

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Begriffe und funktionelle Grundlagen

Zu den lebenswichtigen Aufgaben des Organismus gehört u.a. die Aufrechterhaltung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes. Besonders für vitale Prozesse, wie Enzymaktivitäten oder Ionenleitfähigkeiten an den Zellmembranen, muss die Wasserstoffionenkonzentration in dem vorgesehenen Referenzbereich gehalten werden.

2.1.1 Begriffe

pH-Wert: Der pH-Wert gibt die Konzentration von freien Protonen in einer Flüssigkeit an und wird über den negativ-dekadischen Logarithmus der molaren H^+ -Ionenkonzentration ($pH = -\log [H^+]$) definiert (Lang, 2005).

Säuren: Nach der Definition von Johannes Nicolaus Brønstedt aus dem Jahre 1923 sind Säuren Stoffe, die Protonen (H^+) abgeben (= Protonendonatoren). Als Säuren können neutrale Moleküle, wie H_2CO_3 wirken. Aber auch Kationen, z.B. NH_4^+ oder Anionen ($H_2PO_4^-$) haben die Fähigkeit, Protonen abzugeben.

Basen: Basen sind dementsprechend Stoffe, die Protonen aufnehmen können (=Protonenakzeptoren).

Säure-Base-Reaktion: Die Beziehung zwischen Säure und Base ist folgende:



Da sowohl Protonenaufnahme als auch Protonenabgabe reversibel sind, stellt sich bei jeder Säure-Base-Reaktion ein Gleichgewicht ein (Protolysegleichgewicht).

Dissoziation: Die elektrolytische Dissoziation ist der Zerfall von Säuren, Basen oder Salzen in Wasser oder anderen Lösungsmitteln in Anionen und Kationen. Das Maß der Dissoziation einer Säure (Base) in Wasser und damit ihrer Stärke wird durch die Dissoziationskonstante einer Säure bzw. einer Base angegeben. Die Dissoziationskonstante K_a ist für starke Säuren, die vollständig dissoziieren, größer als bei schwachen Säuren, welche nur zu einem geringen Anteil dissoziieren.

Puffer: sind Gemische von schwachen Säuren bzw. Basen mit ihren Salzen (Baumann, 2003). Puffersysteme zeichnen sich dadurch aus, dass sie reversibel Protonen binden bzw. abgeben und dadurch pH-Wertveränderungen minimieren können. In einem Puffersystem

unterliegen die schwache Säure und ihre konjugierte Base (Pufferbase) dem Massenwirkungsgesetz:

$$K_a = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]} \quad (3)$$

(K_a = Dissoziationskonstante der Säure)

Nach Umstellung der Gleichung nach $[H^+]$ errechnet sich:

$$[H^+] = K_a \times \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (4)$$

Eine Logarithmierung und entsprechende Umformung ergibt die *Puffergleichung* nach Henderson und Hasselbalch in der nachstehenden Form:

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

pK-Wert: Der pK-Wert ist der entsprechend dem pH-Wert symbolisierte negativ dekadische Logarithmus der Massenwirkungskonstante K_a . Liegen in einem System die Säure und ihr korrespondierendes Basenpaar in der gleichen Konzentration vor, ergibt sich laut der Formel (4) ein Quotient von 1 ($pH = pK + \log[1]$).

Die Logarithmierung der Zahl 1 ist 0 ($pH = pK + 0$). Somit ist der pK-Wert derjenige pH-Wert, bei dem das entsprechende Säure-Base-Paar je zur Hälfte in der dissoziierten und nicht dissoziierten Form vorliegt.

Pufferkapazität: Die Pufferkapazität beschreibt die Änderung des pH-Wertes einer Pufferlösung in Abhängigkeit von Säure- bzw. Basezugabe.

Titration: Eine quantitative Analysemethode in der Chemie ist die Volumetrie oder Titration, bei der pH-Wertveränderungen gemessen werden, die durch Zugabe einer Reagenz bekannter Konzentration zu einer Lösung entstehen.

2.1.2 Funktionelle Grundlagen

Der physiologische pH-Wert im Extrazellularraum schwankt bei Säugetieren in dem engen Bereich von 7,35 bis 7,45, welcher einer Protonenkonzentration von 45 nmol/l bzw. 35 nmol/l H^+ -Ionen entspricht. Zwischen den Angaben pH und H^+ -Konzentration besteht folgende Beziehung:

$$[H^+] \text{ (nmol/l)} = 10^{9-pH} \quad (6)$$

Die Grenzbereiche für pH-Werte im Blut, die gerade noch mit dem Leben vereinbar sind, liegen bei Werten zwischen 6,80 und 7,85 (Hartmann und Staufenberg, 1995).

An der Regulation des Säuren-Basen-Haushalt (SBH) bzw. der H^+ -Ionenkonzentration im Körper sind drei verschiedene Systeme beteiligt:

1. chemische Puffer im extra- und intrazellulären Kompartiment,
2. alveoläre Ventilation in der Lunge
3. renale Funktionen.

Quantitativ betrachtet werden Protonen mit der täglichen Nahrung aufgenommen und entstehen zum größten Teil aus mitochondrialen Oxidationsvorgängen der Gewebeatmung in einer täglichen Menge von ca. 280 mmol/kg^{0,75} nach folgender Reaktion (Dibartola, 2000):



Dabei wird zunächst CO_2 unter dem Einfluß des Enzyms Carboanhydrase zur flüchtigen Kohlensäure hydratisiert, die sofort in Bikarbonat und H^+ dissoziiert (Thews, 1997). Ein geringerer aber dennoch wichtiger Betrag von ca. 3-4 mmol/kg^{0,75} entsteht durch die Produktion an nicht flüchtigen Säuren, wie Phosphat^{2-/}, Laktat⁻, Acetat⁻ u. a.

Die insgesamt täglich entstehende Säurelast wird über die Exkretionsorgane Lunge und Nieren entsprechend reguliert. CO_2 kann schnell und effektiv über den Gasaustausch in der Lunge abgegeben werden. Man bezeichnet daher die Kohlensäure (H_2CO_3) auch als flüchtige Säure. Eine Regulation des SBS erfolgt über die alveoläre Ventilation durch Beschleunigung oder Verzögerung der CO_2 -Abgabe. Weiterhin beteiligen sich die Nieren über die Ausscheidung von H^+ und HCO_3^- an der Aufrechterhaltung eines physiologischen pH-Wertes.

2.2 Theorien über den Säuren-Basen-Status

2.2.1 Henderson-Hasselbalch-Modell

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Henderson, 1908; Hasselbalch, 1916) lässt sich auch auf die Gleichgewichtsreaktion des Kohlendioxids anwenden:



Das CO_2 wurde hier über den Partialdruck (PCO_2) und der Löslichkeitskonstanten (SCO_2) in Wasser ermittelt und entsprechend gilt:

$$pH = pk + \log \frac{[HCO_3^-]}{[SCO_2 \times pCO_2]} \quad (9)$$

Aus der Puffergleichung (8) lässt sich erkennen, dass der pH-Wert eines Puffersystems nicht von den absoluten Konzentrationen der Säure und konjugierter Base abhängt, sondern allein vom Konzentrationsverhältnis beider Stoffe. Außerdem kann die dritte Größe (z.B. HCO_3^-) berechnet werden, wenn zwei der drei Variablen direkt bestimmt worden sind.

2.2.2 Henderson-Hasselbalch-Parameter

Der herkömmliche Ansatz zur Beschreibung des SBS konzentriert sich auf den CO₂-Partialdruck (PCO₂), die Bikarbonatkonzentration [HCO₃⁻], den pk-Wert und die Löslichkeit von CO₂ im Blut (SCO₂). Das Zusammenwirken dieser Parameter bestimmt den pH-Wert im Plasma und wird in der Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschrieben (Hasselbalch, 1916).

2.2.2.1 Bestimmung der Blutgase

Die Blutgasanalyse sollte vornehmlich im arteriellen Blut erfolgen (Brobst, 1983). Arteriell Blut wird bevorzugt, da es eine Aussage über die Sauerstoffversorgung des Blutes durch die Lunge erlaubt. Somit können kompensatorische Mechanismen der Lunge bei metabolischen Störungen des Organismus sicher erfasst werden (Nagy *et al.*, 1994). Im Gegensatz dazu stehen die Werte des SBS im venösen Blut unter dem Einfluss eines höheren Betrages an CO₂. Daher gibt es hinsichtlich der Befunde für pH geringfügige Verschiebungen um 0,02-0,04 Einheiten (Hartmann, 1994). Die Werte für PCO₂ und HCO₃⁻ im venösen Blut sind gegenüber dem arteriellen Blut geringfügig erhöht (Slanina *et al.*, 1992). Die Blutgasparameter (pH, PO₂, PCO₂, BE und HCO₃⁻) sind bezüglich der Lokalisation des arteriellen Blutgefäßes gewissen Schwankungen unterworfen. In den zentral liegenden Arterien (*A. axillaris*) waren höhere Werte in pH und PO₂ gegenüber der peripher gelegenen Arterien (*A. auricularis caudalis*) messbar. Die Angaben für PCO₂, HCO₃⁻ und BE sind im zentral gelegenen Gefäß niedriger als in der Körperperipherie. Diese geringen Schwankungen haben jedoch keine klinische Bedeutung (Nagy *et al.*, 2001).

Grundlegende Voraussetzung für eine korrekte Blutgasuntersuchung ist die anaerobe Gewinnung und weitere Aufbereitung der Blutprobe. Bei der Bestimmung des SBS sollte die Probe bis zu ihrer Weiterverarbeitung in geschlossenen Gefäßen auf Eis nicht länger als 30 min gelagert werden. Die Aufbewahrung bei Raumtemperatur führt zu erheblichen Veränderungen der zu untersuchenden Parameter (Burnett *et al.*, 1995).

Um die Veränderungen im SBS korrekt zu diagnostizieren, wird mit Hilfe geeigneter Messgeräte eine Blutgasanalyse durchgeführt (de Morais und DiBartola, 1993; Hartmann und Staufenbiel, 1995). Durch standardisierte elektrochemische Verfahren werden der pH-Wert und PCO₂ direkt im Vollblut gemessen. Alle weiteren Parameter, wie Bikarbonatkonzentration, Basenüberschuss (BE), Standard-Hydrogencarbonat (SBC) und Standard-Basenüberschuss (SBE) werden mit Hilfe von computergestützten Rechenprogrammen kalkuliert. Eine manuelle Eingabe der aktuellen Körpertemperatur des Tieres korrigiert anhand der Henderson-Hasselbalch-Gleichung die gemessenen Werte. Die pH-Wertmessung erfolgt mit einer Glaselektrode, die über die Entstehung von Potentialdifferenzen zwischen Bezugslösung und Messlösung (also Vollblut) an der Glasmembran, den pH-Wert im Plasma anzeigt. Die Bestimmung der Partialdrücke (PO₂,

PCO₂) im Blut wird mit Elektroden durchgeführt, dessen Membranen mit speziellen gasdurchlässigen Folien überzogen sind (Kraft, 2005). Dabei ist die PO₂-Messung zur Bestimmung des Säuren-Basen-Haushaltes nicht unbedingt erforderlich, wird jedoch bei den meisten Apparaturen aus messtechnischen Gründen in einem Arbeitsgang neben pH-Wert und PCO₂-Messung durchgeführt.

2.2.2.2 Base Excess (BE) und Bikarbonatkonzentration

Als Basenüberschuss (base excess, Basenabweichung, BE) bezeichnete Siggaard-Andersen (1966) die Basenkonzentration im Blut, die durch Titration mit einer starken Säure unter standardisierten Bedingungen von PCO₂=5,33 kPa und 37°C bis zum Erreichen des Titrationsendpunktes von pH=7,400 ermittelt wird. Ein Überschuss an Basen, der mit einer Säure ausgeglichen werden muss, wird als positiver Base Excess bezeichnet. Umgekehrt wird ein Mangel an Basen als negativer Base Excess bezeichnet und ist mit einem „-“ (minus) gekennzeichnet. Da sich bei Veränderung von PCO₂ der Gehalt an Pufferbasen im Blut nicht ändert, bleibt der BE bei respiratorischen Störungen konstant. Somit ist der BE-Wert der geeignete Parameter zur Kennzeichnung von nicht-respiratorischen Störungen des SBH (Scheid, 2001). Der BE dient in der Infusionstherapie als Berechnungsgrundlage für die Puffertherapie bei metabolischen SB-Störungen (Kasari und Naylor, 1986; Hartmann und Staufenberg, 1995; Kaske und Kunz, 2003; Rademacher, 2003).

Die [HCO₃⁻] im Plasma unterliegt den Einflüssen von respiratorischen sowie nicht-respiratorischen Störungen. Die Normwerte beim Rind betragen für den BE= -2,5 - +2,5 mmol/l und für die [HCO₃⁻]= 22-28 mmol/l (Kraft, 2005).

2.2.2.3 Anion Gap

Chemisch betrachtet existiert eigentlich keine Anionen-Lücke (AG), da die Gesetzmäßigkeit der Elektroneutralität erfüllt sein muss. Exakt bedeutet das AG den Differenzbetrag zwischen den ungemessenen Anionen (uA), wie Laktat⁻, Pyruvat⁻, Acetat⁻, SO₄²⁻, Phosphate, Proteine und den ungemessenen Kationen (uC), wie Ca²⁺, Mg²⁺, kationische Proteine (de Moraes und DiBartola, 1993):

$$uA - uC = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-) = AG \quad (10)$$

Für das Rind ergibt sich ein Wert von (Hartmann, 1994):

$$AG \text{ (mmol/l)} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-) = 16-18 \quad (11)$$

Somit zeigt das AG eine funktionelle Beziehung zwischen dem Elektrolythaushalt und dem Säuren-Basen-Haushalt auf. Das Anion Gap kann bei Differentialdiagnosen metabolischer Azidosen bezüglich ursächlicher Faktoren und der Prognostik hilfreich sein (Hartmann und Staufenberg, 1995).

Metabolische Azidosen können in zwei Gruppen klassifiziert werden:

a) mit Erhöhung des AG durch erhöhte Mengen an ungemessenen Anionen, z.B. Laktat⁻, Phosphat²⁻, Acetoacetat⁻

b) mit normalem Anion Gap infolge von Bikarbonatverlusten und Ersatz durch Cl⁻-Ionen.

Bei Abgrenzung von gemischten Störungen des SBS wird das AG mit herangezogen, z.B. beim zeitgleichen Auftreten von metabolischer Alkalose (Vomitus) und Laktazidose (hypovolämischer Schock). Dabei ist der pH-Wert nicht verändert, ein erhöhtes AG jedoch signalisiert eine metabolische Azidose. Der Wert des AG kann durch die Plasma-Albuminkonzentration beeinflusst werden (McAuliffe *et al.*, 1986). Bei Untersuchungen von Patienten mit Hyper- bzw. Hypoalbuminämie wurden hoch signifikante Korrelationen zwischen Serum-Albuminkonzentration oder Gesamtproteingehalt und dem AG gefunden (Feldman *et al.*, 2005).

