

2 Literaturübersicht

2.1 Aspekte des Kalziumstoffwechsels

2.1.1 Biologische Funktion des Kalziums

Kalzium ist ein zweiwertiges Kation. Es gehört zu den Mengenelementen des Körpers. Im Organismus erfüllt Kalzium eine Vielzahl von Aufgaben (Ziegler, 2001). So ist es z.B. am Aufbau des Schwellenpotentials von erregbaren Zellen (Nerven und Muskelfasern), bei der Freisetzung von Transmittern an Synapsen, bei der Regulation vegetativ gesteuerter Organe sowie als second messenger an der Hormonregulation beteiligt (Brown, 1991; MacDowell, 1992; Cundy u. Reid, 1995). Außerdem fördert es die Blutgerinnung, ist für enzymatische Prozesse wichtig, besitzt eine Triggerfunktion bei der Immunantwort und ist bei der Regulation des Zellzyklus involviert (Weiss, 1993; Riccardi, 1999). Als Bestandteil von amorphem Kalziumphosphat und Hydroxylapatit dient es dem Wachstum und der Mineralisation von Knochen und Zähnen (Riccardi, 1999).

2.1.2 Verteilung von Kalzium im Organismus

Kalzium hat den größten Anteil (1-2%) an den vorkommenden Mengenelementen im tierischen Organismus (MacDowell, 1992; Silbernagl u. Despopoulos, 2001). Das gesamte Körperkalzium einer Milchkuh beträgt etwa 7 kg. Hiervon befinden sich 97-99% als apatitähnliche Strukturen in Skelett und Zähnen (Weiss, 1993; Silbernagl u. Despopoulos, 2001). Die Apatitbildung erfolgt gemeinsam mit Phosphat und dient als physiko-chemisches Ionenreservoir. Beim Menschen können unter Hormoneinwirkung 1-2% des Gesamtkörperkalziums innerhalb einiger Tage mobilisiert und an den extrazellulären Kalziumpool abgegeben werden (Cundy u. Reid, 1995).

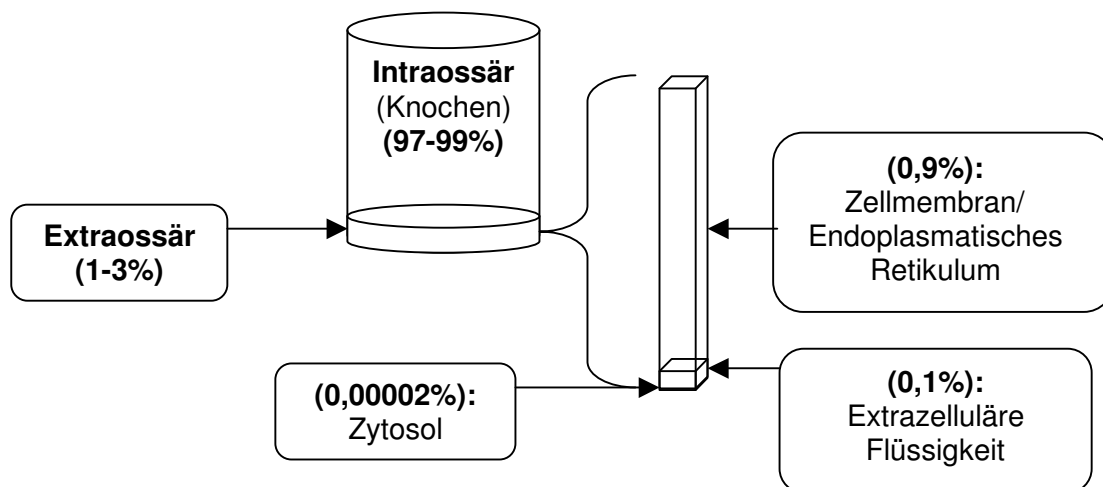


Abb. 1: Verteilung von Kalzium im tierischen Organismus.

Der restliche Kalziumanteil (1-3%) befindet sich extraossär. In der extrazellulären Flüssigkeit liegt er in drei verschiedenen Formen vor: ionisiert (~46-50%), proteingebunden (~46-50%) und komplexgebunden (~8%) (MacDowell, 1992).

Für die Regulation des intermediären Kalziumstoffwechsels ist allein der ionisierte Anteil (=Ca²⁺) verantwortlich (Cundy u. Reid, 1995).

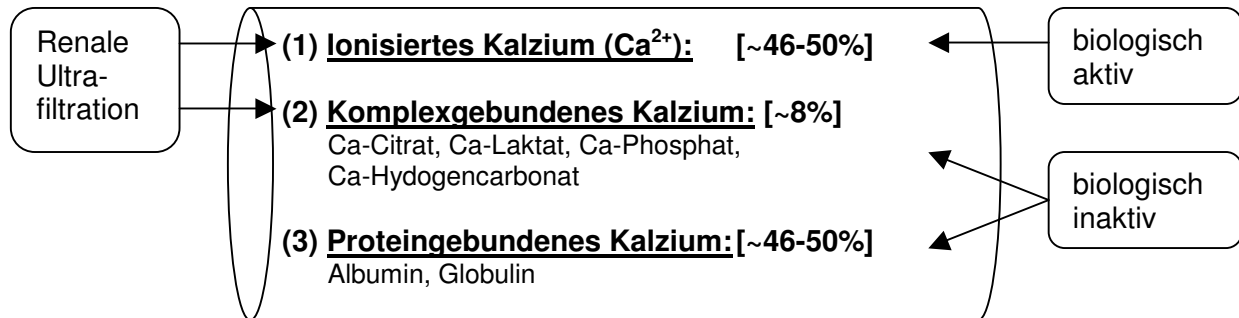


Abb. 2: Kalziumfraktionen im Blutplasma.

In der extrazellulären Flüssigkeit beträgt die Gesamtkalziumkonzentration etwa 2,3-2,8 mmol/l. Hiervon sind ungefähr 50% als ionisierte Form (=Ca²⁺) verfügbar (~1,2 mmol/l) (Cundy u. Reid, 1995; Kraft u. Dürr, 1999). Intrazellulär dagegen ist die Kalziummenge sehr viel geringer, es liegen Konzentrationen von 10⁻⁴ bis 10⁻³ mmol/l vor (Cundy u. Reid, 1995). Es bleibt zu beachten, dass bei ionisierten Fraktionen von Elektrolyten korrekterweise nicht von Konzentrationen, sondern von Aktivitäten gesprochen wird. Hierbei gilt:

$$a = c \times f_{\text{Elektrolyt}}$$

a = Aktivität im Blut

c = Gesamtkonzentration eines Elektrolyts

f = Ionisationsfaktor (z.B. für Ca=0,5, Na=0,97).

2.1.3 Kalziumfluxe an biologischen Membranen

2.1.3.1 Intestinale Absorption von Nahrungskalzium

Etwa 30-35% des mit der Nahrung aufgenommenen Kalziums werden im Darm, hauptsächlich im vorderen Dünndarm, absorbiert (Horst, 1986). Aufgrund gleichzeitig ablaufender intestinaler Sekretionsvorgänge beträgt die Nettoaufnahme des Mengenelements jedoch nur 20-25% (Fromm u. Hierholzer, 2000).

Die Absorption der Ca²⁺-Ionen aus dem intestinalen Lumen kann durch passive Diffusion über die tight junction der Epithelzellen (parazellulär) und durch aktiven Transport über die Enterozyten (transzellulär) hauptsächlich im vorderen Dünndarm geschehen (Bronner, 1987). Der parazelluläre Weg erfolgt entlang eines elektrochemischen Gradienten und ist abhängig von der Ionenkonzentration und -löslichkeit in den Ingesta sowie ihrer Verweildauer

im Darmabschnitt (Bronner, 1987; Bronner u. Pansu, 1999). Es konnte nachgewiesen werden, dass bei hohen Kalziumwerten in der Ration etwa 50% des aufgenommenen Kalziums über den parazellulären Weg absorbiert werden (Nellans u. Kimberg, 1978). In diesem Fall werden die transzelluläre Beförderung sowie die Kalzium-resorption aus dem Knochen gesenkt.

Ist der Kalziumgehalt in der Diät sehr niedrig oder der Bedarf im Organismus ausgesprochen hoch (=negative Kalziumbilanz), erfolgt eine effizientere Absorption durch Steigerung des aktiven, Vitamin D-abhängigen, transzellulären Transports (Horst, 1986).

Die transzelluläre Beförderung des Kalziums gliedert sich in drei Phasen:

1. Eintritt des Ions über die apikale (luminale) Membran der Enterozyten am Bürstensaum
2. Passage durch die Zelle
3. Austritt über die basolaterale Membran.

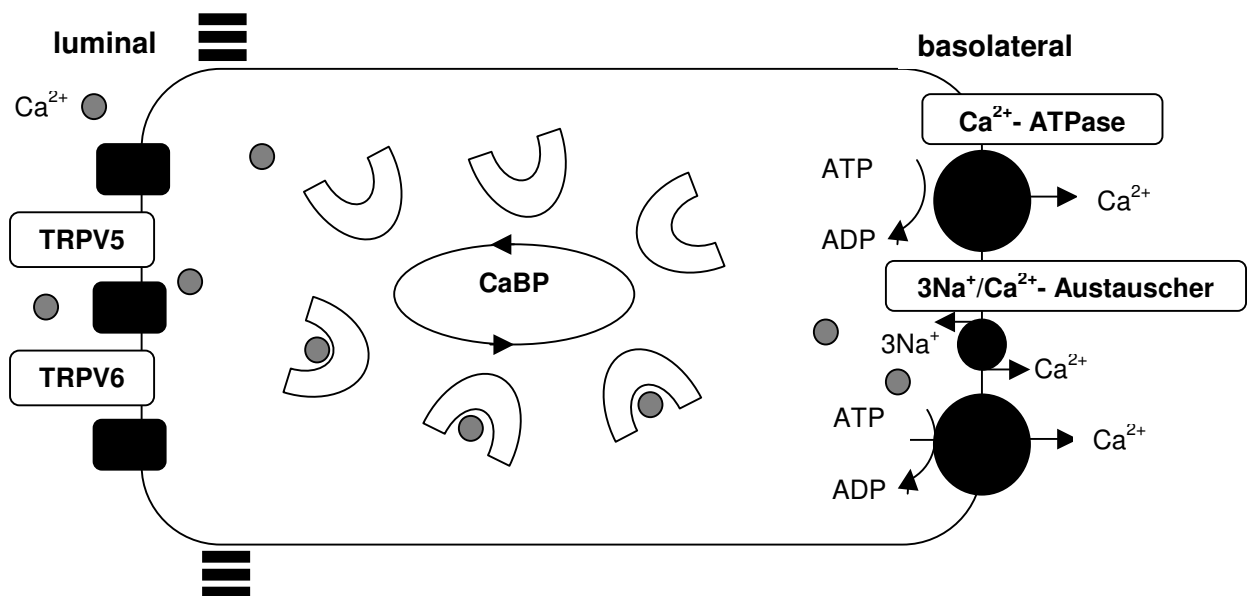


Abb. 3: Transzellulärer Ca^{2+} -Transport in 3 Schritten (Zeichnung adaptiert an Slepchenko u. Bronner, 2001 und Hoenderop et al., 2003).

Zu 1.: Der Eintritt von Kalzium in die Zelle scheint über zwei homologe Strukturen der TRP (transient receptor potential) Superfamilie vermittelt zu werden: TRPV5 (früher ECaC) und TRPV6 (früher CaT1) (Peng et al., 1999; Hoenderop et al., 2003). TRPV5 scheint als Hauptisoform meist in den Nieren vorhanden zu sein, wohingegen TRPV6 überwiegend im Dünndarm aufzufinden ist. Beide Proteine sind zu 75% strukturidentisch und zeigen ähnliche Merkmale im Kalziumtransportvermögen (Hoenderop et al., 2000; Hoenderop et al., 2003).

Die Regulation beider Kanäle erfolgt hauptsächlich über Calcitriol. Zusätzlich scheint ein erhöhter Kalziumgehalt im Futter die Transporterexpression anzuregen und hierüber die Plasma- $[\text{Ca}^{2+}]$ zu steigern. Neben der Kalziummenge in der Ration bietet anscheinend

ebenfalls eine erhöhte Plasma-[Ca²⁺] die Möglichkeit eines negativen Feedbacks auf die Kalziumabsorption via TRPV5 und TRPV6. Außerdem wirken Östrogene offenbar positiv auf die TRPV5 (und vermutlich ebenfalls TRPV6)-Expression und verändern hierüber die Ca²⁺-Aufnahme (Hoenderop et al., 2003). Beide Transportproteine werden durch hohe intrazelluläre Kalziumkonzentrationen gehemmt (Hoenderop et al., 1999; Peng et al., 1999).

Zu 2.: Die Passagierung von Kalzium durch die Zelle wird über ein calcitriolabhängiges, kalziumbindendes Transportprotein (CaBP, Calbindin) im Zytosol erleichtert (Bronner, 1988). Dieses Protein erhöht den freien und totalen Kalziumspiegel in der transportierenden Zelle (Bronner, 1988) und bindet über 90% der Ionen (Bronner, 2003). Obwohl die Diffusionsrate von CaBP nur 1/5 des Diffusionskoeffizienten von Kalzium ausmacht, konnten Pansu et al. (1983) nachweisen, dass die Rate des transzellulären Kalziumtransports direkt mit dem Anstieg von CaBP in der Zelle korreliert (Pansu et al., 1983). CaBP funktioniert zum einen als Transportprotein und zum anderen als Kalziumpuffer, der die intrazelluläre Kalziumkonzentration mit 10⁻⁴ mmol/l niedrig hält (Slepchenko u. Bronner, 2001). Beim Rind ist die CaBP-Konzentration in den Enterozyten des Duodenums höher als in den übrigen Darmabschnitten (Gross u. Kumar, 1990).

Bei geringen luminalen Kalziumkonzentrationen scheint die Regulation des apikalen Eintritts über TRPV6 in die Zelle ein limitierender Schritt zu sein. Ist der Kalziumgehalt in der Ration hoch, so ist der transzelluläre Transport entscheidend von der CaBP-Konzentration im Zytosol abhängig (Slepchenko u. Bronner, 2001).

Zu 3.: Das zur basolateralen Membran transportierte Kalzium wird aktiv gegen einen ~10.000fachen Konzentrationsgradienten über eine hoch affine Ca²⁺-ATPase (=primär aktiver Transport) und, zu geringeren Teilen, über einen Na⁺-Ca²⁺-Austauscher (=sekundär aktiver Transport) aus der Zelle ausgeschleust (Wasserman u. Fullmer, 1995). Die hohe Affinität der Pumpe (=Ca²⁺-ATPase) ermöglicht auch bei erheblichen Transportraten die vollständige Extrusion von Kalzium aus der Zelle (Slepchenko u. Bronner, 2001).

