

2 LITERATURÜBERSICHT

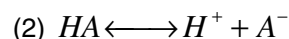
2.1 SÄUREN-BASEN-HAUSHALT

Die Aufrechterhaltung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes im Körper ist lebenswichtig. Sie gehört als Bestandteil der Homöodynamik zu den Vitalfunktionen des Organismus (HARTMANN, 1994).

Zurückgehend auf S.P.L Sørensen ist der pH-Wert als der negative, dekadische Logarithmus der Oxoniumionenkonzentration (Konzentration an H_3O^+) oder Oxoniumionenaktivität in einer Lösung definiert. Er ist damit ein Maß für die Stärke der sauren oder basischen Wirkung einer Lösung (pH steht ursprünglich für *potentia hydrogenii* → „Kraft des Wasserstoffes“).

$$(1) \text{pH} = -\log\left(\frac{[H^+]}{\text{mol} \times \text{dm}^{-3}}\right)$$

Nach der Definition von Brønstedt sind Säuren Substanzen, welche in Lösung Wasserstoffionen abgeben (Protonendonatoren). Basen sind Substanzen die Wasserstoffionen binden (Protonenakzeptoren). Danach ist in der Dissoziationsreaktion:



HA = nichtdissoziierte Säure,

A^- = korrespondierende Base oder das Säureanion.

Zwischen Dissoziation und Assoziation besteht ein Gleichgewicht nach dem Massenwirkungsgesetz. Handelt es sich bei HA um eine starke Säure, liegt das Gleichgewicht nahezu vollständig auf der rechten Seite der Gleichung, ist HA eine schwache Säure so liegt eine unvollständige Dissoziation, ausgedrückt in der Gleichgewichtskonstante, vor. Es gilt nach dem Massenwirkungsgesetz:

$$(3) \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = K'$$

wobei K' die Gleichgewichtskonstante beschreibt, welche die speziellen Bedingungen einer bestimmten Lösung berücksichtigt. Erhöht man in einem solchen System die Anzahl der Protonen, muss nach dem Massenwirkungsgesetz gleichzeitig die Konzentration an undissoziierter Säure (freie Protonen werden gebunden) steigen. Dementsprechend ist die Konzentration der freien Protonen geringer als sie dem H^+ -Ionenzusatz entsprechen würde. Dieser Effekt wird als Pufferung bezeichnet. Nach Umformung und Logarithmierung vorgenannter Gleichung erhält man

$$(4) -\log[H^+] = -\log[K'] - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Im Allgemeinen wird der Term $-\log$ durch p ersetzt, und man erhält nach weiterer Umformung

$$(5) pH = pK' + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

wobei pK' eine für das jeweilige Puffersystem charakteristische Konstante (Dissoziationskonstante) darstellt.

Die H^+ -Ionenkonzentration im Blutplasma bewegt sich innerhalb eines bemerkenswert engen Bereiches und beträgt im arteriellen Blut des Menschen normalerweise ca. 40 nmol/l ($pH=7,398$). Das entspricht in etwa einem Millionstel der Konzentration der anderen Elektrolyte und trotzdem haben die Wasserstoffionen tiefgreifende Wirkungen auf Stoffwechselforgänge, wichtige Körperfunktionen sowie Strukturen von Proteinen (CARLSON, 1997). Störungen im Säuren-Basen-Haushalt werden als Dyshydrie bezeichnet (physiologischer Zustand = Isohydrie). Unter einer Azidose wird der Anstieg der H^+ -Ionen über das physiologische Maß verstanden; sinken diese unter das physiologische Maß spricht man von einer Alkalose. Im Idealfall erfolgt die Bestimmung des pH-Wertes im arteriellen Blut. Die physiologischen Werte im venösen Blut sind um 0,02 - 0,04 geringer als im arteriellen Blut (BROBST, 1983). Die direkte Messung des pH-Wertes im Blut erfolgt üblicherweise mittels einer Messkette aus ionensensitiver Elektrode und Referenzelektrode im automatisierten Blutgasanalysegerät. In Tabelle 2.1 sind Werte verschiedener Autoren für den Blut-pH-Wert des adulten Pferdes dargestellt.

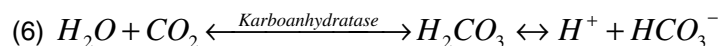
Autor	Bereich arteriell	Bereich venös	n
KRAFT und DÜRR, 2005	7,34 - 7,44	7,32 - 7,45	n.a.
BROBST, 1983	$\bar{x} \pm s = 7,41 \pm 0,03$	$\bar{x} \pm s = 7,38 \pm 0,02$	n.a.
HARTMANN, 1994		7,36 - 7,40	n.a.
ROBINSON, 2003	7,35 – 7,48	n.a.	n.a.
NAPPERT und JOHNSON, 1998	n.a.	7,46 \pm 0,04	20

Tab. 2.1: pH-Wert im arteriellen und venösen Blut beim adulten Pferd.

Werte für den Blut-pH-Wert außerhalb des Bereiches von 6,80 – 7,80 gelten für Säugetiere als nicht mehr mit dem Leben vereinbar (HARTMANN und BERCHTOLD, 1997).

2.1.1 Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes im Körper

Im Intermediärstoffwechsel entstehen bei Tieren täglich etwa 285 mmol Säuren/kg KM^{0,75} (HARTMANN und BERCHTOLD, 1997). DIBARTOLA, 1992 unterscheidet hier zwischen 50-100 mEq H⁺-Ionen als nichtflüchtige Säure und 10.000-15.000 mmol CO₂ als flüchtige Säure auf Grund der chemischen Reaktion mit Wasser zur Kohlensäure.



Um eine Isohydrie im Organismus zu bewahren, muss die anfallende Säurelast gepuffert und eliminiert werden. Diese körpereigenen Regulationssysteme sollen im Folgenden kurz charakterisiert werden.

2.1.1.1 Puffersysteme

Wie bereits erwähnt, ermöglicht die Gleichung (5) die quantitative Betrachtung eines Puffersystems. Hierbei gilt, je näher der pH-Wert dem pK'-Wert ist, desto größer ist die Pufferkapazität (siehe Tabelle 2.3). Alle extrazellulären und intrazellulären Körperflüssigkeiten enthalten verschiedenartige chemische Puffer. Es gilt zwischen „offenen“ und „geschlossenen“ Puffersystemen zu unterscheiden. Geschlossen bedeutet, dass die Summe aus basischem und saurem Anteil gleich bleibt und keine Komponente einer direkten Regulation unterliegt.

Im Gegensatz dazu gilt das Hydrogencarbonat-Kohlensäure-System (6) als offenes System, da eine Regulation des CO_2 -Gehaltes über die Lunge und des HCO_3^- -Gehaltes über die Niere erfolgt. Die Hydratationsreaktion von Kohlendioxid zur Kohlensäure und umgekehrt geht normalerweise sehr langsam vonstatten. Sie wird im Körper enzymatisch beschleunigt. Als Katalysatoren fungieren hier die Enzyme der Karboanhydratasefamilie. Mindestens 16 Isoformen dieses zinkhaltigen Enzyms sind bei Säugetieren beschrieben. Das ubiquitär im Cytosol vorkommende CA II (carbonic anhydrases II) gilt als eines der effektivsten bekannten Enzyme überhaupt. Ein Molekül CA II beschleunigt die Hydratisierung von über einer Million CO_2 -Molekülen pro Sekunde (BORON, 2003). Kohlendioxid liegt im arteriellen Blut nur zu ca. 5 % physikalisch gelöst vor (ausgedrückt im Kohlendioxidpartialdruck $p\text{CO}_2$). Der hauptsächliche Transport von Kohlendioxid im Blut zwischen Gewebe und Lungenkapillare findet in verschiedenen chemischen Verbindungen des Kohlendioxids statt. Die verschiedenen Komponenten des „gesamten“ CO_2 im Blut werden in Tabelle 2.2 dargestellt.

Komponente		Arteriell Blut ($p\text{CO}_2=5,33\text{kPa}$)		Gemischt-venöses Blut ($p\text{CO}_2=6,13\text{kPa}$)	
		Konzentration	Prozentueller Anteil am Gesamt- CO_2	Konzentration	Prozentueller Anteil am Gesamt- CO_2
Physikalisch gelöstes Kohlendioxid	CO_2	1,2 mmol	5 %	1,4 mmol	5,3 %
Kohlensäure	H_2CO_3	3 μmol	$\approx 0\%$	$\approx 3,5\mu\text{mol}$	$\approx 0\%$
Bikarbonat	HCO_3^-	24 mmol	90 %	25,6 mmol	88,5 %
Karbonat	CO_3^-	30 μmol	$\approx 0\%$	30 μmol	$\approx 0\%$
Karbaminoverbindungen	R-NH-COO^-	1,2 mmol	5 %	1,6 mmol	6,2 %
Summe		26,4 mmol	100 %	28,6 mmol	100 %

Tab. 2.2: Chemische Kohlendioxidverbindungen im menschlichen Blut.

(Modifiziert nach BORON, 2003)

Die verschiedenen Puffersysteme des Blutes werden in Tab. 2.3 zusammengefasst.

Puffersystem		Lokalisation	pK-Wert	Konzentration in mmol/l
Geschlossene Systeme	Desoxygeniertes Hämoglobin $Hb^- + H^+ \leftrightarrow HHb$	IZR	8,25	24
	Oxygeniertes Hämoglobin $O_2HB^- + H^+ \leftrightarrow O_2HHb$	IZR	6,95	
	Proteine $Pr^- + H^+ \leftrightarrow HPr$	IZR und EZR		
	Phosphate $HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^-$	IZR und EZR	6,8	
Offenes System	Hydrogencarbonat-Kohlensäure-System $H_2O + CO_2 \xrightleftharpoons{\text{Karbonhydratase}} H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$	IZR und EZR	6,1	24
Summe				48

Tab. 2.3: Puffersysteme des Blutes beim Säugetier

(Modifiziert nach GÄBEL, 2005)

Eine Regulation des pH-Wertes durch die Puffersysteme erfolgt innerhalb von Sekunden (DUBOSE, 2004; GÄBEL, 2005).

2.1.1.2 Pulmonale Regulation

Zwei Wege der pulmonalen Regulation sind beschrieben.

1. Eine Erhöhung des pCO_2 in der Zelle auf Grund einer erhöhten metabolischen Produktion von Kohlendioxid hat eine Erhöhung des pCO_2 in der EZF und somit eine Erhöhung des pCO_2 im Blut zur Folge. Somit steigt das pCO_2 -Druckgefälle vom Blut zur Alveole, es gelangt mehr CO_2 in die Ausatemluft und wird abgegeben, ohne dass die Ventilation verstärkt wird.
2. Ein Absinken des pH-Wertes und/oder eine Erhöhung des pCO_2 hat eine Stimulation des Atemzentrums zur Folge (Stimulation der Chemorezeptoren im Glomerulus caroticum und in der Medulla oblongata). Die ausgelöste Hyperventilation hat wiederum eine vermehrte Abgabe von CO_2 an die Außenluft zur Folge.

In beiden Fällen hat eine erhöhte Abgabe von CO_2 an die Außenluft eine erhöhte Elimination von Protonen aus dem Organismus zur Folge (6).

Die pulmonale Regulation erfolgt im Allgemeinen nahezu ohne zeitliche Verzögerung innerhalb von Sekunden bis Minuten (DIBARTOLA, 1992; HARTMANN und BERCHTOLD, 1997;

GÄBEL, 2005). Die maximale respiratorische Kompensation ist jedoch erst nach 12 – 24 Stunden (Mensch) erreicht (ASCH et al., 1969; PIERCE et al., 1970; DUBOSE, 2004).

2.1.1.3 Renale Regulation

Der Niere werden vier wichtige Prinzipien zur Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes zugeschrieben:

1. Durch tubuläre Rückgewinnung des im Glomerulum filtrierten Bikarbonates wird verhindert, dass dieses als Pufferbase dem Körper „verloren“ geht.
2. Die Epithelzellen des proximalen Tubulus, des distalen Tubulus sowie des Sammelrohres können im Falle einer Azidose Protonen sezernieren und diese hiernach durch Reaktion mit Phosphatanionen bzw. Ammoniak im Harn als so genannte titrierbare Säure aus dem Körper eliminieren.
3. Im proximalen Tubulus der Niere kann Bikarbonat, entsprechend der bereits genannten chemischen Reaktionsgleichung (6), aus CO_2 und Wasser neu gebildet werden. Die hierbei entstehenden Protonen werden analog zu 2. als titrierbare Säure ausgeschieden und die Base Bikarbonat wird dem Blutkreislauf zugeführt.
4. Umgekehrt zu 3. kann im Falle einer Alkalose vermehrt Bikarbonat ausgeschieden resp. weniger resorbiert werden.

Die Ausscheidung der Protonen aller anfallenden nichtflüchtigen Säuren wie Sulfat, Phosphat, Laktat, Acetoacetat, β -Hydroxybutyrat aus dem Organismus kann nur über die Niere erfolgen (HARTMANN und BERCHTOLD, 1997; DUBOSE, 2004).

Die renale Adaption an Störungen des Säuren-Basen-Haushalt geht langsamer als die bereits beschriebenen pulmonalen Regulationsmechanismen von statten. Der Zeitraum bis zu maximalen Kapazität wird mit 2(3) – 5 Tagen angegeben (HARTMANN, 1994; BORON, 2003; DUBOSE, 2004; GÄBEL, 2005).

