

MODELOVÁNÍ PŘENOSU KREVNÍCH PLYNŮ A ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY KRVE

Jiří Kofránek, Michal Andrlík, Jan Bruthans

Anotace

Autoři popisují svůj originální přístup k modelování acidobazické rovnováhy krve a přenosu krevních plynů a srovnávají ho s klasickým přístupem Siggaard Andersena a spol. a "moderním pojetím" Stewarta. Přístup autorů umožňuje jednoduše a přitom s dostatečnou přesností vytvářet výukové simulátory a model využívat i pro klinickofyziologické výpočty.

Klíčová slova

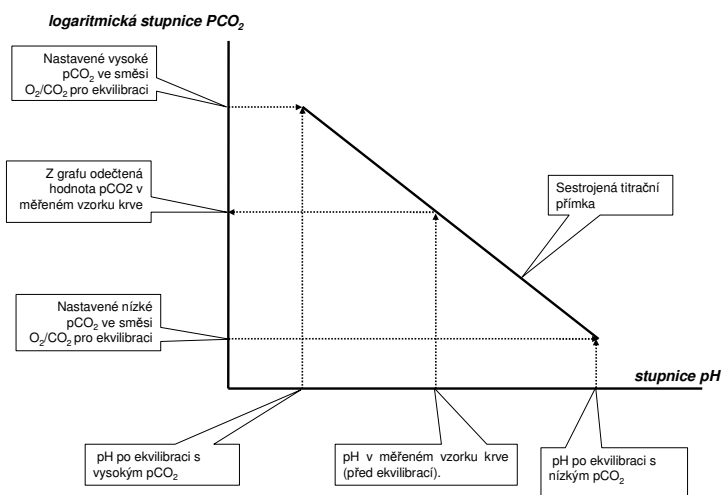
Acidobazická rovnováha, simulační model, krevní plyny, výukové simulátory, klinickofyziologické výpočty.

1. Úvod

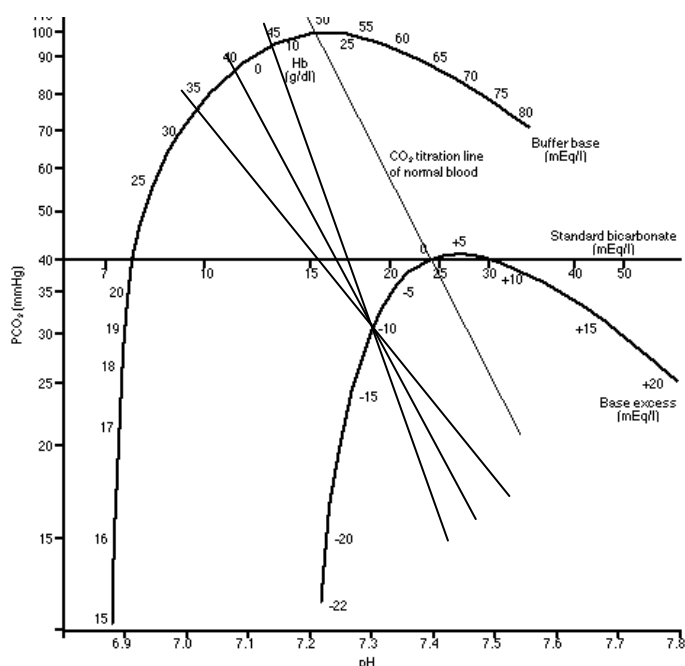
Formalizace popisu acidobazické rovnováhy krve (dále ABR) a přenosu krevních plynů patří dnes již ke klasickým tématům, která jsou řešena již od pionýrských dob Hendersona (1909) a Haselbacha (1916). V současné době jsou na formalizovaném popisu acidobazické rovnováhy a krevních plynů založena řada klinicko-fyziologických výpočtů prováděných v laboratorních automatech pro vyšetřování ABR, v přístrojích pro funkční vyšetřování respiračního systému, respirátorech pro potápěče, v algoritmech pro řízení inteligentních respirátorů pro akutní medicínu atd.

