

Aus der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung
(Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer: Prof. Dr. W. Klee)

im Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Experimentelle Untersuchungen zum Säuren-Basen-Modell
nach STEWART an Kälbern mit spontaner metabolischer
Azidose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Kristina Ruth Müller
aus Münchberg

München 2010

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Klee
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Hirschberger

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
I EINLEITUNG	1
II LITERATURÜBERSICHT	3
1. SÄUREN-BASEN-HAUSHALT	3
1.1 Funktionelle Grundlagen.....	3
1.2 Regulation durch Puffersysteme.....	6
2. DAS HENDERSON-HASSELBALCH MODELL	9
2.1 Standard-Bicarbonat.....	10
2.2 Base Excess.....	11
2.3 Anionen-Lücke.....	12
2.4 Nachteile des Henderson-Hasselbalch-Modells	14
3. DAS STEWART-MODELL	15
3.1 Die Stewart-Variablen	15
3.2 Nachteile des Stewart-Modells	23
4. DAS VEREINFACHTE STARKE-IONEN-MODELL NACH CONSTABLE	24
4.1 Strong Ion Gap.....	26
4.2 Nachteile des vereinfachten Starken-Ionen-Modells.....	28
5. FAZIT	28
III MATERIAL UND METHODEN.....	30
1. UNTERSUCHTE TIERE	30
1.1 Patientengut.....	30
1.2 Einschlusskriterien.....	30
1.3 Ausschlusskriterien.....	30
1.4 Geschlecht und Körpermasse.....	31
1.5 Haltung und Fütterung.....	31
2. ENTNAHMESYSTEME	31
3. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	32
3.1 Klinische Untersuchung	32
3.2 Gruppenzuordnung.....	33
3.3 Flüssigkeitstherapie.....	34
3.4 Probennahme.....	35
3.5 Weitere Behandlung.....	35
4. PROBENBEARBEITUNG UND ANALYTISCHE METHODEN	37
4.1 Probenbearbeitung	37

4.2	<i>Berechnung einzelner Parameter</i>	37
5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	38
IV	ERGEBNISSE	40
1.	ALLGEMEINE ANGABEN ZU DEN PROBANDEN.....	40
2.	VERLAUF EINZELNER PARAMETER IM VERGLEICH.....	41
2.1	<i>Base Excess (BE)</i>	42
2.2	<i>pH</i>	43
2.3	HCO_3^-	44
2.4	<i>Strong Ion Difference (SID)</i>	44
2.4.1	SID ₁	44
2.4.2	SID ₂	46
2.5	A_{tot}	47
2.6	<i>Proteine</i>	48
2.6.1	Gesamteiweiß.....	48
2.6.2	Albumin.....	49
2.7	<i>Strong Ion Gap (SIG)</i>	50
2.7.1	SIG (Alb).....	50
2.7.2	SIG (GE).....	51
2.8	<i>Anion Gap (AG)</i>	52
2.9	<i>Elektrolyte</i>	52
2.9.1	Natrium.....	52
2.9.2	Chlorid.....	53
2.9.3	Phosphat.....	55
2.10	<i>Laktat</i>	55
2.10.1	L-Laktat.....	55
2.10.2	D-Laktat.....	56
2.11	<i>Kreatinin</i>	57
2.12	$p\text{CO}_2$	58
3.	AUSWERTUNG KLINISCHER PARAMETER.....	58
3.1	<i>Allgemeinbefinden</i>	59
3.2	<i>Dehydratation</i>	60
4.	KORRELATION ZWISCHEN EINZELNEN PARAMETERN.....	61
V	DISKUSSION	66
1.	DISKUSSION DER METHODEN.....	66
1.1	<i>Aufbau des Versuches</i>	66
1.2	<i>Anzahl der Versuchstiere</i>	68
2.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	70
3.	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	79

VI	ZUSAMMENFASSUNG	80
VII	SUMMARY	82
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	84
IX	ANHANG	98
1.	ERFASSUNGSBOGEN	98
2.	ÜBERSICHT ÜBER ALLE ERHOBENEN WERTE	102
3.	DANKSAGUNG	108

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

[]	Konzentration		l	Liter
α	Signifikanzniveau		Lac	Lactat
A^-	Säure-Anion		μ Eq	Microequivalent
AB	Allgemeinbefinden		mEq	Milliequivalent
Abb.	Abbildung		mgr	mittelgradig
AG	Anion gap (Anionenlücke)		mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Alb	Albumin		n	Gesamtzahl
A_{tot}	Total plasma concentration of nonvolatile weak acids		nEq	Nanoequivalent
BE	Base Excess		p	Statistische Irrtums- wahrscheinlichkeit
Bic^-	Bicarbonat		P_i	Anorganisches Phosphat
d	day (Tag)		Pr	Protein
dl	Deziliter		s	Standardabweichung
et al.	et alii (und andere)		SBS	Säuren-Basen-Status
F	Frankreich		SID	Strong Ion Difference
GE	Gesamt-Eiweiß		SIG	Strong Ion Gap
ggr.	geringgradig		t	Zeit / Zeitpunkt
h	Stunde(n)		THb	Totales (Gesamt-) Hämoglobin
H^+	Hydrogen-Ion		TP	Totales (Gesamt-) Protein
HA	nichtdissoziierte Säure		UA	Unmeasured Anions
Hb	Hämoglobin		UC	Unmeasured Cations
HCO_3^-	Hydrogencarbonat		USA	Unmeasured strong Anions
hgr.	hochgradig		USC	Unmeasured strong Cations
IT	Italien		\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
k. A.	keine Angaben		XA^-	Ungemessene Anionen
Konz.	Konzentration			

I Einleitung

Seit fast einem Jahrhundert wird in Human- und Veterinärmedizin auf Grundlage der Henderson-Hasselbalch-Gleichung der systemische Säuren-Basen-Status (SBS) von Patienten beurteilt und Störungen werden anhand der Parameter pH-Wert, Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$), Standardbicarbonatgehalt (HCO_3^-) und Base-Excess (BE) diagnostisch erfasst. In den 80er Jahren wurde das traditionelle Verständnis der Säuren-Basen-Balance im Organismus durch die „moderne quantitative Analytik des Säuren-Basen-Haushaltes“ von Peter Stewart revolutioniert, der die Henderson-Hasselbalch-Gleichung vor allem im Bezug auf metabolische Säuren-Basen-Störungen als unvollständig kritisierte (STEWART, 1978; 1981; 1983).

Ein wesentlicher Kritikpunkt Stewarts war, dass der nachweislich vorhandene Einfluss von Elektrolyten und Proteinen auf den Blut-pH-Wert in der traditionellen Analytik unberücksichtigt bleibt. Außerdem gibt die Henderson-Hasselbalch-Gleichung seiner Meinung nach die Abhängigkeiten einzelner Variablen voneinander nicht korrekt wieder. Daher postulierte er drei primäre, von einander unabhängige Variablen, welche die abhängigen Variablen pH und HCO_3^- in den Körperflüssigkeiten einstellen: den Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) als Variable für die respiratorische Komponente des SBS, die Differenz der Konzentrationen starker Ionen (Strong Ion Difference, SID) und die Gesamtkonzentration schwacher, unvollständig dissoziierter Säuren (A_{tot}) für die metabolische Komponente des SBS. Mithilfe dieser neuen Variablen sollen besonders sich überlagernde, mit der traditionellen Analyse eventuell nicht erkennbare metabolische Säuren-Basen-Störungen leichter aufgedeckt werden können.

Stewarts Modell hat bisher vor allem aufgrund seiner Komplexität kaum Eingang in die Veterinärmedizin gefunden, obwohl sich in neueren Veröffentlichungen einige Autoren der quantitativen Säuren-Basen-Analytik widmen (REINHOLD et al., 2006; BACHMANN, 2007; SCHMOHL, 2007; SIEGLING-VLITAKIS et al., 2007; ELKHAIR et al., 2009; HARTMANN u. BERCHTOLD, 2009). Dennoch wurde eine grundsätzliche Frage bislang immer noch nicht eindeutig beantwortet: stellt Stewarts Theorie lediglich ein funktionierendes mathematisches Modell dar, das aber nichts mit der klinischen Wirklichkeit zu tun hat, oder trägt es tatsächlich zu einer Vertiefung des Verständnisses der Mechanismen des Säuren-Basen-Gleichgewichtes im Organismus bei?

Im Komplex der Durchfall-Erkrankungen neugeborener Kälber kommt es regelmäßig zu Abweichungen des Säuren-Basen-Haushaltes und insbesondere zu einer metabolisch bedingten azidotischen Stoffwechsellage. Bei der Behandlung dieser Azidosen hat sich die Verabreichung von Natrium-Bicarbonat als Therapie der Wahl etabliert. Ein Beispiel für die Verschiedenheit der beiden Säuren-Basen-Modelle stellt aber gerade die Betrachtung der Wirkungsweise von Natrium-Bicarbonat bei metabolischen Azidosen dar: nach dem traditionellen Modell puffert das verabreichte Bicarbonat-Ion die Azidose, indem es ein H^+ -Ion aufnimmt und daraufhin enzymatisch beschleunigt in Wasser und CO_2 gespalten wird, wobei CO_2 sofort abgeatmet wird. Betrachtet man die Wirkung von Na-Bicarbonat allerdings nach dem Stewart-Modell, so bewirkt allein die Zufuhr von Natrium als starkbasisches Kation eine Alkalisierung im Organismus durch die Erhöhung der Strong Ion Difference.

Diese unterschiedlichen Sichtweisen waren Anlass zu der Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Es sollten die Substanzen Natrium-Gluconat und Natrium-Bicarbonat in Hinsicht auf die relative Bedeutung der Erhöhung der Natrium-Last gegenüber einer erhöhten Bicarbonat-Last in ihrer Wirkung auf den Säuren-Basen-Haushalt bei Kälbern mit spontaner metabolischer Azidose verglichen werden. Anders formuliert sollte untersucht werden, ob es möglich ist, durch die Verabreichung von Na-Gluconat als Natrium-Quelle eine metabolische Azidose auszugleichen.

II Literaturübersicht

1. Säuren-Basen-Haushalt

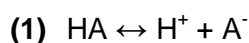
1.1 Funktionelle Grundlagen

Die Homöostase, das heißt die Aufrechterhaltung konstanter Bedingungen des inneren Milieus des Körpers durch verschiedene Regelsysteme, gehört zu den grundlegenden Prinzipien der Physiologie. Das Innere Milieu kann auch als extrazelluläres Kompartiment bezeichnet werden. Es besteht aus dem intravasalen Kompartiment, also dem Blutplasma, sowie dem extravasalen Kompartiment, also Lymphe, interstitieller und transzellulärer Flüssigkeit (HARTMANN u. UNGEMACH 2007).

Isohydrie (die Erhaltung des physiologischen Säuren-Basen-Gleichgewichtes) ist eine von mehreren Regelgrößen, welche die Eigenschaften und die Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit bestimmen.

Der Begriff des Säuren-Basen-Haushaltes wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von L. J. Henderson geprägt (HENDERSON, 1909; MUIR u. DE MORAIS, 1996). Säuren sind laut Definition von Lowry-Brønsted (BRØNSTED, 1923; LOWRY, 1923) Substanzen, die in Lösungen H^+ -Ionen bilden können (Protonendonatoren), wohingegen Basen Substanzen sind, die Wasserstoffionen aufnehmen können (Protonenakzeptoren).

Danach gilt allgemein:



HA = nichtdissoziierte Säure

H^+ = Proton

A^- = Säureanion oder

korrespondierende Base

Von Säuren-Basen-Gleichgewicht sprechen wir, weil laut dieser Gleichung jede Säure als Säurerest eine Base besitzt, und man daher Säuren und Basen im Organismus nur gemeinsam betrachten kann (HARTMANN, 2005).

Dissoziation und Assoziation von Säuren und ihren zugehörigen Basen sind Gleichgewichtsreaktionen und können mit dem Massenwirkungsgesetz beschrieben werden. Bei starken Säuren liegt das Gleichgewicht der Dissoziationsreaktion auf der rechten Seite der obigen Gleichung, bei schwachen Säuren auf der linken Seite, diese werden also vermehrt in undissoziierter Form

vorliegen (ECKERT, 1993).

Die Gleichgewichtskonstante K' der Dissoziationsreaktion kann nach folgender Formel ermittelt werden:

$$(2) \quad K' = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Es ist zweckmäßig, K' logarithmisch darzustellen - nämlich als pK' - und durch Logarithmieren der obigen Gleichung die Darstellung von Säuren-Basen-Beziehungen zu vereinfachen (ECKERT, 1993):

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

Nach Umformung erhält man

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

Den Ausdruck $-\log$ kann man durch p ersetzen, somit ergibt sich

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

Das pH ist also ein anderer Ausdruck für den negativen dekadischen Logarithmus der H^+ -Ionen-Konzentration. Mit obiger Gleichung kann man sowohl den pH- als auch den pK' -Wert eines konjugierten Säuren-Basen-Paares berechnen.

Im Organismus entstehen bei zellulären Stoffwechselfvorgängen täglich Säuren in flüchtiger (Kohlensäure) und nichtflüchtiger Form (Phosphat, Laktat, Azetat, etc.) (HARTMANN, 2005).

Bereits geringe Veränderungen des pH-Wertes im Körper können schwere Folgen haben. So ändern sich bei pH-Verschiebungen die Nettoladungen an Proteinen, welche Enzymaktivitäten und die Aggregation von Enzym-Untereinheiten, verschiedene Membraneigenschaften und den osmotischen Druck von Körperkompartimenten bestimmen.

Bei Säugetieren können normale Stoffwechselforgänge bei 37° C und einem Blutplasma-pH-Wert zwischen 7,0 und 7,8 ablaufen, was einer H⁺-Ionen-Konzentration zwischen 100 und 16 nmol/l entspricht. Verglichen mit der Toleranzbreite für andere Ionen wie Na⁺ oder K⁺ sind dies große prozentuale Abweichungen vom Normalwert (ECKERT, 1993). Ein pH-Wert unter 6,8 über einen längeren Zeitraum ist mit dem Leben nicht vereinbar (KASKE, 1994; HARTMANN u. BERCHTOLD, 1997). Damit die Isohydrie im Körper aufrecht erhalten werden kann, müssen die gebildeten Säureanionen gepuffert und eliminiert werden (Abb. 2.1). Dafür stehen dem Körper mehrere Kontroll- und Regulationssysteme zur Verfügung.

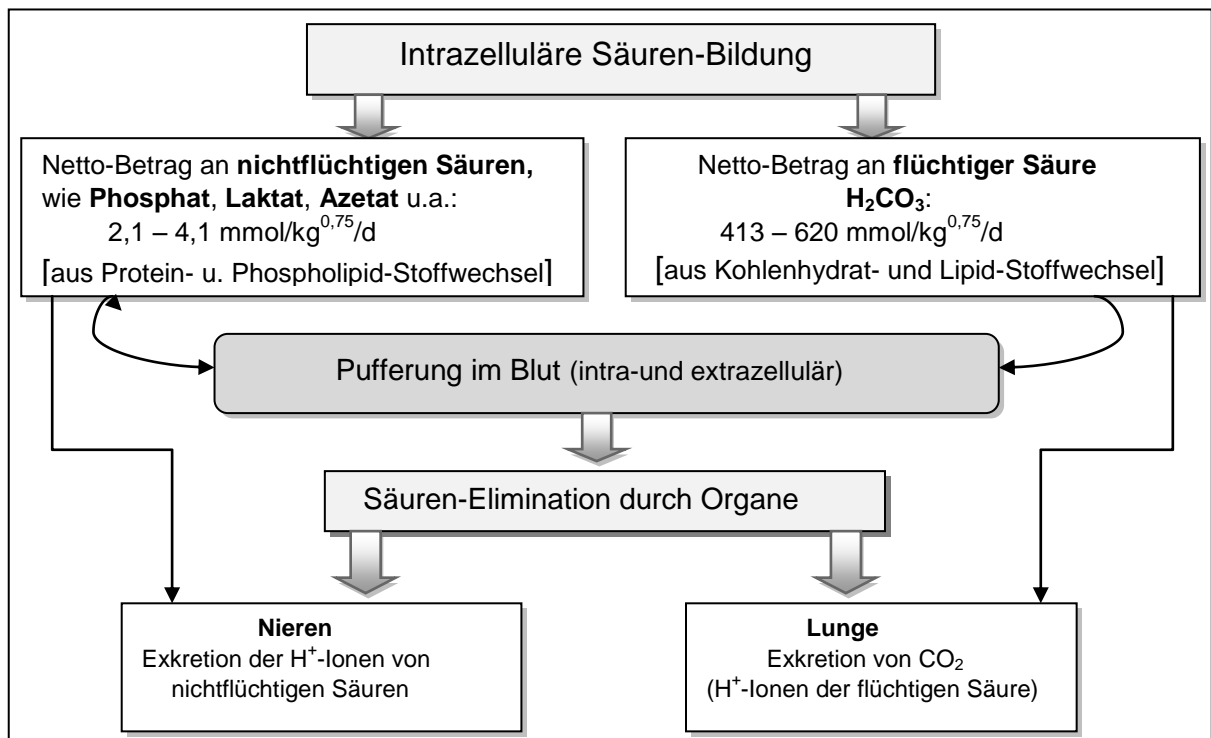


Abb.2.1: Bildung und Elimination von Säuren im Körper
(Modifiziert nach HARTMANN, 2005)

1.2 Regulation durch Puffersysteme

Pufferung ist ein rascher chemischer Reaktionsvorgang, der die Fähigkeit einer Lösung bezeichnet, pH-Änderungen bei Zugabe einer starken Säure abzuschwächen oder zu verhindern (SIEGENTHALER, 2001). Puffer bestehen meist aus einer schwachen Säure und ihrem Anion, einer starken Base.

In allen intrazellulären und extrazellulären Körperflüssigkeiten kommen verschiedene Puffersysteme vor. Sie sorgen dafür, dass die Konzentration an freien H^+ -Ionen im gesunden Organismus nur gering schwankt. Durch Gleichung (5) wird eine quantitative Betrachtung von Puffersystemen ermöglicht. Die Kapazität eines solchen Systems ist am größten, wenn $pH = pK'$ gilt, das heißt, wenn gleiche Konzentrationen von konjugierter Base und Säure vorliegen ($\log 1 = 0$) (GÄBEL, 2005).

In biologischen Flüssigkeiten wirken meist mehrere Systeme bei der Pufferung gleichzeitig zusammen. Zu den wichtigsten zählen Proteinat/Protein, Hydrogenphosphat/Dihydrogenphosphat, Hydrogencarbonat/Kohlensäure. Sie werden in Tabelle 2.1 näher erläutert.

Tab. 2.1: Puffersysteme des Blutes
(Modifiziert nach GÄBEL, 2005)

Puffersysteme		Konz.	Lokalisation
Ge- schlossene Systeme	1) Desoxygeniertes Hämoglobin $Hb^- + H^+ \leftrightarrow HHb$	24 mmol/l	Intrazellulär
	2) Oxygeniertes Hämoglobin $O_2Hb^- + H^+ \leftrightarrow O_2HHb$		
	3) Proteine $Pr^- + H^+ \leftrightarrow HPr$		Intra- und extrazellulär
	4) Hydrogenphosphat $HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^-$		
Offenes System	5) Hydrogencarbonat $HCO_3^- + H^+ \xrightleftharpoons{\text{Karbonhydratase}} H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$	24 mmol/l	

Diese Puffersysteme stehen alle untereinander im Gleichgewicht. Somit genügt für die Ermittlung des Säuren-Basen-Status eines Patienten die Erfassung eines Systems. Das Hydrogencarbonat-Kohlensäure-System spielt die diagnostisch wichtigste Rolle, weil es in der Extrazellulär-Flüssigkeit in der vergleichsweise größten Konzentration vorliegt (MUIR u. DE MORAIS, 1996; HARTMANN u. UNGEMACH 2007). Es wird als offenes System bezeichnet, da eine Regulation des CO_2 -Gehaltes über die Lunge und des HCO_3^- -Gehaltes über die Niere erfolgt, wohingegen bei einem geschlossenen System die Gesamtkonzentration des Puffers stets konstant bleibt, da ein solches System keiner direkten Regulation unterliegt (GÄBEL, 2005).

Der pK' -Wert des $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -Systems liegt mit 6,1 eigentlich deutlich unter dem Ideal eines Puffersystems ($\text{pK}' = \text{pH}$). Da es sich aber um ein offenes System handelt, begründet sich genau hierin seine besondere Effektivität. Wendet man Gleichung (5) für den physiologischen Zustand dieses Systems an (Plasma- CO_2 -Konzentration = 1,2 mmol/l, Plasma- HCO_3^- -Konzentration = 24 mmol/l), erhält man

$$(6) \text{ pH} = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mmol /l HCO}_3^-}{1,2 \text{ mmol /l CO}_2} = 7,4$$

Der Quotient von HCO_3^- zu CO_2 ist sehr hoch, was bedeutet, dass geringe Veränderungen in der CO_2 -Konzentration relativ starke Veränderungen des pH-Wertes hervorrufen. Dies ist möglich, weil CO_2 effektiv abgeatmet wird, und somit der „Nenner“ des Bruches nahezu konstant bleibt (ECKERT, 1993; GÄBEL, 2005). Puffersysteme regulieren den pH-Wert innerhalb von Sekunden (MUIR u. DE MORAIS, 1996).

Pulmonale Regulation

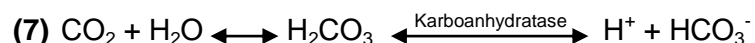
Chemorezeptoren in der Medulla oblongata und im Glomerulum caroticum erfassen Veränderungen des CO_2 -Partialdruckes (pCO_2) und des pH-Wertes und passen Atemvolumen und -frequenz an, um den pH-Wert zu stabilisieren. Bei Erhöhung des pCO_2 entsteht einerseits ein pCO_2 -Druckgefälle vom Blut zur Alveole, es diffundiert also mehr CO_2 in die Ausatemluft. Andererseits löst die Stimulation der Chemorezeptoren des Atemzentrums eine Hyperventilation und

somit eine Steigerung der Abgabe von CO₂ an die Außenluft aus. Außerdem verringert eine Erhöhung von pCO₂ die Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff (Bohr-Effekt). Nichtoxygeniertes Hämoglobin wiederum kann mehr CO₂ transportieren (MUIR u. DE MORAIS, 1996; HARTMANN u. BERCHTOLD, 1997; GÄBEL, 2005). Die pulmonale Regulation erfolgt innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden (MUIR u. DE MORAIS, 1996).

Renale Regulation

Die Nieren tragen auf folgende Weise zur Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes bei:

1. Durch tubuläre Rückgewinnung von im Glomerulum filtriertem Bicarbonat sorgt die Niere dafür, dass dem Körper keine Pufferbasen verloren gehen.
2. Bei alkalotischer Stoffwechsellage kann vermehrt Bicarbonat ausgeschieden oder weniger resorbiert werden, um die Gesamtmenge an Basen in den Körperflüssigkeiten zu reduzieren.
3. Epithelzellen des proximalen und distalen Tubulus sowie des Sammelrohres können Protonen der anfallenden nichtflüchtigen Säuren (Sulfat, Phosphat, Laktat, Acetoacetat, β-Hydroxybutyrat) sezernieren, und diese in der Folge durch Reaktion mit HPO₄⁻ bzw. NH₃ als sogenannte titrierbare Säuren im Urin ausscheiden.
4. Im proximalen Tubulus kann Bicarbonat entsprechend der Gleichung



neu gebildet und somit dem Puffersystem HCO₃⁻ zugeführt werden.

Die hierbei entstehenden Protonen werden analog zu 3. ausgeschieden (MUIR u. DE MORAIS, 1996; SIEGENTHALER, 2001; GÄBEL, 2005).

Die renale Regulation geht am langsamsten vonstatten. Ihre maximale Kapazität ist erst nach 2-5 Tagen erreicht (MUIR u. DE MORAIS, 1996; GÄBEL 2005).

2. Das Henderson-Hasselbalch Modell

Das Henderson-Hasselbalch Modell zur Betrachtung des Säuren-Basen-Status entwickelte sich im Laufe des ersten Viertels des 20. Jahrhunderts aus der Theorie des Säuren-Basen-Haushaltes von HENDERSON (1909) und der Einführung von Methoden zur Messung des pH-Wertes im Blutplasma durch HASSELBALCH (1916). Henderson formulierte durch Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf das Gleichgewicht der Kohlensäure im Plasma:

$$(8) \quad [H^+] = \frac{K' [CO_2]}{[HCO_3^-]}$$

Hasselbalch erkannte, dass auch der Kohlendioxid-Partialdruck im Blut den Säuren-Basen-Haushalt beeinflusst und führte pCO_2 in die Gleichung ein und stellte sie logarithmisch dar (vgl. Formel 5):

$$(9) \quad pH = pK' + \log \left[\frac{[HCO_3^-]}{(S pCO_2)} \right] \quad \text{in } \frac{\text{mmol}}{\text{mmHg}}$$

S = Löslichkeitskoeffizient für CO_2

Für die meisten Körperflüssigkeiten wird S mit einem Wert von $0,03 \frac{\text{mmol}}{\text{mmHg}}$ angegeben (HARTMANN u. BERCHTOLD, 1997). Analog zu (6) erhält man folglich für humanes, arterielles Blut bei $37^\circ C$, einem pCO_2 von 40 mmHg, einer HCO_3^- -Konzentration von 24 mmol/l und einem pK' von 6,1:

$$(10) \quad pH = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mmol / l}}{0,03 \frac{\text{mmol}}{\text{mmHg}} \times 40 \text{ mmHg}} = 7,4$$

In der Henderson-Hasselbalch-Gleichung repräsentiert pCO_2 die respiratorische Komponente und $[HCO_3^-]$ die nichtrespiratorische (metabolische) Komponente des Säuren-Basen-Haushaltes (CONSTABLE, 2000). Somit werden Säuren-Basen-Störungen erstmals in solche respiratorischen und nichtrespiratorischen

Ursprungs eingeteilt (MUIR u. DE MORAIS, 1996). Anhand des gemessenen pH-Wertes kann die Diagnose Azidose oder Alkalose gestellt werden. Nach traditionellem Ansatz werden also vier primäre Säuren-Basen-Störungen beschrieben:

1. **Metabolische Azidose (pH↓, BE↓, HCO₃↓, H⁺↑)**
2. **Metabolische Alkalose (pH↑, BE↑, HCO₃↑, H⁺↓)**
3. **Respiratorische Azidose (pH↓, pCO₂↑, H⁺↑)**
4. **Respiratorische Alkalose (pH↑, pCO₂↓, H⁺↓)**

Daneben kommen noch verschiedene gemischte und kompensierte Störungen vor, wobei im Allgemeinen gilt, dass eine metabolische Störung immer durch die respiratorische Komponente kompensiert oder zumindest minimiert wird und umgekehrt.