2.1.2 Betrachtung des Säuren-Basen-Status

2.1.2.1 Herkömmlicher Ansatz (nach Henderson-Hasselbalch)

Der herkömmliche oder nach vielen Autoren auch „traditionelle“ (CONSTABLE, 2000; BORON, 2003; REHM et al., 2004) Ansatz zur Betrachtung des Säuren-Basen-Status beim Individuum begründet sich darauf, zu beobachten, wie der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), die Dissoziationskonstante (K') für Kohlensäure im Plasma und die Plasmalöslichkeit von Kohlendioxid (ausgedrückt in der Löslichkeitskonstante α) den pH-Wert von Körperflüssigkeiten beeinflussen. Um die Vor- und Nachteile dieses Ansatzes diskutieren zu

können, soll noch einmal die Herleitung der bereits vorher angedeuteten Henderson-Hasselbalch-Gleichung betrachtet werden.

Die Löslichkeit von Kohlendioxid in einer Flüssigkeit lässt sich nach Henry's Gesetz folgendermaßen ausdrücken:

$$(7) [CO_2]_{gelöst} = \alpha_{CO_2} \times pCO_2$$

Dabei wird der physikalische Löslichkeitskoeffizient für Kohlendioxid α_{CO_2} mit einem Wert von 0,0301 mmol/l oder gerundet 0,03 mmol/l für die meisten Körperflüssigkeiten von Säugetieren inklusive Plasma angegeben (HARTMANN und BERCHTOLD, 1997; BORON, 2003; BOEMKE et al., 2004; DUBOSE, 2004). (Cave! für pCO_2 in mmHg, deswegen wird der Löslichkeitskoeffizient auch besser in $\frac{mmol}{l \times mmHg}$ ausgedrückt.) Im Blutplasma eines

Säugetiers ergibt sich somit bei einem pCO_2 von 40 mmHg (oder 5,33 kPa) und 37°C ein Wert von ca. 1,2 mmol/l gelöstem Kohlendioxid.

$$(8) [CO_2] = 0,03 \frac{mmol}{l \times mmHg} \times 40 mmHg = 1,2 \frac{mmol}{l}$$

Es sei nochmals an die chemische Reaktion (6) erinnert, die als Puffersystem nach dem Massenwirkungsgesetz betrachtet, sich folgendermaßen ausdrücken lässt:

$$(9) K' = \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

Nach Logarithmierung und Umstellung ergibt sich:

$$(10) pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

Wird diese Gleichung mit Henry's Gesetz (7) kombiniert erhält man die Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$(11) \text{ pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{pCO}_2}$$

Diese Formel aus dem Beginn des letzten Jahrhunderts geht zurück auf Lawrence. J. Henderson und K. A. Hasselbalch (HENDERSON, 1908; HASSELBALCH, 1916) und gilt als der Beginn und wichtigster Meilenstein in der Betrachtung des Säuren-Basen-Haushalts im Körper. Für humanes, arterielles Blut mit $\text{pCO}_2=40 \text{ mmHg}$ ($=5,33 \text{ kPa}$), $T=37 \text{ °C}$, $[\text{HCO}_3^-]=24 \text{ mmol}$ und dem pK' -Wert von 6,1 für Plasma ergibt sich somit:

$$(12) \text{ pH} = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mmol/l}}{0,03 \frac{\text{mmol}}{\text{l} \times \text{mmHg}} \times 40 \text{ mmHg}} = 7,40$$

Zur Betrachtung des Säuren-Basen-Status wird der pH-Wert und der pCO_2 gemessen und $[\text{HCO}_3^-]$ nach Henderson-Hasselbalch errechnet. Hierbei gilt, dass der pCO_2 die respiratorische Komponente (reguliert über die Lunge) und $[\text{HCO}_3^-]$ die metabolische oder nichtrespiratorische Komponente (reguliert über die Niere) repräsentiert. Anhand des gemessenen pH-Wertes kann die Diagnose Azidose oder Alkalose gestellt werden.

Da die aktuelle Bikarbonatkonzentration vom pCO_2 , dem pH und der Temperatur abhängig ist, wurde zusätzlich der Begriff der Standardbikarbonatkonzentration (SBC) eingeführt. Diese ist definiert als die In-vitro-Bikarbonatkonzentration des vollständig oxygenierten Plasmas (somit vollständige Sättigung des Hämoglobins) bei 37 °C und einem pCO_2 von $5,33 \text{ kPa}$. Durch diese „Normalisierung“ der respiratorischen Komponente des SBS im Blut soll jede noch verbleibende Abweichung vom Normalwert des Bikarbonats (24 mmol/l) auf eine metabolische Säuren-Basen-Störung zurückzuführen sein (BOEMKE et al., 2004). Der Parameter der SBC wird jedoch mehr in der Humanmedizin, seltener in der Veterinärmedizin klinisch angewendet.

Als ein weiterer Meilenstein in der Betrachtung des Säuren-Basen-Status gilt der 1960 eingeführte Begriff des Base-Excess (Basenüberschuss, BE). Er dient dazu, die metabolische Komponente einer Säuren-Basen-Störung besser quantifizieren zu können (ASTRUP et al., 1960). Dabei muss davon ausgegangen werden, dass der pH-Wert im Blut nicht allein von der aktuellen Bikarbonatkonzentration und dem Kohlendioxidpartialdruck abhängig ist, sondern auch von anderen Puffersystemen (z.B. Hämoglobin, Proteine, Elektrolyte). Betrachtet man nur das H^+ -Ion allein, so kann mit einer bestimmte Menge starker Säure (oder Base) titriert werden, um einen angestrebten pH-Wert zu erreichen. Liegt der pH-Wert über dem erstrebten Wert, kann man von einem „Säuremangel“ oder umgekehrt „Basenüberschuss“ ausgehen. Im Rückschluss bedeutet somit ein negativer

Basenüberschuss ($BE < 0$) einen Überschuss an H^+ -Ionen oder zu wenig Pufferbasen. Der BE ist somit dadurch definiert, wie viel mmol einer starken Säure oder Base nötig sind, um einen Liter einer (menschlichen, arteriellen) Blutprobe bei einem pCO_2 von 5,33 kPa und einer Temperatur von 37 °C bis zum „normalen“ pH-Wert von 7,4 zu titrieren (ASTRUP et al., 1960). Bei den genannten Standardbedingungen ist der BE somit 0 mmol/l. Sind pH, Hb und pCO_2 bekannt, kann der Wert der Basenabweichung dem Säuren-Basen-Nomogramm von *Siggaard-Andersen* (siehe Abb. 2.1) entnommen oder vom Blutgasanalysator aus pH, pCO_2 und THb berechnet werden. Eine Aufstellung der in der Literatur angegebenen Werte für den BE von adulten Pferden ist in Tabelle 2.4 dargestellt.

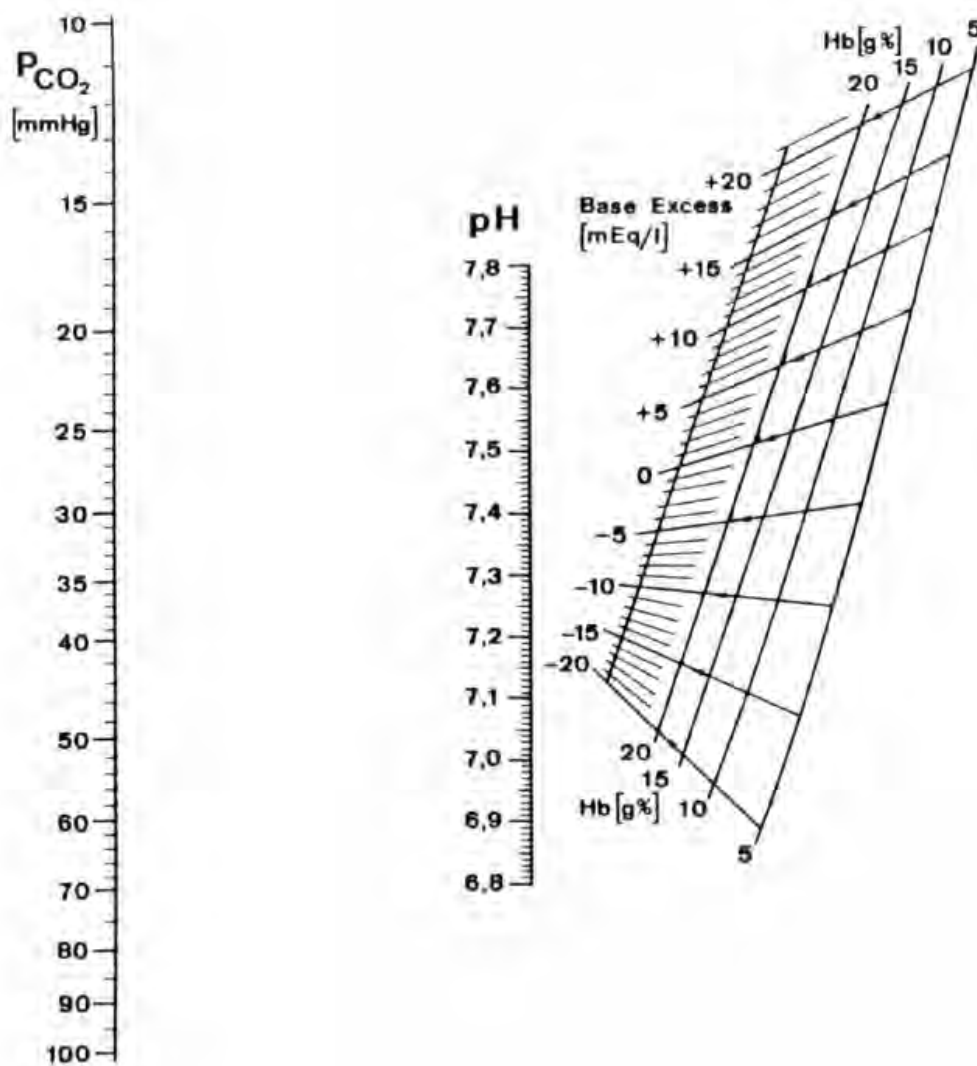


Abb. 2.1: Modifiziertes Säuren-Basen-Nomogramm nach Siggaard-Andersen

(Mit Hilfe des gemessenen pH-Wertes und des pCO_2 wird eine Linie gezogen und am entsprechenden Hb-Wert kann der BE abgelesen werden.)

Autor	Arterieller BE Bereich in mmol/l	Venöser BE Bereich in mmol/l	n
KRAFT und DÜRR, 2005	-2,5 – 2,5	-2 – (-5)	n.a.
HARTMANN, 1994	n.a.	-3 – 3	n.a.
NAPPERT und JOHNSON, 1998	n.a.	2,48 – 7,94	20

Tab. 2.4: Werte des BE beim adulten Pferd

Betrachtet man die Werte pH, pCO₂, BE (und SBC) lassen sich nach dem traditionellen Ansatz vier primäre Säuren-Basen-Störungen beschreiben:

1. **Respiratorische Azidose (pH↓, pCO₂↑)**
2. **Respiratorische Alkalose (pH↑, pCO₂↓)**
3. **Metabolische Azidose (pH↓, BE↓, SBC↓)**
4. **Metabolische Alkalose (pH↑, BE↑, SBC↑)**

Als weitere Säuren-Basen-Störungen müssen gemischte und kompensierte Störungen betrachtet werden. Kompensiert bedeutet, dass z.B. eine metabolische Azidose durch die respiratorische Komponente minimiert wird (pH-Wert normal, pCO₂↑, BE↑). Diese Kompensation erlaubt jedoch ohne die genaue Betrachtung der Gesamtsituation des Patienten keine Unterscheidung von einer gemischten Säuren-Basen-Störung bei der z.B. eine primäre respiratorische Azidose und eine primäre metabolische Alkalose parallel auftreten können (BOEMKE et al., 2004). Zur vereinfachten Darstellung der gemischten oder kompensierten Störungen werden in der Humanmedizin so genannte patientenspezifische graphische Visualisierungen eingesetzt oder vom Analysegerät ausgedruckt.