2. Klasický přístup tzv. "Dánské školy"

Přestože pH snadno měřit již od začátku minulého století, změřit jednoduše v klinické praxi snadnou využitelnou metodou $p\text{CO}_2$ nebo koncentraci bikarbonátů se dlouho nedařilo. Zlom přinesla až vyšetřovací metoda navržená Paulem Astrupem (1956), který sledoval změny pH krve při její titraci (in vitro) s měnící se hodnotou $p\text{CO}_2$. Všiml si, že pokud vyjádříme titrační křivku změn $p\text{CO}_2$ a pH v semilogaritmických souřadnicích, pak v rozmezí se životem slučitelných hodnot pH se tyto titrační křivky prakticky blíží přímkám. Metoda stanovení $p\text{CO}_2$ podle Astrupa (1956) spočívala v tom, že ve vyšetřovaném vzorku krve se nejdříve změřilo pH, potom se tento vzorek krve automaticky ekvilibroval se směsí O_2/CO_2 , v níž by bylo možno přesně nastavit hodnotu $p\text{CO}_2$. Vzorek



Obr. 1 Titrační křivka změn pH/PCO₂ při ekvilibraci krve s oxidem uhličitým se prakticky blíží přímce. Proto bylo možno stanovit pCO₂ ve vyšetřovaném vzorku krve podle sestavené titrační přímky po ekvilibraci krve s nízkým a vysokým parciálním tlakem CO₂.



Obr. 2 Siggaard-Andersenův nomogram byl sestaven experimentálně – body na křivce BE odpovídají protnutí titračních křivek těch vzorků krve, které mají stejnou hodnotu BE (a různý hematokrit). Obdobně byla získána křivka BB, kde se protínají titrační křivky s různou hodnotou BE, ale stejnou hodnotou BB

krve se nejprve ekvilibroval s plynou směsí s vysokým pCO₂, po ekvilibraci se změnilo pH, a pak se krev ekvilibrovala se směsí s nízkým parciálním tlakem oxidu uhličitého a rovněž se změnilo pH. Obdržené body se propojily na semilogaritmickém grafu přímkou a na ní se podle původně změřeného pH odečetla odpovídající hodnota pCO₂ (viz obr. 1). Siggaard-Andersen (1960, 1962) využil ekvilibrační titrační křivky krve ke stanovování hodnot BB a BE. Ke vzorkům krve s různým hematokritem nejprve přidával definované množství silné kyseliny či zásady – a tím měnil jejich BE. Potom tyto vzorky krve titroval a výsledky vynášel do souřadnic log PCO₂/pH. - titrační křivky jsou totiž v semilogaritmických souřadnicích prakticky přímkou. Titrační křivky vzorků krve s různým hematokritem, ale stejnou hodnotou BE, se protínaly vždy ve stejných bodech. Obdobně, titrační křivky vzorků krve s různým hematokritem (a různou hodnotou

BE), ale se stejnou hodnotou BB se také protínaly ve stejných bodech. Tím v semilogaritmických souřadnicích získal nomogram s křivkami BE a BB, které umožnily při vyšetřování krve stanovit hodnoty BE a BB ve vy-

šetřovaném vzorku krve. Křivka BE je geometrickým místem bodů, kde jsou stejné hodnoty koncentrací BE v plazmě a v krvi, jak si můžeme snadno ukázat. Protože:

$$BE_b = BE_p(1 - Hk) + BE_e Hk = BE_p + Hk(BE_e - BE_p)$$

pak při $BE_e = BE_p$ je druhý člen součtu roven nule a hodnota BE v celé krvi (tj. BE_b) potom nezávisí na hematokritu (Hk) resp. na koncentraci hemoglobinu. Obdobně, křivka BB je geometrickým místem bodů, kde plazma i krvinky mají stejné hodnoty koncentrací buffer base, protože při $BB_e = BB_p$ hodnota v BB_b celé krvi nezávisí na hematokritu (Hk):

$$BB_b = BB_p(1 - Hk) + BB_e Hk = BB_p + Hk(BB_e - BB_p)$$

Při titraci krve Siggaard-Andersen používal směs O₂ a CO₂, přičemž krev byla prakticky plně saturována kyslíkem – křivky BE jsou v podstatě křivky hodnot BE v plně oxygenované krvi – tj. výše definované veličiny BE_{ox}. Při desaturaci hemoglobinu kyslíkem se hodnoty BE, resp. BB zvyšují:

$$BE = BE_{ox} + 0.3cHb(1 - sO_2)$$

kde cHb je koncentrace hemoglobinu [g/100ml] a sO_2 je saturace hemoglobinu kyslíkem (Siggaard-Andersen 1960). Protože od roku 1961 (Siggaard-Andersen a Jorgensen, 1961) je k dispozici elektroda na přímé měření parciálního tlaku CO₂, od Astrupovy ekvilibrační metody vyšetřování acidobazické rovnováhy se ustoupilo. Nicméně Siggaard-Andersenův nomogram pro určování hodnot BE resp. BB se užívá dodnes – doznal však určitých formálních změn. V roce 1962 Siggaard-Andersen z experimentálně získaného křivkového nomogramu odvodil spojnicový nomogram (Siggaard-Andersen, 1962), který je šikvnější pro přímé určení hodnot BE podle změřených hodnot pH a pCO₂ a koncentraci hemoglobinu. Měření při konstrukci nomogramu byla prováděna při teplotě 38 °C. Dnešní přístroje pro měření acidobazické rovnováhy krve (přímo měřící hodnoty pCO₃, pH a pO₂) poskytují obvykle údaje naměřené při teplotě vzorku krve 37 °C, ale ve svých elektronických útrobach využívají pro vyhodnocení formalizované vztahy, odpovídající klasickému více než čtyřicet let starému nomogramu pro teplotu o stupeň vyšší.

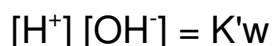
V klasickém vyhodnocení ABR zjištěná hodnota pCO₂ charakterizuje respirační složku acidobazické rovnováhy, BE pak metabolickou složku, primárně se měnící při rozvoji metabolických acidóz nebo alkalóz a sekundárně při ledvinných korekcích respirační acidózy či alkalózy. Byly sestaveny kompenzační nomogramy které vyjadřují maximální kompenzační reakci ledvin či respirace na acidobazickou poruchu. Protože původní nomogram byl sestaven pro normální hodnotu plazmatických bílkovin je problematické je vyhodnocení změn ABR při poruchách koncentrace plazmatických bílkovin (hypalbuminemiích). Pouze ze samotného vyšetření ABR je nemožné vyhodnotit příčinu metabolické acidózy – různé příčiny mají stejné projevy v hodnotách BE ale jiné v koncentraci

iontů (např. hypochloremická či normochloremická acidóza). Je také problematické vyhodnotit vliv změn objemu extracelulární tekutiny na ABR – při rozvoji tzv. dilučních acidóz či kontrakčních alkalóz. Proto byly v osmdesátých letech hledány doplňující cesty vyjádření kvantitativních změn při poruchách ABR. Z jedním z nich přišel Peter Stewart (1983).

3. "Moderní" přístup Stewarta

Stewartovy kalkulace vycházejí z pěti základních předpokladů:

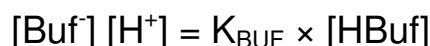
1. Musí platit iontová rovnice vody:



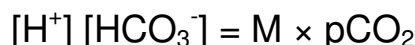
2. Stálost součtu koncentrací slabých kyselin (Buf^-), a jejich disociovaných pufrčních bazí (Buf):



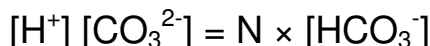
3. Disociační rovnováha soustavy nebikarbonátového pufru:



4. Disociační rovnováha soustavy bikarbonátového pufru:



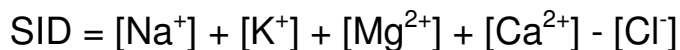
5. Disociační rovnováha mezi bikarbonátem a karbonátem:



6. Elektroneutralita:



kde SID je hodnota "strong ion difference" (reziduální anionty) – definovaná jako rozdíl koncentrací plně disociovaných kationtů a plně disociovaných aniontů (vyjádřený v mEq/l). V praxi její hodnotu zjistíme:



Kombinací těchto rovnic dostaneme algebraickou rovnici čtvrtého stupně, z níž lze vypočítat koncentraci vodíkových iontů v závislosti na SID, celkové koncentraci slabých kyselin a jejich pufrčních bazí $[Buf_{TOT}]$ a pCO_2 (v rovnici je závislá proměnná označena podtržením, nezávislé proměnné jsou vyznačeny tučně a konstanty proloženy):

$$\begin{aligned} & \underline{[H^+]^4} + (SID + K_{BUF}) \times \underline{[H^+]^3} + \\ & + (K_{BUF} \times (SID - [Buf_{TOT}]) - K_w - M \times pCO_2) \times \underline{[H^+]^2} - \\ & - (K_{BUF} \times (K_w^2 + M \times pCO_2) - N \times M \times pCO_2) \times \underline{[H^+]} - \\ & - K_w \times N \times M \times pCO_2 = 0 \end{aligned}$$

Řešením této rovnice dostaneme koncentraci vodíkových iontů, která je závislá na respirační složce acidobazické rovnováhy – tj. pCO_2 , a dále

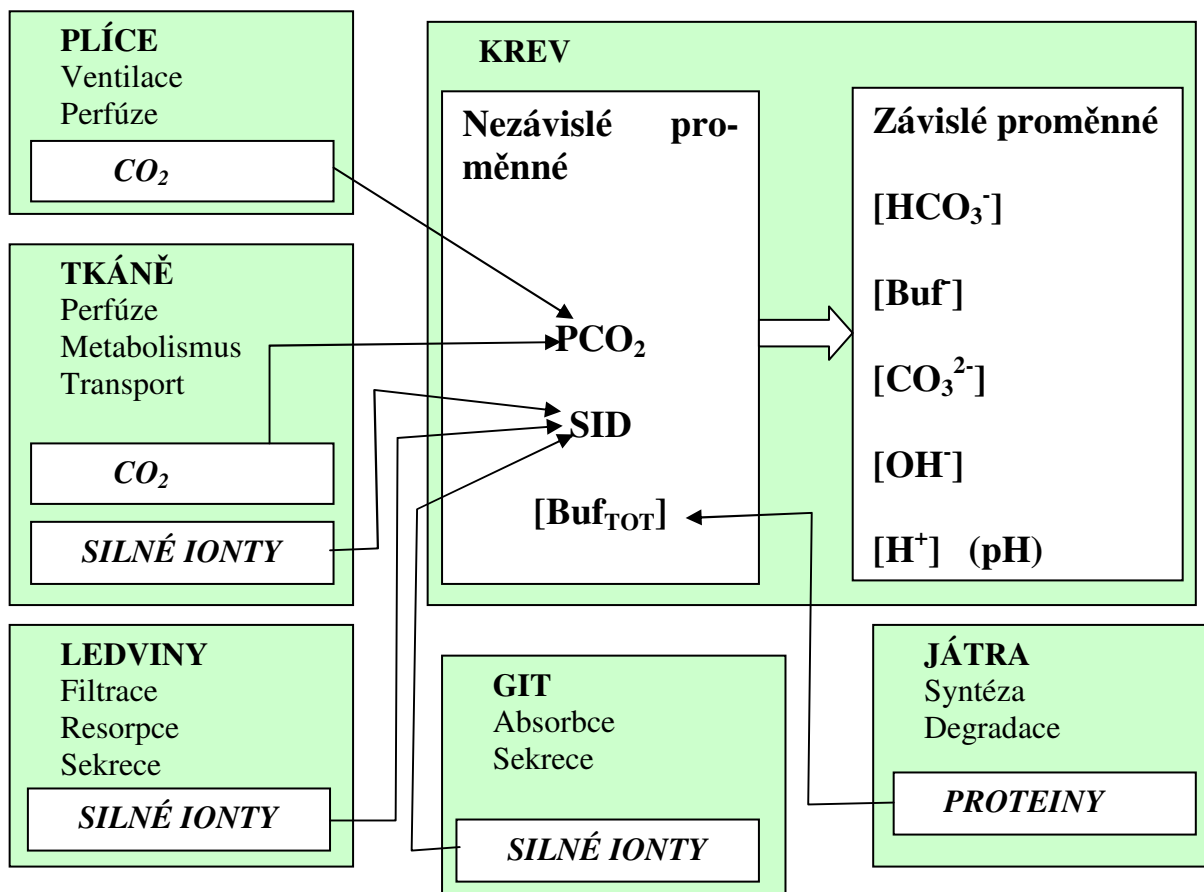
na respirační složce nezávislých metabolických parametrech SID a celkové koncentraci nebikarbonátových bazí a kyselin $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$. Z této rovnice např. jasně vyplývá, že při hypalbuminémii (charakterizované snížením $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$) je tendence k alkalémii, při rozředění ECT (a následným snížením SID) dochází k acidémii, při zakoncentrování ECT naopak k alkalémii (a vysvětlují se tak tzv. diluční acidózy při podání nadměrného množství fyziologického roztoku, nebo naopak kontrakční alkalózy, pozorované při některých hypovolemických stavech).