Jede der drei Phasen des transzellulären Transports von Kalzium besitzt einen calcitriol-abhängigen Anteil. Das renale Hormon steigert die Aktivität der apikalen TRPV5 und TRPV6 sowie die Bildung von CaBP und induziert die Synthese neuer Ca²⁺-Pumpen in der basolateralen Membran (Bronner, 1988; Wasserman et al., 1992).

2.1.3.2 Renale Behandlung von Kalzium

Die Ausscheidung des mit der Nahrung aufgenommenen Kalziums erfolgt nur etwa zu 10-20% über die Nieren. Der Großteil (80-90%) wird über den Darm abgegeben (Fromm u. Hierholzer, 2000).

In den Glomeruli werden die ionisierte und komplexgebundene Form, folglich ca. 54-58% des Blutkalziums, filtriert (Fromm u. Hierholzer, 2000) (Abb. 2). Hiervon werden etwa 98% reabsorbiert, wobei 65% im proximalen Tubulus und der übrige Anteil im distalen Tubulusabschnitt aufgenommen werden. Die Reabsorption im proximalen Tubulus scheint hormonunabhängig zu sein. Nur ein kleiner Prozentsatz (~10%), dessen Aufnahme im distalen Nephron erfolgt, ist durch Parathormon (PTH) und Calcitriol kontrolliert (Cundy u. Reid, 1995; Hoenderop et al., 2001).

Im proximalen Tubulus wird Kalzium zum einen über parazelluläre Diffusion und solvent drag reabsorbiert. Zum anderen existiert ein transzellulärer Transport. Dieser ähnelt dem Mechanismus der Kalziumaufnahme im Gastrointestinaltrakt. Das Kation Kalzium diffundiert, getrieben durch den elektrochemischen Gradienten, über einen apikalen Kalziumkanal in die Zelle. Intrazellulär bindet es an ein CaBP, welches die Passage durchs Zytosol übernimmt. Auf der basolateralen Seite geschieht die Ausschleusung von Kalzium aus der Zelle entgegen einen elektrochemischen Gradienten mit Hilfe eines sekundär aktiven Antiporters, der 3 Na⁺ gegen 1 Ca²⁺ austauscht sowie einer Ca²⁺-ATPase (Bronner, 1989; Fromm u. Hierholzer, 2000).

Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im distalen Tubulus wird Kalzium hauptsächlich passiv aufgrund von Potential- und Konzentrationsgradienten reabsorbiert (Fromm u. Hierholzer, 2000). Nur im distalen Teil des Tubulus befindet sich ein calcitriol-abhängiger, apikaler Ca²⁺-Kanal (TRPV5), der den Eintritt von Kalzium in die Zelle reguliert (Hoenderop et al., 2001).

2.1.3.3 Ossäre Mobilisation von Kalzium

Etwa 98% des im Organismus vorhandenen Kalziums befinden sich in Knochen und Zähnen. Es ist als Kalziumphosphat (Ca₃(PO₄)₂) und Hydroxyapatit (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) in der Gewebematrix eingelagert (Silbernagl u. Despopoulos, 2001). Die Knochenmasse verändert sich beim adulten Tier kaum, da zumeist ein Gleichgewicht zwischen ossärer Kalziumaufnahme und -abgabe herrscht (Cundy u. Reid, 1995). Nur ein kleiner Teil des Kalziums befindet sich in einem austauschbaren Pool in Lösung. Bei einer adulten Kuh werden dafür Werte von ca. 6-11 g Kalzium (~0,1% des Gesamtkalziums im Knochen) angegeben (Vagg u. Payne, 1970; Riond, 2001). Dieser ossäre Pool ist über ein Synzytium von Zellen von der extrazellulären Flüssigkeit getrennt, kann aber durch PTH-Stimulation schnell freigegeben werden (Capen u. Martin, 1983). Gestört wird das Gleichgewicht bei einem Defizit von

Kalzium in der Ration oder einem gesteigerten Bedarf, wie z.B. während der Trächtigkeit oder Laktation. Die dann auftretende negative Kalziumbilanz führt zur gesteigerten Sekretion von PTH, was wiederum die Calcitriolbildung fördert. PTH veranlasst die Osteoblasten, Substanzen zu sezernieren und hierüber die Aktivität und Neubildung von Osteoklasten zu stimulieren (Parfitt, 1984). Durch die von den Osteoklasten freigesetzten Säuren und lysosomalen Enzyme kommt es zur „Andauung“ der organischen Matrix und der Lösung der Kalziumeinlagerungen. Die Ca^{2+} -Ionen können nun in die extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben werden. Neben PTH kann auch das gebildete Calcitriol die Osteoklastenaktivität steigern (Raisz et al., 1972). Untersuchungen zufolge spielt die Kalziummobilisation aus dem Knochen jedoch erst 1-2 Wochen p.p. eine wesentliche Rolle für die Kalziumhomöodynamik bei Rindern (Ramberg et al., 1984).

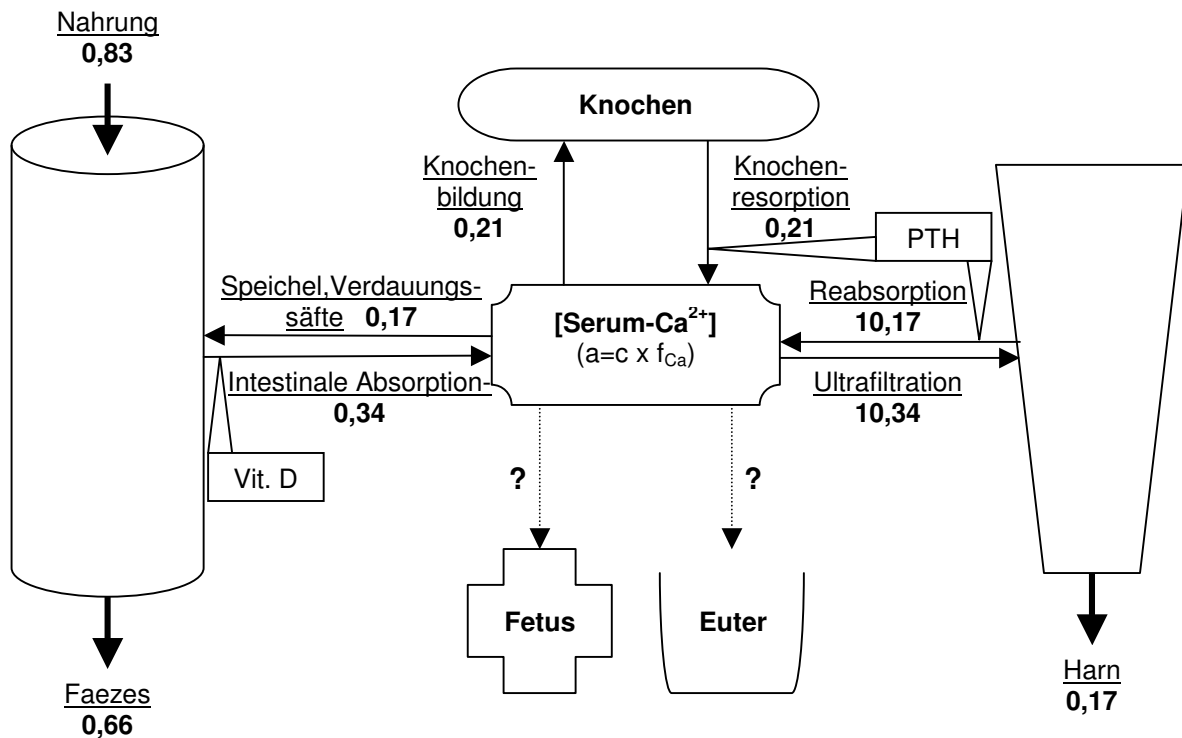


Abb. 4: Schema über Kalziumfluxe bei adulten, nichttragenden und nichtlaktierenden Tieren (Angaben in $\text{mmol/kg}^{0,75}$ KM/d). a =Aktivität im Blut; c =Gesamtkonzentration; f_{Ca} =Ionisationsfaktor; Vit D=1,25-(OH)₂-Vitamin D₃; PTH=Parathormon (nach Hartmann, 2003)

2.1.4 Regulation des Kalziumhaushaltes

Um die physiologische Kalziumhomöodynamik aufrecht zu halten, besitzt der Organismus ein fein reguliertes endokrines System. Diese Regulation durch (1) Absorption von Kalzium aus dem Darmlumen, (2) Freisetzung aus dem Knochen und (3) renale Reabsorption erfolgt im wesentlichen über drei Hormone: Parathormon (PTH), 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃=Calcitriol=Cholecalciferol) und Calcitonin (Weiss, 1993; Silbernagl u. Despopoulos, 2001; Ziegler, 2001).

2.1.4.1 Parathormon und seine Wirkung

Regelgröße für die PTH-Sekretion aus der Nebenschilddrüse ist die Ca^{2+} -Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit. Sie wird über einen Ca^{2+} -sensitiven Rezeptor der Parathyreoidea erfasst (Brown, 1991). PTH besitzt zwei Wirkmechanismen zur Steigerung der Kalziumkonzentration im Blut: zum einen wirkt es direkt auf Skelett und Nieren und zum anderen indirekt auf den Darm. Bei erniedrigter Blut- $[\text{Ca}^{2+}]$ kommt es zu einer verstärkten Sekretion von PTH aus den Epithelkörperchen. Dies führt zu einer verstärkten Mobilisierung von Kalzium aus dem Skelett und zu einer gesteigerten Reabsorption von Kalzium, gekoppelt mit einer vermehrten Phosphatausscheidung über die Nieren (Brown, 1991). Gleichzeitig wird im proximalen Tubulus die Reabsorption von Bikarbonat gesenkt, was zu einer milden systemischen hyperchlorämischen Azidose führt (Cundy u. Reid, 1995).

Bei länger andauernder Hypokalzämie steigert PTH an den Nieren gleichzeitig die 1α -Hydroxylierung von 25-Hydroxyvitamin D ($=25(\text{OH})\text{D}_3$) zu dem biologisch wirksamen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (=Calcitriol), welches für die verstärkte enterale Kalziumabsorption notwendig ist (Brown, 1991).

2.1.4.2 Calcitriol und seine Wirkung

Calcitriol stellt den stoffwechselaktiven Metaboliten des Vitamin D_3 dar. Seine metabolische Aktivierung erfolgt in zwei Schritten in zwei Organen. Als erstes geschieht die Hydroxylierung an C_{25} zu $25(\text{OH})\text{D}_3$ in der Leber. In den Nieren kommt es durch Hydroxylierung an C_1 über die 1α -Hydroxylase zur Überführung des Vitamin D_3 in die aktive Form, das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Seine gesteigerte Sekretion ist -über PTH- ebenfalls an einen sinkenden Kalziumspiegel im Plasma gebunden (Brown, 1991). Calcitriol erhöht über die Synthese eines kalziumbindenden Transportproteins (CaBP) die Kalziumabsorption am Darmepithel besonders im vorderen Dünndarm (Gross u. Kumar, 1990) und steigert in vitro über Osteoblasten die Bildung reifer Osteoklasten und somit die Kalziumresorption aus dem Knochen (Raisz et al., 1972; Cundy u. Reid, 1995). Die in vivo-Wirkung von Calcitriol auf den Knochen ist noch nicht geklärt. Zusätzlich hat das Hormon eine direkte Wirkung auf Leber und Nieren, wo es die Hydroxylierung von 25-Dihydroxyvitamin D_3 beeinflusst (Cundy u. Reid, 1995) und zugleich die PTH-Sekretion inhibiert (Wuttke, 2000).

Dieses in der Humanmedizin sowie durch die Untersuchung tierischer Monogastrier gewonnene Wissen wurde bislang auch auf die Wiederkäuer übertragen. Untersuchungen von Schröder et al. (1999, 2001) zeigen allerdings, dass die Kalziumabsorption im Pansen von Schafen calcitriolunabhängig ist. Das Hormon hat bei Schafen keinen Einfluss auf die Ionenaufnahme. Anders ist es bei Ziegen, hier konnte eine Absorptionssteigerung für Ca^{2+} erzielt werden. Die Bedeutung von Calcitriol für die Kalziumtransportvorgänge am Rinderdarm ist noch nicht hinreichend geklärt.

2.1.4.3 Calcitonin und seine Wirkung

Die Calcitoninausschüttung aus parafolliculären C-Zellen der Schilddrüse erfolgt als Antwort auf eine Hyperkalzämie. Um dem erhöhten Kalziumspiegel entgegenzuwirken, werden die renale Kalziumreabsorption und die Osteolyse gesenkt sowie vermehrt Kalzium in die Knochen eingebaut. Zusätzlich kommt es zu einer verlangsamten Kalziumabsorption aus dem Darm (Wuttke, 2000; Ziegler, 2001).

2.1.5 Hypokalzämische Gebärparese

Zu den häufigsten akut verlaufenden Störungen des Kalziumhaushaltes beim Rind gehört die hypokalzämische Gebärparese. Sie ist nach Stöber (2002) eine im zeitlichen und ursächlichen Zusammenhang mit dem Laktationsbeginn einsetzende, meist perakut bis akut verlaufende Imbalance des Mineralstoffhaushaltes. Betroffen sind zumeist pluripare Milchrinder zwischen 4 und 10 Jahren. Dem endokrinen System dieser Tiere gelingt es offenbar nicht schnell genug, intestinale und ossäre kalziummobilisierende Mechanismen adäquat an die plötzliche verstärkte Kalziumausscheidung über die Milch anzupassen (Allen u. Sansom, 1993). Als Folge der Ionenimbalance entsteht eine Hypokalzämie (Plasma-Ca < 2 mmol/l) (Kraft u. Dürr, 1999; Yamagishi et al., 1999; Stöber, 2002). Sinkt die Gesamtkalziumkonzentration im Plasma unter einen Wert von 2 mmol/l, treten als klinische Symptome Bewegungsunlust oder Festliegen, Parese der quergestreiften und glatten Muskulatur, herabgesetzte Herzfrequenz, erniedrigte Körpertemperatur und getrübbtes Bewusstsein auf (Hofmann, 1992).

Die Gebärparese-Inzidenz beim Rind bewegt sich laut Literaturangaben im Bereich von 5 bis 10%, hierbei schwanken die Werte sehr zwischen einzelnen Ländern und Herden (Houe et al., 2001).

Prädisponierende Faktoren sind u.a. die Rasse, das Alter, der Verlauf der Laktationskurve und die Fütterung der Kuh (Jorgensen, 1974; Curtis et al., 1984; Erb u. Grohn, 1988; Stöber, 2002).