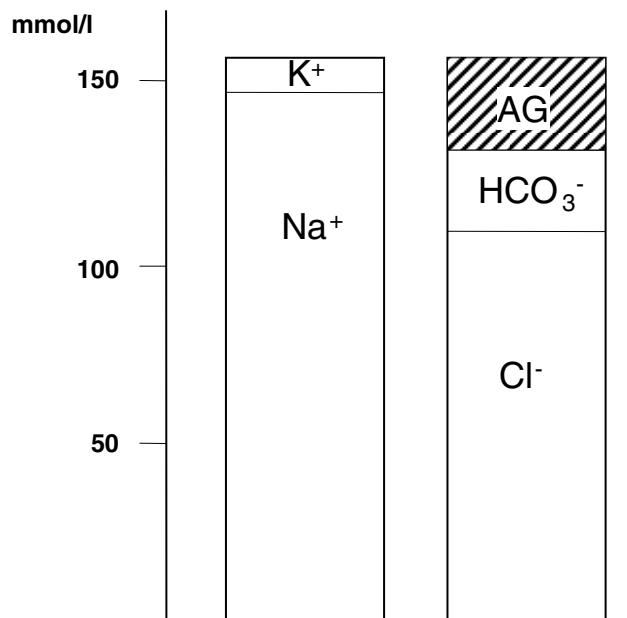


Abb. 1: Graphische Darstellung der Anionen-Lücke

Besondere Bedeutung hat die Bestimmung des AG bei Kühen mit Labmagenverlagerung. Häufig wird die Erkrankung von erniedrigten Cl⁻-Konzentrationen begleitet und führt damit zu einem Anstieg des AG. In den Untersuchungen von Garry *et al.* (1988) wurden bei Rindern mit *Volvulus abomasalis* häufig Anstiege des AG beobachtet. Kennzeichnend für schlechte Prognosen waren Tiere mit einem AG > 30 meq/l.

Die Einheit meq (=mval) entspricht der Äquivalentmasse und berechnet sich, indem die Stoffmenge durch die Wertigkeit des betreffenden Ions geteilt wird. Für einwertige Ionen wie Na⁺, K⁺ oder Cl⁻ gilt: 1 meq/l = 1 mmol/l. Bei zweiwertigen Stoffen, wie Ca²⁺ oder Mg²⁺ gilt: 1 mmeq/l = 1/2 mmol/l oder 1 mol/l = 2 eq/l (Wittenberger, 1995; Silbernagl, 2001).

2.2.3 Stewart-Modell

Bereits 1948 stellten Singer und Hastings die These auf, dass der pH-Wert im Blutplasma von zwei unabhängigen Faktoren beeinflusst wird (Singer und Hastings, 1948). Diese Größen waren der CO₂-Partialdruck und die Nettoladungen der vollständig dissoziierten Ionen (Constable, 2000). Peter Stewart fügte 35 Jahre später eine weitere Variable hinzu, welche ebenfalls den Plasma-pH-Wert beeinflusst. Diese dritte Einflussgröße war die Konzentration der nicht flüchtigen schwachen Säuren, wie Eiweiße und Phosphate (Stewart, 1983).

Im Jahre 1983 veröffentlichte Stewart eine neue Interpretation über die moderne quantitative Analytik des Säuren-Basen-Haushaltes (Stewart, 1983). Schon damals äusserte er Kritik an der Betrachtung des Säuren-Basen-Haushaltes allein basierend auf der Theorie nach Henderson-Hasselbalch (Stewart, 1978). Seine Thesen begründen sich auf drei physikochemischen Prinzipien. An erster Stelle stand das Gesetz der Elektroneutralität, welches für alle Körperflüssigkeiten erfüllt sein muss (Rehm *et al.*, 2004). Das Prinzip der Elektroneutralität bedeutet, dass die Summe der positiven Ladungen der Summe aller negativen Ladungen entspricht ($\sum \text{Kationen} = \sum \text{Anionen}$) (Stewart, 1983).

Ausserdem müssen die Dissoziationsgleichgewichte der unvollständig dissoziierten Substanzen beachtet werden. Diesem Prinzip unterliegt zum einen das Wasser, das in geringen Teilen in [H⁺] und [OH⁻] dissoziiert, und zum anderen auch die so genannten „starken Ionen“, welche fast vollständig dissoziiert vorliegen. Laut Stewart sind die „strong ions“ bei einem physiologischen pH-Wert vollständig dissoziiert und nehmen nicht an chemischen Reaktionen teil und haben daher auch keinen Puffereffekt (Stewart, 1983; Constable, 2000).

Zu den quantitativ wesentlichen vollständig dissoziierten Kationen zählen im Organismus [Na⁺], [K⁺], [Ca²⁺], [Mg²⁺] u.a. Quantitativ bedeutende Anionen sind [Cl⁻], [Proteine⁻], [Laktat⁻], [SO₄²⁻], [Azetat⁻] bzw. [Azetoazetat⁻] u.a. Diese Ionen üben aufgrund ihrer positiven und negativen Ladungen einen elektrischen Effekt aus, wobei im Blut bei pH= 7,4 die Summe der angeführten vollständig dissoziierten Kationen nicht der Summe der vollständig dissoziierten Anionen entspricht. Stewart bezeichnete diese Differenz als SID (strong ion difference) (Stewart, 1978). Diese SID war keine unbekannte Größe, sondern tauchte bereits 1948 bei Singer und Hastings unter dem Namen „Pufferbase“ auf (Siggaard-Andersen und Fogh-Andersen, 1995). Sie verstanden unter dieser Bezeichnung die Summe der nicht dissoziierten Kationen minus der Summe der nicht dissoziierten Anionen.

Dem Prinzip des Dissoziationsgleichgewichtes im System der biologischen Flüssigkeiten folgen auch die schwachen Säuren, die teilweise undissoziiert in Form ihrer volatilen Säure-Base-Paare vorliegen, wie Plasmaproteine und Phosphate.

Als quantitativ tragendes Element sah Stewart die Gesamteiweißkonzentration, wobei das Albumin die größte Menge an schwachen negativen Ladungen liefert (Figge *et al.*, 1991).

Für diese Neuordnung des Säuren-Basen-Haushalts unterschied Stewart streng zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen. Unabhängige Variable heißt, dass sie nur von Faktoren außerhalb des Systems verändert werden und sich untereinander nicht beeinflussen können. Die drei unabhängigen Variablen, welche den SBS eines Organismus ausreichend definieren, sind:

- (1) der Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2)
- (2) die Differenz der starken Ionen (SID)
- (3) die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A_{tot}].

Diesen Variablen vollständig untergeordnet und somit auch nur sekundär veränderbar sind die aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung abgeleiteten Parameter, wie pH, [HCO_3^-], [BE] (Eicker, 1990; Figge *et al.*, 1991). Kritisierend wies Stewart darauf hin, dass die fehlende Einbeziehung der Proteinplasmakonzentration und der Elektrolytkonzentrationen eine unvollständige Interpretation von Säuren-Basen-Störungen darstellt.

Stewart wies in seinen Ausführungen im Jahre 1983 auf eine nicht unwesentliche Einflußgröße des SBS hin. Er beschrieb die Dissoziationskonstante (K_w) für Wasser als eine temperatursensitive Größe in Flüssigkeiten. Da der pK-Wert den negativ dekadischen Logarithmus der Dissoziationskonstanten einer schwachen Säure darstellt und laut Formel 7 ein direkter Zusammenhang zwischen dem pK- und dem pH-Wert besteht, hat die Temperatur auch einen Effekt auf den pH-Wert. Ein Anstieg der Temperatur um 4°C bewirkt eine Abnahme des pH um 0,06 Einheiten (Constable *et al.*, 1997).

Das Stewart-Modell war in vielen weiteren Untersuchungen von Interesse. Dabei wurden besonders die Einflüsse von Albumin und Phosphatkonzentration näher untersucht (Figge *et al.*, 1992; Watson, 1999; Anstey, 2005).

2.2.4 Parameter des Stewart-Modells

2.2.4.1 PCO_2

Nach der Definition von Dalton versteht man unter dem Partialdruck eines bestimmten Gases den Teildruck dieses Gases, der seinem Anteil (%) am Volumen eines Gasgemisches entspricht. Anhand des PCO_2 -Wertes lässt sich beurteilen, ob die Störung respiratorischer oder nicht-respiratorischer Natur ist. Die Normwerte für PCO_2 beim Rind sind 4,8-6,4 kPa (Hartmann, 2005).

Die Höhe dieses Druckes wird von zwei Faktoren bestimmt. Zum einen von der Produktion und zum anderen von der Abatmung von Kohlendioxid. Eine erhöhte Produktion von CO_2 kann in der Regel immer "abgeatmet" werden, es sei denn, es liegen pathologische

Zustände vor. Das kann beispielsweise ein mangelnder CO₂-Transport durch eine Hypovolämie oder eine inadäquate pulmonale Exkretion bei respiratorischer Insuffizienz sein.

2.2.4.2 Strong Ion Difference [SID]

Die Grundlage für die Herleitungen der unabhängigen Variablen stellt das Gesetz der Elektroneutralität dar. Stewart (Stewart, 1983) drückte diese Beziehung folgendermaßen aus:

$$[\text{SID}] + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{CO}_3^{2-}] - [\text{A}^-] = 0 \quad (12)$$

Basierend auf diesem Gesetz wird die „Strong Ion Difference“ als die Summe der stark basischen (vollständig dissoziierten) Kationen (Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium u.a.) minus der stark sauren (vollständig dissoziierten) Anionen (Chlorid, Sulfat, Laktat u.a.) bezeichnet:

$$[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{XA}^-] \quad (13)$$

Die Berechnung der SID beschränkt sich auf die Elektrolyte, welche in ihren Konzentrationen im Extrazellularraum quantitativ die größte Rolle spielen. Zu den bedeutsamen Ionen gehören Na⁺ und Cl⁻, da sie im EZR mengenmäßig am meisten vorhanden sind. Sie sind außerdem gemeinsam maßgeblich an der Regulation des osmotischen Druckes beteiligt. Eine weitere Komponente der SID ist das Laktat (Lac⁻), welches aufgrund seiner nahezu vollständigen Dissoziation als „Anion“ angesehen wird und ebenfalls in die Berechnung mit einbezogen werden kann. Eine eher geringere Bedeutung wies Stewart den starken Ionen K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ und SO₄²⁻ zu, da diese in geringeren Konzentrationen (< 5 mmol/l) im Blutplasma vorhanden sind. Andere Plasmaionen, wie Cu²⁺, Fe²⁺, Co²⁺ und Mn²⁺ (=Mikroelemente) werden in ihrem Einfluss auf den pH als quantitativ unbedeutend angesehen. Ihre Konzentrationen im Plasma liegen im µmol-Bereich (Constable, 1999a).

Die im Blut vorhandenen stark basischen Kationen und stark sauren Anionen können mit den ionenselektiven Elektroden der gebräuchlichen Blutgasanalytoren nicht vollständig erfasst werden (Rehm *et al.*, 2004). Daher beschränkt man sich bei der Bestimmung der SID, die als SID_a (SID_{apparently}) bezeichnet wird, auf die Ionen Na⁺, K⁺, Cl⁻ und Lac⁻ (SID₄). Für die Berechnung der SID kann eine unterschiedliche Anzahl von Elektrolyten einbezogen werden (SID₃, SID₄, SID₆)

$$\text{SID}_3 = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] \quad (14)$$

$$\text{SID}_4 = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{Lac}^-]) \quad (15)$$

$$\text{SID}_6 = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - ([\text{Cl}^-] + [\text{Lac}^-]) \quad (16)$$

Für das Rind ergeben sich für SID₃ folgende geschätzte Werte:

$$\text{SID}_3 = (135-145) + (3,5-4,5) - (95-110) = 38-46 \text{ mmol/l} \quad (17)$$

Figge et al. (Figge *et al.*, 1991; Figge *et al.*, 1992) beschrieb eine $[SID_e]$ (effektive SID), die in ihrer Berechnung die Werte für pH, P_aCO_2 , Albumin- und Phosphatkonzentration berücksichtigt. Die $[SID_e]$ lässt sich über ein speziell entwickeltes Computerprogramm berechnen:

$$[SID_e] = f_{SID}(\text{pH}, PCO_2, [Alb], [P_i]) \quad (18)$$

Vereinfacht berechnet sich die "effektive" Differenz der starken Ionen $[SID_e]$ aus der $[HCO_3^-]$ und der Summe der negativen Ladungen aller schwachen Säuren $[A^-]$ (Rehm *et al.*, 2004):

$$[SID_e] = [HCO_3^-] + [A^-] \quad (19)$$

Aus der Verknüpfung von den Gleichungen zur Erhaltung der Masse und der Ladung sowie dem Dissoziationsgleichgewicht entstand ein komplexes Polynom (Constable, 1999a). Dabei setzte Stewart (Stewart, 1978; Stewart, 1981) die H^+ -Konzentration im Blut zu den unabhängigen Variablen (PCO_2 , $[SID]$, $[A_{tot}]$) sowie fünf Konstanten (K_a , K_w' , K_1' , K_3 , SCO_2) in folgende Beziehung:

$$[H^+]^4 + ([SID] + K_a) \times [H^+]^3 + (K_a \times ([SID] - [A_{tot}]) - K_w' - K_1' \times SCO_2 \times PCO_2) \times [H^+]^2 - (K_a \times (K_w' + K_1' \times SCO_2 \times PCO_2) - K_3 \times K_1' \times SCO_2 \times PCO_2) \times [H^+] - K_a \times K_3 \times K_1' \times SCO_2 \times PCO_2 = 0 \quad (20)$$

K_a = effektive Gleichgewichtskonstante für nicht flüchtige Säuren

K_w' = Ionenprodukt des Wassers

K_1' = Gleichgewichtskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung

K_3 = Gleichgewichtskonstante für Bikarbonat

SCO_2 = Löslichkeit von CO_2 im Plasma

Mit vorangegangener Formel 20 bewies Stewart, dass der pH-Wert im Plasma nur von den unabhängigen Variablen bestimmt wird.

Die Veränderungen der SID geben Aufschlüsse über die Art der metabolischen Störungen des SBS. Somit geht eine metabolische Azidose durch eine Abnahme und eine metabolische Alkalose durch einen Anstieg der SID einher (Russell *et al.*, 1996; Bailey und Pablo, 1998). Die Plasma-SID entspricht im herkömmlichen Ansatz des SBH der metabolischen Komponente. Auftretende Imbalancen der stark basischen Kationen und stark sauren Anionen werden über variable Reabsorptions- und Sekretionsraten am Magen-Darm-Kanal sowie am Tubulusapparat der Nieren reguliert.

2.2.4.3 A_{tot}

Die dritte unabhängige Stewart-Variable A_{tot} bezeichnet die Gesamtkonzentration aller schwachen, nicht flüchtigen Säuren, bestehend aus ihren dissoziierten sowie nicht dissoziierten Formen. Nach dem Gesetz zur Erhaltung der Masse bleibt die Gesamtmenge von HA und A^- konstant und wird in folgender Gleichung erklärt:

$$[A_{tot}] = [A^-] + [HA] \quad (21)$$

Untersuchungen von Figge et al (Figge *et al.*, 1991; Figge *et al.*, 1992) haben ergeben, dass A_{tot} von dem Gehalt an Serumproteinen und dem Anteil an anorganischem Phosphat gebildet wird. Besonders Albumine beeinflussen den SBS (Russell *et al.*, 1996). Albumin wird in den Hepatozyten gebildet und ist neben den Globulinen das wichtigste Plasmaprotein. Je nach Tierart macht es zwischen 40 und 60% der gesamten Plasma-Eiweißmenge aus. Der Albumingehalt beim Rind beträgt 30 - 42 g/l (Kraft *et al.*, 2005c).

Albumin ist eine komplexe mehrprotonige Säure mit mehreren Seitenketten aus Aminosäureresten, z.B. Histidin, Lysin oder Arginin (Meloun *et al.*, 1975; Takahashi *et al.*, 1987). Am bovinen Albuminmolekül wurden 215 dissoziierfähige Bereiche sieben verschiedener Kategorien identifiziert (Tanford *et al.*, 1955). Die pK-Werte dieser Aminosäuregruppen liegen zwischen 3,75 und >12. Aus diesen Einzelwerten errechnete Constable (Constable, 2002) den geschätzten pK-Wert des bovinen Albumins auf 7,01.

