

KOMPLEXNÍ MODEL ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY KRVE

Jiří Kofránek

Anotace

Klasický Siggaard-Andersenův nomogram, široce využívaný v klinické praxi pro vyhodnocování acidobazické rovnováhy, byl původně experimentálně získán při teplotě 38°C a za předpokladu normální koncentrace plazmatických bílkovin. V klinické praxi je však nomogram (dnes většinou v počítačové podobě) používán k výpočtům z měřených dat ze vzorků krve temperovaných na standardní teplotu 37°C. Provedli jsme simulační přepoččet výchozích experimentálních dat na teplotu 37°C a sestavili nový nomogram pro 37°C. Při porovnání s původním nomogramem nejsou zásadní odchylky, pokud se BE neodchyluje více než 10 mmol/l, při odchylkách větších než 15 mmol/l jsou však výsledky rozdílné. Navrhli jsme algoritmus a program, který z hodnot pH a $p\text{CO}_2$ počítá BE dle původního i korigovaného nomogramu. Nicméně data, z nichž nomogram vycházel, počítají s normální hodnotou plazmatických bílkovin. Dále jsme kombinovali model acidobazické rovnováhy plazmy dle Figgeho a Fencla s daty, vycházejícími z dat Siggaard-Andersenova nomogramu, korigovaného na 37°C. Definovali jsme pak BE v závislosti nejen na koncentraci hemoglobinu, ale též i v závislosti na koncentraci plazmatických bílkovin a fosfátů. Pak je BE v podstatě totožné se změnou SID dle tzv. "moderní koncepce" acidobazické rovnováhy dle Stewarta. Model mimo jiné jasně ukazuje, že v případě uvažování plné krve zcela neplatí nezávislost SID a PCO_2 . Model je jádrem širšího modelu acidobazické rovnováhy organismu, na kterém je možné realizovat patogenezu poruch acidobazické rovnováhy v souladu s naším dříve publikovaným bilančním přístupem k interpretaci poruch ABR.

Klíčová slova

Acidobazická rovnováha, formalizovaný popis, simulační model, krevní plyny, výukové simulátory

1. Úvod

Acidobazickou rovnováhu organismus řídí ovlivňováním dvou bilancí – bilance toku oxidu uhličitého (řízením respirace) a bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin (regulací acidifikačních procesů v ledvinách). Oba toky jsou propojeny přes pufrální systémy. Porucha bilancí se projeví posunem pH tělních tekutin. Posun chemických rovnováh v pufrálních systémech, přesuny látek mezi pufrálními systémy, výměny H^+/Na^+ H^+/K^+ mezi buňkou a intersticiální tekutinou (a v dlouhodobém časovém měřítku i vymývání NaHCO_3 , KHCO_3 a později i CaCO_3 a CaHPO_4 z minerální hmoty

z kostí při dlouhodobých acidémích) jsou pouze tlumivými mechanismy při acidobazických poruchách. Základními regulačními orgány, které mohou acidobazickou poruchu korigovat (ovlivněním bilance toků CO_2 a $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$) jsou respirační systém a ledviny.

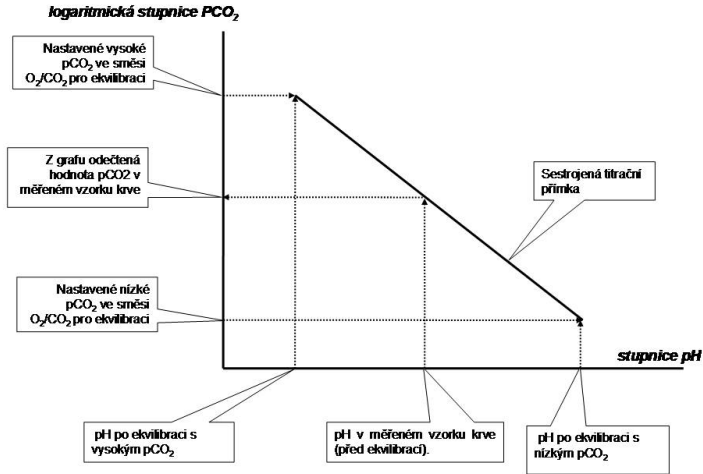
Z klinického hlediska je důležitým indikátorem stavu acidobazické rovnováhy pufrací systém v arteriální krvi. Retence či deplece CO_2 při změnách bilance oxidu uhličitého nebo retence či deplece $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ při změnách bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin se projeví v posunu chemické rovnováhy v pufracím systému tvořeném bikarbonátovým i nebikarbonátovým pufrem.

Označíme-li úhrnnou koncentraci nebikarbonátových bazí jako [Buf] – ve skutečnosti se jedná o pufrací báze plazmatických bílkovin, fosfátů (a v případě celé krve i o koncentraci hemoglobinu) – pak souhrnná koncentrace nebikarbonátových pufracích bazí tvoří tzv. hodnotu Buffer Base (BB): $\text{BB} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Buf}]$.

2. Klasický přístup „dánské školy“ k hodnocení poruch acidobazické rovnováhy

Zásluha dánských autorů (především Poula Astrupa, Ole Siggaard-Andersena a dánské firmy Radiometer) spočívala především v tom, že otevřela cesty k rutinnímu klinickému měření a vyhodnocování stavu acidobazické rovnováhy u lůžka nemocného.

Při změnách pCO_2 se mění pH krve – vyjádříme-li titrační křivku změn pCO_2 a pH v semilogaritmických souřadnicích, pak v rozmezí se životem slučitelných hodnot pH se tyto titrační křivky prakticky blíží přímkám. Na tomto předpokladu bylo také založeno vyšetřování acidobazického stavu krve navržené v první polovině padesátých let minulého století Paulem Astrupem. V té době ještě neexistovaly elektrody, které přímo měřily pCO_2 v plazmě vyšetřovaného vzorku krve. Existovaly však poměrně přesné elektrody na měření pH. Metoda stanovení pCO_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 se mohla přesně nastavit hodnota pCO_2 . Vzorek krve se nejprve ekvilibroval s plynou směsí s vysokým pCO_2 , po ekvilibraci se změřilo pH, a pak se krev ekvilibrovala se směsí s nízkým parciálním tlakem oxidu uhličitého a rovněž se změřilo pH. Obdržené body se propojili na semilogaritmickém grafu přímkou a na ní se podle původně změřeného pH odečetla odpovídající hodnota pCO_2 (viz obr. 1). Dnes se již ekvilibrační metoda pro stanovení pCO_2 nepoživá. Moderní acidobazické analyzátory měří pCO_2 přímo.



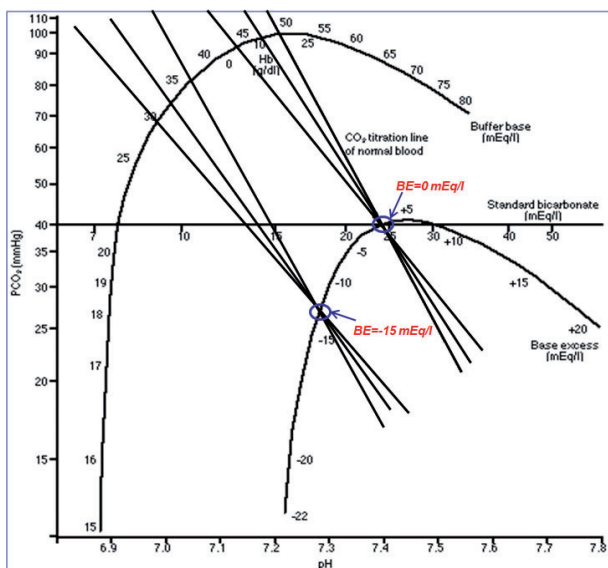
Obr. 1 – Titrační křivka změn pH/PCO₂ při ekvilibraci krve s oxidem uhličitým se prakticky blíží přímce. Proto bylo možno stanovit pCO₂ ve vyšetřovaném vzorku krve podle sestavené titrační přímky po ekvilibraci krve s nízkým a vysokým parciálním tlakem CO₂.

Koncept Buffer Base zavedený Singerem a Hastingsem (1948) byl v šedesátých letech dále rozveden Siggaard-Andersenem (1960,1962), který jako klinicky relevantní faktor zavedl pojem rozdílu hodnoty Buffer Base od její normální hodnoty - Normal Buffer Base (NBB):

$$BE=BB-NBB$$

Za normálních okolností je hodnota BE (pro krve s jakoukoli koncentrací hemoglobinu) nulová. Mění se při pufrční reakci s přidáním silné kyseliny nebo silné báze. Siggaard Andersen 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 (v semilogaritmických souřadnicích prakticky přímky) vzorků krve s různým hematokritem ale stejnou hodnotou BE se protínaly vždy ve stejných bodech (viz obr. 2). 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 vyšetřovaném vzorku krve.



Obr. 2 – Siggaard-Andersenův nomogram. Titrační křivky (v semilogaritmických souřadnicích přímky) při titraci krve oxidem uhličitým mají různý sklon v závislosti na koncentraci hemoglobinu. Křivky se stejným BE se protínají v jednom bodě. Průsečíky těchto bodů sloužily podkladem pro experimentální stanovení křivky BE (Base Excess). Obdobným způsobem byla experimentálně stanovena křivka BB (Buffer Base) jako průsečík bodů, kde se protínají titrační křivky vzorků krve se stejným BB. Nomogram byl experimentálně vytvořen pro teplotu 38°C. V dnešních automatech na vyšetření acidobazické rovnováhy je vyšetřovaný vzorek krve temperován na standardní teplotu 37°C. Pro stanovení hodnot BE a BB se však i dnes využívají (digitalizovaná) data vycházející z původního Siggaard-Andersenova nomogramu.

Siggaard-Andersen tímto způsobem experimentálně zjišťoval závislost koncentrace vodíkových iontů $[H^+]$ resp. pH na hodnotě pCO_2 a koncentraci hemoglobinu (Hb), a získané výsledky vtělil do klinicky využitelných nomogramů vyjadřujících závislost:

$$[H^+] = \text{funkce}(pCO_2, BE, Hb)$$

Pro vyhodnocování acidobazických poruch podle BE a pCO_2 je důležité, že vzestup či pokles CO_2 nemá vliv na celkovou koncentraci pufrčních bazí (BB) ani na hodnotu BE. Při vzestupu pCO_2 stoupne hladina kyseliny uhličitě, která disociuje na bikarbonát a vodíkové ionty, které jsou však prakticky úplně navázané na nebikarbonátové pufrční báze [Buf], a proto přírůstku hladiny bikarbonátů odpovídá stejný pokles hladiny nebikarbonátových pufrů, celková koncentrace $[HCO_3^-] + [Buf^-]$ a tedy BB i BE se prakticky nemění. Hodnoty BB a BE jsou tedy nezávislé na hodnotě pCO_2 . Přesně to platí pro plazmu, zcela přesně to však neplatí pro krev – pCO_2

ovlivňuje oxygenaci hemoglobinu kyslíkem. Protože ale deoxygenovaný hemoglobin má větší afinitu k protonům než deoxygenovaný hemoglobin (a v oxygenované krvi se proto objevuje zdánlivě větší koncentrace nebi-karbonátových nárazníkových bazí), závisí celková koncentrace nárazníkových bazí BB také na saturaci hemoglobinu kyslíkem, která je ovlivnitelná hodnotou $p\text{CO}_2$.

Právě proto je výhodné pro modelování acidobazické rovnováhy krve definovat **standardizovanou oxyhodnotu Buffer Base (BBox)** jako takovou hodnotu BB, která by byla naměřena v daném vzorku krve, kdyby byl oxhemoglobin plně nasycen kyslíkem (tj. plně 100% saturaci hemoglobinu kyslíkem). Obdobně je definována **standardizovaná oxyhodnota Base Excess (BEox)** jako taková hodnota BE, která by byla stanovena v daném vzorku krve, kdyby byl oxhemoglobin plně nasycen kyslíkem (Kofránek, 1980). Hodnota **BEox** je pak skutečně nezávislá na $p\text{CO}_2$.

Je třeba poznamenat, že nezávislost $p\text{CO}_2$ a BEox pro krev „in vivo“ zcela neplatí, protože při vzestupu $p\text{CO}_2$ stoupnou bikarbonáty v plazmě více než v intersticiu a část bikarbonátů se proto při vzestupu $p\text{CO}_2$ přesouvá do intersticiální tekutiny (a hodnota BEox při akutním vzestupu $p\text{CO}_2$ mírně klesá).

Hodnoty BB a BE (resp. BBox a BEox) se mění po přidání silné kyseliny (nebo silné zásady) ke krvi, nebo po přidání bikarbonátů. Přidání jednoho milimolu silné kyseliny k jednomu litru krve vede k poklesu BE o jeden milimol, přidání jednoho milimolu bikarbonátů (nebo odebrání jednoho milimolu vodíkových iontů reakcí se silnou zásadou) vede k vzestupu BB a BE (BBox a BEox) o jeden milimol.

Změna hladiny rozpuštěného CO_2 v plazmě (vyjádřená jako $p\text{CO}_2$) bude tedy charakterizovat bilanci toku oxidu uhličitého a změna hodnoty BE charakterizuje změnu bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin. Hladina $p\text{CO}_2$ tedy charakterizuje respirační složku acidobazické rovnováhy a hodnota BE složku metabolickou.