Rasse: Nach Stöber (2002) besitzen Milchviehrassen (Jersey, Guernsey, schwarz- und rotbunte Niederungsrinder) eine erhöhte Gebärparese-Inzidenz. Oetzel (1991) konnte in einer Meta-Analyse von 75 Publikationen zum Thema Gebärparese eine leicht gesteigerte Anfälligkeit von Jersey- und Norwegian Red u. White-Kühen feststellen. Als besonders anfällig werden außerdem Channel-Island-Kühe genannt (Erb u. Grohn, 1988). Goff et al. (1995) konnten nachweisen, dass Jersey-Kühe eine geringere Anzahl an intestinalen Calcitriolrezeptoren als Holstein-Kühe besitzen. Bei einer mit der beginnenden Laktation einsetzenden Hypokalzämie steht somit weniger Zielgewebe für Calcitriol zur Verfügung, woraus eine geringere Kapazität für die Knochenresorption sowie die verminderte intestinale Kalziumabsorption resultieren (Goff et al., 1995).

Alter: Die Gebärparese-Inzidenz steigt mit der Anzahl der Laktationen an (Liesegang et al., 2000). Die Gründe hierfür liegen in einer mit dem Alter sinkenden Fähigkeit des Organismus, auf den akuten Kalziumbedarf bei Laktationsbeginn adäquat zu reagieren. Zusätzlich steigen mit dem Alter die Milchproduktion und somit auch der benötigte Kalziumbedarf an (Hardeng u. Edge, 2001). Außerdem verringert sich das Vermögen, Kalzium aus dem Knochen zu mobilisieren sowie intestinal zu absorbieren. Des Weiteren sinkt bei älteren Kühen die Anzahl an Calcitriolrezeptoren im Darm (Horst et al., 1994). Johnson et al. (1995) zeigten, dass bei älteren Ratten die C24-Hydroxylase, ein renales Enzym zur Inaktivierung von Calcitriol, dramatisch ansteigt. Projiziert man das Ergebnis auf ältere Rinder, könnte es erklären, weshalb produziertes Calcitriol vom Organismus nicht vollständig genutzt werden kann.

Laktation: Herden mit einer hohen Milchleistung besitzen ein gesteigertes Gebärparese-Risiko (Gröhn et al., 1986). Ebenfalls gehäuft treten Gebärparesefälle bei Kühen mit einer steilen Laktationskurve (Stöber, 2002) und einem erhöhten Produktionspotenzial bezüglich der Milchleistung auf (Curtis et al., 1984).

Diät: Veränderungen der Kalzium- und Phosphatgehalte in der Ration scheinen einen großen Einfluss auf die Gebärparese-Inzidenz zu haben. Eine kalziumarme Fütterung (Goings et al., 1974) oder ein physiologisches Ca:P -Verhältnis von 2:1 sollen das Auftreten von Gebärparesefällen senken (Boda u. Cole, 1954; Gardner u. Park, 1973). Andere Autoren haben jedoch in Versuchen gezeigt, dass trotz eines optimal eingestellten Ca:P-Verhältnisses ein hohes Gebärpareserisiko bestehen blieb (Jorgensen, 1974) oder dass Veränderungen des Kalziumgehalts im Futter keine Auswirkungen auf das Gesamtkalzium im Plasma haben (Ramberg et al., 1976). Ein Anstieg der Gebärparese-Inzidenz ist bei einem P-Gehalt von >80 g/d in der Ration zu verzeichnen (Jorgensen, 1974). Diese Meinung wird von Oetzel (1991) nicht unterstützt. Er zeigte in einer Meta-Analyse von 75 Veröffentlichungen, dass weder die Phosphatzufuhr noch ein wechselndes Ca:P-Verhältnis Bedeutung für die Gebärparese-Inzidenz besitzen.

In den letzten Jahrzehnten wurde deutlich, dass die Dietary Cation-Anion Difference (DCAD) (Berechnung Kap. 2.1.5.2) großen Einfluss auf die Anzahl von Gebärparesefällen in Milchviehherden nimmt (Roche, 2003). Die Theorie der DCAD besagt, dass es bei einem Überhang von stark basischen Kationen (vorwiegend Kalium und Natrium) in der Ration zu einer alkalotischen Stoffwechsellage kommt. Diese sowohl im Darm als auch systemisch auftretende Alkalose scheint das Gebärpareserisiko zu erhöhen, indem Sensibilität und Regulationsfähigkeit des Organismus gegenüber der intra und post partum auftretenden Hypokalzämie gesenkt werden (Oetzel, 1991).

Ein gehäuftes Vorkommen der hypokalzämischen Gebärparese kann mit hohen ökonomischen Verlusten verbunden sein. Erstens entstehen Behandlungskosten und noch

wichtiger ist die mit der Erkrankung einhergehende Verminderung der Milchleistung (bis 14%) zu nennen (Block, 1984; Ostergaard u. Grohn, 1999).

Aktuellere Untersuchungen von Rajala-Schultz et al. (1999) dokumentieren jedoch, dass an Gebärparese erkrankte Rinder trotz anfänglicher Milchertragsverminderung auf die gesamte Laktationsperiode bezogen insgesamt 1,1 bis 1,7 kg mehr Milch/d als die nicht erkrankten Tiere geben.

Neben den durch das Auftreten einer Gebärparese entstehenden wirtschaftlichen Einbußen ist sie erwiesenermaßen ein prädisponierender Faktor für andere Erkrankungen. So konnten Curtis et al. (1983) zeigen, dass Rinder, die an Milchfieber erkrankten, eine 8fach höhere Inzidenz für das Auftreten von Dystokie, Nachgeburtsverhaltung, Ketose und Mastitis besitzen. Auch die Inzidenzen für Labmagenverlagerung und Uterusprolaps stiegen deutlich an (Erb u. Grohn, 1988; Goff u. Horst, 1997b). Der häufig angenommene Zusammenhang von Gebärparese und einem negativem Reproduktionsverhalten konnte nach einer Meta-Analyse von Fourichon et al. (2000) nicht bestätigt werden.

In vielen Untersuchungen wurde nach der Ursache für das immer noch gehäufte Vorkommen der Gebärparese geforscht. Bekannt ist, dass die Erkrankung in engem Zusammenhang mit dem Laktationsbeginn steht. Zu diesem Zeitpunkt wechselt die Kuh nach einer relativ inaktiven Trockenstehphase (Kalziumbedarf: 10-12 g/d) in eine Situation hinüber, in der sie mindestens 30 g Ca/d in den Kalziumpool des Körpers einbringen muss (Goff et al., 1991b; Allen u. Sansom, 1993). Physiologischerweise kommt es hierbei zu einer negativen Bilanz und zu einem temporären Abfall der Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut. Bei einigen Tieren gelingt dem Organismus allerdings keine sofortige endogene Kompensation des ausgelenkten Elektrolytgleichgewichts. Nachfolgend beginnen die klinisch sichtbaren, parietischen Erscheinungen (Bostedt et al., 1979).

2.1.5.1 Theorien zur Ätiologie der Gebärparese

Im folgenden sind wichtige Theorien zur Ätiologie der Gebärparese aufgelistet:

Prädisponierender Faktor „Hormone“:

Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$): Zunächst wurde vermutet, dass die mit Laktationsbeginn einsetzende Hypokalzämie Anzeichen für einen Mangel an Calcitriol ist. Jedoch ist die Calcitriolkonzentration im Plasma bei Rindern mit Gebärparese erwiesenermaßen höher als bei Tieren, die nicht erkrankten (Horst et al., 1978).

Jedoch existiert ein kleiner Prozentsatz von Tieren (~10% der erkrankten Probanden), die nicht in der Lage sind, mit Beginn der Laktation adäquat Calcitriol zu produzieren. Bei dieser kleinen Gruppe kommt es zur verlängerten Hypokalzämie sowie Therapierückschlägen. Eine

Erklärung hierfür könnte in einer transienten Insensitivität der Nieren gegenüber dem PTH liegen (Goff et al., 1991b)

PTH: In Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Blutkonzentration von PTH bei an Gebärfähigkeit erkrankten Tieren deutlich über der von gesunden Rindern liegt (Mayer et al., 1969; Horst et al., 1978).

Calcitonin: Eine Überproduktion von Calcitonin, einem Hormon das die Resorptionsrate von Kalzium aus dem Knochen senkt, konnte nicht dokumentiert werden.

Prädisponierender Faktor „Hormonrezeptoren“:

Goff et al. (1991b) konnten nachweisen, dass bei älteren Kühen die Anzahl der Calcitriolrezeptoren im Darm sinkt. Somit fällt die Antwort des Zielgewebes auf Calcitriol schwächer aus und das Tier benötigt eine längere Zeitspanne, um die intestinale Kalziumabsorption an den gesteigerten Bedarf anzupassen.

An Kühen konnte ermittelt werden, dass es während der Trächtigkeit und Laktation zu einem Anstieg, dagegen direkt um die Geburt zu einem Absinken der intestinalen Calcitriolrezeptorkonzentration kommt (Goff et al., 1991b). Dieses Erkenntnis kann eine mangelhafte Anpassung an den gesteigerten Kalziumbedarf um den Geburtszeitpunkt erklären.

Prädisponierender Faktor „Kalziumsekretion in die Milch“:

Goff et al. (2002) untersuchten in einer Studie an mastektomisierten, älteren und tragenden Jersey-Kühen den Zusammenhang von Geburt und Laktation mit der Hypokalzämie. Hierbei entwickelten alle Tiere der Kontrollgruppe Milchfieber, wohingegen bei den mastektomisierten Rindern keine Hypokalzämie auftrat. Diese Studie mag ein Beweis dafür sein, dass die Hypokalzämie des Milchrindes mindestens mit, wenn nicht allein ein Ergebnis des Kalziumverlustes über die Milch ist.

Prädisponierender Faktor „Dietary Cation-Anion Difference“:

Die übliche Trockensteherration wird durch einen hohen, basisch wirkenden Kationenanteil dominiert und erzeugt somit im Rind eine leichte metabolische Alkalose (Gaynor et al., 1989; Goff et al., 1991b). Als Kennzeichen gilt u.a. ein erhöhter pH-Wert im Urin (Fredeen et al., 1988b). Studien an Ratten und Hunden beweisen, dass sowohl Knochen- als auch vermutlich Nierengewebe in einer alkalotischen Stoffwechselsituation weniger sensitiv auf PTH reagieren (Burnell, 1971; Beck u. Webster, 1976). Dies kann die häufig inadäquate Stoffwechselreaktion des Rindes auf eine gestörte Kalziumhomöostase erklären.

Therapeutisch hat sich die intravenöse Zufuhr von Kalzium, meist als gut verträgliche 23-%ige Kalzium-Borogluconat-Lösung bewährt (Horst et al., 1997). Hierdurch konnte die

Mortalität bei der Gebärparese von 60-70% auf unter 1% gesenkt werden (Hibbs, 1950; Riond, 2001).

Die voranstehenden Erkenntnisse haben insgesamt dazu geführt, das versucht wurde und wird, durch Prophylaxemaßnahmen das Milchrind a.p. so zu stabilisieren, dass die labile Kalziumstoffwechselsituation mit Einsetzen der Laktation nicht zu einer marginalen Kalziumstoffwechselstörung führt.

2.1.5.2 Prophylaxe der Gebärparese

Nachstehend werden mehr oder wenig erfolgreiche Prophylaxeverfahren gegen die hypokalzämische Gebärparese herausgestellt.

Kalziumarme Fütterung zum Ende der Trächtigkeit (10-20 g/Tier/Tag):

Mittels einer kalziumarmen Fütterung gelangt das Rind vorübergehend in eine negative Kalziumbilanz. Nachfolgend werden die Sekretion von PTH und Calcitriol stimuliert (Nellans u. Kimberg, 1978). Dieser Zustand aktiviert Osteoklasten, regt die Kalziumresorption aus dem Knochen und die renale tubuläre Reabsorption von filtriertem Kalzium an (Goff u. Horst, 1997a). Gleichzeitig erfolgt die intestinale Kalziumabsorption nicht nur auf dem passiven, sondern zusätzlich durch Aktivierung des aktiven, calcitriolabhängigen Wegs (Nellans u. Kimberg, 1978). Durch die frühe Stimulation dieser Mechanismen der Kalziumhomöostase kann ein starker Konzentrationsabfall des extrazellulären Kalziums mit einsetzender Laktation verhindert werden (Goings et al., 1974). Leider ist häufig die Reduzierung des Kalziumgehalts in der Trockensteherration aufgrund kalziumreicher Grundfuttermittel nicht möglich. Daher müssen andere Methoden zum tragen kommen.

Ein neuerer Versuch zur Senkung des Kalziumgehalts im Futter ist die Zufütterung von synthetischem Zeolite A, welches als Kalziumbinder im Intestinaltrakt agiert (Jorgensen et al., 2001). Hierüber konnten Thilsing-Hansen u. Jorgensen (2001) eine Reduzierung der Gebärparese-Inzidenz auf Null % erzielen.

Applikation von Vitamin D und Vitamin D-Metaboliten:

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts konnten Wissenschaftler den Nachweis der Bedeutung von Vitamin D für die intestinale Kalziumabsorption liefern. Heutzutage ist bekannt, dass Vitamin D-Moleküle nicht, wie zunächst angenommen, direkt auf das Zielgewebe an Knochen und Darm wirken, sondern dass der Mechanismus über die körpereigene Bildung der aktiven Form von Vitamin D läuft (Horst u. Reinhardt, 1983).

Blunt et al. (1968) entdeckten einen Metaboliten des Vitamin D, der eine höhere Aktivität als das einfache Vitamin D-Molekül aufwies. Der Metabolit war das 25(OH)D₃, die, wie heute

bekannt ist, Vorstufe der aktiven Form des Vitamin D, welches in den Nieren mit Hilfe der 1α -Hydroxylase zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (=Calcitriol) umgewandelt wird (Calcitriolbildung Kap. 2.1.4.2). Durch die parenterale Applikation von Vitamin D_3 zum Zeitpunkt 8 Tage a.p. erzielt man einen nachweisbaren Anstieg der Kalziumkonzentration im Plasma (Bostedt u. Bless, 1993). In Studien an Ratten und Kühen wurde gezeigt, dass durch Calcitriolgaben die intestinale Calcitriolrezeptoranzahl erhöht werden kann (Naito et al., 1989). Dabei bleibt die Hormonaffinität des Rezeptors unverändert. Limitierender Faktor im Einsatz des Calcitriols in Rinderherden ist das häufig nicht genau bekannte Abkalbedatum der Tiere, welches wiederholte Injektionen notwendig machen kann (Fürll et al., 1996).

