

# Treffpunkt Stewart

## Pufferbasen, „base excess“ und starke Ionen

**Zur Beschreibung des Säure-Basen-Status (SBS) des Blutes werden immer wieder zwei Konzepte kontrovers diskutiert: das traditionelle Konzept nach Siggaard-Andersen [1], basierend auf der klassischen Blutgasanalyse von pH, Kohlenstoffdioxid ( $p\text{CO}_2$ ) und Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{O}_2$ ) und Berechnung des „base excess“ (BE) [2] in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration (cHb) und der Sauerstoffsättigung ( $s\text{O}_2$ ) sowie das auf physikochemischer Grundlage entwickelte Konzept nach Stewart [3]. Während das Erstere sich vornehmlich auf die Analyse von Blut bezieht – pH und Bikarbonatkonzentration ( $\text{cHCO}_3^-$ ) im Plasma, Pufferbasenkonzentration (BB) und BE im Vollblut – beschränkt sich das Stewart-Konzept auf die Analyse von Plasma.**

Ausgehend von der Elektroneutralitätsbeziehung für Plasma, wonach die Summe aller positiven Ladungen stets gleich der Summe aller negativen Ladungen sein muss, hat Stewart drei unabhängige Variablen definiert, nämlich die Differenz der starken Ionen („strong ion difference“, SID), den  $p\text{CO}_2$  und die Gesamtkonzentration der schwachen Säuren ( $A_{\text{tot}}$ ), von denen alle anderen Variablen abhängen, also auch pH und  $\text{cHCO}_3^-$  (abhängige Variable). Für die Berechnung der SID ist jedoch eine genaue Bestimmung aller vollständig dissoziierten Ionen im Plasma notwendig, von den Kationen hauptsächlich Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium, von den Anionen Chlorid und Laktat. Als  $A_{\text{tot}}$  werden alle schwachen Säuren und Basen in einer scheinbaren Konzentration, ausgehend von Gesamt-

protein (cPr) oder Albumin (cAlb) und anorganischem Phosphat (cPhosphat) zusammengefasst, außer der  $\text{cHCO}_3^-$ , die aus dem gemessenen pH und dem gemessenen  $p\text{CO}_2$  mithilfe der Henderson-Hasselbalch- (HH-) Gleichung berechnet wird [4]. Da jedoch die angegebenen Konstanten  $A_{\text{tot}}$  und der scheinbare  $pK$  der Plasmaproteine ( $pK_a$ ) je nach Definition der SID stark schwanken [4], werden alle Überlegungen und Schlussfolgerungen bezüglich der beiden Konzepte an einem geeigneten Puffermodell durchgeführt. Dieses Zwei-Puffer-Modell, dessen Konstanten genau bekannt sind, besteht aus HEPES-Säure ( $A_{\text{tot}}$ ), Bikarbonat und  $\text{CO}_2$  und ist so zusammengesetzt, dass der Ausgangs-pH bei konstantem  $p\text{CO}_2$  von 40 mmHg gleich 7,4 ist, wie in normalem Blut mit  $\text{BE}=0$  und einer Gesamtpufferbasenkonzentration (BB) von 48 mmol/l. Durch Variation von  $p\text{CO}_2$ ,  $A_{\text{tot}}$  und SID wird der Einfluss der unabhängigen Variablen auf den pH und aller weiteren abhängigen Größen des Systems wie die Konzentration von HEPES-Base ( $\text{cA}^-$ ),  $\text{cHCO}_3^-$ , BB und BE simuliert und mit der Messung verglichen.

### Zwei-Puffer-Modell

Zur Simulation von Blut wurden durch Einwaage drei Lösungen eines Zwei-Puffer-Systems (HEPES-/Bikarbonat-Puffer) angesetzt, bestehend aus gleichen Konzentrationen von NaCl (94 mmol/l),  $\text{NaHCO}_3$  (24 mmol/l), NaOH (24 mmol/l), KCl (4 mmol/l) und  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1,5 mmol/l), aber unterschiedlicher Konzentration von HEPES-Säure ( $A_{\text{tot}}$ ): normal (45,2 mmol/l), niedrig (22,6 mmol/l) und hoch (67,8 mmol/l). In allen drei Lösungen sind

die Ionenkonzentrationen von Natrium (142 mmol/l), Kalium (4 mmol/l), Kalzium (1,5 mmol/l) und Chlorid (101 mmol/l) gleich und damit auch die SID (48 mmol/l). Durch Vorgabe von definierten Gaspartialdrücken  $p\text{CO}_2=40$  mmHg und  $p\text{O}_2=100$  mmHg in einer Gasmischanlage (192, Corning, Medfield, USA) wurden jeweils 3 ml dieser Lösungen in einem Tonometer bei 37°C (IL 237, Instrumentation Laboratory, Kirchheim, Deutschland) äquilibriert und der pH sowohl mit der klassischen Radiometerelektrode (BMS 2 Mk2, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark; Kalibration mit zwei Phosphatpuffern von pH 6,841 und 7,383) als auch in einem Blutgasanalysator (AVL OMNI 9, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) zusammen mit den Blutgasen ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ) und Elektrolyten (Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid) gemessen. HEPES-Puffer normal ( $A_{\text{tot}}=45,2$  mmol/l) wurde als Basislösung sowohl für die Variation von  $p\text{CO}_2$  (20, 40, 80 mmHg) bei konstanter  $\text{SID}=48$  mmol/l und  $\text{BE}=0$  als auch für die Variation von SID (48; 37,6; 27; 57,6; 67) bzw. BE (0, -10, -20, +10, +20 mmol/l) bei konstantem  $p\text{CO}_2=40$  mmHg verwendet. Zur Einstellung des BE wurden 3000  $\mu\text{l}$  dieser Lösung vorgelegt, aliquote Volumina (30 bzw. 60  $\mu\text{l}$ ) entnommen und jeweils durch eine einmolare Lösung von HCl ( $\text{BE}=-10$ , -20 mmol/l) oder NaOH ( $\text{BE}=+10$ , +20 mmol/l) ersetzt. Dadurch werden alle Ionen in der Basislösung geringfügig verdünnt (Faktor: 0,99 bzw. 0,98) und je nach Zugabe die Natrium- oder Chloridionenkonzentration zusätzlich um 10 bzw. 20 mmol/l erhöht.

Gewidmet jahrzehntelanger gemeinsamer Arbeit mit Prof. Dr. med. Rolf Zander zu dessen 65. Geburtstag.

## Elektroneutralität: starke und schwache Ionen

Das Prinzip der Elektroneutralität verlangt, dass die Summe der positiven Ladungen immer gleich der Summe der negativen Ladungen sein muss. Für das Zwei-Puffer-Modell heißt das:

$$c\text{Na}^+ + c\text{K}^+ + 2c\text{Ca}^{++} + c\text{H}^+ = c\text{OH}^- + c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^- + c\text{A}^- \quad (1)$$

Da der pH-Wert wie im Plasma in allen untersuchten Lösungen im Bereich zwischen 7 und 8 liegt, gilt, dass die freie  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration ( $c\text{H}^+$ ) ungefähr gleich der freien  $\text{OH}^-$ -Ionenkonzentration ( $c\text{OH}^-$ ) ist. Diese können, da sie sehr viel kleiner sind als die Konzentrationen aller übrigen Ionen, vernachlässigt werden. Dadurch und mit der Abkürzung für die Differenz der Nettoladungen (meq/l) der starken Ionen nach Stewart [3]  $\text{SID} = c\text{Na}^+ + c\text{K}^+ + 2c\text{Ca}^{++} - c\text{Cl}^-$ , die unabhängig vom pH ist, lässt sich Gleichung (1) vereinfachen:

$$\text{SID} = c\text{HCO}_3^- + c\text{A}^- \quad (2)$$

Die rechte Seite von Gleichung (2) beschreibt die Konzentrationen der schwachen Anionen der ausgewählten Puffersysteme Bikarbonat ( $\text{cHCO}_3^-$ )/ $\text{CO}_2$  und HEPES-Basis ( $\text{cA}^-$ )/HEPES-Säure ( $\text{cHA}$ ), die vom pH und dem Dissoziationsgrad des betreffenden Puffergleichgewichts abhängen.

