

II Literaturübersicht

1. Sauerstoffversorgung des Säugetierorganismus

Unter der Atmung versteht man den Austausch von Sauerstoff (O₂) und Kohlendioxid (CO₂) zwischen der Atmosphäre und den Zellen des Organismus. Die O₂-Aufnahme und die CO₂-Abgabe in der Lunge wird als „äußere Atmung“ bezeichnet. Der Sauerstoffverbrauch (oxidative Metabolisierung) und die Bildung von Kohlendioxid in den Zellen wird „innere Atmung“ genannt. Die Vorgänge der äußeren und inneren Atmung werden über den Blutkreislauf als Transportsystem verbunden.

Im tierischen Organismus beteiligen sich an der lebenswichtigen Zufuhr der Zellen mit Sauerstoff drei voneinander relativ unabhängige Funktionsebenen:

$$\begin{array}{ccccccc}
 \mathbf{VO_2} & = & \mathbf{(SaO_2 - SvO_2)} & \times & \mathbf{(H MV \cdot DO_2)} & \times & \mathbf{(1,39 \cdot Hb)} \\
 \text{(l/min)} & & \text{(\%)} & \text{(\%)} & \text{(l/min)} & & \text{(g/l)} \\
 & & \underbrace{\hspace{2cm}} & & \underbrace{\hspace{2cm}} & & \underbrace{\hspace{2cm}} \\
 & & \text{respiratorische} & & \text{kardiovaskuläre} & & \text{erythro poetische} \\
 & & \text{Komponente} & & \text{Komponente} & & \text{Komponente}
 \end{array}$$

Erklärung:

VO₂ = O₂-Anlieferung; **SaO₂/SvO₂** = O₂-Sättigung des Hb im arteriellen/venösen Blut; **H MV** = Herzminutenvolumen; **DO₂** = O₂-Diffusion in Körperperipherie, **1,39** = ml O₂ je g Hb bei 100% Sättigung - Dyshämoglobine; **Hb** = Hämoglobingehalt im Blut.

Demnach sind bei der Beurteilung des Sauerstoffangebotes in der Körperperipherie respiratorische, kardiovaskuläre und erythro poetische Determinanten einzubeziehen.

1.1. Respiratorische Komponente der Sauerstoffversorgung

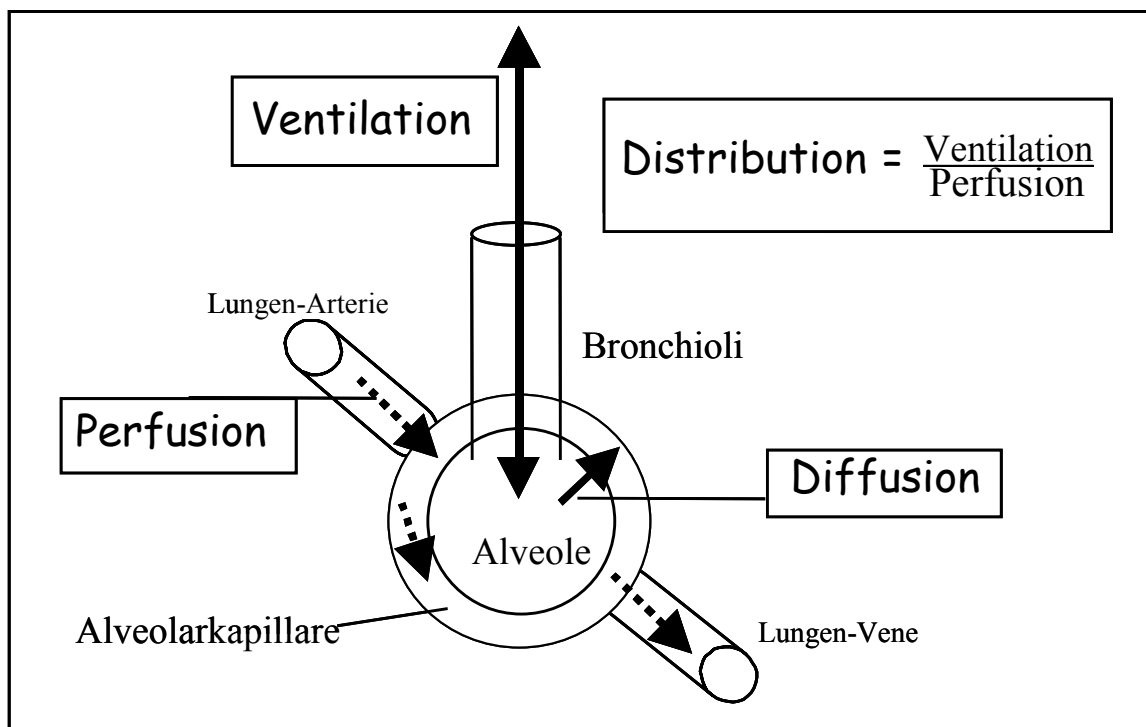
Der Respirationstrakt kann funktionell in zwei große Abschnitte eingeteilt werden. Das Gas-transport-System (Nüstern, Larynx, Trachea, Bronchi und Bronchioli) und das Gasaustausch-System (Alveolargang und Alveole).

Unter der respiratorischen Komponente der O₂-Versorgung des Körpers sind die Vorgänge der äußeren Atmung zu verstehen. Hierbei werden vier Teilfunktionen unterschieden:

- (1) Ventilation (Transport der Atemgase von der Umwelt bis zu den Lungenalveolen)
- (2) Perfusion (funktionelle Lungendurchblutung im Pulmonalkreislauf)
- (3) Diffusion (Atemgasaustausch zwischen Alveolen und Lungenkapillarblut)
- (4) Distribution (Verhältnis der Teilfunktionen zueinander,
vor allem Ventilations (=V) / Perfusions (=P) - Quotient)

In dem Schema (Abb. II.1.) sind die Zusammenhänge der einzelnen Teilfunktionen dargestellt, die im folgenden näher erläutert werden.

Abb. II.1. Schema zur Ventilation, Perfusion, Diffusion und Distribution



1.1.1. Ventilation

Unter Ventilation ist der Gasaustausch zwischen der Umgebung und den pulmonalen Alveolen der Tiere zu verstehen. Die Zielfunktion der Ventilation ist das Einstellen physiologischer alveolärer Atemgaspartialdrücke. Bei Störungen der Ventilation verändern sich die Gaspartialdrücke in den Alveolen und bei entsprechender Störungsintensität nachfolgend in anderen Regionen des Körpers.

Der alveoläre O₂-Partialdruck ist von den folgenden Faktoren abhängig :

$$P_{AO_2} \text{ (kPa)} = F_{iO_2} \times (P_B - P_{H_2O}) \text{ (kPa)} - P_{ACO_2} / RQ \text{ (kPa)}$$

Beispiel mit physiologischen Werten der Messgrößen:

$$13,3 = 0,21 \times (101 - 6,3) - 5,3 / 0,8$$

Erklärung:

FiO₂= O₂-Gehalt der Inspirationsluft; PB= Luftdruck der Atmosphäre; PH₂O= Partialdruck des Wasserdampfes in der Alveolarluft; P_{ACO}₂= Partialdruck des CO₂ in den Alveolen; RQ= Respiratorischer Quotient (CO₂-Abgabe / O₂-Aufnahme)

Betrachtet man den Vorgang der Ventilation, so kann zwischen alveolärer Ventilation und Totraumventilation unterschieden werden. Die Totraumventilation umfasst die Atemwegsabschnitte, in denen kein Gasaustausch stattfindet (Nüstern, Larynx, Trachea, Bronchi und Bronchioli). Die alveoläre Ventilation beschreibt die Belüftung des eigentlichen Gasaustausch-Systemes der Lunge (Ductuli alveolares und Alveoli pulmonales).

Der anatomische Totraum ist für jedes Tier eine relativ feste Größe, je nach Atemtiefe variiert vor allem die alveoläre Ventilation. Die Ausnahme ist das Hecheln, wobei es nur zu einer erhöhten Totraumventilation kommt.

Folgende Lungenvolumina und Lungkapazitäten werden unterschieden:

(Lungkapazitäten = zusammengefasste Lungenvolumina)

- (1) Atemzugvolumen (AZV): Volumen, das pro Atemzug in- bzw. expiriert wird; (Pferd mit 550kg KM : AZV in Ruhe = 5-6 l)
- (2) Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Volumen, das nach Ende einer normalen Ruhe-Inspiration bei max. Anstrengung noch inspiriert werden kann
- (3) Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Volumen, das nach Ende einer normalen Ruhe-Expiration bei max. Anstrengung noch expiriert werden kann
- (4) Residualvolumen (RV): Volumen, das auch bei maximaler Ausatmung nicht abgeatmet werden kann

- (5) Inspirationskapazität (IC): Summe von Ruhe-Atemzugvolumen und Inspiratorischem Reservevolumen, d.h. $IC = AZV + IRV$
- (6) Funktionelle Residualkapazität (FRC): Summe von Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen, d.h. $FRC = RV + ERV$; Pferd mit 550kg KM: 16 l
- (7) Vitalkapazität (VC): Summe von Ruhe-Atemzugvolumen, inspiratorischem und expiratorischem Reservevolumen, d.h. $VC = AZV + IRV + ERV$
- (8) Totalkapazität (TC): Summe aller Lungenvolumina, d.h. $TC = AZV + IRV + ERV + RV$

Die beim Vorgang der Ventilation bewegten Luftvolumina können je Zeiteinheit über unterschiedliche Atemzugvolumina (AZV) und/oder durch veränderte Atemfrequenzen (AF) variiert werden.

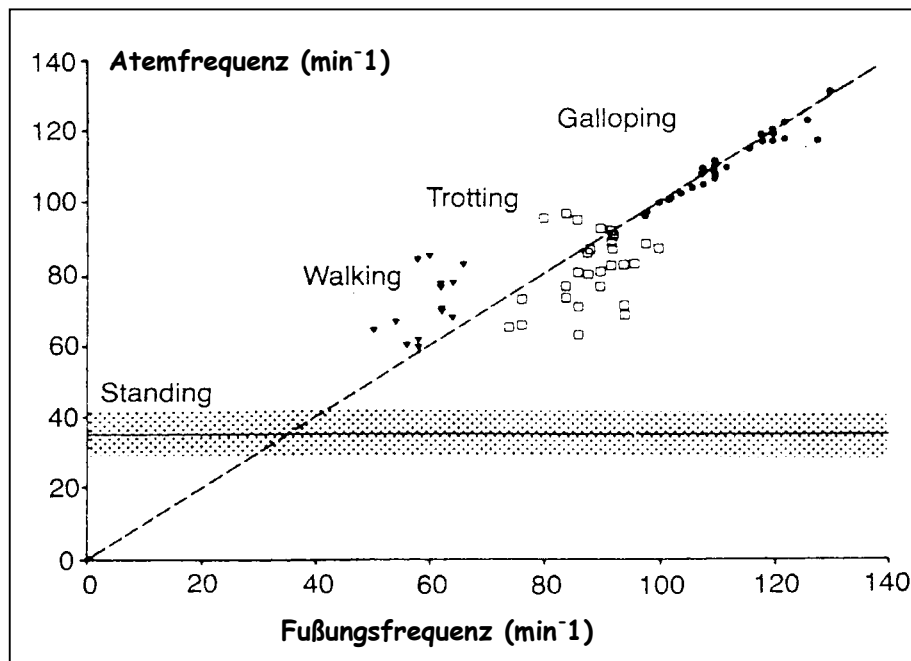
$$\begin{array}{rcll} \text{AMV (l/min)} & = & \text{AZV (l)} & \times & \text{AF (Züge/min)} \\ \text{Pferd mit 550 kg KM} & 48 - 96 & = & 6 & \times & 8 - 16 \end{array}$$

Zwischen der Körpermasse verschiedener Spezies und der Atemruhefrequenz besteht eine allometrische Beziehung. Je kleiner ein Tier ist, desto größer ist seine Atemfrequenz. Innerhalb einer Spezies und zwischen unterschiedlichen Säugetierspezies besteht eine logarithmische Abhängigkeit zwischen der Körpermasse und dem Atemzugvolumen. Das Atemzugvolumen nimmt mit steigender Körpermasse zu.

Bis zum Abschluss des Wachstums eines Tieres steigt das Atemzugvolumen an. Ausgehend von einem adulten Tier nimmt das Atemzugvolumen mit zunehmendem Alter wieder etwas ab.

Beim Pferd besteht die Besonderheit, dass Lokomotion und Atmung synchronisiert sind (siehe Abb.II.2.). Besonders beim galoppierenden Pferd besteht eine Synchronisation zwischen Atemfrequenz und Fußungsfrequenz von 1:1. Im Schritt und im Trab ist die Synchronisation zwischen Fußung und Atmung nicht angeboren. Bei Traberrennpferden kann jedoch bei submaximaler Leistung eine 1:1 Synchronisation zwischen Fußung und Atmung auftreten (ENGELHARDT v., 1992). Eine Synchronisation der Atemfrequenz im Galopp scheint angeboren, während sie im Trab erlernbar ist.

Für eine Galoppade bedeutet der genannte Sachverhalt, dass die Größe eines Galoppsprunges mit der Tiefe der Einatmung verbunden ist. Im Umkehrschluss ist bei einer fortgeschrittenen Lungenerkrankungen ein Pferd nicht in der Lage, raumgreifende Galoppsprünge zu vollführen (ROBINSON, 1997b).

Abb. II.2. Beziehung zwischen Atem- und Fußungsfrequenz bei Pferden

modifiziert nach ROBINSON (1997b)

Als weitere tierartige Besonderheit sind die unterschiedlich intensiv ventilierten Zonen der Pferdelage zu beachten. Gravitationsbedingte Schwankungen des intrapleurales Druckes führen dazu, dass in dorsalen Lungenbezirken der Intrapleuraldruck etwas negativer als in den ventralen Bereichen ist. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Beatmung der dorsalen Lungenbezirke. Darüber hinaus wird die eingeatmete Luft vorrangig in die Lungenareale transportiert, die einen niedrigen Atemwegswiderstand aufweisen und ein gut dehnbares Alveolargebiet besitzen.

Unterschiedliche Strömungswiderstände der Atemwege und unterschiedliche Dehnbarkeit der Alveolarbereiche bestehen bereits beim gesunden Tier. Dadurch ist die Belüftung der Lunge auch unter physiologischen Bedingungen nicht homogen. Bei respiratorisch erkrankten Tieren können die lokalen Unterschiede der Lungenbelüftung verstärkt auftreten (REINHOLD, 1997) (siehe Kap. II.1.1.4).

SCHATZMANN (1995) und andere Autoren stellten fest, dass eine positive Korrelation zwischen der Körpermasse und dem Grad der Ventilations-Perfusions-Störung bei narkotisierten Pferden existiert.

