ein Proteinanion ( $Na^+$ Proteinat<sup>-</sup>) befindet (aus Petrides [18]).

$HCO_3^-_{\text{intrazellulär}}/HCO_3^-_{\text{extrazellulär}}=\text{konstant}$  (das Anion  $HCO_3^-$  verhält sich dabei wie  $Cl^-$ ).

Daraus wiederum folgt für menschliches Blut *in vitro*:

1. Da das Donnan-Gleichgewicht r konstant bleibt, erfolgen bei Temperaturveränderung keine größeren Ionen- oder Wasserverschiebungen nach intra- oder extrazellulär. Dies erklärt die keineswegs triviale Tatsache, dass Blutzellen auf ihrem Weg vom Körperinneren zur wesentlich kälteren Peripherie keinen größeren Volumenveränderungen unterworfen sind.
2. Das zum Zellinneren relativ alkalische Milieu des Blutes bleibt mit  $\Delta pH=\text{konst.}=0,6$  auch in Hypothermie erhalten und damit auch der Gradient  $[H^+_{\text{intrazellulär}}]:[H^+_{\text{extrazellulär}}]$  von 4:1 (s. Anhang: pH-Wert).
3. Die Erniedrigung des  $pCO_2$  bei Hypothermie kann nicht allein das Produkt der veränderten Löslichkeit und des veränderten pK-Werts des Bikarbonatpuffers sein, da dessen pK-Wert sich nicht parallel zum pK-Wert des Wassers verändert (Abb. 3). Die Pufferkapazität des Bikarbonatpuffers nimmt mit abnehmender Temperatur ab. Die  $pCO_2$ -Abnahme ist vielmehr das Ergebnis des Zusammenspiels von Bikarbonat- und Protein-Puffer-System. Hier tritt die Imidazolgruppe des Histidins in den Vordergrund, da deren pK-Wert fast identisch ist mit dem Neutralpunkt des Wassers und sich parallel zur Änderung des Neutralpunkts verändert (Abb. 3). Außerdem ist die Konzentration des Protein-Puffer-Systems mit  $30 \text{ mmol/l}$  im Plasma groß genug, um die anderen Systeme, wie das des Hämoglobinpuffers, zu dominieren. Reeves hat das Verhalten dieses „binary buffer system“ in einem Gleichungssystem beschrieben und experimentell bestätigt [26]. Dabei stellte sich heraus, dass der pH-Temperatur-Koeffizient  $\Delta pH/\Delta T$  von Plasma allein sich genauso verhält wie der von Blut. Dies ist jedoch nur möglich, wenn die Anteile des führenden Puffersystems keinen temperaturbedingten Verschiebungen nach intra- oder extrazellulär ausgesetzt sind. Dies kann aus der oben beschriebenen Konstanz des Donnan-Gleichgewichts r für

den Proteinpuffer geschlossen werden. Es verdeutlicht zum anderen aber auch den häufig nicht erkannten Stellenwert des Proteinpuffers gegenüber dem Hämoglobin-Puffer-System, das üblicherweise als „nach dem Bicarbonatpuffersystem ... wichtigste(s) Puffersystem im Extrazellulärraum“ [17] beschrieben wird. Spielte der Hämoglobinpuffer tatsächlich solch eine herausragende Rolle, würden sich die Koeffizienten  $\Delta pH/\Delta T$  von Plasma und von Blut unterscheiden.

Was aber folgt hieraus für das *In-vivo-Verhalten* menschlichen Blutes in Hypothermie? Wie oben geschildert, wird Blut *in vivo* auf seinem Weg zur Peripherie abgekühlt und verhält sich wie Blut *in vitro*. Blut in der Haut hat bei  $25^\circ C$  einen pH von 7,6 und einen  $pCO_2$  von  $22 \text{ mmHg}$ , während der  $CO_2$ - sowie der  $HCO_3^-$ -Gehalt, die Dissoziation des Imidazolpuffers und das  $H^+/OH^-$ -Verhältnis konstant bleiben [22]. In dieser Situation kann man annehmen, dass das Verhältnis  $[H^+_{\text{intrazellulär}}]:[H^+_{\text{extrazellulär}}]$  unverändert bei 4:1 und der intrazelluläre pH-Wert in der Nähe des Neutralpunkts von 7,0 bei  $25^\circ C$  liegt (■ Tabelle 1).