2.1 Standard-Bicarbonat

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung suggeriert, dass der pH-Wert von der Bicarbonat-Konzentration und dem Kohlendioxid-Partialdruck bestimmt wird. Dafür müssten beide Parameter voneinander unabhängig sein. Dies ist aber nicht der Fall, da sowohl der pH-Wert, als auch [HCO₃] von pCO₂ abhängig sind (FENCL u. LEITH, 1993). Somit kann [HCO₃] keine unabhängige Maßeinheit für die metabolische Komponente einer Säuren-Basen-Störung sein, da sie mit Änderungen von pCO₂ variiert (CONSTABLE, 2000). Daher wurde zusätzlich zur aktuellen Bicarbonat-Konzentration der Parameter „Standard-Bicarbonat-Konzentration“ (SBC) eingeführt, sie ist definiert als die In-vitro-Bicarbonat-Konzentration von vollständig oxygeniertem Blut bei 37°C und einem pCO₂ von 40 mmHg. Abweichungen vom Normalwert in menschlichem Plasma (24 mEq/l) nach oben deuten auf eine metabolische Alkalose, Abweichungen nach unten auf eine metabolische Azidose hin (SIGGAARD-ANDERSEN et al., 1966). Um diesen Parameter in der Veterinärmedizin sinnvoll einsetzen zu können, müssen jedoch speziesspezifische Werte für die jeweilige Tierart verwendet werden (CONSTABLE, 2000).

2.2 Base Excess

Ein anderer Parameter zur Quantifizierung der metabolischen Komponente von Säuren-Basen-Störungen wurde in den 60er Jahren eingeführt, der sogenannte Base Excess (Basenüberschuss, BE). ASTRUP et al. (1960) definierten ihn als die Menge einer starken Säure oder Base in mmol, mit der man einen Liter einer standardisierten menschlichen Blutprobe bei einem $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg und einer Temperatur von 37°C titrieren muss, um den pH-Wert auf 7,4 einzustellen. Dieser Wert wird auch als „aktueller Base Excess“ (aBE) bezeichnet. Er wird entweder vom Blutgasanalysator aus pH, $p\text{CO}_2$ und THb berechnet, oder kann dem sogenannten Säuren-Basen-Nomogramm nach Siggaard-Andersen entnommen werden, wenn pH, $p\text{CO}_2$ und Hb bekannt sind (BAILEY u. PABLO, 1998). Da im Organismus bei steigendem $p\text{CO}_2$ das pH stärker abfällt als bei Blut in vitro wurde der „Standard Base Excess“ (sBE) eingeführt, der mit einer Standard-Hämoglobin Konzentration von 3 mmol/l berechnet wird, und somit unabhängig von $p\text{CO}_2$ -Schwankungen in vitro ist (BAILEY u. PABLO, 1998).

Unter Standardbedingungen beträgt der BE 0 ± 2 mmol/l. BE-Werte größer als 2 mmol/l deuten auf einen Säure-Mangel oder einen Basen-Überschuss hin (metabolische Alkalose), Werte kleiner als -2 mmol/l hingegen auf ein Basen-Defizit oder einen Überschuss an Säuren (metabolische Azidose) (SIGGAARD-ANDERSEN et al., 1966).

Obwohl das Base-Excess-Konzept auch in der Veterinärmedizin weit verbreitete Anwendung findet, ist es doch für Säugetiere aus mehreren Gründen ungenau. Zum einen liegen bei mehreren Spezies (u.a. Hund, Schaf, Rind (siehe Tab. 2.2) und Schwein) die BE-Normalwerte nicht bei 0 mmol/l. Zum anderen variieren Konzentrationen und Pufferkapazitäten von Plasma-Proteinen und Hämoglobin von Spezies zu Spezies. Außerdem unterscheiden sich Normal-pH-Werte und Normal- $p\text{CO}_2$ -Werte der Haustiere von menschlichen Normalwerten ($p\text{CO}_2 = 40$ mmHg, pH = 7,40) (CONSTABLE, 2000). Auch Abweichungen der Hämoglobin-, Plasma-Protein- und Phosphat-Konzentrationen können zu Ungenauigkeiten bei der Berechnung des BE führen (CONSTABLE, 1999). Trotzdem ermöglicht der BE eine für praktische Zwecke hinreichend genaue Abschätzung des metabolischen Anteils einer Säuren-Basen-Störung.

Tab. 2.2: BE-Werte beim gesunden Kalb

AUTOREN	VENÖSER BE (mmol/l)	n
SCHLERKA, 1982	2,0 ± 1,4	40
SLANINA et al., 1992	4,34 ± 1,09	48
SAHAL et al., 1993	- 0,3 - (+3,7)	13
HARTMANN und BERCHTOLD, 1997	- 4 - (+2)	k. A.
STOCKER et al., 1999	- 0,3 - (+5,7)	20
BLEUL et al., 2007	4,32 ± (3,15)	41
GENTILE et al., 2008	3,9 ± 2,9	15

2.3 Anionen-Lücke

Der Grundgedanke bei der Ermittlung der Anionen-Lücke (Anion Gap, AG) beruht auf dem Prinzip der Elektroneutralität, welches postuliert, dass in extrazellulären Flüssigkeiten die Summe der positiven Ladungen (Kationen) gleich der Summe der negativen Ladungen (Anionen) sein muss (GABOW, 1985).

$$(11) [Na^+] + [K^+] + [UC] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [UA]$$

Die AG repräsentiert die Differenz zwischen den Summen aus den Konzentrationen der wichtigsten Kationen (Na^+ und K^+) und Anionen (Cl^- und HCO_3^-). Es handelt sich hierbei um eine errechnete Größe, da in vivo natürlich keine solche Lücke besteht. Sie wird ausgefüllt von nicht gemessenen organischen Säureresten wie z.B. Sulfat und Phosphat, sowie sich anionisch verhaltenden Proteinen. Sie kann berechnet werden durch Umformung von Gleichung 11:

$$(12) AG = [UA] - [UC] = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Nicht gemessene Anionen (UA) sind wie erwähnt z.B. Proteine (v.a. Albumin), Laktat und Phosphate. Zu den nicht gemessenen Kationen (UC) zählen z.B.

Calcium und Magnesium.

Bei gesunden Kälbern liegen die Normalwerte der AG laut STOCKER et al. (1999) zwischen 14 und 24 mEq/l. CONSTABLE et al. (1997) hingegen ermittelten eine mittlere AG von $29,6 \pm 6,2$ mEq/l. Laut EWASCHUK et al. (2003) beträgt die mittlere AG gesunder Kälber allerdings nur $7,1 \pm 2,6$ mEq/l, bei OMOLE et al. (2001) betrug die AG $5,6 \pm 3,5$ mEq/l. Die genannten Autoren machen keine Angaben zu möglichen Erklärungen für diese bemerkenswerten Unterschiede.

Erhöhung der Anionen-Lücke in Verbindung mit Erniedrigung des pH-Wertes deutet auf Verstärkung des Anfalls von Anionen organischer Säuren im Blut hin, und somit auf eine nichtrespiratorische (metabolische) Azidose (STOCKER et al., 1999). Bei durchfallkranken Kälbern korreliert die AG laut EWASCHUK et al. (2003) vor allem mit der D-Laktat – und DL-Laktat-Konzentration im Plasma.

Auch die AG kann jedoch durch Veränderungen der Protein- und Phosphat-Konzentrationen verfälscht werden. Vor allem bei Patienten mit starker Hypalbuminämie kann die AG erniedrigt erscheinen, während zugleich eine (überdeckte) erhöhte Konzentration von ungemessenen Säure-Anionen im Plasma vorliegt (FIGGE et al., 1998). Daher ist die AG unter solchen Umständen nur eingeschränkt diagnostisch anwendbar.

Sie kann jedoch mit folgender Formel auf die aktuelle Albumin-Konzentration korrigiert werden (FIGGE et al., 1998; HATHERILL et al., 2002):

$$(13) \quad AG_{(korrt)} = AG + (0,25 \times (44 - Albumin_{(aktuell)}))$$

2.4 Nachteile des Henderson-Hasselbalch-Modells

Zwar wird die Henderson-Hasselbalch-Gleichung seit vielen Jahrzehnten weltweit in Veterinär- und Humanmedizin angewendet, dennoch ruft dieses Modell sowohl Missverständnisse als auch Kritik hervor, da es – obwohl in sich korrekt – hinsichtlich einiger Aspekte unvollständig ist.

So ist eine Unterscheidung zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen mit Einfluss auf den pH-Wert nicht möglich (CONSTABLE, 1997). Es wird z. B. impliziert, dass es sich bei $[\text{HCO}_3^-]$ um eine unabhängige Variable handelt, tatsächlich wird $[\text{HCO}_3^-]$ sowohl von pCO_2 als auch vom pH-Wert beeinflusst (und daraus berechnet) und kann somit nicht als unabhängig betrachtet werden (WORTHLEY, 1999). Auch eine komplette Beurteilung der respiratorischen und nicht-respiratorischen Komponenten des Säuren-Basen-Status ist nicht möglich, da das Modell eher den Zustand des Säuren-Basen-Haushaltes beschreibt, als die zugrunde liegenden Ursachen für verschiedene Veränderungen erklärt (CONSTABLE, 2000). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass der $\text{p}K'$ nicht nur von der Temperatur, sondern auch vom pH-Wert (also von $[\text{H}^+]$) abhängig ist. Die Dissoziationskonstante einer Gleichgewichtsreaktion sollte aber eigentlich nicht von Veränderungen der Konzentration einer der Reaktionspartner beeinflusst werden (CONSTABLE, 2000).

Außerdem sind mit dem Henderson-Hasselbalch-Modell Veränderungen des Plasma-pH-Wertes durch Änderungen der Totalprotein-Konzentration nicht erklärbar (CONSTABLE, 2000; SIEGLING-VLITAKIS et al., 2007). Der Säuren-Basen-Status scheint nur von den Elektrolyten $[\text{H}^+]$ und $[\text{HCO}_3^-]$ bestimmt zu werden, tatsächlich haben aber alle Elektrolyte in Körperflüssigkeiten Einfluss auf den Säuren-Basen-Status (REINHOLD et al., 2006; SIEGLING-VLITAKIS et al., 2007).

Speziesspezifische Unterschiede werden von den meisten Gleichungen und Messgeräten nicht berücksichtigt, vielmehr ist das Modell nur für menschliches arterielles Blut bei hierfür normaler Temperatur, normalem pH-Wert, normaler Totalprotein-Konzentration und normaler Natrium-Konzentration korrekt verwendbar (CONSTABLE, 2000). Bei kranken (und gesunden) Tieren sowie bei kranken Menschen können diese Parameter aber enorm abweichen.

3. Das Stewart-Modell

Der Mathematiker und Physiker Peter Stewart entwickelte Ende der 70er Jahre ein neues Modell zur Interpretation des Säuren-Basen-Haushaltes (STEWART, 1978, 1981, 1983) aus dem Bemühen heraus, Mathematik, Physik und Biologie als einen gemeinsamen Zugang zum Verständnis von Physiologie und Medizin begreiflich zu machen und weiter zu entwickeln (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007). Er nannte dieses Modell „moderne quantitative Analytik des Säuren-Basen-Haushaltes“ und versuchte damit, die Variablen zu ermitteln, die direkt und unabhängig die H^+ -Ionen-Konzentration – und damit den pH-Wert - in verschiedenen biologischen Flüssigkeiten bestimmen.

Das Stewart-Modell basiert auf drei grundlegenden physikalischen Prinzipien, welche bei Gleichgewichtsreaktionen innerhalb eines Körperkompartimentes stets erfüllt sein müssen:

1. Massenerhaltung: Die Gesamtmasse einer unvollständig dissoziierten Substanz entspricht immer der Summe der dissoziierten Masse und der undissoziierten Masse einer Substanz.
2. Massenwirkungsgesetz: Die Dissoziationsgleichgewichte aller unvollständig dissoziierten Substanzen müssen immer erfüllt sein.
3. Elektroneutralität: Die Summe aller positiven Ladungen muss der Summe aller negativen Ladungen entsprechen. Dies ist das für das Verständnis von Stewarts Säuren-Basen-Analytik wichtigste Element.

3.1 Die Stewart-Variablen

Stewarts Ansatz reduziert chemische Reaktionen im Plasma zu Reaktionen von Ionen in Lösungen (CONSTABLE, 2000). Diese Ionen können in zwei Kategorien eingeteilt werden:

- a) nichtpuffernde Ionen (starke Ionen oder starke Elektrolyte), welche bei physiologischem pH-Wert vollständig dissoziiert – also als geladene Teilchen- vorliegen, und somit keinen puffernden Effekt haben, und
- b) puffernde Ionen, welche sich von schwachen Plasma-Säuren und -Basen ableiten und bei physiologischem pH nicht vollständig dissoziiert vorliegen (STEWART, 1978; CONSTABLE, 1997).

Zu den wichtigsten starken Ionen zählen Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , sowie Anionen von nahezu vollständig dissoziierten Säuren wie Laktat, Sulfat, Azetoazetat und β -Hydroxybutyrat (STEWART, 1983).

Sie haben wie erwähnt zwar keinen puffernden Effekt, sehr wohl aber einen elektrischen Effekt, da die Summe der vollständig dissoziierten Kationen nicht der Summe der vollständig dissoziierten Anionen entspricht.

Den Netto-Effekt dieser starken Elektrolyte nannte STEWART (1978, 1981, 1983) die Starke-Ionen-Differenz (strong ion difference, SID) einer Lösung und definierte sie als den Wert der [Summe aller Konzentrationen starker basischer Kationen] minus der [Summe aller Konzentrationen starker saurer Anionen] (Abb. 2.2).

Die SID fungiert im Plasma als kollektive positive Ladungs-Einheit, ihre Gesamtaktivität wird deshalb als SID^+ in mEq/l ausgedrückt (CONSTABLE, 2000).

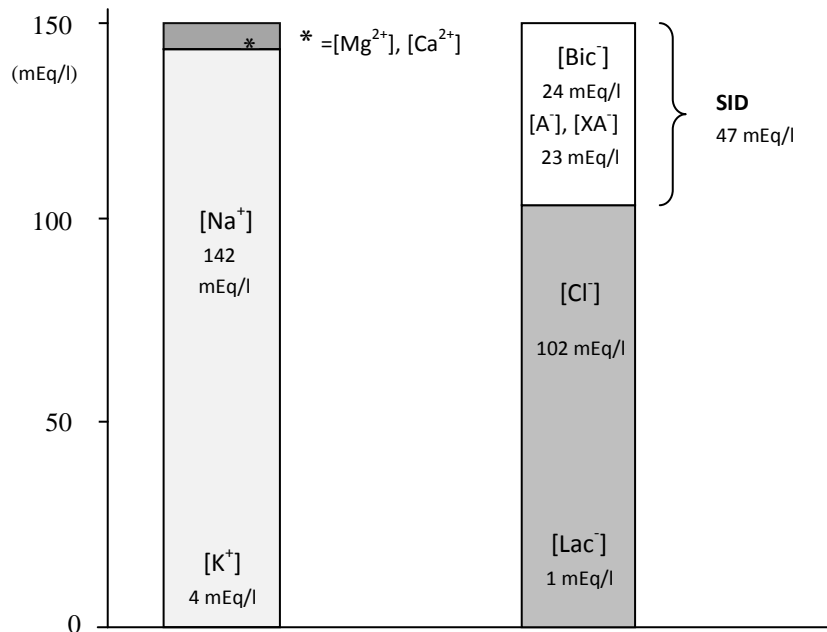


Abb. 2.2: Normales Ionogramm (Modifiziert nach REHM et al. 2004)

[A⁻] = schwache Säuren (Albumin, Phosphat)

[XA⁻] = ungemessene Säuren (Sulfat, Oxalat, Ketonsäuren, Hydroxypropionat, etc.)

Puffernde Ionen sind schwache, unvollständig dissoziierte Substanzen. Sie werden von Stewart als Gesamtheit aller nichtflüchtiger schwachen Säuren bezeichnet: A_{tot} (Acid_{total}). A_{tot} bildet im Plasma einen Komplex schwacher negativer Ladungen, deren Hauptmenge Albumin und Phosphat darstellen. Diese beiden Substanzen liegen im Plasma in ausreichend großen Konzentrationen vor, so dass Schwankungen signifikante Säuren-Basen-Störungen hervorrufen können (FENCL et al., 2000).

Die Gesamtaktivität von A_{tot} wird als A^- (Anion-load oder net-charge) bezeichnet. Zwischen beiden Größen besteht folgender Zusammenhang:

$$(14) \quad A_{\text{tot}} \times K_A = [H^+] \times [A^-]$$

Aufgrund des Gesetzes der Massenerhaltung ist die Summe aus dissoziierter und nichtdissoziierter Säure im Plasma stets konstant und daher eine unabhängige Größe (STEWART, 1981, 1983).

Im Einklang mit dem Henderson-Hasselbalch-Modell betrachtete Stewart auch den Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) als unabhängige Größe, die respiratorische Ursachen für Schwankungen des Säuren-Basen-Haushaltes erklärt (STEWART, 1978), da CO_2 in einem offenen System über alle physiologischen Barrieren diffundieren kann und $p\text{CO}_2$ unabhängig von anderen Faktoren über die Atmung konstant gehalten wird (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007).

Er formulierte drei unabhängige Variablen - die sogenannten **Stewart-Variablen** -, welche den Status des Säuren-Basen-Haushaltes bestimmen:

1. Kohlendioxidpartialdruck **$p\text{CO}_2$** : unabhängiger Messwert für die respiratorische Komponente des Plasma-pH-Wertes
2. **A_{tot}** : Gesamtkonzentration schwacher nichtflüchtiger Säuren im Plasma
3. **Strong Ion Difference (SID)**: Differenz der Summe aller starken Kationen minus der Summe aller starken Anionen im Plasma

Diese Variablen werden als unabhängig bezeichnet, weil sie direkt und berechenbar alle anderen, abhängigen Faktoren des Säuren-Basen-Haushaltes (wie pH, $[\text{HCO}_3^-]$) bestimmen. Sie selbst können nur direkt von außen verändert werden, ohne eine der anderen unabhängigen Variablen zu beeinflussen.

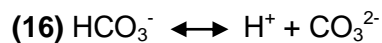
Zwar ändert sich auch $[\text{HCO}_3^-]$ bei Schwankungen des Säuren-Basen-Gleichgewichtes, doch müssen diese Änderungen als Spiegelbild einer Störung im Säuren-Basen-Haushalt betrachtet werden, denn verursachen können sie die Störung als abhängige Größe nicht.

Vielmehr sind Änderungen von $[\text{HCO}_3^-]$ (und demnach auch von $[\text{H}^+]$) Folge eines sich neu einstellenden Gleichgewichts zwischen der Dissoziation des Wassers und aller weiteren beteiligten Säuren und Basen, welche durch die unabhängigen Größen $[\text{SID}^+]$ und $p\text{CO}_2$ repräsentiert werden (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007)

Stewart entwickelte aus den von ihm formulierten unabhängigen Variablen folgende Elektroneutralitäts-Gleichung:

$$(15) [\text{SID}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{A}^-] - [\text{CO}_3^{2-}] - [\text{OH}^-] + [\text{H}^+] = 0$$

$[\text{CO}_3^{2-}]$ bezeichnet hier die vollständig dissoziierte Kohlensäure:



Danach kombinierte Stewart sechs Gleichungen (obige Elektroneutralitäts-Gleichung, das Massenwirkungsgesetz und vier Gleichungen für die Dissoziationsgleichgewichte von Kohlensäure, schwachen Plasmasäuren, HCO_3^- und H_2O) und entwickelte ein Polynom, in welchem er $[\text{H}^+]$ mit den drei unabhängigen Variablen (PCO_2 , SID^+ und A_{tot}) und fünf Konstanten (K_A , K'_W , K'_1 , K_3 und S) in Verbindung brachte:

$$(17) \begin{aligned} & [\text{H}^+]^4 + ([\text{SID}] + K_A) \times [\text{H}^+]^3 + (K_A \times ([\text{SID}] - [\text{A}_{\text{tot}}]) - K'_W - K'_1 \times S \times \\ & \text{pCO}_2) \times [\text{H}^+]^2 - (K_A \times (K'_W + K'_1 \times S \times \text{pCO}_2) - K_3 \times K'_1 \times S \times \text{pCO}_2) \times \\ & [\text{H}^+] - K_A \times K_3 \times K'_1 \times S \times \text{pCO}_2 = 0 \end{aligned}$$

Während K_A die effektive Gleichgewichtskonstante für nichtflüchtige schwache Plasma-Säuren darstellt, handelt es sich bei K'_W um die Dissoziationskonstante für Wasser, K'_1 ist die Dissoziationskonstante für die Henderson-Hasselbalch-Gleichung, K_3 bezeichnet die Dissoziationskonstante für Hydrogenkarbonat und S den Löslichkeitskoeffizienten für Kohlendioxid im Plasma.

Wenn man nun Veränderungen der unabhängigen Variablen betrachtet, so lassen sich völlig neue primäre Säuren-Basen-Störungen klassifizieren (BAILEY u. PABLO, 1998; CONSTABLE, 1999; FENCL et al., 2000; LLOYD u. FREEBAIRN, 2006):

1. Respiratorische Alkalose ($p\text{CO}_2 \downarrow$)
2. Respiratorische Azidose ($p\text{CO}_2 \uparrow$)
3. Hyperphosphatämische Azidose ($A_{\text{tot}} \uparrow, \text{Pi} \uparrow$)
4. Hyperproteinämische Azidose ($A_{\text{tot}} \uparrow, \text{TP} \uparrow$)
5. Hypophosphatämische Alkalose ($A_{\text{tot}} \downarrow, \text{Pi} \downarrow$)
6. Hypoproteinämische Alkalose ($A_{\text{tot}} \downarrow, \text{TP} \downarrow$)
7. Hyperchlorämische Azidose ($\text{SID} \downarrow, [\text{Cl}^-] \uparrow$)
8. Hypochlorämische Alkalose ($\text{SID} \uparrow, [\text{Cl}^-] \downarrow$)
9. Hyponatriämische Azidose / Dilutionsazidose ($\text{SID} \downarrow, [\text{Na}^+] \downarrow$)
10. Hypernatriämische Alkalose / Konzentrationsalkalose ($\text{SID} \uparrow, [\text{Na}^+] \uparrow$)

Das Konzept der Dilutionsazidose und Konzentrationsalkalose soll hier kurz erläutert werden. Diese beiden Störungen beruhen auf Veränderungen des extrazellulären Volumens und auf der Tatsache, dass eine Verdünnung oder Konzentration des Plasmas zu einer Veränderung der $[\text{SID}]$ führen muss (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007).

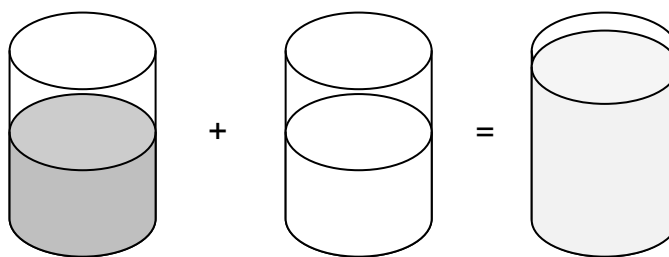


Abb. 2.3: Dilutionsazidose
(Modifiziert nach DEETJEN u.
LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007)

$[\text{Na}^+] = 140 \text{ mEq/l}$
 $[\text{Cl}^-] = 100 \text{ mEq/l}$
 $[\text{SID}] = 40 \text{ mEq/l}$

$[\text{Na}^+] = 0 \text{ mEq/l}$
 $[\text{Cl}^-] = 0 \text{ mEq/l}$
 $[\text{SID}] = 0 \text{ mEq/l}$

$[\text{Na}^+] = (140+0)/2 = 70 \text{ mEq/l}$
 $[\text{Cl}^-] = (100+0)/2 = 50 \text{ mEq/l}$
 $[\text{SID}] = (40+0)/2 = 20 \text{ mEq/l}$

Eine *Dilutionsazidose* kann z.B. durch die Zugabe von freiem Wasser entstehen. Abb. 2.3 zeigt schematisch, wie die SID eines Patienten durch freies Wasser verkleinert und somit nach Stewart eine Azidose verursacht wird.

Einem ähnlichen Prinzip unterliegt die hyperchlorämische Azidose. Um ein optimales intravaskuläres Flüssigkeitsmanagement während Narkosen und Operationen zu gewährleisten, wird auch in der Humanmedizin perioperativ häufig 0,9%ige Natrium-Chloridlösung wegen ihrer Isotonie zum Blutplasma

verabreicht. Nach rascher Infusion größerer Volumina Natrium-Chloridlösung wurde beobachtet, dass sich in der Folge eine metabolische Azidose entwickelte (SKELLETT et al., 2000; CONSTABLE, 2003; REHM u. FINSTERER, 2003).

Dies erklärt sich dadurch, dass NaCl eine effektive SID von 0 mEq/l aufweist (Na⁺ und Cl⁻ sind beides starke Ionen), und somit die SID des Plasmas verkleinert, da aus Stewart-Sicht infundierte Lösungen versuchen, dem Patienten ihre Säuren-Basen-Eigenschaften aufzuzwingen (Abb.2.4).

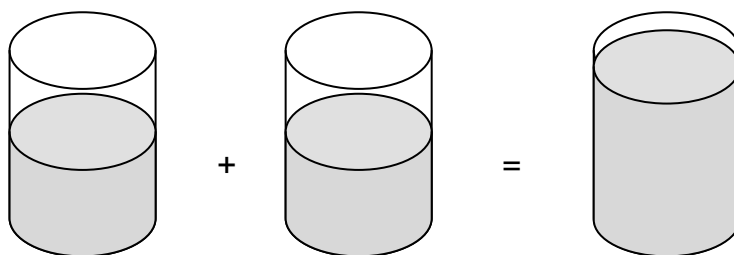


Abb. 2.4: Hyperchlorämische Azidose

(Modifiziert nach DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007)

[Na⁺] = 140 mEq/l
[Cl⁻] = 100 mEq/l
[SID] = 40 mEq/l

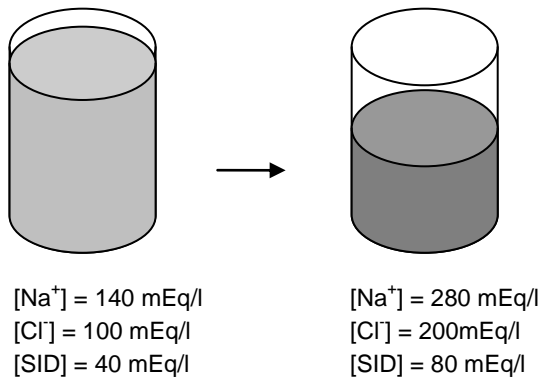
[Na⁺] = 140 mEq/l
[Cl⁻] = 140 mEq/l
[SID] = 0 mEq/l

[Na⁺] = (140 + 140)/2 = 140 mEq/l
[Cl⁻] = (100 + 140)/2 = 120 mEq/l
[SID] = 20 mEq/l

Im traditionellen Modell wird auch dies als Dilutionsazidose (GOODKIN et al., 1990) bezeichnet und mit der Verdünnung von [HCO₃⁻] durch Zugabe von HCO₃⁻-freier Lösung begründet. Bei einer Verkleinerung der HCO₃⁻-Konzentration von 24 mmol/l auf 12 mmol/l würde rechnerisch (vgl. Formel **10**) der pH-Wert von 7,4 auf 7,1 sinken.