Dietary Cation-Anion Difference (DCAD):

Eine Methode zur Prophylaxe der Gebärpause, welche in den letzten Jahren in der Wiederkäuerfütterung an Bedeutung gewonnen hat, beruht auf der Reduzierung der DCAD in der Ration zum Zeitpunkt 3-4 Wochen a.p. (Kamphues, 1996; Moore et al., 2000). Das Verfahren beruht auf einer Manipulation des Kationen-Anionen-Verhältnisses in der Futtermischung über die relevanten Ionen Natrium, Kalium, Chlorid und Schwefel (Staufenbiel, 2002). Sie beeinflussen direkt (Schwefel über die Bildung von Sulfat) oder indirekt den Säuren-Basen-Haushalt (SBH) (Dishington, 1975; Stewart, 1978; Block, 1984). Diese zunächst Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts von norwegischen Wissenschaftlern beschriebene Methode hat einen positiven Effekt auf den SBH, den Kalziummetabolismus, peripartale Erkrankungen sowie das Reproduktionsverhalten (Ender et al., 1971; Tucker et al., 1988, 1991; Jardon, 1995). Durch Absenkung des Kationen- bzw. Anheben des Anionenanteils der Fütterung kann eine leichte metabolische Azidose erzeugt werden. Dieser Zustand verstärkt die PTH-Wirkung, erhöht die Calcitriolkonzentration und steigert die Kalziumresorption aus dem Knochen (Gaynor et al., 1989).

Die DCAD errechnet sich zumeist aus

$$DCAD (mEq/kg TS) = (mEq Na + mEq K) - (mEq Cl + mEq S) \quad (1)$$

(Oetzel et al., 1991; Liesegang et al., 2000).

Goff u. Horst (2003) bevorzugen die Gleichung

$$DCAD (mEq/kg TS) = (0,15 Ca + 0,15 Mg + Na + K) - (Cl + 0,60 S + 0,5 P) \quad (2),$$

da diese die ansäuernde Wirkung sowie die intestinale Absorptionsrate der einzelnen Elektrolyte physiologisch korrekter beschreibt.

In Gleichung (1) werden aus Gründen der Praktikabilität andere Mineralstoffe bezüglich ihrer unterschiedlich azidifizierenden Eigenschaften vernachlässigt. Der Einfluss von z.B. Kalzium, Magnesium oder Phosphat auf den SBH ist weitaus geringer als der Effekt der anderen Elektrolyte in der genannten Gleichung (1).

In die Bestimmung der DCAD werden sowohl die Ladung (Wertigkeit, Valenz) als auch das Atomgewicht der Elemente mit einbezogen. Das Equivalentgewicht wird aus Atomgewicht pro Valenz berechnet. Die Equivalentkalkulation resultiert aus dem Equivalentgewicht pro Gramm des Elementes. Die Angabe der DCAD erfolgt zumeist in mEq/kg TS (Byers, 1993).

Tab. 1: Atomgewicht, Equivalentgewichte und Umrechnung von Prozenten auf mEq/kg TS von Anionen und Kationen, die in die DCAD-Berechnung eingehen (nach Oetzel, 1993).

Elektrolyte	Atomgewicht*	Valenz	Equivalentgewicht*	Umrechnung: % zu mEq/kg TS
Natrium	23,9	1	23,0	x 434,98
Kalium	39,1	1	39,1	x 255,74
Chlorid	35,5	1	35,5	x 282,06
Schwefel	32,1	2	16,0	x 623,75

* in g

Eine übliche Trockensteherration besitzt DCAD-Werte von +50 bis +300 mEq/kg TS. Für eine wirkungsvolle Gebärparese-Prophylaxe sollte die DCAD bei der Berechnung nach Gleichung (1) zwischen -150 und -100 mEq/kg TS liegen (Fürl et al., 1996; Moore et al., 2000). Nutzt man zur Bestimmung des DCAD-Werts Gleichung (2), so genügt ein Absenken des Rationsparameters auf ca. +150 mEq/kg TS (Goff u. Horst, 2003). Ein Weg, um die DCAD von Trockensteherrationen zu senken, ist der Einsatz sogenannter Saurer oder anionischer Salze (Kap. 2.3).

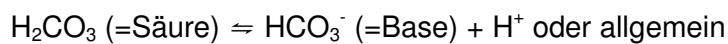
2.2 Mechanismen und Funktionsdiagnostik des Säuren-Basen-Haushalts

2.2.1 Der Säuren-Basen-Haushalt beim adulten Rind

Das Säuren-Basen-Gleichgewicht (SBG) ist definiert als die Aufrechterhaltung des physiologischen pH-Werts im Blut (extrazelluläres Kompartiment) durch Pufferung, Atmung und Wasserstoffionenausscheidung über die Nieren (Wiesner u. Ribbeck, 2000).

Nach der Definition von Brønstedt sind Säuren solche Substanzen, die in Lösung Wasserstoffionen abgeben (=Protonendonator). Basen sind Stoffe, die Wasserstoffionen binden (=Protonenakzeptor).

Es gilt:



Das Gleichgewicht zwischen Dissoziation und Assoziation folgt dem Massenwirkungsgesetz. Bei einer starken Säure ist das Gleichgewicht deutlich zur rechten Seite verschoben, schwache Säuren dagegen liegen nur teilweise dissoziiert vor.

Im Intermediärstoffwechsel des lebenden Organismus werden in den Zellen fortlaufend Säuren gebildet. Um die Isohydrie des Organismus zu erhalten, muss diese Säurelast permanent gepuffert und eliminiert werden. Bei den im Körper gebildeten Säuren unterscheidet man zwischen flüchtiger Kohlensäure (=H₂CO₃) und den nichtflüchtigen Säuren.

Das H₂CO₃ entsteht als Endprodukt der oxidativen Metabolisierung vor allem von Kohlenhydraten und Lipiden. Täglich werden etwa 285 mmol H⁺-Ionen pro kg^{0,75} KM mit ihrem dazugehörigen Säureanion gebildet (Hartmann u. Berchtold, 1997). Über die alveoläre Ventilation wird in den Lungen das Kohlendioxid (CO₂) eliminiert und damit die Kohlensäure aus dem Organismus ausgeschieden (=pulmonale Regulation des SBS).

Die nichtflüchtigen Säureanionen Phosphat, Laktat, Acetat, u.a. bilden mit etwa 3 mmol H⁺-Ionen pro kg^{0,75} KM und Tag den kleineren Anteil der Säureproduktion im Körper. Sie werden u.a. über die Verstoffwechslung von Phospholipiden und Proteinen gebildet. Ihre Elimination erfolgt über die Nieren, welche als einziges Organ die Protonen (=H⁺) aus dem Organismus ausscheiden können (=renale Regulation) (Hartmann u. Berchtold, 1997).

Während des Transports der Säuren bzw. Basen zwischen den Bildungs- und den Ausscheidungsorten (Lunge, Nieren) wird eine Veränderung der physiologischen H⁺-Ionenaktivität durch Puffer minimiert. Kurzfristige und geringe Änderungen der extrazellulären [H⁺] werden durch eine Verlagerung nach intrazellulär sowie durch die

Bindung an Plasmaproteine und an das Hämoglobin der Erythrozyten abgepuffert. Zur endgültigen Elimination werden Puffersysteme, die auf Phosphat und Bikarbonat beruhen, und über die Lunge (Bikarbonat als CO₂) bzw. die Nieren (Phosphat und Bikarbonat) ausgeschieden werden können, genutzt (Schaefer u. Schaefer, 1998).

2.2.2 Regulation des Säuren-Basen-Haushalts

Der SBS im Organismus wird durch den pH-Wert quantifiziert. Der pH ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der H⁺-Aktivität:

$$pH = -\log_{10} [H^+].$$

Er bewegt sich unter physiologischen Bedingungen im Blut eines tierischen Organismus in Referenzgrenzen von 7,35-7,45 (Haskins, 1977; Kasari, 1999). Dies entspricht einer H⁺-Aktivität im Referenzbereich von 35-45 nmol/l bzw. 35-45x10⁻⁶ mmol/l oder einem Millionstel der Konzentration anderer herkömmlicher Plasmaelektrolyte (Carlson, 1997).

Viele Körperfunktionen sind von einer bestimmten H⁺-Konzentration abhängig, was die hohe Sensitivität von Lebewesen gegenüber der H⁺-Aktivität erklärt.

An erster Stelle sind hierbei die Reaktionen von H⁺-Ionen mit anionischen Bindungsstellen der Zellproteine zu nennen, deren dreidimensionale Struktur von der Ladung der sie bildenden Aminosäuren abhängig ist. Mit sinkendem oder steigendem pH unterscheidet sich die Ladung. Es kommt zu einer Umformung der Proteinstruktur, die Enzymaktivität variiert und Membrankanäle und -pumpen werden in ihrer Funktionalität verändert. Die Enzymaktivität kann dabei erhöht oder gesenkt sein (z.B. im Krebs Zyklus, bei Phosphorylasen u.a.) und hierüber zu Veränderungen von Energiehaushalt und -produktion führen (Rubash, 2001).

Außerdem ist der SBS für die Verfügbarkeit von Kalziumionen verantwortlich. Bei verminderter Blut-[H⁺] (=erhöhter pH) werden mehr anionische Bindungsstellen des Albumins und anderer Plasmaproteine freigesetzt. Nachfolgend geschieht eine gesteigerte Bindung und somit verringerte Aktivität von Kalziumionen (Rubash, 2001). Zusätzlich besitzt der pH-Wert einen Einfluss auf die Regulation der Atmung. So führt ein Abfall des pH-Werts zur Hyperventilation mit gesteigerter CO₂-Exkretion und umgekehrt (Eicker, 1990). Gelingt es dem Organismus nicht, den pH-Wert im Referenzbereich zu halten, kann es zu Störungen des Stoffwechsels, der Durchlässigkeit von Membranen und der Elektrolytverteilung kommen (Silbernagl u. Despopoulos, 2001). Die Veränderungen des extrazellulären pH zwischen 6,8 und 7,8 sind bei Säugetieren gerade noch mit dem Leben vereinbar (Hartmann, 1994).

Zur Regulation des Säuren-Basen-Haushalts besitzt der Körper drei Mechanismen, die Abweichungen der $[H^+]$ verhindern sollen. Es sind

1. intra- und extrazelluläre Neutralisation von H^+ -Ionen (=Puffersysteme)
2. Elimination von CO_2 über die Lunge (=pulmonale Regulation)
3. Elimination von H^+ -Ionen über die Nieren und Reabsorption von HCO_3^- (=renale Regulation) (Haskins, 1977; Carlson, 1997).

2.2.2.1 Puffersysteme

Puffersysteme bestehen im einfachsten Fall aus einer schwachen Säure und ihrer konjugierten Base. Sie dienen der Konstanthaltung des pH-Werts, indem sie die im Stoffwechsel entstehenden Protonen abfangen oder bei Bedarf nachliefern und somit nur geringe Schwankungen der freien H^+ -Konzentration zulassen (Kasari, 1999).

Es gilt die Dissoziationsgleichung:



Für schwache Säuren kann eine Dissoziationskonstante ($=K$), basierend auf dem Massenwirkungsgesetz, errechnet werden:

$$K = \frac{[H^+] \times [A^-]}{[HA]} \hat{=} \frac{(\text{= dissoziierte Anteile})}{(\text{= undissoziierte Anteile})}$$

$[H^+]$ = Protonenkonzentration

$[A^-]$ = Plasmakonzentration der konjugierten Base

$[HA]$ = Plasmakonzentration der undissoziierten Säure.

Um als effektiver Puffer im Organismus zu wirken, muss sich der pK (=negativer Logarithmus von K) einer schwachen Säure im Bereich vom pH-Wert des entsprechenden Kompartiments ± 1 befinden. Aufgrund eines Blut-pH von 7,4 liegen wirksame Blutpuffer mit ihren pK -Werten zwischen 6,4 und 8,4 (Sirker et al., 2002).

Im Organismus unterscheidet man zwischen offenen und geschlossenen Puffersystemen. Außer dem Bikarbonat/Kohlensäure-Puffer sind alle übrigen Pufferpaare geschlossen, d.h. ihre Summe aus basischem und saurem Anteil bleibt konstant.

Aufgrund seiner raschen Anpassungsfähigkeit ist das **Bikarbonat/Kohlensäure**-System der bedeutendste Puffer für das SBG (Adams u. Polzin, 1989). H_2CO_3 als saurer Bestandteil zerfällt in CO_2 und H_2O und ist über Messung der CO_2 -Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit bestimmbar (Robertson, 1989):

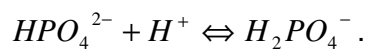


Das sehr gut membranpermeable CO_2 kann rasch (in Minuten) über die Lunge abgeatmet werden, wohingegen die Einstellung der HCO_3^- -Konzentration über die Nieren längere Zeit (Tage) benötigt (Gäbel, 2000).

Hämoglobin liegt intrazellulär in Konzentrationen von 90-140 g/l als Eiweißion vor und dient dort zur Pufferung der bei der CO₂-Aufnahme entstehenden Protonen (Gäbel, 2000).

Intrazelluläre **Proteine** wirken in anderen Zellen ähnlich dem Hämoglobin. Extrazelluläre Proteine liegen unter physiologischen Bedingungen zumeist als Anionen vor und können somit nur bei einer starken Übersäuerung als Puffer dienen.

Der **Dihydrogenphosphat/Hydrogenphosphat** (H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻)-Puffer besitzt die besten Voraussetzungen für einen idealen Puffer, da sein pK-Wert (=6,8) nah am physiologischen Blut-pH von 7,4 liegt. Allerdings ist die Pufferplasmakonzentration nur gering, so dass die Pufferwirkung im Blut nicht sehr hoch ist. Wichtiger ist sein Vorhandensein für die pH-Wert-Regulation in den Nieren. HPO₄²⁻ wird im Tubulus konzentriert und kann dort die von den Tubuluszellen sezernierten Protonen binden und sie als sogenannte „titrierbare Säure“ (H₂PO₄⁻) ausscheiden (Gäbel, 2000):



Wie bereits in Kap. 2.1.2 erwähnt, beteiligt sich auch der **Knochen** über Freisetzung von Ca²⁺-, Phosphat- und HCO₃⁻-Ionen an der Regulation des SBS (Lunn u. McGuirk, 1990).