## Strong ion difference und Pufferbasenkonzentration

Nach Gleichung (2) ist die SID gleich der Summe der Konzentrationen aller Pufferbasen (BB) des betrachteten Systems:  $\text{SID} = \text{BB}$ . Da Puffergleichgewichte in der Medizin bevorzugt in logarithmischer Form dargestellt werden, wird für den Bikarbonat ( $\text{cHCO}_3^-$ )/ $\text{CO}_2$ -Puffer die bekannte HH-Gleichung verwendet, in der die verschiedenen Gleichgewichte

- Dissoziation der Kohlensäure:  $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
- $\text{CO}_2$ -Hydratation:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$
- $\text{CO}_2$ -Lösungsgleichgewicht (Henry-Dalton):  $c\text{CO}_2 = s\text{CO}_2 \times p\text{CO}_2$

praktisch zusammengefasst sind:

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{c\text{HCO}_3^-}{s\text{CO}_2 \cdot p\text{CO}_2} \quad (3)$$

$\text{pK}_1$  ist der scheinbare  $\text{pK}$  der ersten Dissoziationskonstanten der Kohlensäure,  $s\text{CO}_2$  der Löslichkeitskoeffizient für  $\text{CO}_2$  bei  $37^\circ\text{C}$  in der Lösung. Analog gilt für das zweite Puffersystem HEPES-Säure ( $\text{cHA}$ )/HEPES-Basis ( $\text{cA}^-$ ) für das Dissoziationsgleichgewicht ( $\text{pK}_a$ ) die Puffergleichung:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{c\text{A}^-}{c\text{HA}} \quad (4)$$

Da die Gesamtkonzentration des HEPES-Puffers ( $\text{A}_{\text{tot}}$ ) gleich der Einwaage ist:  $\text{A}_{\text{tot}} = c\text{HA} + c\text{A}^-$ , kann  $c\text{HA}$  in (4) ersetzt und als Funktion von pH und  $\text{A}_{\text{tot}}$  ausgedrückt werden. Dadurch kann Gleichung (2) durch Einsetzen von  $c\text{HCO}_3^-$  aus (3) und  $c\text{A}^-$  aus (4) wie folgt dargestellt werden:

$$\text{SID} = \text{BB} = s\text{CO}_2 \cdot p\text{CO}_2 \cdot 10^{\text{pH} - \text{pK}_1} + \frac{\text{A}_{\text{tot}}}{1 + 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}} \quad (5)$$

Gleichung (5) stellt eine implizite Beziehung zwischen der abhängigen Variablen pH und den unabhängigen Variablen nach Stewart SID,  $p\text{CO}_2$  und  $\text{A}_{\text{tot}}$  dar. Setzt man in (5)  $10^{\text{pH}} = x$ , so erhält man eine quadratische Gleichung in  $x$ :  $ax^2 + bx + c = 0$ , die für jeden beliebigen Wert von SID,  $p\text{CO}_2$  und  $\text{A}_{\text{tot}}$  des Systems berechnet werden kann, und somit auch  $\text{pH} = \log x$ :

$$x = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (6)$$

Die Koeffizienten  $a$ ,  $b$  von  $x$  und die Konstante  $c$  sind Funktionen von SID,  $p\text{CO}_2$  und  $\text{A}_{\text{tot}}$ , die mit den spezifischen Konstanten des Bikarbonat/ $\text{CO}_2$ -Puffers ( $\text{pK}_1 = 6,138$ ;  $s\text{CO}_2 = 0,0319 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$ ) [1] bzw. des HEPES-Puffers ( $\text{pK}_a = 7,346$ ) [5] bei einer Ionenstärke von  $150 \text{ mmol/l}$  verknüpft sind:

$$\begin{aligned} a &= s\text{CO}_2 \cdot p\text{CO}_2 \cdot 10^{-\text{pK}_1} \\ b &= \text{A}_{\text{tot}} + s\text{CO}_2 \cdot p\text{CO}_2 \cdot 10^{\text{pK}_a - \text{pK}_1} - \text{SID} \\ c &= -\text{SID} \cdot 10^{\text{pK}_a} \end{aligned}$$

## Änderung von pH bei Variation der unabhängigen Variablen SID, $p\text{CO}_2$ und $\text{A}_{\text{tot}}$

Die Änderung des pH-Werts ( $\Delta\text{pH}$ ) als abhängige Größe lässt sich aus den Aus-

gangswerten von pH sowie den unabhängigen Variablen (SID,  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{A}_{\text{tot}}$ ) und deren Änderungen ( $\Delta\text{SID}$ ,  $\Delta p\text{CO}_2$ ,  $\Delta\text{A}_{\text{tot}}$ ) vorhersagen. Durch Differenzieren von Gleichung (2) folgt:

$$d\text{SID} = dc\text{HCO}_3^- + dc\text{A}^- \quad (7)$$

Da nach (5)  $c\text{HCO}_3^-$  eine Funktion von pH und  $p\text{CO}_2$  ist, ergibt das vollständige Differenzial:

$$dc\text{HCO}_3^- = c\text{HCO}_3^- \cdot \frac{dp\text{CO}_2}{p\text{CO}_2} + 2,303 \cdot c\text{HCO}_3^- \cdot dp\text{H} \quad (8)$$

Analog gilt für  $c\text{A}^-$  als Funktion von pH und  $\text{A}_{\text{tot}}$ :

$$dc\text{A}^- = c\text{A}^- \cdot \frac{d\text{A}_{\text{tot}}}{\text{A}_{\text{tot}}} + 2,303 \cdot \frac{c\text{HA} \cdot c\text{A}^-}{\text{A}_{\text{tot}}} \cdot dp\text{H} \quad (9)$$

Durch Substitution von (8) und (9) in Gleichung (7), Auflösen nach  $dp\text{H}$  und Ersatz der Differenziale durch Differenzen ( $\Delta$ ) folgt:

$$\Delta\text{pH} = \frac{\Delta\text{SID} - c\text{HCO}_3^- \cdot \frac{\Delta p\text{CO}_2}{p\text{CO}_2} - c\text{A}^- \cdot \frac{\Delta\text{A}_{\text{tot}}}{\text{A}_{\text{tot}}}}{2,303 \cdot \left[ c\text{HCO}_3^- + \frac{c\text{HA} \cdot c\text{A}^-}{\text{A}_{\text{tot}}} \right]} \quad (10)$$

Aus Gleichung (10) geht hervor, dass die pH-Änderung direkt von der absoluten Änderung der SID (nichtrespiratorische Größe) abhängt: Zunahme Alkalose, Abnahme Acidose sowie mit negativem Vorzeichen von der relativen Änderung des  $p\text{CO}_2$  (respiratorische Größe): Zunahme Acidose, Abnahme Alkalose und der  $\text{A}_{\text{tot}}$  (Einfluss des Nichtbikarbonatpuffers): Zunahme Acidose, Abnahme Alkalose und umgekehrt von der Gesamtpufferkapazität der beiden Puffer (Bikarbonat/ $\text{CO}_2$  und HEPES-Puffer). Zum Beispiel folgt für die pH-Regulation ( $\Delta\text{pH} = 0$ ):

$$\Delta\text{SID} = c\text{HCO}_3^- \cdot \frac{\Delta p\text{CO}_2}{p\text{CO}_2} + c\text{A}^- \cdot \frac{\Delta\text{A}_{\text{tot}}}{\text{A}_{\text{tot}}} \quad (11)$$

Eine Zunahme der SID (nichtrespiratorische Alkalose) kann demnach entweder rein respiratorisch durch eine entsprechende Zunahme des  $p\text{CO}_2$  (respiratorische Acidose) bei normaler  $\text{A}_{\text{tot}}$  ( $\Delta\text{A}_{\text{tot}} = 0$ ) oder bei normaler Atmung ( $\Delta p\text{CO}_2 = 0$ ) durch die alleinige Zunahme

**Tab. 1** Vorhersage von pH, Pufferbasenkonzentration (BB) und Base excess (BE) bei Variation der unabhängigen Variablen nach Stewart Strong ion difference (SID), pCO<sub>2</sub> und „total weak acid“ (A<sub>tot</sub>) in einem Zwei-Puffer-Modell (HEPES/Bikarbonat/CO<sub>2</sub>) für Blut im Vergleich zu Messwerten

