



# Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Studierende HST, Pharmazeutische Wissenschaften  
Studierende der Medizin ETH

Polybook designed by  
Christina M. Spengler, Philipp Eichenberger

## Gastransport im Blut

### Lernziele

Sie können

- die verschiedenen Formen des O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Transportes darlegen
- die Einflussfaktoren auf die unterschiedlichen Transportarten erläutern<sup>M</sup>
- die Messtechnik der transkutanen Sauerstoffsättigung erläutern

### Information<sup>FS20</sup>

Zum Prüfungsstoff gehören:

- Der Inhalt dieses Kapitels, inkl. messtechnischer Informationen, die *im jeweils verlinkten Kapitel* des Teils *Diagnostik des Atmungssystems* beschrieben sind
- Antworten zu den Study Questions, welche der Vertiefung des Inhaltes, der Verknüpfung des Inhaltes mit weiteren Themen des 1. Studienjahres, sowie der kritischen Auseinandersetzung mit dem Populärwissen dienen. Sie sind im Kapitel *Atmungssystem - Antworten zu Study Questions* des Teils *Study Questions & Answers* zu finden

Nicht zum Prüfungsstoff gehören:

- Textteile, Abschnitte und Links in grauer Schrift. Diese Informationen sind für die speziell Interessierten gedacht, resp. zum Nachschlagen in späteren Jahren.

## Gastransport

Sowohl O<sub>2</sub> wie CO<sub>2</sub> werden vorwiegend in chemisch gebundener Form im Blut transportiert. Bevor sie gebunden werden, diffundieren beide Gase ins Plasma, in dem sie in physikalisch gelöster Form vorliegen und mittels Blutgasanalyse bestimmt werden können. Die physikalische Transportkapazität des Plasmas für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> ist jedoch gering (C: Konzentration, α: Löslichkeitskoeffizient):

$$C_{O_2} = PO_2 \cdot \alpha_{O_2} = 3 \text{ ml } O_2 \cdot l^{-1} \text{ Plasma (bei } PO_2 \text{ 95 mmHg, 0.3 Vol-\% gelöst)}$$

$$C_{CO_2} = PCO_2 \cdot \alpha_{CO_2} = 30 \text{ ml } CO_2 \cdot l^{-1} \text{ Plasma (bei } PCO_2 \text{ 40 mmHg, 3 Vol-\% gelöst)}$$

Durch den Übertritt der Gase in die chemische Bindung können jedoch immer wieder

neue Gasmoleküle gelöst werden.

## Sauerstofftransport

### Sauerstofftransport durch Hämoglobin

Bei der Aufnahme von Sauerstoff in das Lungenkapillarblut geht der Sauerstoff zunächst in physikalische Lösung. Da die Löslichkeit von Sauerstoff in wässrigen Medien sehr niedrig ist, liegen bei einem arteriellen **PO<sub>2</sub> von 95 mmHg** (12.63 kPa) nur ca. **3 ml O<sub>2</sub>·l<sup>-1</sup> Blut in physikalischer Lösung** vor. Bei einem Ruhesauerstoffverbrauch von 300 ml O<sub>2</sub> · min<sup>-1</sup> müsste daher das Gewebe mit mehr als 100 l Blut · min<sup>-1</sup> perfundiert werden! **Tatsächlich** aber liegt die gemessene O<sub>2</sub>-Konzentration des arteriellen Blutes bei ca. **200 ml·l<sup>-1</sup> Blut**.

Durch das in den **Erythrozyten (Ec)** vorhandene Sauerstofftransportprotein **Hämoglobin (Hb)**, das mit Sauerstoff eine reversible chemische Bindung eingehen kann, kommt es zu einer erheblichen Steigerung der O<sub>2</sub>-Konzentration des Blutes: **1 g Hämoglobin** bindet ca. **1.34 ml O<sub>2</sub> (Hüfner-Zahl)**.

Parameter	Normalwert		
	Männer	Frauen	Einheit
Hb-Konzentration des Blutes (Hb)	155	145	g · l <sup>-1</sup>
O <sub>2</sub> -Kapazität	9,4	8,7	mmol · l <sup>-1</sup>
	210	195	ml O <sub>2</sub> · l <sup>-1</sup>
P <sub>O<sub>2</sub></sub> bei Halbsättigung, P <sub>0,5</sub>	3,6	3,6	kPa
	27	27	mmHg

Mittlere Normalwerte von Blutparametern bei erwachsenen Männern und Frauen. Quelle: Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag.

Bei einer **Hämoglobinkonzentration von 150 g·l<sup>-1</sup> Blut** (vgl. Tabelle) können daher ~200 ml O<sub>2</sub>·l<sup>-1</sup> Blut aufgenommen werden. Zusammengefasst lässt sich also feststellen, dass 1.5 % des Sauerstoffs im arteriellen Blut in physikalischer Lösung vorliegen, 98.5 % werden an Hämoglobin gebunden transportiert. Ein wichtiger funktioneller Begriff ist die sog. **O<sub>2</sub>-Transportkapazität** (auch **O<sub>2</sub>-Bindungskapazität** genannt). Sie beschreibt die maximal an Hämoglobin gebundene Menge an Sauerstoff und lässt sich über die Hüfner-Zahl und die Hämoglobinkonzentration berechnen:

$$\text{O}_2\text{-Transportkapazität} = \text{Hüfner-Zahl} (1.34 \text{ ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}) \cdot \text{Hb} (\text{g} \cdot \text{l}^{-1} \text{ Blut})$$

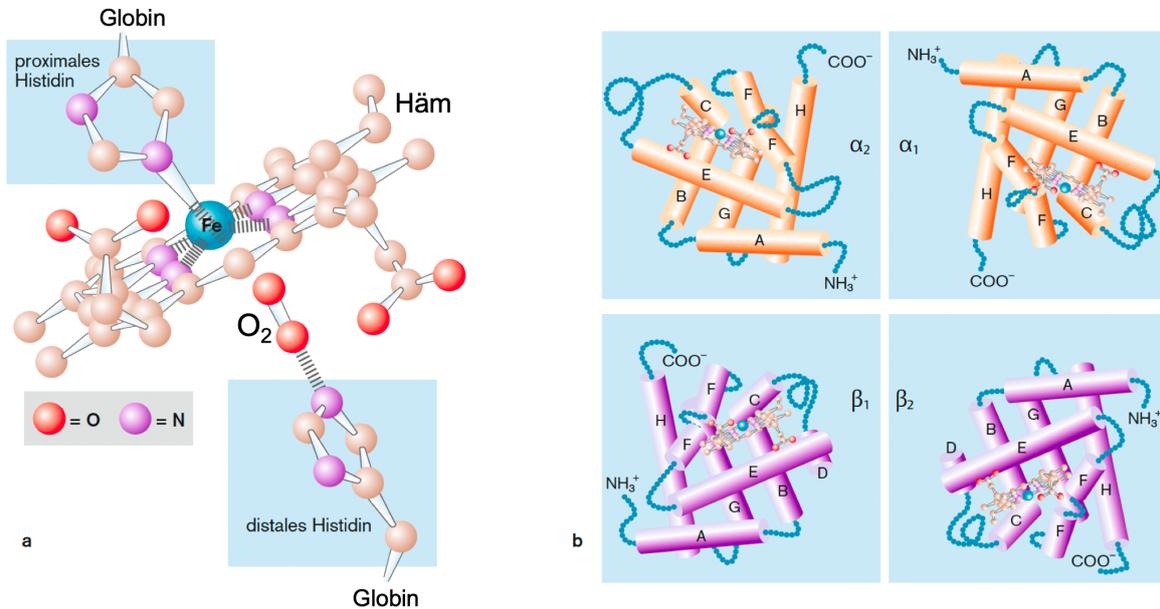
Daraus folgt, dass Änderungen der Hämoglobinkonzentration einen unmittelbaren Einfluss auf das Sauerstoffangebot an die Körpergewebe haben.

### Hämoglobinstruktur

Hämoglobin (Hb) ist ein tetrameres, aus vier Untereinheiten aufgebautes Protein (Tetramer) mit einem Molekulargewicht von ca. 64 500 g. Das adulte menschliche Hämoglobin A besteht aus zwei α- und zwei β-Proteinketten: Hb A (α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>). An jede dieser Ketten ist

als prosthetische Gruppe eine Hämgruppe - bestehend aus einem Porphyrinringsystem mit  $\text{Fe}^{2+}$  als Zentralatom - angelagert. Das Eisenatom ist über eine kovalente Bindung mit dem sog. proximalen Histidin der jeweiligen Globinkette verbunden (Abb. unten).

In wässriger Lösung würde das zweiwertige Eisenatom in Anwesenheit von Sauerstoff rasch oxidiert werden. Die Einbindung der Hämgruppe in die relativ hydrophobe Umgebung der Globinkette schützt das Eisen vor der Oxidation. Dies ist unbedingt erforderlich, denn nur an das zweiwertige Eisenatom kann Sauerstoff reversibel binden.



**Aufbau des Hämoglobins.** **a** Assoziation der Hämgruppe mit dem Globinrest. Die Hämgruppe ist über eine kovalente Bindung mit dem proximalen Histidin der Globinkette verbunden. Die reversible Anlagerung von Sauerstoff erfolgt zwischen dem zentralen Hämeisen und dem distalen Histidin. **b** Das Hämoglobintetramer besteht aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten mit überwiegend  $\alpha$ -helikaler Struktur (Helices A-H). Quelle: Pape et al. Physiologie. Thieme Verlag. (modifiziert)

## Sauerstoffbindung

Ein tetrameres Hämoglobinmolekül bindet vier Moleküle Sauerstoff oder anders ausgedrückt: 1 Mol Hämoglobin (64 500 g) kann 4 Mol Sauerstoff (89.6 l  $\text{O}_2$ ) binden. Daraus ergibt sich für die Hüfner-Zahl der theoretische Maximalwert von  $1.39 \text{ ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}$ ; tatsächlich wird aber mit einem Wert von  $1.34 \text{ ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}$  gerechnet, da nicht alles Hämoglobin für die Sauerstoffbindung zur Verfügung steht. Bei einem arteriellen  $\text{PO}_2$  von  $\sim 95 \text{ mmHg}$  (12.63 kPa) können nur ca. 97 % des Hämoglobins mit Sauerstoff beladen werden, weil sich immer Spuren von Methämoglobin (s.u.) und CO-Hämoglobin finden.