1.1.2. Diffusion

Unter pulmonaler Diffusion versteht man den Transport der Atemgase durch die biologischen Membranen der Alveole in das pulmonale Kapillarblut. Treibende Kräfte des Gasaustausches aus der Alveole in das Blut sind die Partialdruckdifferenzen von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen Alveole und dem pulmonalen Blut. Der alveoläre Partialdruck für Sauerstoff beträgt ~13 kPa und für Kohlendioxid ~5 kPa. Im venösen Blut der Arteria pulmonalis beträgt der Partialdruck für Sauerstoff ~5 kPa und für Kohlendioxid ~6 kPa. Daraus ergibt sich für Sauerstoff ein Partialdruckgefälle von etwa 8 kPa von der Alveole ins Blut, für Kohlendioxid ein umgekehrtes Gefälle von < 1 kPa vom Blut in die Alveole. Der geringere Druckgradient für Kohlendioxid ist ausreichend, da Kohlendioxid ca. 4-fach schneller diffundiert als Sauerstoff. Der Diffusionsstrom durch die Alveolarmembran ist der Differenz der Partialdrücke zwischen Alveolargas und Lungenkapillarblut direkt proportional ($\Delta P = P_i - P_o$).

$$dn / dt = D \times F \times \frac{P_i - P_o}{x}$$

Erklärung :

dn/dt = Zahl der pro Zeiteinheit diffundierten Moleküle; D = Diffusionskoeffizient des gelösten Gases; $(P_i - P_o)$ = Gaspartialdruckdifferenz zwischen der Innenseite (i) und der Außenseite (o) der Membran; x = Diffusionstrecke; F = Größe der Austauschfläche

Die anatomischen Strukturen der Diffusionsstrecke (ca. 0,7 μ m) setzen sich aus (1) Surfactant, (2) Alveolarepithel, (3) Basalmembran, (4) Interstitium, (5) Kapillarendothel und (6) Erythrozytenmembran zusammen. Vergleicht man bei einem Tier den Diffusionsstrom für O_2 und CO_2 , so ist F und x für beide Gase gleich. Die stark unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten für O_2 und CO_2 kommen durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der Gase ($\alpha_{CO_2} \sim 20$ -mal größer als α_{O_2}) im Wasser zustande.

Auf den Diffusionsablauf nehmen im wesentlichen vier Faktoren Einfluss. Es sind (1) die Gaspartialdruckdifferenz, (2) die Membrandicke, (3) die Hb-Bindungsfähigkeit für Atemgase und (4) die Blutzirkulation.

Aufgrund des schlechteren O_2 -Löslichkeitskoeffizienten sind Veränderungen in der Membran für den O_2 -Transport bedeutsamer als für die CO_2 -Beförderung. Die Hb-Bindungskapazität beeinflusst beide Gase, aber mit deutlich größerer Bedeutung für O_2 .

Die Blutzirkulation ist der Faktor, der neben der O_2 -Konzentration auch die CO_2 -Konzentration in der Körperperipherie essentiell beeinflussen kann.

Der Gaspartialdruckverlauf in der Lungenkapillare ist zudem abhängig von der Kontaktzeit des Erythrozyten an der Alveole. Bei einem gesunden Pferd in Ruhe geht man von einer Kontaktzeit von 0,7 s aus. Nach 0,25 s ist an gesunden Alveolen die Diffusion des Sauerstoffes bis zu den Erythrozyten abgeschlossen.

Unter motorischer Belastung kann sich die Kontaktzeit auf ca. 0,3 s reduzieren. Die Kontaktzeit des Erythrozyten reicht demnach auch bei motorischer Belastung zur vollständigen Diffusion des Sauerstoffes in die Erythrozyten aus. Bei anhaltender motorischer Belastung (Dauerleistungsgrenze) kann es jedoch zu Defiziten der Arterialisierung des Blutes in der Lunge kommen (siehe Kap.II.3).

Betrachtet man die Störungen des Gasaustausches, so können diese bedingt sein durch (1) verminderte Durchblutung der alveolären Kapillaren, (2) Diffusionshindernisse oder (3) unzureichende Belüftung der Alveolen. Bei verminderter Durchblutung in einem Lungenabschnitt sowie bei Diffusionshindernissen kommt es trotz adäquater Belüftung nur zu einem begrenzten Gasaustausch.

Eine Störung mit Verlängerung der Diffusionsstrecke (x), wie Fibrose, Schleimauflagerung, Ödem u.ä., kann jedoch erst bei deutlicher Ausprägung eine respiratorische Partialinsuffizienz ($\Downarrow p_{A_{O_2}}$ und $\Rightarrow p_{A_{CO_2}}$) auslösen.

1.1.3. Perfusion

Die Umspülung der Alveolen mit Blut wird als Perfusion bezeichnet. Das gesamte Herzzeitvolumen gelangt über die Aa. pulmonales zur Lunge und kehrt nach Arterialisierung über die Vv. pulmonales zum linken Herzvorhof zurück.

In den Gefäßen der Lunge herrscht mit 2-3 kPa ein niedriger hydrostatischer Druck (Niederdrucksystem). Im Vergleich dazu besteht in den Gefäßen des Körperkreislaufes mit ~13 kPa ein deutlich höherer Blutdruck.

Eine vegetative Beeinflussung der Strömungswiderstände in den Alveolargefäßen ist kaum nachweisbar. Fällt jedoch der $p_{A_{O_2}}$ ab, so führt dieser Umstand zur Konstriktion (nicht wie in der Körperperipherie zu Dilatation) der versorgenden Gefäße (hypoxische pulmonale Konstriktion = Euler-Liljestrand-Mechanismus). Der Sinn einer hypoxievermittelten Konstriktion der pulmonalen Gefäße besteht in der Angleichung der regionalen Durchblutung an die regionale Ventilation (siehe Kap. II 1.1.1).

Der Strömungswiderstand der Atemwege wird auch durch Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Angiotensin II, Stickstoffmonoxid u. a. Mediatoren beeinflusst. Dieser Umstand wird sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken in der Pferdemedizin genutzt.

Als Beispiel kann der Histamin-Provokations-Test zur Bestimmung der Hypersensitivität der Atemwege genannt werden.

Test: Vor und 2 min nach Inhalation mit unterschiedlich hoch dosierten Histamindiphosphat-Aerosolen (von 1 bis 16 mg/ml in kleinen Schritten steigern) können folgende Lungenfunktionsparameter gemessen und die Veränderungen vor und nach Histamingabe beurteilt werden: Atemminutenvolumen (AMV), Atemzugvolumen (AZV), Atemfrequenz (AF), interpleurale Druckdifferenz u.a.

Bei vorliegender Hypersensitivität in den luftzuführenden Wegen kommt es schon bei kleinen Mengen Histamindiphosphat-Aerosol zu deutlichen Veränderungen der gemessenen Lungenfunktionsparameter.

Das oben genannte Stickstoffmonoxid (NO) wird in der Humanmedizin wegen seiner vasodilatativen Wirkung zum Therapieeinsatz bei akutem Lungenversagen (ARDS) genutzt (cave – ab 100ppm toxisch) (HUSER et al., 1996).

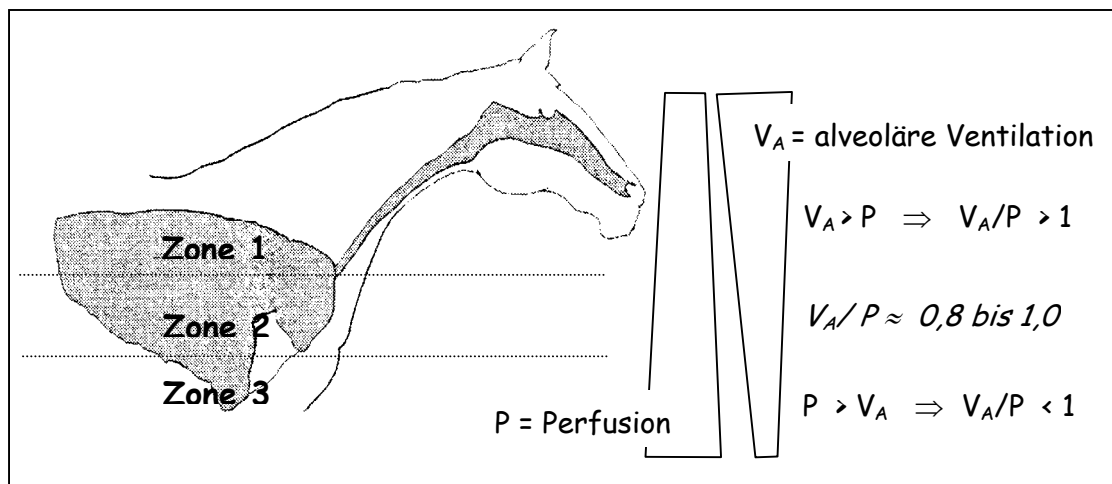
Die Lungenperfusion beim Pferd kann unter motorischer Belastung um das 7-8 fache gesteigert werden (GROS, 2000). Die Effektivität der gesteigerten Perfusion im Hinblick auf einen erhöhten Atemgasaustausch hängt entscheidend von dem Ventilations-Perfusions-Verhältnis (= Distribution) ab!

1.1.4. Distribution

Das Verhältnis zwischen alveolärer Ventilation (V) und Perfusion (P) wird als Distribution zusammengefasst. Beim Pferd ist im Vergleich zum Menschen das Ventilations-Perfusions-Verhältnis etwas gleichmäßiger über die dorsale und ventrale Lunge verteilt. Es schwankt insgesamt zwischen 0,8 und 1,0.

Die dorsalen Lungenbereiche werden besser ventiliert als die ventralen Lungenabschnitte (s. Abb. II.3.). Die ventralen Lungenabschnitte werden jedoch aufgrund der Schwerkraftverhältnisse besser perfundiert als die dorsalen Lungenbereiche.

Wie unter II 1.1.3 erwähnt, wird durch Konstriktion der pulmonalen Gefäße, die einen verminderten Sauerstoffgehalt aufweisen, eine übermäßige Perfusion dieser schlecht ventilierten Bereiche reduziert (hypoxische pulmonale Konstriktion).

Abb. II.3. Darstellung von Ventilations- und Perfusions- Zonen beim Pferd

modifiziert nach ROBINSON (1997)

Beim liegenden Pferd verändern sich die V/P-Quotienten mit der Folge einer beeinträchtigten Arterialisierung des venösen Blutes, besonders wenn das Pferd in Rückenlage verbracht wird. Der in Abb. II.3. als Zone 1 dargestellte Lungenabschnitt würde durch eine Rückenlage mehr komprimiert und somit schlechter ventiliert werden. Die Schwerkraftverhältnisse führen in Rückenlage jedoch genau in diesem Abschnitt zu einer verstärkten Perfusion. Somit haben sich die Verhältnisse von Ventilation zu Perfusion während der Rückenlage verschoben. In Zone 1 würde V_A kleiner werden als P und der V_A/P -Quotient fällt unter 1.

Allerdings ist es über den paO_2 und den $paCO_2$ nicht möglich, die regionalen Unterschiede von Ventilation/Perfusion und damit die regionalen Unterschiede des paO_2 und des $paCO_2$ zu ermitteln.

Etwa $\leq 4\%$ des zirkulierenden Blutvolumens tritt physiologischerweise nicht mit den Gasaustauschgebieten in Kontakt (physiologischer Shunt).

Lungengebiete, die gut ventiliert, aber schlecht perfundiert werden, senken den paO_2 wesentlich deutlicher als Lungenareale, die gut perfundiert aber schlecht ventiliert werden.

Zur Beurteilung der Gasaustauschleistung kann auch die alveolär-arterielle pO_2 -Differenz ($AaDO_2$) herangezogen werden. Die Werte der $AaDO_2$ bieten eine Aussage über die Gesamtfunktion der Lunge. Bei gestörter Lungenfunktion kommt es häufig zu deutlichen V/P- Inhomogenitäten, die über veränderte Werte der $AaDO_2$ erfasst werden können.

Aufgrund der schon erwähnten unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten für O_2 und CO_2 sind die Auswirkungen einer V/P- Inhomogenität im paO_2 (\Downarrow) wesentlich schneller sichtbar als im $paCO_2$ (\Uparrow). Möglichkeiten zur Differenzierung gestörter respiratorischer Teilfunktionen mit Hilfe arterieller Blutgaspartialdrücke sind in Tabelle II.1. aufgeführt.

Tab II.1. Differenzierung gestörter respiratorischer Teilfunktionen

Motorische Belastung	$\text{paO}_2 \Downarrow\Downarrow$ $\text{paCO}_2 \Uparrow$	$\text{paO}_2 \Downarrow\Downarrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$	$\text{paO}_2 \Downarrow\Downarrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$	$\text{paO}_2 \Uparrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$
Atmung von O₂-angereicherter Luft	$\text{paO}_2 \Uparrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$	$\text{paO}_2 \Uparrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$	$\text{paO}_2 \Rightarrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$	$\text{paO}_2 \Uparrow, \Rightarrow$ $\text{paCO}_2 \Rightarrow$
	Hypoventilation	Diffusionsstörung	Perfusionsstörung	Verteilungsstörungen

Achtung, Shunt-Hypoxämie bleibt bestehen !

Ein paO_2 -Abfall, der durch eine motorische Belastung induziert wird, kann auf verschiedene Störungen hinweisen. Genauere Aussagen können getroffen werden, wenn die Veränderungen der Blutgaswerte zum einen nach motorischer Belastung und zum anderen nach Einatmung von O_2 -angereicherter Luft betrachtet werden (Tab. II.1.).

Durch motorische Belastung wird in den meisten Fällen die Lunge verstärkt belüftet (Ventilation \Uparrow). Beruht die respiratorische Erkrankung hauptsächlich auf einer Verteilungsstörung (Ventilation/Perfusion), so wird durch die motorische Belastung (Ventilation \Uparrow) der paO_2 ansteigen, während der paCO_2 sich kaum verändert oder sogar abfällt. Einatmung von O_2 -angereicherter Luft bei denselben Patienten würde einen erhöhten oder gleichbleibenden paO_2 bewirken. Der korrespondierende paCO_2 bleibt dabei unverändert. Wie auch oben in der letzten Spalte angeführt, kann bei Verteilungsstörungen der paO_2 durch Einatmung von O_2 -angereicherter Luft ansteigen oder gleichbleiben, weil der Schwerpunkt der vorliegenden Verteilungsstörung auf Seiten der Perfusion oder auf Seiten der Ventilation liegen kann.

Liegt das primäre Problem der Verteilungsstörung auf Seiten der Perfusion, so würde bei Einatmung von O_2 -angereicherter Luft der paO_2 gleichbleiben. Abweichend davon würde der paO_2 ansteigen, wenn primär eine dominierende Ventilationsstörung vorlag.

Wie in Tab.II.1. ersichtlich, steigt der paO_2 durch motorische Belastung nicht an, wenn der Erkrankungsschwerpunkt bei einer Diffusions- oder Perfusionsstörung liegt oder wenn eine Hypoventilation vorliegt. Allein bei einer Hypoventilation bedingt die motorische Belastung (Ventilation \Uparrow) ein Ansteigen des paCO_2 .

Durch diese relativ einfachen Untersuchungen kann man versuchen, Diffusions-, Perfusions- und Verteilungs- Störungen sowie eine Hypoventilation zu unterscheiden (s. Tab. II.1.).

1.2. Kardiovaskuläre Komponente der Sauerstoffversorgung

Das kardiovaskuläre System transportiert u.a. das oxygenierte Blut in die Körperperipherie und das deoxygenierte, mit CO₂ angereicherte Blut, zurück zur Lunge. Die kardiovaskuläre Komponente der Sauerstoffversorgung wird vom Herzminutenvolumen (HMV) und der O₂-Diffusion in der Körperperipherie (DO₂) bestimmt.