Die Ladung des Albumins im Rinderplasma wird wie folgt berechnet (Constable, 2002):

$$[\text{Alb}^-](\text{mmol/l}) = (1,41 \times [\text{Albumin (g/dl)}]) \times (\text{pH}-5,42) \quad (22)$$

Die anorganische Serum-[Phosphat] setzt sich zusammen aus der Summe von ionisiertem, komplex- und proteingebundenen Phosphat und liegt bei dem physiologischen pH-Wert von 7,4 im Blut vor allem als Hydrogenphosphat (sekundäres Phosphat) vor (de Morais, 1992):

$$P_{i \text{ tot}} = [\text{H}_3\text{PO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{PO}_4^{3-}] \quad (23)$$

Die Berechnung der Ladung des Phosphatgehaltes im Blutplasma wird von Constable (Constable, 2002) mit folgender Formel berechnet:

$$[P_i^-] (\text{mol/l}) = (0,099 \times [\text{Phosphat (mg/dl)}]) \times (\text{pH}-1,52) \quad (24)$$

Nach Zusammenfassen beider Formeln lässt sich die Ladung des als $[A^-]$ bezeichneten Komplexes wie folgt berechnen (Fencel *et al.*, 2000):

$$[A^-] = (1,41 \times [\text{Albumin (g/dl)}]) \times (\text{pH}-5,42) + (0,099 \times [\text{Phosphat (mg/dl)}]) \times (\text{pH}-1,52) \quad (25)$$

Die Normwerte für den Gehalt an anorganischem Phosphat beim Rind sind 5,0-7,1 mmol/l und beim Kalb 2,6-3,5 mg/dl (Kraft *et al.*, 2005a). Der Phosphatgehalt wird über die Elimination von Phosphat in den Tubuluszellen der Nieren reguliert.

Im SBS ist die Rolle der Proteine von praktischer Wichtigkeit. Hypoproteinämie und Hyperproteinämie verursachen ihrerseits eine metabolische Alkalose bzw. Azidose (McAuliffe *et al.*, 1986; Figge *et al.*, 1991; Figge *et al.*, 1992).

Im bovinen Plasma wird der Gehalt von A_{tot} mit Hilfe der Formel

$$[A_{\text{tot}}] (\text{mmol/l}) = 0,76 (\text{mmol/g}) \times [\text{Albumin}](\text{g/l}) \text{ oder} \quad (26)$$

$$[A_{\text{tot}}] (\text{mmol/l}) = 0,36 (\text{mmol/g}) \times [\text{Protein}] (\text{g/l}) \text{ berechnet} \quad (27)$$

(Constable, 2002a).

Bei der Beschreibung von SB-Störungen mit Hilfe des Stewart-Modells fand Constable ähnliche Werte für die Berechnung von $[A_{\text{tot}}]$ bei Kälbern (Constable *et al.*, 2005a):

$$[A_{\text{tot}}] (\text{mmol/l}) = 0,622 (\text{mmol/g}) \times [\text{Albumin}](\text{g/l}) \text{ oder} \quad (28)$$

$$[A_{\text{tot}}] \text{ (mmol/l)} = 0,343 \text{ (mmol/g)} \times [\text{Protein}] \text{ (g/l)} \quad (29)$$

In der Literatur differieren die Angaben für die Konzentrationen von A_{tot} speziesabhängig von 15,0-25,0 mmol/l (s. Tab.1).

Tab. 1: Werte für A_{tot} und K_a (Dissoziationskonstante) im Plasma bei verschiedenen Spezies

	A_{tot}	K_a	Autor
Pferd	15,0 ± 3,1 mmol/l	$(2,22 \pm 0,32) \times 10^{-7}$	(Constable, 1997)
Hund	17,4 ± 8,6 mmol/l	$(0,17 \pm 0,11) \times 10^{-7}$	(Constable und Staempfli, 2005b)
Katze	24,3 ± 4,6 mmol/l	$(0,67 \pm 0,4) \times 10^{-7}$	(McCullough und Constable, 2003)
Kalb	19,2 ± 6,1 mmol/l	$(0,84 \pm 0,41) \times 10^{-7}$	(Constable <i>et al.</i> , 2005a)
Rind	25,0 mmol/l	$0,9 \times 10^{-7}$	(Constable, 2002)
Mensch	17,2 ± 3,5 mmol/l	$(0,8 \pm 0,6) \times 10^{-7}$	(Staempfli und Constable, 2003)
Vogel	7,76 ± 2,15 mmol/l	$(2,15 \pm 1,15) \times 10^{-7}$	(Staempfli <i>et al.</i> , 2006)

2.2.4.4 Strong Ion Gap (SIG)

Das Konzept der „starken Ionenlücke“ (strong ion gap, SIG) wurde erstmals von (Figge *et al.*, 1992) eingeführt.

Genau wie das Anion Gap basiert Strong Ion Gap (SIG) auf dem Gesetz der Elektroneutralität. Im Gegensatz zum AG spiegelt das SIG die Differenz zwischen den ungemessenen starken Kationen (USC) und Anionen (USA) wider (Kellum *et al.*, 1995):

$$[\text{SIG}] \text{ (mmol/l)} = [\text{USC}] - [\text{USA}] \quad (30)$$

Einige dieser ungemessenen Ionen, die das SIG berücksichtigt, sind z.B. Laktat, β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat oder Sulfat (Wooten, 2004).

Ein Anstieg des SIG entsteht durch zunehmende Konzentrationen von nicht gemessenen Kationen oder durch die Abnahme von den nicht gemessenen Anionen. Das Absinken des SIG tritt viel häufiger als ein zunehmendes SIG auf und resultiert aus verringerten [USC] bzw. einem Anstieg der [USA] (Constable *et al.*, 1998a).

Es existieren zwei verschiedene Wege zur Berechnung des SIG. Aus der Differenz zwischen der SID_a und SID_e ($\text{SIG (mmol/l)} = \text{SID}_a - \text{SID}_e$) kann laut Figge (1992) die Gesamtmenge an nicht messbaren Anionen annäherungsweise bestimmt werden. In einem gesunden Organismus sollte diese Differenz Null betragen (Morgan, 2004).

Nach dem vereinfachten „Strong Ion“- Modell von Constable berechnet sich SIG wie folgt (Constable, 1999a):

$$\text{SIG} = \frac{A_{\text{tot}}}{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}} - \text{AG} \quad (31)$$

Die Bestimmung von SIG ist im Gegensatz zum AG eine exaktere Methode zur Identifikation von ungemessenen starken Ionen, da bei der Bestimmung des AG alle ungemessenen Kat- bzw. Anionen mit einbezogen werden (einschließlich starke Ionen sowie Albumin, Globuline und Phosphat) (Constable, 1999a; Constable, 2000). Somit ist die Bestimmung des SIG eine präzise Methode zur Erkennung von Veränderungen der Konzentrationen der starken, nicht gemessenen Ionen im Plasma (Constable *et al.*, 1998a). Besonders häufig zeigen schwer erkrankte Menschen, vornehmlich Patienten mit metabolischer Azidose, ungewöhnlich hohe Konzentrationen von USA im Blut (Kellum, 2003). Das gleichzeitige Auftreten einer Hypalbuminämie bei diesen Patienten wird häufig beobachtet und hat Konsequenzen für den Gehalt der ungemessenen Anionen im Blut. Die Bestimmung des traditionellen AG würde in diesen Fällen nur unzureichende diagnostische Aussagen liefern. Möglicherweise ist das SIG für die Prognose von schwerwiegenden Erkrankungen besser geeignet (Morgan, 2004). In Untersuchungen an Kindern in Intensivstationen wurde festgestellt, dass die Verwendung von SIG gegenüber BE oder AG in der Diagnostik entscheidende Verbesserungen im Hinblick auf Voraussagen zur Mortalität der Patienten hat (Balasubramanyan *et al.*, 1999). Im Gegensatz dazu fanden Cusack *et al.* (2002) in ihren Studien zur Intensivtherapie heraus, dass aus der Bestimmung von pH-Wert, AG sowie BE ausreichende Informationen für eine Prognose resultieren. Sie stellten in ihren Untersuchungen keine Signifikanz zwischen SIG und der Mortalität der Patienten fest.

Für das Pferd wurden experimentell Werte für SIG ermittelt (Constable *et al.*, 1998a). Unter Verwendung folgender Formel errechnet sich ein Normbereich von SIG= -2 bis + 6 meq/l:

$$\text{SIG (meq/l)} = \frac{2,24 \times \text{Prot}_{\text{total}} (\text{g/dl})}{(1 + 10^{6,65 - \text{pH}}) - \text{AG}} \quad (32)$$

2.2.5 Vereinfachtes „Strong Ion“-Modell

Eine vereinfachte Form des Stewart-Modells wurde von Constable (Constable *et al.*, 1997; Constable, 1999a;) beschrieben. Es ist in seinen Grundzügen ein quantitativ mechanistisches Säure-Basen-Modell (Constable, 2000). Im Gegensatz zum Stewart-Modell ist es konzeptionell und algebraisch vereinfacht. Darin wird erklärt, dass Plasma-Ionen entweder als starke Ionen, flüchtige (HCO_3^-) oder nichtflüchtige Pufferionen (A^-) vorkommen. Daher treten im Plasma die unterschiedlichen Ladungsarten SID^+ , HCO_3^- und A^- auf. Auch in diesem Modell gilt das Gesetz der Elektroneutralität:

$$[\text{SID}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{A}^-] = 0 \quad (33)$$

Ganz im Gegensatz zum SB-Modell von Stewart geht Constable in seinem „Strong Ion“-Modell davon aus, dass die Ionen $[\text{CO}_3^{2-}]$, $[\text{OH}^-]$ und $[\text{H}^+]$ aufgrund ihrer geringen Konzentrationen (nmol/l) für den pH-Wert quantitativ unbedeutend sind. Die Einstellung des Plasma-pH unterliegt allein den Ladungen von SID^+ , HCO_3^- und A^- (mmol/l).

Die mathematische Zusammenführung der Gleichung der Massenerhaltung, der Ladungserhaltung sowie zweier Gleichungen zum Dissoziationsgleichgewicht (für kohlenstoffhaltige Säuren und schwache Plasmasäuren) führte zu einer logarithmischen Gleichung, welche den Blut-pH zu drei unabhängigen Variablen (PCO_2 , $[\text{SID}]$, $[\text{A}_{\text{tot}}]$) und drei Konstanten (K_a , K_1 , S) in Beziehung setzt (Constable, 1997; Constable, 2000; Constable, 1999b):

$$\text{pH} = \log \frac{2[\text{SID}^+]}{K_1 S \text{PCO}_2 + K_a [\text{A}_{\text{tot}}] - K_a [\text{SID}^+] + \sqrt{(K_1 S \text{PCO}_2 + K_a [\text{SID}^+] + K_a [\text{A}_{\text{tot}}])^2 - 4K_a^2 [\text{SID}^+] \times [\text{A}_{\text{tot}}]}} \quad (34)$$

K_a = effektive Gleichgewichtskonstante für nicht flüchtige Säuren

K_1 = effektive Gleichgewichtskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung

S = Löslichkeit von CO_2 im Plasma

In dieser modifizierten Gleichung konnte Constable, die aus acht Faktoren bestehende Formel von Stewart, auf sechs Komponenten reduzieren und sein Konzept damit mathematisch vereinfachen. Das vereinfachte „Strong Ion“-Modell bietet dabei ähnlich gute Erklärungsmöglichkeiten.

2.3 Pathogenese und Funktionsdiagnostik von Störungen des Säuren-Basen-Haushalts (Dyshydrie)

Störungen des SBS sind keine eigenständigen Grunderkrankungen, sondern Folgen von metabolischen oder respiratorischen Funktionsstörungen. Je nach Art der Störungen kommt es zu Veränderungen des pH-Wertes in Form einer Azidose (pH < 7,35 bzw. H^+ -Anstieg über 45 nmol) oder Alkalose (pH > 7,45 bzw. H^+ -Abfall unter 35 nmol) (Bailey und Pablo, 1998). Pathologische Veränderungen des SBH, die primär über den PCO_2 durch veränderte Ventilation einhergehen, werden als respiratorische Störungen bezeichnet. Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung des PCO_2 im Blut. Treten pathologische Zustände primär durch Veränderungen der Konzentrationen für die nichtflüchtigen Säuren auf, so handelt es sich um eine nichtrespiratorische oder metabolische (renale) Dysfunktion. Funktionsdiagnostische Hinweise geben die Plasmakonzentrationen von $[\text{HCO}_3^-]$ und $[\text{BE}]$. Der Organismus versucht, den anhaltenden Störungen des SBH über verschiedene Kompen-

sationsmechanismen entgegenzuwirken. Dabei werden respiratorische Störungen renal und die metabolischen Störungen respiratorisch kompensiert.

2.3.1 Metabolische (renale) Störungen

2.3.1.1 Systematik nach dem Henderson-Hasselbalch-Modell

Eine häufig auftretende Störung des SBS ist die metabolische Azidose. Sie resultiert entweder aus einer verstärkten Zufuhr bzw. Entstehung nichtflüchtiger Säuren oder dem übermäßigen Verlust an Bikarbonationen. Die Veränderungen im Plasma sind durch eine erhöhte H^+ -Ionenanzahl charakterisiert ($pH < 7,38$), die entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung bei unverändertem PCO_2 , eine verminderte HCO_3^- -Konzentration nach sich ziehen. Nach dem herkömmlichen Ansatz von Henderson und Hasselbalch unterscheidet man bei den Azidosen nach der Art ihrer Entstehung in

- (1) Additionsazidose durch vermehrte Zufuhr oder Bildung von Säuren, z.B. Ketoazidose, Laktazidose (bei Hypoxie oder schwerer körperlicher Arbeit) oder Diabetes mellitus;
- (2) Retentionsazidose durch ungenügende Säureelimination, z.B. bei Niereninsuffizienz;
- (3) Subtraktionsazidose durch einen vermehrten Verlust an HCO_3^- -Ionen bei Diarrhoe (fäkaler Basenverlust) oder Mangel an Speichel.

Bei Veränderungen des Lösungsraumes tritt

- (4) eine Verdünnungsazidose auf, hervorgerufen durch exzessive Aufnahme von elektrolytarmer Flüssigkeit oder Infusion dysionischer Lösungen (Hartmann, 1994).

Die seltener auftretende metabolische Alkalose ist die Folge eines erhöhten Nettoverlustes an nichtflüchtigen Säuren, wie sie z.B. bei anhaltendem Erbrechen von saurem Magensaft auftritt.

Weitere Ursachen sind eine überhöhte Zufuhr großer Mengen alkalischer Substanzen (z.B. Bikarbonat, Laktat), die zu einer Additionsalkalose führen. Exzessive Verluste an Cl^- -Ionen (Hypochlorämie) oder K^+ -Ionen (Hypokaliämie) können Ursache für eine Subtraktionsalkalose sein. Eine starke Verminderung des extrazellulären Volumens ohne Verlust an Pufferbasen zieht eine Kontraktionsalkalose nach sich.

Tab. 2: Fallbeispiel: Säuren-Basen-Status des venösen Blutes bei einer Kuh mit Labmagenverlagerung (Hartmann, 2005).

	Referenzbereich	Beispiel
pH-Wert	7,36 - 7,45	7,55
PCO ₂ (kPa)	4,7 - 6,2	6,1
HCO ₃ ⁻ -aktuell (mmol/l)	22 - 26	40
BE (mmol/l)	+2 bis -2	+15
K ⁺ (mmol/l)	3,5 - 4,5	3,1

Bei der Labmagenverlagerung des Rindes kommt es zur Behinderung oder Unterbrechung der Ingestapassage durch den Labmagen und zum Einschluss des Mageninhalts, der in einigen Fällen auch zurück in die Vormägen fließen kann (=Abomasales Refluxsyndrom). Die verminderte Nahrungspassage bewirkt eine hypochlorämische, metabolische Alkalose mit Hypokaliämie (Lattmann, 1984; Kuiper und Breukink, 1986).