Da die Anlagerung von Sauerstoff an das Hämeisen ohne Änderung der Wertigkeit des Eisenatoms erfolgt, wird sie als Oxygenation, die Abgabe von Sauerstoff als Deoxygenation bezeichnet. Ist kein Sauerstoff an Hämoglobin gebunden spricht man daher von **Deoxyhemoglobin**, bei vollständiger Beladung aller Hämgruppen von **Oxyhämoglobin**.

Durch Oxidation des Hämeisens zu  $\text{Fe}^{3+}$  geht die  $\text{O}_2$  Bindungsfähigkeit verloren, es entsteht **Methämoglobin**. Die im Erythrozyten vorhandenen Methämoglobinreduktasen sorgen dafür, dass das spontan durch Autoxidation entstehende Methämoglobin (pro Tag ca. 1 %) kontinuierlich zu Hämoglobin reduziert wird.

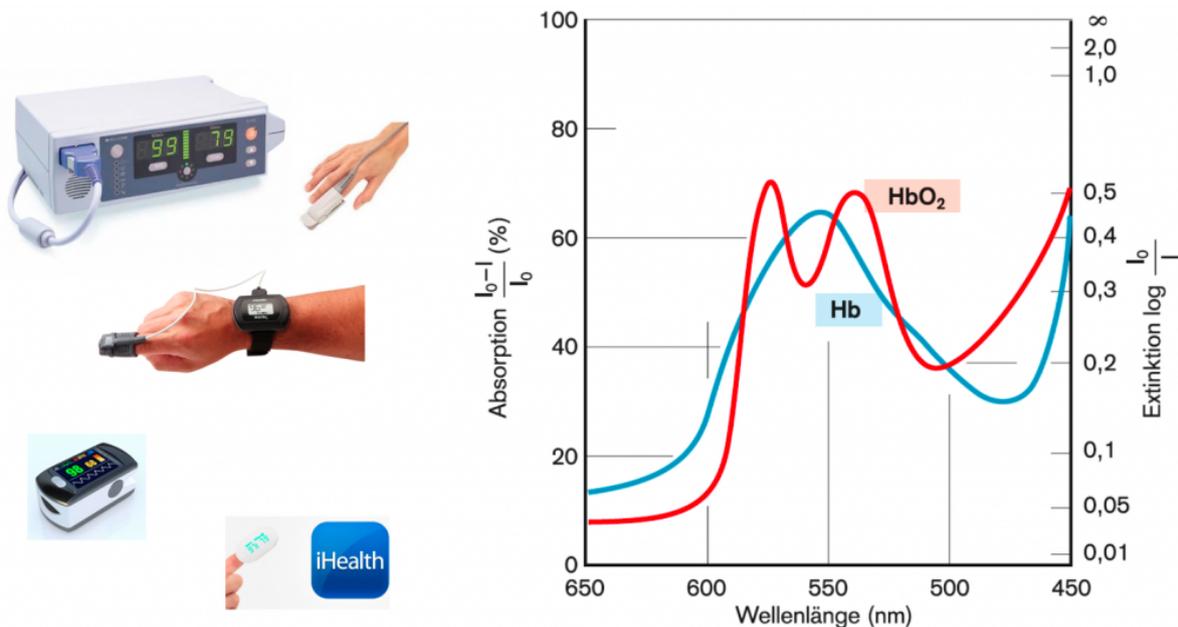
Die **Färbung des Blutes** wird durch die Lichtabsorption der Hämgruppe hervorgerufen. Das Porphyrinringsystem enthält zahlreiche konjugierte Doppelbindungen und die Resonanz des Systems und damit die Lichtabsorption wird durch die an das Hämeisen gebun-

denen Liganden verändert, so weisen Deoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin deutlich unterscheidbare Spektren und entsprechend andere Färbung auf (Oxyhämoglobin **hellrot**, Deoxyhämoglobin **dunkelrot** mit starkem Blauanteil). Methämoglobin erscheint **rostbraun**.

Die maximale O<sub>2</sub>-Konzentration im Blut wird erreicht, wenn das gesamte Hb mit O<sub>2</sub> beladen (oxygeniert) ist. Die **Hämoglobin-Sättigung (S)** gibt den Anteil oxygenierten Hämoglobins [Hb<sub>ox</sub>] am Gesamt-Hb, also dem oxygenierten [Hb<sub>ox</sub>] + desoxygenierten [Hb<sub>desox</sub>] an, wobei der Anteil des bindungsinaktiven Hb nicht berücksichtigt wird:

$$S [\%] = \frac{[\text{Hb}_{\text{ox}}]}{[\text{Hb}_{\text{ox}}] + [\text{Hb}_{\text{desox}}]}$$

Die Hämoglobinsättigung kann mittels Pulsoximetrie gemessen werden (SpO<sub>2</sub>). Das Messverfahren macht sich zunutze, dass Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterschiedliche spektrale Absorptionseigenschaften aufweisen.



Pulsoxymeter und Absorptionsspektren des oxygenierten Hämoglobins (HbO<sub>2</sub>) und des deoxygenierten Hämoglobins. Auf der Abszisse ist die Wellenlänge aufgetragen. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag. (modifiziert)

Wird parallel die **Gewebsabsorption von zwei typischen Wellenlängen** gemessen, kann daraus der Anteil an Oxy- und Deoxyhämoglobin bzw. die momentane Sauerstoffsättigung berechnet werden. Dabei setzt sich die Gewebsabsorption aus einem konstanten Anteil, und einem durchblutungsbedingten Anteil zusammen. Erfolgt gleichzeitig mit der Absorptionsmessung eine plethysmografische Erfassung der **arteriellen Pulsation**, so ist eine Zuordnung der beobachteten Extinktionswerte zur arteriellen Durchblutung möglich (Kapillaren und Venen weisen keine Pulsation auf und werden bei der Messung daher nicht erfasst) und dadurch die Berechnung der arteriellen Sauerstoffsättigung.

### Sauerstoffbindungsverhalten von Hämoglobin

Strukturelle Untersuchungen haben die Raumstruktur von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin des humanen HbA aufgeklärt und aufgrund dieser Strukturen sind Modelle entwickelt worden die das Sauerstoffbindungsverhalten des Hämoglobins erklären.

Sowohl die α-Ketten (je 141 AS) wie auch die β-Ketten (je 146 AS) bestehen zum grossen

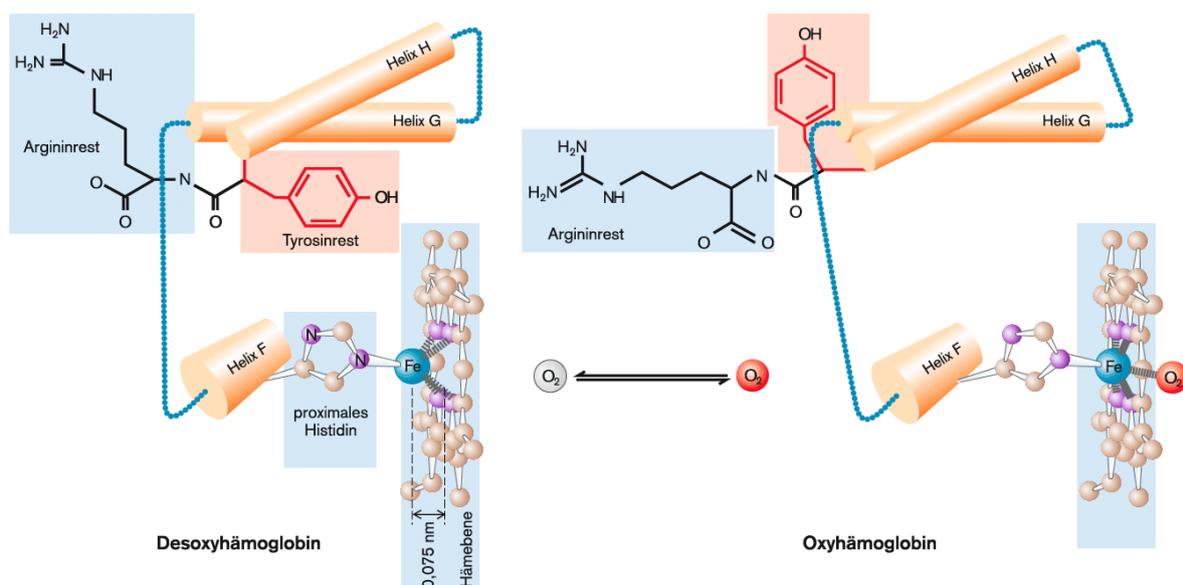
Teil (ca. 75 %) aus  $\alpha$ -helicalen Abschnitten. Die **Untereinheiten des Hämoglobins** sind über eine Vielzahl von Zwischenkettenkontakten (Wasserstoffbrücken, hydrophobe Wechselwirkungen, elektrostatische Bindungen) miteinander **verbunden**. Durch diese Bindungen werden letztendlich die Tertiärstruktur der einzelnen Ketten und die Quartärstruktur des Tetramers bestimmt.

**Deoxyhämoglobin** weist im Vergleich zum Oxyhämoglobin zusätzliche elektrostatische **Bindungen** auf („Salzbrücken“), die wesentlich durch die positiv geladenen C-terminalen Aminosäurereste der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten aufgebaut werden. Diese Bindungen sorgen für eine zusätzliche Verknüpfung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten und es ergibt sich eine relativ **starre** sog. **T-Form** (T für tense). Die Hämgruppen besitzen in dieser Konfiguration eine sehr **niedrige Sauerstoffaffinität**.

**Oxyhämoglobin**, dem die Salzbrücken fehlen, liegt in einer **weniger starren R-Konformation** (R für relaxed) vor, und in dieser Konformation besitzen die Hämgruppen eine sehr **hohe Sauerstoffaffinität**.

Da die Zwischenkettenkontakte nicht kovalent sind, kann es ohne grossen Energieaufwand zur Änderung der Raumstruktur kommen. So können die zunächst lokal auftretenden **Strukturänderungen**, die bei Bindung des Sauerstoffs an das Hämeisen entstehen, weitgehende Änderungen der Tertiär- und Quartärstruktur und damit **Änderungen der Substrataffinität** für Sauerstoff induzieren (s. u.).