### Ergänzung

Bis jetzt wurde immer von *dem* intrazellulären pH-Wert gesprochen. Tatsächlich ist der Intrazellulärraum aber aufgrund der verschiedenen Zellorganellen, die sich bezüglich ihres lumenalen pH-Werts zum Teil deutlich unterscheiden, sehr heterogen strukturiert. So weisen beispielsweise innerhalb einer Säugetierzelle das endoplasmatische Retikulum einen pH-Wert von 7,2, der Golgi-Apparat einen pH von 6,4 und Lysosomen pH-Werte von 5,0 auf. Die differenzierte Regulation dieser spezifischen pH-Werte ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [5], würde den Rahmen dieser Arbeit jedoch sprengen. Wenn hier vom intrazellulären pH-Wert gesprochen wird, dann ist der pH-Wert des Zytoplasmas gemeint.

### Schlussfolgerungen

1. Die Stabilisierung des intrazellulären pH-Werts innerhalb enger Grenzen ist von vitaler Bedeutung, da hiervon wichti-

ge Zellfunktionen abhängen. Der intrazelluläre pH-Wert beim Menschen liegt bei 6,8 und bestätigt die Rahn-These, dass der ideale und damit bevorzugte intrazelluläre Zustand der des neutralen pH-Werts sein muss. Es könnte ein evolutionärer Vorteil gewesen sein, den intrazellulären pH-Wert um diesen Neutralpunkt des Wassers herum zu verankern, da die Zellbestandteile sich in wässriger Lösung befinden und die resultierende Ionisation die Zwischenprodukte des Zellmetabolismus ohne zusätzlichen Energieverlust in der Zelle hält.

2. Die Frage, warum der pH-Wert Normwert arteriellen menschlichen Blutes bei 7,40 liegt, kann nach der  $\alpha$ -stat-Theorie plausibel beantwortet werden. Im Vordergrund steht zunächst der intrazelluläre pH-Wert, der sich an einer tatsächlich exponierten Größe orientiert, nämlich am Neutralpunkt der Zelle von  $\text{pH}=6,8$  bei  $37^\circ\text{C}$ . Die Fixierung des pH-Werts des Blutes bei 7,40 ist dann Folge des zur Elimination von  $\text{CO}_2$  und anderer saurer Stoffwechselprodukte notwendigen  $\text{H}^+$ -Konzentrationsgefälles nach extrazellulär. Die intra-extrazelluläre pH-Differenz variiert übrigens nach Rahn et al. speziesspezifisch zwischen 0,6 und 0,8 pH-Einheiten [23].

3. Im Rahmen von Physiologieausbildung und klinischer Tätigkeit kommt dem pH-Normwert von 7,40 der Status einer Naturkonstanten zu. Von dieser Norm abweichende pH-Werte werden entweder alkalisch ( $\text{pH}>7,44$ ) oder acidotisch ( $\text{pH}<7,36$ ) genannt und gemeinhin als pathologisch und damit als therapiebedürftig verstanden. Wechselblüter leben mit einem sehr viel höheren pH-Wert, der nach klassischem Konzept als Alkalose zu bezeichnen wäre. Es scheint keine prinzipiellen Unterschiede in der Regulation des Säure-Basen-Haushalts bei Wechsel- und Warmblütern zu geben, da beide mit ähnlichen Puffersystemen arbeiten, die die pH-Werte temperaturabhängig einstellen. Daraus aber folgt, dass die Anwendung der Begriffe Alkalose und Acidose die aktuelle Temperatur berücksichtigen sollte und nicht prinzipiell an einem pH-Wert von 7,40 orientiert sein darf. Die oben genannten Grenzen von  $\text{pH}>7,44$  für die Alkalose und  $\text{pH}<7,36$

für die Acidose sollten also nur bei  $37^\circ\text{C}$  verwendet werden.