Podle Stewarta vypadá blokové schéma acidobazické rovnováhy následovně (viz obr. 3): Plíce (ventilace a perfúze) a metabolická produkce a perfúze tkání ovlivňují hodnotu pCO_2 . Respirační systém tak může být příčinou acidobazických poruch, nebo naopak, metabolické acidobazické poruchy může kompenzovat. Metabolismus produkuje silně disociované ionty, v gastrointestinálním traktu se mohou silné ionty ztrácet (chloridy při zvracení) nebo naopak produkovat (chloridy vstřebávané výměnou za secernované bikarbonáty do střevní šťávy při průjmech) – to vše ovlivňuje hodnotu SID. Produkce albuminů v játrech ovlivňuje $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$. Regulační význam ledvin podle Stewarta spočívá v ovlivňování SID (tj. především díky regulaci vylučování chloridů, sodíku a draslíku).

Pro modelování acidobazické rovnováhy tento přístup není příliš vhodný – modelovat vlastní acidobazickou rovnováhu krve je poměrně snadné, avšak chceme-li do modelu zavést smyčku ledvinné korekce a kompenzace acidobazické rovnováhy, musíme adekvátně přesně namodelovat vylučování sodíku, draslíku a chloridů. Navíc, tento přístup vychází spíše z důsledků numerického řešení rovnice a ne z popisu příslušných látkových toků. Proto jsou modely s uzavřenou regulační smyčkou ledvin jsou poměrně vzácné (a ne zcela přesné) – viz např. model **SimBioSys[®] Physiology Labs** od firmy Critical Concepts – lze objednat z www.critcom.com.

Stewart a jeho následovníci, fascinování tím, že acidobazické parametry - pH (a příslušné koncentrace bikarbonátů, karbonátů, nebikarbonátových kyselin) jsou závislé na třech nezávislých proměnných (pCO_2 , SID a $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$) někdy proto docházejí v jejich interpretaci k věcně nesprávným názorům. Tak např. Sirker a spol. (2001) tvrdí že "pohyb vodíkových iontů přes membrány (skrze vodíkové kanálky) nemá vliv na jejich aktuální koncentraci. Přímé odstranění H^+ z jednoho kompartmentu nezmění hodnotu žádné nezávislé proměnné a tudíž i hodnotu koncentrace $[\text{H}^+]$... rovnovážná disociace vody vyrovnává jakékoli fluktuace v koncentraci $[\text{H}^+]$ a slouží nevyčerpatelným zdrojem nebo výlevkou pro ionty H^+ ." Zaměřují se zde řešení rovnice a kauzální příčiny. Zapomíná se, že přidání vodíkových iontů k pufrační směsi vždy změní pH – transport vodíkových iontů je totiž doprovázen transportem jiných iontů (kati-

ontů či aniontů), takže se změní i příslušná hodnota SID ve Stewartově rovnici.