In Deoxyhämoglobin liegt das Hämeisen nicht in der Ebene des Porphyringsystems, bei **Bindung von Sauerstoff** kommt es zur Lageveränderung, das Eisenatom liegt nun in der Ebene des Porphyrinrings und der zuvor durchgebogene Porphyrinring wird plan (siehe Abb. unten). Durch die Verknüpfung des Eisens mit dem proximalen Histidin wird die lokale Konformationsänderung auf die jeweilige Kette übertragen, die dadurch ausgelöste **Bewegung** der helicalen Abschnitte F und G führt letztlich zur Sprengung der durch die C-terminalen Abschnitte gebildeten Salzbrücken und so zum **Übergang von der T-Struktur in die R-Struktur**. Damit verbunden ist eine sprunghafte **Zunahme der Sauerstoffaffinität** des Hämoglobintetramers.



Die Sauerstoffbindung ändert die Konformation des Hämoglobins. Die Abbildung zeigt die Position der Hämgruppe relativ zu den umgebenden C-terminalen Abschnitten (Helix F, G und H) für die  $\alpha$ -Kette von Oxy-Hb und Deoxy-Hb. Die Anlagerung von Sauerstoff führt zur Verschiebung des Eisenatoms in die Hämebene. Über das kovalent gebundene proximale Histidin kommt es in Folge zu Verlagerungen der Helices F und G mit Repositionierung des präterminalen Tyrosinrestes und des terminalen Argininrestes. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

## Angeborene Störungen der Hämoglobinfunktion

**Angeborene Störungen** der Hämoglobinfunktion sind **relativ häufig**. Hierunter fallen Punktmutationen, die eine Änderung der Sauerstoffaffinität oder des Lösungsverhaltens, z.B. beim Sichelzellohämoglobin (HbS), verursachen wie auch Störungen der Globin-Kettensynthese (Thalassämien).

### Punktmutationen

Bei der **Sichelzellanämie** führt eine Punktmutation - und zwar eine (Glu→Val)-Substitution in der Hämoglobin- $\beta$ -Kette an Position  $\beta 6$  - dazu, dass ein verändertes Hb, nämlich **HbS**, entsteht. Bei Deoxygenation von HbS beobachtet man intrazellulär grosse Hämoglobinaggregate, die zu einer erheblichen **Zunahme der Viskosität** des Zytoplasmas führen und dementsprechend zu **Verformungen des Erythrozyten**. Bei homozygoten Merkmalsträgern kommt es zur **Hämolyse** mit schwerer Anämie und zur Bildung von **Mikrothromben/Thrombosen** mit entsprechend schweren Krankheitsbildern.

Bei **Punktmutationen**, die zu einer deutlichen **Erhöhung der Sauerstoffaffinität** führen, wird kompensatorisch eine **Zunahme des Hämatokrits** beobachtet.

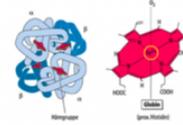
### Thalassämien

Sie sind im Mittelmeerraum relativ häufig. Bei den leichter verlaufenden  **$\beta$ -Thalassämien** ist die Synthese der  $\beta$ -Ketten gestört. Während der intrauterinen Entwicklung ergeben sich zunächst keine Störungen (da HbF aus  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Ketten besteht). **Nach der Geburt**, wenn HbF eigentlich durch HbA abgelöst werden soll, entsteht in den Erythrozyten ein Überschuss an  $\alpha$ -Ketten. Dies führt zur Bildung von intraerythrozytären Proteinaggregaten, die eine **hämolytische Anämie** hervorrufen (Anämie aufgrund der Zerstörung von Erythrozyten). Sie ist jedoch bei Heterozygoten nur leicht ausgeprägt.

Da die  $\alpha$ -Kettensynthese von zwei Genpaaren (4 Genloci) gesteuert wird, hängt der Schweregrad der  **$\alpha$ -Thalassämie** davon ab, wie viele Genloci betroffen sind. **Heterozygote** Merkmalsträger mit nur **einem oder zwei defekten Genloci** weisen keine Symptome auf, bzw. entwickeln nur eine leichte oder moderate **mikrozytäre Anämie**. Bei stärkeren Defekten treten Homotetramere (z. B.  $\beta 4 = \text{HbH}$ ) auf, die aus den überschüssigen  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Ketten gebildet werden. Da diese Homotetramere eine extrem hohe Sauerstoffaffinität aufweisen, sind sie für den physiologischen  $\text{O}_2$ -Transport nicht geeignet. Sind alle **4 Genloci defekt**, kommt es daher zum **intrauterinen Tod**, da kein funktionsfähiges fetales Hämoglobin gebildet werden kann.

# Hämoglobinmoleküle

## Spezialfälle



<b>Erwachsene:</b>	HbA	$\alpha_2, \beta_2$	
	HbA <sub>0</sub> HbA <sub>1C</sub>	glykiertes Hb <sub>A</sub> (mit Glukose-Anlagerung) -> Diabetes mellitus - Diagnostik	
	HbS	Valin anstelle von Glutamat an Pos. 6 der $\beta$ -Kette autosomal rezessiv -> Sichelzellanämie (hämolytische Anämie) bei Homozygoten -> Sichelzellkrise zB bei Hypoxie (auch im Flieger), Infektion	
	<b>Neugeborene:</b>	HbA	20% (mit 8-12 Monaten sind 98% $\alpha_2, \beta_2$ ;) HbF

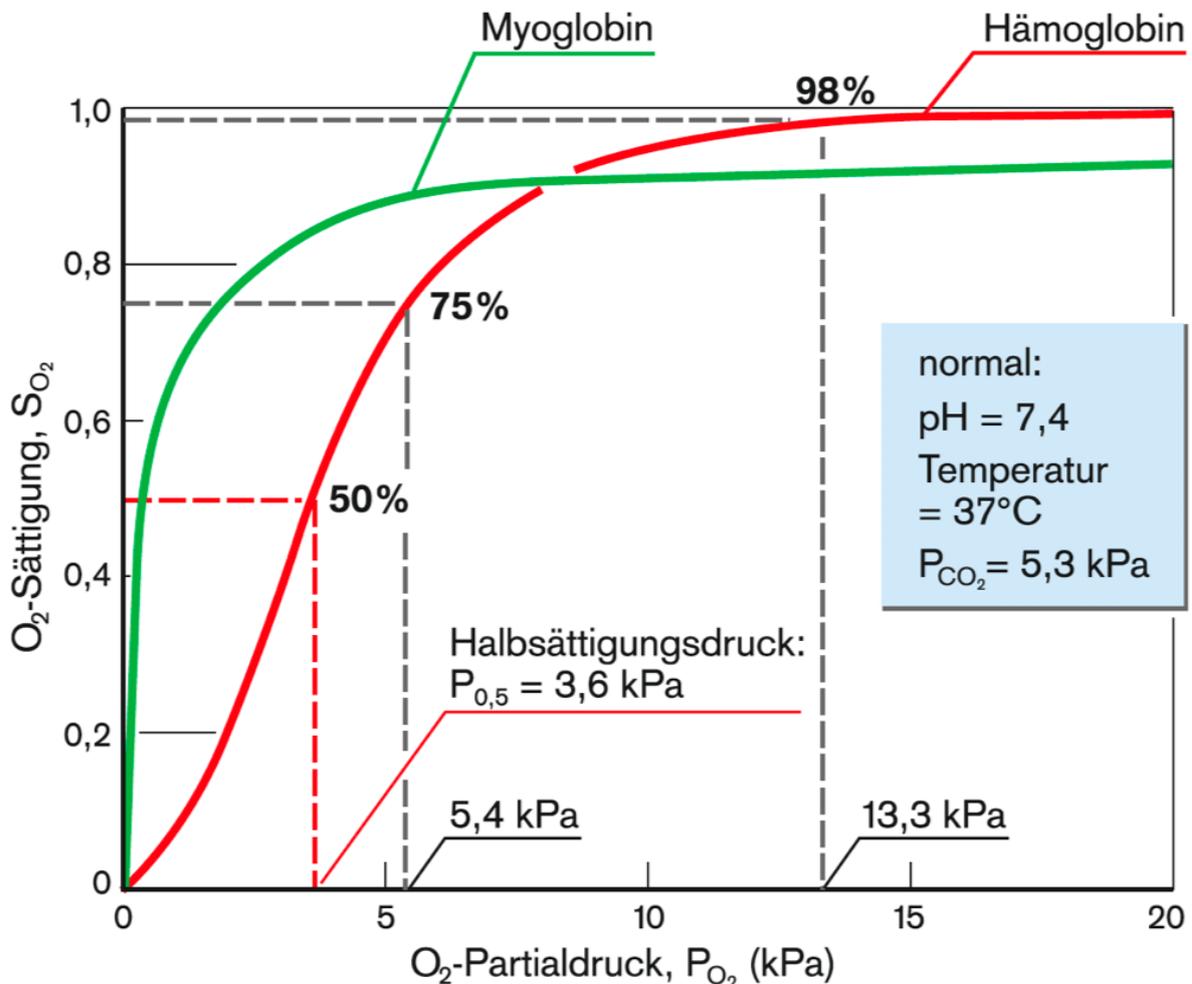
*Spezialfälle von Hb-Molekülen*

### Sauerstoffbindungskurve

### Hämoglobin

Bindung eines O<sub>2</sub>-Moleküls an die Hämgruppe führt zu einer Affinitätszunahme und damit zu einer erleichterten Bindung der folgenden O<sub>2</sub> Moleküle an die benachbarten Hämgruppen. Umgekehrt entsteht bei Abgabe von O<sub>2</sub> eine Affinitätsminderung der benachbarten Hämgruppen und damit eine Erleichterung der O<sub>2</sub> Abgabe. Diese Form der Wechselwirkung zwischen den benachbarten Untereinheiten wird als **positive Kooperativität** bezeichnet.

Was sich zunächst recht theoretisch anhört, hat besondere praktische Bedeutung: Setzt man Vollblut mit steigenden O<sub>2</sub> Partialdrucken ins Gleichgewicht, dann wird entsprechend der Bindungsaffinität das Hämoglobin sukzessiv mit Sauerstoff beladen: Es entsteht die sigmoid verlaufende Hämoglobin-Sauerstoffbindungskurve.



Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und Myoglobins. Die  $O_2$ -Bindungskurve für **Hämoglobin** verläuft **sigmoid** und der Halbsättigungsdruck beträgt 3.6 kPa (27 mmHg) bei pH 7.4, 37 °C und einem  $P_{CO_2}$  von 5.3 kPa (40 mmHg). Die Sauerstoffbindungskurve des monomeren **Myoglobins** ist **hyperbol**. Hämoglobin ist bei einem  $PO_2$  von 13.3 kPa (100mmHg) im arteriellen Blut schon zu 98 % gesättigt. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme Verlag.

Wie aus der **S-Form der  $O_2$ -Bindungskurve (Dissoziationskurve)** deutlich zu sehen ist, nimmt initial die  $O_2$ -Sättigung nur langsam zu, um dann sprunghaft anzusteigen, so dass im mittleren Teil der Bindungskurve geringe Änderungen des  $O_2$ -Drucks zu einer erheblichen Zunahme der  $O_2$ -Sättigung führen. Bei einem Sauerstoffpartialdruck von ca. **60 mmHg** (7.98 kPa) ist das Hämoglobin schon zu **90% gesättigt** gegenüber 98 % beim physiologischen arteriellen  $PO_2$  von 100 mmHg (13.3 kPa). Üblicherweise liegt im arteriellem Blut die  $O_2$ -Sättigung bei 94-98 %, in venösem Blut bei etwa 75 %. Die hohe venöse  $O_2$ -Sättigung dient als Reserve für körperliche Arbeit oder pathologische Zustände, um so lange wie möglich eine adäquate Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten.

Da also bei einem Absinken des arteriellen Sauerstoffdrucks auf ca. 60-65mmHg (~8 kPa) die  $O_2$ -Sättigung den Wert von 90 % nicht unterschreitet, gibt es einen gewissen **Sicherheitsbereich** für die Sauerstoffabnahme des Blutes: Ein mässiger Abfall des inspiratorischen bzw. alveolären  $PO_2$ , wie er etwa bei einem Höhengaufenthalt auf 1500 m auftritt, führt zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der  $O_2$ -Beladung und damit des  $O_2$ -Angebots (eine Abnahme der arteriellen Sättigung um 7 % entspricht einem Verlust an  $O_2$  von ~14 ml·l<sup>-1</sup> Blut).

Die **grosse Steilheit** der Bindungskurve im mittleren Bereich ist auch von **Vorteil für**

**die Abgabe von Sauerstoff** im Gewebe: Da sie mit relativ geringen Änderungen des Sauerstoffdrucks verbunden ist, bestehen auch bei stärkerer Ent sättigung noch ausreichend hohe Diffusionsgradienten für den Transport von Sauerstoff aus dem Blut in das Gewebe. Bei einem  $PO_2$  von **20 mmHg** ist das Blut bereits zu ca. **65% entsättigt**. Eine solch starke Ent sättigung des Blutes wird z.B. in den Koronargefäßen beobachtet. Da die charakteristisch sigmoide Form der Sauerstoffbindungskurve Ausdruck der positiven Kooperativität ist, wird sie nur im intakten tetrameren Hämoglobin beobachtet. Werden zum Beispiel die C-terminalen Aminosäuren entfernt (die für die Salzbrücken verantwortlich sind) dann erlischt die Kooperativität.

Als Mass für die Sauerstoffaffinität wird der sog. **Sauerstoffhalbsättigungsdruck ( $P_{50}$ )** verwendet, bei diesem  $PO_2$  ist das Hämoglobin zu 50 % mit Sauerstoff beladen. Dieser Wert liegt unter physiologischen Bedingungen (37 °C, pH 7.4, 40 mmHg  $PCO_2$  [5.32 kPa]) bei ca. 27 mmHg (3.59 kPa). Eine **Abnahme des  $P_{50}$**  bedeutet eine **Zunahme der Sauerstoffaffinität**, die Lage der Bindungskurve ändert sich entsprechend, man findet eine **Linksverschiebung**. Bei einer **Erhöhung des  $P_{50}$**  nimmt die Sauerstoffaffinität ab, die Bindungskurve erfährt eine **Rechtsverschiebung**.

Form und Lage der Sauerstoffbindungskurve reflektieren also die Kooperativität der Sauerstoffbindung und die Sauerstoff-Affinität.

Die **Bindungsfähigkeit des Hb für  $O_2$**  kann allerdings **aufgehoben** werden durch Kohlenmonoxid (**CO**) oder durch Oxidation (Bildung von **Met-Hb**). CO bindet etwa 300-mal stärker an Hb als  $O_2$ . Ausserdem wird durch CO die  $O_2$ -Bindungskurve nach links verschoben und damit auch die  $O_2$ -Abgabe ans Gewebe beeinträchtigt. Im Met-Hb ist  $Fe^{2+}$  zu  $Fe^{3+}$  oxidiert und kann kein  $O_2$  mehr binden.

## Myoglobin

Ein nicht kooperatives Sauerstofftransport/Bindungsprotein ist das besonders im Skelettmuskel und Herzmuskel vorkommende Myoglobin. Es ist ein **monomeres Hämprotein** (153 Aminosäuren, 17.8 kDa), das in seiner räumlichen Grundstruktur grosse Ähnlichkeit mit den Hämoglobinketten aufweist. Da es nur als Monomer vorliegt, besitzt es **keine Kooperativität** und demzufolge verläuft die Sauerstoffbindungskurve hyperbol (vgl. Abb. oben). Die Sauerstoffaffinität ist sehr hoch ( $P_{50} < 5$  mmHg [0.66 kPa]). Myoglobin ist im Wesentlichen ein intrazellulärer  $O_2$ -Speicher, der z.B. im Herzmuskel die  $O_2$ -Versorgung während der Kammersystole stabilisiert.

## Regulation der Sauerstoff-Affinität des Hämoglobins

Vier Faktoren bestimmen die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit die Lage der Sauerstoffbindungskurve unter physiologischen Bedingungen:

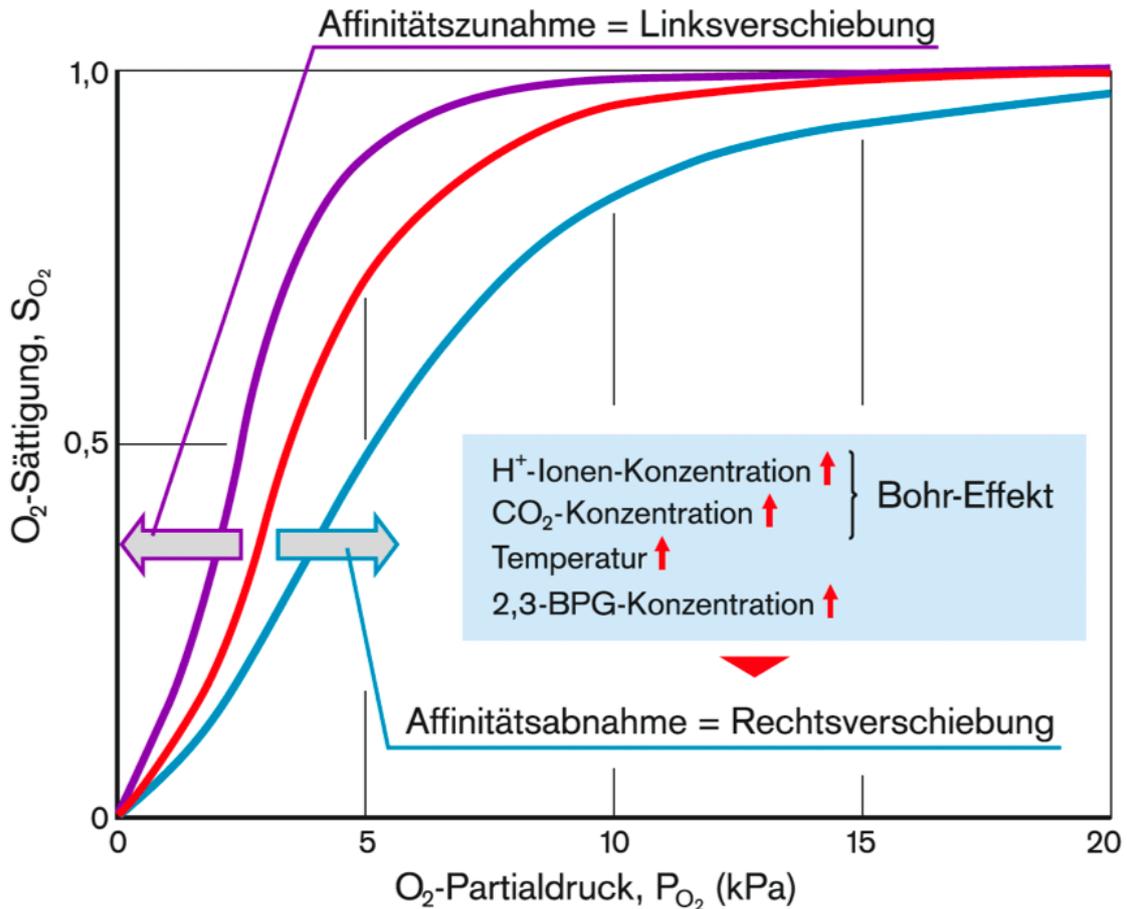
- der erythrozytäre Metabolit 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3BPG)
- der pH-Wert
- der  $PCO_2$
- die Temperatur

Veränderungen dieser Variablen führen zu einer Affinitätsänderung und somit zu einer Rechts- oder Linksverschiebung der Kurve. Die Änderung der  $O_2$ -Affinität durch pH und  $PCO_2$  (Bohr-Effekt) beruht auf den Puffereigenschaften des Hb.