Das Herzzeitvolumen, Produkt aus Herzfrequenz und Herzschlagvolumen, ist ein sich kurzfristig adaptierender Parameter der Sauerstoffversorgung.

Pferd	HMV (l/min)	=	HF (Schläge/min)	×	HSV (l/Schlag)
Ruhewerte	28	=	35	×	0,800
starke motor. Belastung	↑ 10-fach	=	↑ 7-fach	×	↑ 0,4-fach

Die Herzfrequenz in Ruhe liegt beim Pferd zwischen 30 - 40 Schlägen/min und kann bei maximaler motorischer Belastung etwa um das 7-fache gesteigert werden.

Bei einem Herzzeitvolumen von 28 l/min für ein 500kg Pferd in Ruhe kann es durch maximale motorische Belastung zu einer ca. 10-fachen Steigerung des Herzzeitvolumens kommen. Das Schlagvolumen des Herzens nimmt dabei um etwa 40 % zu.

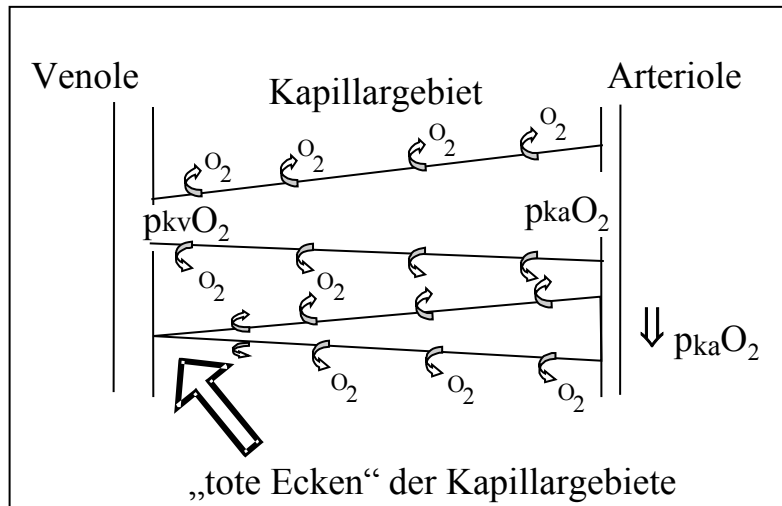
Die Speicherfunktion der Milz ermöglicht Pferden unter maximaler motorischer Belastung durch Ausschüttung von Erythrozyten eine Steigerung der Hämoglobin-Konzentration im Blut von ungefähr 40 % in Bezug auf die Ausgangswerte zu erreichen (ENGELHARDT v., 1992).

Im Kapillarbereich hängt die Sauerstoffbelieferung der Mitochondrien vor allem von der (1) Sauerstoffdruckdifferenz zwischen Kapillarblut und Mitochondrium und (2) von der Diffusionsstrecke ab.

Der mitochondriale O₂-Partialdruck muss $\geq 0,13$ kPa betragen, damit oxidativer Zellstoffwechsel ablaufen kann. Die Diffusionsstrecke zwischen Kapillaren und Körperzellen kann allgemein als konstant angesehen werden. Die Sauerstoffdiffusion in einem bestimmten Gebiet der Körperperipherie (DO₂) ist somit vor allem von dem kapillären Sauerstoffpartialdruck (pkO₂) abhängig. Der O₂-Partialdruck am arteriellen Teil der Kapillare gleicht dem im arteriellen Blut.

Der niedrigste O_2 -Partialdruck entsteht am Ende der Austauschgefäße, wo die Kapillaren in die Venolen übergehen (s. Abb. II.4.). Kommt es zu einem Sauerstoffmangel, so ist die Hypoxie dort, an den sogenannten „toten Ecken“ des venösen Schenkels der Kapillaren, zuerst nachweisbar. Aufgrund dieser Überlegung müssten die venösen Blutgasparameter Aussagen über die O_2 -Versorgung in der Peripherie liefern.

Abb. II.4. Die "toten Ecken" der Sauerstoffdiffusion im Kapillargebiet



$p_{kv}O_2$ = kapillar-venöser Sauerstoffpartialdruck

$p_{ka}O_2$ = kapillar-arterieller Sauerstoffpartialdruck

Untersuchungen ergaben, dass die Sauerstoffbelieferung der Mitochondrien im arbeitenden Skelettmuskel nicht mehr gesichert ist, wenn der endkapilläre PO_2 auf $< 3,2$ kPa absinkt (KITTLESON und KIENLE, 1998). Von dieser Grenze an beginnt verstärkt die anaerobe Glykolyse in den Zellen und nachfolgend steigen u.a. die Blut-Laktat-Werte an.

WIKLUND et al. (1992) untersuchten an 19 narkotisierten Ferkeln die Situation der Sauerstoffversorgung im Organismus nach einem induzierten Herz-Lungen-Stillstand. Es wurde eine Herz-Lungen-Wiederbelebung (CPR = cardiopulmonary resuscitation) mit unterschiedlichem Schwerpunkt auf Herz- und Lungenreanimation vorgenommen. Unter anderem wurden der pO_2 , pCO_2 und der pH-Wert in arteriellem und gemischtvenösem Blut gemessen. Die Ergebnisse der Studie demonstrierten, dass der Blutfluss und nicht die Ventilation der limitierende Faktor für einen effizienten CO_2 -Abtransport und O_2 -Antransport während einer Herz-Lungen-Wiederbelebung ist (WIKLUND et al., 1992).

1.3. Erythrozytäre Komponente der Sauerstoffversorgung

Unter der erythrozytären Komponente der Sauerstoffversorgung versteht man den O₂-Transport durch die Erythrozyten. Im Säugetierblut erfolgt der Sauerstofftransport zu ca. 97% chemisch gebunden an Hämoglobin und nur zu ca. 3% in physikalisch gelöster Form (siehe Kap.II.5). Der Kohlendioxidtransport wird unter II 2. besprochen.

Im folgenden wird auf (1.3.1) Hämoglobin, (1.3.2) Sauerstoffbindungskurve und (1.3.3) Erythropoetin eingegangen.

1.3.1. Hämoglobin

Das Hämoglobinmolekül (Molekülmasse 64.500 Dalton) adulter Tiere besteht aus 4 Polypeptidketten, jeweils zusammengesetzt aus einer α - und einer β - Kette. Die α - und β - Ketten sind die Träger der Farbstoffkomponente Häm. Das Häm ist ein Komplex aus Porphyrin und einem zentral angeordnete zweiwertigen Eisenmolekül. Jedes der vier Fe²⁺ eines Hämoglobins kann reversibel ein O₂-Molekül binden. Dabei ist die Affinität der 4 Häm-Gruppen für Sauerstoff anfänglich gleich. Nach Besetzung einer Bindungsstelle mit einem O₂-Molekül wird die Affinität der noch unbesetzten Bindungsstellen erhöht (allosterischer Effekt). Die unterschiedliche Affinität wird durch den S-förmigen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve widerspiegelt (siehe Abb.II.5.). Der Sauerstoff wird an das Häm ohne Veränderung der Wertigkeit des Eisenions reversibel angelagert (Oxygenation). Es entsteht das Oxyhämoglobin (O₂Hb). Ist das Hb nicht mit O₂ beladen, liegt deoxygeniertes oder reduziertes Hb (rHb) vor.

Bei vollständiger Sättigung kann jedes Gramm Hämoglobin ein Volumen von 1,39 ml O₂ binden (Hüfnersche Zahl). Mit Hilfe der Hüfnerschen Zahl kann man die maximale O₂-Bindungskapazität des Blutes berechnen.

Bemerkenswert ist, dass Pferde und Schweine zwar embryonales, aber kein fetales Hämoglobin ausbilden. Das fetale Hb anderer Säuger weist eine höhere Sauerstoffaffinität als das adulte Hb des Muttertieres auf. Auf diese Weise wird der Sauerstoffaustausch für den Fetus begünstigt. Der Pferde-Fetus gleicht die Sauerstoff-Affinitätsdifferenz aus, indem er im Gegensatz zum Muttertier kein intraerythrozytäres 2,3 DPG bildet (GROS, 2000).

GIARDINA et al. (1990) verglichen die Auswirkungen von 2,3 DPG auf die Sauerstoffaffinität von equinen und humanen Erythrozyten. Unter denselben experimentellen Bedingungen stellten sie einen ca. 60%-igen Unterschied der Affinitätswirkung von 2,3-DPG fest. Dies kann bedeuten, dass das 2,3 DPG bei Pferden einen geringeren Stellenwert in der Auswirkung auf die Sauerstoffbindungskurve einnimmt als beim Menschen.

In vivo wird die vollständige (=100%) Sättigung des Hb mit O₂ bei der Lungenpassage des Blutes wegen des Vorkommens eines physiologischen Shunts nicht erreicht. Zudem enthält Pferdeblut üblicherweise eine Menge von ~1% an Methämoglobin (MetHb). Für die Sauerstoffversorgung ist das Methämoglobin nicht nutzbar, da anstelle dem Fe²⁺ im Häm nach Oxidation das Fe³⁺ vorliegt und somit keine Sauerstoffanlagerung mehr möglich ist. Mit relativ geringer Kapazität reduziert das Enzym Methämoglobin-Reduktase das ständig entstehende MetHb wieder in funktionstüchtiges Hb. Bei angeborenen Enzymdefekten oder bei Vergiftungen (z.B. durch bestimmte Analgetika, Pilzgifte oder Nitrate aus Düngerrückständen im Trinkwasser) häuft sich so viel MetHb an, dass die O₂-Versorgung beeinträchtigt wird.

Ein weiterer kleiner Anteil von Hämoglobin ist auch unter physiologischen Bedingungen mit Kohlenmonoxid (COHb) besetzt und steht damit nicht für den O₂-Transport zur Verfügung. Beim Pferd ist mit ca. 1-2% COHb zu rechnen. Kohlenmonoxid hat eine ca. 300fach stärkere reversible Bindungsaffinität an das Hämoglobin im Vergleich zum Sauerstoff.

GONZALEZ-ALONSO et al. (2001) vermuten einen entschiedenen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffbeladung des Hämoglobin und der aktuellen Blutversorgung. Sie ließen sieben gesunde Männer 5-minütige, einbeinige Knie-Streckmuskel-Übungen unter verschiedenen Bedingungen durchführen. Die Übungen wurden unter (1) Normoxie (O₂Hba = 195 ml/l; paO₂ = 105 mmHg), (2) Hypoxie (O₂Hba = 163 ml/l; paO₂ = 47 mmHg), (3) CO-Begasung mit Normoxie (18% COaHb; O₂Hba = 159 ml/l; paO₂ = 119 mmHg) und (4) CO-Begasung mit Hyperoxie (19% COaHb; O₂Hba = 158 ml/l; paO₂ = 538 mmHg) durchgeführt. Bei den Übungen mit CO-Begasung (3, 4) und systemischer Hypoxie (2) resultierte ein signifikant höherer Blutfluss (29 - 44 %). Dieser erhöhte Blutfluss kam Zustande, ohne dass lokal im motorisch belasteten Bein erhöhte Werte für pH und Laktat oder Abweichungen des Säuren-Basen-Status nachweisbar waren (GONZALEZ-ALONSO et al., 2001). In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass der ansteigende Blutfluss mit dem reduzierten arteriellen O₂Hba assoziiert ist und nicht mit dem paO₂-Wert. GONZALEZ-ALONSO et al. (2001) vermuten aufgrund dieser Resultate, dass die O₂-Bindung an das Hämoglobin eine regulatorische Bedeutung für die Durchblutung der Skelettmuskulatur während motorischer Belastung beim Menschen besitzt.

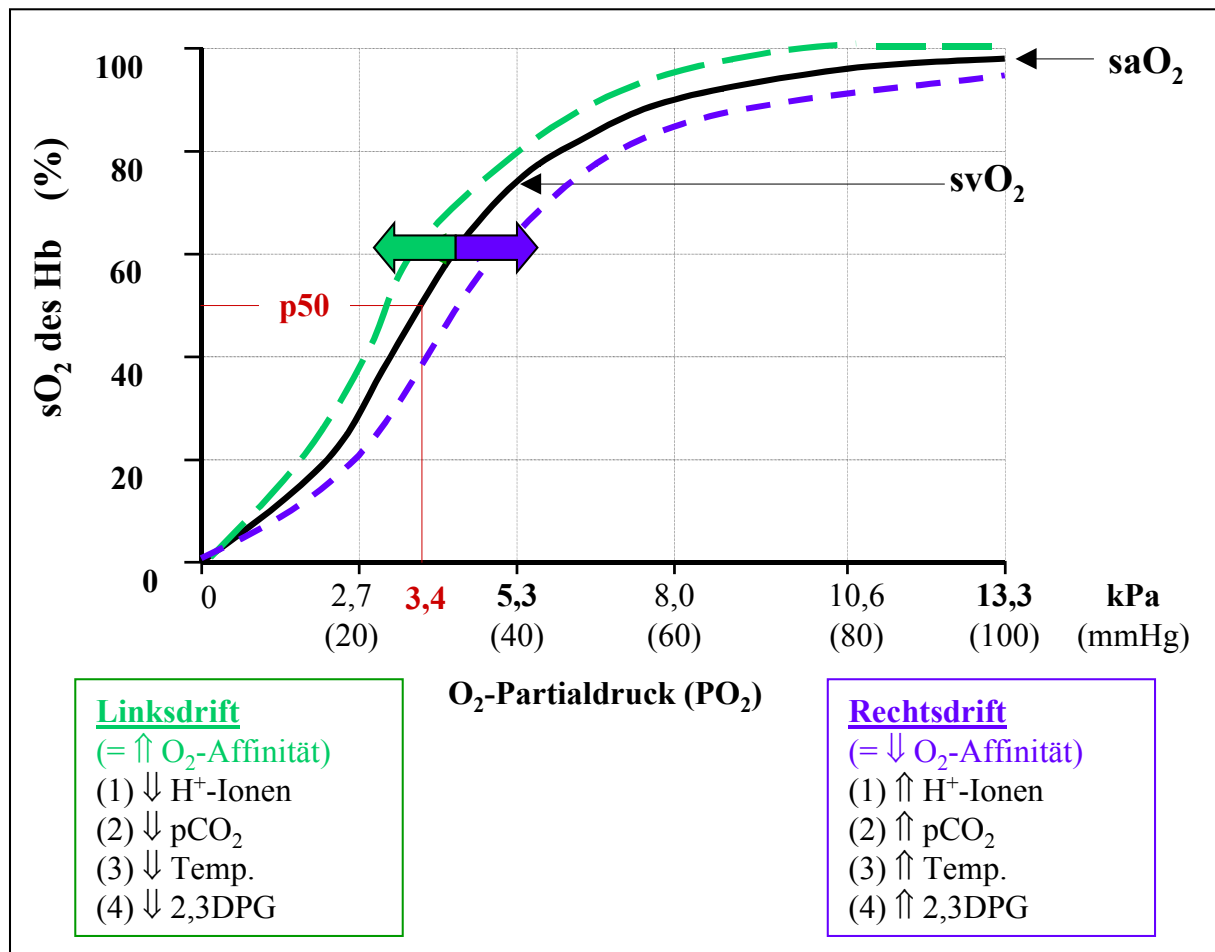
1.3.2. Sauerstoffbindungskurve

Für den O₂-Transport im Blut ist die Affinität zwischen Sauerstoff und Hämoglobin von entscheidender Bedeutung. Die O₂-Bindungskurve beschreibt die Beziehung zwischen dem vorherrschendem O₂-Partialdruck im Blut und der Sättigung des Hb mit Sauerstoff (s. Abb. II.5.).