2.3.1.2 Systematik nach dem Stewart-Modell

Die Veränderungen der unabhängigen Stewart-Variablen in Form von Anstieg oder Abfall der Werte für PCO₂, SID oder A_{tot} ergeben eine neue Klassifizierung der Säuren-Basen-Störungen im Organismus. Constable beschrieb in seinem vereinfachtem Strong Ion Modell 6 primäre Säuren-Basen-Veränderungen. Diese sind die respiratorische Azidose (erhöhter PCO₂) und respiratorische Alkalose (erniedrigter PCO₂), welche identisch sind mit den klassischen SB-Störungen der Henderson-Hasselbalch-Theorie. Daneben gibt es die starke Ionen-Azidose (erniedrigte SID), starke Ionen-Alkalose (erhöhte SID), Azidose durch nichtflüchtige Ionen (erhöhte A_{tot}) und die Alkalose durch nichtflüchtige Ionen (verminderte A_{tot}). Einige Autoren (Constable, 1997; Corey, 2003) erweitern die Störungen, indem sie Temperaturanstieg und -abnahme als Einflussfaktor in die Systematik mit einbeziehen.

Veränderungen der starken Ionenkonzentrationen führen zu Anstieg oder Abfall der SID, wobei der stärkste Einfluss auf die SID von Na⁺ und Cl⁻ ausgeübt wird.

Abweichungen der Albumin- bzw. Phosphatgehalte von den Normwerten führen zum Anstieg oder Abfall der Gesamtkonzentrationen der schwachen, nicht flüchtigen Säuren. Daher ergeben sich für die Parameter SID und A_{tot} verschiedene Formen der Störungen (s. Tab. 3)

Tab. 3: Übersicht zu Störungen der Stewart-Variablen SID und A_{tot} und ihrer Ursachen (de Morais, 1992). Die Pfeile signalisieren Anstieg (↑) bzw. Abfall (↓) des jeweiligen Parameters

Veränderungen der SID	Ursachen
Wassermangel → Konzentrationsalkalose → SID↑	Übermäßiger Wasserverlust
Wasserüberschuss → Verdünnungsazidose → SID↓	Infusion, Wasserintoxikation
Hypochlorämie → hypochlorämische Alkalose → SID↑	Diarrhoe, Indigestion, Labmagenverlagerung
Hyperchlorämie → hyperchlorämische Azidose → SID↓	Nierenversagen
Überschuss org. Säuren → metabolische Azidose → SID↓	Ketose, Laktazidose
Veränderungen von A_{tot}	
Hypoalbuminämie → hypoalbuminämische Alkalose → A_{tot} ↓	Enteropathien, Nephropathien
Hyperalbuminämie → hyperalbuminämische Azidose → A_{tot} ↑	Dehydratation
Hyperphosphatämie → hyperphosphatämische Azidose → A_{tot} ↑	Hämokonzentration, Kalzinose, Niereninsuffizienz

SID ↓, A_{tot} ↑ = Azidose; SID↑; A_{tot} ↓ = Alkalose;

2.3.2 Respiratorische Störungen

Bei der respiratorischen Azidose kommt es zur ungenügenden Elimination von CO_2 , bedingt durch Beeinträchtigungen des zentralen Atemantriebs oder des alveolären Gasaustausches. Durch den Anstieg des PCO_2 im arteriellen Blut [$\geq 5,6$ kPa (42 mmHg), = Hyperkapnie] kommt es zur vermehrten Bildung von Kohlensäure, die anschließend in H^+ und HCO_3^- zerfällt (Reaktion verschiebt sich nach rechts).



Kompensatorisch erfolgt eine intrazelluläre Pufferung der anfallenden Protonen und die anschließende renale Elimination. Ursachen für eine respiratorische Azidose können sein: (1) zentral bedingte Störungen des Atemzentrums, wie z. B. Sedation, Narkose, ZNS-Trauma oder (2) gestörte Respirationsvorgänge, wie Lungenödem, Pneumonie, Luftwegsobstruktionen, Atelektasen, Lungenemphysem, Asthma, Bronchitis.

Eine respiratorische Alkalose ist durch einen pH-Anstieg und einem Abfall des PCO_2 (<36 mmHg) gekennzeichnet. Ein verminderter PCO_2 entsteht durch das vermehrte Abatmen von CO_2 bei Hyperventilation und führt zu einer Hypokapnie. Ursächlich kommen eine direkte oder reflektorische Reizung des Atemzentrums oder die Hyperventilation bei Höhenaufenthalt durch O_2 -Mangel in Frage.

Tab. 4: Grenzen physiologischer Schwankungen für pH, PCO_2 , Bikarbonatkonzentration und Base Excess (BE) bei Kälbern und Rindern (Kaske und Kunz, 2003; Kraft, 2005). Die Pfeile signalisieren die Erhöhung bzw. Erniedrigung gegenüber ihrer Normalwerte.

	pH	PCO_2 (kPa)	$[\text{HCO}_3^-]$ (mmol/l)	BE (mmol/l)
Referenzbereich Kalb	7,33 -7,37	5,32 - 6,65	23 - 29	-2 bis +2
Referenzbereich Rind	7,36 -7,44	4,66 -7,05	22 - 28	-2,5 bis +2,5
Respiratorische Azidose	↓	↑	↑	=
Respiratorische Alkalose	↑	↓	↓	=
Metabolische Azidose	↓	=	↓	↓
Metabolische Alkalose	↑	=	↑	↑

2.3.3 Gemischte Störungen

Gemischte Störungen im Säuren-Basen-Haushalt liegen vor, wenn in einem Organismus zwei oder mehrere primäre Funktionsstörungen von Organen gleichzeitig auftreten (Adams und Polzin, 1989; de Morais und Dibartola, 1994; de Morais, 2000). Anhand der Funktionsstörungen im Säuren-Basen-Haushalt laut der Henderson-Hasselbalch-Theorie können bei der Vielzahl an Erkrankungen auch alle Kombinationen der einzelnen Störung erwartet werden. Eine Ausnahme macht das zeitgleiche Auftreten von respiratorischer Azidose und respiratorischer Alkalose, da Hypo- und Hyperventilation nicht gleichzeitig auftreten. Eine Übersicht über die verschiedenen Störungen gibt de Morais (de Morais, 1992). Die Schwierigkeit in der Diagnostik bei Patienten mit gemischten Säuren-Basen-Störungen sind oft die unveränderten Befunde für pH-Wert, $[\text{HCO}_3^-]$ und weitere Parameter (z.B. Blutgase) (Dibartola, 2000). Die umfangreiche Diagnostik dieser komplexen Störungen wird zudem noch von den zu erwartenden Kompensationsmechanismen der primär auftretenden Störung erschwert. Ein wichtiger Parameter, der zur Diagnostik von gemischten Säuren-Basen-Störungen bestimmt werden soll, ist das AG (Adams und Polzin, 1989).

Tab. 5: SBH_{venös} bei Kälbern mit Durchfall unterschiedlicher Intensität (Berchtold, 1998; Hartmann, 2005)

Parameter	Referenzbereich	Kalb-Nr. 15 mit geringgradiger Diarrhoe	Kalb-Nr. 29 mit starker Diarrhoe	Kalb-Nr. 31 mit sehr starker Diarrhoe (h <i>ante mortem</i>)
pH-Wert	7,36-7,45	7,25	7,15	6,73
PCO ₂ (kPa)	4,7-6,2	4,3	5,6	11,0
[HCO ₃ ⁻] _{aktuell} (mmol/l)	22-26	13	13	11
BE (mmol/l)	-2- +2	-12	-15	-30
AG (mmol/l)	15-18	19	26	32
Diagnose		Metabolische Azidose mit partieller respiratorischer Kompensation	Metabolische Azidose ohne respiratorische Kompensation durch beginnende zirkulatorische Insuffizienz	Gemischte metabolisch-respiratorische Azidose infolge hochgradiger zirkulatorischer Insuffizienz

Auch die Systematik nach Stewart erlaubt viele Kombinationen der verschiedenen Störungen (Tab.6)

Tab. 6: Fallbeispiel: Henderson-Hasselbalch- sowie Stewart-Parameter im Blut bei einer Kuh mit linksseitiger Labmagenverlagerung, Futterverweigerung seit 3 Tagen und schwerer Ketonurie (Constable, 1999a).

Parameter	Referenzbereich	Beispiel	Interpretation
<i>Henderson-Hasselbalch-Modell</i>			
pH	7,35 - 7,45	7,48	Alkalose
PCO ₂ (kPa)	4,66 - 5,98	7,32	Respiratorische Azidose
BE (mmol/l)	0 bis + 6	+15	Metabolische Alkalose
AG (mmol/l)	14 - 20	31	Erhöhter Gehalt an ungemessenen Anionen
<i>Stewart-Modell</i>			
Na ⁺ (mmol/l)	136 - 148	134	Hyponatriämie
K ⁺ (mmol/l)	3,4 - 4,8	3	Hypokaliämie
Cl ⁻ (mmol/l)	90 - 102	68	Hypochlorämie
SID ₃ (mmol/l)	38 - 46	69	Starke „Ionen“-Alkalose
Gesamtprotein (g/dl)	6,0 - 7,6	10,4	Hyperproteinämie
A _{tot} (mmol/l)	11 - 19	20,3	Hyperproteinämische Azidose
SIG (mmol/l)	-2 bis + 6	-10,8	Erhöhter Gehalt an ungemessenen starken Anionen

Die Regulation des SBS nach dem Stewart-Modell ist in Abb. 2: dargestellt. Erkrankungen dieser dargestellten Organsysteme können zu Veränderungen der unabhängigen Variablen führen.

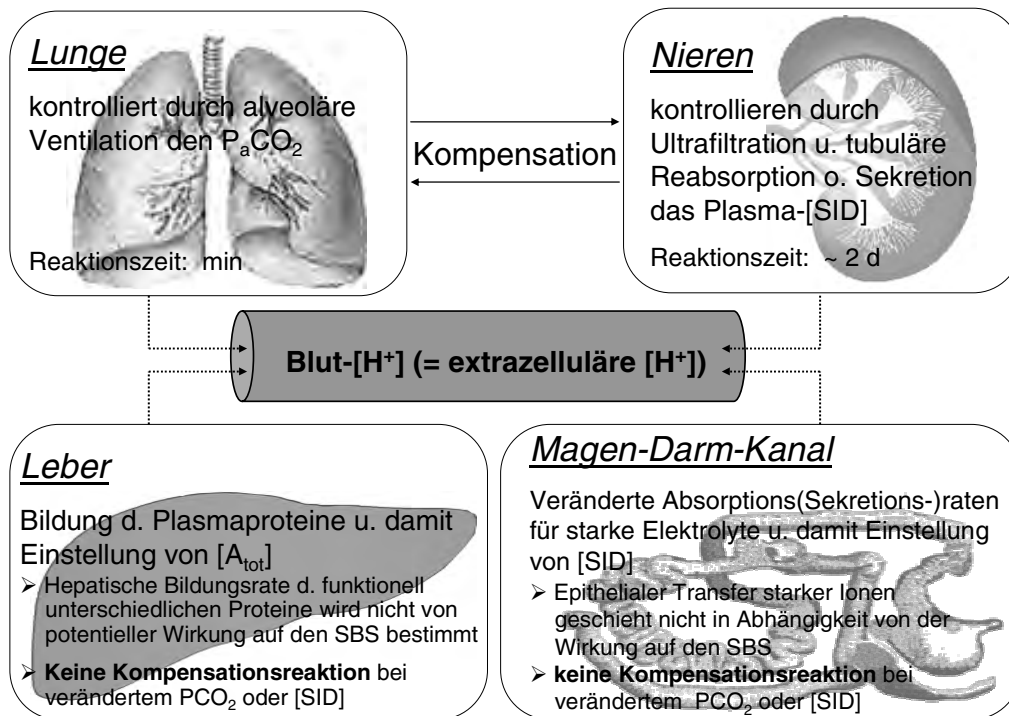


Abb. 2: Regulation des SBS nach Stewart

2.3.4 Pulmonale Regulation

Bei Störungen des SBH werden im Organismus regulatorisch Kompensationsmechanismen aktiviert. Unter Kompensation versteht man regulierende Maßnahmen anderer Regelkreise zur Unterstützung eines gestörten Regelkreises. Jede Abnahme des pH-Wertes infolge einer nicht-respiratorischen Azidose wird in wenigen Minuten mit einer Hyperventilation beantwortet. Anstiege des pH-Wertes aufgrund einer nicht-respiratorischen Alkalose verursachen eine Hypoventilation. Die Steigerung oder Verminderung der alveolären Ventilation erfolgt über Stimulation von Chemorezeptoren (*Glomus caroticum*) in den Arterien, welche empfindlich auf den pH-Wert im Blut reagieren (Dyce *et al.*, 1991). Über die anschließende Aktivierung des „Atemzentrums“ (*Medulla oblongata*) kommt es zu einer unverzüglichen Kompensation des PCO_2 infolge einer schnellen und effektiven Elimination von CO_2 (Gäbel, 2005). Die respiratorische Kompensation kann nur effektiv erfolgen, solange keine pulmonale Erkrankung vorliegt und der Transport von den zellulären Bildungsorten des CO_2 hin zum Ausscheidungsorgan Lunge physiologisch erfolgt.

2.3.5 Renale Regulation des SBH

Die Regulationsmechanismen der Nieren sind zum einen die verstärkte Ausscheidung von Protonen und zum anderen die Rückgewinnung oder Generierung von Bikarbonat-Ionen

(Deetjen, 1999). Diese setzen erst nach Stunden ein und erreichen ein Optimum nach 2-3 Tagen (Hartmann, 2005). Prinzipiell existieren folgende Möglichkeiten der Regulation:

- a) Elimination von nichtflüchtigen Säuren als
 - Ausscheidung von freien Protonen
 - titrierbare Azidität
 - Ammonium-Ionen (NH_4^+)
- b) Neubildung und tubuläre Reabsorption von HCO_3^- - Ionen

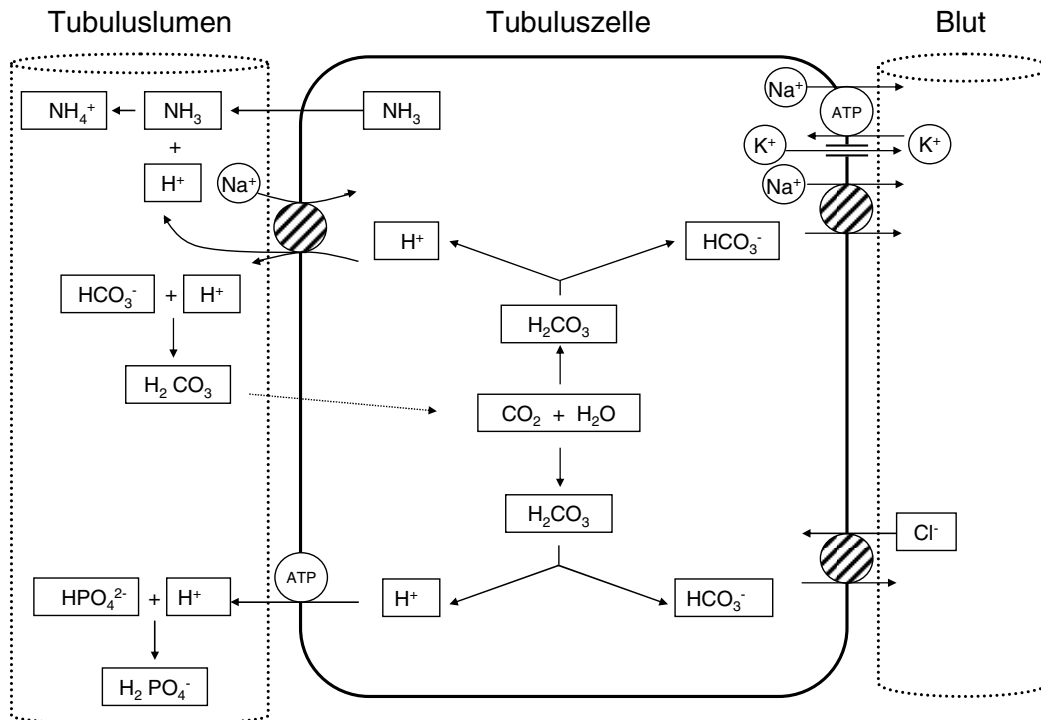


Abb. 3: Schematische Darstellung der zellulären Mechanismen zur renalen Regulation des SBH am proximalen Tubulus der Nieren (nach Deetjen, 1999)

Im proximalen Tubulus erfolgt die Sekretion von H^+ -Ionen, die in Verbindung mit den glomerulär filtrierten HCO_3^- -Ionen zusammen H_2CO_3 bilden, um anschließend wieder in CO_2 und H_2O dehydratisiert zu werden (Gäbel, 2005). Nach der Diffusion von CO_2 vom Tubulus nach intrazellulär dissoziiert es wieder in H^+ - und HCO_3^- -Ionen. Es schließt sich der Transport der HCO_3^- -Ionen über die basolaterale Membran ins Blut an. Auch im distalen Tubulus und im Sammelrohr werden Protonen sezerniert, die nicht als freie H^+ -Ionen sondern über eine Bindung an HPO_4^{2-} als H_2PO_4^- eliminiert werden. Diese Ausscheidung im Urin wird als „titrierbare Säure“ bezeichnet und drückt aus, welche Menge an einer starken Base notwendig ist, um die über 24 h ausgeschiedene Harnmenge auf den pH-Wert von 7,40 zu bringen (Scheid, 2001). Phosphat fällt aus dem Protein- und Phospholipidstoffwechsel in größeren Mengen an und wird aufgrund einer niedrigen Phosphatschwelle

nicht reabsorbiert. Es verbleibt in der Tubulusflüssigkeit, wo es anschliessend freie Protonen bindet und eliminiert wird (Lang, 2005).