Parameter	Normal	Variation von SID				Variation von pCO <sub>2</sub>		Variation von A <sub>tot</sub>	
		Acidose		Alkalose		Acidose	Alkalose	Acidose	Alkalose
Natrium [mmol/l]	142 <sup>a</sup> 134,7±0,7 <sup>b</sup>	140,7 137,8±2,3	139,2 134,3±0,1	150,7 143,7±0,3	159,2 148,8±0,3	142 134,3±0,8	142 134,6±0,6	142 136,8±0,7	142 138,2±0,2
Kalium [mmol/l]	4 3,99±0,18	3,96 3,93±0,0	3,92 3,86±0,01	3,96 3,96±0,2	3,92 3,74±0,03	4 3,85±0,02	4 3,88±0,04	4 3,83±0,02	4 3,92±0,02
Kalzium [mmol/l]	1,5 1,10±0,00	1,49 1,19±0,01	1,47 1,24±0,01	1,49 1,07±0,01	1,47 1,00±0,02	1,5 1,08±0,01	1,5 1,13±0,00	1,5 1,29±0,02	1,5 0,27±0,04
Chlorid [mmol/l]	101 100,3±0,2	110 108,1±0,3	119 115,2±0,1	100 99,4±0,4	99 100,1±1,1	101 100,8±0,9	101 100,8±0,4	101 98,8±2,1	101 99,6±0,1
SID [meq/l]	48 40,6±0,5 <sup>c</sup>	37,6 36,0±2,6	27 25,5±0,0	57,6 50,4±0,1	67 54,5±0,7	48 39,5±0,1	48 39,9±0,3	48 44,3±2,5	48 43,0±0,0
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	40 40,4±0,1	40 41,4±0,2	40 42,5±0,3	40 41,9±0,4	40 43,2±0,1	80 81,7±1	20 20,7±0,1	40 42,2±0,8	40 41,7±0,1
A <sub>tot</sub> [mmol/l]	45,2	44,7	44,3	44,7	44,3	45,2	45,2	67,8	22,6
pH	7,408 <sup>d</sup> 7,409±0,001 <sup>e</sup>	7,269 7,258±0,001	7,086 7,068±0,001	7,521 7,526±0,001	7,615 7,615±0,001	7,197 7,190±0,002	7,607 7,608±0,001	7,267 7,273±0	7,563 7,554±0,001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/l]	23,8 24,0±0,1 <sup>f</sup>	17,2 17,4±0,1	11,3 11,5±0,1	30,8 32,6±0,3	38,3 41,3±0,1	29,2 29,4±0,4	18,8 19,5±0,1	17,2 18,4±0,3	33,9 34,6±0,1
A <sup>-</sup> [mmol/l]	24,2 24,2±0,0 <sup>g</sup>	20,4 20,1±0,0	15,7 15,3±0,0	26,8 26,9±0,0	28,8 28,8±0,0	18,8 18,6±0,0	29,2 29,2±0,0	30,8 31,1±0,0	14,1 14,0±0,0
BB [mmol/l]	48 48,3±0,1 <sup>h</sup>	37,6 37,5±0,1	27 26,8±0,1	57,6 59,5±0,3	67,1 70,0±0,1	48 48,0±0,4	48 48,7±0,2	48 49,4±0,3	48 48,5±0,1
BE [mmol/l]	0 <sup>i</sup> 0,3±0,1 <sup>j</sup>	-10 -10,0±0,1	-20 -20,2±0,1	+10 +12,0±0,3	+20 +23,0±0,1	0 0,0±0,4	0 0,7±0,2	0 -10,7±0,3	0 12,7±0,1

<sup>a</sup>Vorgabe Elektrolyte durch Einwaage.  
<sup>b</sup>Messung Elektrolyte und pCO<sub>2</sub> OMNI 9.  
<sup>c</sup>SID=Na+K+2 Ca-Cl.  
<sup>d</sup>Vorhersage Modell.  
<sup>e</sup>Messung Radiometer.  
<sup>f</sup>Berechnet aus gemessenem pH und pCO<sub>2</sub>.  
<sup>g</sup>Berechnet aus gemessenem pH.  
<sup>h</sup>BB=HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>+A<sup>-</sup>.  
<sup>i</sup>Zugabe HCl oder NaOH.  
<sup>j</sup>BE=BB-NBB.

von A<sub>tot</sub> (hyperproteinämische Acidose) oder aber durch die gleichzeitige Zunahme von beiden vollständig kompensiert werden. Entsprechendes gilt umgekehrt bei einer Abnahme der SID (nichtrespiatorische Acidose).

### Base excess

Base excess ist die Basenabweichung (mmol/l) der BB (mmol/l) des Systems, die durch Titration mit starker Säure (1 mol/l HCl) oder starker Base (1 mol/l NaOH) bis zum Erreichen des Normalpunkts bei pH=7,408, pCO<sub>2</sub>=40 mmHg und 37°C festgestellt wird. Damit entspricht der BE (mmol/l) der Differenz zwischen der BB beim gemessenen aktuellen pH und derjenigen im Normalpunkt. Im Normalpunkt

7,408 ist die Bikarbonatkonzentration immer gleich (23,8 mmol/l), dagegen kann die HEPES-Basenkonzentration mit A<sub>tot</sub> zu- oder abnehmen, sodass die BB im Referenzpunkt – die sog. Normalpufferbasenkonzentration (NBB) – variiert. Diese Abhängigkeit kann durch Einsetzen der Normalwerte von pH (7,408) und pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) in Gleichung (5) explizit ausgedrückt werden:

$$NBB = 23,8 + 0,5356 \cdot A_{tot} \quad (12)$$

Grafisch entspricht dies der Drehung der normalen CO<sub>2</sub>-Äquilibrierungsgeraden im Normalpunkt des Siggaard-Andersen-Nomogramms in Abhängigkeit von der Konzentration des Nichtbikarbonatpuffers (Hämoglobin, Plasmaproteine, Phosphatpuffer) [1].

### Ergebnisse

#### Gemessene und berechnete Werte bei Variation der unabhängigen Variablen SID, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub>

In **Tab. 1** sind die aus der Einwaage bekannten Konzentrationen der Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid) sowie die durch die Messbedingungen festgelegten unabhängigen Parameter (SID, pCO<sub>2</sub>, A<sub>tot</sub>) und die nach Gleichung (5) und (6) berechneten Größen (pH, cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cA<sup>-</sup>, BB, BE) als Sollwerte angegeben. Außerdem sind im Vergleich dazu die mit ionensensitiven Elektroden gemessenen Konzentrationen der Elektrolyte dargestellt, die daraus berechnete SID, pCO<sub>2</sub> (AVL OMNI) und pH (Radio-

W. Lang

### Treffpunkt Stewart. Pufferbasen, „base excess“ und starke Ionen

#### Zusammenfassung

**Ziel der Studie.** Entwicklung eines Zwei-Puffer-Modells zur Simulation der Säure-Basen-Eigenschaften des Blutes und zum Vergleich der Anwendung der beiden unterschiedlichen Säure-Basen-Konzepte nach Stewart und nach Siggaard-Andersen.

**Methodik.** Das Zwei-Puffer-Modell besteht aus verschiedenen wässrigen Lösungen aus Bikarbonat/CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>, sCO<sub>2</sub>, pK<sub>1</sub>), HEPES-Puffer (A<sub>tot</sub>, pK<sub>a</sub>) und Elektrolyten. Diese wurden benutzt, um aus den unabhängigen Variablen nach Stewart – Differenz der starken Ionen („strong ion difference“, SID), pCO<sub>2</sub> und Gesamtkonzentration der schwachen Säuren (A<sub>tot</sub>) – den pH und alle anderen abhängigen Größen (cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cA<sup>-</sup>, BB und BE) zu berechnen und mit der Messung zu vergleichen.

**Ergebnisse.** Der normale pH (7,408) im Normalpunkt des Zwei-Puffer-Modells ergibt sich

aus den Normalwerten von SID (48 mmol/l), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) sowie A<sub>tot</sub> (45,2 mmol/l) und wurde in sehr guter Übereinstimmung mit dem gemessenen (7,409±0,001) berechnet. Dies gilt auch für alle berechneten und gemessenen pH Werte bei Variation der SID: nichtrespiratorische Alkalose (↑) oder Acidose (↓), des pCO<sub>2</sub>:respiratorische Acidose (↑) oder Alkalose (↓) und von A<sub>tot</sub>:hyperproteinämische Acidose (↑) oder hypoproteinämische Alkalose (↓) und die Summe der Pufferbasen (BB) ist stets gleich der SID. Und solange A<sub>tot</sub> normal ist, sind alle Änderungen ebenfalls gleich und damit BE.

Dies gilt jedoch nicht, wenn A<sub>tot</sub> vom Normalwert abweicht. Dann entspricht der BE der Differenz zur normalen BB im jeweiligen Referenzpunkt. Während der gemessene pCO<sub>2</sub> im Mittel um 1,74±0,86 mmHg von der Vor-

gabe abweicht, weicht die aus den gemessenen Ionen (Na, K, Ca, Cl) berechnete SID um -6,18±3,58 mmol/l ab.

**Schlussfolgerung.** Trotz kontroverser Diskussionen sind die beiden Konzepte nicht so weit voneinander entfernt, wie man vermuten könnte. Während bei Stewart die Analyse von Plasma im Mittelpunkt steht, ist es bei Siggaard-Andersen die Analyse von Blut. Eine Kombination der klassischen Blutgasanalyse (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, cHb, BE) und der SIG erscheint daher sinnvoll.

#### Schlüsselwörter

Zwei-Puffer-Modell · Stewart-Konzept · Siggaard-Andersen-Konzept · Hypoproteinämische Alkalose · Hyperproteinämische Acidose · „Strong ion gap“

### Meeting point Stewart. Buffer bases, base excess and strong ions

#### Abstract

**Objective.** Development of a two-buffer model which simulates the acid-base properties of blood and allows comparison of the different acid-base concepts according to Stewart and to Siggaard-Andersen.

**Methods.** The two-buffer model consisted of different aqueous solutions of bicarbonate/CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>, sCO<sub>2</sub>, pK<sub>1</sub>), HEPES buffer (A<sub>tot</sub>, pK<sub>a</sub>) and electrolytes. These were used to calculate the pH from the independent variables according to Stewart – strong ion difference (SID), pCO<sub>2</sub> and total concentration of the weak acids (A<sub>tot</sub>) – from which all other dependent variables (cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cA<sup>-</sup>, BB, BE) were obtained and compared with the measured values.