Pro klinické využití hodnot pH, $p\text{CO}_2$ a BE v diagnostice acidobazické rovnováhy byly vytvořeny tzv. kompenzační diagramy vyjadřující vliv adaptačních odpovědí respiračního systému a ledvin na poruchy acidobazické rovnováhy (Dell a Winters, 1970, Goldberg et al., 1973, Siggaard-Andersen, 1974, Grogono et al., 1976).

Siggaard-Andersenův nomogram (vyjádřený ve formě aproximačních rovnic) se stal základem vyhodnocovacích algoritmů v řadě laboratorních automatů pro měření acidobazické rovnováhy krve. Určitým problémem je to, že experimentální měření při konstrukci Siggard-Andersenova nomogramu byla prováděna při teplotě 38°C. Dnešní přístroje pro měření acidobazické rovnováhy krve (přímo měřící hodnoty $p\text{CO}_2$, pH a $p\text{O}_2$) poskytují obvykle údaje naměřené při teplotě vzorku krve 37°C.

Závažnějším problémem je však to, že titrace při tvorbě experimentálního nomogramu byla prováděna s krví, která měla normální koncentraci plazmatických bílkovin (72 g/l). V případech, kdy je koncentrace plazmatických bílkovin nižší (což u kriticky nemocných pacientů nebývá vzácností), budou body na nomogramu posunuty a veškeré klinické výpočty podle tohoto nomogramu budou tedy chybné.

Siggaard-Andersen později publikoval i určité korekce, uvažující různé koncentrace plazmatických bílkovin (Siggaard-Andersen, 1977, Siggaard-Andersen et al. 1985, Siggaard-Andersen O., Fogh-Andersen N., 1995), do rutinní klinické praxe však tyto korekce zřejmě pronikly nedostatečně.

3. „Moderní“ přístup Stewarta

Výše zmíněné nepřesnosti klasického přístupu k vyhodnocování acidobazické rovnováhy vedly k tomu, že v osmdesátých letech byly hledány nové přístupy k popisu a vyhodnocování acidobazického stavu krve. Nejrozšířenějším se stal přístup Stewartův (1983), později do klinické praxe rozpracovaný Fenclem a spolupracovníky (1989, 1993, 2000).

Na rozdíl od Siggaard-Andersena se Stewartův popis omezuje pouze na krevní plazmu, je však schopen přesně popsat hypo- a hyperalbuminémie, diluční acidózy i koncentrační alkalózy. Stewartovy kalkulace vycházejí z kombinace fyzikálně chemických rovnic. Původní Stewartovy kalkulace vycházejí z následujících jednoduchých předpokladů:

[1] Musí platit iontová rovnice vody (kde K_w je iontový součin vody):

$$[H^+] [OH^-] = K_w$$

[2] Stálost součtu koncentrací slabých kyselin (Buf-), a jejich disociovaných pufráčnickýchází (Buf):

$$[Buf^-] + [HBuf] = [Buf_{TOT}]$$

[3] Disociační rovnováha soustavy nebikarbonátového pufru (kde K_{BUF} je disociační konstanta):

$$[Buf^-] [H^+] = K_{BUF} \times [HBuf]$$

[4] Disociační rovnováha soustavy bikarbonátového pufru (kde M je disociační konstanta):

$$[H^+] [HCO_3^-] = M \times pCO_2$$

[5] Disociační rovnováha mezi bikarbonátem a karbonátem (kde N je disociační konstanta):

$$[H^+] [CO_3^{2-}] = N \times [HCO_3^-]$$

[6] Elektroneutralita:

$$SID + [H^+] - [HCO_3^-] - [Buf^-] - [CO_3^{2-}] - [OH^-] = 0$$

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:

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Cl}^-]$$

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 $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$ a pCO_2 (v rovnici je závislá proměnná označena podtržením, nezávislé proměnné jsou vyznačeny tučně a konstanty proložené):

$$\begin{aligned} & [\text{H}^+]^4 + (\text{SID} + K_{\text{BUF}}) \times [\text{H}^+]^3 + (K_{\text{BUF}} \times (\text{SID} - [\text{Buf}_{\text{TOT}}]) - K'w - M \times \\ & \text{pCO}_2) \times [\text{H}^+]^2 - (K_{\text{BUF}} \times (K'w^2 + M \times \text{pCO}_2) - N \times M \times \text{pCO}_2) \times [\text{H}^+] - \\ & K'w \times N \times M \times \text{pCO}_2 = 0 \end{aligned}$$

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 $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$:

$$\text{pH} = \text{funkce} (\text{pCO}_2, \text{SID}, [\text{Buf}_{\text{TOT}}])$$

Celková koncentrace nebikarbonátových bazí $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$ souvisí s celkovou koncentrací hladiny plazmatických bílkovin, resp. albuminů. Podrobnější studie ještě uvažují i celkovou koncentrací fosfátů. Výsledkem těchto studií jsou vztahy, které umožňují (pomocí počítačového programu) vypočítat pH (a další proměnné jako je koncentrace bikarbonátů aj.) z hodnot pCO_2 , SID, a celkových koncentrací fosfátů $[\text{Pi}]$ a plazmatických albuminů $[\text{Alb}_{\text{TOT}}]$ (viz například Watson, 1999):

$$\text{pH} = \text{funkce} (\text{pCO}_2, \text{SID}, [\text{Alb}_{\text{TOT}}], [\text{Pi}])$$

Jedna z nejpodrobnějších kvantitativních analýz acidobazické rovnováhy plazmy (Figge, 2009) rozvíjející Figge-Fenclov model (Figge et al. 1992) koriguje i vliv externě přidávaného citrátu $[\text{Cit}]$ v odebrávaném vzorku plazmy na laboratorní vyšetření.

$$\text{pH} = \text{funkce} (\text{pCO}_2, \text{SID}, [\text{Alb}_{\text{TOT}}], [\text{Pi}], [\text{Cit}])$$

4. Výhody a nevýhody Stewartova přístupu

Matematické vztahy mezi proměnnými odvozené z kvantitativní fyzikálně chemické analýzy umožňují z nezávisle proměnných (tj. pCO_2 , SID, koncentrací albuminů, fosfátů, a případně i k odebrávanému vzorku plazmy přidávaných citrátů) vypočítat závisle proměnnou – pH a z ní pak další závislé proměnné, jako je např. koncentrace bikarbonátů aj.

Stewartův přístup umožňuje přesněji popsat některé patofyziologické stavy (vliv hypo- a hyperalbuminémie na acidobazickou rovnováhu, diluční

acidózu a koncentrační alkalózu) a na první pohled dává klinikům pocit lepšího vhledu do etiologie acidobazické poruchy pacienta. K určení „nezávislých“ proměnných, z nichž se vypočítávají další acidobazické parametry, je totiž třeba explicitně změřit koncentrace fosfátů, Na^+ , Cl^- , HCO_3^- a jiných iontů, se kterými klinik pracuje ve své diagnostické rozvaze.

Naproti tomu, k nevýhodám Stewartovy teorie patří to, že pracuje pouze s krevní plazmou. Kromě toho, někteří následovníci Stewarta, fascinovaní tím, že acidobazické parametry – pH (a příslušné koncentrace bikarbonátů, karbonátů, nebikarbonátových kyselin) lze vypočítat z nezávislých proměnných (pCO_2 , SID, $[\text{Alb}_{\text{TOT}}]$, $[\text{Pi}]$) nezdědka docházejí v jejich interpretaci k věcně nesprávným názorům. Nezávislost výchozích proměnných, především SID je při výpočtu míněna nikoli v kauzálním, ale ve striktně matematickém slova smyslu. Ovšem v klinicko-fyziologické praxi se na to zapomíná, což často vede k nesprávnému výkladu kauzálního řetězce příčin acidobazických poruch.

5. „Matematické čarodejníctví“ Stewartových následovníků

K matematickým vztahům řada Stewartových následovníků přistupovala jako k „orákulu“ – z věcně správných matematických vztahů se vyvozují nesprávné kauzální příčiny. Zaměňují kauzalitu matematického výpočtu (kdy se ze závislých proměnných počítají nezávislé proměnné) s kauzalitou patofyziologických vztahů.

Někteří autoři např. vyvozují, že jednou z prvotních kauzálních příčin acidobazických poruch jsou změny v hodnotách SID. Tak např. Sirker a spol. (2001) dokonce 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^{++} “.

Představa, že SID (jako matematický konstrukt, nikoli fyzikálně-chemická vlastnost) určitým mechanistickým způsobem ovlivňuje koncentraci $[\text{H}^+]$ aby udržel elektroneutralitu, postrádá racionální vysvětlení – jakékoliv pufrční reakce jsou pouze posuny chemických rovnovah a samy o sobě (bez membránových přesunů) elektroneutralitu nemohou nijak ovlivnit.

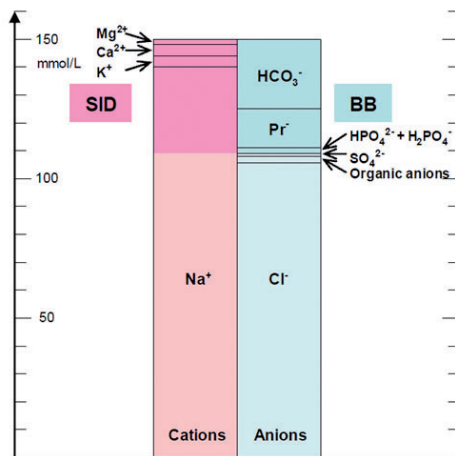
6. Jsou oba přístupy opravdu zásadně rozdílné?

Ze vzrušených debat, které vedou příznivci obou teorií ve světovém odborném tisku (např. Dubin et al. 2007, Dubin 2007, Kaplan 2007, Kurz et al., 2008, Kelum 2009) by se mohlo zdát, že obě teorie jsou naprosto odlišné a teprve čas ukáže, která z nich je správná. Ve skutečnosti se obě teorie doplňují. Pokud jsou dodrženy obdobné podmínky jejich platnosti

(tj. uvažujeme pouze plazmu s normální koncentrací albuminů a fosfátů), jsou výsledky prakticky shodné. Je zřejmé, že pokud se jedna z teorií dostane mimo oblast, pro kterou byla definována, pak selhává a teorie druhá se ukazuje jako přesnější. Tak např. snížená hladina plazmatických bílkovin neodpovídá podmínkám, pro které byl experimentálně stanoven Siggaard-Andersenův nomogram, a pokud podle tohoto nomogramu u pacientů s hypalbuminemií vyhodnotíme hodnotu BE, zpravidla dostaneme nesprávné hodnoty. Použití Stewartovy metody nás v tomto případě může uchránit před nesprávným diagnostickým závěrem. Na druhé straně Stewart nekalkuluje s vlivem tak význačného krevního pufru, kterým je hemoglobin v krvinkách. Stewartův přístup nám nepomůže v kalkulacích množství infúzních roztoků pro korekci acidobazické poruchy a ani nám nepomůže posoudit stupeň respirační a renální kompenzace acidobazické poruchy. Při diagnostickém uvažování u lůžka nemocného je vhodné zvažovat obě teorie a uvědomovat si jejich výhody a omezení (Kelum, 2005).

Podívejme se na shody a rozdíly obou přístupů podrobněji.

Jak Stewart, tak i Siggaard-Andersen používají jako parametr, popisující respirační složku acidobazické rovnováhy $p\text{CO}_2$. Metabolickou složku v pojetí „dánské školy“ reprezentuje hodnota BB, resp. její odchylka od normy – BE. V Stewartově pojetí metabolickou složku reprezentuje SID jako rozdíl kladně a záporně nabitých plně disociovaných aniontů a kationtů – z hlediska dodržení principu elektroneutrality by se na první pohled zdálo, že hodnota SID je číselně totožná s hodnotou BB plazmy (obr. 3).

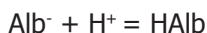


Obr. 3 – SID a BB jsou prakticky totožné. Zcela totožné jsou změny SID a BB: $d\text{SID} = d\text{BB}$.

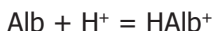
$$\text{SID} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Buf}] = \text{BB}$$

Je to ale skutečně tak? Siggaard-Andersen (2006) tvrdí, že ano. Nicméně, podíváme-li se podrobněji na význam nebikarbonátových bazí, uvidíme jisté rozdíly.

K nebikarbonátovým bazím v plazmě patří fosfáty a plazmatické bílkoviny – z nich zejména albumin (vliv globulinů na acidobazickou rovnováhu je malý). V albuminu se vodíkový iont může navázat na následující aminokyseliny, které mají negativní elektrický náboj (Figge, 2009): cystein, glutamová a aspartová kyselina, tyrozin a na karboxylový konec bílkovinného polymeru. Označíme-li si souhrně tato vazebná místa jako Alb- pak vazba vodíkových iontů může neutralizovat elektrický náboj (tak jak to předpokládá klasická Stewartova teorie):



Vodíkové ionty se však mohou navázat i na imidazolová jádra histidinu a také na arginin, lysin a na $-\text{NH}_2$ konec albuminové molekuly. Označíme-li si tato vazebná místa souhrně jako Alb, pak vazba vodíkových iontů vede ke vzniku kladného elektrického náboje:



Označíme-li sumární koncentraci nebikarbonátových bází dle Stewarta jako $[\text{Buf}_{\text{st}}^-]$ a koncentraci nebikarbonátových bazí dle Siggaard-Andersena jako $[\text{Buf}_{\text{sa}}^-]$, pak uvidíme malý rozdíl (koncentrace jsou uvažovány v miliekvivalentech):

$$[\text{Buf}_{\text{st}}^-] = [\text{PO}_4^{3-}] + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{Alb}^-] - [\text{HALb}^+]$$

$$[\text{Buf}_{\text{sa}}^-] = [\text{PO}_4^{3-}] + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{Alb}]$$

Koncentrace nebikarbonátových bazí dle Siggaard-Andersena je o něco větší, protože za fyziologických podmínek $[\text{Alb}] > [\text{HALb}^+]$. Z toho zřejmé pramení i rozdíl normální hodnoty SID (kolem 38 mmol/l) a normální hodnoty BB plazmy (uváděné jako 41,7 mmol/l).