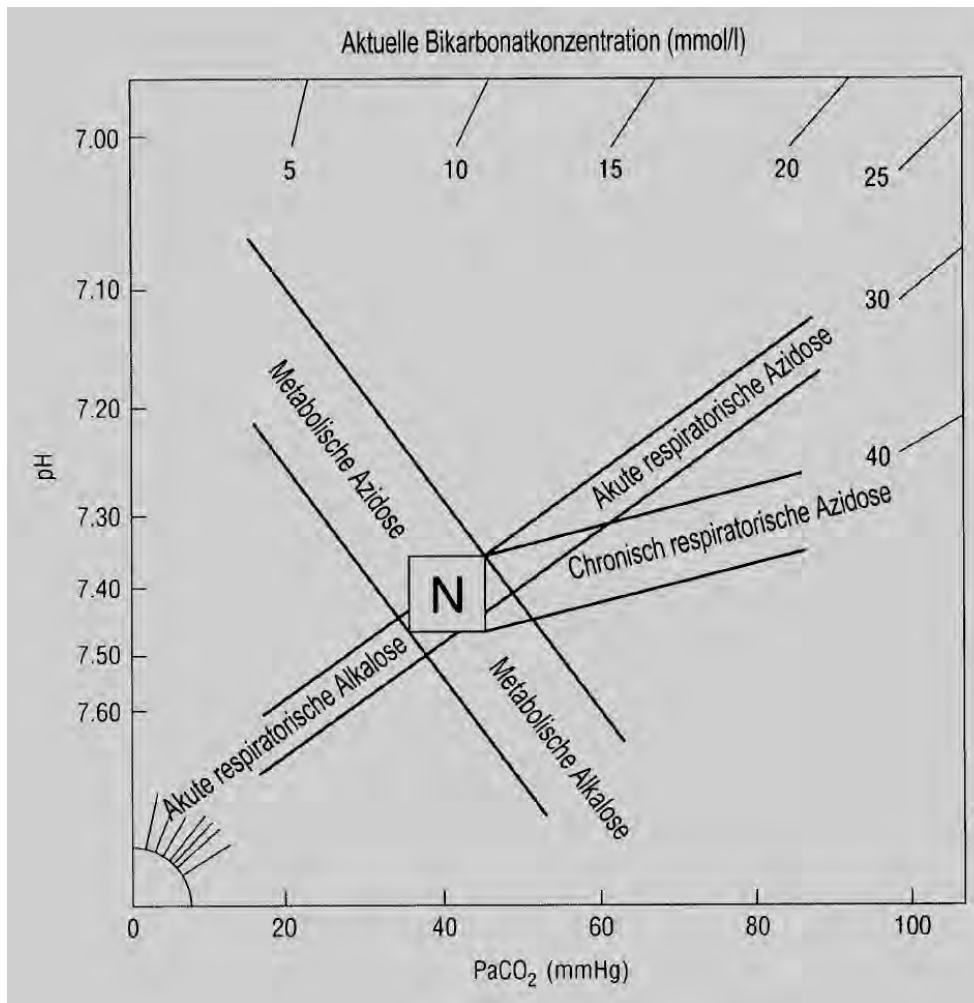


Abb. 2.2: Grafische Methode zur Diagnostik von Dyshydrien

Im Modell nach DRISCOLL et al., 1997, wird der Nullpunkt des Koordinatensystems mit der aktuellen Bikarbonatkonzentration verbunden. Danach wird eine Parallele zur Abszisse vom pH-Wert gezogen und eine Senkrechte vom pCO_2 . Die Schnittpunkte ergeben die Diagnosen. (aus BOEMKE et al., 2004)

Kritik am herkömmlichen Ansatz (nach Henderson-Hasselbalch)

Mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung werden Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes durch Änderungen von pCO_2 , pH und $[\text{HCO}_3^-]$ beschrieben. $[\text{HCO}_3^-]$ wird aber von den Komponenten pCO_2 und pH-Wert beeinflusst (und berechnet), und kann somit eigentlich nicht unabhängig betrachtet werden (DE MORAIS, 1992). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass der pK' -Wert nicht nur von der Temperatur, sondern ebenfalls vom pH-Wert abhängig ist (CONSTABLE, 2000). Zudem müsste nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung eine lineare Beziehung zwischen pH-Wert und $\log(\text{pCO}_2)$ bestehen, was unter einem pH-Wert von 7,30 nicht der Fall ist (CONSTABLE, 1997). Bereits 1921 wurde anhand von Pferdeplasma nachgewiesen, dass dessen pH-Wert von der

Totalproteinkonzentration abhängig ist (VAN SLYKE, 1921), welche in der Henderson-Hasselbalch-Gleichung keine Anwendung findet (der extrazelluläre BE wird von den meisten Blutgasanalysegeräten anhand einer angenommenen Totalproteinkonzentration von 72 g/l errechnet; CONSTABLE, 2000).

Der traditionelle Ansatz kann somit theoretisch nur akkurat für Blut mit „normaler“ Temperatur, „normalem“ pH-Wert, „normaler“ Totalproteinkonzentration und „normaler“ Natriumkonzentration („normal“ bedeutet hier im **menschlichen arteriellen Blut**) die korrekten Verhältnisse wiedergeben (CONSTABLE, 2000). Es ist klar, dass diese Werte bei kranken (und gesunden) Tieren und auch kranken Menschen immens vom „Normalen“ abweichen können. So beträgt z.B. der durchschnittliche BE bei Hunden -6,6 mmol/l (EMUAKPOR et al., 1976), bei Schafen +2,5 mmol/l (BILTZER und JARETT, 1970), bei Kälbern +3,4 mmol/l (STOCKER et al., 1999) und bei Schweinen +7,7 mmol/l (HANNON, 1983).

Es sollen noch einmal die wichtigsten Kritikpunkte verschiedener Autoren am Henderson-Hasselbalch-Modell zusammengefasst werden (DE MORAIS, 1992; CARLSON, 1996; 1997; CONSTABLE, 1997; 2000; REHM et al., 2004):

1. Eine komplette Beurteilung der nicht-respiratorischen oder metabolischen Komponente des Säuren-Basen-Status ist nicht möglich.
2. Veränderungen von Elektrolytkonzentrationen und des pH-Wertes scheinen einander nicht zu beeinflussen.
3. Veränderungen des Plasma-pH-Wertes durch Änderungen der Totalproteinkonzentration sind nicht erklärbar.
4. $[\text{HCO}_3^-]$ scheint eine unabhängige Variable im Körper zu sein.
5. Speziesabhängige Unterschiede werden von den meisten Gleichungen und Messgeräten nicht beachtet.
6. Eine Unterscheidung zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen des pH-Wertes ist nicht möglich.

Nichtsdestotrotz bleibt zu bemerken, dass die Anwendung der Henderson-Hasselbalch-Gleichung und des BE eine viele jahrzehntelange Geschichte hat und überall auf der Welt in der Veterinärmedizin und in der Humanmedizin mehr oder weniger erfolgreich klinisch angewendet wird.

2.1.2.2 Die Anionenlücke (AG)

Als weiterer diagnostischer Parameter, der weder der „traditionellen“ Theorie, noch dem Stewart-Modell zugeordnet werden kann, soll auf die Anionen-Lücke oder das Anionen-Gap (AG) eingegangen werden. Diese wurde um 1975 als möglicher Schätzwert für die üblicherweise „ungemessenen“ Anionen im Blut, wie Albumine, Sulfate, Phosphate, Laktat,

Ketonkörper und organische Säuren postuliert (OHMS und CARROL, 1977). Sie wird als die Differenz zwischen den gemessenen starken Kationen und den gemessenen Anionen berechnet.

$$(13) \text{AG}(\text{mmol/l}) = ([\text{Na}^+] \text{mmol/l} + [\text{K}^+] \text{mmol/l}) - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-])$$

Das AG lässt somit die funktionellen Beziehungen zwischen Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt erkennen. Eine Zunahme der Anionenlücke bedeutet, dass eine metabolische Azidose durch einen vermehrten Anfall von Säuren verursacht wird, welche Bikarbonat als Puffer verbrauchen.

Autor	Bereich in mmol/l
CARLSON, 1997	6,6 – 14,7
SEELER, 1996	10 – 25
CONSTABLE et al., 1998	7 - 15
GOSSETT und FRENCH, 1983	8 – 13

Tab. 2.5: Werte für die AG beim adulten Pferd

Hypalbuminämie und Hypochlorämie gelten beim Pferd als die Hauptgründe für ein erhöhtes AG.

Das AG kann jedoch wiederum von Änderungen des Totalproteins und der Phosphatkonzentration verfälscht werden. Sie könnte theoretisch an diese angeglichen werden (Beispiel Albumin):

$$(14) \text{AG}_{c(\text{alb})} = \text{AG} + 0,25 \times (40 - [\text{alb}]) \text{ nach MORGEN, 2004}$$

Manchen Autoren erscheint diese mathematische Angleichung für klinische Belange zu kompliziert (CONSTABLE, 2000).

2.1.2.3 Das Stewart-Modell

1973 entwickelte der amerikanische Mathematiker und Physiologe Peter Stewart eine in seinen Worten „moderne quantitative Analytik des Säuren-Basen-Haushalts“ (STEWART, 1981). Der Ansatz von Peter Stewart führte zu einer völlig veränderten Sichtweise auf die

Mechanismen, denen der Säuren-Basen-Haushalts unterliegt (REHM et al., 2004). Für diese Betrachtungsweise werden in der Literatur viele Synonyma gebraucht, z.B.: „das Stewart Modell“, „quantitative Säuren-Basen-Physiologie“, „Stewart approach“ (WATERS et al., 1995), „Stewart parlance“ (BELLOMO und RONCO, 1999), „Strong Ion Difference theory“ (CONSTABLE, 1999), „Strong Ion Difference approach“ (RUSSELL et al., 1996), „Strong Ion approach“ (CONSTABLE, 2000), „Stewart-Method“ (WOOTEN, 2003), „new model“ (COREY, 2003), „Quantitative acid-base theory“ (JAVAHERI et al., 1994), „modern approach“ (STEWART, 1983; SIGGAARD-ANDERSEN und FOGH-ANDERSEN, 1995), „Quantitative analysis of acid-base balance“ (AGUILERA-TEJERO et al., 2000), „A physical-chemical analysis“ (ALFARO et al., 1996) etc. Auffällig ist, dass oft die Worte physiologisch, modern und quantitativ benutzt werden (SCHLICHTIG, 1997; KRONFELD et al., 1999; STÄMPFLI und CONSTABLE, 2003). Fast alle Autoren sind sich einig, dass es sich um eine völlig neue oder nichttraditionelle („nontraditional approach“) Betrachtungsweise handelt (DE MORAIS, 1992; CARLSON, 1996; 1997; CONSTABLE, 2000; BORON, 2003; COREY, 2003; STÄMPFLI und CONSTABLE, 2003; MORGEN, 2004; REHM et al., 2004).

Stewarts Theorie begründet sich auf folgende Schlussfolgerungen: Betrachtet man die Gleichgewichte von Lösungen und die Interaktionen dieser Gleichgewichte innerhalb eines Körperkompartimentes müssen 3 Prinzipien stets erfüllt werden:

1. Die Summe aller positiven Ladungen muss immer der Summe aller negativen Ladungen entsprechen (Prinzip der Elektroneutralität).
2. Die Dissoziationsgleichgewichte aller unvollständig dissoziierten Substanzen müssen immer erfüllt werden (Massenwirkungsgesetz).
3. Die Summe aus der dissoziierten und undissoziierten Substanz entspricht der Gesamtmenge dieser unvollständig dissoziierten Substanz (Massenerhaltung).

Die Ionen einer Lösung können nun in „starke“ oder „nichtpuffernde“ Ionen und „schwache“ oder „puffernde“ Substanzen unterteilt werden. Starke Ionen des Plasmas sind bei physiologischem pH-Wert vollständig dissoziiert und können somit keinen puffernden Effekt ausüben. Hierzu zählen einige Elektrolyte (wie Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}) und Anionen von nahezu vollständig dissoziierten Säuren wie Laktat, β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Sulfat. Die Differenz dieser starken Ionen wird als **SID** oder **Strong Ion Difference** bezeichnet. Sie geht auf den so genannten „strong ion charge“ oder „buffer base“ zurück, welcher schon 1948 als eine den pH-Wert beeinflussende Variable vorgeschlagen wurde (SINGER und HASTINGS, 1948). „Schwache“ Substanzen oder Puffersubstanzen sind bei physiologischem pH-Wert unvollständig dissoziiert. Sie werden als Gesamtheit aller nichtflüchtigen, schwachen Säuren bezeichnet „**A_{tot}**“ (**Acid_{total}**). Wichtig ist nun die Betrachtung vom Standpunkt der Elektroneutralität aus. Genauso wie die SID im Substrat Plasma eine positive Gesamtaktivität aufweist (Die Mehrheit besteht aus Kationen, die

Differenz ist somit positiv → die Gesamtaktivität der SID wird üblicherweise als SID^+ in mEq/l ausgedrückt), kann A_{tot} auch als Komplex der schwachen negativen Ladungen (dissoziierte Säuren sind Anionen) betrachtet werden. Hier ist zu beachten, dass die Gesamtaktivität von A_{tot} als A^- (Anion-load oder net-charge) bezeichnet wird. Zwischen A_{tot} und A^- besteht somit folgender Zusammenhang:



HA entspricht dabei A_{tot} und weist nur in dissoziierter Form eine Aktivität auf. Einige Autoren betrachten A^- in mEq/l und nicht A_{tot} in mmol/l als die zu beurteilende unabhängige Variable (STÄMPFLI, 2006).

Beide Variablen haben somit einen elektrogenen Effekt.

Albumine, Phosphate und zum geringeren Anteil Globuline stellen den Hauptteil von A_{tot} .

Wie bereits erwähnt, wies van Slyke bereits 1921 anhand von Pferdeplasma den Einfluss des Gesamtproteins auf den pH-Wert nach (VAN SLYKE, 1921). Stewart berechnete A_{tot} noch aus dem so genannten van Slyke Faktor und der Gesamteiweißkonzentration.

Nach diesen Überlegungen postulierte Stewart nun die **drei unabhängigen Variablen**, welche den Säuren-Basen-Haushalt bestimmen. Unabhängig bedeutet, dass dies die einzigen drei Faktoren sind, welche von Organsystemen beeinflusst werden können. Alle anderen „abhängigen“ Variablen, wie pH-Wert oder $[HCO_3^-]$ werden von diesen drei unabhängigen Variablen bestimmt, bzw. „eingestellt“.