3. Die  $\alpha$ -stat-Theorie erklärt plausibel das keineswegs triviale Phänomen eines konstanten Zellvolumen von menschlichen Erythrozyten in Organen mit verschiedenen Temperaturen.

4. Das  $\alpha$ -stat-Management während Hypothermie wahrt aufgrund des konstanten Dissoziationsgrades von Proteinen deren strukturelle Stabilität sowie die Funktion von Enzymen.

### $\alpha$ -stat versus pH-stat-Management im klinischen Alltag

Trotz der oben genannten plausiblen, die  $\alpha$ -stat-Theorie begründenden Argumente, ist die Frage nach dem richtigen klinischen Säure-Basen-Management nach wie vor nicht entschieden. Neben dem sicherlich interessanten Erklärungsmodell für physiologische Fragestellungen (Größe des intra- und extrazellulären pH-Werts, temperaturunabhängige Größenkonstanz von Blutzellen) und der einfachen klinischen Anwendbarkeit des  $\alpha$ -stat-Modells existieren weitere klinische Parameter, die berücksichtigt werden müssen. Insbesondere handelt es sich beim beatmeten Patienten nicht mehr um ein geschlossenes, sondern um ein offenes System, in dem sowohl der pH-Wert als auch der  $\text{pCO}_2$  vom Ausmaß der künstlichen Ventilation abhängen.

Vor diesem Hintergrund ist es interessant, dass noch in den 50er-Jahren eine unveränderte Einstellung der Lungenventilation während der Hypothermiephase einer Herzoperation propagiert wurde und erst 1965 aus Furcht vor einer angeblich erhöhten kardialen Arrhythmieeigung aufgrund der aus einer unveränderten Respiratoreinstellung resultierenden „Alkalose“ für das pH-stat-Management votiert wurde [32]:

*Interaction of decreased metabolism, increased deadspace, and increased solubility of  $\text{CO}_2$  is such that if ventilation is held constant as body temperature is reduced, arterial  $\text{pCO}_2$  falls about 40% as temperature falls from 37 to 25 degrees centigrade ... It appears desirable to avoid this low  $\text{pCO}_2$  and the associated alkalosis from the standpoint of cardiac irritability, so the addition of  $\text{CO}_2$  to inspired gas has been practiced*

*by some groups doing hypothermic bypass procedures.*

Neben dem Argument der kardialen Instabilität wurde in den 70er-Jahren diskutiert, dass eine Alkalose während Hypothermie über den Mechanismus der  $\text{CO}_2$ -Reagibilität der zerebralen Gefäße einen reduzierten zerebralen Blutfluss (CBF) generieren und so postoperativ zu zerebralen Funktionsstörungen führen würde. Außerdem würde eine Alkalose die  $\text{O}_2$ -Abgabe in der Peripherie aufgrund der resultierenden Linksverschiebung der  $\text{O}_2$ -Bindungskurve erschweren. Bis in die 80er-Jahre hinein war es allgemein akzeptierter klinischer Standard, solch eine Situation zu vermeiden. Im Jahr 1982 erschien ein Artikel von Ream et al. [24], begleitet von einem Editorial [35], in dem diese Autoren dazu aufforderten, den Überlegungen von Rahn et al. zu folgen und die  $\alpha$ -stat-Methode in der klinischen Praxis umzusetzen. Ream et al. zitierten Studien, die im Tiermodell unter  $\alpha$ -stat-Bedingungen eine proportionale Reduktion von CBF und zerebralem  $\text{O}_2$ -Verbrauch nachweisen konnten [15], was dazu führte, dass der zerebrale Metabolismus auch unter  $\alpha$ -stat-Bedingungen aerob blieb [6, 14]. Ebenfalls konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass die  $\text{CO}_2$ -Reagibilität des zerebralen Gefäßsystems in Hypothermie dann am größten ist, wenn der  $\text{pCO}_2$  in dem von der  $\alpha$ -stat-Methode geforderten Bereich gehalten wird. Mitte der 80er-Jahre etablierte sich die  $\alpha$ -stat-Methode zunehmend im klinischen Alltag der Kardiochirurgie. So kamen Goldsack u. Berridge 1996 zu dem Ergebnis, dass in der Mehrzahl der 40 herzchirurgischen Zentren Großbritanniens das pH-stat-Management zugunsten des  $\alpha$ -stat-Management verlassen worden war [4].