Die Lage der O₂-Bindungskurve wird durch den O₂-Halbsättigungspunkt (p50) charakterisiert. Der p50 entspricht dem Sauerstoffpartialdruck, bei dem 50% des Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt sind (s. Abb. II.5.).

Ein erhöhter oder erniedrigter Hämoglobingehalt des Blutes verschiebt die Kurve nach oben bzw. nach unten, wodurch die O₂-Transportkapazität verändert wird, nicht aber die Affinität des Hämoglobin zu O₂.

Abb. II.5. Die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins



Der charakteristische S-förmige Verlauf der Kurve begünstigt die Aufnahme von Sauerstoff in der Lunge und ebenso die O₂-Abgabe in der Peripherie. Bei einem gesunden Tier wird in der Lunge ein alveolärer Sauerstoffpartialdruck von pA_{O₂} ~13 kPa erreicht. Dieser reicht aus, um unter physiologischen Bedingungen und im Zustand der Ruhe das vorhandene Hb zu ~97% mit Sauerstoff zu sättigen. Im venösen Teil des Körperkreislaufes (SvO₂) sind noch ~70% des Hb mit Sauerstoff gesättigt. Der Normalwert des arteriellen p50 beim Pferd in Ruhe liegt bei ~3,4 kPa. Die Sauerstoffbindungskurve verläuft im Bereich der hohen Sauerstoffpartialdrücke (12-13 kPa) flach, so dass sich eine anfängliche Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks nur wenig auf die Sauerstoffsättigung auswirkt. Im Gegensatz

dazu stellt sich der mittlere Kurvenverlauf steiler dar. In diesem (steilen) Teil der Kurve werden die O₂-Austauschvorgänge der Peripherie beschrieben. Schon eine geringe Absenkung des Sauerstoffpartialdruckes bewirkt dort eine vermehrte O₂-Abgabe an das Gewebe.

Eine Rechts- bzw. Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve verändert bei gleichbleibender Kapazität allein die Sauerstoff-Affinität des Hämoglobins.

Eine Linksverschiebung bedeutet, dass die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins zunimmt, bei gleichem Sauerstoff-Partialdruck kann mehr Sauerstoff gebunden werden.

Eine Rechtsverschiebung bewirkt gegenteilige Veränderungen. Die zusammengefassten Ursachen für Recht- und Linksdrift sind in Abb. II.5. aufgeführt.

Von Bedeutung ist die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zum Beispiel während motorischer Belastung im peripheren Gewebe. Unter motorischer Belastung kann es in der Körperperipherie zu einer Gewebezidose (\uparrow H⁺-Ionen) (GROS, 2000) kommen. Der nachfolgende Rechtsdrift der O₂-Bindungskurve bewirkt durch eine verminderte O₂-Affinität eine in diesem Zustand vorteilhafte erleichterte O₂-Abgabe an das Gewebe (JAIN, 1993; THEWS, 1997).

Für den pulmonalen O₂-Austausch ergeben sich bei Rechtsdrift der O₂-Bindungskurve „erschwerte“ Bedingungen. Die geringere O₂-Affinität des Hb muss durch vermehrte Atmung ausgeglichen werden. Die Abhängigkeit des Verlaufs der Sauerstoffbindungskurve vom pH-Wert und CO₂-Partialdruck wird als Bohr-Effekt bezeichnet.

PEREGO et al. (1996) untersuchten 27 Menschen mit angeborenen Herzfehlern unter motorischer Belastung. Sie stellten fest, dass unterschiedliche Ausprägungen der arteriellen und venösen (A. pulmonalis) p50-Werte unter Belastung auftraten. Die arteriellen pa50-Werte zeigten unter der motorischen Belastung insgesamt nur geringe Auslenkungen in beide Richtungen. Im venösen Blut verschoben sich die pv50-Werte unter der motorischen Belastung signifikant nach rechts (PEREGO et al., 1996), so dass eine erleichterte Sauerstoffabgabe in der Peripherie ermöglicht wurde.

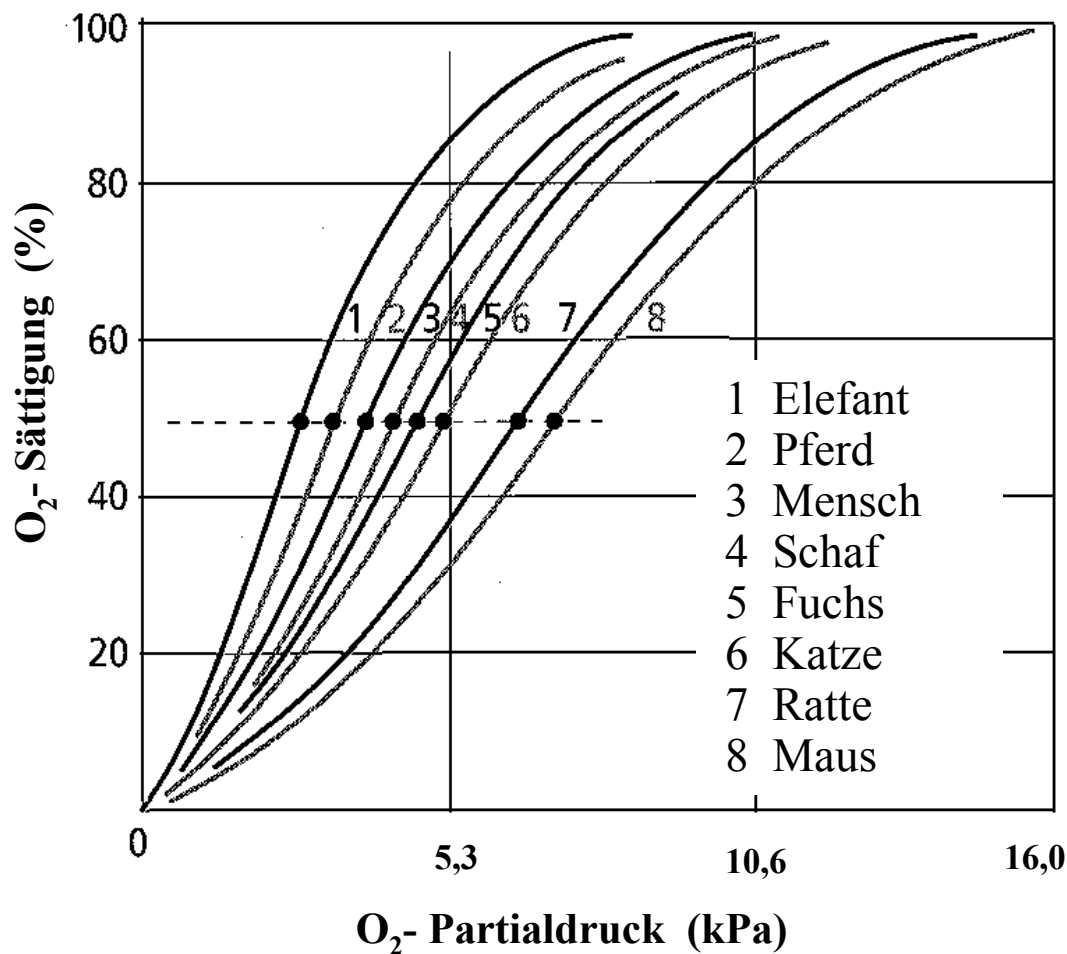
Bei pH-Wertschwankungen verhält sich das Hämoglobin von Pferden ähnlich dem des Menschen. Auf Temperaturschwankungen reagiert das Pferde-Hämoglobin jedoch schwächer als das humane Hämoglobin (JAIN, 1993).

Die Abhängigkeit der CO₂-Bindungskapazität des Erythrozyten vom Oxygenisierungsgrad des Hämoglobins wird als Haldane-Effekt bezeichnet (THEWS, 1997). Dieser Effekt beschreibt unter anderem, dass reduziertes Hb (rHb) eine höhere Affinität zu CO₂ besitzt. Der CO₂-Abtransport in der Peripherie wird durch den Haldane-Effekt erleichtert.

Das 2,3 DPG (Di-Phospho-Glycerat) befindet sich im Erythrozyten und stammt aus einem Nebenweg der Glykolyse. Es hat zu der Sauerstoffaffinität eine negative Korrelation. Die Erhöhung des 2,3 DPG führt zur Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, eine erleichterte Sauerstoffabgabe sowie eine erschwerte O_2 -Aufnahme liegen vor.

Vergleicht man die O_2 -Bindungskurven verschiedener Tierespezies (Abb. II.6.), so fällt ein sehr ähnlicher Verlauf mit lediglich seitlich im Koordinatenkreuz verschobenen Kurven auf.

Abb. II.6. Sauerstoffbindungskurven verschiedener Tierarten (nach GROS, 2000)



1.3.3. Erythropoetin

Das saure Glucoprotein-Hormon Erythropoetin (EPO) dient beim Pferd und anderen Säugetieren zur spezifischen Regulation der Erythropoese. Die mittlere Überlebenszeit eines Erythrozyten ist von der Größe der Säugetiere abhängig (mittlere Überlebenszeit eines Erythrozyten [Tage] = $68,9 \times \text{KM} [\text{kg}]^{0,132}$).

$$\begin{aligned}\text{Erythrozyten-Lebenszeit (d)} &= 68,9 \times 500 \text{ kg}^{0,132} \\ &= 156,5 \text{ Tage}\end{aligned}$$

Erythropoetin besteht aus 165 Aminosäuren und 4 Kohlenhydratketten. Es weist eine Molmasse von 34 kD auf. Es ist relativ hitzestabil und zählt zur Gruppe der Wachstumsfaktoren. In der Tertiärstruktur ähnelt das Erythropoetin dem Wachstumshormon trotz geringer Übereinstimmungen in der Aminosäuresequenz (KRANTZ, 1991).

Die fetale EPO-Produktion beim Säugetier erfolgt in der Leber. In der perinatalen Periode wechselt der Bildungsort des Erythropoetins von der Leber zu den Nieren. Das adulte Säugetier bildet Erythropoetin primär in den Kapillarendothelzellen und/oder in den Fibroblasten der Nierenrinde. Ein geringer Prozentsatz (15-20 %) wird weiterhin von der Leber (von Kupffer'sche Sternzellen, Hepatozyten und endothelialen Zellen) produziert (JAIN, 1993). An nephrektomierten Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Leber die potenzielle Fähigkeit zur EPO-Bildung im adulten Organismus beibehält. Nephrektomierte Hunde bilden jedoch eine Ausnahme, bei ihnen findet keine EPO-Produktion mehr statt (JAIN, 1986).

Adäquater Stimulus für die Freisetzung von Erythropoetin scheint ein verminderter O_2 -Partialdruck im renalen kortikalen Interstitium zu sein (SILBERNAGEL, 2001). In der Modellvorstellung wird ein " O_2 -Sensor" in den Nieren postuliert, der z.B. bei (1) einem Abfall des paO_2 , (2) einem verminderten Gasaustausch in der Lunge, (3) Abnahme der Hämoglobinkonzentration, (4) Veränderung der Hämoglobinstruktur (Hämoglobinopathien), (5) Kohlenmonoxidvergiftung und (6) einem Abfall der Nierendurchblutung reagiert. Die Stimulierung der Hormonbildung läuft über die Aktivierung der Adenylatcyclase und rezeptor-aktivierte G-Proteine an speziellen renalen Zellmembranen ab (GUNGA, 1996). Bei einer verstärkten EPO-Produktion des Menschen erhöht sich offenbar nicht die Syntheserate innerhalb der einzelnen Zellen, sondern es werden mehr Zellen zur Hormonbildung rekrutiert (SILBERNAGEL, 2001). Die EPO-Produktion ist über einen Feedback-Mechanismus geregelt. Die Erythropoetinproduktion und -sekretion können durch zahlreiche renale und extrarenale Faktoren, z.B. verschiedene Hormone (Schilddrüsenhormone, Testosteron, Wachstumsfaktoren, Katecholamine), beeinflusst werden (GUNGA, 1996).

SOUILLARD et al. (1996) verabreichten 4 Pferden subcutan eine einmalige Dosis von 30 IU/kg rHuEPO. Es waren keine signifikanten Veränderungen der hämatologischen Parameter nachweisbar. Bei einer dreimaligen subcutanen Applikation von 120 IU/kg rHuEPO im Abstand von 48h konnte ein Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobin und des Hämatokrit verzeichnet werden. Die Bestimmung des rHuEPO im Plasma erfolgte über eine Radioimmunoassay-Methode. Der rHuEPO-Nachweis (Doping-Probe) ist jedoch nur möglich, wenn die letzte rHuEPO-Injektion nicht länger als 72 h her ist (SOUILLARD, 1996).

WOODS et al. (1997) applizierten einem Pferd innerhalb von 12 Wochen 6 mal 4000 IU rHuEPO intramuskulär. Zu Beginn der Behandlung lag der Hämatokrit bei 0,47 l/l. Elf Tage nach der letzten Behandlung war der Hämatokrit auf 0,20 l/l gefallen. Das Pferd verstarb 24 Wochen später aufgrund einer schweren nichtregenerativen Anämie. Gleichzeitig fand man einen extrem hohen Epo-Gehalt im Plasma des Tieres. Höchstwahrscheinlich wurde die Anämie durch die körpereigene Produktion eines neutralisierenden Antikörpers (AK) gegen das verabreichte rHuEPO ausgelöst. Die gebildeten AK reagieren mit dem körpereigenen EPO und neutralisierten es. Der Organismus versucht, die gering vorhandene Hormonwirkung am Zielorgan (= Erythropoese im Knochenmark) durch steigende EPO-Bildung auszugleichen. Dieses Phänomen konnte ebenso an Mäusen, Kaninchen, Katzen und Hunden nachgewiesen werden (LAPPIN und MAXWELL, 1997).

Ein Ziel der Biotechnologie ist es, rekombinantes equines EPO herzustellen. Partielle DNA-Sequenzen des EPO-Genomes von Pferden, Katzen, Hunden, Schweinen und Schafen wurden bereits entschlüsselt und veröffentlicht (WEN et al., 1993). Es besteht eine 85%ige Identität des humanen Erythropoetin mit Katzen- und Hunde-Erythropoetin und eine 80-82%ige Identität mit Schweine-, Schaf-, Maus-, und Ratten- Erythropoetin. Die Aminosäure-Sequenzen des Pferde-EPO konnten bisher noch nicht vollständig aufgeklärt werden (WEN et al., 1993).

SASAKI et al. (2001) stellten bei Ratten eine zusätzliche Erythropoetin-Produktion in Gehirn, Uterus und in den Eierstöcken fest. Das im Gehirn produzierte EPO übernimmt eine neuroprotektive Rolle, während das uterine Erythropoetin wahrscheinlich in die Estrogen-abhängige Angiogenese involviert ist (SASAKI et al., 2001). Das endokrine EPO-System für die Erythropoese ist unabhängig von dem im Gehirn produziertem Hormon und kann unter physiologischen Bedingungen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden.

2. Kohlendioxid-Transport im Blut

Kohlendioxid, das in den Körperzellen als Endprodukt des Energiestoffwechsels entsteht, diffundiert in benachbarte Blutkapillaren. Im Blut wird Kohlendioxid überwiegend chemisch gebunden, ein geringer Teil liegt physikalisch gelöst vor.