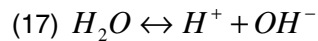
Die drei unabhängigen Variablen nach Stewart sind:

1. Der Kohlendioxidpartialdruck **pCO₂**
2. Die Gesamtmenge aller nichtflüchtigen, schwachen Säuren [**A_{tot}**]
3. Die Differenz der starken Kationen – der starken Anionen [**SID**]

Stewart entwickelte zuerst eine Gleichung, die die Elektroneutralität in Körperflüssigkeiten ausdrückt:

$$(16) [SID^+] - [HCO_3^-] - [A^-] - [CO_3^{2-}] - [OH^-] + [H^+] = 0$$

$[CO_3^{2-}]$ wird dabei als die die vollständig dissoziierte Kohlensäure beschrieben. Das Hydroxidion entsteht aus der Dissoziation von Wasser (Ionenprodukt des Wassers):



Stewart kombinierte danach 6 Gleichungen: die Elektroneutralitätsgleichung (siehe oben), das Massenwirkungsgesetz und vier Puffergleichungen mit vier Dissoziationskonstanten. Er postulierte eine polynomiale Gleichung, welche die Plasmahydrogenionenkonzentration $[H^+]$ in Abhängigkeit zu den 3 unabhängigen Variablen (pCO_2 , $[SID]$, $[A_{tot}]$) und 5 Konstanten (K_A , K_w' , K_1' , K_3 , und $S_{CO_2}^{[†]}$) darstellt:

$$(18) [H^+]^4 + ([SID] + K_A) \times [H^+]^3 + (K_A \times ([SID] - [A_{tot}]) - K_w' - K_1' \times S_{CO_2} \times pCO_2) \times [H^+]^2 - (K_A \times (K_w' + K_1' \times S_{CO_2} \times pCO_2) - K_3 \times K_1' \times S_{CO_2} \times pCO_2) \times [H^+] - K_A \times K_3 \times K_1' \times S_{CO_2} \times pCO_2 = 0$$

K_A = effektive Gleichgewichtskonstante für im Plasma nichtflüchtige schwache Säuren

K_w' = Dissoziationskonstante für Wasser

K_1' = Dissoziationskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung

K_3 = Dissoziationskonstante für Hydrogenkarbonat

S_{CO_2} = Löslichkeitskoeffizient für Kohlendioxid

Abbildung 2.3 soll noch einmal vereinfacht den Einfluss der unabhängigen Variablen auf das Säuren-Basen-Gleichgewicht veranschaulichen (siehe S. 18).

* in heutiger Zeit besser Plasmahydroxoniumionenkonzentration $[H_3O^+]$

† Im internationalen Schrifttum wird der Löslichkeitskoeffizient oft nicht mit griechischen Symbolen sondern mit S_{Gas} bezeichnet (für Solubility - Löslichkeit), hier also statt α_{CO_2} mit S_{CO_2}

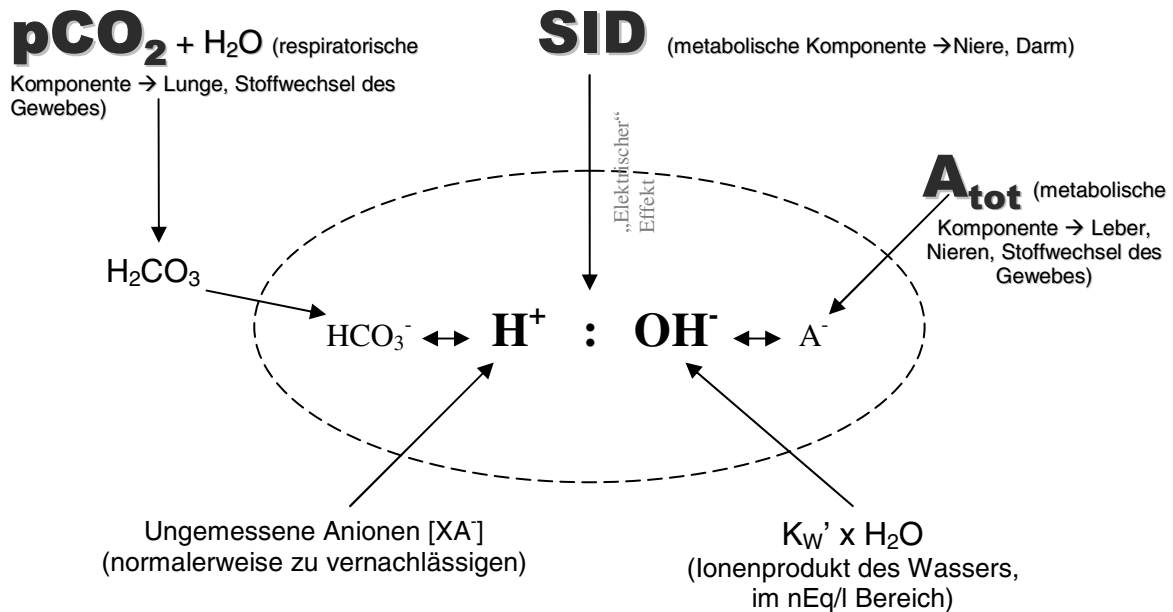


Abb. 2.3: Der Einfluss der unabhängigen Variablen auf das Säuren-Basen Gleichgewicht

Die abhängigen Variablen befinden sich in der gestrichelten Ellipse (modifiziert nach MUIR und DE MORAIS, 1996)

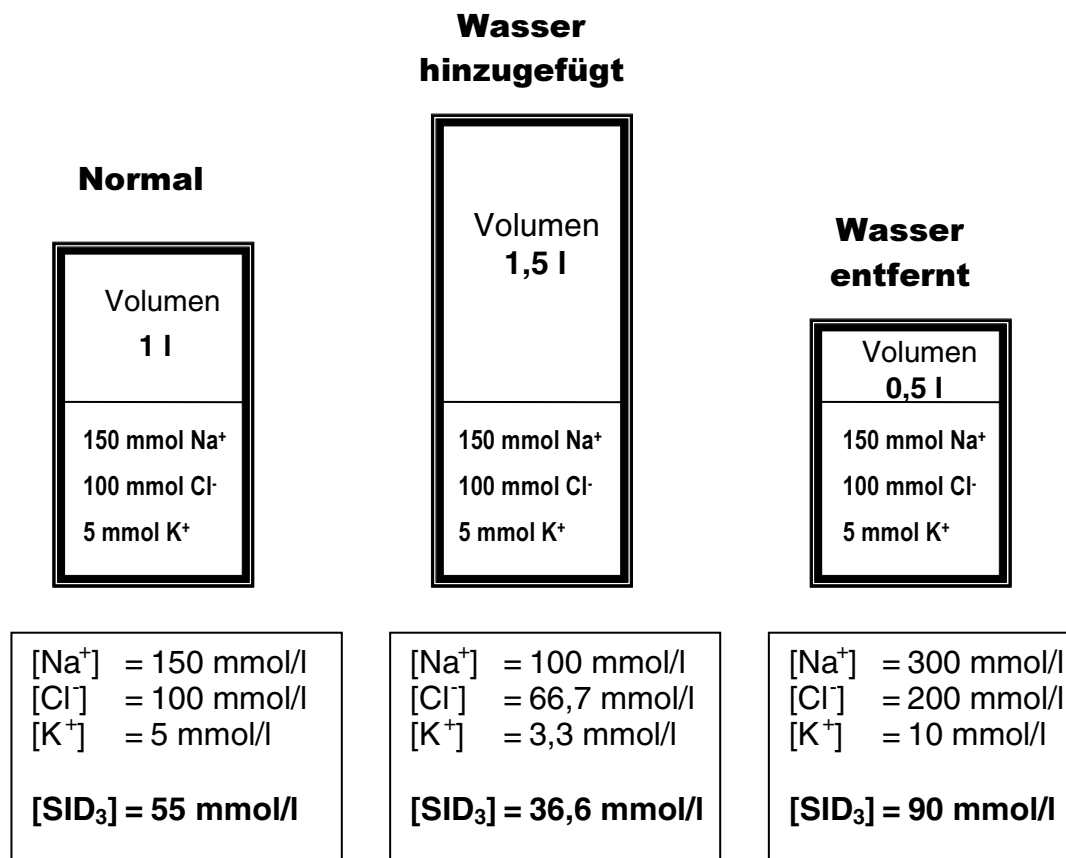
Stewart beschrieb $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ als die Hauptkomponenten der SID, da ihre Konzentration im EZR am größten ist, wies jedoch darauf hin, dass $[K^+]$, $[SO_4^{2-}]$, $[Ca^{2+}]$, $[Mg^{2+}]$ und $[lactate^-]$ ebenfalls potentielle starke Ionen sind. Einige Autoren zeigten jedoch später, dass sich im Plasma weitere negative, messtechnisch schwer erfassbare Ladungen $[XA^-]$ befinden (Ketonsäuren, Harnstoff, Oxalat und weitere organische Säuren). Es wurde daher vorgeschlagen, in eine „gemessene oder apparente“ $SID_{measured}$ oder $SID_{apparent}$ und eine effektive SID_{eff} zu unterscheiden, welche $[XA^-]$ beinhaltet. FIGGE et al., 1991; FIGGE et al., 1992 zeigten einen Weg diese SID_{eff} algorithmisch mit einem Computerprogramm aus T , pH_{art} , $p_{art}CO_2$, $[P_i]$, und $[Alb]$ für das menschliche arterielle Blut zu berechnen,

$$(19) \quad SID_{eff} = f_{SID}(pH, p_{CO_2}, [Alb], [P_i])$$

Betrachtet man nun Veränderungen der 3 unabhängigen Variablen, so lassen sich völlig neue, primäre Säuren-Basen-Störungen beschreiben:

- | | |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1. $p\text{CO}_2 \uparrow$ | → respiratorische Azidose |
| 2. $p\text{CO}_2 \downarrow$ | → respiratorische Alkalose |
| 3. $A_{\text{tot}} \uparrow$ (TP \uparrow) | → hyperproteinämische Azidose |
| 4. $A_{\text{tot}} \uparrow$ ($P_i \uparrow$) | → hyperphosphatämische Azidose |
| 5. $A_{\text{tot}} \downarrow$ (TP \downarrow) | → hypoproteinämische Alkalose |
| 6. $A_{\text{tot}} \downarrow$ ($P_i \downarrow$) | → hypophosphatämische Alkalose |
| 7. SID \downarrow ($[\text{Cl}^-] \uparrow$) | → hyperchlorämische Azidose |
| 8. SID \uparrow ($[\text{Cl}^-] \downarrow$) | → hypochlorämische Alkalose |
| 9. SID \downarrow ($[\text{Na}^+] \downarrow$) | → hyponatriämische Azidose oder Dilutionsazidose |
| 10. SID \uparrow ($[\text{Na}^+] \uparrow$) | → hypernatriämische Alkalose oder Kontraktionsalkalose |

Die Begriffe Dilutionsazidose und Kontraktionsalkalose beruhen auf den nachfolgenden Überlegungen. Veränderungen des extrazellulären Volumens können zu Säuren-Basen-Störungen führen. Das ist so zu erklären, dass eine Verdünnung oder Konzentration des Plasmas mit einer Veränderung von SID und A_{tot} einhergehen muss (RUSSELL et al., 1996). Im englischen Sprachraum werden solche Veränderungen als „Free water abnormalities“ (Anomalien des freien Wassers) bezeichnet. Hierbei wird $[\text{Na}^+]$ zur Identifikation herangezogen. Die Abbildung 2.4 soll Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen und somit der SID durch Veränderungen des freien Wassers veranschaulichen.

**Abb. 2.4: Konzept des freien Wassers**

(modifiziert nach RUSSELL et al., 1996)

Eine weitere primäre Säuren-Basen-Störung ist die Verminderung der SID auf Grund einer Erhöhung der üblicherweise ungemessenen Anionen. Hierfür wurde der Begriff organische Azidose vorgeschlagen (DE MORAIS, 1992). Ein Beispiel hierfür wäre eine Laktatazidose, sofern Laktat nicht gemessen wird und in die Berechnung der SID einfließt, oder eine vermehrte Anflutung von Ketonkörpern (Ketoazidose).

11. SID ↓ ([XA⁻] ↑) → organische Azidose

2.1.2.3.1 Kritik am Stewart-Modell

- Einer der größten Kritikpunkte am Stewart-Modell ist sicherlich, dass sich weder die Parameter SID noch A_{tot} vollständig messtechnisch erfassen lassen. Beide Parameter müssen als Schätzwert berechnet werden.

- Ungemessene Anionen ($[XA^-]$) können bei bestimmten Erkrankungen deutlich erhöht sein (z.B. Ketonkörper bei der Ketoazidose des Hundes und der Wiederkäuer, Sulfate bei Urämie CONSTABLE, 2000).
- Von einigen Autoren wird kein klinischer Vorteil gegenüber dem traditionellen Ansatz gesehen (SIGGAARD-ANDERSEN und FOGH-ANDERSEN, 1995).
- Der Vollständigkeit halber soll ein weiterer Kritikpunkt von MORIMATSU et al., 2003 aufgelistet werden. So beschrieben die Autoren, dass die apparente SID aus gemessenen Elektrolytkonzentrationen berechnet wird, die jeweils nur mit einer Genauigkeit von ± 2 mEq/l messtechnisch erfasst werden können. Diese könnten nach Aussage der Autoren in der Summe Fehler von bis zu 7 mEq/l ergeben. Hier ist jedoch anzumerken, dass die Messung von Elektrolyten im automatisierten Analyser zu den genauesten Messverfahren im Bereich der Labormedizin zählt (HARTMANN, 2006). Derart starke Messfehler bei der Bestimmung der SID sollten wenigen Einzelfällen vorbehalten sein und sind sowohl bei Kollektivuntersuchungen als auch bei Verlaufsuntersuchungen, sowie bei Verwendung derselben Geräte auszuschließen (REHM et al., 2004). Als Gegenargument kann weiter angeführt werden, dass z.B. beim Pferd auch die Messung der traditionellen Blutgasparameter bei der Verwendung verschiedener Analysegeräte hochsignifikante Unterschiede in den Ergebnissen ergibt (PICHLER, 1993).
- Weiterhin erfordert (derzeit) die Erhebung der unabhängigen Parameter mathematische und teilweise recht komplexe Berechnungen von Hand, wohingegen traditionelle Parameter bereits von den heutigen Analysegeräten berechnet und ausgegeben werden. Hier kann jedoch recht schnell mit selbst programmierten Algorithmen in heutzutage überall zugänglichen Kalkulationsprogrammen Abhilfe geschaffen werden (z.B. Microsoft Excel®).