Folglich sind die Nettoausscheidung von Protonen und die quantitative Rückgewinnung von ultrafiltrierten Bikarbonat-Ionen unmittelbar miteinander verknüpft und die Niere sorgt dafür, dass dem Körper keine Pufferbasen verloren gehen.

Die größte Eliminationskapazität hat die Exkretion über Ammonium-Ionen. Ammoniak, welches aus dem Glutaminstoffwechsel stammt, diffundiert aus der Tubuluszelle in das Lumen und bindet anschließend ein Proton ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$) (Gäbel, 2005). Über diesen Eliminationsweg werden ca. 60 % der täglich gebildeten nichtflüchtigen Säuren ausgeschieden (Dibartola, 2000). Bei entsprechendem Bedarf (z.B. Azidose) lässt sich dieser Mechanismus über das 10fache steigern (Deetjen, 1999).

2.3.5.1 Laborparameter im Harn

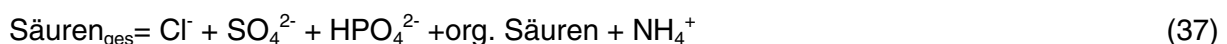
Die Bestimmung von Laborparametern, wie pH-Wert oder Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung (NSBA) im Harn, erlaubt Aussagen über die Dauer und Art der Störungen im SBH.

pH-Wert:

Die renale Elimination von freien H^+ -Ionen zieht einen veränderten pH-Wert nach sich, wobei tierartspezifische Unterschiede existieren. Proteinreiche Nahrung, insbesondere tierischer Herkunft, führen zu einem sauren pH-Wert. Pflanzenfresser scheiden einen alkalischen Harn aus (z.B. beim Rind: $\text{pH}=7,0 - 8,4$) (Kraft *et al.*, 2005d).

Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung und Basen-Säuren-Quotient:

Mit Hilfe der Titration kann die Harnpufferkapazität bestimmt werden, indem die ausgeschiedenen Säuren und Basen summarisch erfasst werden:



Nach Berechnung der Differenz erhält man die Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung (NSBA):

$$\text{NSBA (mmol/l)} = \text{Basen}_{\text{ges}} - \text{Säuren}_{\text{ges}} \quad (38)$$

Neben der NSBA als Bilanzwert kann auch der Quotient beider Fraktionen ermittelt werden (Kraft *et al.*, 2005d):

$$\text{Basen-Säuren-Quotient (BSQ)} = \frac{\text{Basen}}{\text{Säuren} + \text{NH}_4^-} \text{ (mmol/l)} \quad (39)$$

Bei der Berechnung des BSQ liegt der Vorteil darin, dass der Störfaktor der variierenden Harnmenge durch Diureseschwankungen weitgehend ausgeschaltet wird (Hartmann, 2005). Abnehmende Werte für die NSBA und BSQ signalisieren eine azidotische Belastung des SBH im Körper. Alkalotische Belastungen sind durch Zunahmen gekennzeichnet. Die NSBA ist ein gut geeigneter Parameter zur zeitlichen Einordnung der Störung, da sie

Veränderungen früher anzeigt als der pH-Wert und mit Hilfe der „fraktionierten NSBA“ auch einzelne Säuren bzw. Basen in ihrer Bilanz differenziert werden können.

Normalwerte für das Rind sind (Kraft *et al.*, 2005d):

NSBA = 80-220 mmol/l und BSQ = 2,5 - 4,8

Volumen:

Das Harnvolumen ist beim gesunden Tier starken Schwankungen unterworfen. Unter Berücksichtigung von Haltungs- und Fütterungsbedingungen scheidet ein Kalb bei ad-libitum-Tränke etwa zwischen 3,2-6,2 ml/kg KM/h Urin aus (Kraft *et al.*, 2005d).

Osmolalität:

Die Osmolalität gibt die Menge gelöster, osmotisch aktiver Teilchen z.B. Elektrolyte, Glukose, Proteine in einem Kilogramm Urin an. Der Referenzwert für die Osmolalität im Harn des Rindes wird mit etwa 1000 mosmol/kg angegeben (Gründer, 1990).

Spezifisches Gewicht:

Die Dichte bzw. das spezifische Gewicht beschreibt die Menge einer Masse pro Volumeneinheit und entspricht daher der Konzentration löslicher Substanzen im Urin.

$$\text{Spezifische Gewicht (g/cm}^3\text{)} = \frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}} \quad (40)$$

Der Messwert des spezifischen Gewichtes setzt sich zu 70 bis 90 % aus Harnstoff, Kreatinin, Chloriden, Sulfaten und Bikarbonat zusammen. Die übrigen 10-30 % sind sonstige renal ausgeschiedene organische Verbindungen (Bovee, 1969). Gegenüber adulten Rindern ist der Harn von Kälbern physiologischerweise geringer konzentriert und liegt bei 1,005 - 1,012 (Kraft *et al.*, 2005d). Die Messungen des spezifischen Gewichtes im Urin bei gesunden Kälbern ergaben Werte von $1,022 \pm 0,008$ (Doll und Breitner, 1990).

2.3.6 Diagnostik von SB-Störungen anhand klinischer Symptome

Für die Diagnose einer Azidose oder Alkalose existieren nur wenig verlässliche klinische Symptome. Bei respiratorischer Kompensation einer metabolischen Azidose zeigen die Tiere oft eine erhöhte Atemfrequenz bzw. -tiefe (Hyperventilation). Dieses Symptom muss von einer Dyspnoe infolge respiratorischer Erkrankungen abgegrenzt werden. Daneben sind kardiovaskuläre (kühle Gliedmaßen, Arrhythmien, verminderte Kontraktilität am Herzen) und neurologische Symptome (Depression, Verlust von Reflexen, Koma) zu beobachten. Auf die Arterien hat die Azidose dilatatorischen, auf die Venen einen konstriktorischen Einfluss (Brobst, 1983). Nachfolgend können Blutdruckabfall, pulmonales Ödem und Gewebehypoxie auftreten (Hartmann, 1994).

In Untersuchungen an durchfallkranken Kälbern mit metabolischer Azidose wurde neben einer Dehydratation mit unterschiedlich starker Ausprägung ein Anstieg des BE und der D-Laktatkonzentration im Blut gefunden (Wendel *et al.*, 2001; Lorenz, 2004a).

Eine Verminderung oder Ausfall des Saugreflexes bei durchfallkranken Kälbern ohne hochgradige Dehydratation wird meist mit einer metabolischen Azidose in Verbindung gebracht (Berchtold *et al.*, 1982; Kaske und Kunz, 2003). Das Ausmaß der Basenverluste lässt sich am Verhalten des Kalbes abschätzen. Geishauser und Thünker (1997) brachten den Grad der Blutazidose mit dem Verlust des Saugreflexes und des Stehvermögens in Verbindung. Die klinischen Symptome des Basenverlustes wurden von Kasari und Naylor (1984 und 1986) untersucht. Trotzdem die azidotischen Kälber weder durchfallkrank noch dehydratisiert waren, wurden von den Autoren Formen von Trägheit, Schwäche, Apathie, Ataxien und verschiedene Grade einer verminderten sensomotorischen Erregbarkeit bis hin zu komatösen Zuständen beschrieben. Das Alter oder auch die Rasse der Tiere spielt bei Abschätzungen des Azidosegrades eine wichtige Rolle (Naylor, 1989; Espinasse *et al.*, 1991; Geishauser, 1992).

Weitere Symptome, die den Verdacht auf eine Azidose lenken sind nach Berchtold und Prechtl (2002): unsicheres, schwankendes Stehvermögen bis hin zum Festliegen, herabgesetzter Muskeltonus, unregelmäßiger, kauender oder fehlender Saugreflex; Pansentrinken.

Mit Hilfe eines Untersuchungsschema (Depression-Score-Schema) konnten neben Saugreflex, Stehvermögen und Körpertemperatur weiterhin noch Oberflächen- und Lidreflexe sowie die Lage der Bulbi bei den Patienten beurteilt werden (Kasari und Naylor, 1985; Kasari und Naylor, 1986).

Eine Abschätzung des SBH allein anhand klinischer Symptome ist mit großen Unsicherheiten verbunden (Berchtold, 1998).

Die Beziehung zwischen Azidose und Dehydratationsgrad konnte von Kasari (1990), Grove-White und White (1993) und Grove-White (1998) nicht nachgewiesen werden. Mit Hilfe einer Säuren-Basen-Analyse lässt sich der Verdacht auf Vorliegen einer SB-Störung relativ sicher bestätigen. Eine Abschätzung des Schweregrades einer Azidose ist nur unzureichend möglich (Booth und Naylor, 1987; Heath *et al.*, 1989; Naylor, 1989; Groutides und Michell, 1990; Doll *et al.*, 1995; Garcia, 1999). Auch die Messung der pH-Wertveränderungen im Urin bei azidotischen Kälbern ermöglicht keine eindeutige Abschätzung des Azidosegrades im Blut (Schlerka *et al.*, 1996).

Die klinische Symptomatik der respiratorischen Azidose infolge einer CO₂-Retention ist gekennzeichnet von der einsetzenden Hyperkapnie bzw. einer stark ausgeprägten Hypoxämie. Neben neurologischen Symptomen (Angstzustände, Hyperreflexie, Benommenheit, Somnolenz, Koma), die durch die Erweiterung der Blutgefäße hervorgerufen werden, treten auch kardiovaskuläre Störungen (Tachykardie, Arrhythmien, Hypertonie) auf. Zusätzlich können eine warme Hautoberfläche und erhöhte Körpertemperatur diagnostiziert werden. Die eintretende Hypoxämie verursacht eine Hypoxie im Gewebe, die zu einer

veränderten Frequenz und Tiefe der Atmung und in hochgradigen Fällen zu einer Zyanose führen (Hartmann, 1994). Eine Abschätzung des Schweregrades einer respiratorischen Azidose anhand klinischer Symptome beim Kalb ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Für die Funktionsdiagnostik ist eine Blutgasuntersuchung angezeigt (Reinhold und Fodisch, 1993).

2.4 Einfluss von Diättränken mit und ohne Bikarbonat-Ionen auf intraluminale Zustände im Labmagen und den systemischen SBS

2.4.1 Funktionelle Grundlagen der oralen Rehydratationstherapie

Bei der Behandlung durchfallkranker Jungtiere ist der Einsatz oraler Rehydratationstränken (ORT) von großer Bedeutung (Rademacher, 2003). Bei einer Verlustquote von 12-14 % an neugeborenen Kälbern im Bundesgebiet sind etwa drei Viertel der Kälberabgänge die Folge von bakteriellen und viralen Durchfallerkrankungen (Fröhner und Reiter, 2005). Nach Angaben der WHO gehört die Einführung der oralen Rehydratationstherapie zu den bedeutendsten medizinischen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts (Newswire, 2002). Die weltweite Bekanntmachung der ORT hat seit den 80-er Jahren der Kindersterblichkeit in den Entwicklungsländern massiv entgegengewirkt und rettet jährlich über 1,5 Mio. Kindern das Leben (UNICEF, 1999). Oral verabreichte Elektrolytlösungen für Tiere wurden Anfang der 70-er Jahre erstmals handelsüblich auf den Markt gebracht (Naylor, 1990) und gewannen eine immer größere Akzeptanz in der Behandlung verschiedener Formen der Diarrhoe bei neugeborenen Tieren. Ein zentrales Problem der an Durchfall erkrankten Tiere sind die massiven Flüssigkeitsverluste durch das vermehrt ausgeschiedene Kotwasser (Kaske und Kunz, 2003), verbunden mit drastischen Elektrolytdefiziten und begleitet von massiven Energiemangelzuständen. Gleichzeitig tritt mit dem Durchfall eine metabolische Azidose auf (Nappert *et al.*, 1997; Nappert und Spennick, 2003a). Solange ein Kalb noch selbständig trinken kann, ist die orale Form der Zuführung von Flüssigkeit die einfachste und kostengünstige Methode der Behandlung (Kaske, 2002). Das primäre Ziel einer Behandlung mit ORT ist ein Ausgleich der durchfallbedingten Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Puffer- und Energieverluste (Phillips, 1985; Naylor, 1999). Empfehlungen zur Zusammensetzung einer Rehydratationslösung wurden wie folgt angegeben:

Tab. 7: Empfohlene Komponenten einer ORT (Kaske und Kunz, 2003)

	Konzentration (mmol/l)
Natrium	80 - 120
Kalium	20 - 30
Glukose	100 - 150
Puffersubstanzen	50 - 80

Die Voraussetzungen zur Wirksamkeit einer Elektrolyttränke sind die Zusammensetzung, die Akzeptanz der Tränke während der oralen Aufnahme durch das Kalb und die funktionelle Absorptionsfähigkeit der Darmschleimhaut (Naylor, 1999; Hartmann, 2002).

Die wachsenden Kenntnisse über Durchfallerkrankungen brachten eine Vielzahl an Rehydratationstränken unterschiedlicher Rezepturen auf den Markt. In zahlreichen Studien wurde untersucht, welche Zusätze in Elektrolyttränken die Schwere des Krankheitsgeschehens und besonders die Rekonvaleszenzdauer positiv beeinflussen können (Kaske und Kunz, 2003). Kenntnisse aus der Humandiätetik führten dazu, dass spezifische Zusatzstoffe, wie Schleimhautprotektiva (Reis- und Haferschleim, Lein- und Guarkernmehl, Bananenflocken); Propektine (Apfel- und Zitrustrester), pflanzliche Extrakte, Adsorbentien oder Adstringentien zur Aufwertung der Tränke Eingang in die Präparate fanden (Murphy und Andresen, 2000). Positive Wirkungen erhofft man sich auch durch den Zusatz von mikrobiellen Zusatzstoffen (Probiotika) oder Toxinbindern (Pektine, Alginate). In neueren Studien erwies sich der Bakterienstamm *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) als potenzielles Probiotikum und eignet sich somit als Tränkezusatz (Ewaschuk *et al.*, 2004). Die Wirksamkeit einiger Tränkezusätze ist bisher ungenügend klinisch nachgewiesen und die positive Wirkung daher eher fraglich (Nappert und Spennick, 2003a).