Allerdings liegt HCO₃⁻ im Körper nicht isoliert vor, sondern ist nur die dissoziierte Form von CO₂. Im offenen Puffersystem (vgl. Kapitel 2.1.2) kann jedoch pCO₂ über die Atmung unabhängig reguliert werden, somit sind Änderungen der Gesamtmenge von CO₂ bzw. HCO₃⁻ nicht entscheidend. Die Ursache für die Abnahme von [HCO₃⁻] bei Vorliegen einer hyperchlorämischen Azidose ist nach dem Stewart-Modell die verkleinerte [SID], denn CO₂ kann nicht aus eigener Kraft über die Lücke der vorgegebenen [SID] hinaus dissoziieren (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007).

Zu einer *Konzentrationsalkalose* kann es bei Zuständen der Dehydratation kommen, wenn dem Organismus Wasser entzogen und dadurch die SID aufgrund von Konzentration der starken Ionen vergrößert wird (Abb.2.5)

**Abb.2.5: Konzentrationsalkalose**

(Modifiziert nach DEETJEN u.
 LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007)

Ein weiteres Beispiel für die Rolle der [SID] im Säuren-Basen-Haushalt ist das Auftreten einer Alkalose bei starkem Erbrechen. H⁺- und Cl⁻-Ionen werden gemeinsam in den Magen sezerniert und gehen bei Erbrechen dem Körper verloren. Aus traditioneller Sicht verursacht der Verlust der H⁺- Ionen die Alkalose. Im Gegensatz zu Cl⁻-Ionen, die dem Körper nur in begrenzter Menge zur Verfügung stehen, können H⁺- Ionen jedoch jederzeit aus einem nahezu unerschöpflichen Vorrat aus H₂O-Molekülen nachgebildet werden. Aus Stewart-Sicht vergrößert also der Verlust der nur begrenzt vorhandenen Cl⁻-Ionen die [SID] und führt so zu einer hypochlorämischen Alkalose (DEETJEN u. LICHTWARCK-ASCHOFF, 2007).

Wie aus der neuen Einteilung primärer Säuren-Basen-Störungen hervorgeht, liefert Stewarts Modell vor allem bei metabolischen Störungen tiefere Einsichten in die zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen und ist somit eine wertvolle diagnostische Ergänzung zum traditionellen Modell, da vor allem bei Intensiv-Patienten laut FENCL et al. (2000) in ca. einem Sechstel aller Fälle Säuren-Basen-Störungen durch die herkömmlich angewandten Parameter wie [HCO₃⁻] und Base Excess nicht erkannt werden.

3.2 Nachteile des Stewart-Modells

Eine der größten Schwierigkeiten bei der praktischen Anwendung des Stewart-Modells besteht in der genauen Berechnung der SID, da diese theoretisch die Identifizierung und Messung aller starken Ionen im Plasma erfordert. Vor allem bei nichtidentifizierten starken Ionen wie Laktat, β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Sulfat ist dies messtechnisch aber nur mit einem Aufwand möglich, der im klinischen Alltag meist nicht betrieben werden kann. Somit kann die Berechnung der SID mit den üblicherweise verwendeten Formeln (z.B. $[SID^+] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [L\text{-Laktat}]$) nur eine Schätzgröße liefern (CONSTABLE, 2000). Außerdem können sich bei Berechnungen dieser Art messtechnisch bedingte Ungenauigkeiten addieren und so in der Summe zu größeren Abweichungen führen (CONSTABLE, 1997). Dieses Risiko ist aber bei der Verwendung derselben Analysegeräte sowie bei Verlaufs- und Kollektivuntersuchungen sehr gering (REHM et al., 2004).

Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die Tatsache, dass das Stewart-Modell keine praktische Methode für die Bestimmung von A_{tot} bieten kann. Stewart benutzt in seinen Abhandlungen eine Formel, die sich auf Berechnungen von VAN SLYKE et al. (1928) zum Serum von Pferden bezieht ($[A_{tot}] = 2,4 \times$ (Gesamteiweiß), g/dl), wobei nicht bekannt ist, ob diese Gleichung für alle Haustierspezies gleichermaßen Gültigkeit besitzt (CONSTABLE, 2000).

Da das Stewart-Modell rechnerisch sehr komplex ist, sehen einige Autoren keinen klinischen Vorteil gegenüber dem Henderson-Hasselbalch-Modell (CONSTABLE, 2000; KURTZ et al., 2008). Mit den heute erhältlichen Computerprogrammen stellen allerdings diese Berechnungen keine wirkliche Schwierigkeit mehr dar.

CONSTABLE (1997, 2000) führt weiterhin an, dass sich Stewarts Starke-Ionen-Gleichung (16) nicht zur Henderson-Hasselbalch-Gleichung vereinfacht, wenn man sie auf eine wässrige Lösung ohne Proteine anwendet (hier gilt $[A_{tot}] = 0$ mEq/l, und $[SID^+] = [HCO_3^-]$), was seiner Meinung nach weder biologisch noch mathematisch plausibel ist.

4. Das vereinfachte Starke-Ionen-Modell nach Constable

Die Nachteile von Stewarts Modell zur Interpretation des Säuren-Basen-Haushaltes veranlassten Peter Constable dazu, das sogenannte vereinfachte Starke-Ionen-Modell zu entwickeln (CONSTABLE, 1997).

In diesem weiter entwickelten Modell geht Constable davon aus, dass alle Plasma-Ionen entweder als starke Ionen (SID^+), flüchtige Puffer-Ionen (HCO_3^-) oder nichtflüchtige Puffer-Ionen (A^-) reagieren, dementsprechend enthält Plasma drei Arten von Gesamtaktivitäten: SID^+ , HCO_3^- , und A^- , und alle geladenen Fraktionen im Plasma lassen sich einer dieser Gruppen zuordnen. Unter dem Gesichtspunkt der Elektroneutralität ergibt sich daher

$$(18) \quad \text{SID}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{A}^- = 0$$

Im Unterschied zu Stewarts Elektroneutralitätsgleichung (15) werden die Aktivitäten von $[\text{CO}_3^{2-}]$ (Aktivität im Bereich von $\mu\text{Eq/l}$), $[\text{OH}^-]$ und $[\text{H}^+]$ (Aktivität im Bereich von nEq/l) aufgrund ihrer geringen Konzentrationen im Plasma hier nicht berücksichtigt, da die von ihnen getragenen Ladungen quantitativ für die Bestimmung des pH-Wertes unbedeutend sind (CONSTABLE, 1997).

Constable formte nun aus Gleichung (18), dem Massenwirkungsgesetz und den Dissoziationsgleichungen für H_2CO_3 und schwache Plasma-Säuren folgende logarithmische Gleichung, die den Plasma-pH in Abhängigkeit von den drei unabhängigen Variablen (SID^+ , A_{tot} und pCO_2) und drei Konstanten (K_A , K'_1 und S) darstellt:

$$(19) \quad \text{pH} = \log \frac{2 \text{SID}^+}{K' \text{SpCO}_2 + K_A \text{A}_{\text{tot}} + \sqrt{(K' \text{SpCO}_2 + K_A \text{SID}^+ + K_A \text{A}_{\text{tot}})^2 - 4K_A^2 \text{SID}^+ + \text{A}_{\text{tot}}}}$$

Hier handelt es sich bei K_A wiederum um die effektive Gleichgewichtskonstante für nichtflüchtige schwache Plasma-Säuren, K'_1 stellt die Dissoziationskonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung dar und S ist der Löslichkeitskoeffizient

für CO_2 . Nach dem vereinfachten Modell ist der Plasma-pH-Wert nun also nur noch von sechs Faktoren abhängig (pCO_2 , A_{tot} , SID^+ , S , K_A und K'_1), während in Stewarts Gleichung der pH-Wert eine Funktion von acht Faktoren (pCO_2 , A_{tot} , SID^+ , S , K_A , K'_1 , K'_W und K_3) ist. CONSTABLE (1997) konnte in seiner Arbeit nachweisen, dass das vereinfachte Starke-Ionen-Modell (Gleichung 19) mit weniger Variablen identische Plasma-pH-Werte wie Stewarts Polynom (17) produziert.

Laut CONSTABLE (1997, 2000) sind zwar nicht alle der sechs Faktoren aus Gleichung (19) unabhängig in ihrem Effekt auf den pH-Wert, dennoch können beeinflussende Effekte wie z.B. die Ionenstärke des Plasmas, welche Einfluss auf die Löslichkeitskonstante S ausübt, klinisch vernachlässigt werden. Die klinisch wichtigsten Faktoren, welche den Plasma-pH-Wert bestimmen, sind also pCO_2 , SID^+ , A_{tot} und die Temperatur (mit ihrem Einfluss auf S , K_A und K'_1), Veränderungen von einem dieser Parameter haben somit einen direkten und vorhersagbaren Einfluss auf den pH-Wert. Der Effekt der Temperatur auf den pH-Wert ist ebenso vorhersagbar und unter klinischen Bedingungen problemlos, da pH und pCO_2 mit den üblichen Blutgasanalysegeräten bereits auf die Körpertemperatur korrigiert werden.

Gegenüber dem Stewart-Modell weist der Ansatz von Constable einige Vorteile auf: zum einen liefert er praktische Möglichkeiten zur Bestimmung speziesspezifischer Werte für K_A und A_{tot} , zum anderen vereinfacht sich Constables Starke-Ionen-Gleichung (19) zur Henderson-Hasselbalch-Gleichung, wenn man sie auf wässrige proteinfreie Lösungen anwendet (es gilt $[A_{\text{tot}}] = 0$ mEq/l, und $[\text{SID}^+] = [\text{HCO}_3^-]$):

$$(20) \text{pH} = \text{p}K'_1 + \log \frac{\text{SID}^+ - A_{\text{tot}} / (1 + 10^{\text{p}K_A - \text{pH}})}{S \text{pCO}_2}$$

Diese allgemeine Formel zur Berechnung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes in wässrigen Lösungen vereinfacht sich bei $A_{\text{tot}} = 0$ zur Henderson-Hasselbalch-Gleichung (s. Gleichung 9).

4.1 Strong Ion Gap

Constable hält es für sinnvoll, anstatt der Anionenlücke (AG) die Strong Ion Gap (SIG) zu berechnen (CONSTABLE et al., 2005). Während die AG einen Näherungswert für die Differenz zwischen ungemessenen Kationen und ungemessenen Anionen (einschließlich starker Ionen und nichtflüchtiger Pufferionen wie Albumine, Globuline und Phosphate) im Plasma bietet, liefert die SIG eine Schätzgröße der Differenz zwischen der Konzentration ungemessener *starker* Anionen (L-Laktat, D-Laktat, Sulfat, Ketonsäuren, etc.) und der Konzentration ungemessener *starker* Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Da normalerweise ca. zwei Drittel der AG aus den (netto) negativen Ladungen der Serum-Proteine besteht, liefert die AG vor allem bei schwerkranken Patienten mit veränderten Serum-Protein-Konzentrationen keine genaue Methode zur Quantifizierung der Ladungen ungemessener starker Ionen (CONSTABLE, 2008). Nichtflüchtige schwache Plasmasäuren (Albumin, Globulin, Phosphat) werden somit bei Berechnung der SIG als variabel behandelt, während diese Säuren bei der Berechnung der AG als konstant angesehen werden (CONSTABLE et al., 1998).

Die SIG kann nach zwei verschiedenen Methoden berechnet werden.

Laut FIGGE et al. (1991) ist die SIG definiert als die Differenz zwischen der scheinbaren oder auch gemessenen SID (SID_{app}) und der effektiven SID (SID_{eff}):

$$(21) \quad \text{SIG} = \text{SID}_{\text{app}} - \text{SID}_{\text{eff}}$$

wobei gilt

$$(22) \quad \text{SID}_{\text{app}} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}])$$

und

$$(23) \quad \text{SID}_{\text{eff}} = 2,46 \times 10^{\text{pH}-8} \times \text{P}_{\text{CO}_2} + (\text{Albumin}) \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + (\text{PO}_4) \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469).$$

Bei gesunden Patienten hat die SIG einen Wert um Null. Nach der Berechnung von FIGGE et al. (1991) nimmt die SIG negative Werte an, wenn vermehrt ungemessene Kationen vorhanden sind, was insgesamt eher selten vorkommt.

Bei einem häufig feststellbaren vermehrtem Anfall von ungemessenen Anionen nimmt die SIG dagegen positive Werte an (s. Abb. 2.6).

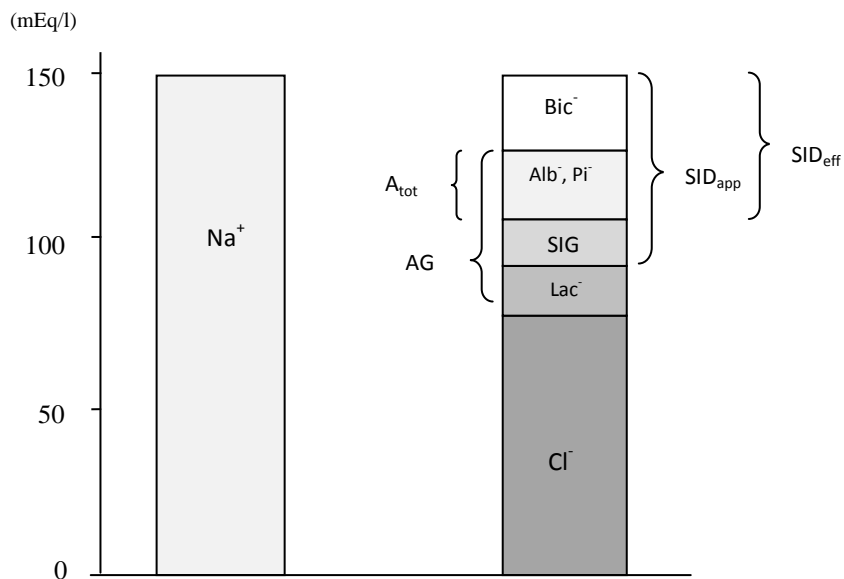


Abb. 2.6: Ionogramm (modifiziert nach FUNK, 2007)

MOVIAT et al. (2008) konnten mit dieser Methode nachweisen, dass die SIG vor allem bei bestimmten Krankheiten, wie z.B. bei Sepsis, Leberdysfunktion oder Nierenversagen, erhöht ist, und dass eine Erhöhung der SIG auf ≥ 5 mEq/l mit einer höheren Mortalität bei Intensivpatienten korreliert (MOVIAT et al., 2008; KAPLAN u. KELLUM, 2008), und zwar stärker als jeder andere bisher hierfür angeführte Parameter.

CONSTABLE et al. (1998) berechnen die SIG jedoch nach einer anderen Methode, und zwar wird davon ausgegangen, dass die SID aus einem gemessenen Anteil (SID_{meas}), und einem ungemessenen Anteil ($\text{SID}_{\text{unmeas}}$) besteht, wobei die $\text{SID}_{\text{unmeas}}$ der SIG entspricht. Da die SIG die Differenz zwischen ungemessenen starken Kationen (USC) und ungemessenen starken Anionen (USA) darstellt, ist hier die SIG bei vermehrter Anwesenheit von USC erhöht (selten) und nimmt negative Werte an, wenn vermehrt USA vorhanden sind (häufig).

Durch Umformung von Gleichung (20) kommt Constable auf folgende allgemeine Formel zu Berechnung der SIG:

$$(24) \text{ SIG} = \frac{1}{1+10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}} A_{\text{tot}} - \text{AG}$$

In verschiedenen Arbeiten ermittelte Constable experimentell speziesspezifische Werte für A_{tot} und K_a (CONSTABLE, 1997; CONSTABLE, 2001; CONSTABLE et al., 2005; STÄMPFLI et al., 2006), was es Klinikern ermöglicht, die SIG aus Albumin oder Gesamteiweiß, dem aktuellen pH und der AG direkt und einfach zu berechnen; es werden somit deutlich weniger Messwerte benötigt als bei der Berechnung nach FIGGE et al. (1991).

Einige Autoren (DUBIN et al., 2007; KURTZ et al., 2008) halten jedoch die Bestimmung der SIG technisch und zeitlich für zu aufwändig und sehen in ihr keinen funktionellen Vorteil im Vergleich zur Berechnung der auf Albumin korrigierten AG, mit welcher die SIG in der Tat eng korreliert (KELLUM et al., 1995)

4.2 Nachteile des vereinfachten Starke-Ionen-Modells

Zwei Schwierigkeiten, die schon beim Stewart-Modell angeführt wurden, bleiben auch bei diesem neueren Modell bestehen: es bietet keinen akkuraten Ansatz für die Bestimmung von SID^+ , da diese Größe als Rechenwert weiterhin durch die Summe von kleinen Ungenauigkeiten bei der Elektrolytmessung beeinträchtigt werden kann, und es ist immer noch mathematisch komplexer und zeitaufwändiger als das Henderson-Hasselbalch-Modell (CONSTABLE, 2000).

5. Fazit

Im Vergleich zu Stewarts Ansatz hat das traditionelle Modell einen großen Vorteil: es ist leichter verständlich und führt trotzdem im klinischen Alltag in den meisten Fällen hinlänglich sicher zu den richtigen therapeutischen Handlungen.

Trotzdem liefern sowohl das Stewart-Modell als auch Constables neues Modell wertvolle Einblicke in die Entstehungsmechanismen vor allem metabolischer Säuren-Basen-Störungen. In klinischen Situationen, in denen sich die Serumkonzentrationen von Gesamt-Protein, Albumin und Phosphat nicht im

Normalbereich bewegen, bietet das Starke-Ionen-Modell exaktere Informationen über den Säuren-Basen-Status von Patienten und damit Hinweise für differenziertere Behandlungen von Störungen als das traditionelle Henderson-Hasselbalch-Modell.

III Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Tiermedizinischen Fakultät der Universität Bologna erstellt und unterlag der Aufsicht des lokalen zentralen Veterinärdienstes für Versuchstierschutz und des Ausschusses für Ethikprüfung von Tierversuchen der Universität Bologna (Genehmigungen des Versuches vom 22.01.2007 bzw. 19.03.2007, Protokollnummer 13825-X/10).

1. Untersuchte Tiere

1.1 Patientengut

In den Versuch aufgenommen wurden 23 Kälber der Rasse Holstein-Friesian im Alter von 4 bis 21 Tagen, die in der Zeit von September 2007 bis März 2008 im Milchviehbestand Madonna dell'Oppio des Konsortiums Granterre (Bologna, Italien) geboren wurden.

1.2 Einschlusskriterien

Die Probanden sollten zwischen 0 und 21 Tagen alt und spontan an Durchfall erkrankt sein. Zudem mussten sie eine metabolische Azidose mit einem Basen-Defizit von ≥ 10 mmol/l haben. Aufgrund der geringen Anzahl an Tieren, die diese Kriterien erfüllten, wurde die Grenze für den Eintritt in den Versuch später auf ein Base-Defizit von ≥ 7 mmol/l gesenkt.

1.3 Ausschlusskriterien

Kälber, die in flacher Seitenlage festlagen, hochgradige Bronchopneumonie mit Röhrenatmen oder eine Pansenazidose mit einem Pansen-pH von kleiner als 6,0 hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

1.4 Geschlecht und Körpermasse

Von den 23 Versuchstieren waren 14 Tiere männlich und 9 weiblich. Die Tiere wogen zwischen 30,1 kg und 48,5 kg, im Durchschnitt betrug die Körpermasse 40,2 kg. Gewogen wurden die Kälber mit einer mechanischen Dezimalwaage.

1.5 Haltung und Fütterung

Die Kälber wurden bis zum Alter von 10 bis 14 Tagen in Einzelboxen mit durchlässigem Boden gehalten, welche mit Stroh eingestreut waren. Danach wurden sie gruppenweise in Laufboxen mit befestigtem Boden und Stroheinstreu umgestallt. Die Gruppengröße betrug jeweils 8 bis 12 Tiere.

Am ersten Lebenstag konnten die Tiere Kolostrum an der Mutter aufnehmen und erhielten danach ein bis zwei Mahlzeiten Kolostrum aus der Saugflasche.

Vom zweiten Lebenstag an bis zur Umstallung bekamen die Kälber zweimal täglich 2,5 Liter Milchaustauscher der Marke „Prolat“ (Firma PROGEO, Masone di Reggio Emilia, IT). Weiterhin standen jedem Kalb täglich ca. 3 Liter Wasser in einem eigenen Eimer zur freien Aufnahme zur Verfügung; Heu, Kälberkorn, Salzlecksteine oder Elektrolyttränken wurden hier zu keinem Zeitpunkt angeboten.

Nach der Umstallung in die Laufboxen erhielten die Tiere zweimal täglich 3-4 Liter Vollmilch mit Zusatz von Vitamin E und Selen. Wasser, Heu, Kälberkorn und Salzlecksteine standen den Kälbern den ganzen Tag zur freien Verfügung.

In den vier Stunden des Versuches hatten die Probanden keinen Zugang zu Wasser, Futter oder Lecksteinen.

2. Entnahmesysteme

Für die Blutgasuntersuchungen wurden sterile 2,5 ml-Spritzen der Firma Artsana S.P.A. (Grandate(CO), IT) verwendet, welche mit einigen Tropfen Eparina Vister® (5000 U.I./ml; Marvecs Pharma Services S.r.l., Milano, IT) heparinisiert worden waren.

3. Versuchsdurchführung

Bei durchfallkranken Tieren wurde zunächst rektal die Körperinnentemperatur gemessen, dann wurde eine Blutprobe aus der Vena jugularis dextra oder sinistra mit einer heparinisierten 2,5 ml-Spritze mit aufgesetzter Kanüle entnommen.

Die Punktionsstelle wurde vorher geschoren oder rasiert und mit Alkohol desinfiziert.

Die Bestimmung des Azidosegrades erfolgte mit dem Blutgasgerät ABL 700 (Radiometer Copenhagen, Dänemark).

Der zeitliche Abstand der Blutentnahme zur letzten Tränkung betrug mindestens eine Stunde.

Abb. 3.1 verdeutlicht schematisch den gesamten Versuchsablauf.

3.1 Klinische Untersuchung

Wenn ein Kalb die Einschlusskriterien erfüllte, wurde es per Los einer von zwei Versuchsgruppen zugeteilt, gewogen, und einer klinischen Untersuchung unterzogen. Hierbei wurden unter anderem die geschätzte Kotmenge (+-- bis +++) und –konsistenz, die Körperhaltung und das Stehvermögen, der Dehydratationsgrad, der Saug-, Lid- und Ohrabwehrreflex, sowie weitere klinische Parameter erfasst.

Mit einer Plastiksonde erfolgte eine Pansensaftentnahme, der Pansensaft wurde grobsinnlich beurteilt und der pH-Wert mit einem tragbaren pH-Meter (pIONeer 10, Radiometer analytical S.A., Villeurbanne Cedex, F) gemessen.

In eine der Ohr-Venen wurde eine Venenverweilkanüle für die Verabreichung von Infusionslösungen gelegt.

Nach Ablauf der vier Stunden des Versuches erfolgte eine erneute klinische Untersuchung.

Zum Vergleich des klinischen Zustandes der Kälber zu Beginn und nach Ende des Versuches wurde ihr Allgemeinbefinden mit Hilfe der Parameter Verhalten, Stehvermögen, Saugreflex und Lidschlussreflex quantifiziert. Diesen Parametern wurden aufsteigende Werte zugeordnet (Tab. 3.1).

Tab. 3.1: Einteilung klinischer Parameter

Körperhaltung	Punkte	Verhalten	Punkte	Saugreflex	Punkte	Lidschlussreflex	Punkte
steht sicher	1	munter	1	"+++"	1	erhalten	1
steht wackelig	2	ruhig	2	"++-"	2	ggr. red.	2
liegt fest (Brust)	3	müde	3	"+--"	3	mgr. red.	3
liegt fest (Seite)	4	matt	4	"---"	4	hgr. red.	4
		apathisch	5				
		komatös	6				

Für die Summe dieser Werte ergaben sich als Score zur Quantifizierung des Allgemeinbefindens mögliche Zahlenwerte zwischen 4 und 18.

Auch für die Bewertung des Dehydratationsgrades der Probanden vor und nach dem Versuch wurden klinischen Befunden an Hautturgor und Bulbi Punkte zugeordnet (Tab. 3.2). Für deren Summen waren Zahlenwerte zwischen 2 und 8 möglich.

Tab. 3.2: Einteilung des Dehydratationsgrades

Hautturgor	Punkte	Lage d. Bulbi	Punkte
erhalten	1	physiologisch	1
ggr. reduziert	2	ggr. eingesunken	2
mgr. reduziert	3	mgr. eingesunken	3
hgr. reduziert	4	hgr. eingesunken	4

3.2 Gruppenzuordnung

Die Zuteilung der Probanden zu den beiden Versuchsgruppen (A = Natrium-Bicarbonat, B = Natrium-Gluconat) wurde per Los nach der klinischen Untersuchung vorgenommen.

Tiere, die der Gruppe A zugelost wurden, bekamen 1,4%ige Natrium-Bicarbonat-Lösung infundiert, Tieren in Gruppe B wurde 3,26%ige Natrium-Gluconat-Lösung verabreicht.

3.3 Flüssigkeitstherapie

Alle Probanden erhielten eine standardisierte Therapie nach folgendem Schema:

Aus dem vorliegenden Basendefizit-Wert, der Körpermasse, einem Faktor von 0,6 und der Molmasse der zu infundierenden Substanz (Molmasse Natrium-Gluconat: 218,14 mg/mmol; Molmasse Natrium-Bicarbonat: 84 mg/mmol) wurde die benötigte Menge der zu infundierenden Substanz nach folgenden Formeln berechnet:

(24)	a) Basendefizit (mmol/l) x KGW (kg) x 0,6 (l/kg) x 84(mg/mmol) für Natrium-Bicarbonat
	b) Basendefizit (mmol/l) x KGW (kg) x 0,6 (l/kg) x 218,14 (mg/mmol) für Natrium-Gluconat

Aus der ermittelten Masse Na-Bicarbonat bzw. Na-Gluconat (in Milligramm) wurde das Volumen (in Litern) an zu infundierender isotonischer Lösung berechnet.