2.1.2.3.2 Das vereinfachte Modell nach Constable

1997 veröffentlichte Peter D. Constable, Tierarzt am Institut für klinische Veterinärmedizin der Universität von Illinois, USA, ein nach seinen Worten „vereinfachtes Modell“ der Strong Ion Theorie mit einer Anwendung für Pferdeplasma (CONSTABLE, 1997). Sein Modell erlaubte eine genauere Angabe von $[A_{tot}]$ und der Dissoziationskonstante für A_{tot} (K_A). Wenige Jahre später beschrieb er dann in Zusammenarbeit mit anderen Autoren die Anwendungsmöglichkeit beim Menschen (CONSTABLE, 2001), beim Rind (CONSTABLE, 2002), beim Hund (CONSTABLE und STÄMPFLI, 2005) und beim Kalb (CONSTABLE et al., 2005). Wie andere Autoren sah Constable große Vorteile im Stewart-Modell zur Beschreibung von gemischten Säuren-Basen-Störungen, fand aber auch mehrere Kritikpunkte am

Stewart'schen Ansatz. So bemängelte auch er, dass Stewart keine Methode anbot A_{tot} zu berechnen oder experimentell zu ermitteln. Einer der größten Kritikpunkte Constables war, dass seiner Meinung nach Stewart nicht ausreichend konsequent die Unterscheidung von elektrischer Ladung und Konzentration der unabhängigen Variablen einhielt, obwohl Stewart selbst sagte, dass „eine Anwendung der Theorie in der Praxis es wichtig macht, die Aktivitäten zu benutzen, um ein numerisches Übereinstimmen mit dem systemischen Verhalten zu erreichen“ (CONSTABLE, 2000).

Das vereinfachte Modell geht ebenfalls davon aus, dass Plasma drei Gesamtaktivitäten enthält. Starke Ionen (SID^+), flüchtige Pufferionen (HCO_3^-) und nichtflüchtige Pufferionen (A^-). Weiterhin wird angenommen, dass auf Grund Ihrer geringen Konzentrationen im Plasma die Aktivität von $[CO_3^{2-}]$ (im Bereich von $\mu\text{Eq/l}$), $[OH^-]$ und $[H^+]$ (im Bereich von nEq/l) quantitativ völlig unbedeutend für den pH-Wert ist. Daraus folgt:

$$(20) \quad SID^+ - HCO_3^- - A^- = 0$$

Durch Kombination von Massenwirkungsgesetz, Gleichung (20) und der Dissoziationsgleichungen für Kohlensäure und A_{tot} konnte nun eine logarithmische Formel aufgestellt werden, die den pH-Wert in Abhängigkeit zu den 3 unabhängigen Variablen zeigt (CONSTABLE, 1997):

$$(21) \quad pH = \log \frac{2SID^+}{K_1' S_{CO_2} pCO_2 + K_A A_{\text{tot}} - K_A SID^+ + \sqrt{(K_1' S_{CO_2} pCO_2 + K_A SID^+ + K_A A_{\text{tot}})^2 - 4K_A^2 SID^+ A_{\text{tot}}}}$$

- K_A = effektive Gleichgewichtskonstante für im Plasma nichtlösliche schwache Säuren
- K_1' = Dissoziationskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung
- S_{CO_2} = Löslichkeitskoeffizient für Kohlendioxid

Im Gegensatz zu Stewart's Formel ist nach dem vereinfachten Model der pH-Wert nun nicht mehr von 8 sondern von 6 Faktoren abhängig (SID^+ , A_{tot} , pCO_2 , S_{CO_2} , K_A und K_1'). Constable schrieb, dass die Abhängigkeit der Löslichkeitskonstanten S_{CO_2} von der Ionenstärke des Plasmas klinisch vernachlässigt werden kann (CONSTABLE, 2000). Somit sind die wichtigsten Faktoren, welche den pH-Wert des Plasmas bestimmen SID , A_{tot} , pCO_2 und die Temperatur (mit ihrem Einfluss auf S_{CO_2} , K_A und K_1'). Der Effekt der Temperatur ist vorhersagbar und in der klinischen Anwendung problemlos (Blutgasanalysegeräte korrigieren pH und pCO_2 bereits auf die Körpertemperatur).

Mit Hilfe dieses Ansatzes ermittelten Constable und seine Mitarbeiter nun in vitro die Dissoziationskonstante k_A und $[A_{tot}]$ indem sie Plasma von 6 Pferden bei konstanter Temperatur auf verschiedene Kohlendioxidpartialdrücke kalibrierten, $SID_{measured}$ und pH bestimmten und dann die Gleichung nach k_A und $[A_{tot}]$ in linearer Regression auflösten. Sie validierten ihre Werte, indem Sie bereits publizierte Daten für Pferde und Ponys, welchen Endotoxin oder „starke Elektrolytlösungen“ (z.B. Natriumlaktat, verdünnte Salzsäure) infundiert worden war, benutzten, um diese Daten dann mit ihren berechneten pH-Werten und den in den Studien gemessenen pH-Werten zu vergleichen (CONSTABLE, 2000).

Sie veröffentlichten erstmals einen speziesspezifischen Wert (Pferd) für $A_{tot} = \bar{x} \pm s = 15,0 \pm 3 \text{ mmol/l}$ und für $K_A = \bar{x} \pm s = 2,22 \pm 0,32 \times 10^{-7} \text{ Eq/l}$.

Weiterhin boten sie eine Möglichkeit an, $[A_{tot}]$ bei der Spezies Pferd zu berechnen:

$$(22) [A_{tot}] \text{ mmol/l} = 2,24 \times TP (\text{g/dl})$$

→ Bedingung $[P_i]$ im Standardbereich, Albumin/Globulin-Ratio normal,

$$(23) [A_{tot}] \text{ mmol/l} = 1,84 \times TP (\text{g/dl}) + 0,59 \times [P_i] (\text{mg/dl})$$

→ Bedingung Albumin/Globulin-Ratio normal,

$$(24) [A_{tot}] = 2,25 \times [alb] (\text{g/dl}) + 1,4 \times [glob] (\text{g/dl}) + 0,59 [P_i] (\text{mg/dl})$$

Wie bereits erwähnt, wurden einige Jahre später die Anwendungen für andere Spezies veröffentlicht (CONSTABLE, 2001; 2002; CONSTABLE und STÄMPFLI, 2005; CONSTABLE et al., 2005).

2.1.2.3.3 Strong Ion Gap (SIG)

1992 veröffentlichten Figge et al. ihre Theorie der Strong Ion Gap (**SIG**) (FIGGE et al., 1992). Ähnlich zur AG beschreibt die SIG die ungemessenen Anionen, ist jedoch von Veränderungen der Plasmaalbuminkonzentration unabhängig (REHM et al., 2004). Figge et al. schlugen vor, SIG aus apparenter und effektiver SID zu berechnen:

$$(25) \text{ SIG} = \text{SID}_{\text{apparent}} - \text{SID}_{\text{effektiv}}$$

Dabei wird die SID_{eff} wiederum mittels des oben genannten Computeralgorithmus (11) berechnet (FIGGE et al., 1992).

Constable schlug mit Hilfe seines vereinfachten Modells einen anderen Weg der Berechnung vor:

$$(26) \text{ SIG} = \frac{A_{\text{tot}}}{1 + 10^{(\text{pK}_A - \text{pH})}} - \text{AG}$$

GUNNERSON et al., 2006 beschrieben die SIG in Kombination mit der Messung von Laktat als hervorragenden Parameter, um die Mortalität humaner Intensivpatienten einschätzen zu können. Einigen Autoren scheint die Berechnung jedoch zu kompliziert und die Vorteile gegenüber der Bestimmung des AG oder des korrigierten AG_c zu gering (MORGEN, 2004).

2.1.2.3.4 Berechnung der SID in der Literatur, speziell beim Pferd

Stewart selbst beschrieb $[\text{Na}^+]$ und $[\text{Cl}^-]$ noch als wichtigste Komponenten der SID, wies jedoch auch auf andere potentielle starke Ionen hin. Die Tabelle 2.6 enthält eine Aufstellung der möglichen starken Ionen und ihre ungefähren Aktivitäten im Pferdeplasma.

Kation	Aktivität in mEq/l
Natrium	140
Kalium	4
Calcium	5
Magnesium	2
Ammoniak	0,1
Anion	Aktivität in mEq/l
Chlorid	105
Laktat	1
Sulfate	1
Nichtveresterte Fettsäuren	0,6
Salz der Harnsäure (Urat)	0,5
Succinate	0,5
Ketonkörper	0,2
Pyruvat	0,1

Tab. 2.6: Aktivitäten starker Kationen und Anionen im Pferdeplasma

(nach CONSTABLE, 1997)

Auf Grund Ihrer Konzentrationen sind Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} und Laktat die wichtigsten starken Ionen.

Eine Sonderstellung nimmt sicherlich das Laktat ein. Die Konzentration beträgt beim adulten Tier unter physiologischen Bedingungen rund 1 mmol/l und beeinflusst die SID somit kaum. Es ist jedoch zu beachten, dass bei starker Belastung des Pferdes die Konzentration kurzzeitig auf Werte von 5 bis über 20 mmol/l ansteigen kann (KRZYWANEK et al., 1976; KRZYWANEK et al., 1996). Ebenso kann bei ischämischen Vorgängen am Darm die Konzentration auf bis 10 mmol/l und mehr ansteigen (SVENDSEN et al., 1979; NAPPERT und JOHNSON, 1998; LATSON et al., 2005) und könnte somit einen deutlichen Anteil der SID betragen.

In der Humanmedizin werden von verschiedenen Autoren verschiedene Faktoren zur Berechnung der apparenten SID herangezogen. Hier 3 Beispiele:

$$(27) [SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-] \text{ nach WEINSTEIN et al., 1991; REHM et al., 2004}$$

$$(28) [SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - 1,5 \text{ nach FIGGE et al., 1991}$$

(29) $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [lactate^-]$ nach KELLUM, 2000

Auch beim Pferd werden dementsprechend in der Literatur verschiedene Möglichkeiten der Berechnung der apparenten SID verwendet.

(27) $[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$ HESS et al., 2005

(30) $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [lactate^-]$ AGUILERA-TEJERO et al., 2000

(31) $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-]$ WHITEHAIR et al., 1995

(32) $[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$ NAVARRO et al., 2005

(33) $[SID] = [Na^+]_{\bar{x}normal} - \left([Cl^-]_{patient} \times \frac{[Na^+]_{\bar{x}normal}}{[Na^+]_{patient}} \right)$ BAILEY und PABLO, 1998

(34) $[SID] = [(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + lactate^- + PO_4^{2-})]$ STÄMPFLI et al., 1999

Hieraus lässt sich unschwer erkennen, dass es wichtig ist, immer den Rechenweg bei Angabe der apparenten SID anzugeben, um Vergleiche untereinander zu ermöglichen. Tabelle 2.7 zeigt in der Literatur angegebene Werte für die apparente SID beim adulten Pferd.

Bereich	$\bar{x} \pm s$ mmol/l	Berechnung	n	Autor
n.a.	38,9±0,5	$[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [lactate^-]$	17	AGUILERA-TEJERO et al., 2000
n.a.	44,55±0,46	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$	34	HESS et al., 2005
31 – 51	40±8,43	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$	45	NAVARRO et al., 2005
n.a.	42,54±1,62	$[SID] = [(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + lactate^- + PO_4^{2-})]$	10	STÄMPFLI et al., 1999
n.a.	41,2±0,87	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$	6	KINGSTON und BAYLY, 1998
37 – 43	n.a.	n.a.	n.a.	ROBINSON, 2003
n.a.	43,8±0,5	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$	6	GREENE et al., 1999
n.a.	40,3±3,5	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$	5	CARLSON und JONES, 1999
n.a.	48,6±0,7	$[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$	8	KRONFELD et al., 1999

Tab. 2.7: In der Literatur angegebene Werte für die venöse SID beim adulten Pferd

Eine Vereinfachung ist möglich, indem man dem Passus SID eine Zahl hinzufügt, um auf den Rechenweg zu schließen. Folgende Formeln werden in der vorliegenden Studie verwendet.

$$(27) [SID_4] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactate^-]$$

$$(32) [SID_3] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$$

2.1.2.3.5 Berechnung von A_{tot} in der Literatur, speziell beim Pferd

In der Humanmedizin wurde bis vor 14 Jahren immer noch der van Slyke Faktor benutzt, um A_{tot} zu berechnen.

$$(35) [A_{\text{tot}}]_{\text{mmol/l}} = 0,24 \times TP(\text{g/l})$$

wobei $K_A = 3,0 \times 10^{-7} \text{Eq/l}$

Da dieser Faktor auf Pferdeplasma beruht und 90 Jahre alt ist, wurde mehrfach unterstellt, dass die Berechnung von $[A_{\text{tot}}]$ mit diesem Faktor für menschliches Blutplasma falsche Werte ergibt. Tatsächlich konnte dann gezeigt werden, dass $[A_{\text{tot}}]$ beim Menschen um bis zu 6 mEq/l geringer ist als mit dem van Slyke-Faktor berechnet. Weitere Probleme entstehen, wenn $[P_i]$ von der Norm abweicht oder eine veränderte Albumin/Globulin-Ratio vorliegt. Figge et. al entwickelten daher folgende Formel zur Berechnung von $[A^-]$ im menschlichen Blutplasma:

$$(36) [A^-] = [\text{alb}] \times (0,123 \times pH - 0,631) + [P_i] \times (0,309 \times pH - 0,469) \text{ nach FIGGE et al., 1991; FIGGE et al., 1992}$$

Speziell beim Pferd bot sich nun an, die Berechnung von $[A_{\text{tot}}]$ mit Hilfe des van Slyke Faktors vorzunehmen, da dieser ja ursprünglich an Hand von Pferdeplasma ermittelt wurde. STÄMPFLI et al., 1999 überprüften den van Slyke Faktor jedoch 80 Jahre später nochmals an Hand von Plasma von Rennpferden und versuchten ihn mittels neuerer Messmethoden genauer zu spezifizieren. Sie gaben etwas andere Werte für K_A an und schlugen folgenden Faktor vor:

$$(37) [A_{\text{tot}}] = 0,211 \times [TP](\text{g/l}) \text{ nach STÄMPFLI et al., 1999}$$

wobei $K_A = 2,11 \times 10^{-7} \text{Eq/l}$

Diese Werte ähnelten jenen, welche 1997 von Constable mit Hilfe seines vereinfachten Modells vorgeschlagen wurden.