- **Rechtsverschiebung:** Hb bindet bei gleichem  $PO_2$  weniger  $O_2$  bzw. gibt  $O_2$

leichter aus der Bindung frei (verminderte Affinität des Hb zu O<sub>2</sub>)

- **Linksverschiebung:** Bei gleichem PO<sub>2</sub> wird mehr O<sub>2</sub> an Hb gebunden (erhöhte Affinität des Hb zu O<sub>2</sub>)



Einfluss von 2,3-BPG, CO<sub>2</sub>, pH und Temperatur auf die Sauerstoffaffinität und die Lage der Sauerstoffbindungskurve. Eine Abnahme der O<sub>2</sub>-Affinität, die durch steigenden PCO<sub>2</sub>, Temperaturerhöhung, sowie Zunahme der 2,3-BPG- bzw. Protonenkonzentration erfolgt, führt zu einer Rechtsverschiebung. Entsprechend führt eine Abnahme der 2,3-BPG-Konzentration (des PCO<sub>2</sub>, der Temperatur und Protonenkonzentration) zu einer Linksverschiebung und damit Zunahme der Sauerstoffaffinität. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

### 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3BPG)

Der erythrozytäre Metabolit 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3BPG) ist mit Abstand der wirkungsvollste Regulator der Sauerstoffaffinität: Würde unter sonst gleichbleibenden Bedingungen nur 2,3BPG entfernt, so würde sich der P<sub>50</sub> auf ca. 13-14 mmHg reduzieren. Veränderungen der 2,3BPG-Konzentration führen also automatisch zu Änderungen der Sauerstoffaffinität.

Das organische Anion 2,3BPG liegt im Erythrozyten in einer Konzentration von ca. 5 mmol·l<sup>-1</sup> vor (d.h. in gleich hoher Konzentration wie das Hämoglobin) und bindet bevorzugt an Deoxyhämoglobin (im stöchiometrischen Verhältnis 1:1). Die Bindung des mit negativen Ladungen versehenen 2,3BPG erfolgt elektrostatisch an positiv geladene Bindungsstellen der Hämoglobin-β-Ketten, die in Deoxyhämoglobin über eine Öffnung am N-terminalen Ende zugänglich werden. Beim Übergang vom T- in den R-Zustand, d. h. bei Bindung von Sauerstoff, verkleinert sich dieser Hohlraum und 2,3BPG kann nicht gebunden werden. Durch die **Stabilisierung des Deoxyzustands durch 2,3BPG** nimmt die O<sub>2</sub>-Affinität des Hämoglobins ab (Abb. oben).

2,3BPG ist ein Metabolit der Glykolyse. Entscheidend für seine intraerythrozytäre

Konzentration ist daher die **Glykolyserate**: Alle Bedingungen, die den glykolytischen Durchsatz erhöhen, steigern die 2,3BPG-Konzentration. Da das Schlüsselenzym der Glykolyse, die Phosphofruktokinase, seine maximale Aktivität bei alkalischem pH erreicht, führt eine **Zunahme** des intraerythrozytären **pH** (z.B. bei respiratorischer Alkalose) generell zu einer **Erhöhung der 2,3BPG-Konzentration**.

Eine Abnahme der 2,3BPG-Konzentration tritt unter anderem während der **Lagerung von Blutkonserven** in saurem ACD-(acid-citrate-dextrose-)Medium auf, sodass der  $P_{50}$  der Blutkonserve nach längerer Lagerung deutlich erniedrigt ist. Nach Transfusion kommt es innerhalb eines Tages zur Normalisierung der 2,3BPG-Konzentration und damit auch der Sauerstoffaffinität.

Auch der **Oxygenationsgrad des Hämoglobins** nimmt Einfluss auf die Glykolyserate: In oxygenierten Erythrozyten ist die Glykolyserate tiefer als in deoxygenierten Erythrozyten, da verschiedene glykolytische Enzyme, darunter die Phosphofruktokinase, an die zytoplasmatische Domäne des Anionentransporters Bande-3-Protein gebunden werden.

Deoxyhämoglobin kann allerdings auch zur Erhöhung der Glykolyserate und 2,3BPG-Synthese beitragen, da es ebenfalls an Bande-3 assoziieren kann, wobei es zur Freisetzung und damit Aktivitätszunahme speziell der Phosphofruktokinase kommt.

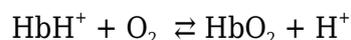
Alle Ursachen, die zu einem **erhöhten Anteil an Deoxy-Hb** führen (Anämie/Hypoxie etc.) bewirken somit eine **Zunahme der 2,3BPG-Synthese** und damit verbunden eine **Rechtsverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve.

pH-Wert (Bohr-Effekt)

Wie bereits erläutert, sind elektrostatische Bindungen wichtig für die Stabilität des Deoxyzustands von HbA. Die daran beteiligten  $\alpha$ -Aminogruppen und Imidazolreste haben teilweise pK-Werte, die im physiologischen pH-Bereich liegen. **Zunahme der Protonenkonzentration stabilisiert** daher die positive Ladung dieser Gruppen und damit die **Salzbrücken**. Bei Oxygenation werden diese Salzbrücken gesprengt und es kommt zu einer Freisetzung von Protonen, da der pK einiger beteiligter Gruppen sinkt. In der Summe führt also eine **pH-Erniedrigung** zu einer **Stabilisierung des Deoxyzustandes** und damit einer **Abnahme der Sauerstoffaffinität**. Die pH-Abhängigkeit des Sauerstoffbindungsverhaltens wird nach dem Entdecker Christian Bohr als Bohr-Effekt bezeichnet.

Da es unter Ruhebedingungen nur zu geringen pH-Veränderungen während der Passage des Blutes durch das Gewebe kommt (im gemischt-venösen Blut liegt der pH unter Ruhebedingungen bei ca 7,37), hat der Bohr-Effekt hier nur eine geringe Bedeutung. Intensive körperliche Belastung oberhalb der Dauerleistungsgrenze erzeugt jedoch eine **metabolische Azidose**. Unter diesen Bedingungen führt der Bohr-Effekt zu einer deutlichen **Verbesserung der Sauerstoffabgabe** im arbeitenden Muskel.

Durch den **Bohr-Effekt** ändert sich jedoch nicht nur die Sauerstoffaffinität sondern es kommt auch zu **Veränderungen der Pufferkapazität** des Hämoglobins. Bei Deoxygenation erfolgt eine Aufnahme von Protonen, infolgedessen ist die Pufferkapazität von Deoxyhämoglobin grösser als die des Oxyhämoglobins.



Quantitativ kommt es durch den Bohr-Effekt unter physiologischen Bedingungen zur Bindung/Freisetzung von ca. 0.3-0.4 Mol  $\text{H}^+$  pro Mol Sauerstoff. Dieser Effekt ist von erheblicher **Bedeutung für den  $\text{CO}_2$ -Transport**.

## PCO<sub>2</sub>

Der Einfluss von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) auf die Sauerstoffaffinität hat zwei Komponenten, zum einen wirkt der durch **Anstieg des PCO<sub>2</sub>** induzierte **Abfall des pH (Bohr-Effekt)** eine **Reduktion der Sauerstoffaffinität**, zum zweiten wird **CO<sub>2</sub> direkt** an die freien α-Aminogruppen der N-terminalen Aminosäuren des Hämoglobins **als sog. Carbamat gebunden**. Diese Bindung erfolgt primär an Deoxyhemoglobin und **bewirkt daher eine zusätzliche Abnahme der Sauerstoffaffinität**. Da jedoch bei Anwesenheit von 2,3BPG die Carbamatbindung reduziert wird, spielt die Carbamatbildung für die Steuerung der O<sub>2</sub>-Affinität nur eine relativ geringe Rolle.

## Temperatur

Die **Sauerstoffaffinität nimmt mit steigender Temperatur ab**. Da bei schwerer körperlicher Arbeit die Temperatur im arbeitenden Muskel auf über 40 °C ansteigen kann, begünstigt dieser Effekt die Sauerstoffabgabe. Da gleichzeitig der pH sinkt, kann es im arbeitenden Muskel zu einer fast maximalen Entsättigung des Blutes kommen (d. h. zu einer Ausschöpfung des O<sub>2</sub>-Angebots von ca. 85 %).

## Störungen des Sauerstofftransports

Störungen des O<sub>2</sub>-Transports zu den O<sub>2</sub>-verbrauchenden Geweben können zu einer **Gewebshypoxie** führen. Eine kritische Minderversorgung der Gewebe tritt ein, wenn der PO<sub>2</sub> in den Mitochondrien Werte von 0.1-1 mmHg (13-133 Pa) unterschreitet. Transportstörungen können alle Transportschritte betreffen. Man unterteilt den Sauerstoffmangel (Hypoxie) folgendermassen:

- **hypoxämische Hypoxie:** verminderter arterieller PO<sub>2</sub>.  
*Ursachen:* z.B. Ventilationsstörungen, alveoläre Diffusionsstörungen, verminderter atmosphärischer PO<sub>2</sub>, neuronale Störungen der Atmung; avDO<sub>2</sub> (arterio-venöse O<sub>2</sub>-Differenz) normal.
- **diffusionsbedingte Hypoxie:** zu grosse Diffusionswege.  
*Ursachen:* Gewebzunahme (Hypertrophie, z.B. am Herzen), verminderte Kapillarisation (z. B. Kapillarverschluss).
- **anämische Hypoxie:** verminderte O<sub>2</sub>-Transportkapazität.  
*Ursachen:* Mangel an bindungsfähigem Hb (z.B. Mangel oder Fehlbildungen von Hb, bindungsinktives Hb), resp. an Erythrocyten; avDO<sub>2</sub> normal.
- **ischämische Hypoxie:** verminderte Durchblutung.  
*Ursachen:* Gefässveränderungen (z.B. Atherosklerose), reduziertes Herzminutenvolumen (z. B. Herzinsuffizienz); avDO<sub>2</sub> erhöht.