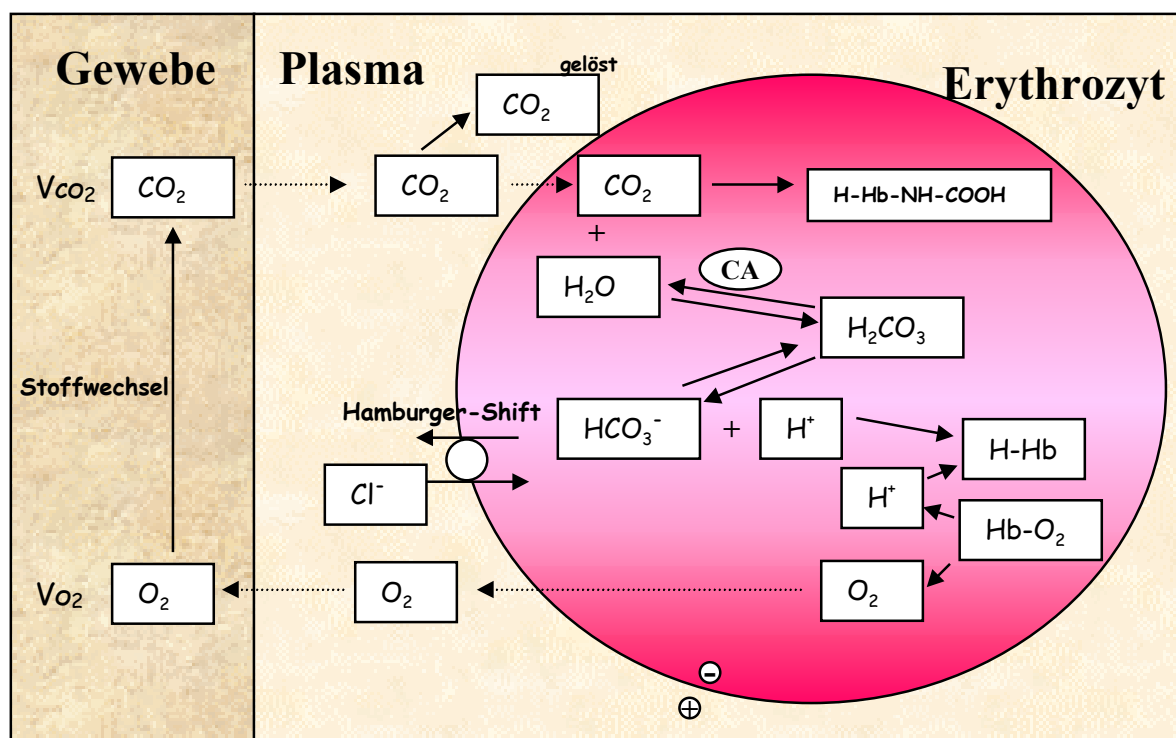
Kohlendioxid diffundiert in die Erythrozyten, wo eine Karbaminoverbindung mit dem Hämoglobin sowie über 2 Schritte Bikarbonat (HCO_3^-) entsteht (Abb. II.8.).

Mittels Anionen-Antiporter (Hamburger-Shift) verlassen etwa $\frac{3}{4}$ des Bikarbonats im Austausch gegen Chlorid-Ionen die Erythrozyten.

In den Erythrozyten entstehen bei der chemischen Bindung von Kohlendioxid die Wasserstoff-Ionen, die vom Hämoglobin abgepuffert werden.

Die in den Erythrozyten in hoher Konzentration enthaltene Carboanhydrase (CA) beschleunigt die Reaktion $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ etwa um den Faktor 1000.

Abb. II.8. Gasaustausch im Gewebe nach (DEETJEN, 1994)



Nach Abgabe des O_2 in der Körperperipherie steigt der Gehalt an rHb im venösen Blut an. Reduziertes Hämoglobin (rHb) hat eine höhere Affinität zu H^+ -Ionen als oxygeniertes Hb (O_2Hb). Biologisch vorteilhaft ist somit die Pufferkapazität im venösen Blut größer als im arteriellen Teil des Kreislaufes.

Betrachtet man den CO₂-Gehalt im arteriellen Blut, so kann für ein Pferd folgende Berechnungen aufgestellt werden:

$$\begin{aligned}
 \text{CaCO}_2 &= \text{Carbamino-CO}_2 + \text{CO}_2 \text{ in HCO}_3^- + (5,4 \text{ ml} \times \text{paCO}_2) \\
 \text{Bsp. Pferd (ca. 500kg KM)} & \\
 &= (145 \text{ g/l}) \times 0,14 + 440 \text{ ml/l} + (5,4 \text{ ml} \times 5,5 \text{ kPa}) \\
 490 \text{ ml/l} &= \text{Hb-gebunden: 20ml} + 440 \text{ ml/l} + \text{physikalisch gelöst: 30ml} \\
 100 \% &= 4 \% + 90 \% + 6 \%
 \end{aligned}$$

Es wird deutlich, dass der größte Teil des CO₂ in Form von Bicarbonat im Plasma und im Erythrozytenzytosol transportiert wird.

Die Konzentration des physikalisch gelösten Bicarbonat ist linear vom Kohlendioxidpartialdruck abhängig. Für chemisch gebundenes Bicarbonat ergibt sich eine gekrümmte Bindungskurve, da die Pufferkapazität des Blutes und die Karbaminoverbindungen des Hämoglobins begrenzt sind.

3. Regulation der Atmung

Die Atmung wird zentral über das „Atemzentrum“ in der Medulla oblongata reguliert. Dort liegen räumlich getrennt inspiratorische und expiratorische Nervenzellen, die nacheinander aktiv sind. So kommt es zur regelmäßigen, abwechselnden In- und Expiration. Die genauen Funktionen dieser Nervenzellen, die zum Atemrhythmus führen, sind noch nicht vollständig bekannt. Als wichtige Ebene der Atemregulation ist der (1) basale Grundrhythmus (unbedingter Reflex) zu nennen. Der Grundrhythmus wird durch (2) Chemorezeptoren und (3) willkürliche Veränderungen (ZNS-vermittelt) moduliert sowie (4) durch Reflexe beeinflusst.

Chemorezeptoren in Aorta und Arteria carotis, d.h. im arteriellen Blut registrieren die Parameter des aktuellen oxidativen Stoffwechsels ($p\text{aCO}_2$, pH_a , $p\text{aO}_2$). Die Chemorezeptoren reagieren auf Veränderungen dieser Parameter mit unterschiedlich starker Anregung der alveolären Ventilation ($p\text{aCO}_2 \uparrow > \text{pH}_a \downarrow > p\text{aO}_2 \downarrow$). Auch in der Medulla oblongata befinden sich Chemorezeptoren, die auf den Kohlendioxid-Partialdruck und den pH-Wert im Liquor cerebrospinalis reagieren. Die Atemtätigkeit wird bei hohem Kohlendioxid-Partialdruck und niedrigem pH-Wert beschleunigt. Beachtenswert ist, dass bei chronisch erhöhtem Kohlendioxid-Partialdruck der Atemantrieb zunehmend über den bei Hyperkapnie gleichzeitig vorhandenen erniedrigten Sauerstoff-Partialdruck aufrechterhalten wird. Der Organismus hat sich an den erhöhten Kohlendioxid-Wert adaptiert, ein niedriger Sauerstoffpartialdruck wird die stärkste Atemstimulation. Wird dem Patienten in dieser Situation Sauerstoff zugeführt ($p\text{O}_2 \uparrow$), so fällt plötzlich dieser Teil des Atemantriebs weg und das Tier kann durch einen Atemstillstand bedroht sein.

Zusätzlich besteht die oben genannte willkürliche, d.h. über das ZNS vermittelte Modulation der Atmungsvorgänge. Der zentralnervös vermittelte Einfluss ist Ursache dafür, dass bei klinischen Untersuchungen häufig zu hohe Atemfrequenzen bei den Probanden ermittelt werden. Die Tätigkeit des Atemzentrums wird, wie oben erwähnt, auch durch respiratorische Reflexe moduliert. Der Lungendehnungsreflex (Hering-Breuer-Reflex) verhindert über Lungendehnungsrezeptoren im Bronchialbaum eine Lungenüberdehnung. Bei Ausschaltung der Afferenzen dieser Dehnungsrezeptoren nimmt entsprechend die Atemtiefe zu, verbunden mit einer Abnahme der Atemfrequenz. Unter die Schutzreflexe fallen der Nies- und Hustenreflex. Der Deflationsreflex (Head-Reflex) kann durch eine starke Abnahme des Lungenvolumens (Deflation) und durch chemische Reize ausgelöst werden. Er wird durch schnell adaptierende bronchial lokalisierte Irritant-Rezeptoren aktiviert und löst eine verstärkte Inspiration aus,

während gleichzeitig die Expiration gehemmt wird (GROS, 2000). Der sogenannte J-Reflex ist für respiratorisch erkrankte Tiere von besonderem Interesse.

Während eines Lungenödems ist der hydrostatische Druck in den pulmonalen Gefäßen häufig erhöht. Im Lungeninterstitium befinden sich neben den Alveolarkapillaren (juxtakapillär) freie Nervenendigungen der C-Fasern. Diese werden durch den erhöhten Druck aktiviert und bewirken eine Depression der Atemtätigkeit (GROS, 2000).

Bei motorischer Arbeit steigt der O_2 -Bedarf und der Organismus reagiert mit unterschiedlichen Mechanismen darauf. Bleibt die motorische Belastung deutlich unter der Dauerleistungsgrenze, so verändern sich bei gesunden Haustieren und beim Menschen die arteriellen Blutgasparameter (pO_2 , pCO_2) kaum. Erst bei Arbeitsbelastungen nahe der Dauerleistungsgrenze kommt es zum Absinken des $paCO_2$ („Arbeitshyperventilation“) und während der Arbeit auch zu einem leichten Abfall des paO_2 -Wertes (mangelhafte Arterialisierung des Blutes in der Lunge bei verminderter Kontaktzeit) (GROS, 2000). Diese Zusammenhänge wurden in ähnlicher Weise bei Menschen, Ponys und Pferden beobachtet.

Durch Aktivierung des sensomotorischen Systems werden bei Arbeitsbeginn das Atem- und das Kreislaufzentrum mit innerviert. Dadurch erklärt sich eine sofortige Erhöhung von Ventilation und Herzzeitvolumen bei Arbeitsbeginn als Folge nervaler Impulsation.

Rückmeldungen aus der arbeitenden Muskulatur sorgen für die Feineinstellung von Ventilation und Kreislauf auf die tatsächlich geleistete Arbeit (Reafferenzprinzip). Als zuständige Sensoren im Muskelgewebe werden Chemorezeptoren und/oder Mechanorezeptoren diskutiert (GROS, 2000).

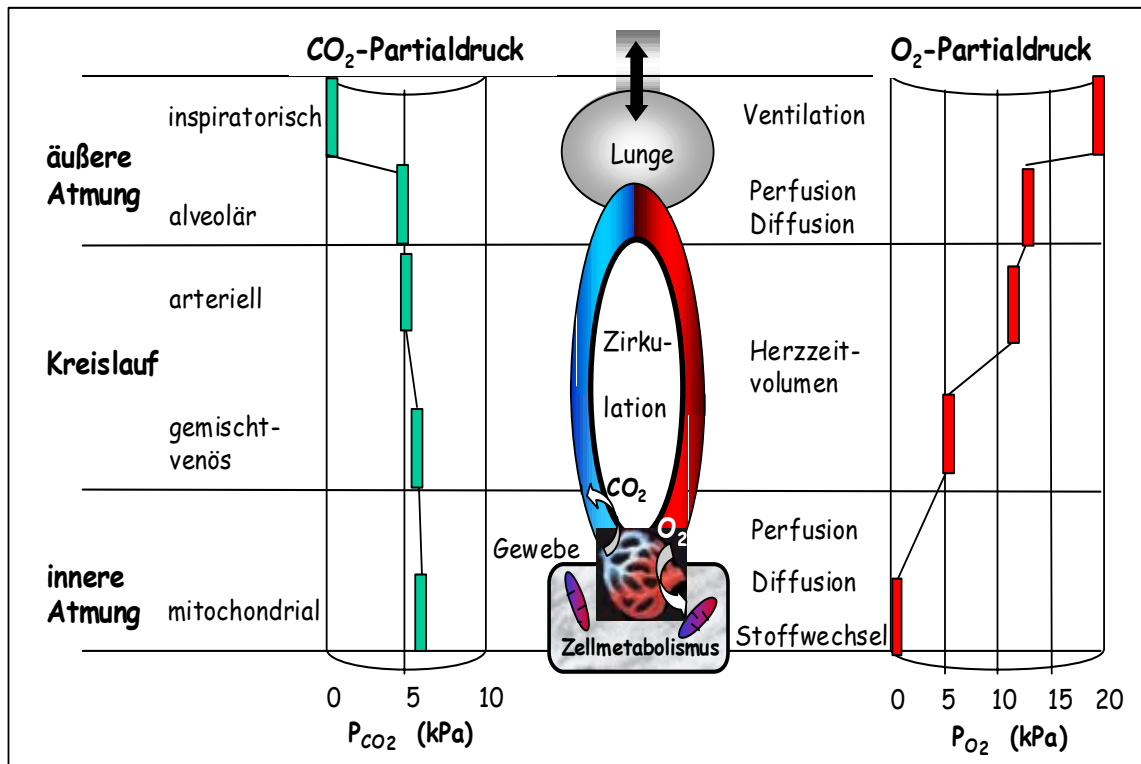
4. Sauerstoffbedarf

Als Sauerstoffbedarf gilt für Säugetiere bzw. Menschen im Ruhezustand etwa 11 ml O₂ je kg^{0,75} (=metabolische Körpermasse) je min (MARSHALL, 1995 ; FINCH und LENFANT, 1972).

Für ein Pferd mit einer Körpermasse von 550 kg (= 114 kg^{0,75}) bedeutet das in Ruhe einen Sauerstoffbedarf von 1254 ml O₂/min (114 kg^{0,75} × 11 ml O₂ pro min).

Der atmosphärische Sauerstoff mit einem Partialdruck von P_{at}O₂ = 20,3 kPa (153 mmHg) verringert sich im Körper bis zu den Zellen und ihren Mitochondrien kaskadenartig. Der CO₂-Partialdruck steigt stufenartig von den Mitochondrien ausgehend bis hin zur Lunge an (s. Abb. II.9.) (KITTLESON und KIENLE, 1998; ROBINSON, 1997 b; ZANDER et al., 1994).

Abb. II.9. Die O₂-und CO₂-Partialdruckkaskaden



Der O₂-Antransport (Belieferung) im Gewebe kann folgendermaßen berechnet werden :

$$\frac{\text{Hb} \times \text{Hüfner-Zahl} \times \text{O}_2 \text{ Sättigung}}{100 \%}$$

Bsp.:
in Zahlen

$$\frac{150 \text{ g/l} \times 1,39 \times 97 \%}{100 \%}$$

Die Hüfner-Zahl wird hier mit 1,39 angegeben (s. III 1.2.1). Durch die in den letzten Jahren auf den Markt gebrachten Labor-Analyser zur Bestimmung hämoximetrischer Parameter werden die einzelnen Dyshämoglobine (MetHb, COHb) als Befunde mit angegeben und können dann entsprechend abgezogen werden.