2.4.2 Aspekte der abomasalen Verdauungsphysiologie des Kalbes

Das neugeborene Kalb besitzt zum Zeitpunkt der Geburt alle Anteile des Vormagensystems eines Wiederkäuers. Jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Funktion von einem adulten Tier (Mornet und Espinasse, 1990). Mit zunehmendem Alter erfolgen erhebliche Veränderungen hinsichtlich Fassungsvermögen, Funktion und Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Vormagenabteilungen. Bei der Geburt beansprucht der Labmagen (Abomasum) etwa 50-55% des Volumens des gesamten Magen-Vormagen-Komplexes. Er ist zu diesem Zeitpunkt die einzige funktionstüchtige Magenabteilung. Das Abomasum des Saugkalbes erstreckt sich vom Xiphoid bis zum Beckeneingang und verläuft von proximal nach distal an der ventralen Bauchwand etwas nach links gedrängt (Dyce *et al.*, 1991). Sein Fassungs-

vermögen beträgt in den ersten Lebenstagen etwa 2,0 l und steigt bis zu einem Alter von 8 Wochen auf 6,0 l an (Mornet und Espinasse, 1990).

Beim Saugkalb gelangt die aufgenommene Milch mit dem Speichel über die Haubenrinne (Schlundrinne) direkt in den Labmagen. Dort kann sie dann weiter aufbereitet werden. Die Haubenrinne ist eine offene Schleimhautfalte, die sich von der *Cardia* zum *Ostium reticulo-omasicum* nach entsprechender reflektorischer Reizung (Haubenrinnenreflex) verschließt. Damit wird die aufgenommene Flüssigkeit unter Umgehung der Vormägen direkt in das *Abomasum* transportiert. Auf diese Weise wird die Fermentation von Milch im Pansen verhindert (Comline und Titcher, 1951). Die Drüsen der Labmagenschleimhaut produzieren den Labmagensaft, der die gleiche Zusammensetzung wie der Magensaft monogastrischer Tiere aufweist (Andren *et al.*, 1982). Er enthält Prorennin und Pepsinogen als inaktive Vorstufen von Rennin (Lab, Chymosin) bzw. Pepsin und die Salzsäure (HCl). Die HCl bewirkt das saure Milieu, welches für die Aktivierung und anschließende Wirkung der Enzyme erforderlich ist (Gürtler, 1989). Bei intraluminalen pH-Werten <2,5 kommt es zur Abspaltung eines Peptidsegmentes am N-terminalen Ende des Proteins und zur Umwandlung der Vorstufe Prorennin in das aktive Rennin. Die eigentliche Wirkung des proteolytischen Verdauungsenzyms Rennin ist bei pH-Werten zwischen 4,0 und 5,0 gegeben (Foltmann, 1969; Pedersen *et al.*, 1979). Weitere Autoren geben ein pH-Optimum für die proteolytische Aktivität des Rennins bei pH=3,0 - 3,8 (Henschel, 1973) bzw. bei pH=3,5 (Foltmann, 1969; Williams *et al.*, 1976) an.

Das von den Hauptzellen sezernierte Rennin spaltet besonders schnell das Milchprotein Kappa-Casein und lässt die Milch innerhalb von etwa 10 Minuten gerinnen. Das Phosphoprotein Casein kommt in der Milch von Wiederkäuern zu etwa 2,5% vor und besitzt aufgrund spezifischer Bindungsstellen große Mengen an Phosphat und Calcium (Gürtler, 1989). Diese sind für die Bereitstellung von hochwertigen Proteinen, Phosphat und Ca^{2+} bei säugenden Jungtieren wichtig. Das Verdauungsenzym Chymosin ist in der Lage, durch Hydrolyse einer bestehenden Peptidbindung zwischen Phenylalanin und Methionin ein Glykopeptid so abzuspalten, dass der Caseinkomplex ausfällt (Scharrer und Wolfram, 2005). Durch die Ausfällung des Milchproteins Casein im Labmagen wird dessen Entleerung verzögert und damit eine Überforderung des Dünndarms hinsichtlich Verdauungs- und Absorptionskapazität verhindert. Die Gerinnung der Milch spielt in der Käse- und Joghurtherstellung eine wichtige Rolle. Für eine optimale Wirkung des Labfermentes werden in diesen Herstellungsverfahren höhere pH-Werte in einem Bereich von pH=6,0 verwendet (van Hooydonk *et al.*, 1986).

Die Einwirkung des Labenzymes und die Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen führen zur Ausfällung des Caseins mit Bildung eines festen Koagulums (Bruch) und Abtrennung der laktosereichen Molke. Letztere tritt anschließend rasch in den Dünndarm über.

Mit Hilfe des Pepsins werden in den folgenden 12-18 Stunden nach der Tränkeaufnahme die im Labmagen verbliebenen Proteine des Gerinnungsproduktes verdaut. Die Endopeptidase Pepsin gehört zur Familie der sauren Proteasen. Die Überführung in die aktive Form erfolgt bei einem pH-Optimum von 2,0 (Henschel, 1973; Harboe *et al.*, 1974; Berghen *et al.*, 1987; Stryer, 1988). Die proteolytische Wirkung des Enzyms ist bei pH=1-3 am stärksten ausgeprägt (Scharrer und Wolfram, 2005). Nach Binder und Reuben (2003a) liegt die maximale hydrolytische Aktivität des Pepsins bei einem pH von 1,8-3,5. Nach Überschreiten eines pH-Wertes über 7,0 soll die Protease irreversibel geschädigt und damit inaktiviert werden.

Die Anwesenheit der Salzsäure hat die Aufgabe, Pepsinogen in das aktive Pepsin zu überführen und aufgenommene Proteine zu denaturieren. Durch Absinken des pH-Wertes auf Werte unter 4,6 wird der isoelektrische Punkt der Caseine unterschritten, und es kommt zur Ausflockung der Milch (=Säure-Gerinnung). Gleichzeitig wird der Salzsäure im Labmagen eine bakterizide Wirkung bezüglich der aufgenommenen Nahrung zugeschrieben (Gürtler, 1989). Ein niedriger pH-Wert im Labmagen hat eine bakteriostatische Wirkung und kann die Durchfallinzidenz vermindern (Jaster *et al.*, 1990). Die Säuresekretion der Belegzellen in der Labmagenmukosa wird über das parasympatische Nervensystem, durch die Freisetzung von Gastrin sowie Histamin stimuliert (Schubert, 2003). Die Belegzellen verfügen über eine hohe Aktivität an Carboanhydrase. Mit Hilfe dieses Enzyms wird CO_2 hydratisiert, so dass über die Bildung von H_2CO_3 mit nachfolgender Dissoziation H^+ - und HCO_3^- -Ionen entstehen (s. Abb. 4). Mit jedem in das Lumen abgegebene H^+ -Ion diffundiert die äquivalente Menge an HCO_3^- -Ionen ins Blut (Hartmann, 1994a).

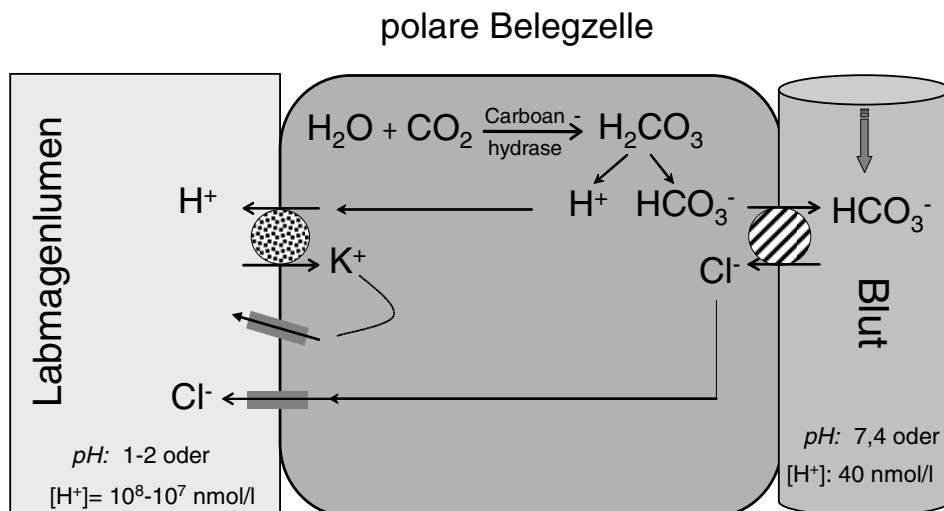


Abb. 4: HCl-Sekretion in der Belegzelle der Labmagenmukosa (in Anlehnung an Young *et al.*, 2001)

Der produzierte Gesamtgehalt an Labmagensaft wird durch die Milchaufnahme reguliert und liegt umso höher, je größer die täglich aufgenommene Milchmenge ist (Gürtler, 1989). Nach Untersuchungen von Andren (1986) wird sogar die Prochymosinproduktion in der Labmagenmukosa durch die Milchbestandteile beeinflusst. Die Milchgerinnung wird neben der Tränketemperatur auch von dem Säuregrad der Milch beeinflusst. Bei optimalen Temperaturen von 37-38°C gerinnt die Milch in etwa 4 min (Mornet und Espinasse, 1990). Temperaturen unter 35°C führen zu verlangsamten Caseinausfällungen und können bis zur Labmagenlähmung (<15°C) führen. Mit zunehmendem Alter der Kälber nimmt die Enzymaktivität für Chymosin kontinuierlich ab, die Pepsinaktivität jedoch zeigt bis zum 119 d keine Veränderungen (Le Huerou-Luron *et al.*, 1992). Während dieser Untersuchungen zeigte sich, dass ein Milchentzug über 28 Tage zu leicht verringerter Chymosinaktivität führen kann.

Vor einer Fütterung befinden sich im Labmagen etwa 20-114 ml Labmagensaft (Wittek *et al.*, 2005) mit einem pH-Wert von etwa 2,0. Nach 24-stündigem Nahrungsentzug sank der intraabomasale pH-Wert sogar auf Werte von 1,73 (Ahmed *et al.*, 2002). Eine Steigerung der Fütterungsfrequenz (bis zu 8 Tränkungen/d) führt zu einem Anstieg des präprandialen intraluminalen pH-Wertes im Labmagen. Je nach Art der Fütterung (Milch, Milchaustauscher, Elektrolyttränke und ihre Gemische mit Wasser oder Milch) steigen die intraabomasalen pH-Werte innerhalb von Minuten auf Werte zwischen 5-6 an und sinken postprandial langsam wieder ab. Bei zweimaligen Tränken pro Tag haben die pH-Werte im Labmagen nach etwa 6-8 h ihre Ausgangswerte wieder erreicht (Ahmed *et al.*, 2002).

Aufgrund dieser Kenntnisse der Verdauungsphysiologie des präruminanten Kalbes werden hinsichtlich der Fütterung bzw. Tränkung folgende Empfehlungen gegeben:

Der Tagesbedarf der Milchmenge orientiert sich am Körpergewicht des Kalbes und beträgt in den ersten Lebenswochen 10-12% (Kaske und Kunz, 2003; Rademacher, 2003). Bis zu 3500 kcal pro Tag sind erforderlich, damit ein Kalb von 50 kg KM seinen Erhaltungsbedarf decken und eine tägliche Massenzunahme von etwa 0,5 kg realisieren kann (Naylor, 1990). Bei einem mittleren Brennwert der Milch von etwa 66 kcal/l (Gürtler, 1989), muss ein 50 kg schweres Kalb ca. 5,3 l pro Tag (entspricht 10,6% der KM) erhalten. Das limitierte Fassungsvermögen des Labmagens erfordert eine Portionierung der Tagesmilchmenge auf mehrere Mahlzeiten, wobei sich meist aus betriebsspezifischen Gründen eine 3-malige Tränkung pro Tag bewährt hat. Außerdem sollte den Tieren ab den ersten Lebenstagen stets Wasser zur freien Verfügung stehen. Ab der dritten Lebenswoche ist die Trinkwasserversorgung durch die Kälberhaltungsverordnung (BGBl.IS 3328, letzte Änderung vom 22.12.1997; §9) vorgeschrieben.

2.4.3 Labmagenfistel

Eine Fistel ist eine röhrenförmige Verbindung zwischen der Körperoberfläche und einem inneren Hohlraum. Sie kann durch einen krankhaften Prozess entstehen oder zur künstlichen Ernährung (Magenfistel) oder Entleerung (Darmfistel) im Rahmen einer Operation angelegt werden. Labmagenfisteln bei Kälbern werden beispielsweise für ernährungsphysiologische (Rupp *et al.*, 1994; Woodford *et al.*, 1987; Krehbiel und Ferrell, 1999), parasitologische (Ross *et al.*, 1969) und pharmakologische Studien (Jones *et al.*, 1994) benötigt. Bei Labmagenulcera kann eine Labmagenfistel für therapeutische Zwecke zur Medikamenteneingabe genutzt werden (Palmer und Whitlock, 1983). Die Verbindung zwischen Körperoberfläche und dem Hohlraum kann eine Kanüle aus den unterschiedlichsten Kunststoffen sein (Alonso *et al.*, 1973; Komarek, 1981; Sissons und Smith, 1982; Ahmed, 2005). In der Literatur sind einige chirurgische Techniken zur Fistulierung des Labmagens beschrieben worden (Kondos, 1967; Alonso *et al.*, 1973; Woodford *et al.*, 1987; Rupp *et al.*, 1994; Ahmed *et al.*, 2005). Der einfachste und sicherste laparotomische Zugang zum Labmagen war in der rechten Flanke hinter dem letzten Rippenbogen (Ahmed *et al.*, 2005). Die Positionierung der Fistel im Labmagen sollte in einer gefäßarmen Region und zwischen kleiner und großer Krümmung des Abomasums erfolgen (Dougherty, 1955; Woodford *et al.*, 1987; Alonso *et al.*, 1973).

Mögliche Komplikationen sind Undichtigkeit am Fistelkanal mit Austritt von Labmageninhalt. Gelangt Labmagensaft in die Bauchhöhle kann es zu einer Peritonitis führen. Nach der chirurgischen Anheftung der Serosa des Labmagens mit dem parietalen Peritoneum kommt es zu breitflächigen Adhäsionen zwischen beiden Anteilen. Die mechanische Reizung der Labmagenschleimhaut durch die Kunststofffistel kann zu Erosionen und lokalen Entzündungen bis zu Geschwulstbildungen am Fistelkanal führen. Eine Labmagenfistel konnte bis zu einer Dauer von ca. 4 Wochen bestehen bleiben (Ahmed *et al.*, 2005).

2.4.4 Wirksamkeit von oralen Rehydratationstränken

Die Indikationen für eine Behandlung mit oralen Rehydratationstränken (ORT) sind Durchfallerkrankungen, begleitet von Dehydratation, Elektrolytimbalancen, Azidose und Energiemangelzuständen. Die mit Hyperkaliämie einhergehende Dehydratation und die metabolische Azidose sind die wichtigste Todesursache bei Durchfallkälbern (Hartmann, 2002). Unabhängig von der Krankheitsursache soll dem Kalb möglichst effektiv und wirksam über die akute Phase des Krankheitsgeschehens hinweg geholfen werden, bis sich die geschädigte Darmschleimhaut wieder regeneriert hat (Roussel und Brumbaugh, 1991). Elektrolyttränken wirken nicht kausal gegen die Ursachen einer Diarrhoe (Kaske und Kunz, 2003).