Heutzutage ist die Diskussion nach wie vor offen [11, 20, 29, 30]. Die Hauptargumente für das  $\alpha$ -stat-Regime sind v. a. der Erhalt von zerebraler Autoregulation [13] und zellulären Enzymfunktionen, während als Nachteil eine geringere Metabolismusreduktion gesehen wird [2, 7]. Für das pH-stat-Regime sprechen die Erhöhung von CBF und zerebraler Oxygenierung sowie eine effektivere Kühlung des Gehirns [1, 8, 10]; als Argumente gegen das pH-stat-Management werden das erhöhte Risiko von Mikroembolien [19] und der erhöhte Scha-

den durch freie Radikale [28] diskutiert. Bei der Gewichtung der Vor- und Nachteile bei der Säure-Basen-Management-Protokolle stehen mittlerweile allerdings nicht mehr einzelne (patho-)physiologische Aspekte im Vordergrund, sondern die Beurteilung der psychokognitiven Kompetenz der Patienten nach dem operativen Eingriff. So scheinen kognitive Dysfunktionen nach moderater Hypothermie unter dem  $\alpha$ -stat-Protokoll seltener aufzutreten als unter dem pH-stat-Management [16, 33]. Im Gegensatz hierzu jedoch konnten einige Studien explizit während induzierter tiefer Hypothermie ( $<20^{\circ}\text{C}$ ) durch eine Vorgehensweise nach pH-stat-Protokoll ein verbessertes zerebrales Ergebnis erzielen [1, 9]. Als mögliche Gründe hierfür werden u. a. die verbesserte Abkühlung des Gehirns durch einen erhöhten Blutfluss auch in subkortikalen Arealen sowie eine schnellere Wiederherstellung von energiereichen Phosphaten bei sehr tiefen Temperaturen unter pH-stat-Management diskutiert.

### Korrespondierender Autor

**Dr. med. M. H. Dueck, DEAA**

Klinik für Anaesthesiologie  
und Operative Intensivmedizin,  
Klinikum der Universität zu Köln,  
Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln  
E-Mail: m.dueck@uni-koeln.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

### Anhang (nach Müller-Plathe [12])

#### pH-Wert

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der molalen  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration in mol/kg $\text{H}_2\text{O}$ . Damit ergibt sich:

$$\text{pH} = 0 \text{ d.h. } 10^0 \text{ mol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 1 \text{ mol H}^+ \text{ - Ionen/kg H}_2\text{O}$$

$$\text{pH} = 7,0 \text{ d.h. } 10^{-7} \text{ mol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 0,0000001 \text{ mol}$$

$$= 100 \text{ nmol H}^+ \text{ - Ionen/kg H}_2\text{O}$$

$$\text{pH} = 6,8 \text{ d.h. } 10^{-6,8} \text{ mol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 0,00000016 \text{ mol}$$

$$= 160 \text{ nmol H}^+ \text{ - Ionen/kg H}_2\text{O}$$

$$\text{pH} = 7,4 \text{ d.h. } 10^{-7,4} \text{ mol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 0,00000004 \text{ mol}$$

$$= 40 \text{ nmol H}^+ \text{ - Ionen/kg H}_2\text{O}$$

Bei der Betrachtung von pH-Wert-Änderungen muss man die logarithmische Natur des pH-Werts in Betracht ziehen. Fällt beispielsweise der pH-Wert um 0,6 von 7,4 auf 6,8, so bedeutet dies einen Anstieg der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration von 40 nmol auf 160 nmol/kg $\text{H}_2\text{O}$ . Steigt der pH-Wert jedoch um den gleichen Betrag von 7,4 auf 8,0 an, so fällt die  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration lediglich von 40 nmol auf 10 nmol/kg $\text{H}_2\text{O}$ .