**Results.** The normal pH (7.408) was calculated from the normal values for SID (48 mmol/

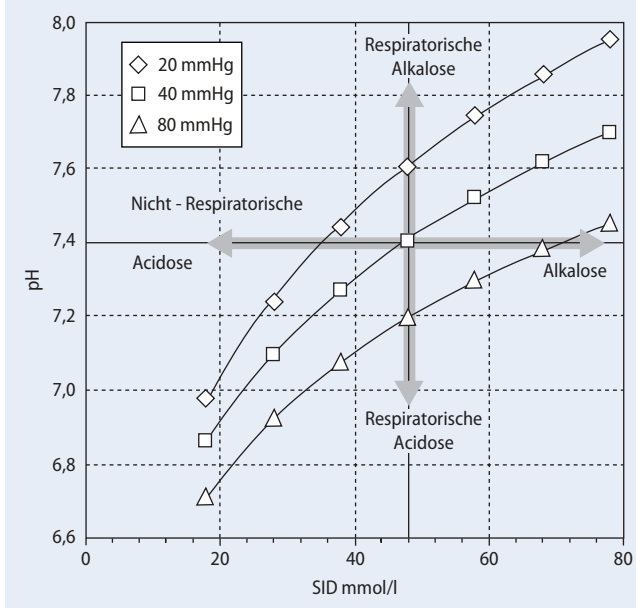
l), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) and A<sub>tot</sub> (45.2 mmol/l) and agreed perfectly with the measured value (7.409±0.001). This was also valid for all calculated and measured pH values when the SID was varied: non-respiratory alkalosis (↑) or acidosis (↓), pCO<sub>2</sub>:respiratory acidosis (↑) or alkalosis (↓) and A<sub>tot</sub>:hyperproteinemic acidosis (↑) or hypoproteinemic alkalosis (↓) were varied and the sum of the buffer bases (BB) was always equal to the SID. All changes and hence BE were also equal, providing that A<sub>tot</sub> was normal. This was not the case, however, if A<sub>tot</sub> was outside the normal range, when BE was then the difference from the normal BB at the respective reference point. Whereas the deviation of the measured pCO<sub>2</sub> was acceptable (1.74±0.86 mmHg), this was not the case

for the SID (-6.18±3.58 mmol/l) calculated from the measured ion concentrations (Na, K, Ca, Cl).

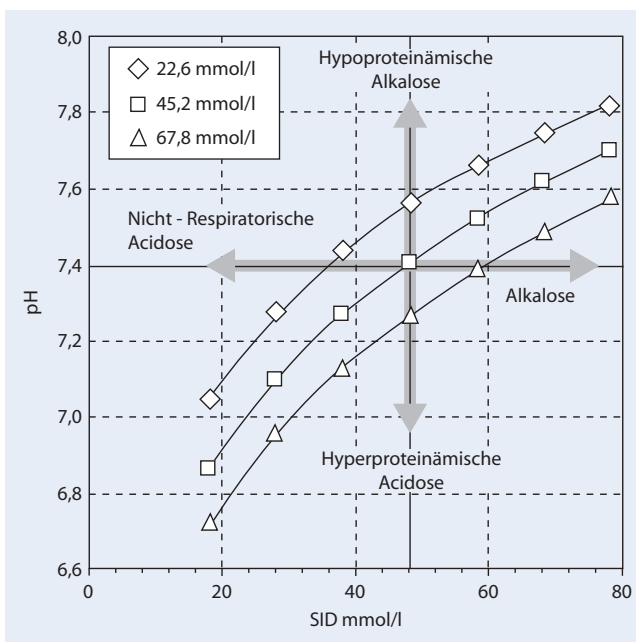
**Conclusions.** Despite controversial discussions, both concepts are much closer than might be expected. Whereas in the Stewart approach the focus of analysis is on plasma, with the Siggaard-Andersen approach it is on blood. Hence, a combined analysis of the blood gases (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, cHb, BE) and of the strong ion gap (SIG) may be useful.

#### Keywords

Two-buffer model · Stewart approach · Siggaard-Andersen approach · Hypoproteinemic alkalosis · Hyperproteinemic acidosis · Strong ion gap



**Abb. 1** pH versus SID als Funktion von  $pCO_2$  (20, 40, 60 mmHg) bei normaler  $A_{tot}$  (45,2 mmol/l)



**Abb. 2** pH versus SID als Funktion von  $A_{tot}$  (22,6; 45,2; 67,8 mmol/l) bei normalem  $pCO_2$  (40 mmHg)

meter) zur Berechnung von  $cHCO_3^-$ ,  $cA^-$ , BB und BE nach (5) mit den spezifischen Konstanten des Puffermodells. Die HEPES-Konzentration ( $A_{tot}$ ) wurde nicht bestimmt und wird durch die Einwaage als genau bekannt vorausgesetzt.

Für alle Modellpufferlösungen wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen und den aus Gleichung (6) berechneten pH-Werten bei Variation der SID via BE (0, -10, -20, +10, +20 mmol/l), des  $pCO_2$  (20, 40, 80 mmHg) und von  $A_{tot}$  (22,6; 45,2; 67,8 mmol/l) gefunden. Ausgehend von dem gemessenen und vorhergesagten pH (7,408/7,409±0,001) im Normalpunkt des normalen HEPES-

Puffer  $A_{tot}$  (45,2 mmol/l), SID (48 mmol/l),  $pCO_2$  (40 mmHg), und BE (0) beträgt die mittlere quadratische Abweichung aller gemessenen pH-Werte mit der Radiometerelektrode ±0,008 im Vergleich zum AVL OMNI (±0,023). Entsprechend gut ist die Übereinstimmung der aus Radiometer pH, gemessenem  $pCO_2$  (mittlere quadratische Abweichung: ±1,92 mmHg) und bekannter HEPES-Pufferkonzentration (22,6; 45,2; 67,8 mmol/l) berechneten abhängigen Größen und der Vorhersage aus dem Modell:  $cHCO_3^-$  (±1,28 mmol/l),  $cA^-$  (±0,21 mmol/l) und BB (±1,28 mmol/l). Insbesondere ist die BB stets gleich der vorgegebenen SID aus der Einwaage der

Elektrolyte. Für die übrigen Größen wie BE, SID und die Ionenkonzentrationen der Elektrolyte gilt diese Übereinstimmung dagegen nur beschränkt. Während die vorgegebenen Konzentrationen von Kalium und Chlorid mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden konnten (Mittelwert der Abweichung des Messwerts vom Soll (±SD):  $-0,1±0,07$  bzw.  $-1,1±1,42$  mmol/l), wurden die von Natrium ( $-6,3±2,30$  mmol/l) und Kalzium ( $-0,5±0,31$  mmol/l) zu niedrig gemessen. Daher ist die aus den gemessenen Ionenkonzentrationen falsch berechnete  $SID=cNa^++cK^++2cCa^{++}-cCl^-$  gegenüber der Einwaage in allen Fällen erniedrigt: ( $-6,2±3,58$  meq/l). Da alle Messungen der Elektrolyte im AVL OMNI im Messmodus „wässrige Lösung“ erfolgten, wurden diese zur Kontrolle der Natriumelektrode auch in Frischblut im üblichen Messmodus „Blut/Plasma“ gemessen. Dabei wurden normale Plasmawerte gefunden (mmol/l): Na ( $139,8±0,4$ ), K ( $3,85±0,01$ ), ionisiertes Ca ( $1,202±0,002$ ), Cl ( $99,7±0,0$ ). Da der Blutgasanalysator sich automatisch selbst kalibriert, konnte dieser systematische Fehler nicht beseitigt werden.

Wegen der fehlerhaften Natriummessung wurde der BE ausschließlich aus der Differenz zwischen der aktuellen (BB) und der Normalpufferbasenkonzentration (48 mmol/l) berechnet. Die Übereinstimmung mit dem vorgegebenen BE (mittlere quadratische Abweichung: ±1,39 mmol/l) ist gut bei normaler HEPES-Pufferkonzentration (45,2 mmol/l) und Variation der SID (48; 37,6; 27; 57,6; 67 mmol/l) und des  $pCO_2$  (20, 80 mmHg), nicht jedoch bei Variation von  $A_{tot}$  (22,6; 67,8 mmol/l) bei normalem  $pCO_2$  (40 mmHg) und normaler SID (48 mmol/l). Eine Erniedrigung (22,6 mmol/l) führt in diesem Fall zu einer nichtrespiratorischen Alkalose (BE: +12,7±0,1 mmol/l), eine Erhöhung (67,8 mmol/l) zu einer nichtrespiratorischen Acidose (BE: -10,7±0,3 mmol/l), ohne dass HCl oder NaOH hinzugefügt wurden (BE=0).

## Diskussion

### Zwei-Puffer-Modell

Wie die Ergebnisse in **Tab. 1** zeigen, simuliert das verwendete Zwei-Puffer-Mo-



dell – bestehend aus Bikarbonat/CO<sub>2</sub> und HEPES als Nichtbikarbonatpuffer (A<sub>tot</sub>) – sehr gut die Puffereigenschaften des Blutes. Es ist daher ein geeignetes Modell, um die beiden unterschiedlichen Konzepte des SBS gegenüberzustellen und zu vergleichen: das traditionelle nach Siggaard-Andersen und das physikochemische nach Stewart.