Protože ale platí, že změna koncentrací $[\text{Alb}]$ souvisí se změnou koncentrací $[\text{HALb}^+]$:

$$d[\text{Alb}] = -d[\text{HALb}^+]$$

bude změna koncentrace nebikarbonátových bází dle Siggaard-Andersena totožná se změnou koncentrace nebikarbonátových bazí dle Stewarta:

$$d[\text{Buf}_{\text{st}}^-] = d[\text{Buf}_{\text{sa}}^-]$$

a tedy změna BB resp BE je stejná jako změna SID:

$$d\text{BB} = d\text{SID}$$

Mělo by tedy pro klinické účely smysl počítat pro různé hodnoty hladiny plazmatických bílkovin a fosfátů normální hodnotu SID: $\text{NSID} = \text{funkce}$

([AlbT_{OT}], [Pi]), obdobně, jako Siggaard-Andersen počítá NBB jako veličinu závislou na koncentraci hemoglobinu. To by nebylo nijak složité.

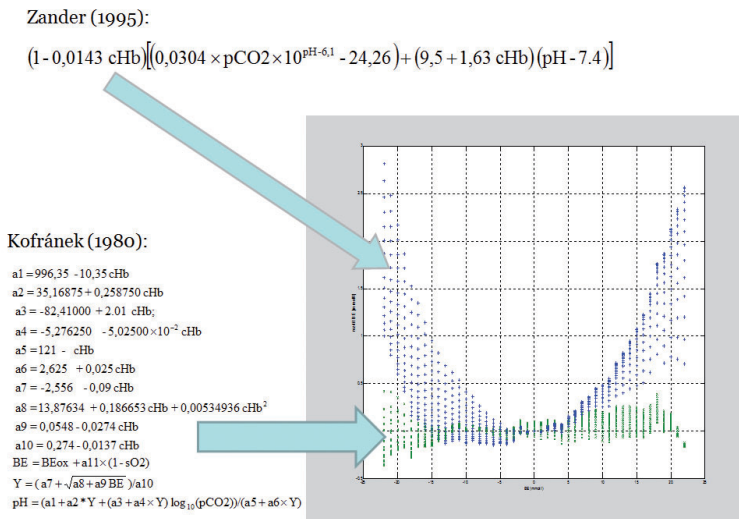
Problém ovšem je, že v krevních cévách nekoluje samotná plazma, ale plazma a krvinky. Pro přesnější kvantitativní analýzu je proto nutné uvažovat celou krev a **oba přístupy přehodnotit a spojit**.

Východiskem pro toto propojení bude dostatečně podrobně kvantifikovaný Figge-Fenclov model plazmy (Figge, 2009) a experimentální data pro plnou krev, obsažená v Siggaard-Andersenově nomogramu.

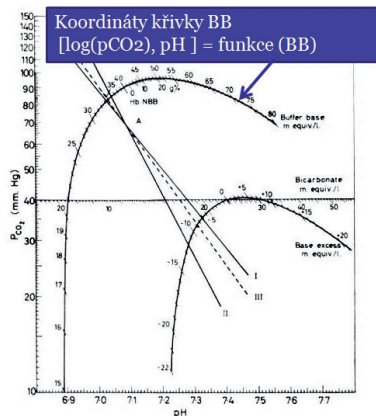
7. Formalizace Siggaard-Andersenova nomogramu

Prvním krokem, který bylo pro realizaci tohoto propojení nutno učinit, je vyjádřit formalizovaným způsobem Siggaard-Andersenův nomogram.

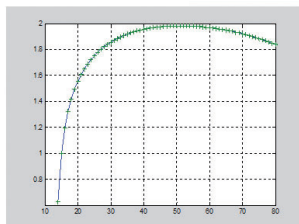
V literatuře byla popsána řada rovnic, které Siggaard-Andersenův nomogram s větší nebo menší přesností formalizují (např. Siggaard-Andersen a spol. 1988). Lang a Zander (2002) porovnávali přesnost výpočtu BE u 7 aproximací různých autorů. Nejpresnější z testovaných aproximací se ukázala aproximací Van Slykovy rovnice podle Zandera (1995). Překvapivě se ale ukázalo, že formalizace Siggaard-Andersenova nomogramu roku 1980, kterou jsme v minulosti využívali v mnoha našich modelech, aproximovala Siggaard-Andersenův nomogram přesněji než i později publikované vztahy (obr. 4).



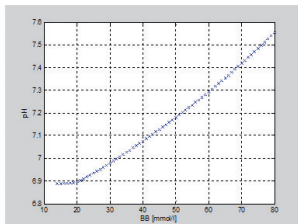
Obr. 4 – Porovnání přesnosti aproximací křivky BE podle Siggaard-Andersenova nomogramu pro různé koncentrace hemoglobinu a různé hodnoty BE. Aproximace podle Kofránka (1980): „x“ a podle Zandera (1995): „+“.



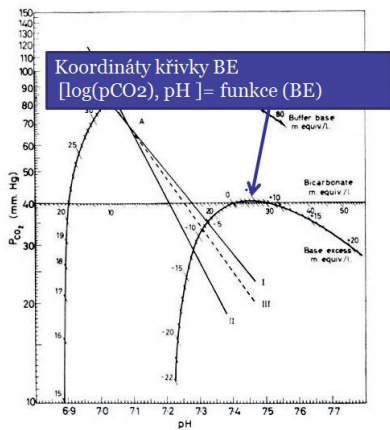
Siggaard-Andersenův křivkový nomogram $pH_{BB} = PHBB(BB)$



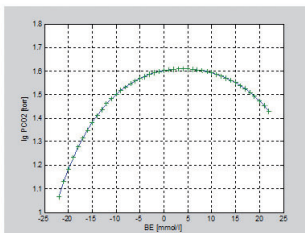
$$\log_{10}(pCO2_{BB}) = LPCO2BB(BB)$$



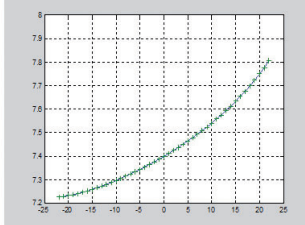
Obr. 5.: Aproximace křivky BB ze Siggaard-Andersenova nomogramu pomocí splinů



Siggaard-Andersenův křivkový nomogram



$$\log_{10}(pCO2_{BE}) = LPCO2BE(BE)$$



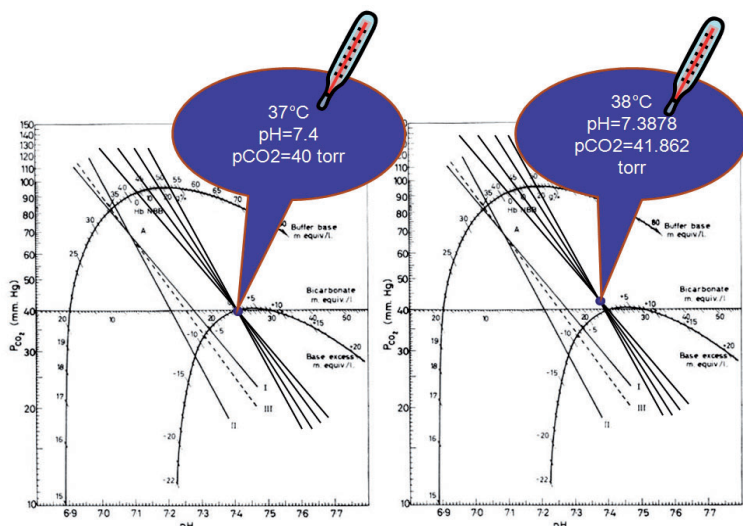
$$pH_{BE} = PHBE(BE)$$

Obr. 6 – Aproximace křivky BE ze Siggaard-Andersenova nomogramu pomocí splinů

Pro výpočty hodnot BE a BEox z hodnot pH a $p\text{CO}_2$, koncentrace hemoglobinu a saturace hemoglobinu kyslíkem použijeme iterační výpočet využívající výše uvedené rovnice. Tento výpočet je podkladem funkce ABEOX.

8. Korekce Siggaard-Andersenova nomogramu na 37°C

Siggaard-Andersenův nomogram byl vytvořen při standardní teplotě 38°C. Standardní teplota pro měření parametrů acidobazické rovnováhy v současných diagnostických přístrojích je však 37°C. Nicméně pro vyhodnocování naměřených parametrů se dodnes používá Siggaard-Andersenův nomogram bez jakékoli korekce. Nejenom to, v celé řadě prací se tento nomogram používá pro identifikaci modelů vytvořených ale pro teplotu 37°C (např. Reeves a Andreassen 2005).



Obr. 8 – V bodech $\text{pH } 37^\circ\text{C} = 7,4$ a $p\text{CO}_2 \text{ } 37^\circ\text{C} = 40$ torr se protínají titrační přímky plazmy a krve s různým hematokritem, jejichž $\text{BE} = 0$ mmol/l. Při zahřátí o jeden stupeň Celsia se všechny přímky posunou, budou se opět protínat ve stejném bodě ($\text{pH } 38^\circ\text{C} = 7,3878$ a $p\text{CO}_2 \text{ } 38^\circ\text{C} = 41,862$ torr), hodnoty BE však budou ale nenulové a u každé krve budou různé.

Naproti tomu, modely acidobazické rovnováhy plazmy, např. Watsonův model (Watson, 1999) nebo Figge-Fenclov model (Figge, 2009) jsou identifikovány pro teplotu 37°C. Proto bylo nutné korigovat Siggaard-Andersenův nomogram z 38°C na standardní teplotu 37°C.

Pro teplotní korekce pH a $p\text{CO}_2$ z teploty t° na standardní teplotu 37°C se v klinické laboratorní praxi obvykle používají jednoduché vztahy např. (Ashwood a spol. 1983):

$$\text{pH}_{37^\circ\text{C}} = \text{pH}_{t^\circ} - 0,0147 (37 - t^\circ)$$

$$\log_{10}(\text{pCO}_2_{37^\circ\text{C}}) = 0,019 \log_{10}(\text{pCO}_2_{37^\circ\text{C}})(37 - t^\circ)$$

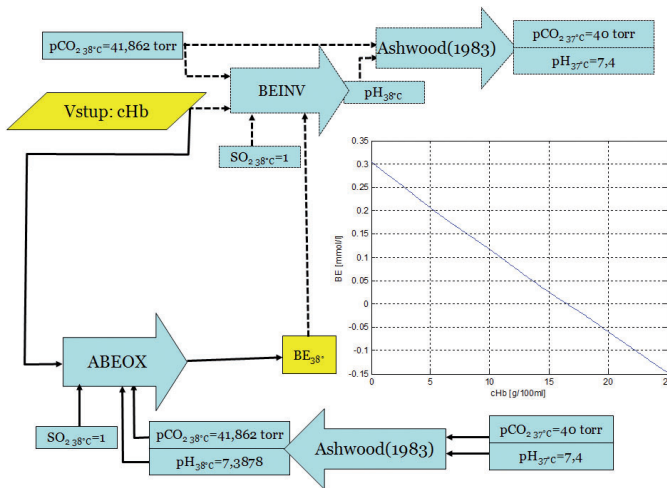
Pro správné teplotní korekce Siggaard-Andersenova nomogramu raději použijeme přesnější vztah odvozený Ashwoodem a spol. (1983):

$$\text{pH}_{37^\circ\text{C}} = (\text{pH}_{t^\circ} - 0,0276(37 - t^\circ) - 0,0065 (7,4) (37 - t^\circ) + 0,000205 (37^2 - t^2)) / (1 - 0,0065(37 - t^\circ))$$

$$\log_{10}(\text{pCO}_2_{37}) = \log_{10}(\text{pCO}_2_{t^\circ}) + (0,02273 - 0,00126 (7,4 - \text{pH}_{37^\circ\text{C}}))(37 - t^\circ) - 0,0000396(37^2 - t^2)$$

Pro přepočítání Siggaard-Andersenova nomogramu z 38°C na 37°C ovšem nestačí jednoduše převést hodnoty $\log_{10}\text{pCO}_2$ a pH , které reprezentují souřadnice BE a BB křivek na Siggaard-Andersenově nomogramu z jedné teploty na druhou.

Potíž tkívá v tom, že dle definice je hodnota BE počítána jako titrovatelná báze při titraci krve k standardním hodnotám ($\text{pCO}_2=40$ torr a $\text{pH}=7,4$). Při těchto standardních hodnotách je hodnota BE nulová. Nulový bod křivky BE, kde se protínají všechny titrační křivky krve s různým hematokritem, proto leží na hodnotách $\text{pH}=7,4$, a $\text{pCO}_2=40$ torr. Použijeme-li prostý přepočítání hodnot z 38°C na 37°C, pak se nulový bod křivky BE na nomogramu posune na hodnoty $\text{pCO}_2=38,2195$ torr a $\text{pH}=7,421$. My ovšem chceme, aby i na křivce pro 37°C hodnoty pCO_2 a pH , odpovídající nulové hodnotě BE byly také 40 torr a 7,4.