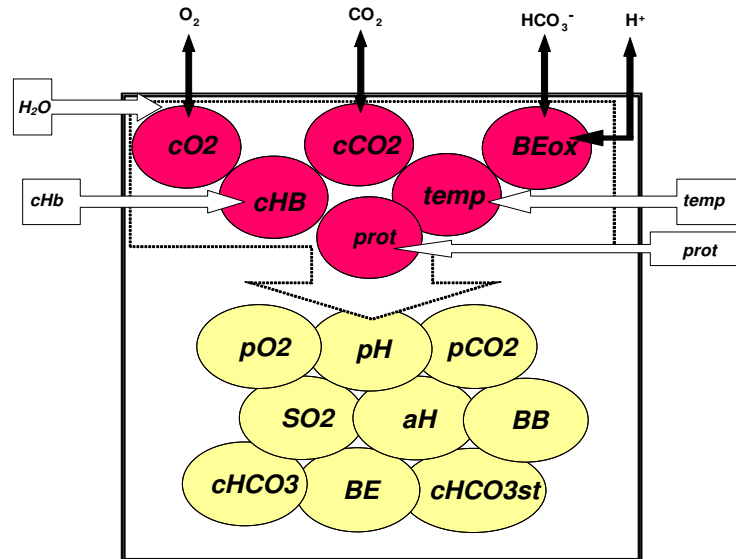
Obr. 3. Blokové schéma regulace acidobazické rovnováhy dle Stewart

4. Přístup autorů: přímé acidobazické, O_2 a CO_2 bilance

Přidání 1 mmol vodíkových iontů k 1 litru krve sníží hodnotu BE o jeden milimol (protože prakticky všechny přidané vodíkové ionty jsou odpuřovány – až na nějaká nanomolová množství). Přidané vodíkové ionty jsou ale (aby byla zachována elektroneutralita) přidávány s příslušnými (plně disociovanými) anionty silné kyseliny. Ty ovšem sníží SID o jeden milimol. Tento jednoduchý příklad ukazuje, že mezi Stewartovým přístupem a původním klasickým přístupem "Dánské školy" není principiální rozdíl. Nedávno Wooten (2003) v podrobném modelu ukázal, že změny SID odpovídají změnám BE.

Uvažujeme-li krev jako uzavřený systém, pak změny pCO_2 nemění sumární koncentraci bikarbonátů a nebikarbonátových bazí ($BB = [HCO_3^-] + [Buf^-]$), tj. hodnota Buffer Base (BB) a tedy i hodnota BE jsou nezávislé na bilanci CO_2 ! To ovšem platí pouze tehdy, pokud je krev plně saturována kyslíkem. Zavedeme-li hodnoty BB_{ox} resp. BE_{ox} jako takové hodnoty BB a BE, které by v daném vzorku krve byly měřitelné, kdyby

byla krev byla plně saturována kyslíkem (a měla normální hladinu plazmatických bílkovin), pak budou hodnoty BEox a BBox nezávislé na tocích O_2 a CO_2 do/z krve. Budou se však měnit při přidání nebo odčerpání vodíkových iontů – počet přidanych či odebraných vodíkových iontů k subsystému krve odpovídá změně BEox (resp. BBox). Obdobně, přidáme-li k litru krve 1 mmol bikarbonátů, stoupne hodnota BBox resp. BEox o 1 mmol.