## Stewart-Konzept

Alle Berechnungen des Zwei-Puffer-Modells basieren auf der Grundlage des physikochemischen Konzepts nach Stewart: Elektroneutralität aller starken und schwachen Ionen (SID, BB) unter Berücksichtigung der beteiligten Puffergleichgewichte Bikarbonat/CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>, sCO<sub>2</sub>, pK<sub>1</sub>) und HEPES-Puffer (A<sub>tot</sub>, pK<sub>a</sub>) mit den entsprechenden Konstanten. Durch Eingabe der unabhängigen Variablen nach Stewart in Gleichung (5) und (6) können daher für jede beliebige Kombination von SID, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub> alle abhängigen Variablen berechnet werden, also: pH, cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cA<sup>-</sup> und BB. Der normale pH (7,408) ist somit durch die Normalwerte von SID (48 mmol/l), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und A<sub>tot</sub> (45,2 mmol/l) festgelegt. Bei einer Zunahme der SID – z. B. durch Zugabe von NaOH (+10; +20 mmol/l) – kommt es bei normalem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und normaler HEPES-Konzentration (A<sub>tot</sub>: 45,2 mmol/l) zu einer hypernatriämischen Alkalose mit erhöhten pH- (7,521; 7,615), normalen Chlorid- (100, 99 mmol/l) und erhöhten Natriumwerten (150,7; 159,2 mmol/l). Umgekehrt bewirkt eine Abnahme der SID – z. B. durch Zugabe von HCl (+10, +20 mmol/l) – eine hyperchlorämische Acidose mit erniedrigten pH- (7,269; 7,086), normalen Natrium- (140,7; 139,2 mmol/l) und erhöhten Chloridwerten (110, 119 mmol/l). Zur Wiederherstellung eines normalen pH (7,408) im Sinne einer vollständigen Kompensation bei konstanter HEPES-Pufferkonzentration nach Gleichung (11) ( $\Delta A_{tot}=0$ ) müsste im ersten Fall der pCO<sub>2</sub> erhöht (57,6 bzw. 67 mmHg) werden: respiratorische Acidose, im zweiten Falle entsprechend erniedrigt (23,2 bzw. 5,6 mmHg) werden: respiratorische Alkalose. Bei einer echten Korrektur dagegen müsste die Ursache der Störung, also in diesem Fall die erniedrigte oder erhöhte

SID korrigiert werden, z. B. im Austausch von Chloridionen gegen Bikarbonat oder von Natrium gegen H<sup>+</sup>-Ionen über eine Ionenaustauschermembran.

## pH als Funktion der unabhängigen Variablen SID und pCO<sub>2</sub> bei normaler HEPES-Pufferkonzentration

Hält man die normale HEPES-Pufferkonzentration (45,2 mmol/l) sowie die SID konstant und variiert nur den pCO<sub>2</sub> (40 mmHg), so resultiert bei Zunahme (80 mmHg) eine respiratorische Acidose (pH: 7,197), bei Abnahme (20 mmHg) eine respiratorische Alkalose (pH: 7,607). Umgekehrt ergibt sich bei konstantem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) bei Abnahme der SID (38, 28, 18 mmol/l) eine nichtrespiratorische Acidose (pH: 7,271; 7,099; 6,864), bei Zunahme (58, 68, 78 mmol/l) eine nichtrespiratorische Alkalose (pH: 7,522; 7,618; 7,701). In gleicher Weise wurden die pH-Werte bei konstantem pCO<sub>2</sub> bei Hyperventilation (20 mmHg) sowie bei Hypoventilation (80 mmHg) und entsprechender Variation der SID berechnet. Da die SID stets gleich der BB ist, entspricht die Änderung der SID gleich der Änderung der BB und damit dem BE. In **Abb. 1** sind alle berechneten pH Werte dargestellt: pH vs. SID als Funktion von pCO<sub>2</sub> (20, 40, 80 mmHg) bei normaler HEPES-Pufferkonzentration A<sub>tot</sub> (45,2 mmol/l). Demnach ist eine respiratorische Alkalose (pCO<sub>2</sub>: 20 mmHg) vollständig (pH: 7,408) kompensiert bei einer SID von 36,1 mmol/l (BE: -11,9 mmol/l), eine respiratorische Acidose (pCO<sub>2</sub>: 80 mmHg) dagegen bei einer SID von 71,7 mmol/l (BE: +23,7 mmol/l).

## pH als Funktion der unabhängigen Variablen SID und der HEPES-Pufferkonzentration A<sub>tot</sub> bei normalem pCO<sub>2</sub>

Ändert man dagegen bei konstantem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und normaler SID (48 mmol/l) die normale HEPES-Pufferkonzentration (A<sub>tot</sub>: 45,2 mmol/l), so ändert sich auch der normale pH-Wert (7,408). Eine Abnahme der HEPES-Pufferkonzentration (22,6 mmol/l) führt zu einer Alkalose (pH: 7,563), eine Zunahme

(67,8 mmol/l) zu einer Acidose (pH: 7,267). In Analogie zum Plasma werden diese nichtrespiratorischen Störungen als hypoproteinämische Alkalose bzw. als hyperproteinämische Acidose bezeichnet. Berechnet man wiederum alle pH-Werte bei konstantem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und jeweils festgehaltener HEPES-Pufferkonzentration (A<sub>tot</sub>: 22,6; 45,2; 67,8 mmol/l) als Funktion der SID (18, 28, 38, 48, 58, 68, 78 mmol/l), so erhält man eine Kurvenschar mit A<sub>tot</sub> als Parameter, **Abb. 2**.

In Analogie zu einer vollständig kompensierten respiratorischen Störung im Fall des pCO<sub>2</sub> kann hier eine primäre hypoproteinämische Alkalose durch eine Abnahme der SID (36 mmol/l), eine hyperproteinämische Acidose durch eine Zunahme der SID (60 mmol/l) vollständig ausgeglichen werden. Dabei ist es für die Zusammensetzung des ionischen Milieus nicht egal, wie die Einstellung der SID vorgenommen wird. Bei einer Erniedrigung der SID (12 mmol/l) z. B. mit HCl nimmt die Chloridionenkonzentration von 101 auf 113 mmol/l zu: hyperchlorämische Acidose, mit Milchsäure dagegen bleiben alle Ionenkonzentrationen normal – Natrium (142 mmol/l); Kalium (4 mmol/l); Kalzium (1,5 mmol/l); Chlorid (101 mmol/l) – nur Laktat (12 mmol/l) als zusätzliches starkes Ion kommt noch dazu: hyperlaktämische Acidose. Unabhängig davon nehmen die BB um den gleichen Betrag (12 mmol/l) ab: Bikarbonat von 33,9 auf 23,8 mmol/l und cA<sup>-</sup> von 14,1 auf 12,1 mmol/l. Diese Störungen des SBS sind allerdings umstritten und werden von Anhängern des traditionellen Konzeptes meist ignoriert und teilweise sogar abgelehnt [7].

Es ist aber auch klar, dass bei Anwendung des Stewart-Konzepts die unabhängigen Variablen – SID, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub> – mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden müssen. Dies trifft für den pCO<sub>2</sub> ( $\pm 1,92$  mmHg), nicht jedoch für die SID zu. Da diese aus mehreren Messwerten (Na, K, Ca, Cl) additiv berechnet wird, ist die Ungenauigkeit, die durch Fehlerfortpflanzung entsteht, dementsprechend groß (MW $\pm$ SD: -6,2 $\pm$ 3,58 meq/l). Der größte Fehler, in dem Fall die unterschätzte Natriummessung (-6,3 $\pm$ 2,30 mmol/l), bestimmt die SID [6].

**Tab. 2** Hypoalbuminämie und Säure-Basen-Status von ausgewählten Patienten bei normalem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und normalem pH (7,400; Daten aus [11]) bzw. bei leichter Acidose von Kindern bei Aufnahme in die Intensivstation (Daten aus [15]).