Die Formeln Constables (22,38) und (24,39) wurden in der vorliegenden Studie verwendet.

Tabelle 2.8. zeigt verschiedene in der Literatur angegebene Werte für $[A_{tot}]$ beim Pferd.

Bereich	$\bar{x} \pm s$	Berechnung	n	Autor
n.a.	11,6±0,2	Humane Formel nach FIGGE et al., 1992 $[A_{tot}] = [alb] \times (0,123 \times pH - 0,631) + [P_i] \times (0,309 \times pH - 0,469)$	17	AGUILERA-TEJERO et al., 2000
n.a.	14,17±0,1	Faktor nach STÄMPFLI et al., 1999 $[A_{tot}] = 0,211 \times [TP](g/l)$	34	HESS et al., 2005
n.a.	13,5±0,55	Vereinfachtes Modell nach CONSTABLE, 1997 $[A_{tot}] = 2,24 \times TP(g/dl)$ $[A_{tot}] = 2,25 \times [alb](g/dl) + 1,4 \times [glob](g/dl) + 0,59[P_i](mg/dl)$	45	NAVARRO et al., 2005
n.a.	14,89±0,8	Experimentelle Ermittlung in vitro	10	STÄMPFLI et al., 1999
n.a.	15,0±3,1	Experimentelle Ermittlung in vitro	6	CONSTABLE, 1997
11 – 13	n.a.	n.a.	n.a.	ROBINSON, 2003
n.a.	n.a.	$A^- = 0,175 \times TP(g/l) = 11-16(meq/l)$ $A_{tot} = HA = \frac{A^- \times H^+}{K_A}$ wobei $K_A = 2,11 \times 10^{-7} Eq/l$	n.a.	STÄMPFLI und CARLSON, 2001

Tab. 2.8: In der Literatur angegebene Werte für $[A_{tot}]$ in mmol/l beim adulten Pferd

2.1.3 Säuren-Basen-Störungen beim Pferd

Säuren-Basen-Dysbalancen beim Pferd gelten immer als sekundäre Störungen, die mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert sind. Gastrointestinale Störungen sind die Hauptursache für Dyshydrien beim adulten Pferd (CARLSON, 1996). Weiterhin treten sie gehäuft beim erkrankten equinen Neonaten auf (SPURLOCK und FURR, 1990). Die nichtrespiratorische Azidose ist die am meisten beobachtete Dyshydrie in der klinischen Pferdemedizin (CARLSON, 1996). Die Erstellung eines Säuren-Basen-Status hilft bei der Diagnosestellung der primären Erkrankung (ZIEMER et al., 1987; BRANDT et al., 1998), vereinfacht die Wahl der Therapie (SEAHORN und SEAHORN, 2003) und ermöglicht eine genauere Prognose (CORLEY und MARR, 1998) bei einer Vielzahl von primären Erkrankungen.

Im Folgenden sollen die hauptsächlichen Erkrankungen resp. Grundleiden mit einhergehenden Säuren-Basen-Störungen beim Pferd in einer Tabelle kurz aufgeführt werden (modifiziert nach CORLEY und MARR, 1998, CARLSON, 1996; MUIR und DE MORAIS, 1996; CARLSON, 1997):

Respiratorische Azidose

- **reduzierter Gasaustausch**
 - Pneumonie
 - Obstruktion der oberen Atemwege
 - Neugeborenenasphyxie
 - Kardiale Störung mit massiver Senkung des Herzminutenvolumens
- **Hypoventilation (pulmonale Ursache)**
 - Rippenfraktur oder Schmerz im Thoraxbereich
 - Leitungsstörung
 - Tetanus
 - Botulismus
- **Hypoventilation (zentrale Ursache)**
 - ZNS-Störung
 - Anästhetika
 - Opiate

Respiratorische Alkalose

- **Tachypnoe**
 - Erregung, Transport
 - Septikämie (Gramnegative Bakterien)
 - Neurologische Störung
 - Schwere Anämie
 - Lungenerkrankung
 - Anaphylaxie
 - Intraarterielle Injektion von Sedativa

Metabolische Azidose

- **Erhöhte Anflutung von Anionen**
 - Laktatazidose
 - Gewebeminderperfusion
 - Hypovolämischer Schock
 - Septischer Schock
 - Herzversagen
 - Schwere Belastung
 - Zellzerfall (Rhabdomyolyse, Verbrennungen)
 - Intoxikationen
 - Ethylenglykol (VAN DEN WOLLENBERG et al., 2000)
 - Unbekannte resp. ungemessene Anionen
 - Sepsis
 - Endotoxaemie
- **Hyponatriämische Azidose**
 - Primärer Natriumverlust
 - Diarrhoe
 - Starkes Schwitzen mit Kochsalzverlust
 - Blutverlust
 - Sekundärer Natriumverlust
 - Blasenruptur
 - Peritonitis
 - Torsion, Volvulus
- **Hyperchlorämische Azidose**
 - Renale tubuläre Azidose

Metabolische Alkalose

- **Hypochlorämische Alkalose**
 - Sequestration bei Ingestapassagestörungen
 - Starker Reflux
 - Proximale Enteritis
 - „grass sickness“
 - Verabreichung von Furosemid
- **Hypoproteinämische Alkalose**
 - Hypalbuminämie
 - Enterale Ischämie
 - Diphtheroid nekrotisierende Entercolitis
 - Hyperinfusion isotoner Kochsalzlösung
 - Intra- oder extrakorporaler Blutverlust
- **Hypernatriämische Alkalose**
 - Exzessive Natriumbikarbonatverabreichung

Therapie von Säuren-Basen-Störungen beim Pferd

Da Säuren-Basen-Störungen beim Pferd immer sekundär auftreten, muss das Hauptziel der Therapie die Behebung der primären Ursache sein. Nichtsdestotrotz ist die schwere Dyshydratie lebensgefährlich, und es kann oft notwendig sein, diese Störung zu beheben, um den Patienten zu stabilisieren (CORLEY und MARR, 1998).

Die wirksame Behandlung der respiratorischen Alkalose beim Pferd ist nur möglich, indem die Primärursache beseitigt wird.

Eine respiratorische Azidose kann nur vermindert werden, indem die Ventilation verstärkt wird. Das geschieht in Allgemeinanästhesie mittels verstärkter Beatmung durch den Respirator. COONS et al., 1990 beschreiben die mögliche medikamentöse Stimulanz mit Doxapram (0,02-0,05mg/kg x min i.v.) bei der hypoxischen ischämischen Enzephalopathie beim Fohlen.

Bei der Behandlung der metabolischen Alkalose muss zwischen der hypochlorämischen und der hypoproteinämischen Form unterschieden werden. Bei ersterer ist die Infusion von isotonomischer Kochsalzlösung bis zur Wiederherstellung der normalen Chloridkonzentration das Mittel der Wahl. Bei zweiterer empfiehlt sich die Plasmatransfusion oder Infusion von Plasmaexpandern resp. kolloidalen Lösungen.

Die Behandlung der metabolischen Azidose hat sicherlich die größte Bedeutung in der Pferdemedizin. Die wichtigste aller Therapiemethoden bei allen Formen der metabolischen Azidose ist die Infusionstherapie mit kristalloiden Lösungen, am besten Ringerlösung oder

Ringer-Lactat-Lösung resp. lactated Hartmann's Solution. Diese Behandlung erhöht das Zirkulationsvolumen und erlaubt so den Nieren die Ausscheidung von Anionen und Protonen in den Harn (CORLEY und MARR, 1998). Durchaus umstritten, aber trotzdem weltweit angewandt, ist die Infusion von Natriumbikarbonat. So hat die Infusion von größeren Mengen Vollelektrolytlösung den gleichen therapeutischen Effekt und die Infusion von Natriumbikarbonatlösung wird meist aus ökonomischen und praktischen Gesichtspunkten durchgeführt (GRABNER, 2006). Folgende, wissenschaftlich jedoch nicht belegte Faustformel hat sich in der Praxis durchgesetzt:

$$\text{mmol}(\text{NaHCO}_3) = 0,3 \times (-)BE \times \text{kgKM} = \text{ml}(8,4\% \text{Lösung})$$

Beim Fohlen sollte die Menge verdoppelt werden:

$$\text{mmol}(\text{NaHCO}_3) = 0,6 \times (-)BE \times \text{kgKM} = \text{ml}(8,4\% \text{Lösung})$$

Die Wirkungsweise von Natriumbikarbonat unterscheidet sich bei Betrachtung nach beiden Modellen. Nach dem Stewart-Modell erhöht Natriumbikarbonat die Plasmanatriumkonzentration und alkalisiert deswegen das Blut. Bikarbonat wird als CO₂ über die Lungen abgeatmet. Somit kann der Natriumspiegel im Blut gesteigert werden, ohne dem Körper ein starkes Anion zuzufügen. Der gleiche Effekt wurde bei der Infusion von isoosmolarer Natriumacetat-Lösung nachgewiesen (KLINE et al., 2005), hier war jedoch im Gegensatz zu Natriumbikarbonat-Lösung kein signifikanter Anstieg des pCO₂ nachzuweisen. Betrachtet man wiederum die Wirkung von Natriumbikarbonat nach traditionellen Gesichtspunkten, so nimmt das Bikarbonat ein Proton auf, wird enzymatisch beschleunigt in Kohlendioxid und Wasser gespalten und wiederum wird CO₂ abgeatmet.

Die Entscheidung für die Natriumbikarbonattherapie sollte nur bei nachgewiesener metabolischer Azidose erfolgen und ist nur in Ausnahmefällen angezeigt (TAYLOR und HILLYER, 2001). Die folgende Kontraindikationen sind zu beachten (CORLEY und MARR, 1998).

- Respiratorische Dysfunktionen resp. Allgemeinanästhesie → das entstehende CO₂ kann nicht abgeatmet werden und eine respiratorische Azidose wird induziert.
- Hypokalziämie → eine Tetanie kann verursacht werden, da Na⁺-Ionen Kaliumionen verdrängt.
- Metabolische Alkalose
- Hyperosmolalität
- Hypervolämie als Folge von Hypernatriämie (HARTMANN, 2006)

Weitere Pufferlösungen wie THAM sind bekannt, konnten sich jedoch auf Grund ihres höheren Preises noch nicht in der (deutschen) Pferdemedizin durchsetzen. Im Falle von THAM wird davon ausgegangen, dass Tromethamin als Protonenacceptor fungiert und die protonierte Form von THAM durch die Nieren ausgeschieden wird. Tromethamin wird in folgender Dosierung empfohlen:

$$mlTHAM(300mmol/l) = kgKM \times (-BE) \times 1,1 \text{ (MUIR und DE MORAIS, 1996)}$$

Es ist jedoch zu beachten, dass während der Infusion von THAM ebenfalls eine ständige Überwachung der Säuren-Basen-Parameter sowie der Elektrolyte empfohlen wird. Des Weiteren können Erregungsleitungsstörungen beobachtet werden (MUIR und DE MORAIS, 1996).

2.1.4 Beispiele der Anwendung des Stewart Modells anderer Autoren

Im Laufe der letzten 10 - 15 Jahre begannen mehrere humanmedizinische Arbeitsgruppen eine mögliche klinische Applikation des Stewart-Modells zu überprüfen (WEINSTEIN et al., 1991; FORSTER und PAN, 1995; ALFARO et al., 1996; SCHEINGRABER et al., 1999; PRESTON et al., 2001; HEENAN und WOLFE, 2003; HIMPE et al., 2003; LEBLANC, 2004). Alle Autoren, die die Anwendung während der Dialyse, der Hämofiltration, bei der COPD des Menschen, während sportlicher Belastung und in der Gynäkologie überprüften, waren sich darin einig, dass das Stewart-Modell interessante und sehr nützliche Möglichkeiten der Betrachtung von Dyshydrien bietet. Trotzdem hat sich die allgemeine klinische Anwendung in der Humanmedizin noch nicht durchgesetzt und ist eher interessierten Anästhesisten und Intensivmedizinern vorbehalten (REHM et al., 2004).