2.2.2.2 Pulmonale Regulation

Als Endprodukte des oxidativen Stoffwechsels entstehen in den Körperzellen Kohlendioxid (CO₂) und H₂O. CO₂ diffundiert leicht über Zellmembranen und weist somit intra- und extrazellulär den annähernd gleichen Gehalt auf. Im Blut diffundiert CO₂ in die Erythrozyten und wird in Anwesenheit der Karboanhydrase zusammen mit Wasser in H₂CO₃ umgewandelt. Die Kohlensäure dissoziiert in H⁺ und HCO₃⁻. Die freien H⁺ werden über das intrazelluläre Hämoglobin abgepuffert und die HCO₃⁻-Ionen gelangen im Austausch gegen Chlorid ins Plasma (=Chlorid-Shift) (Prencipe u. Brenna, 1988). Ungefähr 81% des gebildeten Kohlendioxids werden chemisch als HCO₃⁻ gebunden und auf diesem Weg zur Lunge transportiert. Der übrige CO₂-Teil bindet an Aminosäuren des Hämoglobins (=Karbaminohämoglobin) (11%) oder bleibt physikalisch im Plasma gelöst (9%) (Wall, 2001). In der Lunge erfolgt die Rückführung von chemischer in physikalische Form. Nur physikalisch gelöstes CO₂ kann die Blut-Alveolarschranke überwinden und letztendlich als Kohlendioxid abgeatmet werden.

Die pulmonale Regulation des SBH erfolgt über die Regelgrößen des pCO₂ sowie der [H⁺] im Blut und nachfolgender Anpassung der alveolären Ventilation (Kellum, 2000). Chemorezeptoren in der Medulla des Hirnstamms und peripher an Aorta und Arteria carotis überwachen den CO₂-Gehalt und den pH in der cerebrospinalen Flüssigkeit und im arteriellen Blut. Kommt es zum Abfall von [H⁺] oder Anstieg von pCO₂ im Blut, wird das Atemzeitvolumen gesteigert (alveoläre Hyperventilation) sowie umgekehrt (Sirker et al., 2002).

2.2.2.3 Renale Regulation

Die Elimination der intrazellulär gebildeten, nichtflüchtigen Säuren, wie Aminosäuren, Ketosäuren, Milchsäure u.a., muss über die Nieren geschehen. Anders als die chemischen Puffer und die pulmonale Regulation, die als Kompensationsmechanismen sofort wirksam werden, benötigt die renale Regulation 12-24 h, bis die Säureexkretion über die Nieren nachweisbar beginnt (Hartmann, 1994). Hierzu erfolgt als erstes der aktive $[H^+]$ -Transport von intra- nach extrazellulär. Mit dem Blut gelangen die Protonen nach Zusammenschluss mit dem korrespondierenden Säureanion zu den Nieren (Adams u. Polzin, 1989). Nur ein geringer Teil wird als freie Protonen über den Harn eliminiert. Anderenfalls wäre der Harn-pH stark sauer und eine adäquate H^+ -Ausscheidung für den Organismus nicht möglich (Lunn u. McGuirk, 1990). Der Großteil der Protonen wird im Tubulusapparat an den urinären Phosphatpuffer (HPO_4^{2-}) oder an Ammoniak (NH_3) gebunden und kann als titrierbare Säure oder Ammoniumion ($=NH_4^+$) im Harn bestimmt werden.

In der Leber entstehen Ammoniumionen durch Desaminierung von Aminosäuren. Sie werden für die Bildung von Glutamin und Harnstoff verwendet. Glutamin wird von den renalen Tubuluszellen aufgenommen und über Hydrolyse zu NH_4^+ , welches sich im Gleichgewicht mit NH_3 befindet (Karlson et al., 1994). NH_3 diffundiert ins Tubuluslumen und bindet dort als Base die $[H^+]$: $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$. Das entstehende NH_4^+ ist wenig lipophil, wird kaum tubulär reabsorbiert und infolgedessen zusammen mit Chlorid über den Harn ausgeschieden (Lunn u. McGuirk, 1990).

Zusätzlich haben die Nieren, neben der Lunge, Einfluss auf die Regulation des Bikarbonat/Kohlensäure-Puffersystems. Sie verhindern über die Reabsorption von filtriertem Bikarbonat zusammen mit Natrium den Verlust der Pufferbase (Adams u. Polzin, 1989). Zudem kann in den Tubuluszellen aus CO_2 Bikarbonat neu gebildet werden und steht als Puffer zur Verfügung. Die hierbei entstehenden Protonen werden als titrierbare Säure ($H_2PO_4^-$) oder NH_4^+ mit dem Urin ausgeschieden (Kasari, 1999).

2.2.2.4 Störungen des Säuren-Basen-Haushalts

Störungen im SBH entstehen sekundär als Folge verschiedener primärer Organ- und Stoffwechseldysfunktionen.

Existiert im Blut ein Überschuss an H^+ -Ionen, wird dieser Zustand als Azidose bezeichnet. Den Protonenmangel nennt man Alkalose. Entstehen die pathologischen Veränderungen des SBG durch die flüchtige H_2CO_3 , spricht man von einer respiratorischen Azidose bzw. Alkalose. Diese kann mit den Werten des pCO_2 im Blut eindeutig bestimmt werden. Bei pathologischen Störungen der Werte für die nichtflüchtigen Säuren handelt es sich demzufolge um eine metabolische (renale) Dysfunktion. Als Indikator hierfür dienen Plasma- $[HCO_3^-]$ und [Base Excess] ([BE]) (Robertson, 1989; Rossow, 1995).

Störungen des SBG aktivieren Kompensationsmechanismen des Körpers. Eine respiratorische Azidose oder Alkalose wird renal kompensiert und umgekehrte erfolgt bei primär metabolischen Störungen eine respiratorische Kompensation (Hartmann u. Berchtold, 1997; Rubash, 2001).

Heutzutage existieren zwei Methoden, um Störungen des SBH zu beschreiben. Zum einen die herkömmliche Methode, die auf der Gleichung von Henderson und Hasselbalch von 1916 basiert. Zum anderen existiert das aktuellere Modell von Stewart aus den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts, der sich mit der sogenannten Strong Ion Difference (SID) auseinandergesetzt hat.

Tab. 2: Normalwerte von pH, pCO₂ und Base Excess (BE) mit den Grenzen physiologisch tolerierbarer Schwankungen sowie Veränderungen dieser diagnostischen Parameter bei Säuren-Basen-Störungen. Die Pfeile geben die über die Toleranzgrenze hinausgehenden primären Veränderungen an (nach Deetjen u. Speckmann, 1999 und Kraft u. Dürr, 1999).

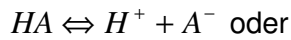
	pH	pCO ₂ (kPa)	BE (mmol/l)
Normalwert Rind	7,4	5,85	0
physiologische Toleranzbreite	7,35 - 7,45	4,66 - 7,05	-3,5 - +3,5
Respiratorische Azidose	↓	↑	(↑)
Respiratorische Alkalose	↑	↓	(↓)
Metabolische Azidose	↓	(↓)	↓
Metabolische Alkalose	↑	(↑)	↑

2.2.3 Säuren-Basen-Haushalt: herkömmlicher Ansatz

Das SBG lässt sich als lebenswichtiger Bestandteil der Homöodynamik im Organismus leider nicht über verlässliche klinische Symptome bei Tieren nachweisen. Nur die labordiagnostische Untersuchung von Körperflüssigkeiten, wie Blut, Harn, Liquor u.a., ermöglicht eine sichere Diagnosestellung. Am häufigsten wird das Blut als zirkulierender Bestandteil der extrazelluläre Flüssigkeit untersucht.

Die traditionelle Theorie des SBS im Organismus basiert auf dem Massenwirkungsgesetz. Es gibt an, dass die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion proportional zu der Konzentration ihrer Reaktanten ist. Viele biologische Reaktionen sind reversibel und erreichen so ein Gleichgewicht.

Für das Beispiel einer Säure gilt somit

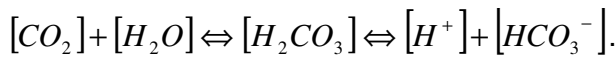


$$K = \frac{H^+ \times A^-}{HA}$$

[HA] = Plasmakonzentration der undissoziierten Säure
 [H⁺] = Protonenkonzentration
 [A⁻] = Plasmakonzentration der konjugierten Base
 K = Dissoziationskonstante.

Der K-Wert ist groß für starke Säuren, die vollständig dissoziieren und kleiner bei schwachen Säuren, die nur zu einem geringeren Teil dissoziieren.

1908 wand Henderson das Massenwirkungsgesetz auf die Gleichgewichtsreaktion von Kohlensäure an:



Dabei ergänzte er die Funktion mit der ableitbaren Konzentration von Kohlendioxid [CO₂] anstelle der nichtmessbaren Kohlensäurekonzentration [H₂CO₃] und erhielt letztendlich die „Henderson-Gleichung“ zur Berechnung der Protonenkonzentration:

$$H^+ = \frac{K \times CO_2}{HCO_3^-}.$$

Das CO₂ wird über p_aCO₂ und der Lösungskonstanten für CO₂ in Wasser berechnet (Henderson, 1908).

Im selben Jahr führte Sørensen die pH-Wert-Skala ein, um einen leichteren Umgang mit den relativ großen Protonenkonzentrationen zu ermöglichen.

Hasselbalch transformierte 1916 die Gleichung von Henderson in die logarithmische Form:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

und platzierte pCO₂ (=Partialdruck von CO₂) anstelle von CO₂ in die Gleichung (Hasselbalch, 1916):

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[SCO_2 \times pCO_2]} \quad \begin{matrix} \text{(Nieren)} \\ \text{(Lunge)} \end{matrix}$$

pK = negativer Logarithmus der Dissoziationskonstanten
 SCO₂ = Löslichkeit von CO₂ im Plasma.

Die Gleichung von **Henderson** und **Hasselbalch** lässt erkennen, dass sich der pH-Wert im Blut bei gegebenem pK für das System von 6,1 allein als Quotient aus [HCO₃⁻] und [SCO₂ x pCO₂] darstellt. Nur das Konzentrationsverhältnis, nicht aber die absoluten Konzentrationen

sind für den pH-Wert entscheidend (Hartmann, 1994). Bei einem physiologischen pH-Wert von 7,4 beträgt das Verhältnis von H_2CO_3 zu HCO_3^- 1:20 (Prencipe u. Brenna, 1988; Kasari, 1999):

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[HCO_3^-]}{[SCO_2 \times pCO_2]} = \frac{25 \text{ mmol/l}}{0,23 \times 5,3 \text{ mmol/l} = 1,22 \text{ mmol/l}} = \frac{20}{1}.$$

Ein Anstieg von pCO_2 führt zu einem Sinken des pH-Werts, da beide Werte in der Formel indirekt proportional verbunden sind. Damit der pH-Abfall nicht zu stark wird, erfolgt sekundär über die Nieren eine Anhebung der $[HCO_3^-]$ (Schaefer u. Schaefer, 1998; Kellum, 2000). Somit besteht nach dem Massenwirkungsgesetz eine definierte Beziehung zwischen dem pH-Wert auf der einen Seite und dem Pufferpaar Bikarbonat/Kohlensäure auf der anderen. Über den Blut-pH erfolgt die Unterscheidung in physiologische Verhältnisse (=Isohydrie; Blut-pH=7,35-7,45), Azidose (Blut-pH<7,35) und Alkalose (Blut-pH>7,45) (Bailey u. Pablo, 1998). Die Befunde für den pCO_2 kennzeichnen die respiratorische Ursache einer Störung oder regulierende Kompensationsvorgänge im Organismus. Die Werte für HCO_3^- -Ionen und der BE-Wert ermöglichen es, Aussagen über die metabolische Seite der Dyshydrie vorzunehmen (Kingston u. Bayly, 1998). Der BE-Wert, der die Abweichung der Pufferbase vom Normalwert beschreibt, ist außerdem beim azidotischen Patienten Berechnungsgrundlage für die einzuleitende Puffertherapie.

Kritisch bleibt anzumerken, dass das Bikarbonat/Kohlensäure-System sicher ein wichtiger, jedoch nicht der einzige Puffer im Blut ist. Außerdem erweckt die Formel den Eindruck, dass der pH-Wert in einer Körperflüssigkeit nur von den oben angeführten HCO_3^- -Ionen und pCO_2 bestimmt wird. Andere Elektrolyte, wie Natrium, Kalzium, Magnesium, Sulfat u.a., sowie die Proteine bleiben nach diesen Vorstellungen unberücksichtigt (De Morais, 1992). Constable (1997, 1999b) vertritt die Ansicht, dass das traditionelle Modell unzureichend die Temperaturabhängigkeit des Blut-pH, die Zusammenhänge zwischen pK-Werten und pH sowie die Protein- und Natriumkonzentrationen ebenso wie die nichtlineare Beziehung zwischen pH und $\log pCO_2$ erkennen lässt. Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung sei somit nur bei Lebewesen anwendbar, die physiologische Werte für Körpertemperatur, pH-Wert, Protein- und Natriumkonzentration aufweisen (Constable, 1999b).

2.2.4 „Strong Ion“-Theorie

Stewart (1978, 1981, 1983) kritisierte die Parameter pH-Wert, $p\text{CO}_2$, HCO_3^- -Ionen oder BE-Wert nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung als zwar richtig, aber nicht vollständig das SBG im Organismus kennzeichnend

In der Formel wird nur ein Puffersystem des Organismus berücksichtigt ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$). Obwohl dieses quantitativ bedeutend ist, existieren neben ihm weitere Puffer im Blut, wie z.B. Phosphate und Proteine (Kap. 2.2.2.1). Bislang wurden diese von Henderson und Hasselbalch vollständig vernachlässigt. Gleichzeitig wurde davon ausgegangen, dass Kenntnisse zur Funktion des einen Puffers Rückschlüsse auf sämtliche andere Puffersysteme zulassen.

Stewart bemängelt die fehlende Einbeziehung der Proteinplasmakonzentration sowie des zu einem geringeren Teil im Blut vorhandenen anorganischen Phosphats ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$). Beide Komponenten wirken sich auf den in einer Flüssigkeit vorhandenen pH-Wert aus (Figge et al., 1991; Constable, 2001).

Außerdem entsteht nach den Vorstellungen von Henderson und Hasselbalch der Eindruck, dass Änderungen der weiteren Elektrolytkonzentration, wie Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid u.a., nicht mit dem SBS in Zusammenhang stehen. Stewart nimmt an, dass alle Elektrolyte Einfluss auf den SBH nehmen. Dies kommt in der Henderson-Hasselbalch-Gleichung nicht zum tragen, da dort nur $[\text{HCO}_3^-]$ -Ionen berücksichtigt werden.

Stewarts Annahmen begründen sich auf ein Modell von Singer und Hastings. Diese waren unzufrieden mit der Theorie von Henderson und Hasselbalch und präsentierten 1948 einen Ansatz, in dem sie von zwei unabhängigen Variablen ausgingen: (1) dem $p\text{CO}_2$ und (2) der Pufferbase (=Äquivalent der SID). Beide Faktoren sollten für die Einstellung des Blut-pH verantwortlich sein (Singer u. Hastings, 1948).