Obr. 9 – Algoritmus výpočtu hodnot BE titračních křivek s různou koncentrací hemoglobinu (cHb) pro 38°C, kterým při 37°C odpovídá nulová hodnota BE (a křivky se při 37°C protínají v bodě $\text{pH}=7,4$ a $\text{pCO}_2=40$ torr).

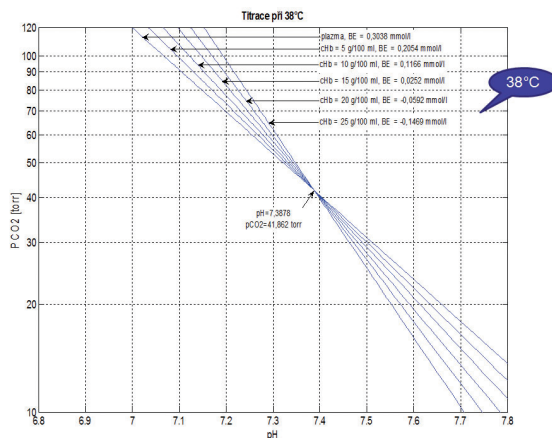
Přepočteme proto nejprve standardní hodnoty pH a $p\text{CO}_2$ z 37°C na 38°C :

$$\text{pH}_{37^\circ\text{C}} = 7,4_{37^\circ\text{C}} \rightarrow \text{pH}_{38^\circ\text{C}} = 7,3878_{38^\circ\text{C}}$$

$$\text{pCO}_{2\ 37^\circ\text{C}} = 40 \text{ torr}_{38^\circ\text{C}} \rightarrow \text{pCO}_{2\ 38^\circ\text{C}} = 41,862 \text{ torr}_{38^\circ\text{C}}$$

V těchto bodech se budou protínat všechny titrační křivky pně oxygenovaných krví s různým hematokritem (v semilogaritmických souřadnicích budou tyto křivky prakticky přímkové). Při 37°C bude jejich BE nastaveno jako nula. Při 38°C budou mít hodnotu BE nenulovou, závislou na koncentraci hemoglobinu (obr. 8). Algoritmus výpočtu těchto hodnot uvádí obr. 9.

Modelujeme-li titrační křivky podle takto vypočtených hodnot, vidíme, že se při 38°C protínají v jednom bodě (obr. 10).

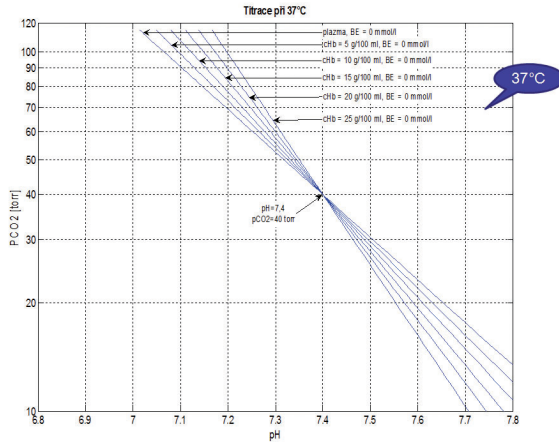


Obr. 10 – Titrační křivky při 38°C s různou koncentrací hemoglobinu a hodnotami BE vypočítanými dle algoritmu, zobrazeném na předchozím obrázku, se protínají v bodě, jehož hodnoty pH a $p\text{CO}_2$ se při ochlazení krve o jeden stupeň přesunou na hodnoty $\text{pH}=7,4$ a $p\text{CO}_2 = 40 \text{ torr}$.

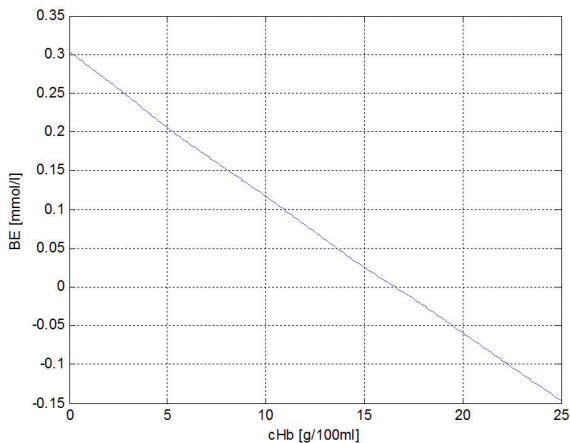
Přepočteme-li poté data titračních křivek z 38°C na 37°C podle výše uvedených vztahů odvozených Ashwoodem a spol. (1983), dostaneme soubor křivek (v semilogaritmických souřadnicích přímek), které se protínají při standardních hodnotách $\text{pH}=7,4$ a $p\text{CO}_2=40 \text{ torr}$ (viz obr. 11).

Dle definice proto bude hodnota BE (při 37°C) ve všech případech nulová. Při 38°C bude hodnota jejich BE různá v závislosti na koncentraci hemoglobinu (viz obr. 12).

Abychom obdrželi sadu hodnot charakterizujících křivku BE pro Siggaard-Andersenův nomogram korigovaný na 37°C , provedeme pro každou hodnotu $\text{BE}_{37^\circ\text{C}}$ simulační experimenty s titrací krve oxidem uhličitým se sadou vzorků krve s různou koncentrací hemoglobinu za podmínek plně saturované krve kyslíkem (viz schéma algoritmu výpočtu na obr. 13).



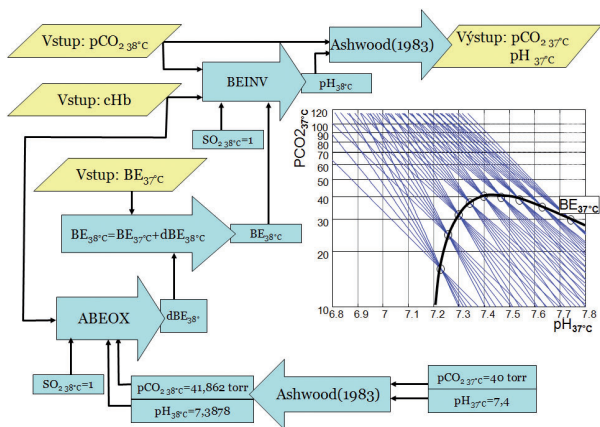
Obr. 11 – Titrační křivky při 37°C – hodnoty pH a pCO₂ jednotlivých křivek z předchozího obrázku byly přepočteny z 38°C na 37°C. Křivky se protínají v nulovém bodě křivky BE pro 37°C, který leží na souřadnicích pCO₂=40 torr a pH=7,4.



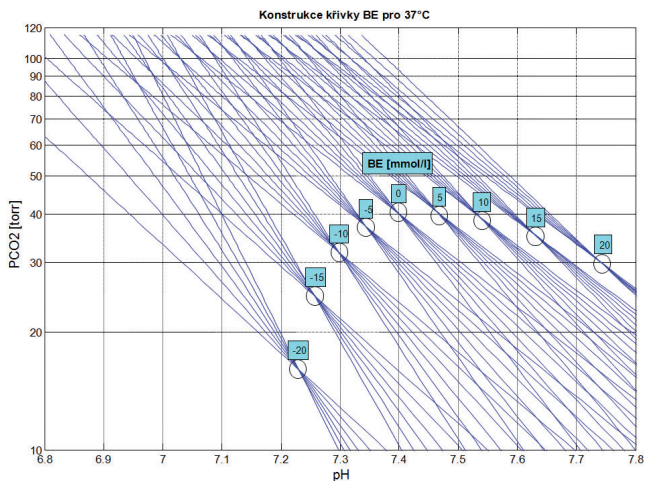
Obr. 12 – Závislost BE na koncentraci hemoglobinu při pH=7,3878 a pCO₂=41,862 torr podle dat ze Sigaard-Andersenova nomogramu při 38°C (v plně saturované krvi kyslíkem). Těmto hodnotám odpovídají při 37°C standardní hodnoty pH=7,4 a pCO₂=40 torr, při nichž bude BE (při 37°C) nulové.

Ke každé zadané hodnotě BE_{37°C} se vždy připočítal korekční faktor dBE_{38°C} (který závisel na koncentraci hemoglobinu a odpovídal nulové hodnotě BE při 37°C). Z tohoto korekčního posunu pak byla získána hodnota BE_{38°C}

$$BE_{38^{\circ}\text{C}} = BE_{37^{\circ}\text{C}} + dBE_{38^{\circ}\text{C}}$$



Obr. 13 – Schéma výpočtu dat titračních křivek pro různé koncentrace hemoglobinu a různé hodnoty BE pro 37°C . Nejprve se provede přepočítání normálních hodnot $\text{pH}=7,4$ a $\text{pCO}_2=40$ torr z 37°C na 38°C . Z nich a ze zadané koncentrace hemoglobinu (za předpokladu plně saturované krve kyslíkem) se vypočte korekční posun BE ($\text{dBE}_{38^\circ\text{C}}$) který odpovídá nulové hodnotě BE při 37°C . Ze zadané hodnoty $\text{BE}_{37^\circ\text{C}}$ pro 37°C se pak přepočte hodnota $\text{BE}_{38^\circ\text{C}}$ pro 38°C a pak se z ní a ze sady hodnot pCO_2 pro danou koncentraci hemoglobinu (a za předpokladu plně saturované krve kyslíkem) spočítají příslušné hodnoty $\text{pH}_{38^\circ\text{C}}$. Tyto hodnoty se pak přepočítají na hodnoty $\text{pH}_{37^\circ\text{C}}$ a PCO_2 37°C charakterizující titrační křivku pro danou koncentraci hemoglobinu a zvolenou hodnotu BE při 37°C .

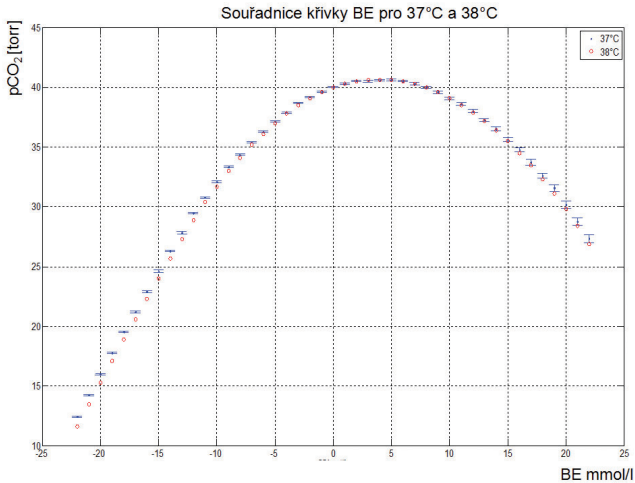


Obr. 14 – Titrační přímky pro hodnoty koncentrace hemoglobinu (0, 5, 10, 15, 20, 25 g/100 ml) a různé hodnoty BE pro 37°C se protínají v bodech, které charakterizují křivku BE Siggaard-Andersenova nomogramu korigovaného na 37°C .

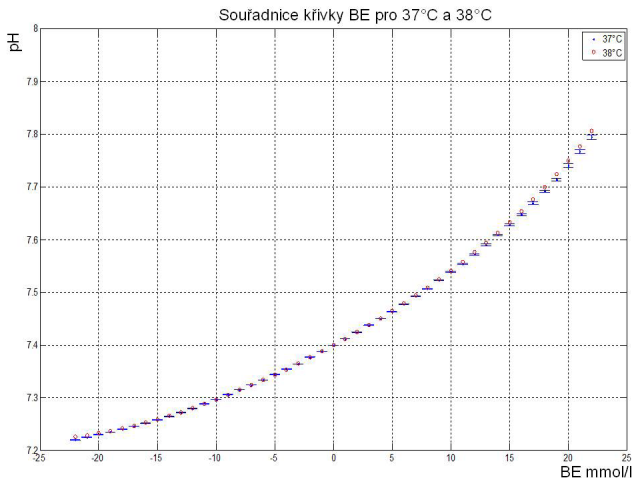
Z hodnot $BE_{38^{\circ}\text{C}}$ a ze sady hodnot $p\text{CO}_{2,38^{\circ}\text{C}}$ vypočítávala dle Siggaard-Andersenova nomogramu sada hodnot $\text{pH}_{38^{\circ}\text{C}}$ (pomocí algoritmu BEINV – viz obr. 7). Hodnoty $p\text{CO}_{2,38^{\circ}\text{C}}$ a $\text{pH}_{38^{\circ}\text{C}}$ se potom přepočety na odpovídající hodnoty pro teplotu 37°C .

Tímto způsobem byly získány titrační křivky krve pro 37°C . Průsečíky křivek se stejným $BE_{37^{\circ}\text{C}}$ a různým hematokritem charakterizují křivku BE Siggaard-Andersenova nomogramu korigovaného na 37°C (obr. 14).

Nové souřadnice křivek BE uvádí obr. 15 a 16.