Früher war es allgemein üblich, bei Kälberdurchfall die Milchtränke zu entziehen. Es wurde vermutet, dass ein bestehender Durchfall aufgrund von Milchinhaltsstoffen (Laktose, Fett) sekundär verstärkt wird (Radostits, 1975; Hartmann *et al.*, 1985; Krautzig, 1986). Statt der Milch sollte den Kälbern Tee, „Diättränken“ oder Milch mit Wasser gemischt verabreicht werden. Damit sollte der Magen-Darm-Trakt funktionell „entlastet“ werden (Hartmann und Staufenbiel, 1995).

Die aufgenommenen Milchbestandteile (besonders das Disaccharid Laktose) müssen im Darm verdaut werden, ehe ihre Absorption erfolgen kann. Die membranständigen Enzyme, wie Laktase sowie Tri- und Dipeptidasen, können während einer infektiösen Durchfallerkrankung eine verminderte Aktivität aufweisen (Bywater und Penhale, 1969). Unter Beibehaltung der Milchtränke während einer Diarrhoe kann die mehr oder weniger ausgeprägten Maldigestion zur osmotischen Diarrhoe führen (Youanes und Herdt, 1987; Gutzwiller und Blum, 1996; Hartmann, 2002; Binder und Reuben, 2003a;). Die osmotische Diarrhoe entsteht durch Übertritt osmotisch wirksamer Substanzen aus dem Dünndarm in den Dickdarm. Mangelhaft verdaute und daher nicht vollständig absorbierte oder absorbierfähige Nahrungsbestandteile führen zum Anstieg des osmotischen Drucks im Darmlumen. Die Zunahme des osmotischen Druckgradienten zwischen intestinalem Lumen und Blut ist die Ursache für einen Flüssigkeitsflux in den Darmkanal.

Neugeborene Kälber besitzen die Fähigkeit, hohe Milchfettkonzentrationen zu verdauen und für sich nutzbar zu machen (Kehoe und Heinrichs, 2004). Bei einer geringen Konzentration von Lipasen im Darm basiert die Verdauung der Triacylglyceride im Labmagen auf einer Kombination prägastrischer Esterasen (Huber und Scheibl, 1961). Unter der Bezeichnung „prägastrische Esterase“ wird eine Gruppe von Enzymen lipolytischer und esterolytischer Natur verstanden, die in der Mundhöhle von Säugern sezerniert werden (Nelson *et al.*, 1977). Nachdem die Milchgerinnung im Labmagen eingesetzt hat, beginnt die prägastrische Esterase mit dem Fettabbau in reabsorptionsfähige Spaltprodukte. Dabei kann die Esterase ungefähr 20 % aller Milchfett-Glycerid-Verbindungen hydrolysieren (Pitas und Jensen, 1970; Siewert und Otterby, 1970). Im Dünndarm wird der Fettabbau durch die Einwirkung der Pankreaslipasen vollendet. Dabei werden die Tri- und Diacylglyceride zu absorptionsfähigen Monoacylglyceriden und Fettsäuren hydrolysiert (Hartmann, 2002; Scharrer und Wolfram, 2005a).

Bei virusbedingten Durchfallerkrankungen kommt es meist zur Schädigung des Epithels der Darmzotten. Daraus kann eine Malabsorption für Fette resultieren. Nach dem Übertritt der Fettbestandteile vom Dünndarm in den Dickdarm können diese Spaltprodukte nicht mehr absorbiert werden. Sie werden fast vollständig über die Fäzes ausgeschieden.

Die Verabreichung von fettreicher Milch (>8%) oder Zugabe von Fremdfetten (Talg, Schmalz, Sojaöl) kann die intestinale Kapazität der Verdauung und Absorption überfordern. Die sekretogene Wirkung der Fettbestandteile kann den bereits bestehenden Durchfall auf diese Weise verstärken (Steatorrhoe) (Abe *et al.*, 1981; Hartmann *et al.*, 1989).

Die Durchfallerkrankung der Kälber führt zu einer verminderten Verdaulichkeit der Milchfette. Jedoch wird die Diarrhoe unter Beibehaltung der Milchtränke nicht negativ beeinflusst (Doll *et al.*, 2004).

Weitere Argumente für den partiellen oder vollständigen Milchentzug bei durchfallkranken Kälbern sind die schnellere Regeneration von Darmmukosa (Naylor und Forsyth, 1986; Hartmann und Staufenbiel, 1995) und ein Entgegenwirken der möglichen mikrobiellen Überwucherung des Darms (=bacterial overgrowth) (Youanes und Herdt, 1987).

Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass ein Kalb während der Durchfallphase die Milchinhaltsstoffe annähernd genauso gut verwerten kann wie gesunde Kälber (Hinderer *et al.*, 1999). Studien von Bywater (1980) sowie Rohde und Cash (1973) an Kälbern und am Menschen zeigten, dass epitheliale Transportprozesse für Natrium und Glukose während einer Durchfallerkrankung weitgehend intakt bleiben. Erhöht man im Rahmen einer Therapie gegen eine Durchfallerkrankung die Konzentrationen für Glukose oder Aminosäuren im Darmlumen, werden an den Darmzotten steigende Absorptionsraten für Na⁺ gemessen (Binder und Reuben, 2003a). Auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Heath und Naylor (1989) zeigten eindrucksvoll, dass eine kontinuierliche Milchtränke während einer Durchfallerkrankung letztendlich höhere Körpermassen zur Folge hat. Von entscheidender Bedeutung waren die Befunde von Fettman *et al.* (1986), die zeigten, dass bei dem Einsatz verschiedener Diättränken über einige Tage signifikante Körpermassenverluste bei den Tieren zu verzeichnen waren. Die Abnahme der Körpermasse in dieser Zeit kann die weitere Entwicklung des jungen Organismus beeinträchtigen. Die alleinige Verabreichung von Elektrolyttränken über mehrere Tage ist demnach nicht erforderlich, sondern sogar unvorteilhaft. Der größte Teil der Elektrolyttränken, die sich auf dem Markt befinden, decken nicht annähernd den Energiebedarf eines durchfallkranken Tieres (Doll *et al.*, 1995; Hinderer *et al.*, 1999; Rademacher *et al.*, 2002; Rademacher, 2003). Der Energiegehalt, der in 3 L Milch enthalten ist, würde einer Menge von 30 L Elektrolyttränke entsprechen (Michell, 2005). Außerdem fand man heraus, dass die Enterozyten des Dünndarms ihre Nährstoffe (Aminosäuren, Monosaccharide, Fettsäuren) direkt von den Ingesta beziehen und während einer Erkrankung dieser Nährstoffbedarf infolge einsetzender Regenerationsvorgänge sogar erhöht ist (Levine *et al.*, 1974; Crowe, 1986). Ein Milchentzug bei Säuglingen wurde bereits 1948 von der pädiatrischen Medizin abgelehnt (Chung, 1948). Weitere Untersuchungen wurden mit Mischtränken aus Milch und Wasser bzw. Milch und Elektrolytlösungen in

unterschiedlichen Mischungsverhältnissen vorgenommen (Braun, 1975; Hamm und Hicks, 1975; Bywater, 1980; Heath *et al.*, 1989). Einerseits besteht bei der Therapie von durchfallkranken Kälbern die Notwendigkeit, verloren gegangene Elektrolyte sowie Puffersubstanzen über die ORT zu substituieren, andererseits muss der Energie- und Nährstoffbedarf, unter Beibehaltung der Milchtränke einschließlich der ungestörten Labfermentation, gedeckt sein.

Die positiven Eigenschaften der einzelnen Anteile der Mischtränke sollten zu einer optimalen Rezeptur für eine ORT führen. Milch ist zwar ein guter Energielieferant, enthält aber weniger Elektrolyte als die herkömmlichen Diättränken. Die physiologische Verdauung von Milch und ihren Mischungen (mit Wasser oder Elektrolyttränken) setzen eine möglichst ungestörte Labfermentation voraus, die jedoch unter gewissen Umständen vermindert ist (Bywater, 1980; Nappert, 2003; Nappert und Spennick, 2003a; Last, 2005).

2.4.5 Komponenten der oralen Rehydratationstränken

In der Literatur existieren bisher keine einheitlichen Auffassungen über die Zusammensetzung oraler RT. Das betrifft besonders die enthaltenen Puffersubstanzen (Bikarbonat, Acetat, Citrat, Propionat, Laktat usw.), Osmolarität und Glukosekonzentrationen der Tränken und die Art und Weise, ob sie in Wasser oder Milch zubereitet werden sollen. Weiterhin bedarf auch die bei Durchfall entstehende metabolische Azidose einer entsprechenden Korrektur. Die bei starker Diarrhöe auftretenden Basenverluste berechnete Doll (1992) auf durchschnittlich 3,6 mmol/kg/d, in massiven Erkrankungsfällen stiegen die Werte auf 16,7 mmol/kg/d. Die Behandlung durchfallkranker Kälber mit bikarbonathaltigen Elektrolyttränken zeigten eine deutliche Korrektur der bestehenden Azidose (Booth und Naylor, 1987). Bikarbonat verfügt über eine gute Pufferkapazität und wirkt sofort alkalisierend. Die alkalisierenden Effekte von Acetat, Citrat und Propionat entstehen erst zeitverzögert durch eine Metabolisierung der Anionen in der Leber, wobei Protonen verbraucht werden und dadurch der basische Effekt entsteht. Der Nachteil dieser Puffersubstanzen besteht darin, dass die Fähigkeit zur Verstoffwechslung bei durchfallkranken Kälbern herabgesetzt sein kann (Naylor, 1990).

Die Fettsäuren Acetat und Propionat können die Reabsorption von Natrium und Wasser vom Dünndarm in das Blut beträchtlich stimulieren (Demigne *et al.*, 1983).

Favorisiert werden Elektrolytlösungen mit Konzentrationen an alkalisierenden Substanzen zwischen 40-80 mmol/l (Naylor, 1990; Kaske und Kunz, 2003). Neuere Veröffentlichungen berechnen die Puffersubstanzen anhand der Stewart-Variable SID (Kaske und Kunz, 2003). Der pH-Wert in den Labmagingesta verändert sich in Abhängigkeit von der Art der aufgenommenen Nahrung. Bei der Tränkung von angesäuertem Milchaustauscher kommt es zum Absinken des pH-Wertes in Labmageninhalt und in den Fäzes (Woodford *et al.*, 1987).

Die Verabreichung von Milch mit bikarbonathaltiger Diättränke führt zu einem Anstieg des intraabomasalen pH-Wertes (Naylor, 1992). Die Anwesenheit von HCO_3^- -Ionen in dieser Mischtränke kann die Ausfällung des Caseins verhindern und sich möglicherweise ungünstig auf die abomasale Verdauung auswirken (Naylor, 1990; Naylor, 1999; Murphy und Andresen, 2000; Nappert und Spennick, 2003a; Rademacher, 2003).

Weiterhin bewirkt der Zusatz von Citrat in der Diättränke (>40 mEq/l) eine Chelatbildung mit den Calcium-Ionen. Letztere sind dann bei der Caseinausfällung nicht mehr ausreichend vorhanden (Naylor, 1992). Die Labgerinnung kann auch durch eine Verdünnung der Milch mit Wasser herabgesetzt sein (Naylor, 1992).

Neben der Verwendung als alkalisierender Wirkungsbestandteil in den ORT wird Natriumbikarbonat auch als Antacida bei der Behandlung des peptischen Labmagenulkus beim Kalb verabreicht (Mornet und Espinasse, 1990). Die Dosierung von 10-15 g NaHCO_3 drei- bis viermal täglich trägt zum Schutz der Labmagenschleimhaut bei (Navetat, 1987).

Mit Hilfe von Radionukliden wurden die Auswirkungen von aufeinander folgenden Verabreichungen an bikarbonathaltiger Elektrolyttränke und Milch auf die Milchgerinnung und die Entleerung des Labmagens untersucht. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter zwischen Milchtränke und ORT mit Bikarbonat festgestellt (Nappert und Lattimer, 2001).

Ein bedeutendes Problem stellen dauerhaft erhöhte (neutrale) pH-Werte im Labmagen dar. Die intraluminal vorhandene Salzsäure kann als natürliche chemische Barriere funktionell beeinträchtigt sein und wahrscheinlich das Wachstum von Durchfallerregern (wie *E. coli* oder *S. species*) begünstigen (Nappert, 2003).

Für die Wirksamkeit einer ORT hinsichtlich der Energieversorgung eines durchfallkranken Organismus sind weitere Angaben zu Inhaltsstoffen (wie Glukose, Glycin) notwendig. Der Energieträger der meisten kommerziellen Diättränken ist die Glukose, wobei die Konzentrationsangaben erheblich schwanken (0-63 g/l; s. Tab. 7:). Neben der Bereitstellung von Energie fördert die Glukose den Natriumtransport über die apikale Membran der Enterozyten und erzeugt so einen osmotischen Gradienten, der den transepithelialen Wasserfluss vom Darmlumen in den Organismus ansteigen lässt (\uparrow Nettoabsorption) (Hartmann und Staufenbiel, 1995). Häufig wird in diesem Zusammenhang auch der aminosäure-gekoppelte Na^+ -Transport mit Glycin genutzt (Phillips, 1985; Binder, 2003). Die neutrale Aminosäure Glycin eignet sich gut als Zusatz in einer Elektrolyttränke, da sie aufgrund ihrer einfachen Struktur kostengünstig produziert werden kann (Naylor, 1990). Weiterhin scheint die Glukosekonzentration Einfluss auf die Durchblutung in den Darmzotten zu haben und unterstützt somit auch die Regeneration von geschädigtem Darmepithel (Flynn *et al.*, 1992).

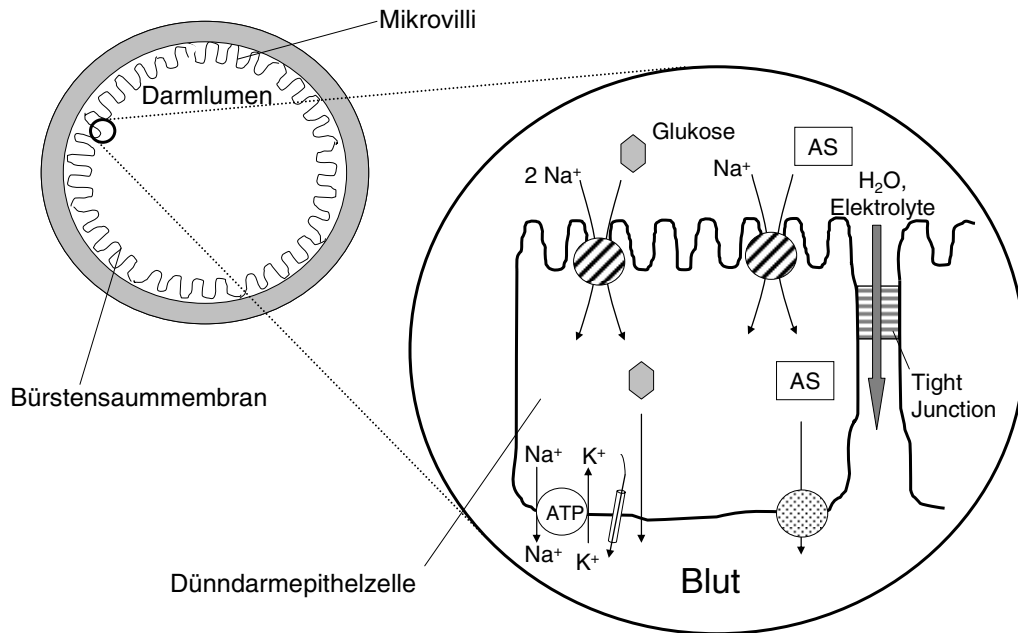


Abb. 5: Mechanismen der intestinalen Monosaccharid- und Aminosäurereabsorption. Der Wassereinstrom vom Darmlumen in den interzellulären Spalt erfolgt über die tight junctions entlang des lokalen osmotischen Gradienten (nach Scharrer und Wolfram, 2005)

Empfohlene Konzentrationen für Glukose in einer ORT liegen bei 110-140 mmol/l. Zusammen mit Glycin sollten die Werte der organischen Metabolite 150 mmol/l nicht überschreiten (Naylor, 1990). Limitiert wird die Glukoseaufnahme vom Darm in das Blut durch verminderte Absorptionsraten bei Konzentrationen >200 mmol/l (Naylor, 1990) bzw. 40 g/l Lösung (Hartmann und Staufenbiel, 1995). Auf dem amerikanischen Markt sind Rezepturen für Elektrolyttränken mit Glukose-Konzentrationen von mehr als 400 mmol/l erhältlich (Naylor, 1990; Nieuwoudt, 1999). Diese Elektrolytlösungen werden als „High-Energy“-Tränken bezeichnet und werden bei Kälbern eingesetzt, die nur kleine Mengen an Milch bzw. Milchaustauscher aufnehmen oder bei denen eine Erhaltung einer guten Körperkondition von großer Bedeutung sind (Naylor, 1990). Elektrolytlösungen mit hohen Glukose-Konzentrationen (> 400 mmol/l) führen zur Verzögerung der Labmagenentleerung unmittelbar nach ihrer Aufnahme, jedoch später zu einem zügigen Anstieg des Glukosegehaltes im Blut (Nouri und Constable, 2006).