### in brief

- Die **O<sub>2</sub>-Transportkapazität** des arteriellen Blutes (bei PO<sub>2</sub> 95 mmHg) beträgt im Normalfall ca. 200 ml O<sub>2</sub>•l<sup>-1</sup> Blut, wobei O<sub>2</sub> v.a. an Hämoglobin gebunden ist (1.34 ml O<sub>2</sub> • g<sup>-1</sup> Hb; ca. 150 g•l<sup>-1</sup> Plasma), da die O<sub>2</sub>-Löslichkeit gering ist (3 ml O<sub>2</sub> • l<sup>-1</sup> Plasma).
- Ein **Hämoglobin-Tetramer** (HbA: α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>) kann total 4 O<sub>2</sub> binden (**1 O<sub>2</sub> pro Fe<sup>2+</sup>** im Häm), wobei eine O<sub>2</sub>-Bindung zu einer Konformationsänderung führt, was die Sauerstoffaffinität für die weiteren O<sub>2</sub> erhöht (positive Kooperativität);

**Deoxyhämoglobin:** niedrige Affinität, T-Struktur, hellrot. **Oxyhämoglobin:** hohe Affinität, R-Struktur, dunkelrot) und zur typischen, S-förmigen O<sub>2</sub>-Bindungskurve (O<sub>2</sub>-Sättigung, SO<sub>2</sub>, in Abhängigkeit des PO<sub>2</sub>) führt. Das **Myoglobin-Monomer** hat keine Kooperativität und eine hohe O<sub>2</sub>-Affinität (O<sub>2</sub>-Speicher).

- Die **Bindungsfähigkeit** von Hb für O<sub>2</sub> wird aufgehoben bei Bildung von **Methämoglobin (Met-Hb:** Hämoglobin mit oxidiertem Eisen, Fe<sup>3+</sup>; entsteht u.a. spontan) und bei Bindung von **Kohlenmonoxid (CO-Hb**, da CO 300-mal besser bindet als O<sub>2</sub>).
- **Angeborene Störungen** der Hämoglobinfunktion (Sichelzellanämie, Thalassämie) können zu Viskositätsänderungen, Thromben und/oder Hämolyse führen.
- Die **O<sub>2</sub>-Bindungskurve** wird **nach rechts verschoben** durch Anstieg von 2,3BPG, H<sup>+</sup>, PCO<sub>2</sub> und Temperatur (reduzierte O<sub>2</sub>-Affinität: schlechtere O<sub>2</sub>-Aufnahme, bessere O<sub>2</sub>-Abgabe, P<sub>50</sub> erhöht), und **nach links verschoben** durch Abfall von 2,3BPG, H<sup>+</sup>, PCO<sub>2</sub> und Temperatur (erhöhte O<sub>2</sub>-Affinität, P<sub>50</sub> erniedrigt).
- Ein Mass für die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin ist der **Sauerstoffhalbsättigungsdruck** (P<sub>50</sub>).
- **Bohr-Effekt:** pH-Erniedrigung (H<sup>+</sup>-Erhöhung) oder PCO<sub>2</sub>-Erhöhung reduzieren die Sauerstoffaffinität von Hb und verändern die Pufferkapazität (Deoxyhämoglobin hat eine grössere Pufferkapazität).
- **CO<sub>2</sub>-Bindung an Hb** als Carbamat reduziert die Sauerstoffaffinität ebenfalls in geringem Masse.
- **Pathophysiologisch** unterscheidet man **hypoxämische** Hypoxie (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> reduziert), **diffusionsbedingte** Hypoxie (erhöhte Diffusionsstrecken), **anämische** Hypoxie (O<sub>2</sub>-Transportkapazität reduziert) und **ischämische** Hypoxie (Durchblutung reduziert), welche zu Gewebhypoxie führen können.
- **Diagnostisch** wird die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter (SpO<sub>2</sub>) oder Blutgasanalyse (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>), PO<sub>2</sub> im arteriellen Blut mittels Blutgasanalyse (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) bestimmt.

## Kohlendioxidtransport im Blut

### Transportformen des Kohlendioxids

Im aeroben Stoffwechsel wird kontinuierlich CO<sub>2</sub> produziert, welches aus dem Gewebe zur Lunge transportiert wird, um dort an die Umgebung abgeben zu werden. So fallen bei einem Ruhesauerstoffverbrauch von ca. 300 ml • min<sup>-1</sup> und einem durchschnittlichen RQ (dem zellulären respiratorischen Quotienten) von ca. 0.83 insgesamt ca. 240 ml CO<sub>2</sub> pro Minute im menschlichen Körper an. Das durch das Gewebe strömende Blut nimmt bei einem Herzminutenvolumen (Q) von 6 l • min<sup>-1</sup> 1.9 mMol • l<sup>-1</sup> (~42 ml • l<sup>-1</sup> Blut) an im Gewebe entstandenem CO<sub>2</sub> auf.

Grundsätzlich wird CO<sub>2</sub> in drei Formen im Blut transportiert:

- physikalisch gelöst

- als Bicarbonat
- als Carbamat

### Physikalisch gelöstes CO<sub>2</sub>

Multipliziert man einen arteriellen PCO<sub>2</sub> (also P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) von 40 mmHg (5.32 kPa) mit dem Löslichkeitskoeffizienten (Löslichkeit: 0.0307 mM•mmHg<sup>-1</sup>, 37 °C, Plasma), so erhält man die **Konzentration des im Plasma physikalisch gelösten CO<sub>2</sub>**, nämlich ca. 27.2 ml • l<sup>-1</sup> (1.2 mmol • l<sup>-1</sup>). Das sind ca. **5% des Gesamtgehalts an CO<sub>2</sub> im Blut**. Bei einem PCO<sub>2</sub> von 46mmHg im gemischt-venösen Blut (P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>) resultieren entsprechend 31.28 ml • l<sup>-1</sup> (1.38 mmol • l<sup>-1</sup>). Die arterio-venöse Differenz an physikalisch gelöstem CO<sub>2</sub> in der Lunge beträgt somit ca. 4 ml • l<sup>-1</sup> (0.18 mmol • l<sup>-1</sup>). Insgesamt liegt der Beitrag des physikalisch gelösten CO<sub>2</sub> am CO<sub>2</sub>-Austausch bei ca. 10 %.

### Bildung von Bicarbonat

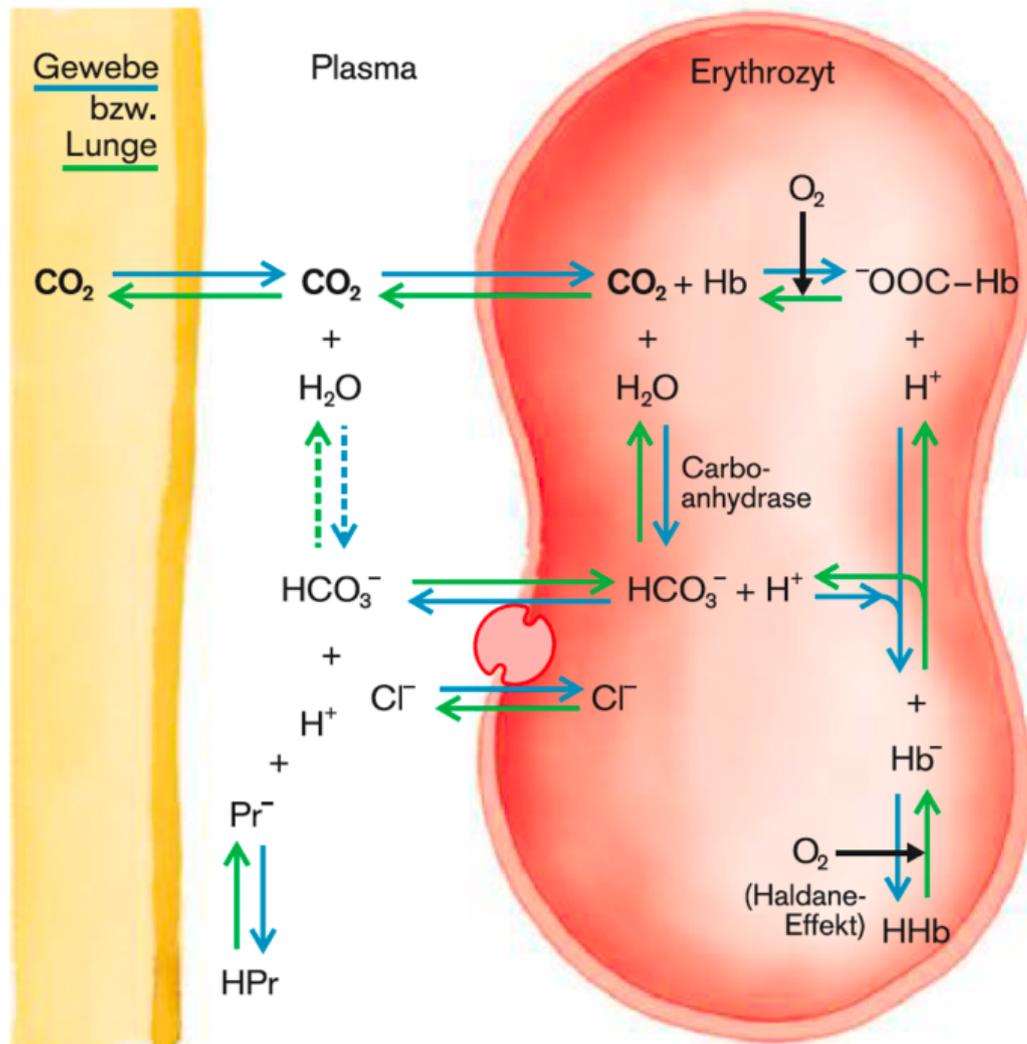
Durch Hydratation des CO<sub>2</sub> entsteht Kohlensäure, die zu Bicarbonat und Protonen zerfällt:



Diese spontane Reaktion verläuft normalerweise recht langsam und wird unter physiologischen Bedingungen erst durch eine **durch Carboanhydrase vermittelte Katalyse** effektiv. Da Kohlensäure bei physiologischem pH vollständig dissoziiert ist, fallen bei der Neubildung von Bicarbonat jeweils äquivalente Mengen an Protonen an, die durch Nichtbicarbonatpuffer gebunden werden müssen, da es andernfalls zu erheblichen pH-Schwankungen kommt. Im Blutplasma ist die Bildung von Bikarbonat kaum möglich, da die Pufferkapazität der Plasmaproteine gering ist und die Carboanhydraseaktivität ebenfalls gering ist. Die Überführung von CO<sub>2</sub> in Bicarbonat bei der Passage des Blutes durch das Gewebe findet daher **fast ausschliesslich in den Erythrozyten** statt. Dazu verfügen sie über das Enzym Carboanhydrase II, das eine rasche Umwandlung von CO<sub>2</sub> zu Bicarbonat erlaubt. Da Hämoglobin eine grosse Anzahl von Histidinen mit puffernden Imidazolgruppen besitzt, deren pK im physiologischen Bereich liegt, ist die **Pufferkapazität des Hämoglobins in den Erythrozyten** ca. 8-mal grösser als die des Plasmas!