Die logarithmische Darstellung der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration transportiert gleichzeitig Relationen, d. h., dass eine pH-Wert-Differenz von 0,6 immer ein Verhältnis der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration von 4:1 beschreibt:

$$\text{pH } 6,8/\text{pH } 7,4 \approx 160/40 \text{ nmol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 4 : 1$$

und

$$\text{pH } 7,4/\text{pH } 8,0 \approx 40/10 \text{ nmol/kg H}_2\text{O}$$

$$= 4 : 1$$

#### pK-Wert

Der pK-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Dissoziationskonstante  $K_a$  einer Säure oder  $K_b$  einer Base:

$$\log \frac{[\text{Base}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{Säure}]} = \log K_a = \text{pK}$$

Ein Puffer arbeitet optimal, wenn gilt:  $\text{pK}_{\text{Puffer}} = \text{pH}$ , da hierbei das Puffersystem zu 50% dissoziiert ist und sowohl im sauren als auch im basischen Bereich gleichwertig abpuffern kann.

Auch reines Wasser ist zu einem sehr kleinen Teil dissoziiert. Hierbei gilt:

$$\frac{[\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{H}_2\text{O}]} = \text{konstant}$$

Der Zähler entspricht dem Ionenprodukt des Wassers, das mit dem Symbol  $K'$  gekennzeichnet wird. Bei  $22^{\circ}\text{C}$  gilt:

$$[\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+] = K' = 10^{-14}$$

Der negative dekadische Logarithmus von  $K'$  wird mit  $\text{pK}'$  bezeichnet. Somit gilt bei  $22^{\circ}\text{C}$ :

$$\text{pK}' = 14$$

### Literatur

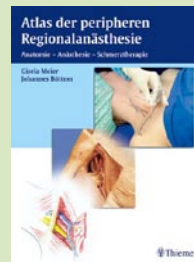
1. Aoki M, Nomura F, Stromski ME et al. (1993) Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 55:1093–1103
2. Bozoky B, Bara D, Kertesz E (1984) Autopsy study of cerebral complications of congenital heart disease and cardiac surgery. *J Neurol* 231:153–161
3. Davis BD (1958) On the importance of being ionized. *Arch Biochem Biophys* 78:497–509
4. Goldsack C, Berridge JC (1996) Acid-base management during cardiopulmonary bypass. Current trends in the United Kingdom. *Anaesthesia* 51:396–398
5. Grabe M, Oster G (2001) Regulation of organelle acidity. *J Gen Physiol* 117:329–344
6. Hagerdal M, Harp JR, Siesjö BK (1975) Influence of changes in arterial  $\text{pCO}_2$  on cerebral blood flow and cerebral energy state during hypothermia in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 57:25–33
7. Hindman BJ, Dexter F, Cutkomp J, Smith T (1995) pH-stat management reduces the cerebral metabolic rate for oxygen during profound hypothermia (17 degrees C). A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 82:983–995
8. Hiramatsu T, Miura T, Forbess JM et al. (1995) pH strategies and cerebral energetics before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:948–957; discussion 957–958
9. Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, Wernovsky G, Hickey PR, Farrell DM, Newburger JW (1993) Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:362–368
10. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB, Uher B (1997) Brain cooling efficiency with pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *Circulation* 96 [Suppl 9]:II-358–363
11. Miyamoto TA, Miyamoto KJ (1999) Is alpha-stat management still justified for deep hypothermic circulatory arrest in adults? *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:569–570
12. Müller-Plathe O (1973) Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. In: Stamm D (Hrsg) *Klinische Chemie in Einzeldarstellungen*, Vol 1. Thieme, Stuttgart
13. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G (1987) Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of  $\text{p}_a\text{CO}_2$ . *Anesth Analg* 66:825–832
14. Ohmura A, Wong KC, Lu TS, Rutterberg H, Chang R (1978) Deep hypothermia and circulatory arrest: effect on cerebrospinal fluid electrolytes in newborn lambs. *Cryobiology* 15:192–198
15. Ohmura A, Wong KC, Westenskow DR, Shaw CL (1979) Effects of hypocarbia and normocarbia on cardiovascular dynamics and regional circulation in the hypothermic dog. *Anesthesiology* 50:293–298
16. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE (1996) Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neurophysiologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1267–1279
17. Petrides PE (1988) Blut. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg) *Physiologische Chemie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 781–864