Vielfach diskutiert und untersucht wurde die Wirkung von Glutamin (Windmueller und Spaeth, 1974; Klein, 1990; Inoue *et al.*, 1993; Rhoads *et al.*, 1997). In zahlreichen Versuchen wurde herausgefunden, dass Glutamin eine wichtige Rolle bei der Regeneration von Enterozyten spielt. Zusätzlich stimuliert die Aminosäure Glutamin den Natriumtransport an den Mukosazellen. Die Verabreichung von glutaminhaltigen Rehydratationstränken an Kälber erzielte positive Effekte auf das Plasmavolumen (Brooks *et al.*, 1997). Eine in vivo

Studie an durchfallkranken Kälbern von Naylor (1997) konnte jedoch keine Verbesserung hinsichtlich der Wirksamkeit von Elektrolyttränken mit unterschiedlichen Konzentrationen an Glutamin aufzeigen.

Die Angaben für den Gehalt an Natrium in einer ORT differieren von 100-120 mmol/l (Nappert, 2003) bis 140 mmol/l (Hartmann, 2002). Laut Kaske (2003) droht bei fehlendem Zugang zu freiem Wasser bei Konzentrationen für Na^+ >120 mmol/l eine Kochsalzvergiftung. Die Konzentrationen für Kalium reichen in den kommerziellen Elektrolyttränken von 5-32 mmol/l. Empfehlungen für die Kaliumsubstitution liegen zum einen bei 4-5 mmol/l (Hartmann und Staufenbiel, 1995) und zum anderen bei 10-20 mmol/l (Naylor, 1990). Bisher gibt es keine gesicherten Angaben für die optimale Konzentration von Kalium in einer ORT. Erschwerend für die richtige Dosierung ist wahrscheinlich der Faktor, dass je nach Schwere der Durchfallerkrankung massive Kaliumverluste über die Fäzes zur negativen K^+ -Bilanz führen. Jedoch existiert infolge der metabolischen Azidose häufig gleichzeitig eine Hyperkaliämie im Blut (Hartmann und Staufenbiel, 1995).

Die Entleerung des Labmagens unterliegt auch dem Einfluss der intraluminalen Osmolalität. Die Frequenz der abomasalen Entleerung ist bei intraluminalen Osmolalitäten zwischen 400-600 mosmol/L am höchsten (Bell und Razig, 1973). Hyperosmolaren Lösungen sollte gegenüber den isoosmotischen Tränken der Vorzug gegeben werden, da man einen größeren Nutzen hinsichtlich der Bereitstellung von Energie erwartet (Phillips, 1985). Werte über 600 mosmol/l bewirken eine verzögerte Labmagenentleerung (Nappert, 2003). El-Mougi *et al.* (1994) fanden heraus, dass die Verabreichung von hypotonen ORT an durchfallkranke Kinder den Natriumgehalt im Plasma erniedrigen kann. Bei den meisten der kommerziell in Deutschland angebotenen Elektrolytlösungen werden keine Angaben zur Osmolalität gemacht. Eine Übersicht der momentan auf dem deutschen Markt erhältlichen Elektrolyttränken mit Angaben zu deren Inhaltsstoffen gibt Tabelle 8.

Tab. 8: Übersicht über ausgewählte Präparate für die orale Rehydratationstherapie

Präparat	Hersteller	[Na ⁺] (mmol/l)	[K ⁺] (mmol/l)	[Cl ⁻] (mmol/l)	[SID ₃] (mmol/l)	[Glukose] (mmol/l)	HCO ₃ ⁻
Dia-Fit Kalb	Vetoquinol	38	5	48	-5	105	mit
Diakur plus	Boehringer Ingelheim	82	17	74	25	64	mit
Diaproof K	Virbac	72	13	41	44	78	mit
Digest Phytol	Vetoquinol	65	32	116	-19	167	mit
Effydral	Fort Dodge	117	14	55	76	0	mit
Floracid novo	Albrecht	85	16	51	60	117	mit
Rehydion Gel	Ceva	100	23	50	73	28	ohne
Lactolyte	Virbac	77	32	55	54	350	ohne
Lectade	Pfizer	75	15	75	15	122	ohne
Lectade plus	Pfizer	50	20	40	30	172	ohne
Lytafit	Albrecht	80	13	47	46	122	mit
Lytafit liqui K	Albrecht	100	20	48	72	64	ohne
Miturat	Essex	111	25	66	70	111	ohne
Ursolyt G oral	SW Bernburg	153	0	86	67	94	mit
Glutellac	Bayer Vital	100	21	48	73	55	ohne
Boviferm	Chevita	111	25	59	77	122	ohne

Die Anwendungsempfehlungen der Hersteller variieren zwischen den Verabreichungen in Wasser, in Milch bzw. Diättränke, anstelle von Milch oder im Wechsel mit Milch. Die Varianten der Präparate reichen von Pulverform (z.B. Ursolyt G oral) über visköses Elektrolytkonzentrat (Lytafit liqui K) bis hin zu Gelform (Rehydion Gel). Genaue Angaben über die enthaltenen Inhaltstoffe sind in der Literatur teilweise nur ungenügend vorzufinden.

2.4.6 Einsatz von Elektrolyttränken

Mit dem aktuellen Wissenstand können Empfehlungen für eine Therapie für Durchfallkälber gegeben werden. Mittlerweile wird die Auffassung vertreten, während der Durchfallerkrankung dem Kalb die Milch nicht vorzuenthalten (Naylor, 1990; Garthwaite *et al.*, 1994). Solange der Saugreflex noch vorhanden und das Kalb fähig ist, selbst zu trinken, sollte der oralen Therapie mit Elektrolytlösungen gegenüber der parenteralen Flüssigkeitszufuhr der Vorzug gegeben werden. Die eingesetzte Elektrolytlösung sollte zeitnah zum ersten Anzeichen einer Diarrhöe auf die Bedürfnisse des Tieres und des Tränkeregimes genau abgestimmt sein. Das heißt, bei Mischtränken aus

Milch und Elektrolytlösung sollte das Produkt mit metabolisierbaren Puffern dem bikarbonathaltigen Erzeugnis vorgezogen werden, um Gerinnungsvorgänge im Labmagen nicht zu beeinflussen (Rademacher, 2003). Die Gerinnung der Milch im Labmagen der Kälber bremst den Abfluss der Milchproteine und -fette in den Dünndarm. Eine somit verlangsamte Freisetzung der Milchinhaltsstoffe ermöglicht auch der geschädigten Darmschleimhaut, die Nährstoffe zu verdauen und zu absorbieren (Roy, 1984).

Die Verdünnung der Milch mit Wasser oder Elektrolyt-Lösungen kann die Wirksamkeit des Rennins beeinflussen und die Caseinausfällung stören. Dieser Zustand führt zu einer schnelleren Passage der Ingesta aus dem Labmagen in den Darm (Phillips, 1985). Bikarbonathaltige Tränken sind als Tränke zwischen den Milchmahlzeiten mit zweistündigem Abstand zur Milchtränke gut geeignet (Naylor, 1990) (s.Tränkeplan). Grundlage für eine wirksame Dosierung einer Elektrolyttränke sind genaue Kenntnisse zum Flüssigkeitshaushalt von Kälbern mit Durchfall. Allgemein gilt für Tiere, dass bis zu einer Dehydratation von 8% (entspricht 80 ml/kg KM) eine orale Rehydratation ausreicht (Hartmann und Staufenbiel, 1995). Ist der Saugreflex bereits ausgefallen und beträgt die Dehydratation >8 %, sollte eine intravenöse Flüssigkeitstherapie eingeleitet werden (Berchtold und Prechtel, 2002).

Die parenterale Applikation von Flüssigkeit und Elektrolyten kann auch subkutan oder intraperitoneal (Lewis und Phillips, 1979) erfolgen.

Beurteilungsschemata zur Intensität der Dehydratation während der Diarrhoe (Lewis und Phillips, 1979; Hartmann und Staufenbiel, 1995; Constable *et al.*, 1998a) existieren zahlreich in der Literatur und werden in modifizierter Form wieder gefunden (Garcia, 1999; Rademacher *et al.*, 2002; Kaske und Kunz, 2003; Rademacher, 2003). Hinweise auf eine Dehydratation bei durchfallkranken Kälbern sind ein herabgesetzter Hautturgor, Enophthalmus, erniedrigte Rektaltemperatur sowie verminderte Oberflächentemperatur in der Körperperipherie (Gliedermaßen, Ohren und Nase). Eine ungefähre Abschätzung des Dehydratationsgrades ist auch anhand des Allgemeinbefindens, des Stehvermögens und der Kotkonsistenz möglich (Kaske und Kunz, 2003). In Untersuchungen von Constable (Constable *et al.*, 1998a) erwiesen sich folgende Werte zur Abschätzung des Dehydratationsgrades als geeignet: (1) Grad des Enophthalmus (in mm zwischen Bulbus und nasalem Lidrand), (2) Hautelastizität im Hals- und Brustbereich und (3) Konzentration des Gesamtprotein. Daraus entwickelte er entsprechende Gleichungen.

$$(1) \text{ Dehydratationsgrad (\%)} = 1,71 \times (\text{Enophthalmus [mm]}) + 0,38 \quad (41)$$

$$(2) \text{ Dehydratationsgrad (\%)} = 1,77 \times (\text{Verstreichen der Hautfalte [s]}) - 3,16 \quad (42)$$

$$(3) \text{ Dehydratationsgrad (\%)} = 5,46 \times (\text{Gesamteiweißkonzentration [g/l]}) - 31,5 \quad (43)$$

Der Gesamt-Flüssigkeitsbedarf setzt sich aus (1) dem Grundbedarf ($\approx 10\%$ der KM), (2) dem aktuellen Volumendefizit (abschätzbar anhand klinischer Symptomatik und Laborbefunden) und (3) den fortlaufenden Flüssigkeitsverlusten (je nach Schwere des Durchfalls bis zu 200 ml/kg KM) zusammen (Hartmann und Staufenbiel, 1995; Rademacher *et al.*, 2002).

Mit Hilfe des Dehydratationsgrades kann das eingetretene Flüssigkeitsdefizit wie folgt errechnet werden: Flüssigkeitsdefizit (l) = Dehydratationsgrad (%) x KM (kg) / 100 (44)

Tab. 9: Ermittlung des täglichen Gesamt-Flüssigkeitsbedarfes von Kälbern mit Neugeborenenendurchfall (nach (Rademacher, 2003). Der tägliche Grundbedarf wird mit der Milchtränke abgedeckt (12% der KM). Verluste müssen durch orale ORT und /oder Infusionen zugeführt werden.

	Liter/ Kalb (40 kg KM)	Flüssigkeitsverluste % der KM des Kalbes
Grundbedarf (10% der KM)	4,0	
Ersatz bereits bestehender Verluste		
Leichte Austrocknung (Hautfalte verstreicht verzögert oder bleibt stehen)	2,4-2,8	6-7
Mäßige Austrocknung (Augen eingesunken)	3,2-4,0	8-10
Schwere Austrocknung (Augen tief liegend, Festliegen)	über 4,0	über 11-12
Ausgleich laufender Verluste		
Leichter Durchfall	ca. 1,6	
Mittelschwerer Durchfall	3,2-4,0	
Schwerer Durchfall	über 4,0-8,0	

Der Verlust des Saugreflexes bei durchfallkranken Kälbern erschwert das orale Verabreichen von Flüssigkeiten. Bisher gibt es keine genügenden Kenntnisse zur Pathogenese über den Ausfall des Saugreflexes. In diesem Zusammenhang spielen vermutlich die fortschreitende Dehydratation, die metabolische Azidose, die Wirkung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandine) (McCarthy *et al.*, 1984) und erhöhte Werte für die ADH-Konzentration eine entscheidende Rolle (Langhans *et al.*, 1991). Volumenmangelzustände über 8-10% der KM führen schnell zum hypovolämischen Schock und machen eine Infusionstherapie notwendig (Kaske, 1994). Die intravenöse Verabreichung von Lösungen (z.B. hypertone NaCl-Lösung mit Dextran oder Ringer-Laktat-Lösung) fördert zusätzlich die Absorption der oral verabreichten Elektrolystränken (Constable *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1998).

Von Zwangstränkungen festliegender Kälber mittels Drenchverfahren ist abzuraten. Das Einführen einer Sonde in den Labmagen kann den reflektorischen Verschluss der

Schlundrinne verhindern (Chapman *et al.*, 1986). Die verabreichten Flüssigkeitsmengen gelangen nicht direkt in den Labmagen sondern in das noch unterentwickelte Retikulum (Lateur-Rowet und Breukink, 1983). Bei längerer Verweildauer jeder Art von Tränke kann es zur mikrobiellen Umsetzung der enthaltenen Nährstoffe kommen (Kaske und Kunz, 2003). Das sogenannte „erzwungene Pansentrinken“ bewirkt im Pansen einen pH-Wertabfall, worauf die Schleimhaut der Vormägen mit Entzündungen, Dyskeratosen und teilweise Ulzera reagiert (Breukink *et al.*, 1988; Dirr und Dirksen, 1989). Daneben können sich auch eine Pansentympanie, Pansenazidose oder andere Organfunktionsstörungen entwickeln. Bei der oralen Aufnahme der Tränke über den Nuckel erreicht die Flüssigkeit viel schneller den Ort der Absorption als bei einer Sondenfütterung (Lewis und Phillips, 1979). Pansentrinker werden oftmals nicht als solche erkannt (subklinischer Verlauf) und können in ihrer Entwicklung zurück bleiben.

Tab. 10: Tränkeplan für Kälber mit Neugeborenen-Durchfall (KM = 40 - 50 kg) (Rademacher, 2003)

Tränkezeitpunkt	Tränkemenge
Morgens	1,5 - 2,0 l Vollmilch
Vormittags	1 - 1,5 l Elektrolyttränke
Mittags	1,5 - 2,0 l Vollmilch
Nachmittags	1 - 1,5 l Elektrolyttränke
Abends	1,5 - 2,0 l Vollmilch
Spät abends	1 - 1,5 l Elektrolyttränke