Zwei Studien sollen hier besonders hervorgehoben werden, da die Autoren sich mit Veränderungen der unabhängigen Variablen während der Infusionstherapie auseinandersetzten. SCHEINGRABER et al., 1999 zeigten, dass sich bei Frauen, die während einer zweistündigen gynäkologischen Operation mit bis zu 6000 ml isotonischer Kochsalzlösung infundiert wurden (30 ml/kg/h), eine hyperchlorämische Azidose induzieren ließ. Bei einer zweiten Gruppe, welche mit Ringer-Lactat-Lösung behandelt wurde, blieb diese aus. Sie konnten mit Hilfe des Ansatzes nach Stewart die Art dieser Azidose (hyperchlorämische Azidose) sehr gut definieren. Außerdem konnten sie zeigen, dass sich in der ersten Gruppe ein signifikant höherer Abfall der SID und ein signifikant niedriger pH-Wert einstellten, was sich ebenfalls mit der Betrachtung der unabhängigen Variablen erklären ließ. REHM et al., 2004 untersuchten, wie sich die Infusion von zwei Pufferlösungen (Natriumbikarbonat und THAM) auf Patienten mit induzierter hyperchlorämischer Azidose in

Vollnarkose auf die Stewart'schen Variablen auswirkte. Sie konnten schlussfolgern, dass sich ihre alkalisierende Wirkung sehr genau mit dem Stewart-Modell erklären ließ und zwar nur auf Grund der Veränderungen in der SID, da sie den arteriellen $p\text{CO}_2$ der Patienten mittels mechanischer Ventilation exakt bei 5,33 kPa hielten und sich A_{tot} laut Aussage der Autoren nicht veränderte.

Auch in der Veterinärmedizin untersuchten mehrere Arbeitsgruppen die klinische Anwendung des Stewart-Modells beim Kleintier und Rind. So beschrieb z.B. DE BARROS FILHO, 2002 mittels des Stewart-Modells die hypochlorämische Alkalose bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung und zeigte deren Verlauf post OP. LÖFFLER, 2006 sowie GOFF und HORST, 2003 untersuchten die Veränderungen der SID bei der Verabreichung sogenannter saurer Salze zur Prophylaxe der Gebärpause bei der Kuh. PARKER et al., 2003 versuchten mit Hilfe der Beobachtung der unabhängigen Variablen Aussagen über die Transportfähigkeit von Zebus (*Bos induces*) zu treffen. Einige Autoren entwickelten bereits Diagnoseschemata als Hilfsmittel zur Anwendung des Stewart-Modells in der veterinärmedizinischen Praxis (BAILEY und PABLO, 1998; CONSTABLE, 1999; 2000).

Beispiele der Anwendung des Stewart Modells beim Pferd

Mehrere Forschergruppen beschäftigten sich mit der Beobachtung der Stewart'schen Parameter bei kurzen, mittelfristigen und längeren Belastungen des Pferdes im Sport. So entnahmen AGUILERA-TEJERO et al., 2000 venöse Blutproben bei Springpferden vor und nach einer Leistungsprüfung. Sie beschrieben Vorteile gegenüber der klassischen Betrachtung des Säuren-Basen-Haushalts, da sie zwar keine Änderung des pH-Wertes feststellten, aber sie konnten eine Kontraktionsalkalose und eine hyperproteinämische Azidose eine Minute nach der Belastung diagnostizieren. Diese Diagnosen wären mit alleiniger Betrachtung der klassischen Säuren-Basen-Parameter verloren gegangen. HESS et al., 2005 untersuchten die Effekte der oralen Verabreichung von Kaliumsupplementen vor 80 km Distanzritten. Sie konnten zeigen, dass eine Senkung der SID die größte Auswirkung auf den pH-Wert im Sinne einer Azidose hat, während eine Absenkung des $p\text{CO}_2$ die größte Auswirkung im Sinne einer Alkalose hat. KINGSTON und BAYLY, 1998 postulierten ebenfalls, dass die Verwendung des Stewart'schen Ansatzes deutlich besser die Veränderungen des Säuren-Basen-Haushaltes während der Belastung beschreiben kann, da für Dyshydrien während des Sports primär Elektrolytverschiebungen im Vordergrund stehen.

NAVARRO et al., 2005 verglichen die klinische Anwendbarkeit des Stewart-Modells mit der traditionellen Betrachtung des Säuren-Basen-Status bei 115 Pferden mit gastrointestinalen Störungen. Sie konnten bei Pferden, die an einer Colitis erkrankt waren, zeigen, dass sich nur anhand des Stewart-Modells die Diagnose einer hypoproteinämischen Alkalose stellen

ließ. Dagegen ergab die Verwendung des traditionellen Ansatzes die in den Worten der Autoren verwirrende Diagnose einer metabolischen Azidose.

2.2 INFUSIONSTHERAPIE BEIM PFERD

Als Infusion (lat. für Hineinfließen, Überschütten) wird die parenterale Applikation von Arzneimittellösungen mittels Schwerkraft bezeichnet. Obwohl nicht ganz korrekt wird die Verwendung von Infusionspumpen als Hilfsmittel zur Steuerung der Geschwindigkeit in der Applikationsgruppe der Infusionen belassen (HARTMANN und STAUFFENBIEL, 1995). Es ist zwischen der intravenösen, intraarteriellen, subkutanen, intraperitonealen, intramuskulären und intraossären Applikation zu unterscheiden. Beim Pferd steht die intravenöse Infusion im Vordergrund. Als Ausnahme gilt hier die intraperitoneale Infusion von Arzneimittelanwendungen während oder nach Laparotomien zur Prävention von intestinalen Adhäsionen, wie z.B. Carboxymethylcellulose (MOLL et al., 1991).

Das Ziel einer Infusionstherapie ist fast immer die Beseitigung von Störungen im Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Säuren-Basen-, Kohlenhydrat- und Proteinhaushalt sowie im Fettstoffwechsel. Weiterhin wird die Infusionstherapie zur langsamen, kontinuierlichen Verabreichung von Arzneimitteln, z.B. von Chinidinsulfat bei der medikamentösen Defibrillation und zur Beeinflussung von Organfunktionen genutzt, wie z.B. die Hyperinfusionstherapie bei COB und Obstipationskolik oder auch zur Stimulation der Nierenfunktion (HARTMANN und STAUFFENBIEL, 1995). Im Vordergrund steht immer ein Therapieplan, welcher die Art des Infusionsmittels, dessen Menge und die Infusionsgeschwindigkeit an den Patienten, seinen Status praesens und den gewünschten Effekt der Therapie anpasst.

Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Indikationen zur Infusionstherapie beim Pferd kurz zusammengetragen werden (SEAHORN und CORNICK-SEAHORN, 1994; HARTMANN und STAUFFENBIEL, 1995; SEELER, 1996; SPIER et al., 1996; STEWART, 1998):

- Schwere Allgemeinstörungen
- Schock
- Perioperative und postoperative Infusionstherapie
- Intoxikationen
- Isovolumische Hämodilution bei der akuten Hufrehe
- Kolik, abhängig vom Schweregrad
- Parenterale Ernährung
- Uroperitoneum des Fohlens
- Diarrhoe

- Myopathien
- Medikamentöse Defibrillation
- Hyperlipämie, metabolisches Syndrom beim Pony
- Hyperinfusionstherapie bei COB oder Obstipationen des Darmes

Es sollen im Folgenden exemplarisch und auf Grund ihrer Anwendung in den beschriebenen Fallbeispielen zwei Arten der Infusionstherapie näher beschrieben werden.

2.2.1 Hyperinfusionstherapie bei der COB des Pferdes

Die chronisch obstruktive Bronchitis (COB) ist hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und klinischer Symptomatik sehr komplex und zählt zu den häufigsten Lungenerkrankungen des Pferdes. In der Literatur existieren verschiedene Synonyme im Zusammenhang mit der chronischen obstruktiven Bronchitis des Pferdes. Traditionell wird sie im Deutschen als Dämpfigkeit bezeichnet und zählte im früheren Pferdekaufrecht als Hauptmangel. Der etwa um 1970 eingeführte Begriff des „chronical obstructive pulmonary disease“ (COPD) sollte nach Meinung einiger Autoren überdacht werden, da er aus der Humanmedizin übernommen wurde und dort aber für eine irreversible, mit Inhalation von Zigarettenrauch vergesellschaftete, dem humanen Asthma ähnliche Erkrankung ist (ROBINSON, 2001). Der Autor schlägt vor, im englischen Sprachraum vorzugsweise die Begriffe „recurrent airway obstruction“ (RAO → wiederkehrende Atemwegsobstruktion) oder „heaves“ („das Keuchen“) zu verwenden. Von der COB ist der Komplex des „Inflammatory airway disease“ (IAD → Entzündliche Atemwegserkrankung) abzugrenzen, eine Erkrankung von jungen, trainierten Pferden unklarer Genese, die in keinem Zusammenhang mit der COB steht (ROBINSON, 2001; HODGSON und HODGSON, 2002).

Ätiologie der COB:

Die COB gilt als ein multifaktorielles Geschehen. Folgende Komponenten werden diskutiert (DERKSEN et al., 1988; MAIR, 1996; ROBINSON et al., 2003):

- Allergene (Pilzsporen und Futterstäube)
- Toxische Genese (Ammoniakdämpfe)
- Genetische Disposition
- Bewegungsmangel
- Viruserkrankungen

Diagnostik der COB:

Als wichtigstes additives Diagnostikum zur klinischen Untersuchung haben sich die Blutgasanalyse und die Tracheobronchialsekretanalyse (GRABNER, 2005) bewährt. Der Nachweis bestimmter Sekretinhalte ist eine hervorragende diagnostische Hilfe bei:

- Störungen der mukoziliären Clearance
- Veränderungen der Atemwege infolge Hyperreagibilität

Außerdem lassen sich mittels wiederholter Sekretanalysen Therapieverläufe gut beurteilen.

Medikamentöse Therapie der COB:

Die medikamentöse Therapie hat je nach Schweregrad im Wesentlichen drei Ziele (GRABNER, 2006)

- Die Verminderung des Bronchospasmus mittels Bronchodilatoren → spezifische β 2-Agonisten (Clenbuterol)
- Die Inaktivierung von Immunmediatoren durch Glucocorticosteroide → ausschleichende Dexamethasontherapie
- Die Mukolyse → Dembrexin, Acetylcystein, eventuell in Kombination mit einer Hyperinfusionstherapie

Die Hyperinfusionstherapie als additive Therapie

DEEGEN, 1981 beschrieb in den 80igern des vorherigen Jahrhunderts die massive Infusion von isotoner Kochsalzlösung als Therapeutikum bei hochgradiger Dyskrie des Pferdes. Das Ziel der Hyperinfusionstherapie besteht in der Beseitigung der zähen Sekretanteile aus dem Bronchiallumen. Dies hat zur Folge, dass der permanente physikalische Reiz auf das bronchiale Epithel herabgesetzt und somit der Bronchialspasmus vermindert werden. Die Wirkung der Therapie beruht auf einer Transudation mit Durchtränken des Alveolarepithels. Diese beruht einerseits auf einer erhöhten hydrostatischen Druckdifferenz durch das massiv vermehrte Zirkulationsvolumen und einer verminderten kolloidosmotischen Druckdifferenz durch Verdünnung der Eiweißfraktionen im Blut (DETLEF et al., 1983). Das damals aufgestellte Handlungsschema hat immer noch Gültigkeit. DEEGEN, 1981, empfahl bei Pferden mit 500 kg Körpergewicht die Infusion von je 30 Litern isotoner Kochsalzlösung innerhalb von 180 min an 3 aufeinander folgenden Tagen, also insgesamt 90 Litern. Sie beschrieben positive Wirkungen der Behandlung mittels der Parameter Symptomatik, Leistungsfähigkeit, Atemmechanik, arterielle Blutgaswerte und mittels der

bronchoskopischen Befunde. Nichtsdestotrotz geriet die Behandlungsmethode in Kritik, da von Todesfällen während der Therapie berichtet wurde. So muss in jedem Falle mit einem zeitlich begrenzten Lungenödem gerechnet werden, dass jedoch nicht als bedrohlich angesehen wird (DETLEF et al., 1983). Weiterhin muss der Überwachung der Vitalparameter Puls- und Atemfrequenz, einer speziellen klinischen Untersuchung des Herz-Kreislaufsystems vor Beginn und der sorgfältigen technischen Ausführung besondere Aufmerksamkeit gelten.

2.2.2 Die Anwendung der hypertonen Kochsalzlösung beim Pferd

Hypertone Kochsalzlösung (evtl. in Kombination mit Dextran) wird seit vielen Jahren erfolgreich zur Behandlung des Schocks auf Grund eines ungenügend venösen Angebotes bei normaler Herzleistung in der Veterinärmedizin angewendet (BAUE et al., 1967; VELASCO et al., 1980; MUIR und SALLY, 1989; VELASCO et al., 1989; SCHMALL et al., 1990; CONSTABLE et al., 1991). Unter dem Begriff Schock wird ein Syndrom zusammengefasst, welches durch eine progressive Verminderung der nutritiven Durchblutung (und besonders dadurch der unzureichenden Sauerstoffversorgung) lebenswichtiger Organe gekennzeichnet ist und tödlich enden kann. Abbildung 2.5 soll die prinzipielle Unterscheidung der verschiedenen Schockformen verdeutlichen und zeigen, bei welchen Schockformen die Anwendung der hypertonen Kochsalzlösung angezeigt ist.