Das arterielle Blut transportiert bei einem angenommenem Hb-Gehalt von 150 g/l und einer Sauerstoffsättigung von 97 % etwa 198 ml O₂/l Blut. Das Herzminutenvolumen eines Pferdes kann in Ruhe mit 25,5 l veranschlagt werden (Herzschlagvolumen: 850 ml, Herzfrequenz: 30 Schläge/min) (KOLB, 1989). Ein gesundes Pferd (550kg KM) in Ruhe erhält demnach über sein arterielles Blut ein Sauerstoffangebot von ca. 5050 ml O₂ /min (25,5 l Blut/min × 198 ml O₂/l).

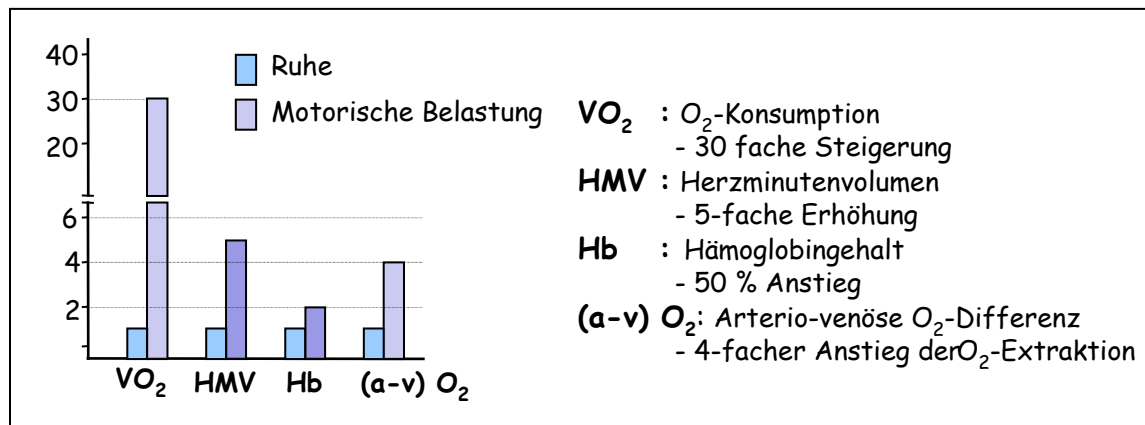
Beispiel.: gesundes Pferd im Zustand der Ruhe

HB-Gehalt	O ₂ -Sättigung	Herzzeitvolumen	O ₂ -Angebot im art. Blut
150 g/l	97 %	25,5 l/min	5050 ml/min

Der Sauerstoffantransport für den gesamten Organismus sollte mindestens so abgedeckt sein, dass entlang der gesamten Kapillare und besonders auch am endvenösen Gebiet der Austauschgefäße noch eine O₂-Partialdruckdifferenz in die Zellen existiert (vgl. mit Abb. II.4.).

Mitochondrien brauchen zur aeroben Energiegewinnung einen pO₂ von 0,0026 - 0,0036 kPa. Dafür muss der kapilläre pO₂ mindestens 2,7 kPa erreichen, um einen adäquaten Druck für die Sauerstoffdiffusion in die Mitochondrien zu gewährleisten (CLAPHAM, 1991).

Von den antransportierten 5050 ml O₂ /min werden in Ruhe nur die oben genannten 1254 ml O₂/min verbraucht. Die nicht genutzten 3796 ml O₂ werden je min wieder zu Herz und Lunge zurück transportiert. Die Zahlenangaben verdeutlichen die bekannte Situation, wonach der Organismus im Ruhezustand nur etwa 1/3 – 1/4 des angebotenen Sauerstoffs tatsächlich konsumiert (ca. 3-faches Luxusangebot an O₂ bei einem gesunden Pferd). Unter motorischer Belastung kann der Sauerstoffverbrauch im Gewebe um das 30-35 fache ansteigen. Die Bereitstellung des erhöhten O₂-Bedarfes wird bei Belastung durch Steigerung der in Abb. II.10. aufgeführten Parameter vollzogen.

Abb. II.10. Steigerung des Sauerstoffbedarfes modifiziert nach (ROBINSON, 1997a)

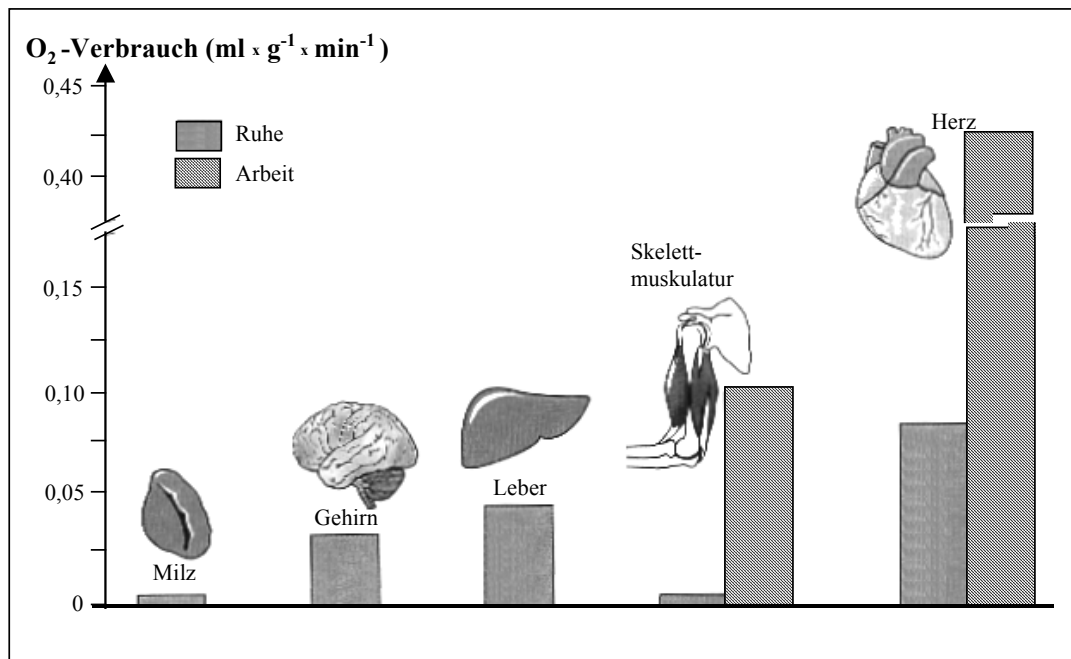
Sinkt die O_2 -Anlieferung in der Körperperipherie unter den aktuellen O_2 -Verbrauch (oder steigt der Verbrauch über die Anlieferung), so entsteht eine Hypoxie mit anaerobem Stoffwechsel (PO_2 -intrazellulär: $<0,7$ kPa [<5 mmHg]) (MARSHALL, 1995; KITTLESON und KIENLE, 1998; CLAPHAM, 1991).

Bei spezieller Betrachtung der Sauerstoffversorgung einzelner Organe fällt ein erheblicher Unterschied in der O_2 -Konsumtion während des Ruhezustandes im Vergleich zur O_2 -Konsumtion unter motorischen Belastung auf (s. Abb. II.11.).

Die ruhende Skelettmuskulatur zeigt mit $\sim 0,008$ ml/g/min den niedrigsten, das Herz mit $\sim 0,08$ ml/g/min den höchsten O_2 -Verbrauch (DEETJEN, 1994). Unter körperlicher Belastung kann der O_2 -Verbrauch der Skelettmuskulatur um das 27-fache ansteigen. Während sich der O_2 -Verbrauch der Herzmuskulatur um das 5-fache steigern kann (s. auch Abb. II.10.). Der O_2 -Verbrauch des Gehirnes verändert sich unter motorischer Belastung nur gering.

Beachtenswert ist die Erkenntnis, dass bei verschiedenen Spezies, die unter wechselnden Umgebungsbedingungen leben, der Sauerstoffverbrauch mit dem Sauerstoffpartialdruck der Umgebung absinkt. Ein ähnliches Phänomen lässt sich an einzelnen Organen nachweisen. Sie können ihren Sauerstoffverbrauch um bis zu 50 % reduzieren, ohne dass Zeichen einer zellulären Anoxie nachweisbar sind. Dies geht mit einer Zunahme der NADH-Fluoreszenz und einer Reduktion der Zytochromoxidase einher

Abb. II.11. Sauerstoffverbrauch verschiedener Organe in Ruhe und zum Teil nach motorischer Belastung (Bsp. Mensch)



modifiziert nach DEETJEN (1994)

Hypoxie

Unter der Hypoxie wird per definitionem eine „Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes im Gesamtorganismus oder in bestimmten Regionen“ (Psyrembel, 1998) verstanden. Ein erniedrigter O₂-Gehalt im arteriellen Blut wird Hypoxämie genannt. Sinkt der Sauerstoffgehalt im Gewebe unter die Nachweisgrenze, liegt Anoxie vor. Die systemische oder lokale Hypoxie kann ätiologisch in (1) hypoxämische, (2) anämische, (3) ischämische und (4) zytotoxische Hypoxie unterteilt werden.

Hypoxämische Hypoxie: Unter hypoxämischer Hypoxie versteht man einen Sauerstoffmangel des Gewebes infolge Hypoxämie. Für die Entstehung einer Hypoxämie ($\downarrow p_{aO_2}$) im tierischen Organismus gibt es 6 verschiedene Ursachen

- (1) Verringerung des alveolären O₂-Partialdruckes ($p_{AO_2} \downarrow$)
- (2) Hypoventilation
- (3) Diffusionsstörungen
- (4) Ventilation (V)- Perfusions (P)- Störungen
- (5) Verstärkter Rechts-Links-Shunt
- (6) Verringerung des gemischt-venösen O₂-Partialdruckes ($p_{gvO_2} \downarrow$)

Diagnostisch ist die Bestimmung einer Hypoxämie über den arteriellen O_2 -Partialdruck relativ leicht möglich. Eine Differenzierung verschiedener Hypoxämie-Ursachen, wie unter (2), (3) und (4) aufgezählt, kann mittels motorischer Belastung des Probanden und/oder der Zufuhr von O_2 angereicherter Luft vorgenommen werden (siehe Tab. II.1.).

Anämische Hypoxie: Eine anämische Hypoxie entsteht durch die Verminderung des Hämoglobingehaltes (Anämie) oder durch eine Beeinträchtigung des Sauerstoffbindungsvermögens des Hämoglobins. Beides führt zu einer Herabsetzung der O_2 -Transportkapazität im Blut. Wichtige Dyshämoglobine (COHb, MetHb) können mittels Hämoximetrie erfasst werden.

Ischämische Hypoxie: Die ischämische Hypoxie wird auch als zirkulatorische Hypoxie oder Stagnationshypoxie bezeichnet. Bei ihr ist die Gewebepfusion durch unterschiedliche Ursachen gestört, z.B. durch Blutgefäßverschlüsse oder Herzinsuffizienz. Die ischämische Hypoxie hat für das Gewebe am schnellsten dramatische Folgen, weil die Gefahr einer Gewebnekrose besteht. Die Kompensationsmöglichkeiten durch respiratorische und erythropoetische Komponenten der O_2 -Versorgung des Gewebes sind begrenzt, wenn die Erythrozyten nicht mehr ausreichend zum Zielorgan transportiert werden.

Zytotoxische Hypoxie: Unter einer zytotoxischen Hypoxie versteht man eine Blockierung der intrazellulären Atmungsketten durch Gifte (z.B. Cyanid, Pentachlorphenol). Diese Art von Hypoxie kommt somit nur bei Intoxikationen vor und tritt in der Tiermedizin selten auf.

Im direkten Vergleich zwischen experimentell induzierten anämischer und hypoxämischer Hypoxie an Ferkeln (8-12 Tage alt) stellten van der HOEVEN et al. (1999) fest, dass eine anämische Hypoxie schneller lebensbedrohliche Ausmaße für den Organismus (gemessen an zusätzlichen Parametern) annahm als der hypoxämisch bedingte O_2 -Mangel. Die Autoren gelangten u.a. zu der Schlussfolgerung, dass bei einer anämischen Hypoxie zusätzlich die Sauerstoffabgabe an das Gewebe beeinträchtigt sein dürfte (van der HOEVEN et al., 1997, 1999).

5. Blutgasanalyse und Hämoximetrie

Im Säugetierblut erfolgt der Sauerstofftransport bekanntlich zu ca. 97% chemisch gebunden an Hämoglobin und nur zu ca. 3% in physikalisch gelöster Form. Dennoch ist die physikalisch gelöste Form von Bedeutung, weil die Diffusion der Atemgase nur in dieser Phase möglich ist. Die Konzentration des physikalisch gelösten Gases steht in engem Zusammenhang mit dem vorherrschenden Gaspartialdruck (Henry-Daltonsches Gesetz):

$$c_{\text{Gas}} = \alpha_{\text{Gas}} \times p_{\text{Gas}}$$

α = Löslichkeitskoeffizient des Gases in Blut
 bzw. in wässriger Lösung
 α_{O_2} bei 37°C = 0,028 ml O₂/ml Blut/atm
 c_{Gas} = Konzentration des Gases
 p_{Gas} = Partialdruck des gelösten Gases

Die Konzentration der gelösten Gase ist entscheidend für

1. die Diffusion der Gase über die alveolo-kapilläre Barriere
2. die Diffusion der Gase vom Kapillarblut bis zu den Mitochondrien
3. die Konzentration, die die chemisch gebundene Form im Blut erreicht

(GROS, 2000)

Die oben genannten Begebenheiten bilden die Grundlage für die diagnostische Bedeutung der im Blut bestimmten Gaspartialdrücke. Die physikalisch gelöste und die chemisch gebundene Form des Sauerstofftransportes stehen im Gleichgewicht. Der Sauerstoffpartialdruck bietet somit eine ausreichend sichere Aussage über die Sauerstoffkonzentration, obwohl durch die Partialdrücke (p_{O_2} , p_{CO_2}) nur die physikalisch gelösten Gasmoleküle bestimmt werden. Als Formelangabe kann man den arteriellen Sauerstoffgehalt für ein Pferd folgendermaßen ausdrücken:

$$ca_{\text{O}_2} = ([\text{Hb}] \times sa_{\text{O}_2}/100 \times 1,39) + (0,23 \text{ ml} \times pa_{\text{O}_2})$$

Beispiel Pferd:

$$\begin{aligned}
 &= ([150\text{g/l}] \times 0,97 \times 1,39) + (0,23 \times 13,5 \text{ kPa}) \\
 \mathbf{205 \text{ ml/l}} &= \text{chemisch gebunden: } \mathbf{202 \text{ ml}} \quad + \quad \text{physikalisch gelöst: } \mathbf{3 \text{ ml}} \\
 100\% &= 98,5 \% \quad + \quad 1,5 \%
 \end{aligned}$$

Die Blutgasanalyse ermöglicht über die Werte (1) der Sauerstoffsättigung (s_{O_2} in %), (2) des oxygenierten Hb (O_2Hb) und (3) des reduzierten Hb (rHb) Aussagen über den chemisch gebundenen Sauerstoff.

Der t_{O_2} -Wert informiert über den chemisch gebundenen und den physikalisch gelösten Sauerstoff in einer Blutprobe.