Obr. 15 – Výsledky korekce křivky BE z 38°C na 37°C – nové souřadnice v ose $p\text{CO}_2$



Obr. 16 – Výsledky korekce křivky BE z 38°C na 37°C – nové souřadnice v ose pH

Výpočet nových souřadnic křivek BB (tj. těch souřadnic, kde se protínají křivky – v semilogaritmickém znázornění přímky – krevi se stejným BB) je jednodušší. Při anaerobním zahřívání (či ochlazování) musí platit, že:

$$d[\text{HCO}_3^-] = -d[\text{Buf}] + d[\text{H}^+],$$

protože $d[\text{H}^+] \ll d[\text{HCO}_3^-]$,

tak platí, že $d[\text{HCO}_3^-] = -d[\text{Buf}]$, tj. hodnota BB se nemění a tedy:

$$\text{BB}_{37^\circ\text{C}} = \text{BB}_{38^\circ\text{C}}$$

Hodnoty $\text{pH}_{38^\circ\text{C}}$ a $\text{pCO}_{2,38^\circ\text{C}}$ na titrační křivce krve s danou hodnotou BB se při ochlazení z 38°C na 37°C přesunou dle vztahů podle Ashwooda a spol. (1983) na nové hodnoty $\text{pH}_{37^\circ\text{C}}$ a $\text{pCO}_{2,37^\circ\text{C}}$ – titrační křivka ale bude přitom odpovídat stále stejné hodnotě BB (ale už jiné hodnotě BE).

Znamená to tedy, že souřadnice bodů BB křivky Siggaard-Andersenova nomogramu pro 37°C získáme snadno tak, že souřadnice bodů BB křivky původního Siggaard-Andersenova nomogramu (které představují souřadnice průsečíků titračních křivek se stejnou hodnotou BB při 38°C) přetransformujeme dle vztahů podle Ashwooda a spol. (1983) na nové hodnoty.

Hodnota BB závisí na hodnotě BE a normální hodnotě BB (NBB). I když hodnoty $\text{BB}_{38^\circ\text{C}}$ a $\text{BB}_{37^\circ\text{C}}$ budou stejné, je možno snadno ukázat, že jejich normální hodnoty ($\text{NBB}_{37^\circ\text{C}}$ a $\text{NBB}_{38^\circ\text{C}}$) pro 37°C a 38°C budou rozdílné:

$$\text{NBB}_{37^\circ\text{C}} = \text{BB}_{37^\circ\text{C}} - \text{BE}_{37^\circ\text{C}} = \text{BB}_{38^\circ\text{C}} - \text{BE}_{37^\circ\text{C}}$$

Protože (viz výše):

$$\text{BE}_{37^\circ\text{C}} = \text{BE}_{38^\circ\text{C}} - d\text{BE}_{38^\circ\text{C}}$$

pak:

$$\text{NBB}_{37^\circ\text{C}} = \text{BB}_{38^\circ\text{C}} - \text{BE}_{38^\circ\text{C}} + d\text{BE}_{38^\circ\text{C}} = \text{NBB}_{38^\circ\text{C}} + d\text{BE}_{38^\circ\text{C}}$$

Hodnota posuvu $d\text{BE}_{38^\circ\text{C}}$ vypočítávaná dle algoritmu zobrazeného na *obr. 13* závisí na koncentraci hemoglobinu. Výslednou závislost můžeme linearizovat vztahem (*obr. 17*)

$$d\text{BE} = 0,3 - 0,018 \text{ cHb}$$

kde cHb je koncentrace hemoglobinu v g/100ml.

Hodnota $\text{NBB}_{38^\circ\text{C}}$ je vypočítávána dle známého v klinické praxi používaného vztahu (Siggaard-Andersen, 1960):

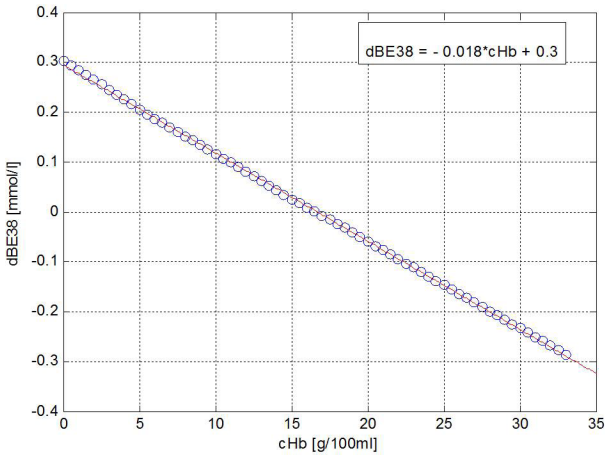
$$\text{NBB}_{38^\circ\text{C}} = 41,7 + 0,42 \text{ cHb}$$

Po dosazení dostaneme pro $\text{NBB}_{37^\circ\text{C}}$ poněkud jiný vztah:

$$\text{NBB}_{37^\circ\text{C}} = 42,0 + 0,402 \text{ cHb}$$

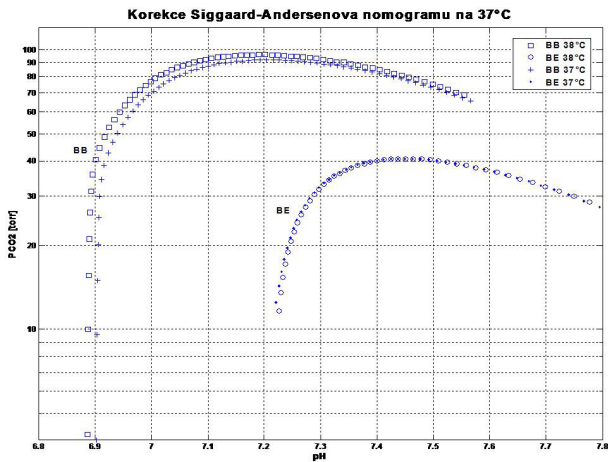
Hodnota $\text{BB}_{37^\circ\text{C}}$ bude počítána z hodnoty $\text{BE}_{37^\circ\text{C}}$ a koncentrace hemoglobinu:

$$\text{BB}_{37^\circ\text{C}} = 42,0 + 0,402 \text{ cHb} + \text{BE}_{37^\circ\text{C}}$$



Obr. 17 – Linearizace závislosti posunu hodnoty BE při změně teploty z 37°C na 38°C na koncentraci hemoglobinu (cHb) vyjádřené v g/100 ml krve

Porovnání souřadnic křivkového Siggaard-Andersenova nomogramu pro 37°C a 38°C uvádí obr. 18 a tabulky 1 a 2.



Obr. 18 – Korekce hodnot křivek BE a BB Siggaard-Andersenova nomogramu (původně vytvořeného pro 38°C) na standardní teplotu 37°C

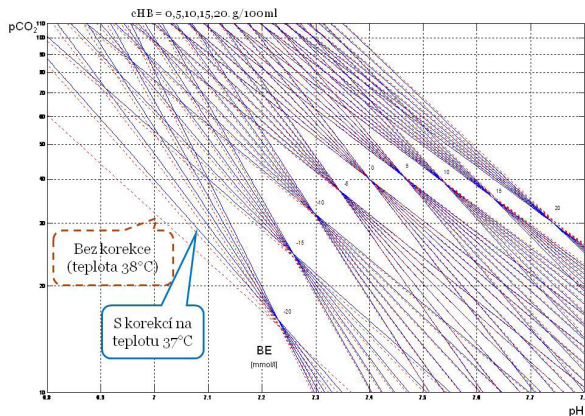
V klinické laboratorní praxi jsou data (pH a $p\text{CO}_2$) měřena při standardní teplotě 37°C, avšak pro jejich vyhodnocování (výpočet BE) se používá Siggaard-Andersenův nomogram původně vytvořený pro 38°C. Z hlediska klinických dopadů je proto zajímavé porovnání chování titračních křivek podle původního a korigovaného Siggaard-Andersenova nomogramu (obr. 19). Vidíme, že k prakticky znatelným odchylkám dochází až při hodnotách BE menších než -10 mmol/l a k větším odchylkám při BE než 15 mmol/l.

BE	37°C		38°C	
	pH	pCO ₂	pH	pCO ₂
-22	7,226	11,6	7,221	12,4
-21	7,229	13,5	7,225	14,2
-20	7,233	15,3	7,230	16,0
-19	7,237	17,1	7,235	17,8
-18	7,242	18,9	7,241	19,5
-17	7,247	20,6	7,246	21,2
-16	7,253	22,3	7,252	22,9
-15	7,259	24	7,258	24,6
-14	7,266	25,7	7,265	26,3
-13	7,273	27,3	7,272	27,9
-12	7,281	28,9	7,280	29,4
-11	7,289	30,4	7,289	30,8
-10	7,297	31,7	7,297	32,1
-9	7,306	33	7,306	33,3
-8	7,315	34,1	7,315	34,4
-7	7,324	35,2	7,324	35,4
-6	7,334	36,1	7,334	36,3
-5	7,344	37	7,344	37,2
-4	7,354	37,8	7,354	37,9
-3	7,365	38,5	7,365	38,7
-2	7,377	39,1	7,377	39,2
-1	7,388	39,6	7,388	39,6
0	7,4	40	7,400	40,0
1	7,412	40,3	7,412	40,3
2	7,425	40,5	7,424	40,5
3	7,438	40,6	7,438	40,5
4	7,451	40,6	7,450	40,6
5	7,465	40,6	7,463	40,7
6	7,479	40,5	7,477	40,5
7	7,494	40,3	7,492	40,3
8	7,509	40	7,507	40,0
9	7,525	39,6	7,523	39,6
10	7,541	39,1	7,539	39,1
11	7,558	38,5	7,555	38,6
12	7,576	37,9	7,572	38,0
13	7,594	37,2	7,590	37,3
14	7,613	36,4	7,608	36,5
15	7,633	35,5	7,628	35,6
16	7,654	34,5	7,648	34,7
17	7,676	33,5	7,669	33,7
18	7,699	32,3	7,691	32,6
19	7,724	31,1	7,714	31,6
20	7,75	29,8	7,740	30,2
21	7,777	28,4	7,767	28,8
22	7,806	26,9	7,795	27,3

Tabulka 1 – Souřadnice křivky BE na původním (38°C) a korigovaném (37°C) Siggaard-Andersenově nomogramu (hodnoty pCO₂ jsou v torrech).

37°C		38°C		37°C		38°C	
BB	pH	pCO ₂	pH	pCO ₂	BB	pH	pCO ₂
14	6,903	4,0	6,887	4,2	48	7,173	91,4
15	6,904	9,6	6,888	10	49	7,183	91,6
16	6,904	14,9	6,889	15,6	50	7,194	91,7
17	6,905	20,1	6,89	21	51	7,205	91,8
18	6,906	25,1	6,891	26,2	52	7,215	91,8
19	6,908	29,8	6,893	31,1	53	7,226	91,7
20	6,911	34,3	6,896	35,8	54	7,237	91,5
21	6,916	38,6	6,901	40,3	55	7,248	91,2
22	6,923	42,7	6,908	44,6	56	7,260	90,8
23	6,932	46,6	6,917	48,7	57	7,271	90,4
24	6,940	50,3	6,925	52,6	58	7,282	89,9
25	6,949	53,9	6,934	56,3	59	7,294	89,5
26	6,958	57,2	6,943	59,8	60	7,306	88,9
27	6,967	60,4	6,952	63,1	61	7,318	88,2
28	6,976	63,3	6,961	66,2	62	7,330	87,4
29	6,985	66,1	6,97	69,1	63	7,342	86,7
30	6,994	68,7	6,979	71,8	64	7,354	85,9
31	7,004	71,1	6,989	74,3	65	7,365	85,0
32	7,013	73,4	6,998	76,7	66	7,378	84,1
33	7,022	75,6	7,007	79	67	7,391	83,0
34	7,032	77,6	7,017	81,1	68	7,404	82,0
35	7,042	79,4	7,027	83	69	7,417	80,8
36	7,051	81,0	7,036	84,7	70	7,430	79,7
37	7,060	82,5	7,046	86,3	71	7,443	78,5
38	7,070	83,9	7,056	87,7	72	7,456	77,3
39	7,080	85,1	7,066	89	73	7,469	76,0
40	7,090	86,3	7,076	90,2	74	7,482	74,7
41	7,100	87,3	7,086	91,3	75	7,496	73,3
42	7,110	88,3	7,096	92,3	76	7,510	71,8
43	7,120	89,0	7,106	93,1	77	7,523	70,3
44	7,131	89,7	7,117	93,8	78	7,537	68,8
45	7,141	90,3	7,127	94,4	79	7,551	67,2
46	7,151	90,7	7,137	94,9	80	7,566	65,6
47	7,162	91,1	7,148	95,3			

Tabulka 2 – Souřadnice křivky BB na původním (38°C) a korigovaném (37°C) Siggaard-Andersenově nomogramu (hodnoty pCO₂ jsou v torrech).



Obr. 19 – Porovnání titračních křivek počítaných podle původního a korigovaného Siggaard-Andersenova nomogramu.

9. Krvinky a plazma

Nyní máme formalizován Siggaard-Andersenův nomogram pro stejnou teplotu, na kterou jsou identifikovány podrobné modely acidobazické rovnováhy plazmy, vytvořené dle Stewartova přístupu. Tyto modely (např. Figge 2009), jakkoli podrobně uvažují vliv disociačních konstant jednotlivých aminokyselin v molekule albuminu, zcela opomíjejí vliv tak podstatného nebikarbonátového pufru, jakým je hemoglobin v krvinkách. Na druhé straně, nevýhodou modelů, postavených na bázi experimentálních dat pocházejících ze Siggaard-Andersenova nomogramu, je předpoklad normální koncentrace plazmatických bílkovin.

Cílem této práce je oba přístupy propojit do jednoho modelu, který pak bude možno využít jako subsystém komplexního modelu homeostázy vnitřního prostředí, kde bude možné simulovat komplexní osmotické, iontové, objemové i acidobazické poruchy.