Die Probanden erhielten also individuelle Volumina 1,4 %ige Na-Bicarbonat-Lösung bzw. 3,26 %ige Na-Gluconat-Lösung intravenös verabreicht, je nach benötigter Puffermenge.

Na-Bicarbonat (Sodio Bicarbonato E500 Polvere, 1000g, Firma Polichimica S.R.L., Bologna, IT) und Na-Gluconat (Natrium-D-Gluconat, 1000g, Firma Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, D) lagen jeweils als Pulver vor, welche mit sterilem, apyrogenem Wasser zur Herstellung von Infusionslösungen (Acqua per Preparazioni iniettabili sterile apirogena, 2000ml, Firma ACME S.R.L., Cavriago, IT) angemischt wurden.

Die Infusionsflüssigkeiten wurden im Wasserbad auf ca. 35 °C erwärmt.

Das jeweilige Infusionsvolumen erhielten die Tiere innerhalb von dreieinhalb bis vier Stunden über die Venenverweilkanüle. Eine Infusionspumpe wurde nicht verwendet.

3.4 Probennahme

Neben der Blutentnahme für die initiale Blutgasuntersuchung erfolgte vor Beginn der Infusion (= Zeitpunkt null) eine weitere venöse Blutentnahme für die Plasma- und Serumuntersuchungen mit einer nicht-heparinisierten 10-ml-Spritze aus einer der beiden Jugularvenen.

Weitere Blutproben (Blutgas, Serum, Plasma) wurden zwei (Zeitpunkt eins) und vier (Zeitpunkt zwei) Stunden nach Beginn der Infusion aus einer der beiden Jugularvenen genommen, vorher wurde jeweils die Körperinnentemperatur für die Blutgasmessung bestimmt.

3.5 Weitere Behandlung

Nach Ablauf der vier Stunden und Entnahme der letzten Blutproben erhielten die Kälber je nach immer noch bestehendem Azidose- und Dehydratationsgrad eine zweite Infusion mit Natrium-Bicarbonat, die individuell nach den jeweiligen Bedürfnissen hergestellt wurde. Meist bekamen die Tiere Volumina zwischen zwei und vier Litern.

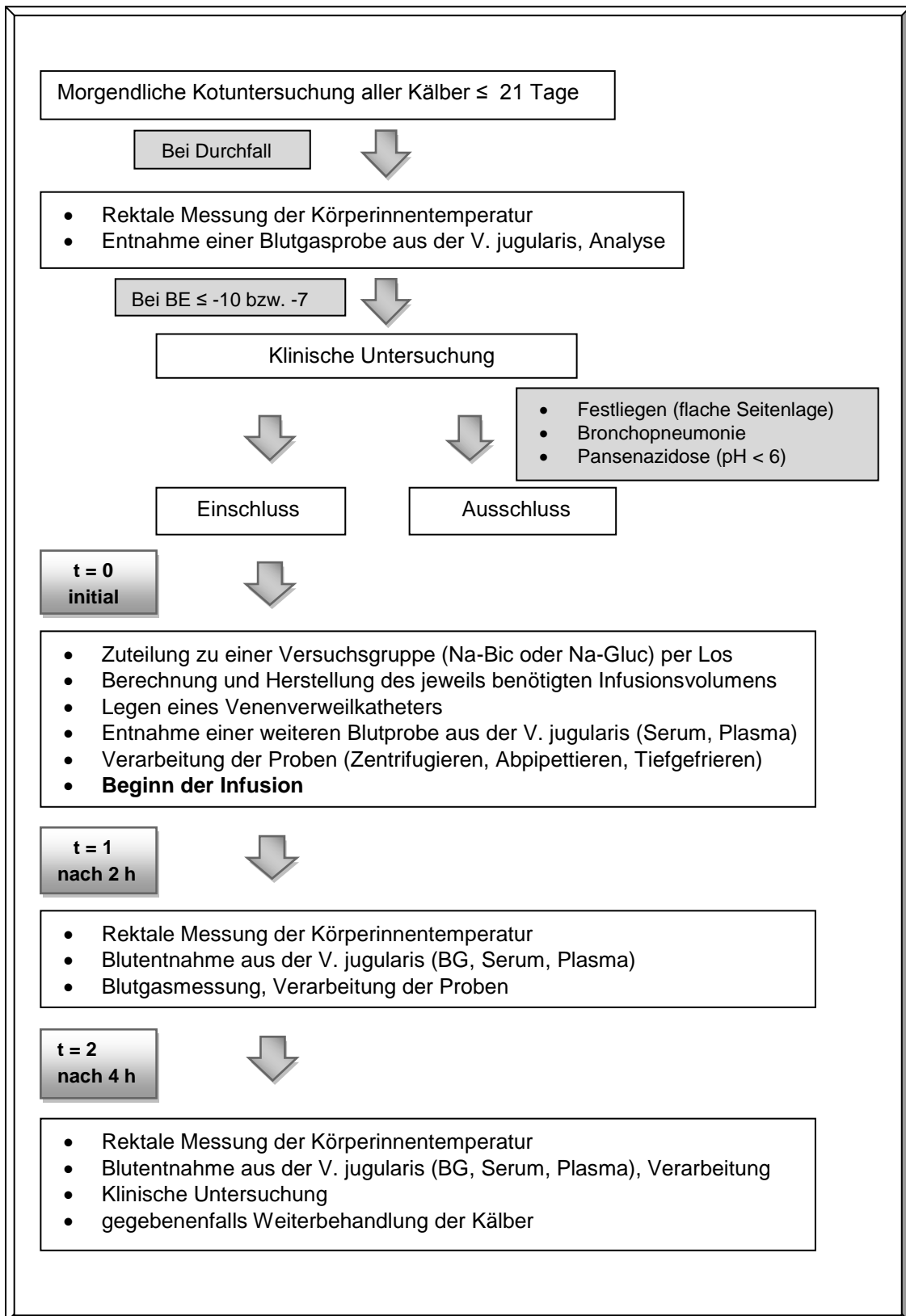


Abb. 3.1: Schema des Versuchsablaufs

4. Probenbearbeitung und analytische Methoden

4.1 Probenbearbeitung

Die Blutproben wurden sofort nach der Entnahme in Eiswasser gekühlt zum Stalllabor transportiert, das Blutgas wurde dort innerhalb von fünf bis zehn Minuten gemessen. Serum- und Plasmaröhrchen wurden für zehn Minuten bei 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, Serum und Plasma danach in zu verschließende Cryo-Röhrchen umpipettiert und sofort tiefgefroren. Der pH-Wert und die CO₂-Konzentration wurden vom Blutgasgerät auf die aktuelle Körpertemperatur korrigiert.

Folgende Parameter wurden aus der Blutgas-Untersuchung bei der Auswertung verwendet: pH, pCO₂, BE, HCO₃⁻, Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺ und AG.

Die weitere Bearbeitung und Untersuchung von Serum- und Plasmaproben erfolgte im Labor der Klinik für Wiederkäuer, Oberschleißheim, mit dem Hitachi Automatic Analyzer 911.

Folgende in der Auswertung verwendete Parameter wurden im Labor der Klinik für Wiederkäuer bestimmt: Mg²⁺, Phosphat, L-Laktat, D-Laktat, Gesamt-Eiweiß, Albumin und Kreatinin.

4.2 Berechnung einzelner Parameter

a) SID

Entsprechend der Arbeit von CONSTABLE et al. (2005) wurde die SID₁ mit folgender Formel berechnet:

$$(25) \text{SID}_1 = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{L-Laktat}^-]),$$

(bei Constable mit SID₆ bezeichnet) und in Aktivitäten (mEq/l) angegeben.

Zusätzlich wurde unter Berücksichtigung der D-Laktat-Konzentration noch die SID₂ berechnet:

$$(26) \text{SID}_2 = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{L-Laktat}^-] + [\text{D-Laktat}^-])$$

(ebenfalls in mEq/l).

b) A_{tot}

A_{tot} (in mmol/l) wurde nach der Arbeit von CONSTABLE et al. (2005) folgendermaßen berechnet:

$$(27) A_{\text{tot}} = [\text{Albumin}] \cdot 0,622$$

c) SIG

Für die Berechnung der $\text{SIG}_{(\text{Alb})}$ und $\text{SIG}_{(\text{GE})}$ wurden folgende Formeln verwendet:

$$(28) \text{SIG}_{(\text{Alb})} = [\text{Albumin}] \cdot (0,622 / \{1 + 10^{[7,08 - \text{pH}]}\}) - \text{Anionenlücke}$$

$$(29) \text{SIG}_{(\text{GE})} = [\text{Gesamt-Eiweiß}] \cdot (0,343 / \{1 + 10^{[7,08 - \text{pH}]}\}) - \text{Anionenlücke}$$

d) Cl^- korrigiert

Die gemessene Chlorid-Konzentration wurde nach der Formel von FENCL et al. (2000) auf Wasserdefizit oder -überschuss korrigiert:

$$(30) [\text{Cl}^-]_{\text{korrigiert}} = [\text{Cl}^-]_{\text{gemessen}} \times ([\text{Na}^+]_{\text{normal}} / [\text{Na}^+]_{\text{gemessen}})$$

Als Normalwert für die Na^+ -Konzentration wurde hier der Mittelwert der gemessenen Na^+ -Konzentrationen bei gesunden Kälbern ($n=43$, unveröffentlichte Studie) aus demselben Bestand verwendet. Er betrug $136,4 \pm 2,6$ mmol/l.

5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 16.0 für Windows der SPSS Inc. und Microsoft Office Excel 2007.

Zu den einzelnen Zeitpunkten ($t = 0$: initial, $t = 1$: nach zwei Stunden, $t = 2$: nach vier Stunden) wurde zum Vergleich der Parameter zwischen den beiden Gruppen der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Als Irrtums-Wahrscheinlichkeit aller Tests wurde zunächst $\alpha = 5\%$ ($p = 0,05$) angesetzt. Insgesamt wurden 33 Tests pro Zeitpunkt durchgeführt, wobei aber oft einzelne Werte sowohl aus der Blutgas-Messung als auch aus der Serum-Untersuchung vorlagen. Da die Blutgas-Messung die zeitnähere Messung war, wurden die Serum-Werte v.a. bei den meisten Elektrolyten vernachlässigt. Daher wurde eine Bonferroni-Korrektur mit $n=22$ durchgeführt ($0,05/22 = 0,0023$), somit erfolgte die Beurteilung der Tests bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,23\%$ ($p = 0,0023$).

Mit NCSS / PASS wurde außerdem eine Power-Analyse für den Verlauf der SID₁ und SID₂ in beiden Versuchsgruppen durchgeführt.

Zur Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen wurden mit MS Excel Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Pearson`s Korrelationseffizienten zwischen bestimmten Parametern wurden ebenfalls mit MS Excel bestimmt.

IV Ergebnisse

1. Allgemeine Angaben zu den Probanden

Allgemeine Angaben zu den in die Studie aufgenommenen Kälbern sind in Tab. 4.1 zusammengefasst.

Tab. 4.1 Angaben zu den Probanden

Körpermasse	n
30 – 35 kg	1
35 – 40 kg	13
40 – 45 kg	6
45 – 50 kg	3
Geschlecht	n
männlich	14
weiblich	9
Alter	n
0 – 7 Tage	1
8 – 14 Tage	19
15 – 21 Tage	3

Durch den Versuchsaufbau bedingt wurden den Probanden individuelle Volumina an Infusionslösung verabreicht, Kälber der Kontrollgruppe erhielten durchschnittlich $1,72 \pm 0,39$ Liter 1,4 %ige Na-Bicarbonat-Lösung, Kälbern der Versuchsgruppe erhielten im Mittel $1,67 \pm 0,51$ Liter 3,26 %iger Na-Gluconat-Lösung.

In die Auswertung gingen 22 von 23 Probanden ein, da Proband Nummer 4 (Gruppe B) starke Abweichungen der Blutparameter nach Infusion von Na-Gluconat aufwies und deshalb als statistischer Extremwert ausgeschlossen wurde. Dieses Kalb hatte initial einen BE von $-12,2$ mmol/l bei einem pH von 7,194, einer HCO_3^- -Konzentration von 13,8 mmol/l, einer Körpertemperatur von $38,4$ °C und einer Na^+ -Konzentration von 140 mmol/l. Nach Infusion von 2 Litern 3,26 %iger Na-Gluconat-Lösung wies der Proband bei der Blutgas-Messung zum

Zeitpunkt $t=2$ (nach 4 Stunden) ungewöhnlich hohe Werte mit einem BE von +17,6 mmol/l, einem pH von 7,383, einer HCO_3^- -Konzentration von 40,4 mmol/l, einer Körpertemperatur von 39,5 °C und einer Na^+ -Konzentration von 161 mmol/l auf. Daraufhin wurde eine neue Probe für eine zweite Blutgas-Messung gewonnen, doch auch hier waren einzelne Parameter noch ungewöhnlich hoch.

Die Ursache für diese hohen Werte konnte nicht ermittelt werden. Das Versuchsprotokoll war genau befolgt worden, und der betreffende Proband war keiner anderen Behandlung unterzogen worden als die übrigen Probanden. Das Blutgasgerät konnte als Fehlerquelle ausgeschlossen werden. Daher wurde beschlossen, dieses Versuchstier in der Auswertung nicht mit zu berücksichtigen.

Ein Kalb kam zweimal in den Versuch: zunächst wurde es - sobald es die Einschlusskriterien erfüllte – der Gruppe B (Na-Gluconat) zugelost, dem Protokoll entsprechend behandelt und beprobt. Nach Ablauf des Versuches wurde es gemäß der Schwere seiner verbleibenden Azidose (mit einem BE von -13,8 mmol/l) mit Na-Bicarbonat-Infusionen und Elektrolyttränken weiterbehandelt, wobei sich das Allgemeinbefinden des Tieres deutlich verbesserte. Da das Kalb aber weiterhin Durchfall hatte, kam es drei Tage nach Ende der Behandlung erneut in eine Azidose mit einem BE von -16,8 mmol/l. Somit wurde das Tier ein zweites Mal in die Studie aufgenommen und diesmal der Gruppe A (Na-Bicarbonat) zugelost. Nach Ablauf des zweiten Versuches waren keine weiteren Behandlungen mehr nötig.

2. Verlauf einzelner Parameter im Vergleich

Der Verlauf der einzelnen untersuchten Parameter wurde zu den drei Zeitpunkten in beiden Gruppen verglichen, die folgenden Abbildungen stellen jeweils die Mediane mit den 25. und 75. Quartilen dar.

Zum Zeitpunkt $t = 0$ zeigten die Werte der Kälber bei keinem Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

2.1 Base Excess (BE)

Über die Entwicklung des BE in beiden Gruppen im Versuchszeitraum gibt Abb. 4.1 Aufschluss.

Bereits zwei Stunden nach Beginn der Infusion der jeweiligen Lösungen ($t = 1$) war der BE in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Versuchsgruppe ($p = 0,001$). Auch vier Stunden nach Infusionsbeginn war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

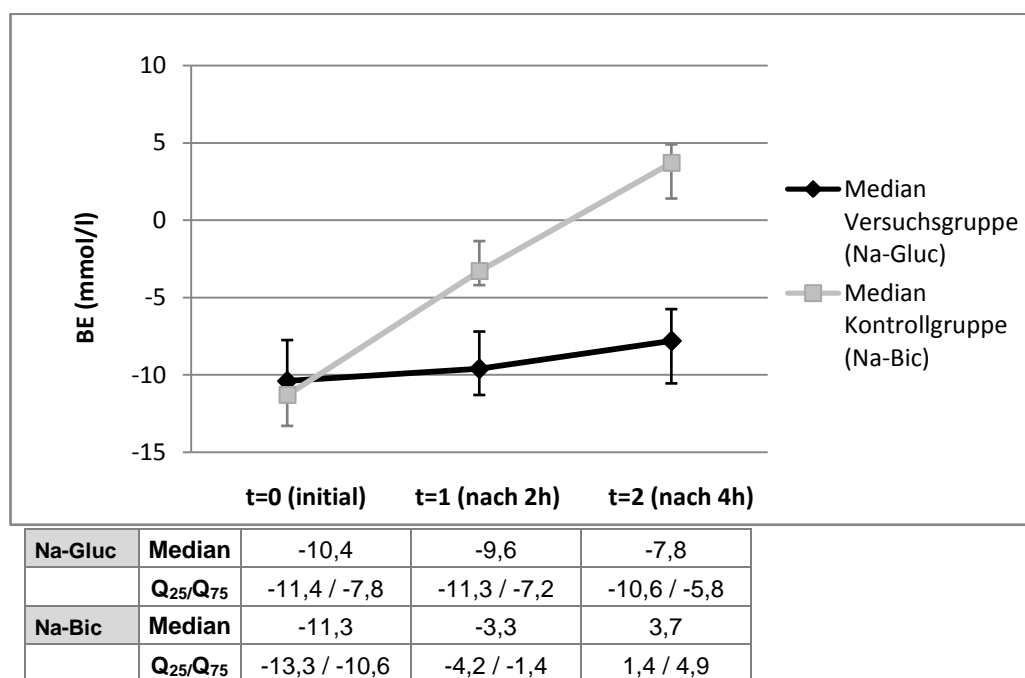


Abb. 4.1: Verlauf des BE

2.2 pH

In Abb. 4.2 ist der Verlauf des pH-Wertes im Versuchszeitraum dargestellt.

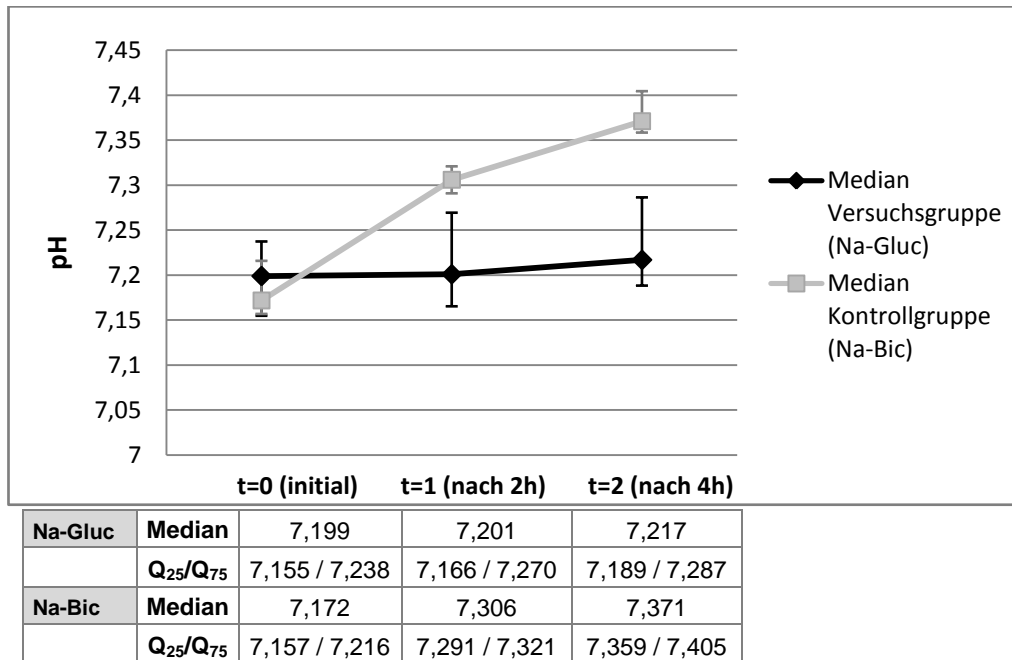


Abb. 4.2: Verlauf des pH-Wertes

Nach zwei Stunden war ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$) zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe vorhanden. Auch vier Stunden nach Versuchsbeginn war das pH der Kontrollgruppe im Vergleich zur Versuchsgruppe signifikant höher ($p < 0,001$).

2.3 HCO_3^-

Der Verlauf der HCO_3^- -Konzentration kann Abb. 4.3 entnommen werden.

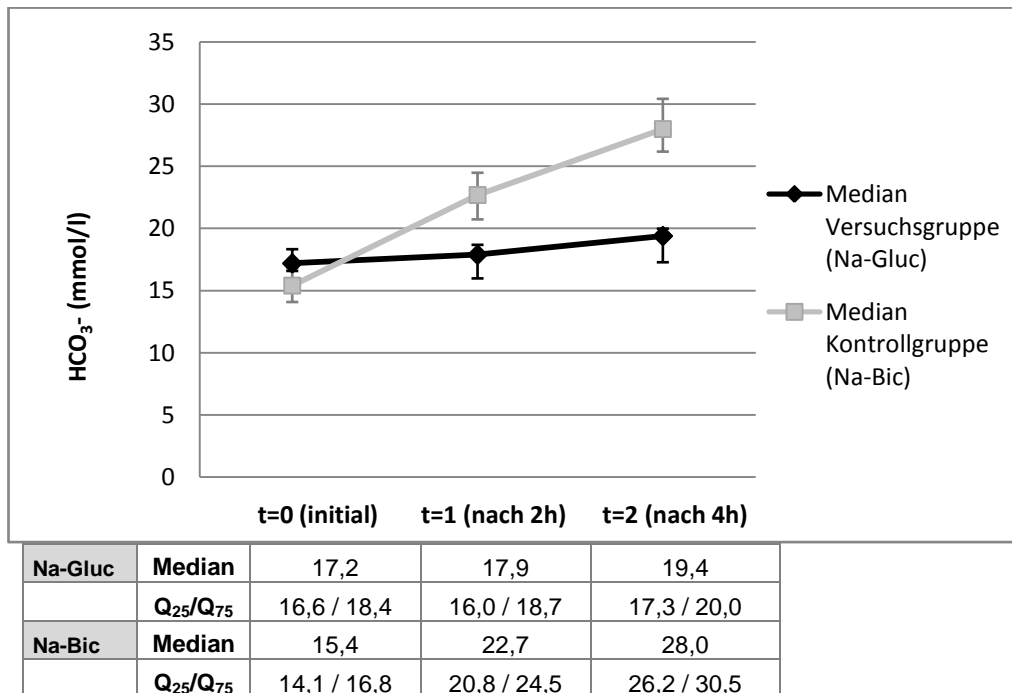


Abb. 4.3: Verlauf der HCO_3^- -Konzentration

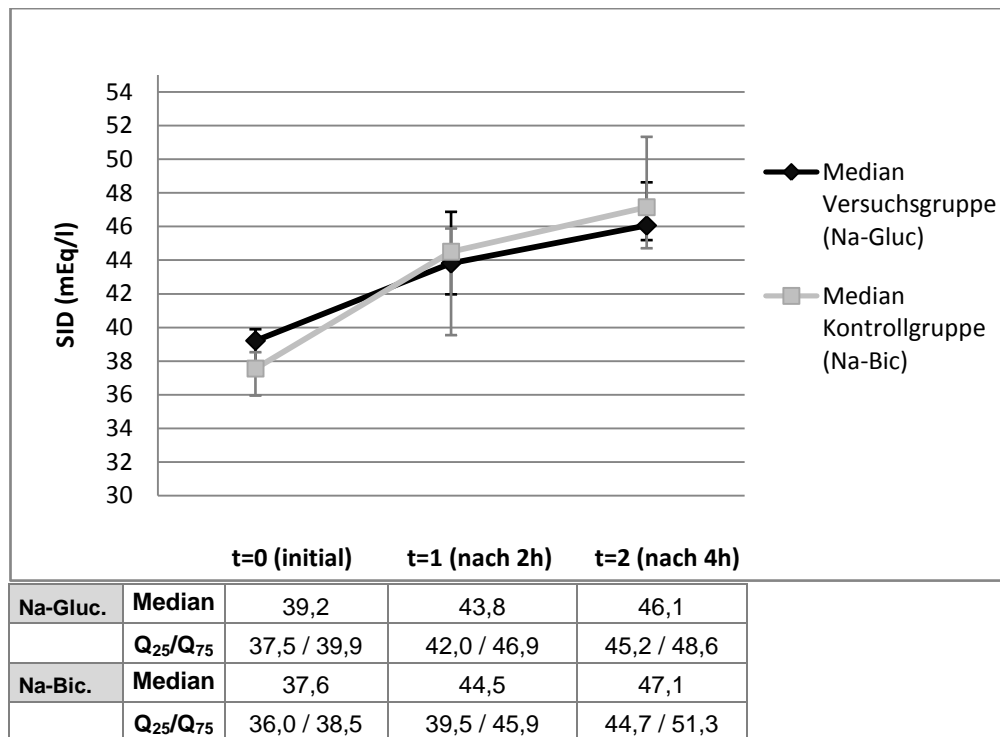
Zum Zeitpunkt $t = 1$ bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von 0,001. Auch zwei Stunden später konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,001$).

2.4 Strong Ion Difference (SID)

2.4.1 SID_1

Zur Berechnung der SID_1 wurden Aktivitäten (mEq) statt Konzentrationen (mmol) verwendet.

Wenn man die beiden Kurven in Abb. 4.4 betrachtet, fällt auf, dass sie nahezu identisch verlaufen.

Abb. 4.4: Verlauf der SID₁

Tab. 4.2 zeigt die Ergebnisse einer Power-Analyse mit NCSS / PASS für die SID₁. Dargestellt sind die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zu den drei Untersuchungszeitpunkten, die mit 11 Tieren pro Gruppe mit einer Power von 80 % bei $\alpha = 0,05$ nachgewiesen werden könnten und die tatsächlich ermittelten Unterschiede.

Tab. 4.2: Power-Analyse für SID₁

Zeitpunkt	Ermittelte Unterschiede (mEq/l)	Kleinster Unterschied, der mit 11 Tieren/Gruppe nachgewiesen werden kann (mEq/l)
t = 0	1,2	3,4
t = 1	2,2	5,9
t = 2	0,2	5,0

Somit konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe festgestellt werden.

Die SID₁ wurde sowohl durch Infusion von Na-Bicarbonat als auch durch Gabe von Na-Gluconat in gleichem Umfang angehoben und normalisiert.

2.4.2 SID₂

Bei der Berechnung der SID₂ ging die D-Laktat-Konzentration mit ein. Die Aktivitäten wurden ebenfalls in mEq/l angegeben.

Abb. 4.5 zeigt, dass sich Versuchs- und Kontrollgruppe auch im Verlauf der SID₂ stark gleichen.