Hinzu kommt, dass Hämoglobin im Gewebe Sauerstoff abgibt, was zu einer zusätzlichen Protonenaufnahme führt (s. Bohr-Effekt). Dies bedeutet, dass die Bicarbonatbildung insgesamt nur mit geringen pH-Veränderungen abläuft, weil die bei der Bildung von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> anfallenden Protonen zum grossen Teil vom Hämoglobin abgepuffert werden.

Durch die Anwesenheit der Carboanhydrase II in den Erythrozyten wird bei der Gewebepassage die Bildung von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> stark beschleunigt. Da **im Erythrozyten ständig CO<sub>2</sub> in Bicarbonat umgewandelt** wird, findet ein kontinuierlicher Einstrom von CO<sub>2</sub> aus dem Plasma in die Erythrozyten statt. Durch die Neubildung von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Erythrozyten entsteht ein nach aussen gerichtetes Konzentrationsgefälle für HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> zwischen Erythrozyt und Plasma. Über den Anionentransporter (Bande-3-Protein) gelangt das neugebildete HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in das Plasma. Da im Gegenzug Chlorid über den Anionentransporter in den Erythrozyten einströmt ist der Transport elektroneutral (Chloridshift oder Hamburger-Shift). Durch die Aufnahme von Chlorid erhöht sich aber der Gesamtbestand an Osmolyten im Erythrozyten und der Erythrozyt nimmt entsprechend an Volumen zu.

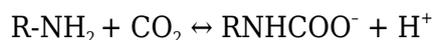


Funktion der Erythrozyten bei der  $\text{CO}_2$ -Aufnahme im Gewebe (blaue Pfeile) und der  $\text{CO}_2$ -Abgabe in der Lunge (grüne Pfeile). Die durch gestrichelte Pfeile gekennzeichneten Reaktionen im Plasma verlaufen langsam. Quelle: Pape et al, Physiologie, Thieme-Verlag.

In der Lunge verläuft der Prozess in umgekehrter Richtung: Bicarbonat strömt im Austausch gegen Chlorid in den Erythrozyten und wird dort durch die Carboanhydrase II in  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  umgewandelt. Die für die Reaktion benötigten Protonen werden zum grossen Teil durch die Oxygenation des Hämoglobins geliefert. Netto verliert der Erythrozyt Osmolyt und Wasser, sein Volumen verringert sich (Hamburger-Shift).

### Transport von $\text{CO}_2$ als Carbamat

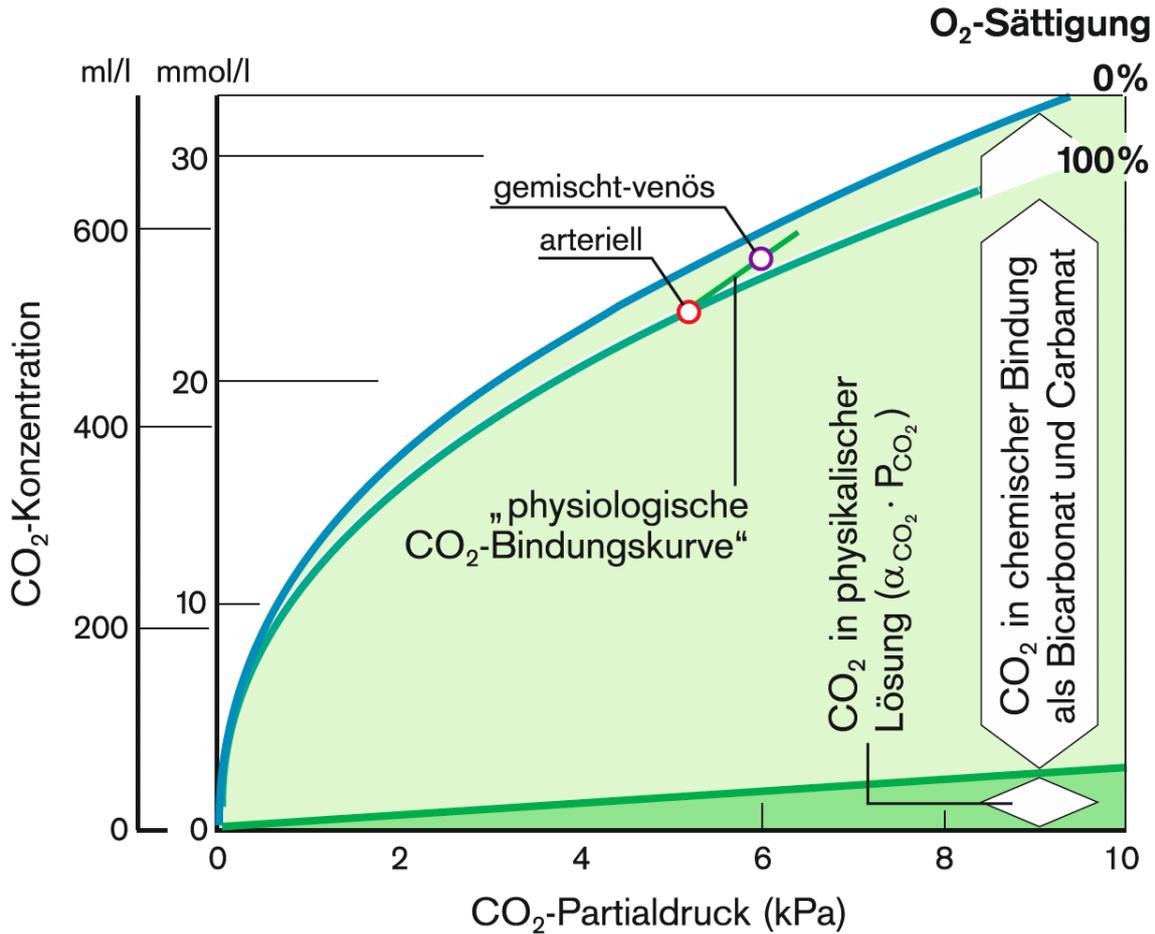
$\text{CO}_2$  wird auch direkt an Hämoglobin (und in geringem Ausmass an Plasmaproteine) gebunden, und zwar an freie  $\alpha$ -Aminogruppen der N-terminalen Aminosäuren (R-kennzeichnet den Aminosäurerest):



Die Anlagerung von  $\text{CO}_2$  als Carbamat erfolgt bevorzugt an die freien N-terminalen  $\alpha$ -Aminogruppen des Deoxyhämoglobins. Diese sog. Carbamatreaktion ist oxylabil, das heisst bei Oxygenierung des Hämoglobins in der Lunge wird  $\text{CO}_2$  wieder freigesetzt, umgekehrt wird durch die verstärkte Carbamatbildung bei Deoxygenation im Gewebe zusätzlich die Sauerstoffaffinität gesenkt, und dadurch die  $\text{O}_2$ -Abgabe im Gewebe gefördert.

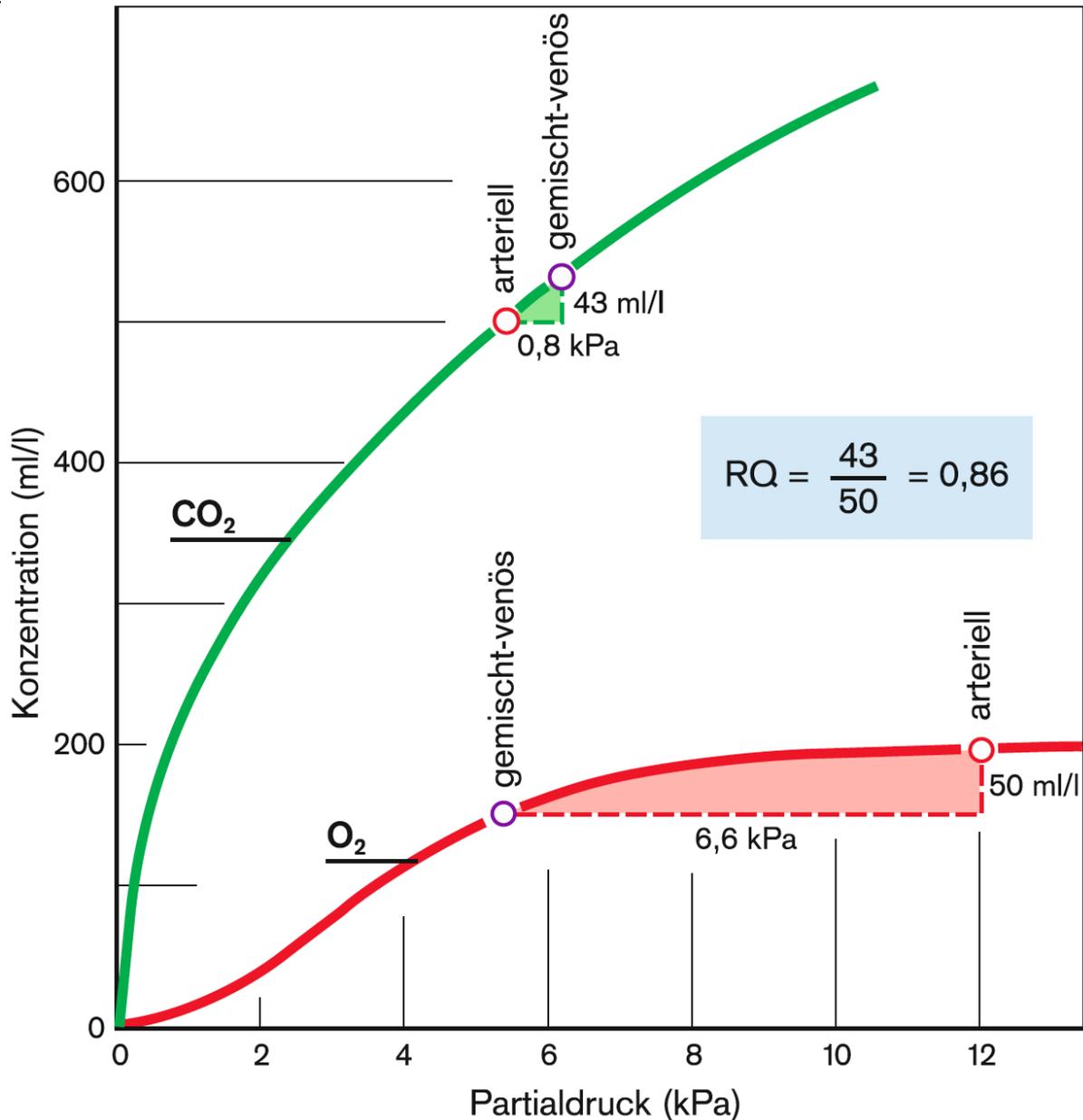
## CO<sub>2</sub>-Bindungskurve

Die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve beschreibt die Änderung des Gesamtgehalts an CO<sub>2</sub> (physikalisch gelöst, Bicarbonat, Carbamat) in Abhängigkeit des PCO<sub>2</sub>.