Größen	Patienten				Albumin-Gruppe	
	Normal <sup>a</sup> (n=9)	Nr. 88	Nr. 41	Nr. 53	Normal <sup>b</sup>	<33 g/l (n=76)
Gemessen						
Na <sup>+</sup> [mmol/l]	142	137	143	125	141	138
K <sup>+</sup> [mmol/l]	4,1	4,9	4,5	5,2	4,1	3,9
Ca <sup>++</sup> [mmol/l]	2,3	1,6	2	3,2		
Mg <sup>++</sup> [mmol/l]	0,8	0,8	0,8	1		
Cl <sup>-</sup> [mmol/l]	106	102	111	98	103	103
Lac <sup>-</sup> [mmol/l]					1,5	1,6
P <sub>i</sub> [mmol/l]	1	0,3	1,2	0,9		
Albumin [g/l]	44	6	18	13	44	27
pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,35
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	40	39	41	39	40	39,8
Berechnet						
SID <sub>app</sub> [mEq/l] <sup>c</sup>	46,3	44,7	42,1	36,4	40,6	37,3
ΔSID <sub>app</sub> [mmol/l] <sup>d</sup>	0	-1,6	-4,2	-9,9	0	-3,3
Bikarbonat [mmol/l]	24,3	23,7	24,9	23,7	24,3	21,5
Albuminat [mmol/l]	12,3	1,7	5	3,6	12,3	7,4
Phosphat [mEq/l]	1,8	0,6	2,2	1,6		
SID <sub>eff</sub> [mmol/l] <sup>e</sup>	38,4	25,9	32,1	28,9	36,6	28,9
ΔSID <sub>eff</sub> [mmol/l] <sup>f</sup>	0	-12,5	-6,3	-9,4	0	-7,7
ΔSID <sub>Alb</sub> [mmol/l] <sup>g</sup>	0	-10,6	-7,3	-8,7	0	-4,8
NBB <sub>p</sub> [mmol/l] <sup>h</sup>	38,4	26,5	31,5	29,5	36,5	31,8
BE <sub>p</sub> [mmol/l] <sup>i</sup>	0	-0,6	0,6	-0,6	0	-3,2
BB <sub>p</sub> [mmol/l] <sup>j</sup>	38,4	25,9	32,1	28,9	36,5	28,6
SIG [mmol/l] <sup>k</sup>	7,9	18,8	10	7,5	4,1	8,4
BE <sub>b</sub> [mmol/l] <sup>l</sup>	0	-0,5	0,5	-0,5	0	-3,5

<sup>a</sup>Originaldaten, außer pH=7,4 statt 7,422 und pCO<sub>2</sub>=40 statt 38 mmHg.

<sup>b</sup>Normalwerte aus Geigy Scientific Tables [16].

<sup>c</sup>SID<sub>app</sub>=Na+K+2 Ca+2 Mg-Cl-Lac.

<sup>d</sup>ΔSID<sub>app</sub>=SID<sub>app</sub>- normale SID<sub>app</sub>.

<sup>e</sup>SID<sub>eff</sub>=0,0304×pCO<sub>2</sub>×10<sup>pH-6,1</sup>+cAlb (g/l)×(0,123×pH-0,631)+P<sub>i</sub> (mmol/l)×(0,309×pH-0,469).

<sup>f</sup>ΔSID<sub>eff</sub>=SID<sub>eff</sub>-normale SID<sub>eff</sub>.

<sup>g</sup>Albumin-Effekt Gleichung (11): ΔSID<sub>Alb</sub>=12,3×(ΔcAlb/cAlb).

<sup>h</sup>Normalpufferbasen im Plasma NBB<sub>p</sub>=24,3+0,279×cAlb (g/l)+1,818×P<sub>i</sub> (mmol/l).

<sup>i</sup>Plasma BE<sub>p</sub>=0,0304×pCO<sub>2</sub>×10<sup>pH-6,1</sup>-24,3+9,5×(pH-7,4), berechnet aus Gleichung (13) für cHb=0.

<sup>j</sup>BB<sub>p</sub>=NBB<sub>p</sub>+BE<sub>p</sub>.

<sup>k</sup>SIG=SID<sub>app</sub>-SID<sub>eff</sub>.

<sup>l</sup>BE im Vollblut aus Gleichung (13) mit normalem Hb (15 g/dl) berechnet.

Für die Praxis ist dies jedoch ein Dilemma: Wenn der pH richtig und die SID falsch gemessen werden, führt dies zu falschen Schlussfolgerungen. Da in einem vollständig bestimmten System die aus den starken Ionen gemessene SID gleich der aus dem pH berechneten BB sein muss, ist ihre Differenz nicht gleich null. Diese Differenz, „strong ion gap“ (SIG) genannt, ist ein effizientes Mittel auf der Suche nach unbekanntem Ionen. Da in **Tab. 1** die gemessene SID in allen Pufferlösungen kleiner ist als BB, resultiert eine negative SIG und impliziert

damit fälschlicherweise die Suche nach unbekanntem Kationen.

Umgekehrt ist der pH eine zuverlässige Messgröße: In allen Modellpufferlösungen waren die nach Gleichung (6) berechneten und mit Radiometer gemessenen pH-Werte in guter Übereinstimmung, ebenso BB aus dem pH berechnet und SID aus der Einwaage.

### Siggaard-Andersen Konzept

Das Siggaard-Andersen-Konzept unterscheidet nicht zwischen unabhängigen

und abhängigen Variablen, sondern primäre Messgrößen sind der pH, der pCO<sub>2</sub> und die HEPES-Konzentration (A<sub>tot</sub>), aus denen die BB nach Gleichung (5) berechnet wird. Der BE ergibt sich dann aus der Differenz zwischen der aktuellen (BB) und der NBB im Referenzpunkt (pH: 7,408; pCO<sub>2</sub>: 40 mmHg): BE=BB-NBB. Für den normalen HEPES-Puffer (45,2 mmol/l) beträgt diese 48 mmol/l und der berechnete BE (mmol/l) ist in guter Übereinstimmung mit dem vorgegebenen BE (0, -10, +10, -20, +20 mmol/l) sowohl bei Zugabe von HCl oder NaOH:

0,3±0,1; -10,0±0,1; +12,0±0,3; -20,2±0,1; +23,0±0,1 als auch bei Variation des pCO<sub>2</sub> (20, 80 mmHg) und BE gleich null: 0,7±0,2; 0,0±0,4. Dies ist jedoch bei Änderung der HEPES-Konzentration (A<sub>tot</sub>) bei normalem pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und normaler SID (48 meq/l) nicht der Fall. Eine Erniedrigung (22,6 mmol/l) führt zu einer Alkalose mit erhöhtem pH (7,563; gemessen 7,554±0,001) und einem positiven BE (+12,7±0,1 mmol/l), eine Erhöhung (67,8 mmol/l) dagegen zu einer Acidose mit erniedrigtem pH (7,267; gemessen 7,273±0,001) und einem negativen BE (-10,7±0,3 mmol/l), obwohl weder HCl noch NaOH zugegeben wurden. Dieser scheinbar paradoxe Befund löst sich jedoch auf, wenn man berücksichtigt, dass durch die Vorgabe einer normalen SID (48 meq/l) auch die BB (48 mmol/l) festgelegt wird. Der BE entspricht dann der Differenz zur jeweiligen NBB, die jedoch von der gewählten HEPES-Konzentration abhängig ist (Gleichung 12): 35,9 mmol/l für den niedrigen HEPES-Puffer (22,6 mmol/l), 60,1 mmol/l für den hohen HEPES-Puffer (67,8 mmol/l). Nur wenn BB auf die richtige NBB bezogen wird, stimmt der vorhergesagte BE aus dem Modell – nichtrespiratorische Alkalose (+12,1 mmol/l) bzw. Acidose (-12,1 mmol/l) – mit der Messung überein, und die mittlere quadratische Abweichung aller BE-Werte (n=9) beträgt ±1,33 mmol/l.

Hier wird der Unterschied zwischen den beiden Konzepten am deutlichsten sichtbar: Eine primäre Störung des SBS, die nur durch eine Erniedrigung (22,6 mmol/l) oder eine Erhöhung (67,8 mmol/l) von A<sub>tot</sub> bedingt ist, kann sehr wohl mit den Messparametern des Siggaard-Andersen-Konzeptes als nichtrespiratorische Alkalose bzw. Acidose erkannt werden, die genaue Ursache dagegen nicht. Erst recht gilt das, wenn diese Störungen vollständig kompensiert sind. Dann sind alle Blutgaswerte normal: pH (7,408), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und BE (0 mmol/l), die anderen unabhängigen Variablen A<sub>tot</sub> und die SID dagegen erniedrigt: vollständig kompensierte hypoproteinämische Alkalose bzw. erhöht: vollständig kompensierte hyperproteinämische Acidose. Genau dieser Zustand bleibt jedoch ohne zusätzliche Messung der Elektrolyte (Natrium, Kalium,

Kalzium, Chlorid, Laktat) und der Nichtbikarbonatpuffer (HEPES, Phosphat, Proteine) unentdeckt.

Nach Stewart ist der Normalpunkt des SBS durch die Normalwerte der unabhängigen Variablen SID (48 mmol/l), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und A<sub>tot</sub> (45,2 mmol/l) festgelegt und damit auch der normale pH (7,408). Jede Änderung der unabhängigen Variablen (Gleichung 10) führt so zu einer Änderung des pH-Werts, die leicht gemessen und zur Differenzierung des SBS herangezogen werden kann. Nach Siggaard-Andersen ist dagegen der SBS normal, wenn pH (7,408), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) und BE (0 mmol/l) normal sind. Dieser Bedingung genügt jedoch jede SID, die gleich der NBB:  $SID = 23,8 + 0,5356 \times A_{tot}$  ist. In **Abb. 2** entspricht dies den Schnittpunkten aller Parameterkurven A<sub>tot</sub> (22,6; 45,2; 67,8 mmol/l) mit der horizontalen SID-Achse durch den normalen pH (7,408). Daraus folgt jedoch, dass alle Änderungen von (A<sub>tot</sub>) und der SID bei normalem pH nach Siggaard-Andersen keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind im Sinne von Stewart.