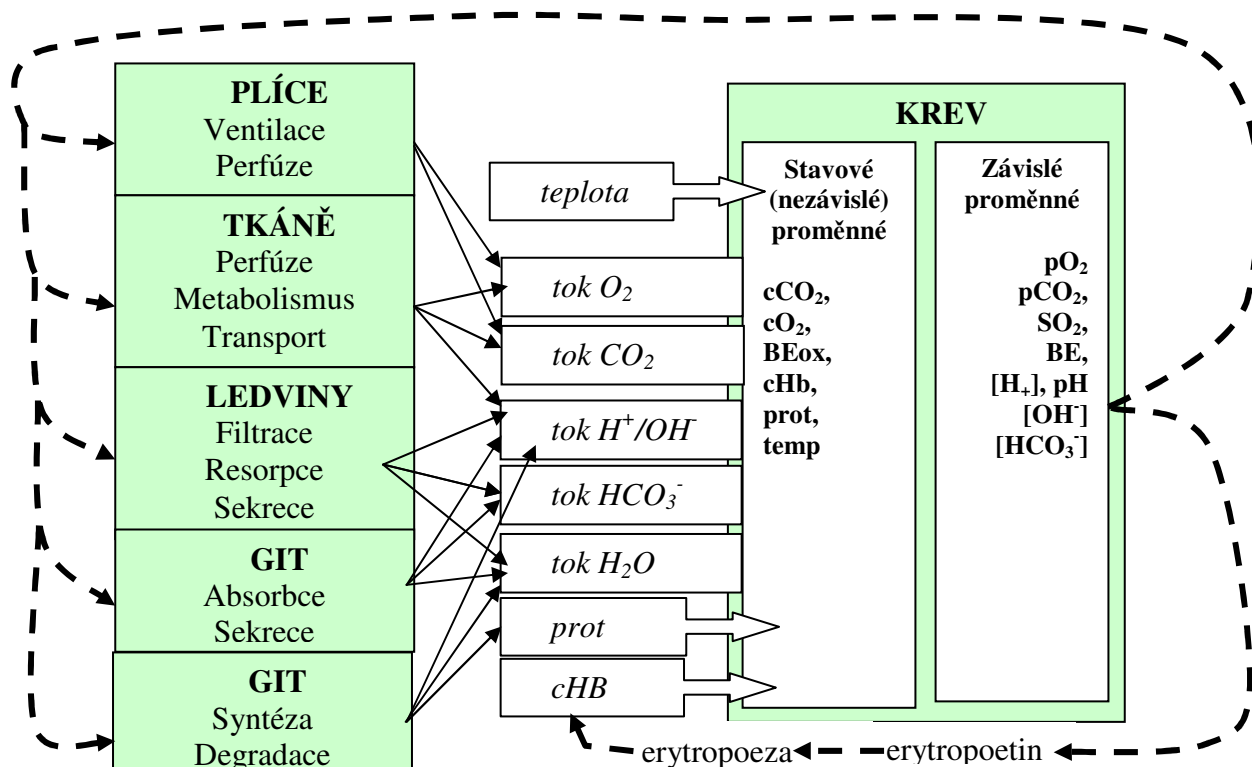


Obr. 4 Toky krevních plynů, vodíkových iontů a bikarbonátů do/z krve, změna teploty či koncentrace hemoglobinu, zředění či zakonzentrování (toky H_2O), či případná změna plazmatických proteinů ($prot$) změni příslušné základní stavové proměnné systému. Z těchto stavových proměnných lze pak spočítat další závislé proměnné systému (pH , pO_2 , pCO_2 a další).

Na druhé straně toky kyslíku a oxidu uhličitého změni hodnoty celkových koncentrací krevních plynů (a nikoli BBox, resp. BEox). Subsystém acidobazické a plyné rovnováhy krve tedy charakterizují (vzájemně nezávislé) stavové proměnné BEox, celkové koncentrace kyslíku (cO_2) a oxidu uhličitého (cCO_2) a koncentrace hemoglobinu. Další stavovou (nezávislou) proměnnou je teplota.

Zavedeme-li konečně poslední stavovou proměnnou – koncentraci plazmatických bílkovin (všimněme si, že hodnotu BEox jsme definovali jako hodnotu v daném vzorku krve při 100% saturaci hemoglobinu kyslíkem a doplnění koncentrace plazmatických bílkovin na normu), pak postihneme situace i s abnormální koncentrací plazmatických bílkovin, které nejsou v akutní medicíně žádnou vzácností. Protože z těchto nezávislých stavových proměnných jsme schopni vypočítávat ostatní hodnoty plyné a acidobazické rovnováhy krve (jako jsou parciální tlaky krevních plynů, pH , koncentrace aktuálních a standardizovaných bikarbonátů, BE , saturace hemoglobinu kyslíkem apod.), pak můžeme modelovat reakci subsystému krve na toky bikarbonátů, vodíkových iontů, kyslíku a oxidu uhličitého (viz obr. 4).

Můžeme také modelovat vliv změn teploty nebo změn koncentrace plazmatických bílkovin. Můžeme snadno i simulovat kontrakční alkalózu resp. diluční acidózu - hemokoncentrace nebo hemodiluce změni koncentrace jak krevních plynů, plazmatických bílkovin, koncentraci hemoglobinu i hodnotu BEox.



Obr. 5. Blokové schéma modelu regulace acidobazické rovnováhy a výměny krevních plynů dle autorů

5. Závěr

Na rozdíl od Stewartova přístupu autoři počítají přímo s jednotlivými toky bikarbonátů, vodíkových iontů a krevních plynů, které jsou závislé mimo jiné i na příslušných (vypočítávaných) koncentracích – např. při modelování přestupu krevních plynů přes alveolární membránu jsou příslušné toky závislé na rozdílu parciálních tlaků.