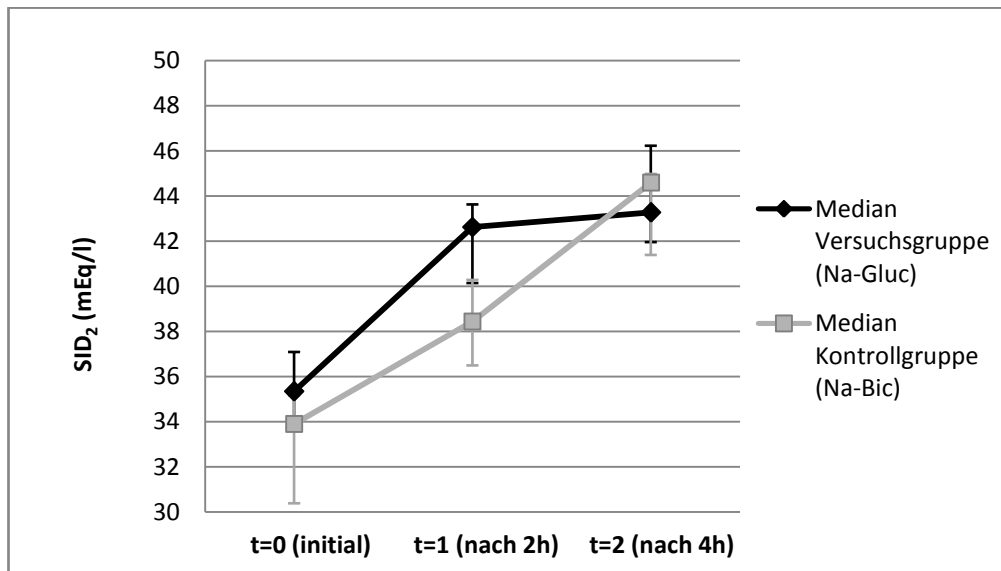


Abb. 4.5: Verlauf der SID₂

Auch hier wurde für alle drei Untersuchungs-Zeitpunkte eine Power-Analyse mit NCSS (elf Tiere pro Gruppe) für die kleinsten zwischen den zwei Versuchsgruppen darstellbaren Unterschiede durchgeführt (Tab. 4.3).

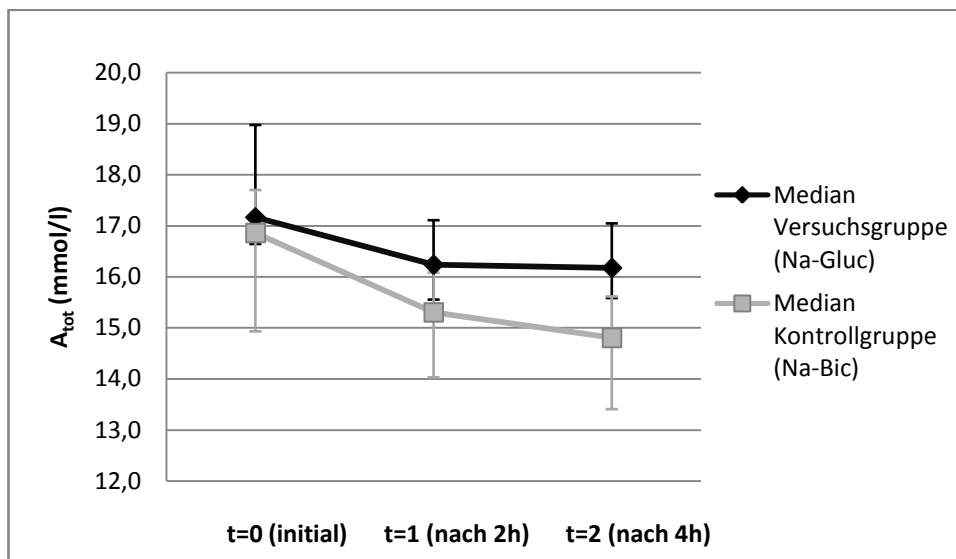
Tab. 4.3: Power-Analyse für SID₂

Zeitpunkt	Ermittelte Unterschiede (mEq/l)	Kleinster Unterschied, der mit 11 Tieren pro Gruppe nachgewiesen werden kann (mEq/l)
t = 0	2,7	3,8
t = 1	3,8	3,9
t = 2	1,1	3,9

Bei diesem Parameter konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede festgestellt werden.

2.5 A_{tot}

Die Gesamtheit aller schwachen Säuren im Blut (A_{tot}) wurde in mmol/l angegeben. In Abb. 4.6 ist der Verlauf der A_{tot} während des Versuches dargestellt.



Na-Gluc	Median	17,2	16,2	16,2
	Q₂₅/Q₇₅	16,6 / 19,0	15,6 / 17,1	15,6 / 17,0
Na-Bic	Median	16,9	15,3	14,8
	Q₂₅/Q₇₅	14,9 / 17,7	14,0 / 16,1	13,4 / 15,6

Abb. 4.6: Verlauf der A_{tot}

Es bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

2.6 Proteine

2.6.1 Gesamteiweiß

Bei der Untersuchung von Gesamteiweiß wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermittelt. Der Verlauf der Gesamteiweiß-Konzentration ist in Abb. 4.7 dargestellt.

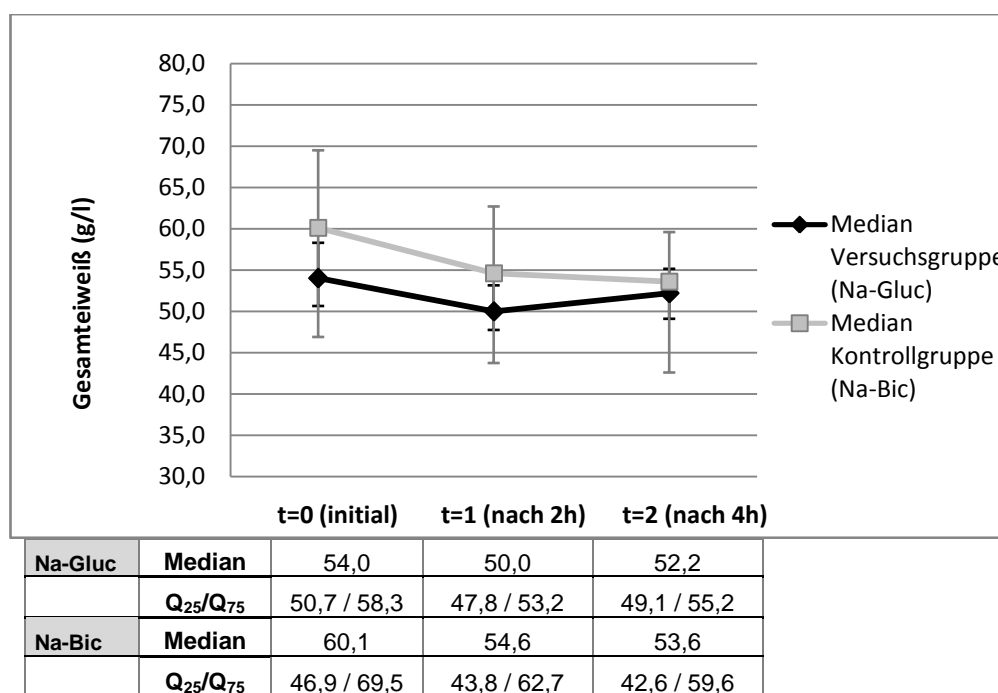
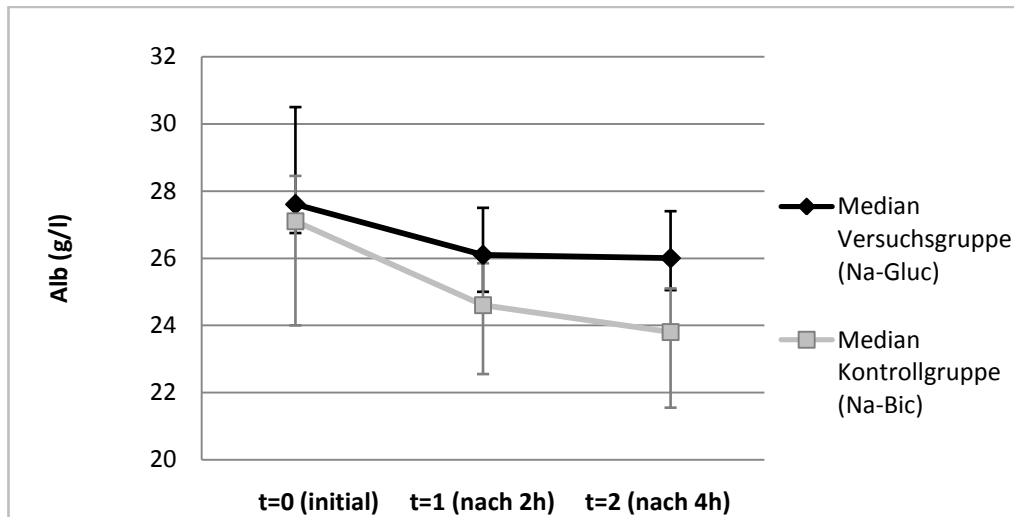


Abb. 4.7: Verlauf der Gesamteiweiß-Konzentration

2.6.2 Albumin

Der Verlauf der Albumin-Konzentration in Kontroll- und Versuchsgruppe während der Studie kann Abb. 4.8 entnommen werden.



		t=0 (initial)	t=1 (nach 2h)	t=2 (nach 4h)
Na-Gluc	Median	27,6	26,1	26
	Q₂₅/Q₇₅	26,8 / 30,5	25,0 / 27,5	25,1 / 27,4
Na-Bic	Median	27,1	24,6	23,8
	Q₂₅/Q₇₅	24,0 / 28,5	22,6 / 25,9	21,6 / 25,1

Abb. 4.8: Verlauf der Albumin-Konzentration

Es konnten während der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden.

2.7 Strong Ion Gap (SIG)

2.7.1 SIG (Alb)

In Abb. 4.9 ist der Verlauf der SIG für Albumin ($SIG_{(Alb)}$) dargestellt.

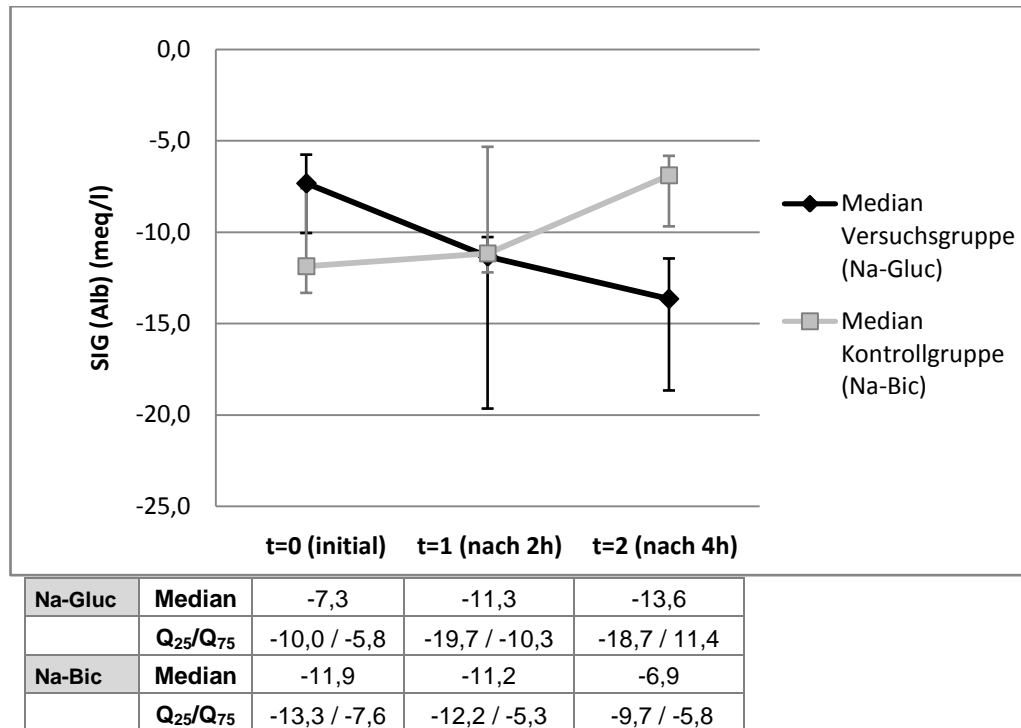


Abb. 4.9: Verlauf der SIG (Alb)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen bestand nur zum Zeitpunkt $t = 2$. Hier betrug der p-Wert 0,001.

2.7.2 SIG (GE)

Abb. 4.10 zeigt den Verlauf der SIG für das Gesamteiweiß (SIG_(GE)) in den beiden Gruppen.

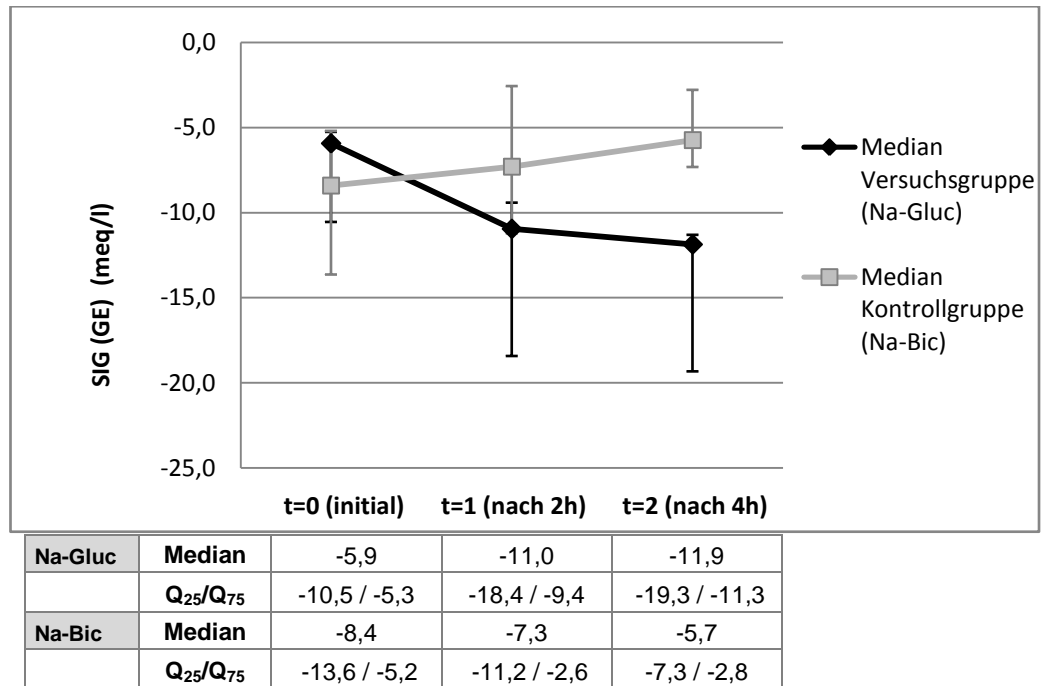


Abb. 4.10: Verlauf der SIG (GE)

Zum Zeitpunkt t = 2 war die SIG (GE) in der Versuchsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

2.8 Anion Gap (AG)

Die Anionenlücke (AG) wurde in mEq/l angegeben. Den Verlauf der AG im Versuchszeitraum zeigt Abb. 4.11.

Zwei Stunden nach Infusionsbeginn bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen.

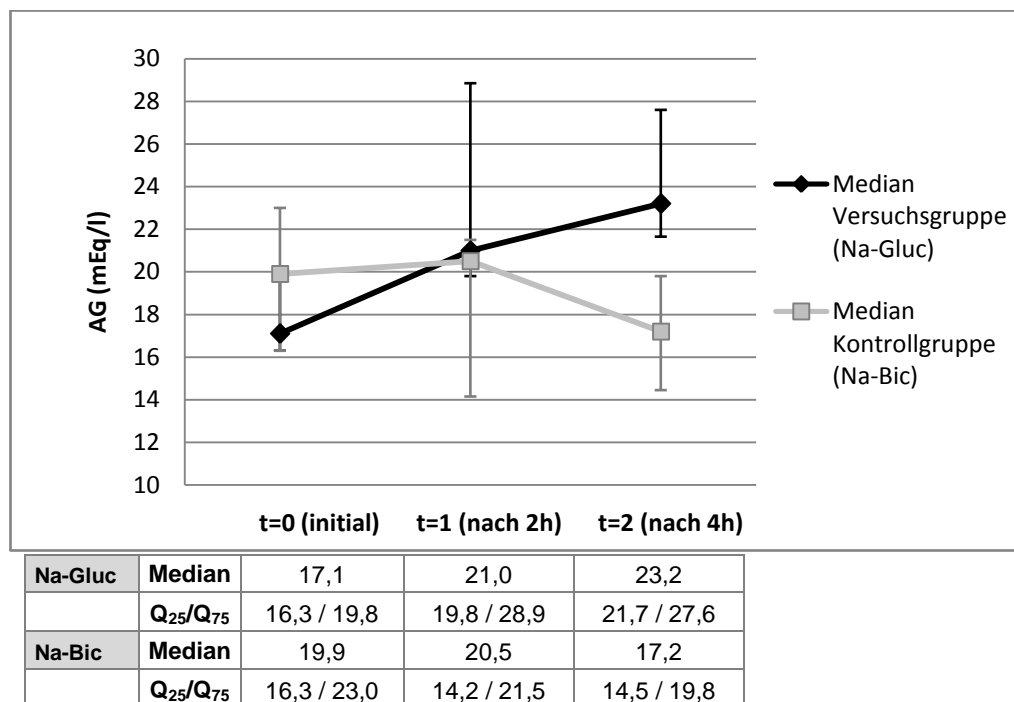


Abb. 4.11: Verlauf der AG

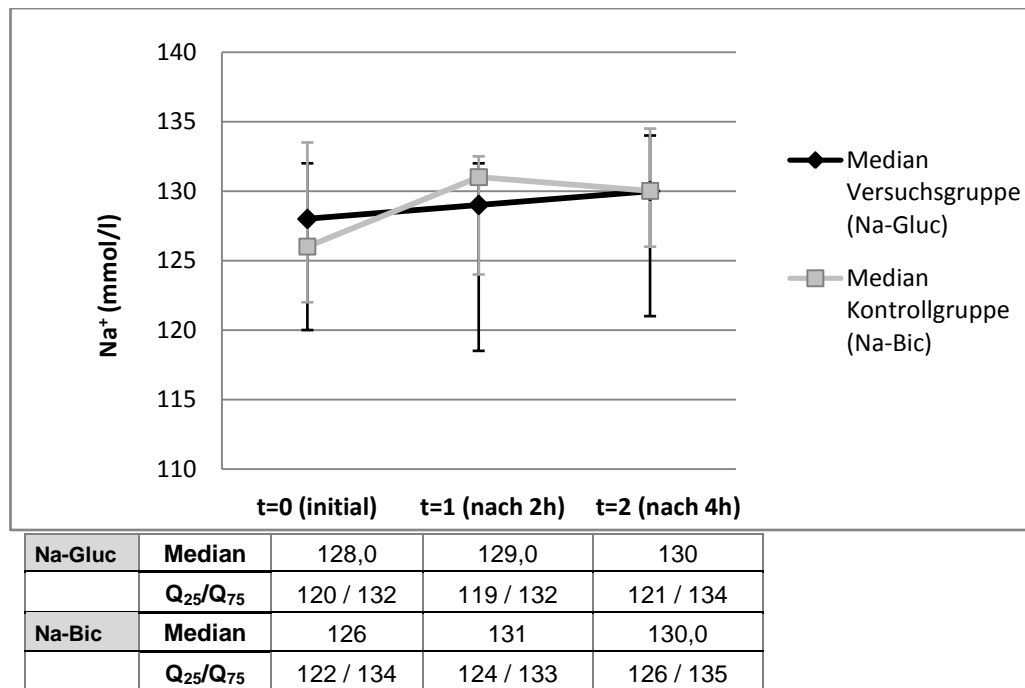
Zum Ende der Studie war die AG bei Kälbern in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p = 0,001$).

2.9 Elektrolyte

2.9.1 Natrium

Zum Verlauf der Na^+ -Konzentration im Versuchszeitraum gibt Abb. 4.12 Auskunft.

Insgesamt konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Abb. 4.12: Verlauf der Na⁺-Konzentration

2.9.2 Chlorid

Die Chlorid-Konzentration wurde mit der Formel von FENCL et al. (2000) auf den aktuellen Wasserverlust korrigiert, damit ein eventuell vorliegender Chlorid-Überschuss oder –Mangel beurteilt werden konnte.

In Abb. 4.13 ist der Verlauf der gemessenen Cl⁻-Konzentration im Versuchszeitraum dargestellt, während Abb. 4.14 den Verlauf der korrigierten Cl⁻-Konzentration zeigt.

Zwischen den Versuchsgruppen gab es zu den Untersuchungszeitpunkten weder für die gemessene noch für die korrigierte Cl⁻-Konzentration signifikante Unterschiede.

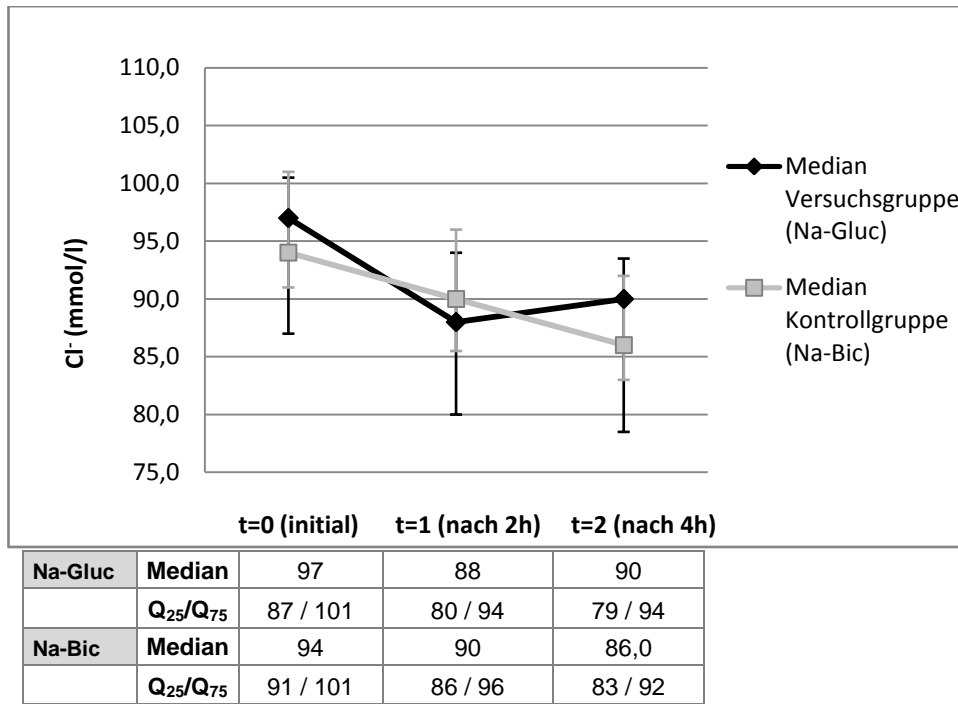


Abb. 4.13: Verlauf der gemessenen Cl⁻-Konzentration

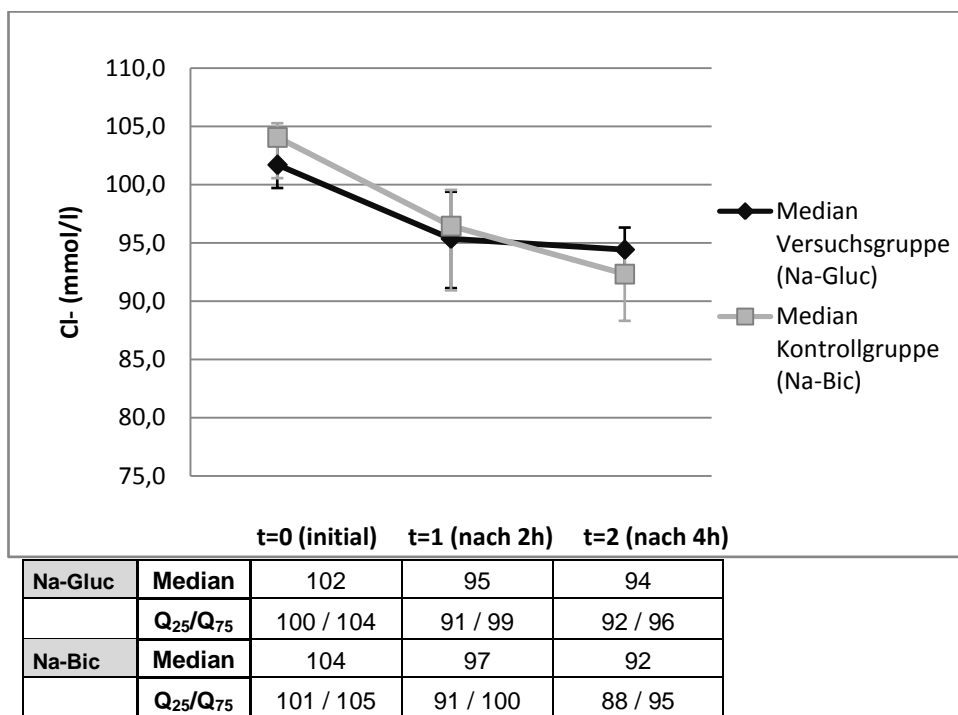


Abb. 4.14: Verlauf der korrigierten Cl⁻-Konzentration

2.9.3 Phosphat

Der Verlauf der Phosphat-Konzentration der Probanden kann Abb. 4.15 entnommen werden. Es konnten im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

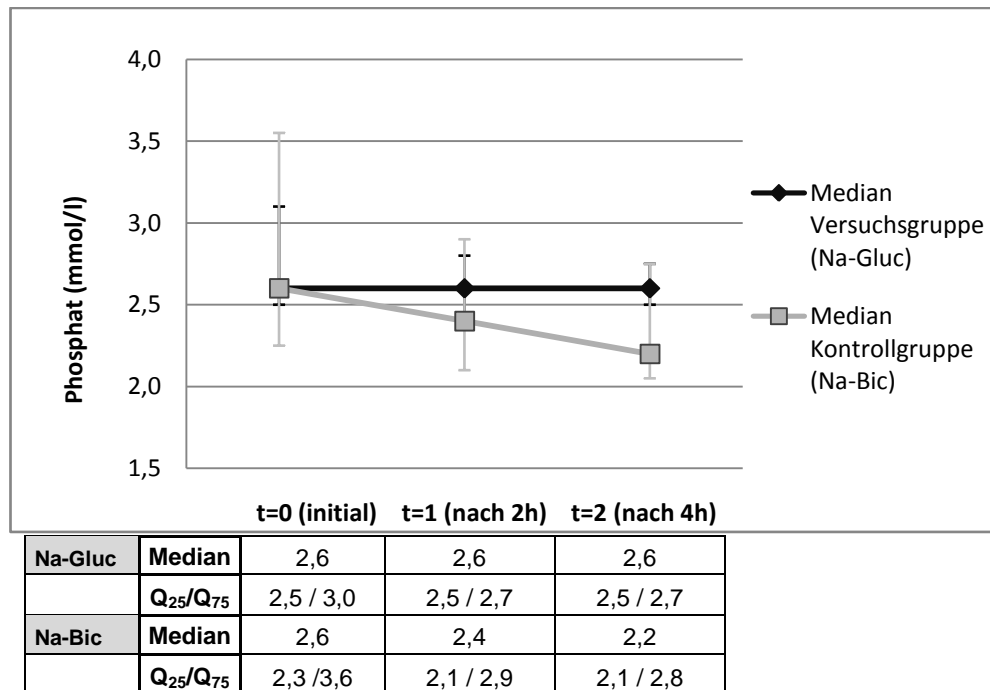


Abb. 4.15: Verlauf der Phosphat-Konzentration

2.10 Laktat

2.10.1 L-Laktat

Die L-Laktat-Konzentration in ihrem Verlauf über den Versuchszeitraum ist in Abb. 4.16 dargestellt. Zwischen den Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

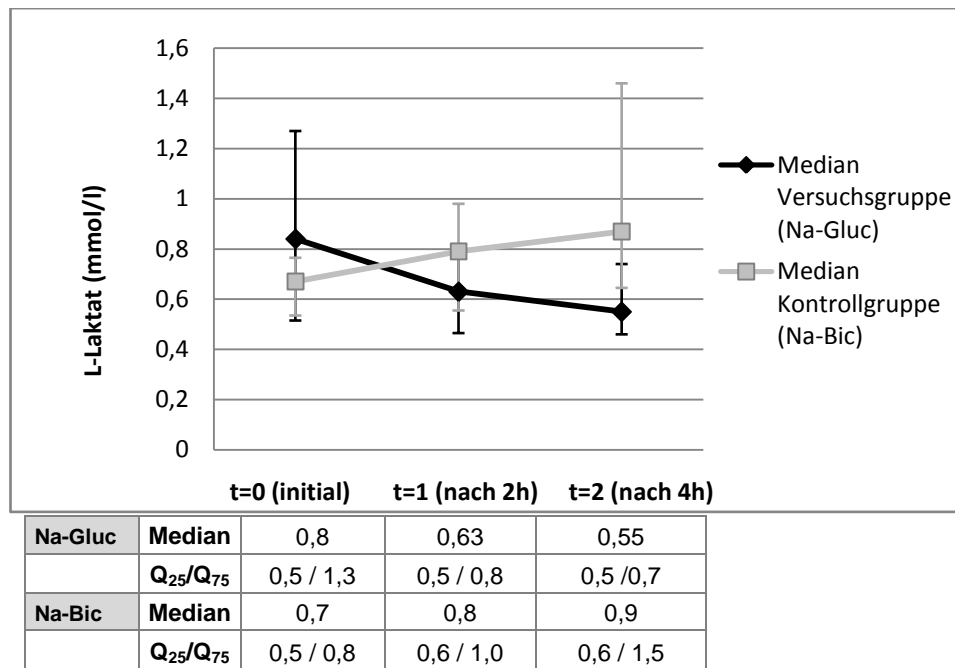


Abb. 4.16: Verlauf der L-Laktat-Konzentration

2.10.2 D-Laktat

Auch bei der D-Laktat-Konzentration gab es im gesamten Zeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Den Verlauf der D-Laktat-Konzentration in beiden Gruppen zeigt Abb. 4.17.