Die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve des menschlichen Bluts. CO<sub>2</sub> wird im Blut physikalisch gelöst, als Bicarbonat und an Hämoglobin gebunden (Carbamat) transportiert. Deoxyhämoglobin bildet mehr Carbamat und wegen des Haldaneeffektes wird in deoxygeniertem Blut auch mehr Bicarbonat gebildet. Daher liegt die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve für deoxygeniertes Blut über der des oxygenierten Blutes. Eingezeichnet sind auch die tatsächlichen Werte des CO<sub>2</sub>-Gehaltes im arteriellen bzw. gemischtvenösen Blut („physiologische“ CO<sub>2</sub>-Bindungskurve).

Da die HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Produktion nicht limitiert ist, gibt es **keine Sättigung für den CO<sub>2</sub>-Transport** und sie verläuft im physiologischen Bereich nahezu linear. Allerdings ist der maximal erreichbare PCO<sub>2</sub> eines Menschen begrenzt, da CO<sub>2</sub> oberhalb eines kritischen PCO<sub>2</sub> (ca. 70 mmHg) zentral atmungsdepressiv wirkt. **Desoxygeniertes Hb bindet mehr CO<sub>2</sub> als oxygeniertes Hb (Haldane-Effekt)**, da im deoxygenierten Blut wegen des Bohr-Effektes (verstärkte Protonenbindung des Hämoglobins) mehr CO<sub>2</sub> in Form von Bicarbonat gebunden werden kann und Deoxy-Hb mehr Carbamat bindet. Daher liegt die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve für deoxygeniertes Blut oberhalb der Kurve für oxygeniertes Blut. Die Gesamtmenge an CO<sub>2</sub> im arteriellen Blut ist unter physiologischen Bedingungen mehr als doppelt so gross wie die des Sauerstoffs (Abb. unten).



Vergleich der O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Bindungskurven des menschlichen Blutes. Dargestellt ist die Gesamtkonzentration an CO<sub>2</sub> bzw O<sub>2</sub> im arteriellen Blut in Abhängigkeit vom Partialdruck, sowie die jeweiligen arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen (im gemischt-venösen Blut ist der Gesamtdruck aller Gase subatmosphärisch, da einem Abfall des PO<sub>2</sub> um 8 kPa (60 mmHg) (zwischen Arterie und A. pulmonalis) nur ein Anstieg des PCO<sub>2</sub> um 0.8 kPa (6 mmHg) gegenübersteht; daher können z.B. beim Pneumothorax Gase aus der Pleurahöhle in das Blut resorbiert werden).

Unter den im arteriellen Blut vorliegenden Bedingungen (PCO<sub>2</sub> 40mmHg [5.32 kPa], pH 7.4) findet man CO<sub>2</sub> zu 5 % physikalisch gelöst, ca. 7 % als Carbamat und 88 % als Bicarbonat. Im arteriellen Blut werden insgesamt ca. 500 ml CO<sub>2</sub> pro Liter Blut transportiert.

Bei der Aufnahme des anfallenden CO<sub>2</sub> im Gewebe (insgesamt ~1.9 mM•l<sup>-1</sup> unter Ruhebedingungen, s.o.) werden 79 % in Bicarbonat überführt und der Rest zu ungefähr gleichen Teilen als Carbamat bzw. physikalisch gelöstes CO<sub>2</sub> aufgenommen; dem Haldane-Effekt, der aus der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins resultiert, ist dabei ca. 35-40 % der CO<sub>2</sub>-Aufnahme im Gewebe zuzuschreiben.

Aufgrund der hohen HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Konzentration und der Möglichkeit, den PCO<sub>2</sub> über die Atmung zu regulieren (willkürliche Mehrventilation resultiert in vermehrter CO<sub>2</sub>-Abgabe),

bilden  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{CO}_2$  das wichtigste Puffersystem im Blut.

Eine **Hyperventilation** (Ventilation wesentlich grösser als für einen physiologischen Gasaustausch notwendig) führt zur übermässigen  $\text{CO}_2$ -Abgabe in der Lunge und **Hypokapnie** (Absinken des  $\text{P}_a\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ ). Eine **Hypoventilation** (und/oder ein stark gestörter Gasaustausch aus anderen Gründen) führt zur **Hyperkapnie** ( $\text{P}_a\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ).

**Klinisch** spricht man von **Globalinsuffizienz**, wenn nebst einem reduzierten  $\text{P}_a\text{O}_2$  auch ein erhöhter  $\text{P}_a\text{CO}_2$  vorhanden ist (bei Partialinsuffizienz ist nur  $\text{P}_a\text{O}_2$  erniedrigt).

Zusätzlich zur **Blutgasanalyse-Bestimmung des  $\text{P}_a\text{CO}_2$**  wird häufig auch die **Kapnometrie** (laufende  $\text{PCO}_2$ - oder auch  $\text{FCO}_2$ -Messung im Atemgas) und Kapnographie (Darstellung der  $\text{CO}_2$ -Kurve auf einem Monitor oder Aufzeichnungsgerät, Kapnogramm) angewendet, um eine Normokapnie oder Abweichung davon zu messen. In diesem Falle wird der/die end-expiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck / Fraktion als Mass für den alveolären  $\text{PCO}_2$  und aufgrund des Diffusionsgleichgewichtes, den  $\text{P}_a\text{CO}_2$  genommen. Speziell Monitoren im Ambulanzfahrzeug und Rettungshelikopter, resp. auf der Intensivstation bedienen sich dieser Methodik.

in brief

- Der  **$\text{CO}_2$ -Transport** erfolgt in drei Formen: **Physikalisch gelöst** im Plasma (ca. 5%), als **Bikarbonat** ( $\text{HCO}_3^-$ ) im Plasma (ca. 88%; Carboanhydrase-vermittelte Katalyse im Ec) und als **Carbamat** (ca. 7%;  $\text{CO}_2$  an Hb gebunden; oxylabil: bei Oxygenierung in Lunge wird  $\text{CO}_2$  freigesetzt; Carbamatbildung bei Deoxygenation in Gewebe grösser → senkt  $\text{O}_2$ -Affinität)
- Die **Pufferkapazität** des Hb innerhalb der Erythrocyten ist 8-mal grösser als diejenige im Plasma.
- **Chloridshift** (Hamburgershift): Austausch von  $\text{HCO}_3^-$  aus Ec ins Plasma und  $\text{Cl}^-$  von Plasma in Ec mit Zunahme des Ec-Volumens (infolge Osmolytanstieg).
- **Haldane-Effekt**: Deoxygeniertes Blut bindet mehr  $\text{CO}_2$  als oxygeniertes Blut (mehr  $\text{H}^+$ -Bindung an Deoxy-Hb → mehr  $\text{HCO}_3^-$ , und bessere Carbamat-Bindung)
- Die  $\text{CO}_2$ -Konzentration im physiologischen Bereich ist > 2-mal grösser als die  $\text{O}_2$ -Konzentration im Blut
- $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{CO}_2$  bilden das wichtigste Puffersystem im Blut
- **Pathophysiologisch** können bei Hyperventilation eine **Hypokapnie** ( $\text{P}_a\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ ), bei Hypoventilation (o.a.) eine **Hyperkapnie** ( $\text{P}_a\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) eintreten. Bei gleichzeitiger Erniedrigung des  $\text{P}_a\text{O}_2$  und Erhöhung des  $\text{P}_a\text{CO}_2$  spricht man von einer **Globalinsuffizienz**.
- **Diagnostisch** wird der  $\text{P}_a\text{CO}_2$  mittels Blutgasanalyse bestimmt, kann aber mittels Kapnometrie (beim Lungengesunden) abgeschätzt werden.

## Study Questions

- Kann die O<sub>2</sub>-Transportkapazität einer gesunden Person auf Meereshöhe erhöht werden, wenn diese 100% O<sub>2</sub> anstelle von normaler Luft atmet? Wenn ja, über welche Mechanismen?
- Weshalb zeigt ein Pulsoxymeter nur eine O<sub>2</sub>-Sättigung an, wenn es auch den Puls (die Herzfrequenz) anzeigt?
- Aufgrund welcher Mechanismen könnte sich die Sauerstoffaffinität bei einer Person verändern, die innert weniger Stunden auf 3500 m ü.M. fährt mit der Bahn und anschliessend in der Kälte draussen die Aussicht geniesst? Wie könnte der CO<sub>2</sub>-Transport unter diesen Bedingungen verändert werden?
- Aufgrund welcher Mechanismen könnte sich die Sauerstoffaffinität bei einem 1500m-Läufer verändern gegen Ende des Laufes?
- Wie erklärt sich, dass die O<sub>2</sub>-Bindungskurve des Hämoglobins S-förmig ist, die O<sub>2</sub>-Bindungskurve des Myoglobins und die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve jedoch nicht?
- Nennen Sie 4 mechanistisch unterschiedlichen Ursachen und Beispiele für einen gestörten O<sub>2</sub>-Transport.
- Weshalb kann der P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> nicht unbeschränkt ansteigen im lebenden Menschen, obwohl das Blut fast beliebig viel CO<sub>2</sub> aufnehmen könnte? Wie könnte sich subjektiv eine akute Hyperkapnie bemerkbar machen?