18. Petrides PE (1988) Wasser und Elektrolythaushalt. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg) Physiologische Chemie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 539–568
19. Plochl W, Cook DJ (1999) Quantification and distribution of cerebral emboli during cardiopulmonary bypass in the swine: the impact of  $p_a\text{CO}_2$ . Anesthesiology 90:183–190
20. Priestley MA, Golden JA, O'Hara IB, McCann J, Kurth CD (2001) Comparison of neurologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest with alpha-stat and pH-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 121:336–343
21. Putnam RW, Roos A (1997) Intracellular pH. In: Hoffman JF, Jamieson JD (eds) Handbook of physiology. Oxford University Press, New York Oxford, pp 389–440
22. Rahn H (1974) Body temperature and acid-base regulation. Pneumologie 151:87–94
23. Rahn H, Reeves RB, Howell BJ (1975) Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. Am Rev Respir Dis 112:165–172
24. Ream AK, Reitz BA, Silverberg G (1982) Temperature correction of  $p\text{CO}_2$  and pH in estimating acid-base status: an example of the emperor's new clothes? Anesthesiology 56:41–44
25. Reeves RB (1972) An imidazole alaphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. Respir Physiol 14:219–236
26. Reeves RB (1976) Temperature-induced changes in blood acid-base status: pH and  $p\text{CO}_2$  in a binary buffer. J Appl Physiol 40:752–761
27. Reeves RB, Malan A (1976) Model studies of intracellular acid-base temperature responses in ectotherms. Respir Physiol 28:49–63
28. Rehnrcrona S, Hauge HN, Siesjo BK (1989) Enhancement of iron-catalyzed free radical formation by acidosis in brain homogenates: differences in effect by lactic acid and  $\text{CO}_2$ . J Cereb Blood Flow Metab 9:65–70
29. Reich DL (1999) Is alpha-stat management still justified for deep hypothermic circulatory arrest in adults? J Thorac Cardiovasc Surg 118:570
30. Reich DL, Uysal S, Sliwinski M et al. (1999) Neuro-psychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. J Thorac Cardiovasc Surg 117:156–163
31. Rosenthal TB (1948) The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J Biol Chem 173:25
32. Severinghaus JW, Larson CP (1965) Respiration in anesthesia. In: Fenn WO, Rahn H (eds) Handbook of physiology, section 3: Respiration. American Physiological Society, Washington DC, pp 1219–1264
33. Venn GE, Patel RL, Chambers DJ (1995) Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. Ann Thorac Surg 59:1331–1335
34. Weiss L (1990) Biokatalyse. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg) Physiologische Chemie. Springer, Berlin Heidelberg New York
35. Williams JJ, Marshall BE (1982) A fresh look at an old question. Anesthesiology 56:1–2

### G. Meier, J. Büttner **Atlas der peripheren Regionalanästhesie**

Anatomie – Anästhesie – Schmerztherapie

Stuttgart New York: Thieme 2004, 251 S., 422 Abb., (ISBN 3-13-136251-0), geb., 99.00 EUR



Der Stellenwert peripherer Regionalanästhesie sowohl als Narkoseverfahren als auch im Rahmen der postoperativen Analgesie ist insbesondere unter dem Gesichtspunkt der

Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko stetig steigend. Mit der Herausgabe des „Atlas der peripheren Regionalanästhesie“ werden die Autoren dieser Entwicklung gerecht. Ist dieses Werk doch die konsequente Zusammenfassung und Aufarbeitung der langjährigen theoretischen und praktischen Erfahrung der Autoren in ihrer klinischen Tätigkeit, ihrer Referenten- und Tutorenarbeit in vielen Kursen, Seminaren und Veranstaltungen und nicht zuletzt aus Publikationen zur peripheren Regionalanästhesie der oberen und unteren Extremitäten.