Stewart entwickelte den Denkansatz weiter und konnte durch seine Untersuchungen über das Zusammenwirken mehrerer Parameter diejenigen identifizieren, die $[\text{H}^+]$ in Körperflüssigkeiten regulieren. Er fügte dem Modell als dritte Variable die Gesamtmenge an nichtflüchtigem schwachem Puffer (Albumin, Globulin, Phosphat), bezeichnet als A_{tot} , hinzu. Somit konnte er 1978 drei unabhängige Variable präsentieren, die den SBS eines Organismus hinreichend beschreiben:

- (1) $p\text{CO}_2$
- (2) SID (=Strong Ion Difference; Differenz aus der Summe der vollständig dissoziierten starken Anionen und Kationen)
- (3) A_{tot} (=Gesamtkonzentration an schwachen Säuren).

Unabhängig sind laut Stewart solche Faktoren, die direkt von außerhalb des Systems geändert werden können, ohne einen der anderen beiden Parameter zu beeinflussen. Alle

übrigen Variablen, z.B. H^+ , pH, HCO_3^- , bezeichnet er als abhängig, d.h. sie können sich nicht primär oder individuell verändern (Eicker, 1990).

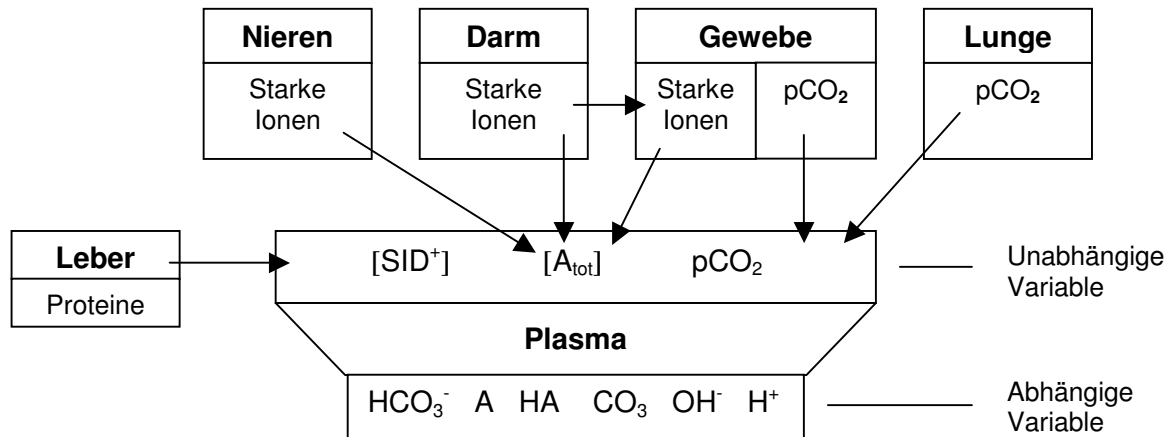


Abb. 5: Zusammenspiel von unabhängigen und abhängigen Variablen bei der Einstellung des SBH (nach Lunn u. McGuirk, 1990).

In einer humanmedizinischen Studie konnte gezeigt werden, dass der Blut-pH am empfindlichsten auf Veränderungen der SID reagiert (Constable, 2001).

2.2.4.1 Strong Ion Difference (SID)

Die **Strong Ion Difference** (SID; zuvor: Pufferbase) basiert auf dem Gesetz der elektrischen Neutralität ($\sum \text{Kationen} = \sum \text{Anionen}$). Sie bezeichnet die Summe der starken Kationen (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium) minus die Summe der starken Anionen (Chlorid, Sulfat, Proteine, Laktat, Acetacetat).

Ionen können in puffernde (=nicht vollständig dissoziiert) und nichtpuffernde (=starke) Elektrolyte unterteilt werden. Starke Ionen sind bei physiologischem pH vollständig dissoziiert und haben deshalb kaum puffernde Eigenschaften. Stattdessen besitzen sie einen elektrischen Effekt, wobei die Summe der vollständig dissoziierten Kationen im Blut nicht gleich der Summe der vollständig dissoziierten Anionen ist. Stewart bezeichnet dies als die Strong Ion Difference. Da diese Elektrolyte nicht an chemischen Reaktionen teilnehmen, werden sie als kollektive Ladungseinheit betrachtet ($[SID^+]$) (mmol/l). Die [SID] berücksichtigt anstatt der bisher benutzten $[HCO_3^-]$ -Ionen als starke Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Chlorid und Sulfat-Ionen (Stewart, 1981; Constable, 1997; Kellum, 2000). Andere vorhandene Ionen (wie z.B. Cu^{2+} , $Fe^{2/3+}$, Zn^{2+} , u.a.) werden aufgrund ihrer geringen Plasmakonzentration (Mikroelemente \ll mmol/l) vernachlässigt (Constable, 1999a).

Als die wesentlichen Einflussfaktoren auf [SID] werden Natrium, Kalium und Chlorid (sowie zum Teil Laktat) angesehen, da diese in deutlich höheren Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten vorhanden sind als die übrigen Ionen (Rehm et al., 2004):

$$SID = (Na^+ + K^+) - (Cl^-),$$

fürs Rind gilt: $38-46 = ((135-145)+(3,5-4,5))-(95-110)$ mmol/l.

Unter physiologischen Bedingungen bewegt sich die [SID] im positiven Bereich und bei Rindern im Referenzbereich von 38-46 mmol/l (Constable, 1999). Eine erhöhte [SID] kennzeichnet eine metabolische Alkalose und bei erniedrigter [SID] spricht man von einer metabolischen Azidose (Russell et al., 1996; Bailey u. Pablo, 1998; Constable, 2000). Die Plasma-[SID] kann als gleichwertig zur metabolischen Komponente des herkömmlichen Ansatzes des SBH angesehen werden (Carlson, 1997; Kellum, 2002). Ihre Regulation erfolgt über die tubuläre Reabsorptions- sowie Sekretionsrate der Nieren für starke Elektrolyte.

2.2.4.2 A_{tot}

A_{tot} ist die Gesamtkonzentration an schwachen Säuren, also die Summe aus den dissoziierten und nichtdissoziierten Anteilen. Das $[A_{tot}]$ im Blut leitet sich zu 90-95% von Plasmaproteinen und zu 5-10% von anorganischem Phosphat ab:

($P_{anorg.tot} = [PO_4^{3-}] + [HPO_4^{2-}] + [H_2PO_4^-] + [H_3PO_4]$) (Fencl u. Rossing, 1989; De Morais, 1992; Rubash, 2001). Die Gesamtmenge von HA und A^- ($=A_{tot}$) bleibt aufgrund des Gesetzes zur Erhaltung der Masse konstant.

Dies erklärt sich durch die Gleichung:

$$[A_{tot}] = [A^-] + [HA]$$

- $[A_{tot}]$ = Gesamtkonzentration an schwachen Säuren
- $[A^-]$ = vollständig dissoziierte schwache Säuren
- $[HA]$ = unvollständig dissoziierte schwache Säuren.

Für Rinder konnten Werte für $A_{tot}=25$ mmol/l bei einer Dissoziationskonstanten ($=K_a$) von $0,9 \times 10^{-7}$ ermittelt werden (Tauriainen, 2001; Constable, 2002).

2.2.4.3 Herleitung und Eigenschaften der unabhängigen Variablen

Auf der Grundlage des Gesetzes zur Elektroneutralität entwickelte Stewart (1978) die folgende Gleichung:

$$SID - HCO_3^- - A^- - CO_3^{2-} - OH^- + H^+ = 0$$

- A^- = vollständig dissoziierte schwache Säuren
- CO_3^{2-} = Plasmakonzentration von Karbonat
- OH^- = Plasmakonzentration von Hydroxylionen.

Durch Verknüpfung mehrerer Gleichungen, die auf den Prinzipien der Erhaltung von Masse, Ladung und des Dissoziationsgleichgewichts beruhen, fertigte Stewart (1978) anschließend eine polynomiale Gleichung an. Sie setzt die Plasmaprotonenkonzentration zu drei unabhängigen Variablen (pCO_2 , SID, A_{tot}) und fünf Konstanten (K_A , K'_w , M, N, SCO_2) in Beziehung:

$$[H^+]^4 + (SID + K_A) \times [H^+]^3 + (K_A \times (SID - A_{tot}) - K'_w - M \times SCO_2 \times pCO_2) \times [H^+]^2 - (K_A \times (K'_w + M \times SCO_2 \times pCO_2) - N \times M \times SCO_2 \times pCO_2) \times [H^+] - K_A \times N \times M \times SCO_2 \times pCO_2 = 0$$

K_A = effektive Gleichgewichtskonstante für im Plasma nichtflüchtige schwache Säuren

K'_w = Ionenprodukt des Wassers

M = Gleichgewichtskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung

N = Gleichgewichtskonstante für Bicarbonat

SCO_2 = die Löslichkeit von CO_2 im Plasma.

Die Formel beweist, dass die einzigen drei unabhängigen Variablen zur Bestimmung und Einstellung des pH-Werts (1) SID, (2) A_{tot} und (3) pCO_2 sind (Sirker et al., 2002).

Bekanntermaßen existieren in einzelnen Kompartimenten des Organismus unterschiedliche pH-Werte. Extrazellulär liegt dieser zwischen 7,35 und 7,45, intrazellulär existieren in verschiedenen Bereichen Werte von 6,0 bis 7,2 (Hartmann, 1994). Um ein Verständnis für deren Einstellung sowie für die Regulation von Säuren-Basen-Störungen zu entwickeln, muss man einen genaueren Blick auf die drei oben angeführten Variablen werfen.

Kohlendioxid diffundiert frei über alle Membranen und kann somit nicht zur unterschiedlichen pH-Einstellung genutzt werden. Proteine überqueren nur sehr gering oder gar nicht die intakten biologischen Membranen. Die Regulation von [Phosphat] über Gastrointestinaltrakt und Nieren erfolgt primär zur Erhaltung der Kalziumhomöodynamik. Erst an zweiter Stelle folgt die Bedeutung der Säuren-Basen-Regulation (Sirker et al., 2002). Zur Erzielung unterschiedlicher pH-Werte bleibt die SID, bestehend hauptsächlich aus Natrium, Kalium und Chlorid, übrig. Plasma-[Natrium] wird vorwiegend zur Kontrolle des extrazellulären Volumens benötigt. Plasma-[Kalium] ist in seiner Konzentration relativ eng eingestellt, weil seine Ausprägung auf das Ruhemembranpotential adäquate kardiale und neuromuskuläre Funktionen ermöglicht. Somit bleibt die Plasma-[Chlorid] als das starke Ion, mit dem der SBS hauptsächlich über die Nieren reguliert werden kann, ohne dass andere wichtige homöodynamische Prozesse beeinträchtigt werden (Coppock, 1986; Andrews u. Grindem, 2000).

Nach traditionellen Ansätzen wurde bislang davon ausgegangen, dass für die Regulation des SBH die H^+ -Ausscheidung über NH_4^+ mit dem Urin ausschlaggebend ist. Stewart jedoch vermutet, dass z.B. bei einer respiratorischen Azidose ($pH < 7,35$) die gesteigerte

Ausscheidung von Chlorid mit dem Urin zu einer Steigerung der Plasma-[SID] und hierüber zu einer Normalisierung des Blut-pHs führt.

Elementar hierfür ist, dass über die renale Ammoniogenese die Möglichkeit besteht, Chlorid zusammen mit einem schwachen Kation ($=\text{NH}_4^+$) auszuschcheiden, ohne dass starke Kationen ($=\text{Na}^+$, K^+) verloren gehen (Wilkes, 1998; Sirker et al., 2002). Somit besteht die Bedeutung von NH_4^+ -Ionen für den Organismus nicht in seiner „Trägerfunktion“ für ein Proton oder in seiner direkten Wirkung im Plasma (physiologische Plasma- $[\text{NH}_4^+] < 0,01 \text{ mmol/l}$), sondern in der urinären „Co-Exkretion“ mit Chlorid. Unterstützt wird die renale Ammoniogenese durch die pH-sensitive ($=$ gesteigert bei Azidose) hepatische Glutaminogenese. Glutamin wird von den Nieren für die NH_4^+ -Produktion genutzt (Kellum, 2000). Geht Chlorid ($=$ starkes Anion) dem Körper ohne gleichzeitige Ausscheidung eines starken Kations verloren, dann wird die Plasma-[SID] erhöht und hierüber die H^+ -Konzentration gesenkt ($=$ pH steigt an).

In der folgenden Tabelle sind die Vor- und Nachteile des von Stewart entwickelten Modells aufgeführt.

Tab. 3: Vor- und Nachteile des Stewart-Modells (modifiziert nach Rubash, 2001, ergänzt durch Waters et al., 1995 und Constable, 1999a).

Vorteile des Stewart Modells	Nachteile des Stewart Modells
<ul style="list-style-type: none"> • Ermöglicht eine quantitative Annäherung zum Verständnis des SBH • Erleichtert das Verständnis der Protein- und Phosphateinflüsse auf den SBH • Erleichtert das Verständnis der Elektrolyteinflüsse auf den SBH • Erleichtert das Verständnis der Osmolalitäts- und Wassereinflüsse auf den SBH • Evaluierung der Effekte von ungemessenen Anionen auf den SBH wird nicht von Plasmaproteinen oder dem pH beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechnungen notwendig • Bisher unsichere klinische Relevanz • Theoretische Unsicherheiten, z.B. das Verhalten von Plasmaproteinen in der Säuren-Basen-Chemie, bleiben bestehen • Speziesspezifische Gleichungen und Untersuchungen in der Veterinärmedizin sind noch unzureichend • Probleme bei der Bestimmung eines akkuraten SID-Wertes • Probleme bei der Bestimmung eines akkuraten A_{tot}-Wertes fürs Rind • Einzelne starke Ionen können bei bestimmten Krankheiten quantitativ stark zunehmen, dürfen nicht unberücksichtigt bleiben

2.2.4.4 Das vereinfachte „Strong Ion“-Modell

Constable beschrieb 1997 ein vereinfachtes Strong Ion Modell, welches konzeptionell und algebraisch einfacher als der von Stewart entwickelte Ansatz ist. Constable (1997, 1999b) nimmt an, dass Ionen im Plasma entweder als starke Ionen, flüchtige (HCO_3^-) oder nichtflüchtige Pufferionen (A^-) auftreten. Dies führt zu drei verschiedenen Typen von Ladungsspezies im Plasma: (1) SID^+ , (2) HCO_3^- und (3) A^- .