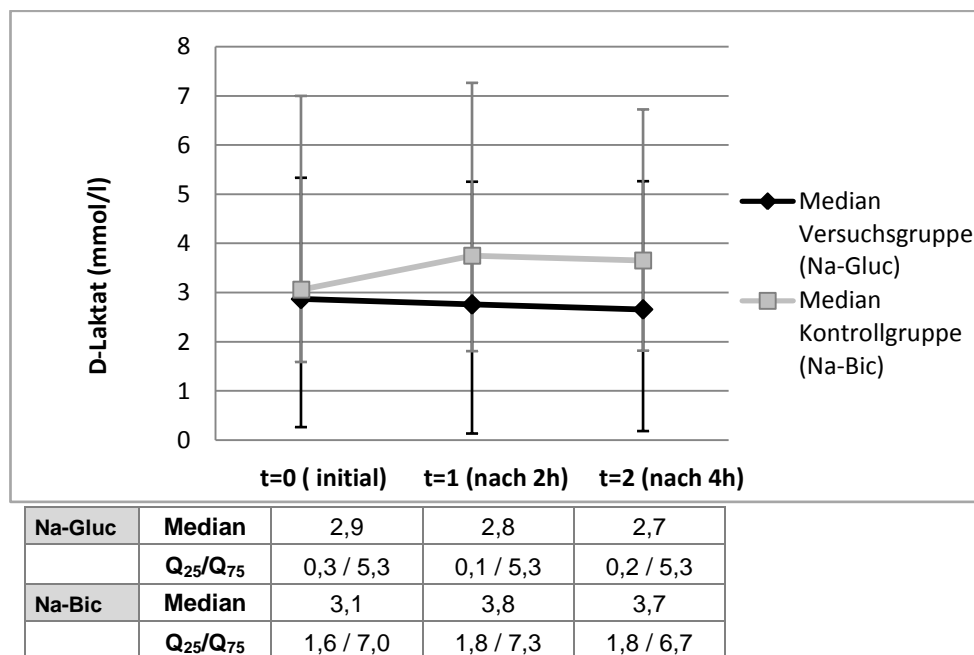


Abb. 4.17: Verlauf der D-Laktat-Konzentration

2.11 Kreatinin

Die Kreatinin-Konzentration zu den drei Untersuchungszeitpunkten kann Abb. 4.18 entnommen werden.

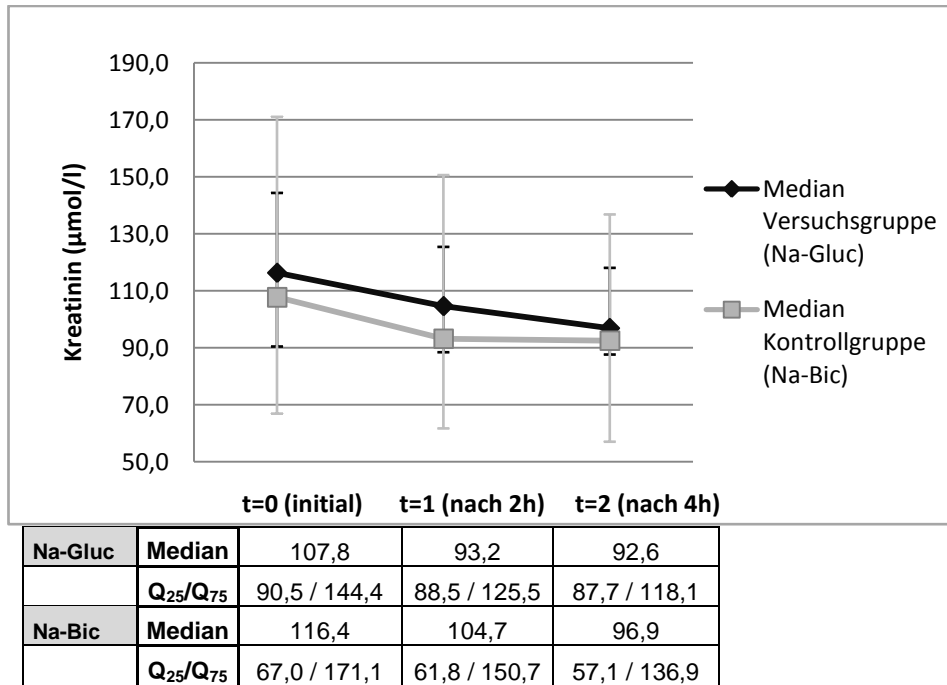


Abb. 4.18: Verlauf der Kreatinin-Konzentration

Es wurden im Versuchszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen festgestellt.

2.12 pCO₂

Der Verlauf des pCO₂ in beiden Gruppen ist in Abb. 4.19 dargestellt.

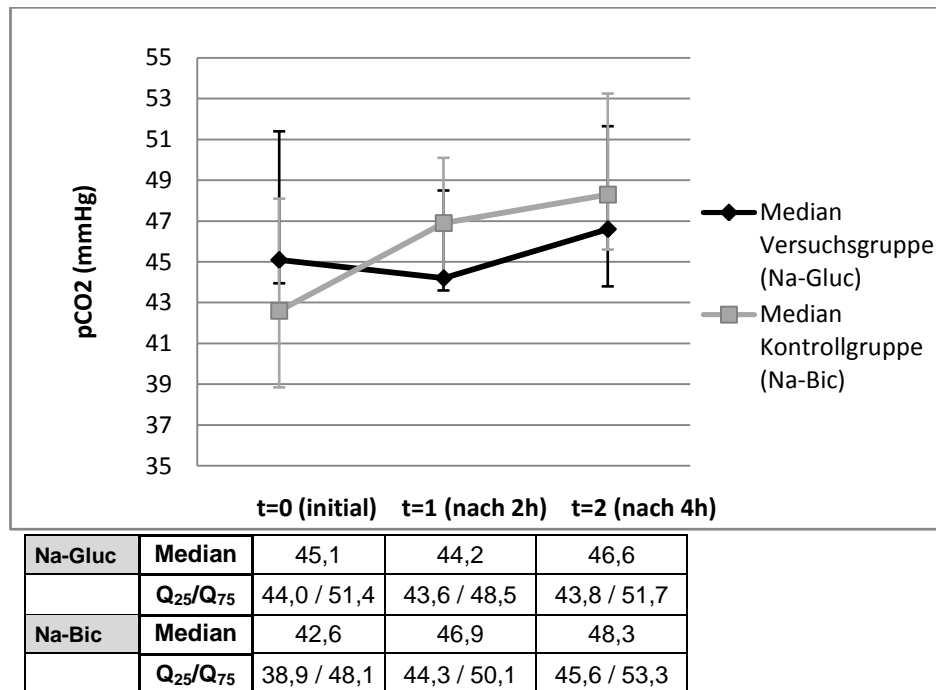


Abb. 4.19: Verlauf des pCO₂

Es gab zu den drei Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3. Auswertung klinischer Parameter

Um die Wirkung der beiden Infusionslösungen auf den klinischen Zustand der Kälber zu untersuchen, wurden die Erfassungsbögen der Studie im Hinblick auf das Allgemeinbefinden und den Dehydratationsgrad der Probanden ausgewertet. Die Tiere wurden zu Beginn und nach Beendigung des Versuchs einer klinischen Untersuchung unterzogen, also zu den Zeitpunkten 0 (= initial) und 2 (= nach 4 Stunden)

3.1 Allgemeinbefinden

Bei dem zur Beschreibung des Allgemeinbefindens der Kälber erstellten Score konnten Werte zwischen 4 und 18 Punkten erreicht werden.

Es bestand zum Zeitpunkt 0 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,300$). Insgesamt zeigten von 22 Versuchstieren initial 2 Tiere ein ungestörtes, 15 Tiere ein geringgradig gestörtes, 4 Tiere ein mittelgradig gestörtes und 1 Tier ein hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden (Abb. 4.20).

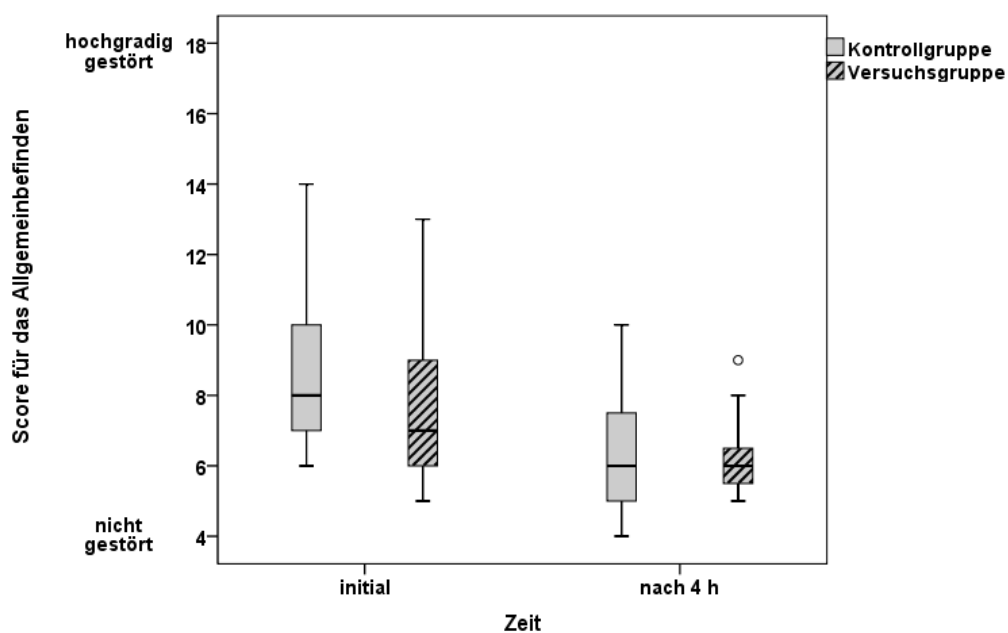


Abb. 4.20: Score für das Allgemeinbefinden initial und nach 4h

Bei allen Tieren beider Gruppen hatte sich zum Zeitpunkt 2, also vier Stunden nach Beginn der Verabreichung der jeweiligen Infusionslösungen, das Allgemeinbefinden verbessert oder war - in wenigen Fällen - gleich geblieben, eine Verschlechterung trat bei keinem der Tiere auf (Tab. 4.4).

Tab. 4.4 : Allgemeinbefinden vor und nach Infusion

Bicarbonat	Allgemeinbefinden initial	Werte nach Infusion
\bar{x}	8,6	6,4
Median	8,0	6,0
s	2,7	1,0
Gluconat	Allgemeinbefinden initial	Werte nach Infusion
\bar{x}	7,6	6,2
Median	7,0	6,0
s	2,4	1,7

Es hatten nunmehr 7 Probanden ein ungestörtes, 14 ein geringgradig gestörtes und 1 Proband ein mittelgradig gestörtes Allgemeinbefinden, bei keinem Tier war es mehr hochgradig gestört. Insgesamt war das Allgemeinbefinden zum Zeitpunkt 2 bei den Probanden beider Gruppen durchschnittlich nur mehr geringgradig gestört. Auch zum Zeitpunkt $t = 2$ konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 1,000$).

3.2 Dehydratation

Bei dem zur Beschreibung des jeweiligen Grades der Dehydratation der Kälber erstellten Score waren Werte zwischen 2 und 8 Punkten möglich. Hier muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass den Probanden je nach Körpermasse und vorliegender Azidose individuell berechnete, unterschiedliche Volumina einer der beiden Infusionslösungen verabreicht wurden.

Zum Zeitpunkt 0 waren die Kälber der Versuchsgruppe (Gluconat) etwas stärker dehydriert als diejenigen der Kontrollgruppe (Abb. 4.21), es bestand aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,243$). Durchschnittlich wurde der Grad der Dehydratation zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen als mittelgradig eingestuft.

Keiner der 22 Probanden war initial nicht dehydriert, 6 Tiere waren geringgradig, 10 mittelgradig und 6 hochgradig dehydriert.

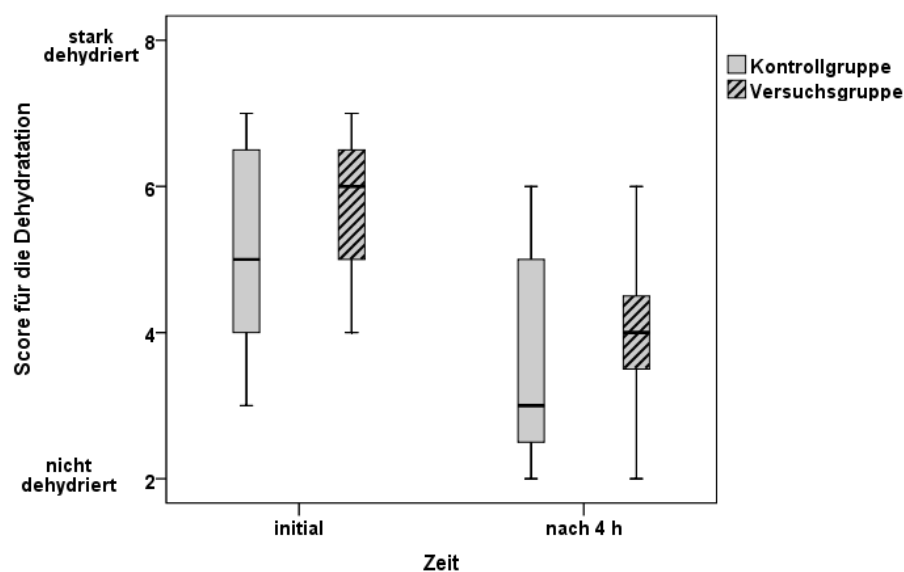


Abb. 4.21: Score für die Dehydratation initial und nach 4h

Nach Ablauf der vier Stunden hatte sich ebenso wie das Allgemeinbefinden auch der Grad der Dehydratation bei allen Tieren in beiden Gruppen verbessert, bei keinem der Probanden trat eine Verschlechterung auf.

Zum Zeitpunkt $t = 2$ waren die Tiere beider Gruppen im Durchschnitt nur noch geringgradig dehydriert.

Von den 22 Versuchstieren waren nun 4 Probanden nicht mehr dehydriert, 4 geringgradig dehydriert, 11 mittelgradig dehydriert und kein Tier mehr hochgradig dehydriert. Zwischen den beiden Gruppen konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p = 0,606$).

Tab. 4.5: Dehydratation vor und nach Infusion

Bicarbonat	Dehydratation initial	Werte nach Infusion
\bar{x}	5,0	3,7
Median	5,0	4,0
s	1,5	0,9
Gluconat	Dehydratation initial	Werte nach Infusion
\bar{x}	5,7	3
Median	6,0	4,0
s	1,0	0,1

4. Korrelation zwischen einzelnen Parametern

Für die Parameter Albumin-Konzentration und Dehydratationsgrad sowie für die SID_1 und das Allgemeinbefinden wurden die Pearson'schen Korrelationskoeffizienten zum Zeitpunkt $t=0$ (initial) und $t=2$ (nach 4h) ermittelt. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der jeweiligen Parameter im Versuchszeitraum dargestellt. Für die Betrachtung der Abbildungen sei noch einmal darauf hingewiesen, dass ein hoher Wert bei Dehydratation und Allgemeinbefinden einem hohen Grad an Dehydratation bzw. einem stark gestörtem Allgemeinbefinden entspricht.

Abb. 4.22 und Abb. 4.23 zeigen den Zusammenhang in beiden Gruppen zwischen Albumin-Konzentration und Dehydratationsgrad zu Beginn und zum Ende des Versuches.

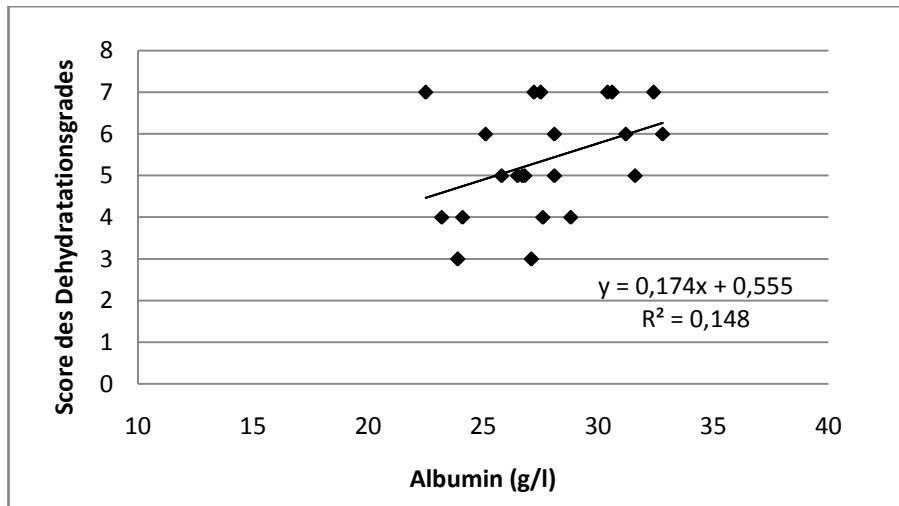


Abb. 4.22: Korrelation zwischen Albumin-Konzentration und Dehydratation zum Zeitpunkt t=0 (initial)

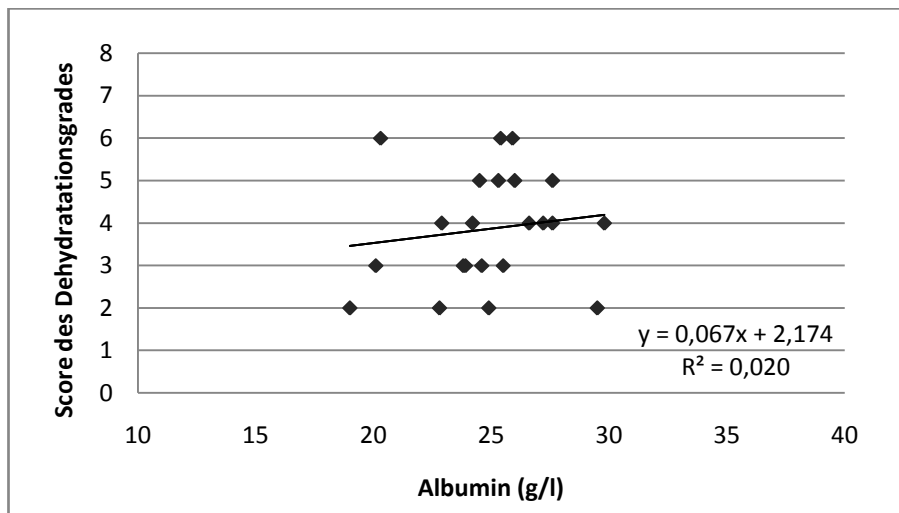


Abb. 4.23: Korrelation zwischen Albumin-Konzentration und Dehydratation zum Zeitpunkt t=2 (nach 4h)

Somit bestand zu Beginn des Versuches eine geringe Korrelation zwischen Albumin-Konzentration und Dehydratationsgrad, nach vier Stunden allerdings nur noch eine sehr geringe Korrelation.

Außerdem ist in Abb. 4.24 der Zusammenhang zwischen den Veränderungen in Albumin-Konzentration und Dehydratationsgrad im Verlauf des Versuches dargestellt. Es besteht hier nur eine schwache Korrelation.

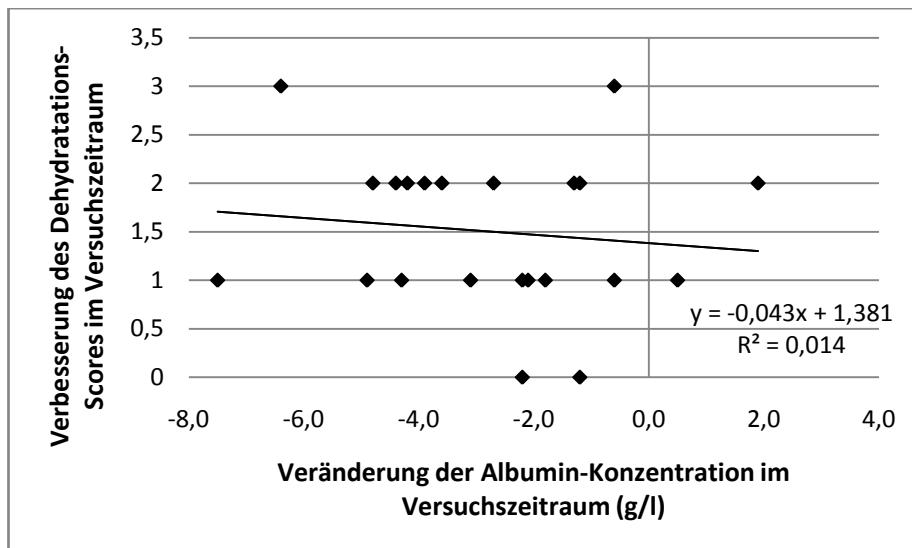


Abb. 4.24: Korrelation zwischen Veränderungen der Albumin-Konzentration und des Dehydrationsgrades

Die Korrelation zwischen der SID_1 und dem Score für das Allgemeinbefinden für beide Gruppen zu den zwei Zeitpunkten ist in Abb. 4.25 und Abb. 4.26 dargestellt.

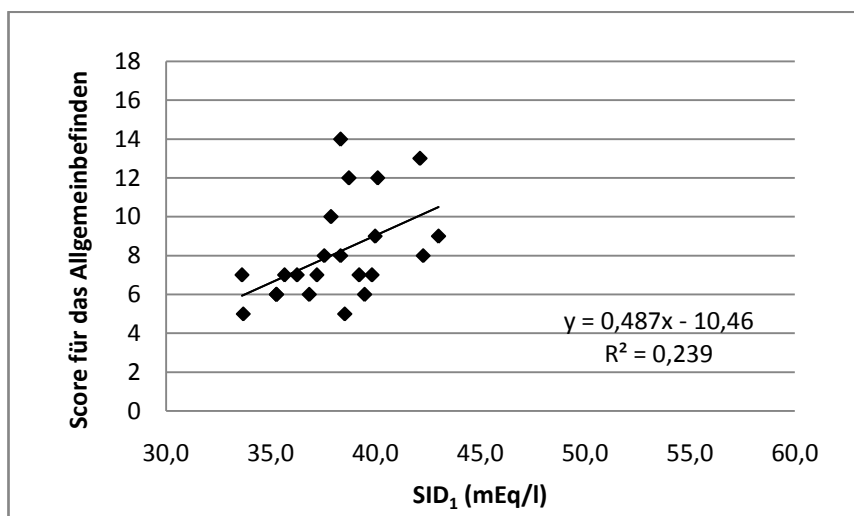


Abb. 4.25: Korrelation zwischen SID_1 und Allgemeinbefinden zum Zeitpunkt t=0 (initial)

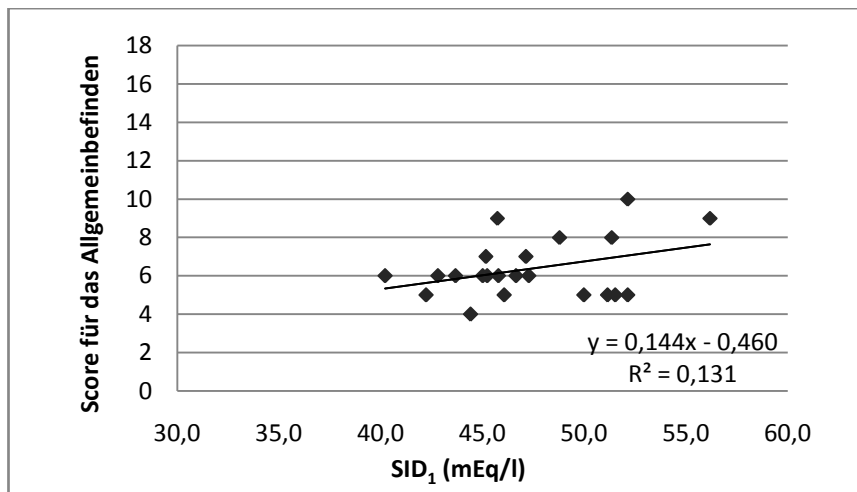


Abb. 4.26: Korrelation zwischen SID₁ und Allgemeinbefinden zum Zeitpunkt t=2 (nach 4h)

Zwischen diesen beiden Parametern bestand für beide Gruppen zu Beginn der Studie eine geringe bis mittlere Korrelation, welche als signifikant zu beurteilen ist ($p = 0,021$). Nach vier Stunden bestand nur noch eine geringe Korrelation.

Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der SID₁ und dem Allgemeinbefinden im Versuchszeitraum war nur schwach (Abb. 4.27).

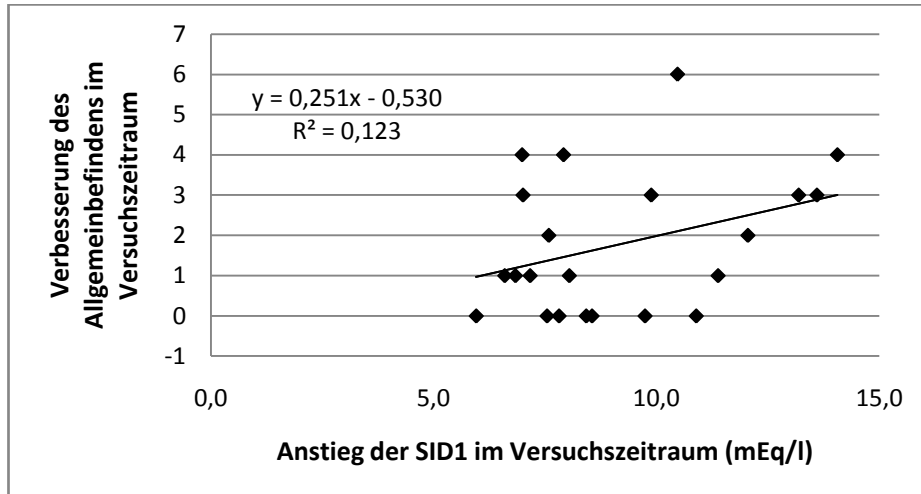


Abb. 4.27: Korrelation zwischen Veränderungen der SID₁ und dem Allgemeinbefinden

Für alle Korrelationen wurden die Signifikanzen bestimmt. Tabelle 4.6 zeigt die Korrelationen und die jeweiligen p-Werte.

Tab. 4.6: Korrelationen ausgewählter Parameter und deren Signifikanzen

Zeitpunkt	Variablen	Korrelation r	p-Wert
t=0 (initial)	Albumin-Konzentration Dehydratationsgrad	0,385	0,077
	SID ₁ Allgemeinbefinden	0,489	0,021
t=2 (nach 4h)	Albumin-Konzentration Dehydratationsgrad	0,142	0,142
	SID ₁ Allgemeinbefinden	0,363	0,098
Unterschied zwischen t=0 und t=2	Albumin-Konzentration Dehydratationsgrad	-0,120	0,595
	SID ₁ Allgemeinbefinden	0,352	0,106

Eine Untersuchung der Korrelation zwischen den Parametern Kreatinin-Konzentration und Dehydratationsgrad ergab durchweg nur sehr niedrige Werte für alle Gruppen und Zeitpunkte, die nicht signifikant waren.

V Diskussion

Das Ziel dieser klinischen Studie war es, die Wirkung der Substanzen Na-Bicarbonat und Na-Gluconat auf den Säuren-Basen-Haushalt zu untersuchen und nach traditionellen und modernen Gesichtspunkten miteinander zu vergleichen, um auf diese Weise Aussagen über den Einfluss von zugeführter Natrium-Last und Bicarbonat-Last auf das Säuren-Basen-Gleichgewicht treffen zu können.

1. Diskussion der Methoden

1.1 Aufbau des Versuches

Die Probanden in dieser Studie stammten ausschließlich aus dem Milchvieh-Bestand Madonna dell`Oppio des Konsortiums Granterre (Bologna, Italien), und gehörten der dort vorwiegend gehaltenen Rasse Holstein-Friesian an.

Die Studie wurde nicht geblindet durchgeführt, da zum einen die klinische Untersuchung der Tiere durch einen erfahrenen Untersucher mit der Intention erfolgte, jegliche Abweichungen im klinischen Zustand der Tiere genau zu erfassen, und zum anderen die vor Ort gegebenen Strukturen (nur ein Tierarzt war während des gesamten Versuchszeitraumes für die Überwachung und Untersuchung der Kälber, sowie für die Durchführung des Versuches verantwortlich) keine andere Möglichkeit der Organisation zuließen.

Die Zuteilung der Kälber zu den beiden Versuchsgruppen erfolgte (nicht gepaart) mittels verschlossener Lose und unterlag somit vollkommen dem Zufall.

Als Infusionslösungen wurden Na-Bicarbonat und Na-Gluconat ausgewählt. Na-Bicarbonat wurde als Kontroll-Lösung gewählt, weil es standardmäßig zur Therapie von Azidosen eingesetzt wird. Na-Gluconat sollte primär als Natrium-Quelle dienen und erschien für diese Studie geeignet, da die alkalisierende Wirkung von Gluconat im Vergleich zu HCO_3^- , Laktat oder Azetat praktisch null ist (KIRKENDOL et al., 1980; NAYLOR, 1983; NAYLOR u. FORSYTH, 1986; ZANDER, 2006). Vielmehr scheint Gluconat von Kälbern schlecht metabolisiert zu werden und sich im Blut anzureichern, ohne den pH oder den BE nennenswert anzuheben (NAYLOR u. FORSYTH, 1986).

Für einen sinnvollen Vergleich der Effekte der sogenannten „Bicarbonat-Last“ und der „Natrium-Last“ auf den Säuren-Basen-Haushalt wurde entschieden, den Kälbern individuelle Volumina an isotoner Infusionslösung zu verabreichen. Diese Entscheidung wurde aufgrund der folgenden Überlegungen getroffen: die Menge (in Gramm) der zu infundierenden Substanz wurde aus dem aktuellen Basendefizit, dem Körpergewicht des Probanden, dem Molgewicht der zu infundierenden Substanz und einem Faktor von 0,6 berechnet (siehe Material und Methodik). Hätte man sich wie in anderen Arbeiten (VOGT, 2004) entschieden, allen Probanden gleiche Volumina – etwa 2,5 Liter - an Infusionslösung zu verabreichen, so wäre es meist notwendig gewesen, den Kälbern entweder hypertone Lösungen zu infundieren (z.B. einem Tier mit einer Körpermasse von über 40 kg und einem Basendefizit von mehr als 15 mmol/l), oder – was ungünstiger wäre – hypotone Lösungen zu verabreichen (z.B. einem Tier mit einer Körpermasse von weniger als 35 kg und einem Basendefizit von weniger als 11 mmol/l). Die Infusion hypotoner Lösungen sollte vermieden werden, da aus der erzwungenen Wasserdiffusion von extrazellulär nach intrazellulär eine intrazerebrale Volumenzunahme und somit auch eine Steigerung des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP) resultiert (ZANDER, 2006). Physiologischer Weise nimmt der ICP Werte zwischen 5 und 10 mmHg an (SCHALK u. FUCHS, 2003). Eine Abnahme der Plasmaosmolalität um nur 3 % verursacht einen ICP-Anstieg von ca. 15 mmHg (ZANDER, 2009), eine Erhöhung des ICP auf über 25 mmHg für länger als einen Tag würde nicht ohne bleibende Schäden überlebt werden (SCHALK u. FUCHS, 2003).

Für den Fall, dass bei einem Probanden eine hypotone Lösung infundiert werden müsste, wurde die Möglichkeit diskutiert, die entsprechende Menge an isotoner Lösung mit einer „Hilfslösung“ wie zum Beispiel physiologischer NaCl auf das Volumen von 2,5 Litern aufzufüllen. Dies hätte aber die den Kälbern zugeführte Natrium-Last verfälscht und die Aussagekraft der Studie stark beeinträchtigt. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine reine Rehydratation mittel- bis hochgradig dehydrierter azidotischer Kälber zumindest in den ersten Tagen nach der Rehydratationstherapie nicht zum Ausgleich der Azidose beiträgt (KASARI u. NAYLOR, 1985; BOOTH u. NAYLOR, 1987), wurde beschlossen, auf die Gabe fester Volumina zu verzichten und stattdessen den Probanden individuelle Volumina isotoner Na-Gluconat- bzw. Na-Bicarbonat-Lösung zu infundieren. Dadurch wurde den Kälber in der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) in einem Zeitraum von vier Stunden durchschnittlich $1,72 \pm 0,39$ Liter und in der Versuchsgruppe (Na-Gluconat) im Mittel $1,67 \pm 0,51$ Liter Flüssigkeit verabreicht,

die Volumina unterschieden sich letztendlich also nur geringfügig voneinander.

1.2 Anzahl der Versuchstiere

In der Versuchsplanung wurde die benötigte Anzahl der Probanden zunächst auf insgesamt 60 Tiere (30 Tiere je Gruppe) festgesetzt. Obwohl der Versuchszeitraum von ursprünglich drei Monaten auf sechs Monate verlängert wurde, kamen im Ganzen nur 22 Kälber (11 Tiere je Gruppe) von insgesamt 266 in dieser Zeit im Bestand geborenen Kälbern in die Studie. Der Grund dafür war, dass nur wenige Kälber bei Vorliegen einer Durchfallerkrankung den als Einschlusskriterium festgelegten BE von ≤ -10 mmol/l erreichten. Die Entscheidung, den Eingangs-BE auf ≤ -7 mmol zu senken, brachte nur wenig mehr Probanden.

Dies ist insofern bemerkenswert, als von den 266 untersuchten Kälbern insgesamt 189 Tiere (71,1%) zeitweise an einer Durchfallerkrankung mit teilweise mittel- bis hochgradiger Dehydratation litten. An der Klinik für Wiederkäuer in Oberschleißheim weisen solche Patienten regelmäßig BE-Werte von -20 mmol/l und niedriger auf. Diese Feststellungen ließen zwei Vermutungen aufkommen: zum einen, dass das Blutgasgerät falsche Messwerte produziere und zum anderen, dass die Kälber dieses Bestandes höhere BE-Ausgangswerte haben und deshalb nur so selten Werte von ≤ -10 mmol/l erreichen.

Zur Überprüfung des Blutgasgerätes wurde ein Fachmann der vertreibenden Firma zur Wartung herangezogen, es wurden wiederholt Qualitätskontrollen mit standardisierten Lösungen durchgeführt und zum Schluss wurden die Messwerte bestimmter Blutproben mit den Werten des Blutgasgerätes im Labor der Tiermedizinischen Fakultät Bologna für dieselben Proben verglichen. Hierbei kamen nur geringste Abweichungen der Werte vor. Letztendlich wurde das Blutgasgerät als Fehlerquelle sicher ausgeschlossen.

Schon zu Beginn der Studie fiel auf, dass viele Kälber relativ hohe BE-Ausgangswerte hatten, selbst wenn sie schon seit einigen Tagen an Durchfall erkrankt waren. Im Verlauf der Durchfallerkrankung fiel der BE zwar langsam ab, erreichte bei vielen Tieren aber nicht die zum Einschluss in die Studie verlangten -10 bzw. -7 mmol/l, bevor er – obwohl den Kälbern zu keinem Zeitpunkt Bicarbonat zugeführt wurde – wieder anstieg. Dies wurde bei mindestens 37 Tieren beobachtet. In Abb. 5.1 ist der Verlauf des BE von drei Kälbern dargestellt, die über mehrere Tage hinweg suppig bis wässrigen Kot im Strahl

absetzten, in dieser Zeit gering- bis mittelgradig dehydriert waren und im Allgemeinbefinden und der Tränkeaufnahme zeitweise deutlich beeinträchtigt waren.

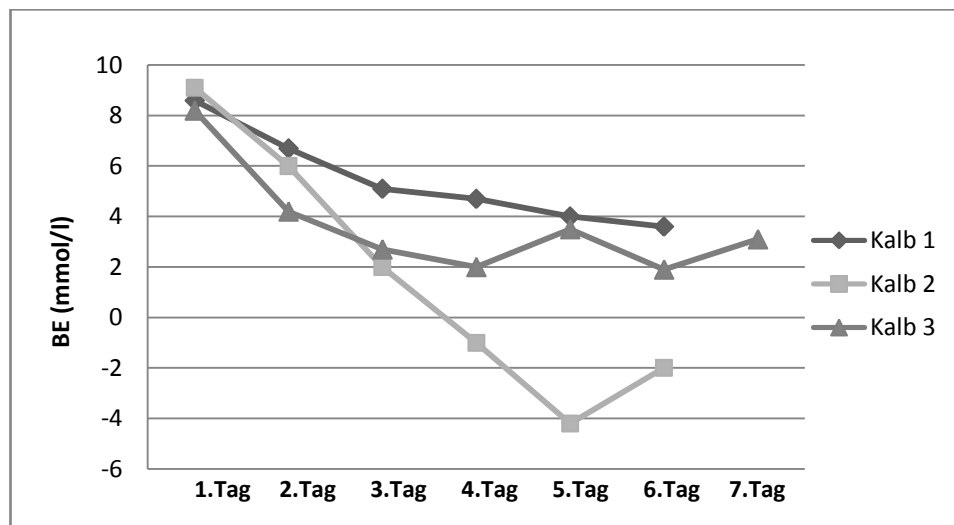


Abb. 5.1: Verlauf des BE ab dem ersten Tag einer Durchfallerkrankung

Aufgrund dieser Auffälligkeiten wurde auch bei klinisch völlig gesunden und noch nie behandelten, sowie bei frisch geborenen Kälbern eine Blutgasuntersuchung durchgeführt. Dies sollte es ermöglichen, die BE-Ausgangswerte der Kälber im Bestand mit den in der internationalen Literatur angegebenen Werten vergleichen zu können. Außerdem wurde bei einigen Kälbern der Verlauf der Werte in den ersten Lebenstagen verfolgt. Für diese „Kontrollgruppen“ wurden im Bestand Madonna dell’ Oppio insgesamt 26 Tiere und in zwei benachbarten Betrieben weitere 17 Kälber für die Kontrollgruppe „Gesundes Kalb“ untersucht und bei ihnen Blutgasanalysen durchgeführt. Für die Kontrollgruppe „Neugeborenes Kalb“ wurden 26 Kälber aus Madonna dell’ Oppio am Tag ihrer Geburt untersucht. Von 9 Tieren wurde der Verlauf der Blutwerte in den ersten 3 bis 7 Lebenstagen und bei einem Tier in den ersten 10 Lebenstagen verfolgt.

In der Kontrollgruppe „Gesundes Kalb“ lag der mittlere BE aller Kälber bei $5,9 \pm 2,20$ mmol/l und der Median bei 6,3 mmol/l. Die Werte der Kälber aller untersuchten Betriebe waren also höher als die von den meisten Autoren in der internationalen Literatur angegebenen Referenzwerten für den BE bei gesunden Kälbern (vgl. Tab. 2.2, Literaturübersicht). Ähnlich hohe BE-Werte ermittelten BLEUL et al. (2007) und GENTILE et al. (2008), wobei die Tiere in der Arbeit von GENTILE et al. aus derselben Region stammten wie die in der vorliegenden Studie untersuchten Tiere. In der Kontrollgruppe „Neugeborenes Kalb“ lag der mittlere BE am Tag der Geburt bei $3,3 \pm 2,45$ mmol/l mit einem Median von 4,1

mmol/l.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Kälber der untersuchten Bestände tatsächlich etwas höhere BE-Ausgangswerte aufwiesen. Die Gründe dafür sind noch nicht bekannt. Die Tränkung der Kälber kommt als Ursache nicht in Betracht, da sowohl das Kolostrum als auch der ab dem zweiten Lebenstag angebotene Milchaustauscher keine alkalisierenden Substanzen enthielten. Der pH-Wert von Kolostrum und Milchaustauscher selbst lag mit $6,353 \pm 0,221$ bzw. $7,057 \pm 0,040$ eher im sauren Bereich. Eventuell könnte die Ernährung der Mutterkühe eine Rolle spielen, dies müsste aber noch näher untersucht werden.

2. Diskussion der Ergebnisse

Da die Werte der einzelnen untersuchten Parameter aufgrund der geringen Anzahl an Probanden meist nicht normalverteilt waren, wurden bei der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse die Mediane aller Werte mit den 25. und 75. Quartilen angegeben. Alle Einzelwerte können den Tabellen 9.1 bis 9.6 im Anhang entnommen werden.

Zu Beginn des Versuches wiesen alle Kälber im Mittel einen BE von $11,1 \pm 2,9$ mmol/l auf. Wie vorhergehend bereits diskutiert, sind diese Werte im Vergleich mit anderen Studien (GLAWISCHNIG et al., 1990; BINDING et al., 2000; VOGT, 2004; HAASE, 2006) für Kälber mit starkem Durchfall und mittel- bis hochgradiger Dehydratation eher ungewöhnlich hoch, wobei sich bei den genannten Studien teilweise die Einschlusskriterien im Bezug auf das minimal geforderte Basendefizit von denen der vorliegenden Arbeit unterscheiden. Im Laufe der Untersuchung stieg der Base Excess in der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) erwartungsgemäß an, im Durchschnitt um $15,4 \pm 4$ mmol/l. Diese Werte weisen darauf hin, dass mit der verwendeten Formel zur Berechnung der benötigten Infusionsmenge einige Tiere mit Bicarbonat leicht überversorgt worden waren, was daran liegen könnte, dass der einbezogene Faktor von 0,6 nicht für alle Kälber gleichermaßen angemessen ist. Schon KASARI und NAYLOR (1984) erwähnten, dass die zum Ausgleich insgesamt benötigte Natriumbicarbonat-Menge auch bei Kälbern mit ähnlichem Gewicht und Azidosegrad sehr variabel ist. VOGT (2004) konnte z.B. zeigen, dass Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten oftmals höhere Bicarbonat-Dosen benötigen, bei Tieren ohne erhöhte D-Laktat-Werte könnte demnach eventuell auch eine kleinere Menge – und demnach ein kleinerer Berechnungsfaktor – zum Ausgleich

der Azidose genügen. Hier müsste allerdings wieder diskutiert werden, ab welchem BE-Wert eine Azidose bei Kälbern als ausgeglichen gelten sollte, da sich immer mehr herausstellt, dass der Referenzbereich des BE bei Kälbern deutlich höher anzusetzen ist als bisher vermutet.

Der Base Excess der Versuchsgruppe (Na-Gluconat) stieg im beschriebenen Zeitraum mit durchschnittlich nur $2,2 \pm 2,1$ mmol/l signifikant weniger an. Wie bei NAYLOR u. FORSYTH (1986) konnte durch die Infusion von Na-Gluconat der BE über einen begrenzten Zeitraum hinweg nicht nennenswert angehoben werden. Ein ähnlicher Verlauf des BE bei Gabe von Na-Gluconat war bereits in einem Vorversuch zu der vorliegenden Studie festgestellt worden (unveröffentlichte Daten, 2007). Hier konnte bei 7 durchfallkranken Kälbern der BE innerhalb von vier Stunden im Mittel nur um $1,4 \pm 1,3$ mmol/l angehoben werden.

Bei den Parametern pH-Wert und Bicarbonat-Konzentration wurden ähnliche Verläufe beobachtet. Mit einem mittleren pH-Wert von $7,189 \pm 0,048$ waren die Tiere beider Gruppen initial deutlich azidotisch (vgl. Tab. 5.1). Im Versuchszeitraum stieg der pH-Wert in der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) signifikant an und normalisierte sich nach vier Stunden weitgehend. Dagegen beeinflusste die Infusion von Na-Gluconat den pH-Wert - wie bereits in der Literatur beschrieben (KIRKENDOL et al., 1980; NAYLOR, 1983; NAYLOR u. FORSYTH, 1986; ZANDER, 2006) - nur in geringgradigem Umfang positiv. In dieser Gruppe war der pH-Wert auch nach vier Stunden mit durchschnittlich $7,228 \pm 0,059$ immer noch signifikant erniedrigt.

Tab. 5.1: pH-Werte bei gesunden Kälbern

Autor	Venöser pH-Wert	n
SLANINA et al. (1992)	$7,362 \pm 0,013$	48
HARTMANN u. BERCHTOLD (1997)	7,35 – 7,45	k. A.
BLEUL et al. (2007)	$7,40 \pm 0,06$	57
GENTILE et al. (2008)	$7,36 \pm 0,2$	15

Analog zu den bisher vorgestellten Verläufen verhielt es sich mit der Bicarbonat-Konzentration in beiden Gruppen. Sie stieg in der Kontrollgruppe im Versuchszeitraum um durchschnittlich $6,4 \pm 2,2$ mmol/l, in der Versuchsgruppe hingegen nur um $0,97 \pm 1,54$ mmol/l an. Eigentlich müsste Gluconat – ebenso wie Laktat und Azetat - im Organismus als metabolisierbares Anion in Leber und Muskeln unter Verbrauch von H^+ -Ionen und Sauerstoff HCO_3^- freisetzen,

theoretisch ein Mol HCO_3^- pro Mol Gluconat (ZANDER, 2006). Dies findet in der vorliegenden Untersuchung aber nur in sehr begrenztem Ausmaß statt, ein Zeichen dafür, dass Gluconat von Kälbern nur schlecht verstoffwechselt werden kann, wie es auch in der Studie von NAYLOR u. FORSYTH (1986) beschrieben wird. In dieser Studie verhielt sich L-Laktat ähnlich wie Gluconat, L-Laktat wurde nur wenig verstoffwechselt und hatte eine geringe alkalisierende Wirkung, während Azetat von Kälbern anscheinend gut umgesetzt werden konnte und vergleichbare Steigerungen des pH-Wertes und des BE hervorrief wie infundiertes Bicarbonat.

Alle Tiere der Versuchsgruppe erhielten nach Abschluss der Studie entsprechend dem noch bestehenden Basendefizit die erforderliche Menge Na-Bicarbonat als 1,4 %ige Lösung infundiert.

Die Strong Ion Difference (SID) wurde mithilfe von zwei Formeln berechnet. Die Formel für die SID_1 fand unter anderem von CONSTABLE et al. (2005) Verwendung (dort mit SID_6 bezeichnet), wobei dieser sich ausdrücklich auf L-Laktat bezieht. Andere Autoren (PARKER et al., 2003; PUTMAN et al., 2003; REHM et al., 2004) geben für die Berechnung nur allgemein „lactate“ an, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch hier von L-Laktat die Rede ist, da D-Laktat nicht immer routinemäßig bestimmt wird.

Die SID_1 der Tiere war bei Studienbeginn mit durchschnittlich $36,1 \pm 2,6$ mEq/l deutlich erniedrigt, wenn man Erhebungen von CONSTABLE et al. (2005) an neun gesunden Kälbern betrachtet, die für die SID Referenzwerte von $45,4 \pm 3,6$ mEq/l ergaben. Bei eigenen Untersuchungen an gesunden Holstein-Friesian-Kälbern ($n = 43$) ließ sich ein ähnlicher Referenzbereich von $46,3 \pm 3,1$ mEq/l ermitteln (eigene unveröffentlichte Studien). Hier muss allerdings erwähnt werden, dass bei diesen Tieren nur Blutgasuntersuchungen und keine Serumuntersuchungen vorlagen. Daher wurde die SID mit folgender Formel bestimmt:

$$\text{SID} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{L-Laktat}^-]),$$

weil $[\text{Mg}^{2+}]$ vom Blutgasgerät nicht erfasst wurde.

Im Versuchszeitraum stieg die SID_1 in beiden Gruppen nahezu identisch an, nach vier Stunden hatten die Tiere eine mittlere SID_1 von $47,4 \pm 4,1$ mEq/l (Kontrollgruppe) bzw. $47,2 \pm 3,9$ mEq/l (Versuchsgruppe). Diese Werte lagen somit in beiden Gruppen wieder im ermittelten Referenzbereich. Die mit NCSS

durchgeführte Power-Analyse für die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den drei Untersuchungszeitpunkten ergab, dass die ermittelten Unterschiede deutlich unter den kleinsten Unterschieden lagen, die mit einer Power von 80 % mit elf Tieren pro Gruppe überhaupt hätten nachgewiesen werden können.

Der Anstieg der SID_1 deutet auf einen Anstieg der Natrium-Konzentration im Serum relativ zu der Anionen-Konzentration hin. Bei einem Kalb mit Hyponatriämie ist dies auch zu erwarten, da nahezu die volle Masse an filtriertem Natrium in den Nieren rückresorbiert werden sollte. Da aufgrund einheitlicher Berechnung der benötigten Massen an zu verabreichenden Substanzen in beiden Gruppen ähnliche Massen an Natrium infundiert wurden, kann man schlussfolgern, dass die zugeführte Natrium-Last in Kontroll- und Versuchsgruppe sehr ähnliche Effekte hatte und deshalb die SID in beiden Gruppen gleichermaßen normalisierte.