## Situation in vivo

Prinzipiell gelten die abgeleiteten Gleichungen aus dem Zwei-Puffer-Modell auch für das Plasma, wenn man die SID entsprechend den beteiligten Ionen sowie die Puffer (A<sub>tot</sub>) mit ihren spezifischen Konstanten – Bikarbonat, Plasmaproteine, Albumin, Phosphat – berücksichtigt. Im Vergleich zum Modell ist das Plasma jedoch kein abgeschlossener Raum, der nur durch die Gasphase in der Lunge nach außen offen ist, sondern im Kontakt mit den Zellen des Blutes (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten), dem Interstitium und dem Intrazellularraum auch nach innen. Dadurch können die SID und A<sub>tot</sub> durch eine Vielzahl von physiologischen Prozessen (pH-, Volumen- und Osmoregulation, Elektrolytverschiebungen, Metabolismus) in einem weiten Bereich sehr viel dynamischer variiert werden. Im „steady state“ aber gilt immer, dass der pH eine Funktion der unabhängigen Variablen ist: SID, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub>. Diese möglichst lückenlos zu bestimmen und klinisch einzusetzen, ist das Ziel

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



des Stewart-Konzeptes [8, 9]. Dazu steht ein ausgefeiltes Messprogramm zur Verfügung. Aus der Messung der Plasmaelektrolyte – z. B. Natrium (142 mmol/l), Kalium (4 mmol/l), ionisiertes Kalzium (1,5 mmol/l), Chlorid (103 mmol/l) und Lakat (1,5 mmol/l) – wird die scheinbare SID (SID<sub>app</sub>) bestimmt: Normalwert etwa 44,5 mmol/l, die effektive SID (SID<sub>eff</sub>) dagegen aus der Messung von pH, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub>. Letztere ist gleich der Gesamtpufferbasenkonzentration im Plasma (BB<sub>p</sub>) und entspricht der Summe aus Bikarbonat (cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) und Proteinat (cA<sup>-</sup>). Die cA<sup>-</sup> kann je nach Modell nach van Slyke et al. [10] oder Staempfli u. Constable [4] aus der gemessenen Konzentration der Plasmaproteine (cPr, g/l) oder nach Figge et al. [8] von Albumin (cAlb, g/l) und anorganischem Phosphat (P<sub>i</sub>, mmol/l) berechnet werden. Nach der Figge-Formel ist die SID<sub>eff</sub>:

$$SID_{eff} = BB_p = 0,0304 \cdot pCO_2 \cdot 10^{pH-6,1} + cAlb \cdot (0,123 \cdot pH - 0,631) + P_i \cdot (0,309 \cdot pH - 0,469) \quad (13)$$

Durch Einsetzen der Normalwerte in (13) für den pH (7,400), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg), cAlb (45 g/l) und P<sub>i</sub> (1 mmol/l) erhält man daraus die normale SID<sub>eff</sub> (36,7 mmol/l). Die SIG, die Differenz aus gemessener (SID<sub>app</sub>) und berechneter (SID<sub>eff</sub>), beträgt somit für das normale Plasma etwa 7,8 mmol/l, ist also nicht null, da nicht alle starken und schwachen Ionen des Plasmas in ihrer Gesamtheit bestimmt werden können. Dennoch ist es ein ausgezeichnetes Mittel, um die Präsenz von unbekanntenen Ionen systematisch zu erfassen, zu identifizieren und analytisch zu bestimmen [11, 12]. Dazu reicht in der Regel ein Blutgasanalysator für die Messung des pH, des pCO<sub>2</sub> und der Elektrolyte im Plasma, die Albuminkonzentration bzw. das Gesamteiweiß müssen jedoch extra bestimmt werden, während auf das anorganische Phosphat verzichtet werden kann. Demnach kann jede gemessene pH-Änderung auf eine Änderung der SID zurückgeführt werden: nichtrespiratorische Acidose (SID↓) oder Alkalose (SID↑), des pCO<sub>2</sub>: respiratorische Acidose (pCO<sub>2</sub>↑) oder Alkalose (pCO<sub>2</sub>↓) oder von A<sub>tot</sub>: hyperproteinämische Acidose (cAlb↑) oder hypoproteinämische Alkalose (cAlb↓).

Grundsätzlich steht das Siggaard-Andersen-Konzept nicht im Gegensatz zu Stewart, wie es bisweilen im Zusammenhang mit der Dilutionsacidose diskutiert wurde [13, 14]. Im Gegenteil, wie aus dem Zwei-Puffer-Modell folgt, entspricht die BB<sub>p</sub> der aus dem gemessenen pH, pCO<sub>2</sub> und dem Gesamteiweiß berechneten SID<sub>eff</sub>. Insofern ist der BE des Plasmas (BE<sub>p</sub>), der sich aus der Differenz zwischen der aktuellen (BB<sub>p</sub>) und der Normalpufferbasenkonzentration (NBB<sub>p</sub>) ergibt, nichts anderes als die Änderung der SID im Plasma. Unbewusst werden also die unabhängigen Stewart-Variablen SID, pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub> benutzt. Der Schwerpunkt des SBS liegt jedoch nicht in der Analyse von Plasma, sondern von Blut. Die dazu erforderlichen Messparameter sind der pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> bzw. sO<sub>2</sub> und cHb (g/dl). Für die Diagnose von respiratorischen Störungen (Lunge) muss immer arterielles Blut verwendet werden, bei nichtrespiratorischen Störungen (BE) dagegen genügt auch venöses Blut. Diese Tatsache wird in der Van-Slyke-Gleichung, modifiziert nach Zander [2], zur Berechnung des BE im Vollblut berücksichtigt:

$$BE = (1 - 0,0143 \cdot cHb) \cdot \left[ (0,0304 \cdot pCO_2 \cdot 10^{pH-6,1} - 24,26) + (9,5 + 1,63 \cdot cHb) \cdot (pH - 7,4) \right] - 0,2 \cdot cHb \cdot (1 - sO_2) \quad (14)$$

Auch diese Gleichung enthält die unabhängigen Variablen pCO<sub>2</sub> und A<sub>tot</sub> in der Gestalt von cHb und einem festen Wert (9,5 mmol/l), der die normale Konzentration der Plasmaproteine (72 g/l) enthält, und implizit im BE bzw. BB die SID, wobei Letztere die SID im Blut bedeutet. Diese Gleichung ist universal. Durch Einsetzen der extrazellulären cHb (5 g/dl) erhält man den BE in der Extrazellulärflüssigkeit (BE<sub>ecf</sub>), wobei die Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>) berücksichtigt werden kann – maximal nur 1 mmol/l, und für cHb=0, den BE im Plasma (BE<sub>p</sub>). Nach Siggaard-Andersen [1] sind bei normaler Eiweißkonzentration (72 g/l) im Plasma die NBB 41,6 mmol/l und die BB entsprechend: BB<sub>p</sub>=41,6+BE<sub>p</sub>. Diese könnte als effektive SID genutzt werden, wenn zur genaueren Berechnung die Plasmaproteine mitbestimmt werden. Im

Normalpunkt (pH=7,4; pCO<sub>2</sub>=40 mmHg; sO<sub>2</sub>=1) ist der BE immer gleich null, unabhängig von cHb und der Eiweißkonzentration im Plasma. Dies wurde immer als ein entscheidender Vorteil des BE-Konzeptes empfunden und zeigt sich dadurch, dass im Siggaard-Andersen-Nomogramm die CO<sub>2</sub>-Äquilibrierungsgeraden, die die BE-Kurve im gleichen BE schneiden, ihre Steigung nur in Abhängigkeit vom Hb ändern. Eine Änderung der BB im Blut als Folge einer Änderung von Hb (Anämie bzw. Polyzythämie) oder der Plasmaeiweiße (Albumin, Gesamtprotein) ist daher keine Störung des Säure-Basen-Haushalts. Dies ist jedoch die entscheidende Frage, an der sich die beiden Konzepte reiben und die nur klinisch gelöst werden kann. Da das Siggaard-Andersen-Nomogramm auf der Basis von Blut in vitro abgeleitet ist, ist auch der Normalpunkt des Blutes bei Variation von Hb und der Plasmaproteine extern durch Titration eingestellt worden. Dabei wurde immer nur auf den richtigen pH (7,400) und den richtigen pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) geachtet, während die Elektrolytveränderungen im Blut bzw. Plasma durch den Titrationsprozess selbst ignoriert wurden. Daher ist die Frage nach dem nativen SBS des Organismus berechtigt, die das Stewart-Konzept aufgeworfen hat, wenn die Konzentrationen von Hämoglobin oder der Plasmaproteine nicht normal sind.