Das Gesetz der Elektroneutralität bedingt, dass

$$[\text{SID}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{A}^-] = 0.$$

Im Unterschied zu Stewart geht Constable davon aus, dass die Ionen $[\text{CO}_3^{2-}]$, $[\text{OH}^-]$ und $[\text{H}^+]$ in ihren Konzentrationen (=nmol) quantitativ unbedeutend für den Blut-pH sind. Seiner Meinung nach sind allein die Ladungen von SID^+ , HCO_3^- und A^- (=mmol/l) im Plasma wichtig für die Einstellung des pH-Werts.

Durch Kombination der Gleichung der Massenerhaltung, der Gleichung der Ladungserhaltung sowie zweier Gleichungen zum Dissoziationsgleichgewicht (für kohlenstoffhaltige Säuren und schwache Plasmasäuren) wurde eine Gleichung entwickelt, die 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:

$$\text{pH} = \log \frac{2[\text{SID}^+]}{K_1 S \text{pCO}_2 + K_a A_{\text{tot}} - K_a \text{SID}^+ + \sqrt{(K_1 S \text{pCO}_2 + K_a A_{\text{tot}} + K_a A_{\text{tot}})^2 - 4K_a^2 \text{SID}^+ A_{\text{tot}}}}$$

K_1 = effektive Gleichgewichtskonstante für die Henderson-Hasselbalch-Gleichung

S = die Löslichkeit von CO_2 im Plasma

K_a = effektive Gleichgewichtskonstante für im Plasma nichtflüchtige schwache Säuren

(Constable, 1997, 1999b, 2000).

Entgegen der aus acht Faktoren bestehenden Gleichung nach Stewart kommt das Strong Ion Modell nach Constable mit sechs Komponenten aus. Damit ist das modifizierte Konzept nach Constable mathematisch einfacher und bietet dabei eine ähnlich gute Aussagekraft.

2.3 Einfluss Saurer Salze auf den Kalziumstoffwechsel des Rindes

2.3.1 Definition der Sauren Salze

Saure Salze haben sich in den letzten Jahren in der Rinderfütterung als eine wirksame Prophylaxemöglichkeit der hypokalzämischen Gebärparese etablieren können. Die Salze bestehen aus einem starken Anion in Verbindung mit einem schwächer wirkenden Kation. Der Begriff starkes Anion (=Cl⁻, SO₄²⁻, Laktat⁻, u.a.) oder Kation (=Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) bezieht sich auf die vollständige Dissoziation des Ions in Lösung. Im Vergleich dazu dissoziieren schwache Elektrolyte nur unvollständig (De Morais, 1992). Der ansäuernde Effekt der Salze auf den Organismus entsteht durch die bevorzugte intestinale Absorption des Anions gegenüber dem Kation (Goff et al., 1991a). Somit gelangen die starksauren Anionen in relativ größeren Mengen als die Kationen in den Organismus. Die unterschiedlich azidifizierenden Eigenschaften der einzelnen Salze erklären sich durch die verschiedenen hohen Absorptionsraten aus dem Intestinaltrakt (NRC, 1989; Goff u. Horst, 1994). Bevorzugt werden Ammonium-, Kalzium- und Magnesiumchloride sowie die entsprechenden Sulfatsalze dieser Kationen eingesetzt (Dishington, 1975; Moore et al., 2000; Roche, 2002). Mehrere Autoren beschrieben eine stärker ansäuernde Wirkung von Chloridsalzen gegenüber den sulfathaltigen Komponenten (Tucker et al., 1991; Goff et al., 1997; Goff u. Horst, 2003).

Grundprinzip des Verfahrens ist die seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts bekannte Manipulation des Kationen-Anionen-Verhältnisses in der Futtermittellage: das sogenannte DCAD-Konzept (Kap. 2.1.5.2) (Ender et al., 1971). In Körperflüssigkeiten existieren nebeneinander starkbasische Kationen sowie starksaure Anionen. Bei einem Überhang von Kationen in der Futtermittellage (übliche DCAD = +50 bis +300 meq/kg TS) gerät der Organismus in eine alkalotische Stoffwechsellage. Sie begünstigt die Entstehung der Gebärparese (Goff et al., 1991a). Ein Absenken der DCAD (<+50) ist entweder über Reduktion des Kationen- oder Erhöhung des Anionenanteils oder Nutzung beider Varianten möglich. Kationen können nur begrenzt über eine Einschränkung von kalium- und natriumreichen Futtermitteln, wie Heu auf Alfalfa-Basis, Rüben, Zuckerrübenprodukten, Gräsern und stark gedüngtem Grünfütter, reduziert werden (Fürl et al., 1996). Aus diesem Grund haben in den letzten Jahren die Sauren oder anionischen Salze, die aus alimentär schwach wirkenden Kationen und starken Anionen bestehen, in der Rinderfütterung an Bedeutung gewonnen. Oetzel (1991) konnte eine hohe Korrelation zwischen DCAD-Werten und dem Auftreten der hypokalzämischen Gebärparese nachweisen und über die Fütterung anionischer Salze die Inzidenz der Erkrankung um ungefähr 50% reduzieren. Hinzu kommt eine vorteilhaft prophylaktische Wirkung gegenüber dem Auftreten von subklinischen Hypokalzämien (Oetzel, 1993).

Auf die über die Salze erzielte leicht azidotische Stoffwechsellage reagiert das Tier mit einer verstärkten Aufnahme von Kalzium aus dem Verdauungstrakt und einer gesteigerten Freisetzung aus dem Skelettsystem (Vagg u. Payne, 1970; Lomba et al., 1978).

Voraussetzung für die Verwendung Saurer Salze ist ein optimales Fütterungsmanagement. Die Salze werden in einem Zeitraum von etwa drei Wochen a.p. bis zur Geburt in die gefütterte Ration eingemischt (Byers, 1994; Staufenbiel, 2002). Fürll u. Bauerfeld (2003) empfehlen eine Zufütterung anionischer Komponenten über die gesamte Phase der Trockenstehzeit. Vorteilhaft ist eine Total Mixed Ration (TMR), in der durch Untermischen der einzelnen Komponenten die teilweise fehlende Schmackhaftigkeit der Salze überdeckt wird (Fürll et al., 1996; Oetzel, 2000). Sollte dies nicht möglich sein, besteht die Gefahr eines Rückgangs der Futteraufnahme durch die Tiere aufgrund des leicht bitteren Geschmacks der anionischen Ergänzung (Oetzel u. Barmore, 1993).

Zusammen mit dem Einsatz anionischer Salze muss der Kalziumgehalt in der Ration erhöht werden, um eine gesteigerte intestinale Kalziumabsorption zu gewährleisten (Wang u. Beede, 1992; van Mosel et al., 1993; Abu Damir et al., 1994). Hierbei werden nach verschiedenen Untersuchungen Werte von 100-160 g/Tier/Tag (Staufenbiel, 2002) bzw. 120-180 g/Tier/Tag empfohlen (Fürll et al., 1996).

Die positive Wirkung anionischer Salze auf die Gebärparese-Prophylaxe konnte in vielen Versuchen nachgewiesen werden. Dabei wurde berichtet, dass die Reduktion der DCAD die renale Calcitriolproduktion steigert, die Ansprechbarkeit der Zielzellrezeptoren von Calcitriol verbessert und sowohl die Effizienz der Kalziumabsorption als auch die ossäre Mobilisation erhöht (Goff et al., 1991b; Phillippo et al., 1994).

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollen zur weiteren Aufklärung des größtenteils noch unbekanntes Wirkmechanismus dieser Salze beitragen.

2.3.2 Auswirkungen Saurer Salze auf den Säuren-Basen-Haushalt

Als traditionelle Parameter für den SBH gelten der pH-Wert, $p\text{CO}_2$, $[\text{HCO}_3^-]$ und $[\text{BE}]$ im Blut sowie der pH-Wert, $[\text{HCO}_3^-]$ und die Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung (NSBA) im Urin. Die über das Futter zugeführten Ionen beeinflussen diese Faktoren durch eine Veränderung der Protonenkonzentration über Nierenfunktion, Puffersysteme und Zellatmung (Block, 1994; Sanchez et al., 1994; van Dijk u. Lourens, 2001). Hierbei scheinen die als starke Ionen bezeichneten Elemente Natrium, Kalium und Chlorid einen großen Einfluss auf den SBH zu besitzen. Sie erzielen hohe Konzentrationen in der Ration bei einer gleichzeitig guten intestinalen Absorption. Das Verhältnis dieser Elektrolyte spielt somit eine bedeutende Rolle bei der Einstellung des SBG in biologischen Flüssigkeiten. Unterschiedliche Meinungen existieren über die Wirkung von Sulfat. Einige Autoren rechnen es zu den starken Elektrolyten hinzu. Block (1994) dagegen schreibt die Effekte von Sulfat seiner direkten

ansäuernden Wirkung in Flüssigkeiten zu. Voraussetzung hierfür sei allerdings eine ausreichend hohe Konzentration in der Ration.

Überwiegen die Kationen (Na^+ , K^+) in der Fütterung, induzieren sie eine milde Alkalose (Fredeen et al., 1988a; Goff u. Horst, 1997a). Rationen mit einem Überhang an Chlorid und Sulfat (=negative DCAD) bewirken eine milde metabolische Azidose, gekennzeichnet durch erniedrigte Bikarbonatkonzentrationen und BE-Werte im Blut (Oetzel et al., 1991; Tucker et al., 1991; Wang u. Beede, 1992; Abu Damir et al., 1994; Pehrson et al., 1999; Moore et al., 2000). Die Werte für Blut-pH und pCO_2 bleiben teilweise unverändert (Vagnoni u. Oetzel, 1998), in einem Versuch sinken die Parameter tendenziell (Wang u. Beede, 1992) und in anderen signifikant ab (Sanchez et al., 1997; Schonewille et al., 1999; Westenhoff, 2000). Hierbei verändern sich die pCO_2 -Werte sekundär durch Kompensation der erzeugten, primär metabolischen Azidose.

In allen Untersuchungen zur Wirkung Saurer Salze kommt es im Harn zu einer signifikanten Absenkung des pH-Wertes (Goff et al., 1991a; Oetzel et al., 1991; van Mosel et al., 1993; Goff u. Horst, 1998b; Vagnoni u. Oetzel, 1998; Pehrson et al., 1999; Moore et al., 2000; Mellau et al., 2002). Zusammenfassend sind die Veränderungen in Blut und Harn als eine partiell bis vollständig kompensierte metabolische Azidose zu interpretieren.

Die Messung des Harn-pH wird in der Praxis seit einigen Jahren als Kontrollmittel beim Einsatz anionischer Salze verwendet. Der Wert ermöglicht unter Praxisbedingungen eine Abschätzung des Azidosegrads (Jardon, 1995; Goff u. Horst, 1998a; van Dijk u. Lourens, 2001). Hierbei sind für Holstein-Kühe pH-Werte von 6,0-6,5, für Jersey-Kühe von 5,5-5,99 erwünscht (Fürl et al., 1996; Moore et al., 2000). Neuere Untersuchungen sehen eine Absenkung des Harn-pH auf 7,3-7,8 zur Gebärparese-Prophylaxe als ausreichend an (Staufenbiel, 2004). Ein Harn-pH unter 5,5 spricht für eine zu starke Ansäuerung des Organismus. In diesem Fall muss die gefütterte Salzmenge reduziert werden. Die Fähigkeit der Nieren zur Regulation des pH-Werts im Blut ist bei einem Harn-pH von 5,2 überschritten. In diesem Fall kann das SBG des Blutes nicht aufrechterhalten werden und es können Todesfälle auftreten (Byers, 1994).

Im Urin können neben dem pH noch HCO_3^- , NH_4^+ und die NSBA zur Beurteilung des SBH bestimmt werden. Bei einer negativen DCAD fällt der HCO_3^- -Wert im Harn durch verstärkte renale Reabsorption im Austausch gegen Chlorid ab (Coppock, 1986). Die veränderte HCO_3^- -Reabsorption ist ein bewährter renaler Regulationsmechanismus bei Störungen des SBH (van Dijk u. Lourens, 2001). NH_4^+ und titrierbare Säuren ($=\text{H}_2\text{PO}_4^-$) werden bei Fütterung einer anionischen Ration verstärkt ausgeschieden (Wang u. Beede, 1992; Delaquis u. Block, 1995; Vagnoni u. Oetzel, 1998; Schonewille et al., 1999). Die NSBA stellt die Gesamtheit der

eliminierten Protonen dar (Fürll u. Kirbach, 1997). Der Parameter bietet über den ausgeschiedenen Säuren-Basen-Überschuss einen Indikator für die Belastung des SBH (Kraft u. Dürr, 1999). Für die NSBA (Referenzbereich $>+106$ mmol/l) werden Zielwerte zwischen 0 und 100 mmol/l bei der Fütterung Saurer Salze angegeben (Bender u. Staufenbiel, 2003; Eustermann, 2003; Staufenbiel et al., 2003).

Die SID, definiert als die Differenz zwischen der Summe der starken Kationen (Na^+ , K^+) und der Summe der starken Anionen (Cl^- , S^{2-}), ist eine der unabhängigen Variablen für die Säuren-Basen-Balance. Diätetisch eingesetzte anionische Salze lassen einen Abfall der SID im Blut durch Überschuss von Cl^- und SO_4^{2-} gegenüber Na^+ und K^+ vermuten. Um die Säuren-Basen-Homöodynamik zu bewahren, müssen diese überschüssigen Anionen somit über die Nieren eliminiert werden. Das erklärt die von Vagnoni u. Oetzel (1998) beobachtete erniedrigte SID (= $\uparrow \text{Cl}^-$ und/oder SO_4^{2-} bzw. $\downarrow \text{Na}^+$ und/oder K^+) im Harn im Rahmen eines Salzversuches (vgl. Kap. 2.2).

In vielen Untersuchungen wird die erzeugte, schwache metabolische Azidose tendenziell oder vollständig kompensiert. Dies zeigt, dass die alveoläre Ventilation sowie die HCO_3^- -Reabsorption und NH_4^+ -Produktion der renalen Tubuli häufig ausreichen, um den zugeführten Säureüberschuss zu kompensieren sowie abzapuffern (van Mosel et al., 1993; Vagnoni u. Oetzel, 1998).

2.3.3 Auswirkungen Saurer Salze auf den Kalziumstoffwechsel

Der Gesamtkalziumgehalt (Ca_{ges}) im Plasma wird durch eine Diät mit anionischen Salzen in den meisten Versuchen kaum verändert (Romo et al., 1991; Takagi u. Block, 1991b; Tucker et al., 1991; Wang u. Beede, 1992; van Mosel et al., 1993; Abu Damir et al., 1994; Phillippo et al., 1994; Schonewille et al., 1999; Praechter, 2001). Andere Ergebnisse erzielten Block (1984) sowie Goff u. Horst (1994), die eine Erhöhung des Plasma- $[\text{Ca}_{\text{ges}}]$ maßen.