Nejprve vyjdeme z experimentálních dat, které jsou uloženy v Siggaard-Andersenově nomogramu a pokusíme se oddělit titrační křivky plazmy a krvinek – výsledkem by měl být model pufracího chování krvinek, který spojíme s podrobným modelem acidobazické rovnováhy plazmy, vytvořeným dle Stewartova přístupu, kde bude uvažována různá koncentrace plazmatických bílkovin i fosfátů.

Siggaard-Andersen experimentálně ověřil, že plazma i krve s různým hematokritem, které měly stejnou hodnotu BE se protínají v jednom bodě na křivce BE (viz obr. 2). Obdobně, krve se stejnou hodnotou BB se protínají v jednom bodě na křivce BB. Zde se nabízí otázka, **proč se titrační křivky BB a BE na Siggaard-Andersenově nomogramu protínají ve stejných bodech?**

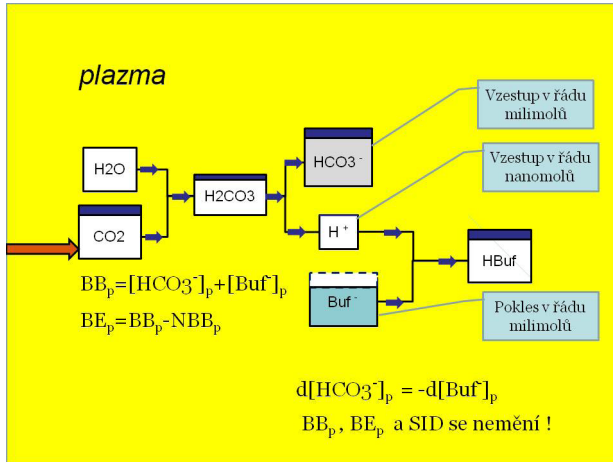
Abychom na tuto otázku odpověděli, musíme si nejprve uvědomit, že při titraci krve oxidem uhličitým dochází při vzestupu $p\text{CO}_2$ k růstu koncentrací bikarbonátu v plazmě i v erytrocytech.

Uvažujeme-li dle Stewarta plazmu samostatně – pak **při titraci plazmy oxidem uhličitým** součet bikarbonátů a všech nebikarbonátových pufracíchází bazí, které tvoří BB_p a SID , se nemění (obr. 20) – SID a $p\text{CO}_2$ jsou proto **vzájemně nezávislé veličiny**, které spolu s další nezávislou veličinou, plazmatickými bílkovinami, určují hodnotu závislé veličiny – pH.

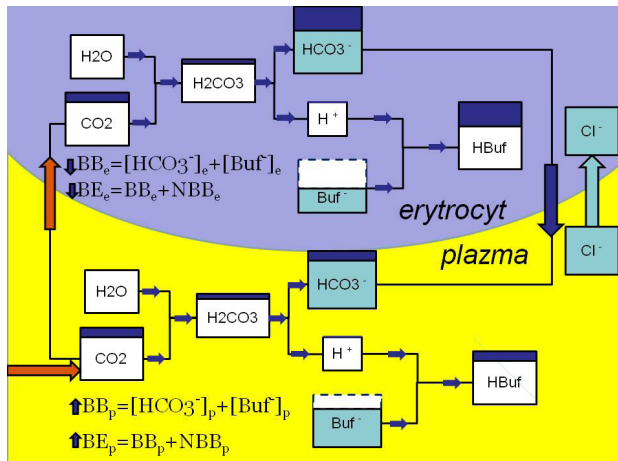
V krvi (viz obr. 21) tento základní Stewartův kánon neplatí – **při titraci oxidem uhličitým se hodnota SID plazmy odpovídající** (uvedenými výhradami na začátku tohoto článku) hodnotě BB_p mění.

Při vzestupu $p\text{CO}_2$ BB_p (a SID) stoupá, při poklesu $p\text{CO}_2$ BB_p a SID klesá. Protože erytrocyt má více nebikarbonátových bazí (především díky hemoglobinu) než plazma a proto je disociační reakce kyseliny uhličitě posunuta více napravo, a proto koncentrace bikarbonátů v erytrocytech stoupá více než v plazmě. Bikarbonáty se přesouvají podle koncentračního gradientu

do plazmy (výměnou za chloridové ionty). Při vzestupu CO_2 proto koncentrace BB v erythrocytech klesá a v plazmě stoupá.



Obr. 20 – Titrace plazmy oxidem uhličitým – BE_p , BB_p a SID nemění. Proto jsou $p\text{CO}_2$ a SID vzájemně nezávislé veličiny



Obr. 21 – Titrace krve oxidem uhličitým – SID se při změně $p\text{CO}_2$ mění (díky výměně HCO_3^- za Cl^-). SID a $p\text{CO}_2$ v plné krvi nejsou vzájemně nezávislé veličiny.

Při titraci krve oxidem uhličitým se dosáhne hodnoty $p\text{CO}_2$ při které, se koncentrace BB v erythrocytech a v plazmě vyrovnávají ($\text{BB}_e = \text{BB}_p$). Právě tato hodnota pak bude zároveň určovat i místo, kde se na Siggaard-Andersenově nomogramu budou protínat titrační křivky se stejným celkovým BB v krvi ale různým hematokritem (Hk).

Protože:

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

pak při $BB_e = BB_p$ se druhý člen součtu rovná nule a hodnota BB v celé krvi pak nezávisí na hodnotě hematokritu. Při takové hodnotě pCO_2 (a příslušného pH plazmy) kdy se $BB_p = BB_e$ krev může mít jakýkoli hematokrit a tudíž se všechny titrační křivky s krví s různým hematokritem v tomto bodě protínají.

Tedy, ***křivka BB na Siggaard-Andersenove nomogramu je geometrickým místem bodů, kde plazma i krvinky mají stejné hodnoty koncentrací buffer base***, protože při $BB_e = BB_p$ hodnota v BB v celé krvi nezávisí na hematokritu (Hk) :

Obdobná úvaha platí pro křivku BE. Protože:

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

pak při $BE_e = BE_p$ je druhý člen součtu roven nule a hodnota BE v celé krvi potom nezávisí na hematokritu (Hk) resp. na koncentraci hemoglobinu. Proto ***křivka BE na Siggaard-Andersenove nomogramu je geometrickým místem bodů, kde jsou stejné hodnoty koncentrací BE v plazmě a v krvi***, protože při příslušných hodnotách pCO_2 a pH kdy $BE_e = BE_p$ hodnota BE v celé krvi nezávisí na hematokritu.

Křivku BE můžeme také interpretovat jiným způsobem. Vydeme-li z toho, že BE je rozdíl mezi hodnotou BB a normální náležitou hodnotou NBB pro danou koncentraci hemoglobinu, pak požadavek rovnosti hodnot BE v plazmě a v erytrocytech znamená:

$$BB_e - NBB_e = BB_p - NBB_p$$

což můžeme rozepsat:

$$BB_e - BB_p = NBB_e - NBB_p = \text{konstanta}$$

To znamená, ***že křivku BE můžeme také interpretovat jako geometrické místo bodů (tj. hodnot pCO_2 a pH, kdy rozdíl mezi hodnotou BB v erytrocytech a plazmě je konstantní a rovná se rozdílu mezi jejich náležitými hodnotami v erytrocytech a plazmě (tj. hodnotách při $pCO_2 = 40$ torrů a plazmatickém $pH = 7.4$).***

Pokud platí rovnice $NBB_{38^\circ C} = 41,7 + 0,42 \text{ cHb}$ (Siggaard-Andersen, 1962), pak koncentraci hemoglobinu v erytrocytech $\text{cHb} = 33,34 \text{ g/100ml}$ je $NBB_e - NBB_p = 0,42 \times 33,34 = 14 \text{ mmol/l}$ (pro $37^\circ C$ by podle námi odvozené korekce Siggaard-Andersenova nomogramu tato hodnota byla $0,402 \times 33,34 = 13,4 \text{ mmol/l}$).

Při titraci krve Siggaard-Andersen používal směs O_2 a CO_2 , přičemž krev byla prakticky plně saturována kyslíkem – křivky BE jsou v podstatě křivky hodnot BE v plně oxygenované krvi – tj. výše definované standardizované oxyhodnoty Base Excess – BE_{ox} (Kofránek, 1980). Při desaturaci hemoglobinu kyslíkem se hodnoty BE, resp. BB lineárně zvyšují:

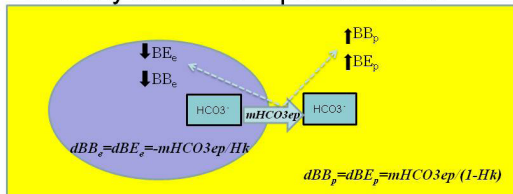
$$BE = BE_{ox} + 0,2 \text{ cHb} (1-sO_2)$$

kde cHb je koncentrace hemoglobinu [g/100ml] a sO_2 je saturace hemoglobinu kyslíkem (Siggaard-Andersen 1988).

10. Oddělení titračních křivek plazmy a krvinek na Siggaard-Andersenově nomogramu

Otestujeme, zda lze z experimentálních dat, obsažených v Siggaard-Andersenově nomogramu sestavit model acidobazické rovnováhy krve jako kombinaci modelu titračních křivek plazmy a modelu titračních křivek krvinek (*obr. 22*).

- Při hematokritu=1 :
 - cHb=33.34 g/100 ml
 - BB=BBe, BE=BEE
- Přesuny bikarbonátů při titraci CO₂



Obr. 22 – Přesuny bikarbonátů a změny hodnot BB a BE v plazmě a krvinkách při titraci krve oxidem uhličitým. Titrační křivka (v semilogaritmickém zobrazení přímka) krve je počítána z kombinace titrační přímkou plazmy a titrační přímkou krvinek a z přesunů bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou, které mění příslušné hodnoty BE a BB v plazmě a krvinkách (v závislosti na hematokritu).

Titrační křivky plazmy (v semilogaritmických souřadnicích zobrazené jako přímkou) můžeme odečíst přímo z nomogramu. Titrační přímkou erytrocytů z nomogramu získáme tak, že hodnotu koncentrace hemoglobinu v krvi zvolíme 33,34 g/100 ml, tj. hodnotu, při které bude hematokrit roven jedné. Titrační přímkou oxidem uhličitým této "virtuální krve" sleduje změny pH (měřeného na vnější straně erytrocytu) při změnách pCO₂. Titrační přímkou krve s danou koncentrací hemoglobinu cHb (v g/100ml krve) a tedy i při hematokritu:

$$Hk = cHb / 33.34$$

(za předpokladu normální koncentrace hemoglobinu v erytrocytech 33,34 g/100ml) bude v semilogaritmických souřadnicích $\log_{10}(pCO_2)$ – pH ležet mezi titračními přímkami plazmy a erytrocytů. Bude protínat křivky plazmy a erytrocytů v bodě křivky BE. Protože nebikarbonátové pufrý (hemoglobin a fosfáty) mají v erytrocytech vyšší pufráčnou kapacitu, než nebikarbonátové

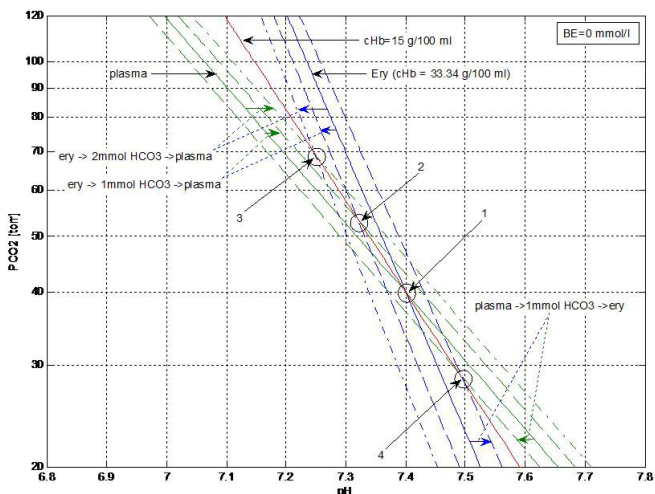
pufry v plazmě (plazmatické bílkoviny a fosfáty), a při titraci krve vzestupnou koncentrací oxidu uhličitého se na ne bikarbonátové báze v krvince váže větší množství vodíkových iontů než na ne bikarbonátové báze v plazmě, stoupá v krvince koncentrace bikarbonátů více než v plazmě. Důsledkem je přesun bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou (doprovázený protisměrným transportem chloridů). Označíme-li množství bikarbonátů, přesouvaných při titraci krve oxidem uhličitým z krve do plazmy v 1 litru krve jako: $m\text{HCO}_3\text{ep}$ [mmol/l], pak změna BE a BB plazmy bude:

$$d\text{BB}_p = d\text{BE}_p = m\text{HCO}_3\text{ep}/(1 - \text{Hk})$$

Odpovídající změna BE v erythrocytech bude:

$$d\text{BB}_e = d\text{BE}_e = -m\text{HCO}_3\text{ep}/\text{Hk}$$

$$c\text{HB} = 15 \text{ g}/100 \text{ ml}, \text{BE} = 0 \text{ mmol/l}$$

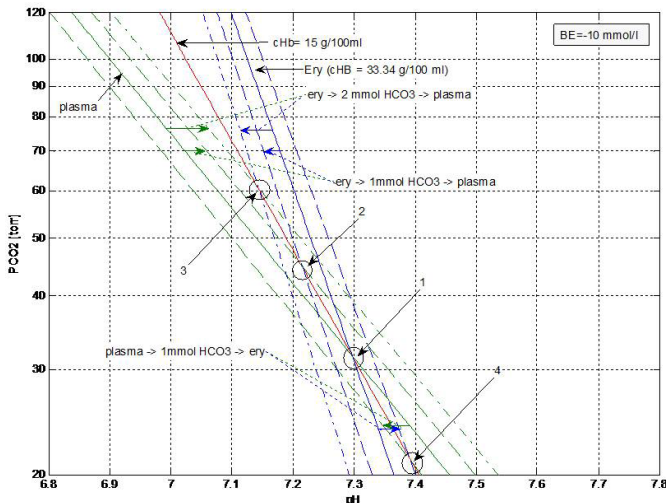


Obr. 23 – Model titračních křivek plazmy, erythrocytů a krve s hemoglobinem 15 g/100 ml při $\text{BE} = 0 \text{ mmol/l}$. V bodě (1) se protínají křivky plazmy a erythrocytů na Base Excess v bodě $\text{BE} = 0$. Přesun bikarbonátů z erythrocytů do plazmy při titraci krve oxidem uhličitým posune křivku plazmy doprava (BE a BB plazmy stoupne) a křivku erythrocytů doleva (BE a BB erythrocytů poklesne). Křivky se protínají v bodech (2) a (3) na titrační křivce krve s koncentrací hemoglobinu 15g/100 ml. Při poklesu $p\text{CO}_2$ dochází k přesunům bikarbonátů z plazmy do erythrocytů a následnému poklesu BE a BB plazmy, což posune titrační křivku plazmy doprava, a ke vzestupu BE a BB erythrocytů, což posune titrační křivku erythrocytů doleva. Křivky se opět protínají na titrační křivce krve (v bodě 4) s koncentrací hemoglobinu 15 g/100 ml, modelovanou podle údajů v Siggaard-Andersenově nomogramu. Znamená to, že titrační křivky můžeme modelovat i pomocí průsečíků posunů titračních křivek plazmy a erythrocytů.