Spontane Fallbeispiele sind nicht bekannt, doch gibt es klinische Studien von einzelnen Patienten [11] oder Patientengruppen [15] mit ausgeprägter Hypoalbuminämie, die in der Regel aber meistens ventiliert und einem Infusionsregime unterworfen wurden. Ausgesuchte Beispiele dazu sind in **Tab. 2** dargestellt. Trotz unterschiedlichen klinischen Hintergrunds der einzelnen Patienten – postoperatives multiples Organversagen (Nr. 88), multiples Trauma (Nr. 41) und Leberzirrhose (Nr. 53) – ist der SBS nach Siggaard-Andersen in allen 3 Fällen normal: pH (7,4), pCO<sub>2</sub> (40 mmHg), Bikarbonat (24 mmol/l) und BE (0 mmol/l), nach Stewart dagegen sind die gemessene Albuminkonzentration (cAlb) sowie die gemessene (SID<sub>app</sub>) und die berechnete SID (SID<sub>eff</sub>) alle erniedrigt. Die daraus resultierende Acidose (ΔSID<sub>eff</sub>) ist durch einen Überschuss von unbekanntenen Anionen (Nr. 88:

SIG-Acidose), Chlorid (Nr. 41: hyperchlorämische Acidose) oder Plasmawasser (Nr. 53: Dilutionsacidose) bedingt und wird durch eine hypoalbuminämische Alkalose praktisch vollständig kompensiert ( $\Delta\text{SID}_{\text{Alb}}$ ). Für den Kliniker besteht dann das Problem, je nach Konzept und Vorliebe entweder gar nicht eingreifen zu müssen oder gezielt sowohl die SID als auch die Albuminkonzentration normal einzustellen. In der Albumingruppe haben 76 von 134 Kindern (56,7%) bei Aufnahme auf die Intensivstation eine  $\text{cAlb} < 33 \text{ g/l}$  (Mittelwert  $\pm$  SD:  $27 \pm 5,3 \text{ g/l}$ ), und die Erniedrigung der  $\Delta\text{SID}_{\text{eff}}$  ( $-7,7 \text{ mmol/l}$ ) wird nicht vollständig durch den Albumineffekt  $\Delta\text{SID}_{\text{Alb}}$  ( $-4,8 \text{ mmol/l}$ ) kompensiert. Daher resultiert eine nichtrespiratorische Acidose mit pH (7,35) und  $\text{BE}_b$  im Blut ( $-3,5 \text{ mmol/l}$ ) bei normalem  $\text{pCO}_2$  (40 mmHg). Der Plasma  $\text{BE}_p$  beträgt  $-3,2 \text{ mmol/l}$  und korrespondiert gut mit der Änderung der gemessenen  $\text{SID}_{\text{app}}$  ( $-3,3 \text{ mmol/l}$ ). Allerdings ist dieser Wert problematisch, wenn man sich die Änderungen der starken Ionen im Plasma vor Augen hält: Na ( $-3 \text{ mmol/l}$ ), K ( $-0,2 \text{ mmol/l}$ ), Cl ( $0 \text{ mmol/l}$ ) und Lac ( $0,1 \text{ mmol/l}$ ). Kritisch ist auch der Normalwert der SID, je nach dem, welche Ionen gemessen werden. In der Normalgruppe ( $n=9$ ) nach Figge (Na, K, Ca, Mg, Cl) gemessen:  $46,3 \text{ mmol/l}$ , in der Albumingruppe (Na, K, Cl und Lac) abgeleitet:  $40,6 \text{ mmol/l}$ . Dementsprechend ändern sich auch die Normalwerte für die SIG:  $8 \pm 2$  bzw.  $4 \pm 2 \text{ mmol/l}$ . In allen Fällen ist die  $\text{BB}_p$ , berechnet aus dem Plasma  $\text{BE}_p$  nach Gleichung (14) und der  $\text{NBB}_p$  nach Gleichung (13), gleich der berechneten  $\text{SID}_{\text{eff}}$ .

Ein weiterer Schwachpunkt in der Anwendung des Stewart-Konzeptes ist die Beschränkung der SID auf das Plasma, sodass eine Vorhersage unter In-vivo-Bedingungen schwer ist. Diesen Mangel versucht Wooton [17] zu beseitigen, indem er die SID auf Vollblut analog zu den Pufferbasen im Blut bezieht.

## Fazit für die Praxis

Beide Konzepte sind nicht so weit voneinander entfernt, wie die Diskussionen vermuten lassen. Nach Stewart sind die Determinanten des Systems die unabhängigen Variablen SID,  $\text{pCO}_2$  und  $\text{A}_{\text{tot}}$ , von denen der pH und alle anderen ab-

hängigen Größen eindeutig bestimmt werden. Von diesen werden als Messgrößen die unabhängige Variable  $\text{pCO}_2$  und die abhängige Variable pH gemeinsam genutzt, die anderen beiden unabhängigen Größen werden nach Siggaard-Andersen dagegen indirekt genutzt: die Anionenlücke (AG) als unvollständiger Ersatz der SID und der SIG in Verbindung mit dem BE und die Hämoglobinkonzentration als Surrogat für die Gesamtkonzentration der schwachen Säuren ( $\text{A}_{\text{tot}}$ ). Dieser angebliche Nachteil lässt sich aber leicht beseitigen, wenn man den historischen Schritt, den Siggaard-Andersen damals gemacht hat, revidiert und die Pufferbasenkonzentration im Plasma oder im Blut explizit berücksichtigt, ohne dass man auf das BE-Konzept verzichtet. Die Einführung dieses Konzeptes begründete Siggaard-Andersen [1] so:

**“A disadvantage of the buffer base is that blood with a normal acid-base status as far as pH and  $\text{pCO}_2$  are concerned may have an abnormal buffer base, not on account of excess or deficit of non-carbonic acid, but on account of abnormal buffer concentration, most important being the hemoglobin concentration. This disadvantage is avoided by using the delta buffer base.”**

Kombiniert man daher das Siggaard-Andersen-Konzept für Blut mit dem Figge-Modell für Plasma, so entsteht ein leistungsstarkes diagnostisches System, das für alle klinischen Belange eingesetzt werden kann. Außer der üblichen Blutgasmessung (pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$  bzw.  $\text{sO}_2$ , cHb) zur Bestimmung des BE werden zusätzlich die Plasmaelektrolyte (Na, K, Ca, Cl, Lac) und Albumin gemessen. Aus diesen erhält man dann die gemessene SID, die  $\text{BB}_p$  und die SIG. Letztere ist ein effektives Maß für das Aufspüren von unbekannten Ionen.

## Korrespondierender Autor

Dr. rer. nat. W. Lang

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Duesbergweg 6, 55128 Mainz  
wlang@uni-mainz.de

**Danksagung.** Für die Durchführung der Messungen bedanke ich mich ganz besonders bei Waltraud Bauer, der „guten Fee“ unserer Arbeitsgruppe.

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein 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. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Siggaard-Andersen O (ed) (1974) The acid-base status of the blood, 4th edn. Munksgard, Copenhagen
2. Lang W, Zander R (2002) The accuracy of the calculated base excess in blood. Clin Chem Lab Med 40: 404–410
3. Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. Respir Physiol 33: 9–26
4. Staempfli HR, Constable PD (2003) Experimental determination of net protein charge and  $\text{A}_{\text{tot}}$  and  $\text{K}_s$  of non-volatile buffers in human plasma. J Appl Physiol 95: 620–630
5. Lang W, Zander R (1999) Physiological HEPES buffer proposed as a calibrator for pH measurement in human blood. Clin Chem Lab Med 37: 563–571
6. Zander R, Lang W (2004) Base excess and strong ion difference: clinical limitations related to inaccuracy. Anesthesiology 100: 459–460
7. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N (1995) Base excess or buffer base (strong ion difference) as a measure of non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesth Scand [Suppl 107] 39: 123–128
8. Figge J, Mydosh T, Fencel V (1992) Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med 120: 713–719
9. Kellum JA (2000) Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 4: 6–14
10. Slyke DD van, Hastings AB, Hiller A, Sendroy J (1928) Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. XIV. The amounts of alkali bound by serum albumin and globulin. J Biol Chem 79: 769–780
11. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 162: 2246–2251
12. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U (2004) Das Stewart-Modell: „Moderner“ Ansatz zur Interpretation des Säure-Basen-Haushalts. Anaesthesist 53: 347–357
13. Mathes DD, Morell RC, Rohr MS (1997) Dilutional acidosis: is it a real entity? Anesthesiology 86: 501–503
14. Prough DS, White RT (2000) Acidosis associated with perioperative saline administration: dilution or delusion? Anesthesiology 93: 1167–1168
15. Durward A, Mayer A, Skellett S et al. (2000) Hypoalbuminemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. Arch Dis Child 88: 419–422
16. Lentner C (ed) (1984) Geigy scientific tables, vol 3: physical chemistry, composition of blood, hematology, somatometric data. International Edition. Ciba-Geigy, Basel
17. Wooton EW (2004) Science review: quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Crit Care 8: 448–452