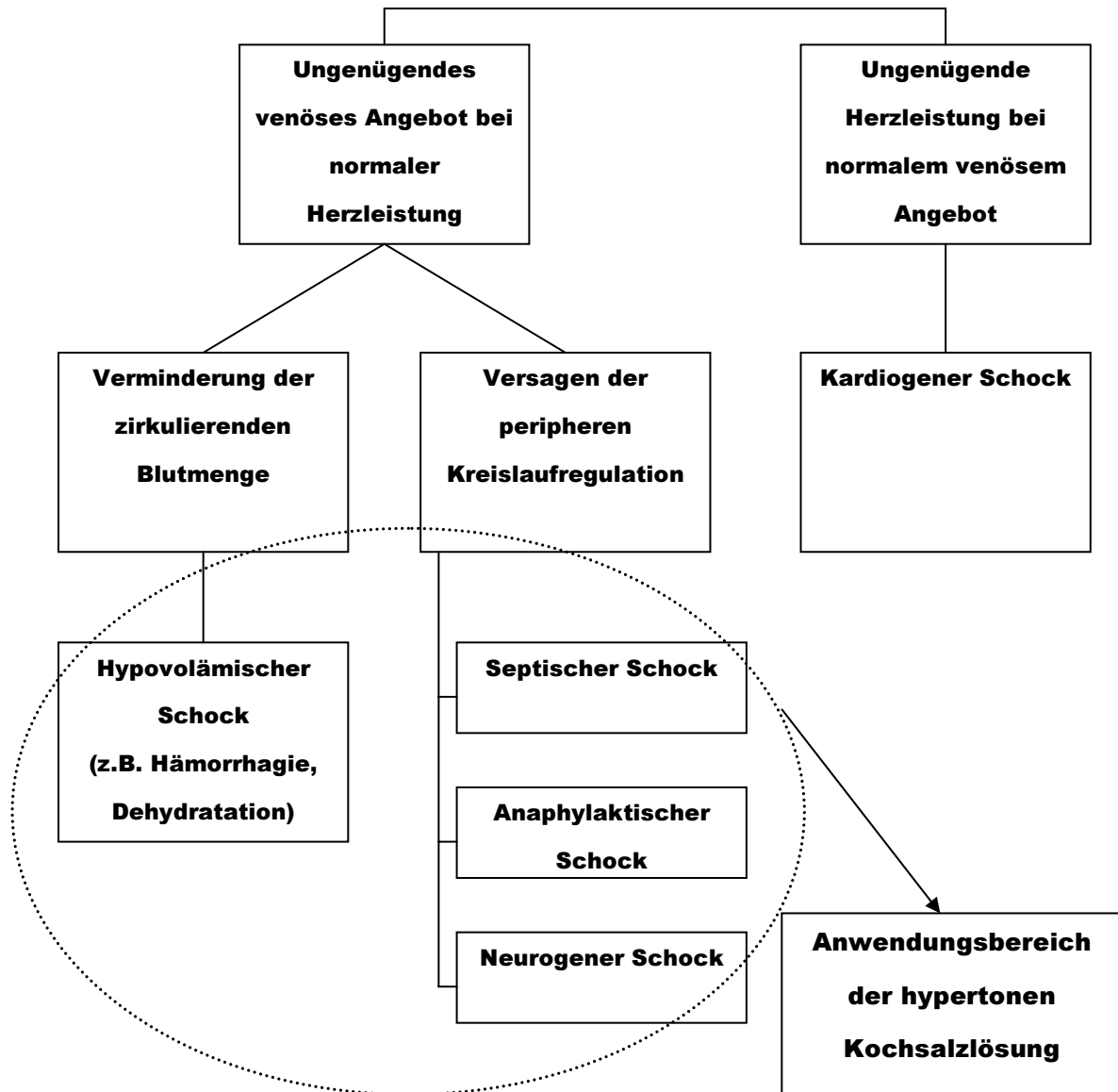


Abb. 2.5: Einteilung und Ätiologie der wichtigsten Schockformen

Hypertone Kochsalzlösung hat im Gegensatz zur isotonen Kochsalzlösung den Vorteil, dass bereits vergleichsweise geringe Mengen ein deutlich positiven Effekt bei der Behandlung der Schockformen mit ungenügend venösem Angebot haben. Daraus resultiert auch der im englischen Sprachraum verwendete Begriff der „small-volume resuscitation“ („Wiederbelebung mit kleinen Mengen“). Hypertone kristalloide Lösungen wurden bereits Anfang des 19. Jahrhunderts zur Behandlung humaner Patienten im Schock beschrieben (CONSTABLE, 1999). BAUE et al., 1967, untersuchten erstmals die Infusion der hypertonen Kochsalzlösung im kontrollierten Tierexperiment beim hypotonen Hund und zeigten signifikante, zeitlich begrenzte Erhöhungen des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens, des mittleren arteriellen Blutdrucks, und des Sauerstofftransport. Der Wirkmechanismus der hypertonen Kochsalzlösung kann so erklärt werden, dass Wasser aus

dem extravasalen Raum für den intravasalen Raum durch Erhöhung des intravasalen, osmotischen Drucks „geborgt“ wird (CONSTABLE, 1999). Die wichtigsten daraus resultierenden positiven Effekte sind eine massive und schnelle intravasale Volumenerhöhung und eine zeitlich begrenzte Senkung der kardialen Nachlast durch Vasodilation.

SCHMALL et al., 1990, zeigten bei 6 Pferden mit experimentell induziertem hämorrhagischen Schock in Allgemeinanästhesie deutliche Verbesserungen der Hämodynamik durch Infusion von 2 Litern hypertoner Kochsalzlösung (2400 mOsm/l) innerhalb von 3 bis 5 Minuten. Sie beschrieben ebenfalls deutliche Vorteile im Gegensatz zur Infusion von der gleichen Menge isotoner Kochsalzlösung (300 mOsm/l). Weiterhin diskutierten sie jedoch, dass die Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung nur eine temporäre Maßnahme ist und eine weiterführende Flüssigkeitsbehandlung nach sich führen muss. BERTONE et al., 1990, zeigten ebenfalls Vorteile der hypertonen Kochsalzlösung im Gegensatz zur isotonen Lösung bei Pferden mit durch Infusion von *Escherichia coli* induziertem endotoxischen Schock.

BERTONE, 1998, nennt folgende mögliche Indikationen zur Infusion der hypertonen Kochsalzlösung beim Pferd:

- Notfallsituationen, in denen eine schnelle Wiederauffüllung des Kreislaufs lebensnotwendig ist
- Präanästhetische Maßnahme bei Patienten mit Kreislaufdepressionen
- Hämorrhagischer Schock
- Endotoxischer Schock
- Schwere Verbrennungen

Er nennt folgende Kontraindikationen:

- Erschöpfungszustände mit Elektrolytverlusten im Schweiß → hohe Schweißverluste gehen mit hohen Verlusten von Natrium, Kalium und Chlorid einher. Da hypertone Kochsalzlösung eine Kaliurie nach sich zieht, können schwere Hypokaliämien auftreten.
- Hyperosmolare Zustände durch Salzvergiftung, Wasserentzug und Nierenerkrankungen. Die Einsatz der hypertonen Kochsalzlösung kann hier zu neurologischen Defiziten und Arrhythmien führen.
- Nierenversagen → es muss angenommen werden, dass eine geschädigte Niere hyperosmolare Zustände nicht ausreichend schnell kompensieren kann.

Im Folgenden sollen noch einmal die Vorteile der hypertonen Kochsalzlösung aufgeführt werden (SCHMALL et al., 1990; BERTONE, 1998; CONSTABLE, 1999):

- sehr schnelle Erhöhung des Plasmavolumens

- sehr schnelle Verbesserung des Allgemeinzustandes bei Pferden mit hypovolämischen Schockzuständen
- Verminderung von Reperfusionsschäden durch Verbesserung der Mikrozirkulation
- einfacher Transport und Anwendung der Lösung (deutlich geringere Mengen)
- deutlich preiswerter als andere Plasmaexpander

Dosierungsvorschläge beim Pferd reichen von 4-6 ml/kg KM, die im Bolus innerhalb von 5 – 30 min verabreicht werden sollten. Es sollte immer eine nachfolgende Infusion von isotonen, kristalloiden Lösungen vorgenommen werden (BERTONE, 1998; CONSTABLE, 1999).

2.3 AUSGEWÄHLTE LABORPARAMETER BEIM PFERD

Da die eigenen Untersuchungen eine Bestimmung von weiteren klinisch-chemischen Parametern nach sich zog, werden in der Literatur angegebene Bereiche für das adulte Pferd tabellarisch aufgelistet:

Autor	TP in g/l	n
GRIMMINGER-HEIGL, 1993	58 – 80	962
MEYER et al., 1992	52 – 79	n.a.
KRAFT und DÜRR, 2005	55 – 75	n.a.
TAYLOR und HILLYER, 2001	60 – 70	n.a.
SEELER, 1996	60 – 77	n.a.
KANEKO et al., 1997	52,0 – 79,0	n.a.

Tab. 2.9: Gesamteiweiß im Plasma

Autor	[Na ⁺] in mmol/l	n
HACKLECHNER, 1993	129 – 148	962
MEYER et al., 1992	132 – 146	n.a.
KRAFT und DÜRR, 2005	125 – 150	n.a.
TAYLOR und HILLYER, 2001	135 – 145	n.a.
ROBINSON, 2003	132 – 146	n.a.
SEELER, 1996	135 – 148	n.a.
KANEKO et al., 1997	132 – 146	n.a.

Tab. 2.10: Natrium im Plasma

Literaturübersicht

Autor	[K ⁺] in mmol/l	n
HACKLECHNER, 1993	2,4 - 5,1	962
MEYER et al., 1992	2,4 - 4,7	n.a.
KRAFT und DÜRR, 2005	2,8 - 4,5	n.a.
TAYLOR und HILLYER, 2001	3,3 – 5	n.a.
ROBINSON, 2003	2,7 – 4,7	n.a.
SEELER, 1996	3,0 – 5,0	n.a.
KANEKO et al., 1997	2,4 – 4,7	n.a.

Tab. 2.11: Kalium im Plasma

Autor	[P _i] in mmol/l	n
HACKLECHNER, 1993	0,646 - 1,647	962
MEYER et al., 1992	1 – 1,8	n.a.
PLONAIT, 1980	0,5 - 1,9	n.a.
KRAFT und DÜRR, 2005	0,7 - 1,5	n.a.
TAYLOR und HILLYER, 2001	0,81 – 1,21	n.a.
SEELER, 1996	0,9 – 11,14	n.a.
KANEKO et al., 1997	1,00 – 1,81	n.a.

Tab. 2.12: anorganisches Phosphat im Plasma

Autor	[Cl ⁻] in mmol/l	n
HACKLECHNER, 1993	91 -102	962
MEYER et al., 1992	99 – 109	n.a.
KRAFT und DÜRR, 2005	95 – 105	n.a.
TAYLOR und HILLYER, 2001	93 - 103	n.a.
ROBINSON, 2003	96 - 109	n.a.
SEELER, 1996	98 - 110	n.a.
KANEKO et al., 1997	99 - 109	n.a.

Tab. 2.13: Chlorid im Plasma

Autor	Gesamtleukozytenzahl ($\times 10^9/l$)
MEYER et al., 1992	6 - 12,5
KRAFT und DÜRR, 2005	5 – 10
SMITH, 1996	5,4 – 14,3
TAYLOR und HILLYER, 2001	6 – 12

Tab. 2.14: TWBC im Blut

Autor	[Alb] in g/l
MEYER et al., 1992	26 – 37
KRAFT und DÜRR, 2005	25 – 45
TAYLOR und HILLYER, 2001	30 – 40
SEELER, 1996	25 – 36
KANEKO et al., 1997	26,0 – 37,0

Tab. 2.15: Albumin im Plasma

Autor	[Glob] in g/l
MEYER et al., 1992	26 – 40
TAYLOR und HILLYER, 2001	20 – 35
KANEKO et al., 1997	26,2 – 40,4

Tab. 2.16: Globuline im Plasma

Autor	pCO ₂ in kPa
KRAFT und DÜRR, 2005	5,56 - 6,34
BROBST, 1983	$\bar{x} \pm s = 5,5 \pm 0,3$

Tab. 2.17: pCO₂ arteriell

Autor	[HCO ₃ ⁻] in mmol/l
KRAFT und DÜRR, 2005	24 – 28
BROBST, 1983	$\bar{x} \pm s = 25 \pm 1,7$

Tab. 2.18: [HCO₃⁻] arteriell

Autor	pCO ₂ in kPa
BROBST, 1983	$\bar{x} \pm s = 5,7 \pm 0,3$
HARTMANN, 1994	5,4 – 6,0

Tab. 2.19: pCO₂ venös

Autor	[HCO ₃ ⁻] in mmol/l
BROBST, 1983	$\bar{x} \pm s = 25 \pm 1,7$
HARTMANN, 1994	23 – 26

Tab. 2.20: [HCO₃⁻] venös

Autor	[lactate ⁻] in mmol/l
KRAFT und DÜRR, 2005	0,5 – 1
KANEKO et al., 1997	1,11 – 1,78

Tab. 2.21: Laktat im Plasma