Anders als bei der $[\text{Ca}_{\text{ges}}]$ wurde bei der Bestimmung des ionisierten Kalziums (Ca^{2+}) im Blut sowohl bei tragenden und laktierenden als auch bei nichttragenden und nichtlaktierenden Kühen zumeist eine signifikant höhere Konzentration gemessen (Takagi u. Block, 1991b; Wang u. Beede, 1992; Abu Damir et al., 1994; Phillippo et al., 1994; Beening, 1998; Schonewille et al., 1999; Moore et al., 2000; Praechter, 2001; Tauriainen, 2001). In einigen Versuchen wurde durch die anionenreiche Fütterung sowohl $[\text{Ca}_{\text{ges}}]$ als auch $[\text{Ca}^{2+}]$ erhöht (Oetzel et al., 1988; Joyce et al., 1997; van Dijk u. Lourens, 2001).

In den meisten Studien erzielten die anionischen Salze eine erhöhte $[\text{Ca}^{2+}]$ bei gleichbleibender $[\text{Ca}_{\text{ges}}]$. In beim Menschen durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich die Ca^{2+} -Konzentration in Abhängigkeit vom Blut-pH verändert. Die Plasma- $[\text{Ca}^{2+}]$ steigt in einer linearen oder leicht sigmoiden Kurve mit fallendem Blut-pH an. Moore (1970) erklärt dies durch ein Konkurrenzverhalten von H^+ und Kalzium um die

Bindungsstellen der Serumproteine. Die gesteigerte Dissoziation von proteingebundenem Kalzium im Blut leicht azidotischer Rinder trägt somit über die Bereitstellung von mehr Ca^{2+} zur Konstanthaltung der Kalziumhomöodynamik bei erhöhtem Bedarf bei (Moore, 1970; Wang u. Beede, 1992).

Die Regulation des Kalziumstoffwechsels erfolgt hauptsächlich über die Hormone PTH und Calcitriol (Kap. 2.1.4). Aus diesem Grund wurde vermutet, dass anionenreiche Rationen durch Erhöhung der PTH-Plasmakonzentration die Gebärparese-Inzidenz senken. Gegen diese These sprechen die in vielen Untersuchungen unveränderten (vor der Abkalbung) oder erniedrigten (zur Abkalbung) PTH-Konzentrationen im Blut (Goff et al., 1991a; Goff et al., 1991b; Phillippo et al., 1994; Joyce et al., 1997; Moore et al., 2000).

Ein direkter Effekt der Sauer Salze auf die Hormone des Kalziumstoffwechsels konnte somit nicht nachgewiesen werden. Jedoch scheint eine indirekte Wirkung auf den Hormonhaushalt zu existieren. Die durch die anionischen Salze erzeugte metabolische Azidose erzielt vermutlich einen positiven Effekt auf die Kalziumhomöodynamik, indem sie die Ansprechbarkeit von Nieren und Knochen für PTH steigert (Goff et al., 1991a; Horst et al., 1994). Durch diese Wirkung wird über die renale 1α -Hydroxylase mehr Calcitriol produziert und die aktivierten Osteoblasten steigern die ossäre Kalziummobilisation. Die Vermutung wird durch Untersuchungen gestützt, in denen beim Einsatz Saurer Salze eine erhöhte Calcitriolkonzentration gemessen und hierüber die intestinale Kalziumabsorption gefördert wurde (Gaynor et al., 1989; Abu Damir et al., 1994; Phillippo et al., 1994).

Zu anderen Schlussfolgerungen kommen Joyce et al. (1997), die in einem DCAD-Versuch in der Kontrollgruppe erhöhte Calcitriolwerte ermittelten. Sie interpretierten dies als systemische, PTH-gesteuerte Antwort auf sinkende $[\text{Ca}^{2+}]$ -Werte, wobei die negative Korrelation von Kalzium und Calcitriol bei anionisch gefütterten Rindern stärker zu sein scheint.

Letztendlich bleibt bisher ungeklärt, ob die Stabilisierung des Kalziumhaushalts über eine gesteigerte Kalziumabsorption am Darm, eine erhöhte Ionenmobilisation aus dem Knochen oder aber über beide Variablen funktioniert.

2.3.3.1 Auswirkungen Saurer Salze auf den Kalziumstoffwechsel am Darm

Calcitriol ist am Darm für den aktiven Transport von Kalzium aus dem Lumen in die extrazelluläre Flüssigkeit verantwortlich (Kap. 2.1.3.1) (Hoenderop et al., 2003). Bei einer gesteigerten renalen Calcitriolbereitstellung während einer azidotischen Stoffwechsellage führt diese zu einer verstärkten aktiven Ionenabsorption und damit zu einer Erhöhung des Kalzium-Inputs in den Organismus.

Der zunächst vermutete positive Effekt Saurer Salze auf den passiven Transport von Kalzium durch eine direkte Ansäuerung des Futtermittels scheint nicht zu stimmen (Gafter et

al., 1980; Goulding u. Campbell, 1984). Anionische Salze säuern den Darminhalt nicht an, da es bei einem Überschuss von z.B. Chlorid gegenüber Natrium im Darm über einen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiport zur Reduzierung des luminalen Chloridgehaltes kommt (Block, 1994). Die mögliche Anhebung des pH-Wertes im Darm kann den aktiven Transport weiter stimulieren, der sich bei angesäuertem Darminhalt verringern würde (Favus et al., 1986). Gleichzeitig führt das luminal sezernierte Bikarbonat zu einer leichten metabolischen Azidose. In vitro vermag die Erhöhung der Chloridkonzentration einer mukosalen Pufferlösung die Kalziumfluxe von mukosal nach serosal zu steigern (Leonhard-Marek, 2000). Neueste Erkenntnisse lassen jedoch vermuten, dass die Steigerung der Kalziumabsorption eher von Glukonat als von Chlorid abhängig ist (Leonhard-Marek et al., 2004).

Block (1994) nimmt an, dass ein negativer DCAD-Wert die aktive und passive intestinale Kalziumabsorption senkt und somit über eine Hypokalzämie die Ausschüttung calcitroper Hormone steigert. PTH und Calcitriol fördern wiederum die Knochenmobilisation. Dagegen sprechen die in keiner Untersuchung nachgewiesenen erhöhten PTH-Spiegel im Blut (Goff et al., 1991a; Romo et al., 1991).

Ebenso unterschiedlich wie die Theorien zur Wirkung Saurer Salze auf die intestinale Kalziumabsorption sind die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen zum gleichen Thema. In Versuchen an Schafen und Ziegen konnte eine signifikant höhere Kalziumabsorption bei der Fütterung anionischer Salze beobachtet werden (Braithwaite, 1972; Fredeen et al., 1988b; Praechter, 2001). Dieses Ergebnis wurde durch Block (1984) und Takagi u. Block (1991a) nicht bestätigt. Ebenso uneinig wie bei kleinen Wiederkäuern sind sich die Untersucher bei der Wirkung Saurer Salze auf die intestinale Kalziumabsorption bei Kühen. Einige Veröffentlichungen berichten von einer erhöhten Nettoabsorption (Lomba et al., 1978; Abu Damir et al., 1994), wohingegen andere keine erkennbare Zunahme der scheinbaren Kalziumverdaulichkeit messen konnten (Leclerc u. Block, 1989; Beening, 1998).

2.3.3.2 Auswirkungen Saurer Salze auf den Kalziumstoffwechsel am Knochen

Der Knochen ist mit seinem hohen Gehalt an Kalzium und Phosphat an der Regulation von Kalziumhomöodynamik und SBH beteiligt. Eine milde Azidose steigert die Kalziummobilisierbarkeit. Die ossäre Ansprechbarkeit auf PTH wird erhöht und hierdurch entsteht eine Vermehrung und Aktivitätssteigerung der Osteoklasten. Letztere erzielen eine Vergrößerung der leicht austauschbaren Knochenkalziummenge, insbesondere um die Osteoklasten herum. Diesen Vorgang wiesen schon Vagg u. Payne (1970) nach, die durch den Einsatz von Ammoniumchlorid bei Wiederkäuern eine Steigerung des schnell mobilisierbaren Pools um 5-6 g erreichten. Erklärend für die Knochenreaktion ist dessen Aufgabe als Puffer für Veränderungen im SBH. Fällt der Blut-pH ab, versucht der Organismus zum einen über die im Blut vorhandenen Puffersysteme aber ebenfalls über den

Puffer des Skelettsystems den physiologischen Zustand wieder herzustellen. Dabei werden mobilisierte Kalzium- gegen H^+ -Ionen aus dem Blut ausgetauscht (Oetzel, 1993; van Dijk u. Lourens, 2001). Bei dieser gesteigerten Knochenaktivität kommt es u.a. zur erhöhten Freisetzung von Hydroxyprolin, einer Aminosäure, die im Kollagen der Knochenmatrix eingelagert ist. Diese erscheint bei ossärer Resorption vermehrt in Blut und Urin. Sie ist in diesen Substraten somit als diagnostischer Parameter für den Knochenumbau nutzbar. Nachteil des Hydroxyprolins als Indikator ist sein nicht alleiniges Vorkommen im Knochen. So findet man die Aminosäure ebenfalls im Kollagen anderer Gewebe, wie im Elastin und in den Acetylcholinesterasen. Außerdem wird Hydroxyprolin zu 90% in der Leber oxidativ metabolisiert und seine Ausscheidung mit dem Urin ist stark nahrungsabhängig. Dies kann die sehr unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Untersuchungen bezüglich des Knochenumbaus beim Einsatz Saurer Salze erklären und die Verlässlichkeit von Hydroxyprolin als Indikator in Frage stellen (Withold, 1998). Einige Autoren berichten von gesteigerten Hydroxyprolinspiegeln, die für eine erhöhte ossäre Aktivität sprechen (Block, 1984; Leclerc u. Block, 1989; Goff et al., 1991b; Chiappi, 2003). Andere konnten keine erhöhten Aminosäurekonzentrationen nachweisen (Tucker et al., 1991; van Mosel et al., 1994; Joyce et al., 1997; Moore et al., 2000). In kinetischen DCAD-Experimenten mit Schafen und Ziegen, in denen radioaktiv markiertes Kalzium verwendet wurde, konnte keine gesteigerte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen gemessen werden (Fredeen et al., 1988b; Takagi u. Block, 1991). Jedoch waren hierbei die Tierzahlen gering und die Versuchsdauer begrenzt. Moore et al. (2000) fanden erhöhte, aber DCAD-unabhängige Hydroxyprolinwerte bei Färsen gegenüber Kühen und schlussfolgerten, dass die Kalziumresorption durch gesenkte DCAD-Werte anscheinend nicht gesteigert werden kann.

Neuere Untersuchungen bevorzugen freies Desoxypyridinolin im Harn als Nachweis für die ossäre Resorption (Liesegang et al., 2000).

Neben der hormonellen Wirkung der azidogenen Salze kann es auch einen direkten Effekt der Salze auf den Knochen geben. Eine azidotische Stoffwechsellage steigert die Löslichkeit der Hydroxylapatite im Knochen. Zusätzlich wird die Aktivität lysosomaler und mitochondrialer Enzyme der Osteoklasten stimuliert (Block, 1994; Ramberg et al., 1996)

2.3.3.3 Auswirkungen Saurer Salze auf den Kalziumstoffwechsel an den Nieren

Neben den Auswirkungen Saurer Salze auf den Kalziumgehalt im Blut gibt es zugleich Veränderungen im Harn. So steigt mit Reduktion des DCAD-Wertes die Ausscheidung von Kalzium über die Nieren signifikant um das 10 bis 30fache an (van Mosel et al., 1993; Beening, 1998; Vagnoni u. Oetzel, 1998).

Eine endgültige Erklärung für diese seit vielen Jahren wiederholte Beobachtung gibt es noch nicht. Bekannt ist nur, dass der Funktionsmechanismus in einer größeren Verfügbarkeit von

Kalzium für die metabolischen Prozesse des Organismus zu liegen scheint, die sich in einer erhöhten Clearance über die Nieren ausdrückt (Tucker et al., 1991; Wang u. Beede, 1992). Sie kann durch eine direkte Azidosewirkung auf die Nieren und einen damit verbundenen verminderten Austausch von Kalzium gegen Natrium oder ein Rückgang der renalen tubulären Reabsorption funktionieren (van Mosel et al., 1993). Andererseits besteht die Möglichkeit einer sekundären Hyperkalzurie durch die erhöhte intestinale Absorption, gesteigerte Knochenmobilisation und/oder gesenkte Bindung von Kalzium an die Serumproteine (Wang u. Beede, 1992). In Untersuchungen mit Schafen konnte gezeigt werden, dass mit der Fütterung anionischer Salze der Kalziumflux durch den austauschbaren Pool gesteigert werden kann, wohingegen sich die Poolgröße nicht verändert (Fredeen et al., 1988b).

Die durch die Fütterung anionischer Salze erzeugte Hyperkalzurie scheint nach Bedarf regulierbar zu sein. Joyce et al. (1997) konnten zunächst einen Anstieg der Kalziumkonzentration im Urin bei gesenkter DCAD messen, 3 Tage p.p. stiegen jedoch die Werte der Kontrollgruppe über die der azidotisch gefütterten Tiere. Diese Erkenntnis teilten auch Schonewille et al. (1999) mit, die über die Infusion von EDTA (bindet Kalzium) bei Rindern die Plasma-[Kalzium] bis zum Wert von 1 mmol/l erniedrigten. Die Tiergruppe, die einen Zusatz von anionischen Salzen in der Ration erhielt, benötigte eine sehr viel größere Menge an EDTA und zeigte einen Rückgang der zuvor immens angestiegenen Kalziumexkretion über den Urin auf Null. Diese beiden Ergebnisse lassen vermuten, dass der Organismus die Möglichkeit besitzt, bei gesteigertem Bedarf einen Teil des sonst ausgeschiedenen Kalziums verstärkt zu reabsorbieren. Die fraktionelle Elektrolytausscheidung (FE_{Kalzium}) müsste deutlich geringere Werte aufweisen.

Allerdings macht die gesteigerte Kalziumexkretion über die Nieren (~3 g/d) nur die Hälfte der fäkalen Kalziumausscheidung (~6 g/d) und nur einen Bruchteil der Kalziumverluste über das Kolostrum (~50 g/d) aus (Ramberg et al., 1996).

Nichtsdestotrotz scheint die erhöhte renale Kalziumclearance vor der Geburt einen ausreichend stimulierenden Effekt auf die Kalziumhomöodynamik zu besitzen, um sie auf den mit der Laktation beginnenden erhöhten Bedarf vorzubereiten.