5.1. Verhalten der Sauerstoffpartialdrücke (paO_2 , pvO_2)

5.1.1. Verhalten arterieller O_2 -Partialdrücke auf motorische Belastung

RASCHE et al. (1997) betonen für den Menschen, dass die Belastungs-Blutgasanalyse zur Erkennung von Gasaustauschstörungen bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) sowie zur Verlaufskontrolle interstitieller Lungenerkrankungen geeignet ist. Allerdings sind die Veränderungen der Blutgasparameter nach Belastung bei chronisch obstruktiven respiratorischen Funktionsstörungen nicht in jedem Fall sicher voraussagbar. Sie bieten daher nur einen Baustein der Diagnostik (RASCHE et al., 1997). Ein Abfall des paO_2 nach Belastung wird für ein fortgeschrittenes Lungenemphysem als typisch angesehen. Ein fehlender Abfall des paO_2 unter Belastung schließt jedoch ein Lungenemphysem beim Menschen nicht sicher aus. Bei einigen respiratorischen Erkrankungen stieg der paO_2 nach Belastung sogar an. Die Ursache dafür wird in einer Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse gesehen (RASCHE et al., 1997b).

Es ist zu vermuten, dass unter motorischer Belastung Teilfunktionen (Ventilation, Perfusion, Diffusion, Distribution) optimiert werden. Liegt bei einem Tier oder Menschen eine respiratorische Erkrankung vor, so ist häufig nicht bekannt, welche der Teilfunktion mit welcher Intensität gestört ist bzw. sind. Es ist also nicht sicher vorherzusehen, ob es zu einer Verbesserung oder Verschlechterung der paO_2 -Werte unter der Belastung kommen wird. Die unterschiedlichen Reaktionen der Gaspartialdrücke werden somit als Ausdruck von variierenden Verteilungsstörungen während eines Belastungsversuches gewertet (ULMER et al., 1991; WASSERMANN et al., 1994; SCHÖTT, 1997).

Der Verlauf arterieller Blutgase nach motorischer Belastung wurde bei lungengesunden und lungenkranken Pferde mehrfach untersucht. Für die Untersuchungen wurden unterschiedliche Belastungsmodelle genutzt, z.B. Bewegung an der Longe (WEIDELI, 1981; LORENZ, 1986), Belastung unter dem Reiter (BAYLY 1983) oder Bewegung auf dem Laufband (THORNTON et al., 1983).

BAYLY (1983) legte zur Probengewinnung einen Dauerkatheter in die A. carotis, so dass die Proben unter Belastung bzw. sofort nach dem Anhalten entnommen werden konnten. Nach 0,8 bzw. 1,6 km maximaler Belastung zeigten alle von ihm getesteten Pferde einen paO_2 -Abfall. Kritisch ist anzumerken, dass Katheterproben nicht zwingend mit "frisch entnomme-

nen" Proben aus einem Gefäß gleichzusetzen sind. Der erniedrigte paO_2 bei den belasteten Pferden stieg sehr schnell wieder an und erreichte nach 5 min einen Wert, der höher als der Ausgangswert lag.

THORNTON et al. (1983) beschrieben bei lungengesunden Pferden während der Belastung einen erniedrigten paO_2 , der sofort nach der Belastung stark anstieg. Als Ursache werden Veränderungen der Ventilation und/oder Perfusion angesehen.

LITTLEJOHN und BOWLES (1981a) fanden bei respiratorisch erkrankten Pferden im Vergleich zu lungengesunden Tieren nach Belastung einen erniedrigten paO_2 und einen höheren $paCO_2$.

WEIDELI (1981) nahm 15 und 30 min nach Longen-Belastung arterielles Blut bei an COPD erkrankten Pferden. Die bestimmten paO_2 -Werte waren erniedrigt .

DEEGEN (1984) gibt die in Tab. II.2. aufgelisteten Reaktionen der pO_2 -Werte auf motorische Belastung an. Er geht von einem paO_2 -Referenzwert von 12,6-14,0 kPa für das gesunde Pferd aus. Es wird darauf hingewiesen, dass bei leichten Bronchialobstruktionen die anfänglich erniedrigten paO_2 -Werte infolge Ventilationsverbesserung ansteigen können.

Tab. II.2. Reaktionen des paO_2 auf motorische Belastung bei gesunden und respiratorisch erkrankten Pferden (DEEGEN, 1984)

<i>Respiratorische Partialinsuffizienz bei Belastung</i>		
vor Belastung $paO_2 =$	nach Belastung $paO_2 =$	o.b.B.
vor Belastung $paO_2 \downarrow$	nach Belastung $paO_2 \uparrow$	Leichte Bronchialobstruktion
vor Belastung $paO_2 \downarrow$	nach Belastung $paO_2 \downarrow$	fixierte Störung
vor Belastung $paO_2 =$	nach Belastung $paO_2 \downarrow$	latente Störung

Erklärung: = keine Veränderung, \downarrow Abfall, \uparrow Anstieg

Bei einem Versuch von LORENZ et al. (1986) fallen die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke nach 15 min Trabbelastung (Longe) bei den geringgradig respiratorisch erkrankten Pferden von $13,6 \pm 0,68$ kPa ($102,5 \pm 5,1$ mmHg) auf $11,0 \pm 1,57$ kPa ($82,9 \pm 11,8$ mmHg) ab. Bei den Pferden mit hochgradiger COPD fielen die Werte von $10,6 \pm 1,40$ ($79,5 \pm 10,5$ mmHg) auf $9,8 \pm 1,34$ kPa ($73,8 \pm 10,1$ mmHg) (LORENZ et al., 1987). Die als lungengesund deklarierten Pferde zeigten durchschnittlich ebenfalls einen unkommentierten Abfall des paO_2 von $13,8 \pm 1,28$ kPa ($103,5 \pm 9,6$ mmHg) auf $12,4 \pm 1,37$ kPa ($93,3 \pm 10,3$ mmHg).

Ein signifikanter Unterschied im Ruhewert des paO_2 zwischen gesunden jungen (3-8 Jahre) $13,5 \pm 0,2$ kPa ($101,7 \pm 1,6$ mmHg) und gesunden alten (>20 Jahre) $12,0 \pm 0,3$ kPa ($90,2 \pm 2,2$ mmHg) Pferden wird von AGUILERA-TAJERO et al. (1998) beschrieben.

5.1.2. Verhalten venöser Sauerstoffpartialdrücke

Als Entnahmeorte für venöse Blutproben stehen theoretisch alle Gefäße, die venöses Blut enthalten, zur Auswahl. Je nach Fragestellung könnte man den venösen Rückfluss einzelner Organe labordiagnostisch auswerten. Ist eine Beurteilung der O_2 -Versorgung des gesamten Organismus vorgesehen, so muss die Probe aus einem Gefäß entnommen werden, dass die venösen Blutrückflüsse der Körperperipherie mischt. Nur bei stark verminderter Sauerstoffversorgungslage des gesamten Organismus müsste ein Abfall der venösen Sauerstoffparameter zunehmend in allen Venen bemerkbar sein.

Die Aussagekraft venöser und gemischtvenöser Blutproben sowie Proben aus der A. pulmonalis werden in puncto Beurteilung der O_2 -Versorgung und der Hämodynamik kontrovers diskutiert. Einige humanmedizinische Literaturquellen sprechen sich dafür aus, dass nur das pulmo-arteriell entnommene Blut als gemischtvenös zu bezeichnen ist (BRANDT, 1988), (SIGGARD-ANDERSEN et al., 1990). Das pulmo-arteriell entnommene Blut spiegelt, durch die ausreichende Durchmischung des venösen Blutes aller Organsysteme im rechten Ventrikel, den repräsentativsten Wert für den Gesamtorganismus wider. Es wird erwähnt, dass Proben aus der V. cava inferior, der V. cava superior oder des rechten Vorhofes zwar praktikabler zu entnehmen sind, ihre Aussagekraft aber als umstritten angesehen werden sollte. Die zentralvenöse Blutprobe (rechter Vorhof) wird für klinische Zwecke als hinreichend genau angesehen (BRANDT, 1988).

EDWARDS und MAYALL (1998) beschreiben ebenfalls, dass das Blut aus der A. pulmonalis am aussagekräftigsten ist, da bei Ihren gleichzeitig durchgeführten Studien an Menschen folgende Unterschiede zu verzeichnen waren :

sO_2 der V. cava superior	$74,2 \pm 12,5$ %
sO_2 des re. Vorhofes	$70,6 \pm 13,0$ %
sO_2 der A. pulmonalis	$71,3 \pm 12,7$ %

Weiterhin wurde darauf hingewiesen, dass bei Ihren Messungen von gesunden Menschen der sO_2 in der V. cava inferior höher lag als der sO_2 in der V. cava superior. Bei Patienten mit kardiogenem Schock wiederum ist der sO_2 in der V. cava inferior niedriger als der sO_2 in der V. cava superior (EDWARDS und MAYALL, 1998).

Der gemischt-venöse Sauerstoffstatus im Organismus wird im wesentlichen von drei Faktoren beeinflusst – (1) vom Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut (caO_2),
 (2) von dem Betrag des antransportierten Blutes (HMV) und
 (3) vom Sauerstoffverbrauch in der Peripherie (VO_2).

$$cvO_2 = caO_2 - \frac{VO_2}{HMV}$$

Erklärung:

cvO_2 = Konzentration des O_2 im venösen Blut, caO_2 = Konzentration des O_2 im arteriellen Blut,
 VO_2 = Sauerstoffverbrauch in der Peripherie, HMV = Herzminutenvolumen

Bei gleichbleibendem Verbrauch müsste ein erhöhtes Sauerstoffangebot zu einer Erhöhung der venösen Parameter führen. Dagegen hat die Zunahme des peripheren Verbrauches bei gleichbleibendem Sauerstoffangebot einen Abfall der venösen Werte zur Folge (de la ROCHA et al., 1978; BRANDT, 1988).

Beachtenswert ist die multifaktorielle Beeinflussbarkeit der gemischtvenösen O_2 -Konzentration (c_vO_2). Mögliche Ursachen einer Zu- oder Abnahme des c_vO_2 sind in Tabelle II.3. aufgeführt. Die Aussage eines einzelnen Parameters wäre für eine Abklärung der Ursachen eines Abfalles oder Anstieges der gemischtvenösen O_2 -Konzentration nicht ausreichend.

Tab. II.3. Multifaktorielle Beeinflussung der gemischtvenösen O_2 -Konzentration (c_vO_2) (BRANDT, 1988)

Abnahme von c_vO_2	Zunahme von c_vO_2
<p>A. Abnahme des O_2-Angebotes</p> <p>1. Verringerung des HZV</p> <p>1.1. Frequenz ↓</p> <p>1.2. Schlagvolumen ↓</p> <p>2. Abnahme der caO_2</p> <p>2.1. paO_2 ↓</p> <p>2.2. saO_2 ↓</p> <p>2.3. tHb ↓</p> <p>B. Zunahme des O_2-Verbrauches</p> <p>Mikrozirkulation ↑</p> <p>Periphere Shunts ↓</p> <p>Zellmetabolismus ↑</p>	<p>A. Zunahme des O_2-Angebotes</p> <p>1. Erhöhung des HZV</p> <p>1.1. Frequenz ↑</p> <p>1.2. Schlagvolumen ↑</p> <p>2. Zunahme der caO_2</p> <p>2.1. paO_2 ↑</p> <p>2.2. saO_2 ↑</p> <p>2.3. tHb ↑</p> <p>1. Abnahme des O_2-Verbrauches</p> <p>Mikrozirkulation ↓</p> <p>Periphere Shunts ↑</p> <p>Zellmetabolismus ↓</p>

Beginnen die Werte des gemischt-venösen pO_2 ab zu fallen, so verfügt der Organismus über verschiedene Kompensationsmechanismen, um annähernd physiologische Verhältnisse aufrecht zu erhalten. Diese sind auf die Ursache des pO_2 -Abfalles abgestimmt (SIGGARD-ANDERSEN et al., 1990):

- Steigt der kardiale Blutaustoß, so nimmt die arterio-venöse Differenz der Sauerstoffkonzentration ab und dadurch steigt der gemischt-venöse pO_2 an.
- Eine Rechtsverschiebung des $p50$ (z.B. durch \downarrow pH, \uparrow pCO_2 und \uparrow Körpertemperatur bei Arbeit) bewirkt eine verbesserte O_2 -Abgabe in der Peripherie.
- Der Hb-Gehalt kann durch Milzkontraktion oder längerfristig durch vermehrte Erythropoetinproduktion und nachfolgend vermehrte Erythrozytenbildung erhöht werden.
- Eine Neuverteilung der Blutströmung von Geweben, die weniger Sauerstoff beanspruchen, zu solchen, die mehr benötigen, kann erfolgen (z.B. Vasokonstriktion in Haut und Muskeln und Vasodilatation im Gehirn).
- Verbesserung der alveolären Ventilation bzw. Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses.

PLÖTZ et al. (1998) haben bei 22 Neonaten (Humanmedizin) mit respiratorischen Erkrankungen venöse Blutproben aus der Vena cava inferior gemessen. Die Blutentnahme erfolgte über einen Katheter, der über die Umbilicalvene vorgeschoben wurde. Eine lineare Regressionsanalyse offenbarte eine schlechte Korrelation zwischen dem arteriellen O_2 -Partialdruck (paO_2) und der arterio-venösen Differenz des Gesamt- O_2 -Gehaltes ($t(a-v)O_2$) sowie eine geringe Korrelation zwischen der arteriellen O_2 -Sättigung (saO_2) und der arteriovenösen Differenz des totalen Sauerstoffgehaltes ($ta-vO_2$). Bessere Korrelationen wiesen die venösen O_2 -Partialdruck-Werte (pvO_2) zur $ta-vO_2$ auf und eine gute Korrelation ($r = -0,634$) zeigte die venöse O_2 -Sättigung (svO_2) zur $ta-vO_2$. Der pvO_2 und die svO_2 werden inzwischen als Indikatoren genutzt, um Imbalancen zwischen O_2 -Verbrauch und -Anlieferung zu erkennen. Sie nehmen damit bei Neugeborenen in Ruhe eine Signalfunktion bei der Erkennung möglicher Hypoxien ein (PLÖTZ et al., 1998).

HAUSER et al. (2001) entnahmen arterielle (A. metatarsa plantaris lateralis superficialis) und venöse (V. jugularis externa) Blutproben von neugeborenen Fohlen mit und ohne pulmonalen Erkrankungen und verglichen die diagnostischen Aussagekraft. Im venösen Blut konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den lungengesunden und respiratorisch erkrankten Fohlen nur für die svO_2 und den pH-Wert aufgezeigt werden (HAUSER et al., 2001).

ALEF und OECHTERING (1996) nahmen kontinuierliche Bestimmungen der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung über einen Swan-Ganz-Katheter (in der A. pulmonalis) bei Pferden und Hunden in Narkose vor. Sie fanden, dass eine Verschlechterung der Sauerstoffversorgungslage in der Narkose über das gemischtvenöse Blut frühzeitig und verlässlich angezeigt werden kann.