V ledvinách lze modelovat ovlivnění acidobazické rovnováhy přímo a nikoli zprostředkovaně přes změny SID – ledviny vylučují vodíkové ionty (ve formě titrovatelné acidity a ve vazbě na amoniak) a za každý exkretovaný vodíkový iont přichází do intersticia a následně i do krve jeden iont bikarbonátu. V gastrointestinálním traktu můžeme ztrácet vodíkové ionty při zvracení nebo bikarbonáty při průjmech – ztráty se projeví v změnách hodnot příslušných toků.

V modelu je samozřejmě možné (dokonce nutné) uvažovat i ostatní ionty (ve smyslu udržování elektroneutality). Změna koncentrací ostatních iontů ale není příčinou acidobazických poruch (jak to chápe Stewart), ale průvodním jevem provázejícím toky vodíkových iontů a bikarbonátů mezi jednotlivými kompartmenty (bikarbonáty či vodíkové ionty neprocházejí z kompartmentu do kompartmentu samy – v opačném případě by se kompartmenty nabíjely elektrickým nábojem).

Vlastní model je základem výukových aplikací [5, 6] nebo klinicko-fyziologických výpočtů [4].

Literatura

- [1] Astrup P. A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm. Hg). *Scand.J.Clin.& Lab.Invest.* 8, 33-43. 1956.
- [2] Hasselbach K.A. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* 78, 112-144. 1916.
- [3] Henderson, L. J. Das Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen im tierischen Organismus. *Chemie und Experimentellen Pharmakologie* 8, 254-325. 1909.
- [4] Kofránek, J., Munclinger, M., Fusek, M., Gondžilašvili, J., Brelidze, Z., Šerf, B., and Pokorný, Z., "Evaluation of cardiorespiratory functions during heart catheterisation through simulation model identification," in Carson, E. R., Kneppo, P., and Krekule, P. (eds.) New York: Plenum Press, 1988, pp. 311-320.
- [5] Kofránek, J., Lu Danh Vu, Snášelová, H., Kerekeš, R., and Velan, T. GOLEM – Multimedia simulator for medical education. Patel, V. L., Rogers, R., and Haux, R. 1042-1046. 2001. Amsterdam, Berlin, Oxford, Washington DC, IOS Press. *Studies in Health Technology and Informatics.*, vol. 84. MEDINFO 2001, Proceedings of the 10th World Congress on Medical Informatics.
- [6] Kofránek, J., Andrlík, M., and Kripner, T. Multimedia educational simulators in pathophysiology - how to design and why to use them. Proceedings of the the 5th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation. (Editors: G. Attiya and Y. Hamam). Eurosim, Paris. Vol. 2 Education in Simulation, 22-27, 2004.
- [7] Siggaard-Andersen O and Engel, K. A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand.J.Clin.& Lab.Invest.* 1 2, 177-186. 1960.
- [8] Siggaard-Andersen O and Jorgensen K. A gasometric apparatus for direct reading determination of carbon dioxide concentration in gas mixtures. *Scand.J.Clin.& Lab.Invest.* 13, 349-350. 1961.
- [9] Siggaard-Andersen O. The blood acid-base alignment nomogram. Scales for pH, PCO₂, base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate, and plasma total-CO₂. *Scand.J.Clin.& Lab.Invest.* 15, 211-217. 1962.
- [10] Siggaard-Andersen O. The pH, log pCO₂ blood acid-base nomogram revised. *Scand.J.Clin.& Lab.Invest.* 14, 598-604. 1962.
- [11] Sirker, A. A., Rhodes, A., and Grounds, R. M. B. E. D. Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches. *Anesthesia* 57, 348-356. 2001.
- [12] Stewart P.A. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can.J.Physiol.Pharmacol.* 61, 1444-1461. 1983.
- [13] Wooten E.R. Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartmental systems with application to human blood. *J.Appl.Physiol.* 95, 2333-2344. 2003.

Jiří Kofránek
Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
U nemocnice 5, 128 53 Praha 2
tel: 777 68 68 68
e-mail: kofranek@cesnet.cz