Der Atlas in seiner ersten Auflage bietet erstmalig die Kombination detaillierter auf regionalanästhesiologische Belange ausgerichtete anatomische Zeichnungen, die durch entsprechende anatomische Präparate und vereinzelt auch durch Ultraschall- und Kontrastmittelröntgenaufnahmen ergänzt werden. Hierbei wurden die Aufnahmen von Präparaten, Probanden und Patienten aus dem Blickwinkel des Anästhesisten erstellt, um die jeweilige anatomische Situation bei der Durchführung einer Blockadetechnik realistisch darzustellen. Das Werk ist in zwei grosse Abschnitte gegliedert; obere Extremität und untere Extremität. Ein dritter kleinerer Abschnitt behandelt Besonderheiten, Komplikationen, allgemeine Grundzüge zur Durchführung von Blockaden und kontinuierliche Verfahren.

Alle gängigen Blockadetechniken werden gut gegliedert nach Anatomie, teilweise historischem Überblick, aktuelle und empfohlene Techniken, Erfolgszeichen, Indikationen, Kontraindikationen, Komplika-

kationen, Nebenwirkungen sowie spezifischen Problemen vorgestellt. Allerdings wurde bei den infraklavikulären Blockadetechniken die beste Reizantwort bzw. das eindeutige Erfolgszeichen, nämlich die distale motorische Antwort des N. medianus mit Kontraktion des M. flexor carpi radialis, M. abductor pollicis brevis, M. opponens pollicis und des Caput superficiale des M. flexor pollicis brevis (radiale Abduktion) nicht erwähnt. Während die Landmarks bei der vertikal-infraklavikulären Technik nach Kilka, Geiger und Mehrkens ausführlich dargestellt wird, fehlt diese Ausführlichkeit bei Darstellung der Technik nach Ray, modifiziert nach Borgeat. Hier wären sowohl das Patientenbild, als auch die Schemazeichnung mit Darstellung der korrekten Nadelposition und möglicher Korrektur aus der Publikation Borgeat et al, Anesth Analg 2001; 93:436-41 eine Bereicherung. Für den Leser und zukünftigen Anwender wäre auch die erwartbare Anschlagzeit der jeweiligen regionalen Blockadetechniken erwähnenswert.

Die mehrfach redundante Darstellung anatomischer Zeichnungen und Präparate bietet dem Leser und Betrachter Bilder, die nicht mit detaillierten Beschriftungen überladen sind, sondern nur solche beinhalten, die das wiedergeben, was die Darstellung zeigen soll. Darüber hinaus wird technikabhängig die notwendige Ausstattung, wie Nadelmaterial, Katheter, Nervenstimulatoren, Pumpensysteme, Hygienegrundsätze und nicht zuletzt auch die verwendeten Lokalanästhetika vorgestellt.

Von wenigen Fehlbeschriftungen anatomisch/topographischer Zeichnungen, wie z.B. Seite 93 Abb. 7.8, abgesehen, ist den Autoren mit dieser Zusammenstellung regionaler Blockadetechniken ein Werk gelungen, das inhaltlich über einen reinen Atlas hinausgeht und sowohl für den in Weiterbildung befindlichen Kollegen, als auch für den erfahrenen Facharzt eine exzellente Hilfe in der praktischen Arbeit darstellt. Das Buch ist eine nicht wegzudenkende Grundlage auf dem Weg einer breiteren Anwendung peripherer regionaler Verfahren in der perioperativen und schmerztherapeutischen Betreuung und sollte daher in keiner anästhesiologischen Bibliothek fehlen.

W. Baulig (Zürich)