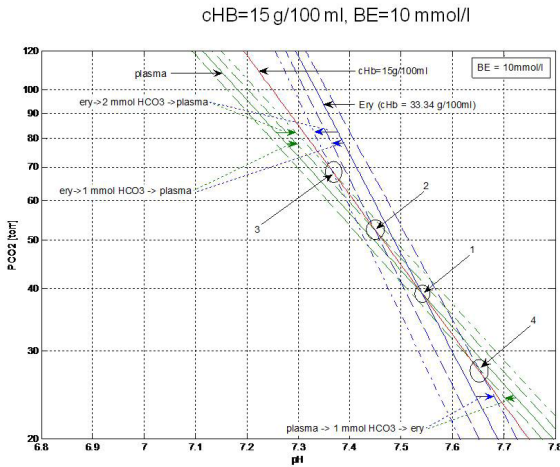
Zvolíme-li si např. koncentraci hemoglobinu 15 g/100 ml (a hematokritu 15/33,34=0,4449), pak při přesunu 1 mmol bikarbonátů z plazmy do erytrocytů se BE a BB plazmy vzrostou o $1/(1-0,4449)=1,8015$ mmol/l a BE a BB erytrocytů klesnou o $1/0,4449=2,2477$ mmol/l. Titrační přímka plazmy se posune doleva a titrační přímka erytrocytů se posune doprava (obr. 23) – jejich průsečík odpovídá bodu na titrační křivce krve s koncentrací hemoglobinu 15 g/100 ml, v němž se při vzestupu $p\text{CO}_2$ z původní hodnoty 40 torrů došlo k přesunu 1 ml bikarbonátů z krvinek do plazmy. Jak je vidět na obrázku 23, tento průsečík leží na titrační křivce krve s koncentrací hemoglobinu 15 g/100 ml, modelované podle údajů v Siggaard-Andersenově nomogramu (pomocí výše uvedené funkce BEINV). Obdobně na této křivce leží průsečíky posunů titračních křivek plazmy a krvinek po přesunech 2 mmol bikarbonátů z krvinek do plazmy (při vzestupu $p\text{CO}_2$) a 1 mmol bikarbonátů z plazmy do krvinek (při poklesu $p\text{CO}_2$).

Obrázky 24 a 25 uvádějí výsledky modelování titračních křivek krve při titraci krve oxidem uhličitým při hodnotách BE -10 mmol/l a 10 mmol/l. Obr. 26 zobrazuje výsledky modelování titrace krve oxidem uhličitým v rozmezí hodnot BE od -20 do 20 mmol/l.

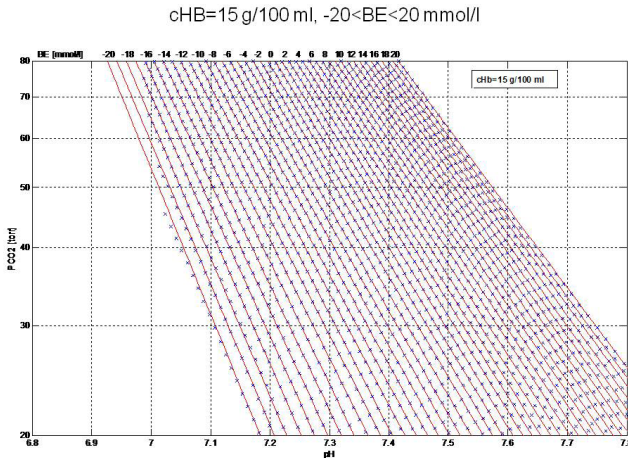
cHB=15 g/100 ml, BE=-10 mmol/l



Obr. 24 – Model titračních křivek plazmy, erytrocytů a krve s hemoglobinem 15 g/100 ml při BE=-10 mmol/l. Modelujeme-li titrační křivku krve při titraci oxidem uhličitým pomocí jako průsečíky posunů titračních křivek krvinek a plazmy způsobenými přesuny bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou, dostáváme (obdobně jako na předchozím obrázku) body titrační křivky, které se kryjí s titrační křivkou krve s koncentrací hemoglobinu 15 g/100 ml modelovanou podle Siggaard-Andersenova nomogramu.



Obr. 25 – Model titračních křivek plazmy, erytrocytů a krve s hemoglobinem 15 g/100 ml při BE=10 mmol/l. Obdobně jako na předchozích obrázcích průsečky posunů titračních křivek krvinek a plazmy způsobenými přesuny bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou se kryjí s titrační křivkou krve s koncentrací hemoglobinu 15 g/100 ml modelovanou podle Siggaard-Andersenova nomogramu.

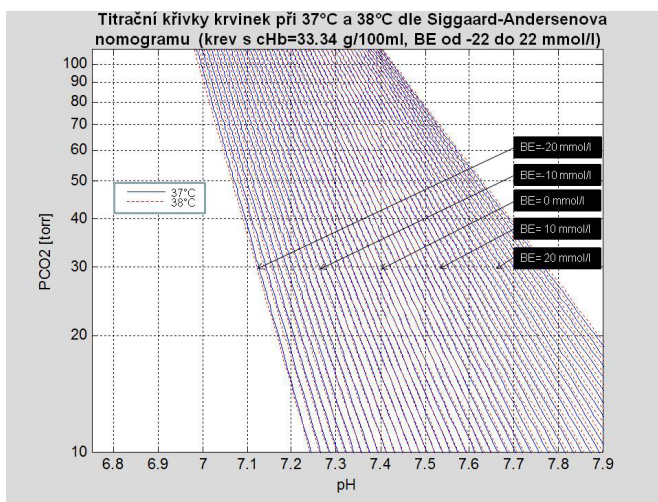


Obr. 26 – Modely titračních křivek plazmy, erytrocytů a krve s hemoglobinem 15 g/100 ml při různých hodnotách BE od - 20 do 20 mmol/l podle Siggaard-Andersenova nomogramu (spojité čáry). Křížky reprezentují titrační křivky modelované jako průsečky posunů titračních křivek krvinek a plazmy způsobenými přesuny bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou. Znamená to, že titrační křivky plné krve na Siggaard-Andersenově nomogramu můžeme s dostatečnou přesností vypočítat z titrační křivky plazmy a titrační křivky erytrocytů (modelovaných jako krev s limitním hematokritem 1 a koncentrací hemoglobinu 33,34 g/100 ml).

Ukazuje se, že titrační křivky krve modelované pomocí průsečíků posunů titračních křivek plazmy a erytrocytů (díky přesunům bikarbonátů mezi krvinkou a plazmou) s dostatečnou přesností kopírují titrační křivky krve modelované přímo podle Siggaard-Andersenova nomogramu.

Znamená to tedy, že pro modelování titrace krve oxidem uhličitým můžeme vycházet z kombinace titračních křivek plazmy a titračních křivek erytrocytů. Při modelování titrace krve se **změněnou koncentrací plazmatických bílkovin** můžeme vycházet z kombinace **titrační křivky plazmy** s různou hodnotou plazmatických bílkovin (pro níž ale neplatí Siggaard-Andersenův nomogram) – např. podle Figge-Fenclova modelu (Figge, 2009), a **z titrační křivky erytrocytů** (získanou z experimentálních údajů Siggaard-Andersenova nomogramu, korigovaného na 37°C).

11. Propojení modelu krvinek podle Siggaard-Andersenova nomogramu, korigovaného na 37°C a Figge-Fenclova modelu plazmy



Obr. 27 – Titrační křivky (v semilogaritmickém zobrazení přímky) krvinek dle Siggaard-Andersenova nomogramu při 38°C a po korekci na 37°C při různých hodnotách BE

Na obr. 27 jsou zobrazeny titrační přímky krvinek s různou hodnotou BE podle Siggaard-Andersenova nomogramu – křivky jsou modelovány jako krev s koncentrací hemoglobinu 33,34 g/100ml (odpovídající limitní hodnotě hematokritu 1). Tyto křivky jsou v semilogaritmickém zobrazení přímky s měnícím se sklonem (k) a ofsetem (h) v závislosti na hodnotě BE v erytrocytech (BE_{er}).

Titrační křivky krvinek budou aproximovány pomocí vztahů:

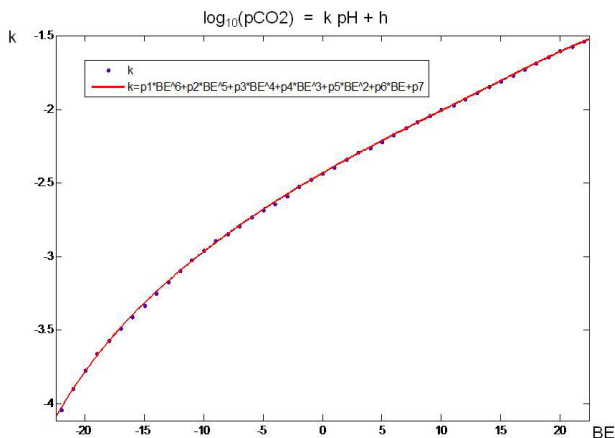
$$\log_{10}(p\text{CO}_2) = k \text{ pH} + h$$

$$k=f(\text{BE}_{\text{er}})$$

$$h=g(\text{BE}_{\text{er}})$$

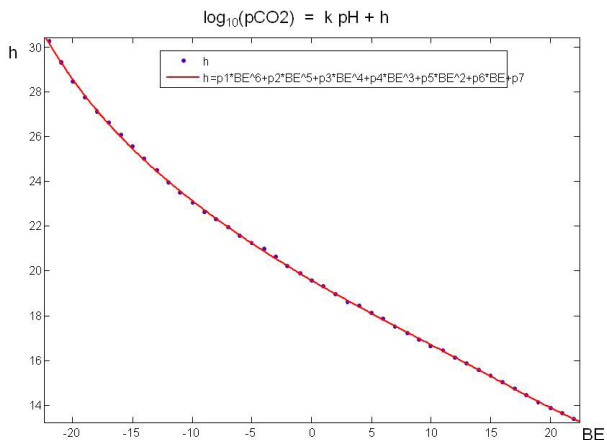
Funkce „f“ a „g“ jsou aproximovány polynomicou regresí podle dat ze Siggaard-Andersenova nomogramu, korigovaného na 37°C (obr. 28 a obr. 29).

Parametry titračních přímek krvinek



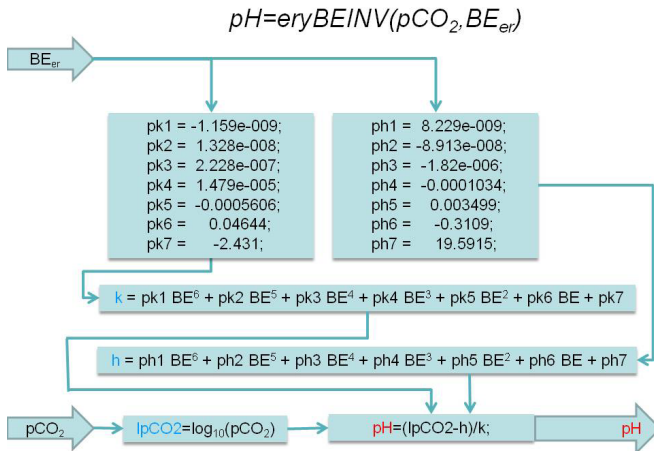
Obr. 28 – Polynomická regrese proměnného sklonu titračních přímek erytrocytů.

Parametry titračních přímek krvinek



Obr. 29 – Polynomická regrese proměnného offsetu titračních přímek erytrocytů.