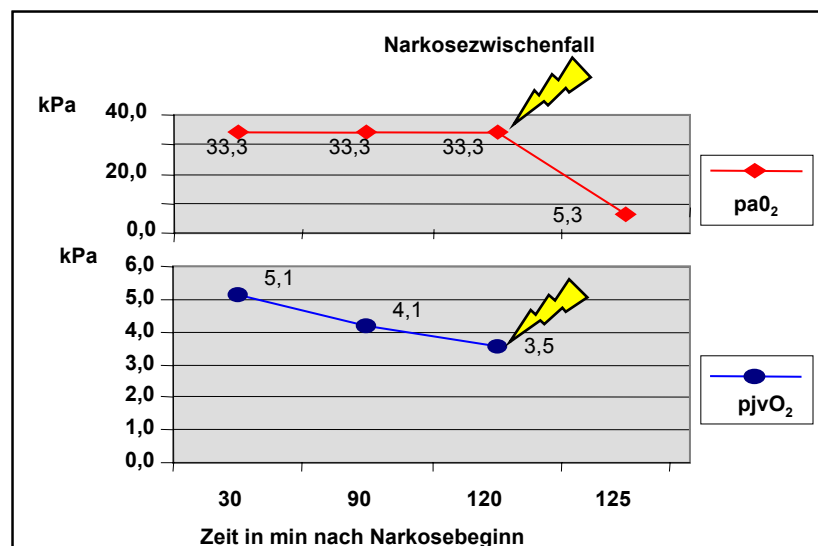
Bedeutsam ist, dass ein Abfall der arteriellen Sättigung (\Downarrow saO₂) einen parallel verlaufenden Abfall der gemischtvenösen Sättigung (\Downarrow SgvO₂) auslöst, d.h. die arterio-gemischtvenöse Sättigungsdifferenz bleibt annähernd gleich. Abweichend davon bewirkt ein Absinken des Herzzeitvolumens eine Erhöhung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung bei gleichbleibender arterieller Sättigung (ALEF und OECHTERING, 1996).

Voraussetzung für den indirekten Rückschluss aus der arterio-gemischtvenösen Sättigungsdifferenz auf das HZV ist ein konstanter Hb-Gehalt und ein konstanter Sauerstoffverbrauch.

In jedem Fall ist eine Verminderung der venösen Sauerstoffsättigung (Ursachen s. Tab. II.3.) ein Alarmsignal, dem eine Ursachensuche beim Patienten folgen sollte.

Ähnlich vorteilhafte diagnostische Aussagen der venösen Blutgasparameter fanden auch MCGOLDRICK et al. (1998) während eines Narkosezwischenfalls bei einem Pferd (Abb. II.12.). Das Bemerkenswerte an dieser Mitteilung ist, dass der pO₂ im jugularvenösen Blut gemessen wurde. Noch bevor im arteriellen Blut ein Abfall der Werte des paO₂ zu erkennen war, zeigten die jugularvenösen Ergebnisse eine Verschlechterung der Versorgungslage an (s. Abb. II.12.).

Abb. II.12. Vergleich der arteriellen und jugularvenösen pO₂-Verläufe während eines Narkosezwischenfalles (MCGOLDRICK et al., 1998)



Für die Überwachung der Sauerstoffversorgung in Narkose wird die Sauerstoffsättigung des Hb häufig benutzt. Es bleibt zu bedenken, dass bei arterio-venöser Differenzbildung die Aussagekraft bei hyperoxischen Situationen (evtl. bei Beatmung !) eingeschränkt ist, weil auf der arteriellen Seite ein Sättigungswert von 100% nicht überschritten werden kann.

Bei einer Hyperoxie ist somit die $avDO_2$ in % nicht mehr proportional zum Sauerstoffverbrauch (BRANDT, 1988).

YAMAMOTO et al. (1998) entnahmen arterielle und gemischt-venöse Blutgasproben vor und nach mäßiger (den Krankheitssymptomen angepasster) motorischer Belastung von Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen (Patienten mit chronischem Lungenödem, chronischer Bronchitis, Lungentuberculose, Lungenfibrose und Lungengefäßkrankheiten). Sie stellten, außer bei den Patienten mit Lungengefäßkrankheiten und Lungenfibrose, keine signifikanten Unterschiede in den paO_2 - und $paCO_2$ -Werten vor und nach motorischer Belastung zwischen den Gruppen fest. Die Patienten mit Lungengefäßkrankheiten und Lungenfibrose wiesen jedoch ein signifikant stärkeres Absinken der pvO_2 -Werte auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass ein signifikant stärkeres Absinken der pvO_2 -Werte ein Hinweis auf eine Lungengefäßkrankheiten oder Lungenfibrose sein könnte (YAMAMOTO et al., 1998).

Mehrere Untersuchungen an Kälbern unterstreichen ebenfalls die Aussagekraft der jugularvenösen Blutgasparameter in Bezug auf die Sauerstoffversorgung des Organismus (PICKEL et al., 1989; BERCHTOLD et al., 2000).

Nach den Untersuchungen von BERCHTOLD et al. (2000) wird eine Abhängigkeit zwischen dem $pjvO_2$ und der Überlebensrate von durchfallkranken Kälber (s. Tab. II.4.) beschrieben. Bei einer Einteilung der untersuchten Kälber über den $pjvO_2$ in 3 Gruppen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem $pjvO_2$ und der Überlebensrate der Tiere dargestellt werden (s. Tab. II.4.). Die jugularvenösen $pjvO_2$ -Werten im Zustand der Ruhe boten signifikante Unterschiede zwischen den Erkrankungsstufen der Kälber. Bei einem $pjvO_2$ -Wert $\leq 3,5$ kPa lag die Letalität innerhalb der Gruppe bei 73 %. Bei einem $pjvO_2$ zwischen 3,6 - 5,3 kPa sind nur noch 11 % der Gruppe verstorben und bei einem $pjvO_2$ über 5,4 kPa verstarb kein Kalb dieser Untersuchungsreihe.

Tab. II.4. Klinik und Laborwerte ($\bar{x} \pm s$) bei $n=36$ durchfallkranken Kälbern zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung (BERCHTOLD et al., 2000)

Parameter	PjvO ₂		
	>5,3 kPa [>40 mmHg]	5,3 - 3,6 kPa [40 - 27 mmHg]	≤3,5 kPa [≤ 26 mmHg]
Anzahl (n, %)	7 (19%)	18 (50%)	11 (31%)
verendet (n)	0 ^a	2 ^a 11% der Gruppe	8 ^b 73% der Gruppe
Alter (d)	11,4 ± 7,8 ^d	9,2 ± 4,1 ^d	6,0 ± 2,7 ^e
KM (kg)	39 ± 4,7 ^a	38 ± 4,3 ^a	32 ± 4,2 ^b
Hct (l/l)	0,43 ± 0,05 ^a	0,42 ± 0,10 ^a	0,44 ± 0,12 ^a
SvO ₂ (%)	63 ± 10 ^a	36 ± 12 ^b	23 ± 9 ^c
pH	7,1 ± 0,15 ^a	7,1 ± 0,14 ^a	7,2 ± 0,19 ^a
PvCO ₂ (kPa)	4,9 ± 1,1 ^a	6,0 ± 1,3 ^a	7,5 ± 1,7 ^b
BEv (mMol/l)	-19,0 ± 9,3 ^d	-18,6 ± 7,3 ^d	-8,7 ± 11,6 ^e
Lactat (mMol/l)	1,1 ± 0,3 ^a	1,8 ± 1,4 ^a	3,1 ± 1,5 ^b

^{a,b,c} für $p < 0,01$; ^{d,e,c} für $p < 0,05$.

In diesem Fall waren die jugularvenösen pO₂-Werte eindeutig aussagekräftig. Je niedriger der p_{jv}O₂-Wert war, desto höher lag die Letalität der Kälber innerhalb der nächsten Tage.

5.1.3. Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂)

Die Berechnung der alveolo-arteriellen Differenz des pO₂ (AaDO₂) ist unter III 2.4 aufgeführt. Bei der Beurteilung der AaDO₂-Werte muss u.a. der aktuelle paCO₂-Wert berücksichtigt werden. Liegt der paCO₂ >5,99 kPa (>45 mmHg), so ist es wahrscheinlich, dass ein erniedrigter paO₂ durch eine alveoläre Hypoventilation entstanden ist. Ist der paCO₂ jedoch < 4,66 kPa (< 35 mmHg) und der paO₂ zeigt sich normal, so liegt meist eine alveoläre Hyperventilation als Ursache vor (KLEIN und DEEGEN, 1986). Die Werte der AaDO₂ werden ebenfalls von dem aktuellen Tagesbarometerdruck P_B beeinflusst (s. II 5.2).

Erhöhte AaDO₂-Werte können auf verschiedene Veränderungen, wie Ventilations-Perfusions-Imbalancen, Diffusionsstörungen sowie einen Rechts-Links-Shunt hinweisen (RASCHE et al., 1997b). Der Anstieg der AaDO₂ ist jedoch in Bezug auf die Ursache unspezifisch (SCHWARZ et al., 1999).

Lungengesunde Pferde weisen im Vergleich zum lungengesunden Menschen eine geringere AaDO₂ auf. Beim adulten Menschen liegt der physiologische paO₂-Wert niedriger als der des Pferdes, so dass der menschliche AaDO₂-Wert größer ist (KLEIN und DEEGEN, 1986).

5.2. Literaturangaben für Blutgasparameter (Pferd)

Vergleicht man die über die Jahre mitgeteilten Literaturangaben der Blutgasparameter verschiedener Autoren, so wären Angaben über die Höhenlage des Untersuchungslabors wünschenswert. Die alveolären Partialdrücke werden durch die Höhe über dem Meeresspiegel beeinflusst (s. alveoläre Luftformel III 2.4).

Bei Umrechnungen des P_B auf Meereshöhe nähern sich die vorher scheinbar differenten Werte an (KLEIN und DEEGEN, 1986). Im nachhinein ist es nicht immer möglich, Angaben über die exakten Werte für P_B zu erhalten.

Tab. II.5. Referenzwerte für paO₂ bei Pferden in Ruhe (KLEIN und DEEGEN, 1986)

	paO ₂		n
	(kPa)	(mmHg)	
Garner et al. (1971)	14,5	108,8	9
Fischer (1980)	13,9 ± 0,8	104,6 ± 6,1	20
Gillespie et al. (1964)	13,7 ± 0,7	103,0 ± 4,9	8
Orr et al. (1975) (Ponys)	13,4 ± 0,2	100,5 ± 1,5	7
Sasse (1973)	13,3 ± 0,7	100,0 ± 5,3	57
Viel (1980)	13,1 ± 0,2	98,2 ± 1,2	10
Gallivan (1981)	13,0	97,4	6
Littlejohn (1969)	12,7 ± 0,7	95,6 ± 5,4	14
De Moor (1968)	12,7	95,5	22
Bergsten (1974)	12,5 ± 0,5	94,0 ± 3,4	17
Dixon (1978)	12,2 ± 0,2	91,2 ± 1,7	20
McPherson et al. (1978)	12,1 ± 0,5	90,5 ± 3,7	11
Viel (1986)	11,9 ± 0,2	89,4 ± 1,6	10
Mauderly (1974) (Ponys)	11,3	85,0	3
Willoughby, McDonell (1979)	11,1 ± 0,2	83,6 ± 1,7	37
Littlejohn, Bowles (1981)	10,3 ± 0,1	77,1 ± 0,9	38

Tab. II.6. Referenzwerte für arterielle und venöse Blutgaspartialdrücke bei Pferden in Ruhe

	pO ₂ (kPa) arteriell	pCO ₂ (kPa) arteriell	pO ₂ (kPa) venös	pCO ₂ (kPa) venös	n
Hartmann (1994)	11,3 – 14,5	4,8 – 5,9		5,1 – 6,1	
Reinhard und Hurtienne (1971)	11,7		5,5		
Deegen (1984)	12,7 – 14,0	4,7 – 6,0			
Steffey et al. (1977)	12,8	5,7			
Rose et al. (1979)	12,8	5,4	6,2	5,7	
Warner (1990)		5,1 - 6,1			
Mair (1997)	11,3 - 13,3	4,7 - 5,98			
Davis (1998)	13,7 ± 0,2	5,5 ± 0,1			
De Moor (1968)	12,70	5,96			22
Littlejohn und Mitchel (1969)	12,71 ± 0,67	5,97 ± 0,33			14
Sasse (1971)	13,37 ± 0,67	5,87 ± 0,67			57
Reinhard und Hurtienne (1972)	11,71	5,48	5,47	6,12	5
Milne et al. (1975)	12,71 ± 0,54	5,39 ± 0,54	5,48 ± 0,71	5,88 ± 0,60	14
Meister et al. (1976)	12,70 ± 0,64	4,69 ± 0,64			16
Behrends (1977)	12,48 ± 0,57	5,71 ± 0,46	4,84 ± 0,77	6,30 ± 0,51	11
Herken (1977)	12,74 ± 0,70	5,69 ± 0,44	4,76 ± 0,60	6,25 ± 0,48	11
Assal und Poulsen (1978)	13,40 ± 0,52	5,37 ± 0,35	5,71 ± 0,25	5,37 ± 0,82	10
Schulz-Ohrt (1978)	13,97	5,59			21
Rose et al. (1979)	12,77 ± 1,06	5,43 ± 0,35	6,18 ± 0,63	5,72 ± 0,35	8
Traimougkolhul (1979)	12,87 ± 0,98	5,76 ± 0,45			16
Skarda (1974)			4,43 ± 0,37	6,08 ± 0,5	20
Omar (1978 a)			5,08 ± 0,74	6,40 ± 0,39	16
Omar (1978 b)			5,90 ± 0,64	6,26 ± 0,29	11
Schulz-Ohrt (1978 a)			5,32	6,52	11
Schulz-Ohrt (1978 b)			5,99	6,12	21
Rose et al. (1980)			5,31	6,69	16
Nolte et al. (1982)	13,35 ± 1,42	5,64 ± 0,43	5,19 ± 0,88	6,32 ± 0,57	43

Tab. II.7. Nutzung arterieller Blutgaspartialdrücke (paO₂, paCO₂) zur Klassifizierung respiratorisch erkrankter Pferde

Meister et al. (1976)	art. pO ₂ (kPa)
gesunde Pferde	11,8 – 13,7
fragliche Befunde	10,2 – 13,3
deutlich pathologische Befunde	9,8 – 11,6
schwer lungenkranke Pferde	5,9 – 9,7

Schusser et al. (1987)	art. pO ₂ (kPa)
lungengesund	> 12,7
latente COB	12,0 – 12,7
geringgradige COB	11,3 – 12,7
mittelgradige COB	9,3 – 11,3
hochgradige COB	6,8 – 9,6

Klein und Deegen (1986)	paCO ₂ (kPa)	paO ₂ (kPa)	AaDO ₂ (kPa)	n =
A = lungengesunde Pferde	5,6 ± 0,3	13,6 ± 0,7	0,7 ± 0,7	23
B ₁ = geringr. Bronchitis	5,5 ± 0,4	13,3 ± 0,9	1,0 ± 0,9	93
B ₂ = mittelgr. Bronchitis	5,5 ± 0,3	11,7 ± 1,4	2,6 ± 1,4	66
B ₃ = hochgr. Bronchitis	5,7 ± 0,6	10,0 ± 1,5	4,1 ± 1,3	58

Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen pCO₂, des pO₂ und der AaDO₂ bei einem mittleren Barometerdruck von 100,8 ± 0,9 kPa (757,8 ± 6,8 mmHg) in einer Höhe von 50 Metern über dem Meeresspiegel