Hodnota pH (pH z vnější strany krvinek) v závislosti na $p\text{CO}_2$ a hodnotě BE v erythrocytech (BE_{er}) je počítána pomocí funkce eryBEINV, jejíž algoritmus zobrazuje obr. 30.



Obr. 30 – Algoritmus výpočtu titračních křivek erythrocytů

$$p\text{H} = \text{eryBEINV}(p\text{CO}_2, \text{BE}_{\text{er}})$$

Model krvinek je propojen s modelem plazmy. Jako model plazmy byl zvolen Figge-Fenclov model (Figge, 2009), kombinovaný navíc s vlivem koncentrace globulinů (počítaných pomocí jejich „buffer value“, podle Siggaard-Andersena, 1995).

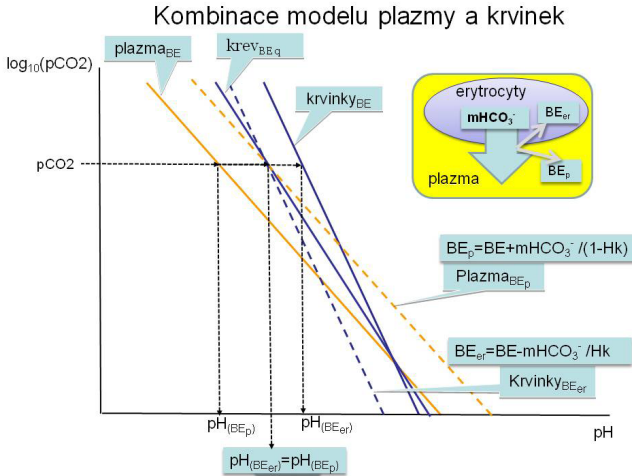
Funkce bloodBEINV počítá pH krve v závislosti na hodnotě $p\text{CO}_2$, celkové koncentrace fosfátů (Pitot), albuminů (Alb), globulinů (Glob), koncentrace hemoglobinu, standardizované oxyhodnoty BE_{ox} , (tj. takové hodnoty BE, která by byla v plně oxygenované krvi), $p\text{CO}_2$ a saturace hemoglobinu kyslíkem:

$$p\text{H} = \text{bloodBEINV}(\text{Pitot}, \text{Alb}, \text{Glob}, \text{cHb}, \text{BE}_{\text{ox}}, p\text{CO}_2, \text{sO}_2)$$

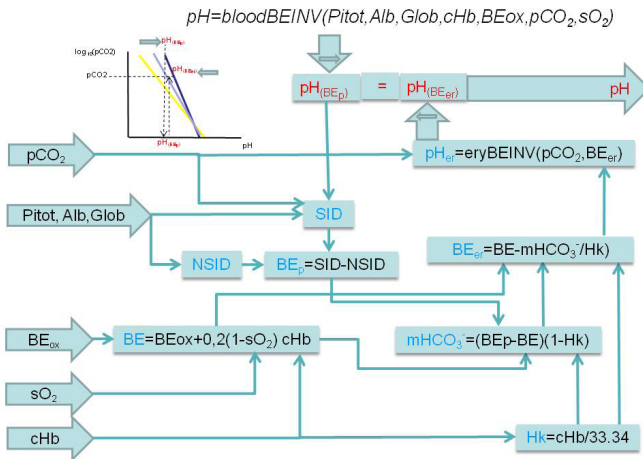
Princip výpočtu zobrazuje obr. 31 a vlastní algoritmus je uveden na obr. 32.

Nejdříve se podle stupně desaturace (z sO_2) a hodnoty BE_{ox} vypočítá hodnota BE. Tato hodnota se vezme jako výchozí pro plazmu a krvinek (BE). Z hodnoty $p\text{CO}_2$ se pak počítá pH. Titrační přímka plazmy má ale menší sklon než titrační přímka krvinek (viz obr. 31) a hodnota pH plazmy ($\text{pH}_{(\text{BEp})}$) vypočítávaná podle BE plazmy (BE_{p}) a hodnota pH na vnější straně krvinek ($\text{pH}_{(\text{BEer})}$), počítaná podle BE krvinek (BE_{er}) se liší. Pak se iteračně počítá přesun bikarbonátů mezi plazmou a krevinkou – ten mění BE plazmy (BE_{p}) a BE erythrocytu (BE_{er}) – poměr změn BE v erythrocytech

a v plazmě závisí na hematokritu. Iterace konverguje k výsledné hodnotě plazmy počítané jak podle BE krvinek, tak podle BE plazmy ($\text{pH} = \text{pH}_{(\text{BE}_p)} = \text{pH}_{(\text{BE}_{er})}$).



Obr. 31 – Princip výpočtu titračních křivek celé krve



Obr. 32 – Algoritmus výpočtu titračních křivek celé krve

Algoritmus také spočítá i normální hodnotu SID (NSID) – tj. takovou hodnotu SID , při které by při dané koncentraci hemoglobinu, albuminu a fosfátů, a při $\text{pCO}_2 = 40$ torr bylo $\text{pH} = 7.4$.

BE je v tomto modelu definována širěji, než v klasickém pojetí Siggaard-Andersena – jeho normální hodnota je závislá nejen na koncentraci hemoglobinu, ale též na koncentracích albuminů a fosfátů. Na rozdíl od klasických modelů plazmy dle Stewarta a jeho následovníků lze v modelu ukázat, že v případě celé krve neplatí nezávislost SID a $p\text{CO}_2$. Model (a s ním související formalizované vztahy) je možno využít k řadě klinickofyziologických výpočtů.

Model, včetně jeho zdrojového textu a popisu všech použitých matematických vztahů a algoritmů, je k dispozici na adrese www.physiome.cz/acidbase.

11. Závěr

Byl proveden přepočít Siggaard-Andersenova nomogramu z původních 38°C, na standardních 37°C. Kombinovali jsme experimentální data přesného modelu acidobazické rovnováhy plazmy dle Figgeho a Fencla s daty, vycházejícími z dat Siggaard-Andersenova nomogramu, korigovaného na 37°C. Získali jsme tak model acidobazické rovnováhy krve kombinující model plazmy s proměnnou koncentrací albuminů, globulinů a fosfátů a propojený s modelem krvinek. Model je jádrem širšího modelu acidobazické rovnováhy organismu, na kterém je možné realizovat patogenezu poruch acidobazické rovnováhy v souladu s naším dříve publikovaným bilančním přístupem k interpretaci poruch ABR (Kofránek a spol., 2007).

Poděkování

Práce byla podporována projektem Národního programu výzkumu č. 2C06031, "e-Golem" a rozvojovým projektem MŠMT C20/2008 a společností Creative Connections s. r. o.

Literatura

- [1] Ashwood E.R., Kost G., Kenny M. (1983): Clinical Chemistry. 29:1877–1885.
- [2] Astrup, P. (1956): 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.
- [3] Dell R.D., Winters R.W. (1970) A model for the in vivo CO₂ equilibration curve. Am J Physiol. 219:37–44
- [4] Dubin A., Meneses M.M., Masevicius F.D. (2007): Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med. 35:1264–1270
- [5] Dubin A. (2007) Acid-base balance analysis: Misunderstanding the

- target Crit Care Med. 35:1472–1473.
- [6] Fencel V., Rossing T.H. (1989): Acid-base disorders in critical care medicine. *Ann Rev. Med.* 40, 17–20, 1989
 - [7] Fencel V., Leith D.E. (1993): Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir. Physiol.* 91: 1–16, 1993
 - [8] Fencel J., Jabor A., Kazda A., Figge J. (2000): Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 162:2246–2251.
 - [9] Figge J., Mydosh T., Fencel V. (1992): Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1992; 120:713–719.
 - [10] Figge J. (2009): The Figge-Fencel quantitative physicochemical model of human acid-base physiology. Updated version 15 January 2009. Online Web site. Available at <http://www.acid-base.org/modelapplication.html>. Accessed 1.3.2009.
 - [11] Goldberg M., Green S.B, Moss M.L., Marbach C.B., Garfinkel D. (1973) Computerised instruction and diagnosis of acid-base disorders. *J. Am. Med. Assoc.* 223:269–275
 - [12] Grogono AW, Byles PH, Hawke W (1976): An in-vivo representation of acid-base balance. *Lancet*, 1:499–500, 1976.
 - [13] Kaplan L. (2007): Acid-base balance analysis: A little off target. *Crit Care Med.* 35:1418–1419.
 - [14] Kelum J.A. (2005): Clinical review: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care*, 9:500–507
 - [15] Kellum J.A. (Ed) (2009): The Acid base pForum. University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Critical Care Medicine. Online Web site. Available at: <http://www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum.html>.
 - [16] Kofránek, J. (1980): Modelování acidobazické rovnováhy krve. Kandidátská disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Fakulta všeobecného lékařství, Praha, 1980.
 - [17] Kofránek J, Matoušek S, Andrlík M (2007): Border flux balance approach towards modelling acid-base chemistry and blood gases transport. In. *Proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation, Vol. 2. Full Papers (CD)*. (B. Zupanic, R. Karba, S. Blažič Eds.), University of Ljubljana, 1–9.
 - [18] Kurtz I, Kraut J, Ornekian V., Nguyen M. K. (2008): Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol.* 294:1009–1031.
 - [19] Lang W., Zander R (2002): The accuracy of calculated Base Excess in blood. *Clin Chem Lab Med.* 40:404–410.
 - [20] Rees S.R., Andreasen S. (2005): Mathematical models of oxygen and carbon dioxide storage and transport: the acid-base chemistry of blood. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.* 33:209–264.

- [21] Siggaard-Andersen O, Engel K. (1960): A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest*, 12: 177–86.
- [22] Siggaard-Andersen O. (1962): The pH, log pCO₂ blood acid-base nomogram revised. *Scand J Clin Lab Invest*. 14: 598604.
- [23] Siggaard-Andersen O. (1974): An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest* 27:239–245.
- [24] Siggaard-Andersen O (1974) The acid-base status of the blood. Munksgaard, Copenhagen
- [25] Siggaard-Andersen O. (1977): The Van Slyke Equation. *Scand J Clin Lab Invest. Suppl* 146: 15–20.
- [26] Siggaard-Andersen O., Wimberley P.D., Fogh-Andersen, Gøthgen I.H. (1988): Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest*. 48, Suppl 189: 7–15.
- [27] Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. (1995): Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesth Scand*. 39, Suppl. 107: 123–8.
- [28] Siggaard-Andersen O.(2006): Acid-base balance. In: Laurent GJ, Shapiro SD (eds.). *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd. 2006: 5–10.
- [29] Singer R.B. and Hastings A.B. (1948): An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 27: 223–242.
- [30] Sirker, A. A., Rhodes, A., and Grounds, R. M. (2001): Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches. *Anesthesia* 57: 348–356.
- [31] Schlichtig R., Grogono A.W., Severinghaus J.W.: (1998) Human PaCO₂ and Standard Base Excess Compensation for Acid-Base Imbalance. *Critical Care Medicine*. 26:1173–1179.
- [32] Stewart PA. (1981): How to understand acid)base. A Quantitative Primer for Biology and Medicine. New York: Elsevier.
- [33] Stewart P.A. (1983): Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 1444–1461.
- [34] Watson, P.D. (1999): Modeling the effects of proteins of pH in plasma. *J. Appl Physiol*. 86:1421–1427.
- [35] Zander R. (1995): Die korrekte Bestimmung des Base-Excess (BE, mmol/l) im Blut. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 30:Suppl 1:36–8.
- [36] *Scand J Clin Lab Invest* 27:239–245.
- [37] Siggaard-Andersen O (1974) The acid-base status of the blood. Munksgaard, Copenhagen
- [38] Siggaard-Andersen O. (1977): The Van Slyke Equation. *Scand J Clin Lab*

- Invest. Suppl 146: 15–20.
- [39] Siggaard-Andersen O., Wimberley P.D., Fogh-Andersen, Gøthgen I.H. (1988): Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. Scand J Clin Lab Invest. 48, Suppl 189: 7–15.
- [40] Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. (1995): Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesth Scand. 39, Suppl. 107: 123–8.
- [41] Siggaard-Andersen O.(2006): Acid-base balance. In: Laurent GJ, Shapiro SD (eds.). Encyclopedia of Respiratory Medicine. Elsevier Ltd. 2006: 5–10.
- [42] Singer R.B. and Hastings A.B. (1948): An unproved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. Medicine (Baltimore) 27: 223–242.
- [43] Sirker, A. A., Rhodes, A., and Grounds, R. M. (2001): Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches. Anesthesia 57: 348–356.
- [44] Schlichtig R., Grogono A.W., Severinghaus J.W.: (1998) Human PaCO₂ and Standard Base Excess Compensation for Acid-Base Imbalance. Critical Care Medicine. 26:1173–1179.
- [45] Stewart PA. (1981): How to understand acid)base. A Quantitative Primer for Biology and Medicine. New York: Elsevier.
- [46] Stewart P.A. (1983): Modern quantitative acid-base chemistry. Can. J. Physiol. Pharmacol. 61, 1444–1461.
- [47] Watson, P.D. (1999): Modeling the effects of proteins of pH in plasma. J. Appl Physiol. 86:1421-1427.
- [48] Zander R. (1995): Die korrekte Bestimmung des Base-Excess (BE, mmol/l) im Blut. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 30:Suppl 1:36–8.

Kontakt:

Jiří Kofránek
Oddělení biokybernetiky a počítačové
podpory výuky
Ústav patologické fyziologie
U nemocnice 5
128 53 Praha 2
e-mail: kofranek@gmail.com
tel. 777-68-68-68