Bei der Berechnung der SID_2 wurde die D-Laktat-Konzentration mit berücksichtigt, da bei Kälbern mit metabolischer Azidose infolge von Neugeborenen-Durchfall häufig erhöhte Konzentrationen von D-Laktat nachgewiesen werden können (OMOLE et al., 2001; EWASCHUK et al., 2003; VOGT, 2004; LORENZ et al., 2005; BERCHTOLD, 2009). Wie bereits erwähnt, wird bei anderen Autoren meist nur L-Laktat in die Formel einbezogen, da eine routinemäßige Bestimmung von D-Laktat in den meisten Kliniken und Laboren nicht erfolgt. Bei der vorliegenden Studie wurde D-Laktat im Labor der Klinik für Wiederkäuer mit einem enzymatischen in vitro UV-Test (ohne Enteiweißung) mittels D-Laktat-Dehydrogenase (LORENZ et al., 2003) durch den Hitachi Automatic Analyzer 911 bestimmt. Auch hier ähnelten sich die Verläufe des Parameters in beiden Gruppen, wenn auch nicht so deutlich wie bei der SID_1 . Initial wiesen die Probanden im Mittel eine SID_2 von $34,5 \pm 2,9$ mEq/l auf. In der Kontrollgruppe stieg die SID_2 im Versuchszeitraum um durchschnittlich $5,62 \pm 2,77$ mEq/l, in der Versuchsgruppe um $6,70 \pm 4,71$ mEq/l. Eine Erhöhung der SID sollte laut der modernen Starke-Ionen-Theorie eine Alkalisierung und damit einen Anstieg des pH-Wertes zur Folge haben, was hier aber nur in der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) deutlich der Fall ist. In der Power Analyse lagen die tatsächlich festgestellten Unterschiede zwischen den Gruppen etwas näher bei den mit elf Tieren pro Gruppe minimal feststellbaren Unterschieden. Es bleibt offen, ob die Einbeziehung der D-Laktat-Konzentration bei der Berechnung der SID einen wesentlichen Vorteil in Bezug auf Aussagekraft und Genauigkeit der Darstellung bringt. In dieser Studie wurde die D-Laktat-Konzentration im Rahmen

der Auswertung an der Klinik für Wiederkäuer routinemäßig bestimmt, wohingegen in Institutionen, wo eine solche Bestimmung nicht von Haus aus erfolgt, der zu betreibenden Mehraufwand wohl nicht proportional zum Erkenntnisgewinn wäre.

A_{tot} wurde nach der Arbeit von CONSTABLE et al. (2005) aus der Albumin-Konzentration berechnet, da für Kälber sonst bisher keine hinreichend genauen Formeln mit speziesspezifischen Werten zur Verfügung stehen. Die Albumin-Konzentration wurde zur Berechnung herangezogen, weil laut CONSTABLE (2000) Albumin den größten Teil zu A_{tot} beiträgt. Bei gesunden Kälbern sollte A_{tot} Werte von $19,2 \pm 6,1$ mmol/l annehmen (CONSTABLE et al., 2005). In der vorliegenden Studie lag die mittlere A_{tot} der Probanden zu Beginn mit $17,2 \pm 1,8$ mmol/l im Referenzbereich. Sie sank im Verlauf der Studie in der Kontrollgruppe um $2,3 \pm 1,1$ mmol/l, in der Versuchsgruppe nur um $1,1 \pm 1,4$ mmol/l. Als Ursache für die Verkleinerung der A_{tot} ist hier die Verminderung der Albumin-Konzentration durch die Erhöhung des Plasmavolumens (Dilution) anzusehen, deren Folge eine milde Alkalisierung der Kälber ist (STEWART, 1983). Für die Unterschiede zwischen den Gruppen gibt es momentan noch keine Erklärung.

Die Albumin-Konzentration betrug initial bei allen Tieren im Mittel $27,6 \pm 2,9$ g/l. Bei gesunden Kälbern sollte die Albumin-Konzentration etwas höher liegen: AGNES et al. (1993) ermittelten Werte von $31,9 \pm 3,0$ g/l, KURZ u. WILLETT (1991) veröffentlichten Referenzwerte von 32 ± 7 g/l und im Labor der Klinik für Wiederkäuer wird ein Referenzbereich von 30-40 g/l angegeben. Da die Albumin-Konzentration die Grundlage zur Berechnung der A_{tot} darstellte, soll auf ihren Verlauf in den beiden Gruppen nicht näher eingegangen werden, sie entwickelte sich entsprechend den vorhergehend dargestellten Beobachtungen.

Auch die Gesamteiweiß-Konzentration wurde durch die Erhöhung des Plasmavolumens etwas verdünnt, sie fiel von durchschnittlich $58,2 \pm 13,0$ g/l in der Kontrollgruppe um $8,7 \pm 5,0$ g/l und in der Versuchsgruppe um $4,5 \pm 5,2$ g/l ab.

Die Strong Ion Gap (SIG) wurde aus der Albumin- und Gesamteiweiß-Konzentration berechnet (CONSTABLE et al., 2005). Der Vorteil der SIG besteht darin, dass sie Rückschluss auf die vermehrte Anwesenheit ungemessener starker Ionen geben kann, ohne wie die Anionenlücke (AG) abhängig von Veränderungen der Serum-Protein-Konzentrationen zu sein. Außerdem wird sie – im Gegensatz zur Anionenlücke – nicht von schweren respiratorischen Alkalosen oder Azidosen beeinflusst, was ihren Nutzen bei der Betrachtung des

Säuren-Basen-Haushaltes unterstreicht (MORGAN et al., 2007). Die SIG war initial in unserer Studie in beiden Gruppen erniedrigt, in der Kontrollgruppe etwas deutlicher als in der Versuchsgruppe. Im Versuchszeitraum stieg die SIG für beide Parameter (Albumin und Gesamteiweiß) in der Kontrollgruppe leicht an und fiel in der Versuchsgruppe weiter ab, nach vier Stunden bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Dieser Verlauf impliziert, dass in der Versuchsgruppe nach vier Stunden eine erhöhte Konzentration an ungemessenen starken Anionen vorhanden war, was offenbar für die Kontrollgruppe nicht zutraf. Eine mögliche Erklärung dafür wäre ein Anstieg von D- oder L-Laktat in der Versuchsgruppe. Wenn man aber die SIG_{Alb} auf die D- und L-Laktat-Konzentration korrigiert (Abb. 5.2), kann man erkennen, dass der Abfall der SIG unabhängig von Laktat ist. In der Versuchsgruppe war die SIG trotz dieser Korrektur im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erniedrigt.

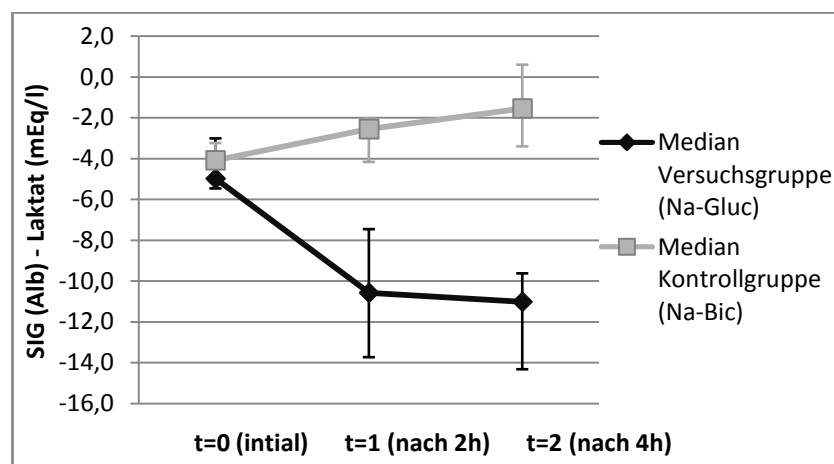


Abb. 5.2: Verlauf der auf Laktat korrigierten SIG

Eine andere Erklärung für diese Beobachtung wäre, dass das infundierte Gluconat (oder ein Nebenprodukt seiner Verstoffwechslung) zur Fraktion der starken ungemessenen Anionen beiträgt und die SIG folglich verkleinert. Zu dieser Ansicht kamen auch LISKASER et al. (2000), die nach Infusion von Azetat- und Gluconat-haltiger Plasmalyte-148-Lösung bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass eine vermehrte Anwesenheit ungemessener starker Anionen feststellten. Die Tatsache, dass die Strong Ion Difference (SID) wie erwähnt durch die Gabe von Na-Gluconat angehoben wurde, spricht allerdings dafür, dass Gluconat wahrscheinlich irgendeinem Stoffwechselschritt unterliegt, da die SID nicht angehoben werden könnte, wenn Gluconat sich schon initial in vivo als starkes Anion verhalten würde. Dann würde die effektive SID von Na-

Gluconat – ähnlich wie bei physiologischer Kochsalzlösung – nämlich 0 mEq/l betragen und die Strong Ion Difference der Probanden müsste sich bei Gabe von Na-Gluconat verkleinern.

Da bei der Berechnung der Anionenlücke (AG) eine vermehrte Anwesenheit von ungemessenen Anionen aus rechnerischen Gründe im Gegensatz zur SIG einen Anstieg zur Folge hat, war in der vorliegenden Studie im Versuchszeitraum in der Versuchsgruppe ein Erhöhung und in der Kontrollgruppe eine Erniedrigung der AG zu erkennen. Die Ergebnisse waren somit umgekehrt proportional zu den bei der SIG festgestellten Beobachtungen und die Unterschiede zwischen den Gruppen zum Ende der Untersuchung signifikant.

Die Natrium-Konzentration der Kälber war initial mit durchschnittlich $126,5 \pm 7,2$ mmol/l teilweise deutlich erniedrigt. Natrium-Verluste treten bei Kälbern im Zusammenhang mit Neonataler Diarrhoe vor allem aufgrund der Steigerung der Na-Sekretion im distalen Dünndarm auf (BYWATER u. LOGAN, 1974, FISCHER u. BUTTE, 1974). Innerhalb von vier Stunden stieg die Natrium-Konzentration in beiden Gruppen an, in der Kontrollgruppe mit $3,5 \pm 3,1$ mmol/l im Durchschnitt etwas deutlicher als in der Versuchsgruppe ($1,6 \pm 1,4$ mmol/l).

Das Absinken der Chlorid-Konzentration im Versuchszeitraum in beiden Gruppen hängt sehr wahrscheinlich mit der Dilution durch die Infusion von Chlorid-freien Lösungen zusammen. Dies trug zusammen mit der Erhöhung der Na-Konzentration wesentlich zum Anstieg der SID bei. Nach der Korrektur der Chlorid-Konzentration nach FENCL et al. (2000) lagen die Werte etwas mehr im Referenzbereich, was für ein Körperwasser-Defizit der Probanden spricht. Der Verlauf in beiden Gruppen veränderte sich durch diese Korrektur aber nicht wesentlich.

Die Phosphat-Konzentration der Probanden war initial mit $2,86 \pm 0,85$ mmol/l im Vergleich mit Referenzwerten von STEINHARDT et al. (1993) ($2,54 \pm 0,42$ mmol/l) etwas erhöht, und trug so zu einer leichten Azidisierung der Kälber bei. Im Verlauf der Studie fiel die Phosphat-Konzentration in der Kontrollgruppe leicht ab, während sie in der Versuchsgruppe weitgehend unverändert blieb. Dies hatte zusätzlich eine leichte alkalisierenden Wirkung auf die Tiere der Kontrollgruppe im Vergleich zur Versuchsgruppe.

Nach dem Säuren-Basen-Modell von Stewart haben Laktat-Anionen direkt ansäuernde Eigenschaften, weil sie sich im Plasma als starke Ionen verhalten und die SID senken (FENCL et al., 2000). Sowohl die L-Laktat- als auch die D-Laktat-Konzentrationen unterschieden sich initial bei den einzelnen Kälbern

teilweise erheblich. Tendenziell konnte aber beobachtet werden, dass die Konzentrationen bei Tieren der Versuchsgruppe sich im Verlauf nahezu nicht veränderten (D-Laktat) oder absanken (L-Laktat), während in der Kontrollgruppe die Konzentrationen von D- und L-Laktat im Versuchszeitraum weiter anstiegen.

Die Kreatinin-Konzentration fiel im Versuchszeitraum durch die Dilution bedingt in beiden Gruppen gleichermaßen ab. Die Werte lagen nicht wesentlich außerhalb des an der Klinik für Wiederkäuer verwendeten Referenzbereiches von $\leq 120 \mu\text{mol/l}$.

Der venöse pCO_2 bewegte sich initial in beiden Gruppen in den von ROUSSEL et al. (1998) (42,5 mmHg – 56,8 mmHg) sowie BLEUL et al. (2007) ($46,7 \pm 6,2$ mmHg) angegebenen Referenzbereichen. Die Werte stiegen bei den Kälbern beider Gruppen im Versuchszeitraum leicht an, blieben aber noch in den beschriebenen Referenzbereichen.

Zur Quantifizierung der Veränderung klinischer Parameter im Versuchszeitraum wurde ein Punkte-Score für die Validierung des Allgemeinbefindens und des Dehydratationsgrades verwendet. Die Befunde bei der klinischen Untersuchung im Bezug auf das Allgemeinbefinden und den Hydratationsstatus entsprachen den in der Literatur über Neonatale Kälberdiarrhoe und deren Folgen gemachten Feststellungen (KASARI u. NAYLOR, 1985; GEISHAUSER u. THÜNKER, 1997; RADEMACHER et al., 2002; DOLL, 2006).

Auffällige Befunde ergaben sich bei vier Kälbern aus der Versuchsgruppe. Bei diesen Tieren traten während der Infusion von Na-Gluconat inspiratorisch deutliche Stenosegeräusche auf. Es wird vermutet, dass Gluconat auf irgendeine Weise zu einem leichten Anschwellen der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes geführt haben könnte. Sonst wurden bei diesen Tieren keine weiteren Auffälligkeiten beobachtet, die Stenosegeräusche verschwanden nach Beendigung des Versuches rasch.

Die Tatsache, dass das Allgemeinbefinden der Probanden zu Beginn des Versuches insgesamt nur geringgradig gestört war, hängt sicherlich nicht unwesentlich mit der täglichen intensiven Beobachtung und Betreuung der Kälber durch eine Tierärztin zusammen. Es wurde somit sicher gestellt, dass die Tiere - sobald sie die Einschlusskriterien im Bezug auf den Base Excess erfüllten - schnellstens in den Versuch aufgenommen wurden.

In beiden Gruppen verbesserte sich das Allgemeinbefinden im Laufe der Studie, in der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) etwas mehr als in der Versuchsgruppe

(Na-Gluconat). Hier muss erwähnt werden, dass zufälligerweise bei Tieren, die der Kontrollgruppe zugewiesen wurden, das Allgemeinbefinden initial etwas deutlicher gestört war als bei Kälbern in der Versuchsgruppe. Es konnte sich das Allgemeinbefinden bei einigen Tieren der Versuchsgruppe nach dem Versuch also nicht im selben Umfang verbessern wie bei Tieren der Kontrollgruppe, weil diese Kälber teilweise schon die im besten Fall erreichbaren Beurteilungen erreicht hatten. Tiere der Versuchsgruppe waren initial etwas deutlicher ausgetrocknet als Tiere der Kontrollgruppe. Der Grad der Dehydratation verbesserte sich in beiden Gruppen im Versuchszeitraum, in der Versuchsgruppe etwas mehr als in der Kontrollgruppe. Hier treffen die oben angestellten Überlegungen analog zu.

Schließlich wurde noch die Korrelation zwischen den Parametern Albumin-Konzentration und Dehydratationsgrad und zwischen SID_1 und Allgemeinbefinden ermittelt. Der Grund für diese Untersuchungen waren die bei Betrachtung der zuvor beschriebenen Ergebnisse angestellten Vermutungen, dass erstens die Albumin-Konzentration Einfluss auf den Hydratationsstatus haben könnte und zweitens, dass ein Anheben der SID das Allgemeinbefinden positiv beeinflussen könnte. Unterschiedliche Korrelationen innerhalb der beiden Versuchsgruppen zum Zeitpunkt 0 (initial) sollten als zufällig bewertet werden, da die Tiere hier ja noch keine Infusion erhalten hatten und den beiden Gruppen per Los zugeteilt worden waren. Zu Beginn der Studie gab es eine schwache Korrelation zwischen Albumin und dem Dehydratationsgrad in den zwei Gruppen, nach vier Stunden dann aber nicht mehr. Die Korrelation zu Beginn ist mit einem p-Wert von 0,077 zwar noch nicht als signifikant zu beurteilen, lässt aber eine Tendenz erkennen. Bei diesen beiden Parametern war die Korrelation auch innerhalb der einzelnen Gruppen sowohl initial als auch nach vier Stunden nur gering ausgeprägt und nicht signifikant

Zwischen der SID_1 und dem Allgemeinbefinden konnte initial eine geringe bis mittlere, statistisch signifikante Korrelation ermittelt werden. Vier Stunden später konnte für diese Parameter nur noch eine geringe Korrelation festgestellt werden, der p-Wert von 0,098 lässt aber wieder eine gewisse Tendenz erkennen. Sowohl die Veränderungen von Dehydratationsgrad und Albumin-Konzentration als auch die Veränderungen von Allgemeinbefinden und SID_1 im Versuchszeitraum von vier Stunden waren nur schwach korreliert. Somit kann die anfänglich aufgestellte Vermutung, dass ein Anheben der SID eine positive Wirkung auf das Allgemeinbefinden haben könnte, nicht bekräftigt werden, zumindest nicht mit der hier doch relativ geringen Anzahl an Probanden. Zwischen der Kreatinin-

Konzentration und dem Dehydratationsgrad bestanden jeweils nur schwache Korrelationen, die Werte waren nicht signifikant. Bei den Tieren in der vorliegenden Studie erwies sich somit die Kreatinin-Konzentration als wenig geeignet, Aussagen über den Hydratationsstatus zu treffen.

3. Schlussfolgerungen

Wie bereits NAYLOR u. FORSYTH (1986) in ihren Untersuchungen feststellten, kann Gluconat von Kälbern nicht in nennenswertem Umfang zu Bicarbonat verstoffwechselt werden. Dafür spricht bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse, dass die Bicarbonat-Konzentration in der Versuchsgruppe nach vier Stunden nur in geringem Maße angestiegen war. Die Gabe von Na-Gluconat kann den Base-Excess und den pH nicht nennenswert anheben, somit ist der erste Teil der Fragestellung - ob eine metabolische Azidose durch Verabreichung von Na-Gluconat ausgeglichen werden kann – negativ zu beantworten.

Aus traditioneller Sicht wurde die metabolische Azidose der Kälber durch Zugabe des Puffers Bicarbonat in der Kontrollgruppe über das $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -System ausgeglichen, während die Gabe von Na-Gluconat in der Versuchsgruppe nur zu einer geringen Alkalisierung führte, da Gluconat nur in geringem Umfang zum Puffer Bicarbonat verstoffwechselt werden konnte. Die Untersuchung des Säuren-Basen-Status der Probanden nach dem Stewart- bzw. Vereinfachten-Starken-Ionen-Modell zeigt dagegen deutlich komplexere Veränderungen auf: in der Versuchsgruppe überlagern sich eine Starke-Ionen-Alkalose (Anhebung der SID) sowie eine hypoproteinämische und hypophosphatämische Alkalose mit der durch die stark erniedrigte Strong-Ion-Gap verursachten Azidose, was sich in einem leichten Anstieg von BE und pH im Versuchszeitraum zeigt. Dagegen fehlt der ansäuernde Effekt vermehrt anwesender nichtgemessener starker Ionen in der Kontrollgruppe, weshalb die hier ebenso vorhandenen alkalisierenden Faktoren einen deutlichen Anstieg von pH und BE zur Folge haben. Ungeklärt bleibt, wie Gluconat gleichzeitig als schwache und starke Substanz reagieren kann und sowohl einen Anstieg der SID unterstützen, als auch zur Fraktion der ungemessenen starken Ionen beitragen kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Na-Gluconat sehr wohl für einen Vergleich der relativen Wirkung von Natrium-Last und Bicarbonat-Last auf den Säuren-Basen-Haushalt geeignet ist, aber nicht ist für den Ausgleich einer metabolischen Azidose.

VI Zusammenfassung

Kristina Müller (2010)

Experimentelle Untersuchungen zum Säuren-Basen-Modell nach STEWART an Kälbern mit spontaner metabolischer Azidose

Die Wirkungsweise von Natrium-Bicarbonat auf den Säuren-Basen-Haushalt bei metabolischer Azidose wird nach dem traditionellen Henderson-Hasselbalch-Modell und dem modernen Ansatz von Peter Stewart unterschiedlich begründet. Nach dem traditionellen Modell puffert das verabreichte Bicarbonat-Ion die Azidose durch Aufnahme eines H^+ -Ions, während nach dem Stewart-Modell allein die Zufuhr von Natrium durch eine Erhöhung der unabhängigen Variablen Strong Ion Difference (SID) eine Alkalisierung im Organismus verursacht.

Ziel dieser klinisch experimentellen Studie war es, die Wirkung von Natrium-Bicarbonat und Natrium-Gluconat in Hinsicht auf die relative Bedeutung der Erhöhung der Natrium-Last gegenüber einer erhöhten Bicarbonat-Last in ihrer Wirkung auf den Säuren-Basen-Haushalt bei Kälbern mit spontaner metabolischer Azidose zu vergleichen.

22 Kälber im Alter von bis zu drei Wochen, die an neonataler Diarrhoe litten und eine metabolische Azidose mit einem Basen-Defizit von mindestens 7 mmol/l aufwiesen, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten innerhalb von vier Stunden individuell berechnete Volumina isotoner Na-Bicarbonat-Lösung bzw. Na-Gluconat-Lösung infundiert. Die Menge an Infusionslösung wurde nach der Formel „Körpergewicht x Basendefizit x Molgewicht der zu infundierenden Substanz x 0,6“ ermittelt. Die Wirkung der beiden Substanzen auf den Säuren-Basen-Status der Probanden wurde nach traditionellen und modernen Parametern miteinander verglichen.

Erwartungsgemäß stiegen pH-Wert, Base-Excess und HCO_3^- -Konzentration bei Infusion von Na-Bicarbonat im Versuchszeitraum deutlich an und normalisierten sich weitgehend. Die Infusion von Na-Gluconat hatte hingegen nur einen geringen Anstieg der genannten Parameter zur Folge. Die SID stieg in beiden Gruppen in gleichem Umfang auf normale Werte an, was darauf schließen lässt, dass die zugeführte Natrium-Last bei den Probanden beider Gruppen nahezu gleich groß war und somit einen ähnlichen alkalisierenden Effekt ausübte. Bei Kälbern beider Gruppen traten zusätzlich sowohl eine hypoproteinämische als auch eine hypophosphatämische Alkalose auf. In der Na-Gluconat-Gruppe wurde

diese Alkalisierung jedoch teilweise durch eine Strong-Ion-Gap-Azidose kompensiert, die wahrscheinlich durch die Akkumulation von Gluconat oder seinen Stoffwechselprodukten entstand. Dies hatte zur Folge, dass in dieser Gruppe insgesamt nur ein geringer Anstieg von pH-Wert und Base Excess zu verzeichnen war. Allgemeinbefinden und Hydratationsstatus verbesserten sich im Versuchszeitraum in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang.

Die erhöhte Natrium-Last hatte in beiden Gruppen eine gleichermaßen alkalisierende Wirkung. Die metabolische Azidose bei Kälbern der Versuchsgruppe konnte aber aufgrund einer additiven Azidose durch vermehrt anwesende starke Anionen mit Natrium-Gluconat nicht ausgeglichen werden. Allerdings konnten durch die Untersuchung des Säuren-Basen-Status der Probanden nach dem Stewart- bzw. Vereinfachten-Starken-Ionen-Modell deutlich komplexere Veränderungen aufgezeigt werden und die metabolische Komponente von Säuren-Basen-Störungen differenzierter betrachtet werden, als dies mit den traditionellen Parametern möglich ist.

VII Summary

Kristina Müller (2010)

Experimental analysis of Stewart's acid-base model in calves with spontaneous metabolic acidosis

The effect of sodium bicarbonate on acid-base balance in metabolic acidosis is justified differently according to the traditional Henderson-Hasselbalch model and the modern approach of Peter Stewart. According to the traditional model, the administered bicarbonate ion is buffering the acidosis by taking up a hydrogen ion, while in the Stewart approach the supply of sodium alone is having an alkalizing effect by increasing the independent variable strong ion difference (SID).

The aim of this clinical study was to investigate the effect of sodium bicarbonate and sodium gluconate with regard to the relative importance of an increased sodium load compared to an increased bicarbonate load, and their effects on acid-base balance in calves with spontaneous metabolic acidosis.

22 calves, aged up to 21 days, which were suffering from diarrhea and metabolic acidosis with a base-deficit of 7 mmol per liter at least, were divided in two groups and given individual volumes of isotonic sodium bicarbonate solution or sodium gluconate solution, respectively, in four hours. The volume of the individual solution administered was calculated according to the following equation: body weight x base deficit x molecular weight of the substance x factor 0.6. The effect of the two solutions on acid-base balance of the calves was compared with regard to traditional and modern parameters.

As was to be expected, pH, base excess and concentration of HCO_3^- increased after four hours of sodium bicarbonate infusion until they reached normal values. However, infusion of sodium gluconate caused only a slight increase of the above mentioned parameters. SID increased simultaneously in both groups, indicating that the administered sodium load was equal in calves of each group and that it was having similar alkalizing effects. In both groups there was an additional hypoproteinaemic and hypophosphataemic alkalosis, which was partly compensated by an acidosis associated with an increased strong ion gap in calves of the sodium gluconate group that occurred probably due to accumulation and incomplete metabolism of gluconate. This was the main reason, why there

was only a slight increase of pH and base excess in the gluconate group. General condition and degree of hydration improved comparably in both groups during the period of the study.

The increased sodium load had similar alkalizing effects in both groups. The metabolic acidosis of the calves in the gluconate group could not be corrected due to the superimposing acidosis caused by an increased amount of unmeasured strong ions. However, evaluation of acid-base balance according to the Stewart approach provided a more complex and precise insight into metabolic acis-base disorders than evaluation by traditional parameters.

VIII Literaturverzeichnis

- 1) AGNES, F.; SARTORELLI, P.; BISSO, M. C.; DOMINONI, S. (1993):
Ionized Calcium in Calf Serum: Relation to Total Serum Calcium, Albumin,
Total Protein and pH.
J. Vet. Med.; **40 (B)**: 605 - 608.

- 2) ASTRUP, P.; JORGENSEN, K.; SIGGAARD-ANDERSEN; ENGEL, K. (1960):
The acid-base metabolism. A new approach.
Lancet.; **1**: 1035-1039

- 3) BACHMANN, L. (2007):
Eignung der Stewart-Variablen des Säuren-Basen-Status für Aussagen über
Vorgänge im Labmagen und Blut bei unterschiedlich getränkten Kälbern.
Berlin: Fachbereich Veterinärmedizin: Institut f. Veterinär-Physiologie, Diss.

- 4) BAILEY, J.; PABLO, L. (1998):
Practical Approach to Acid-Base Disorders.
Vet. Clin. Small Anim.; **28(3)**: 645-662

- 5) BERCHTOLD, J. (2009):
Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy.
Vet. Clin. Food Anim.; **25(1)**: 73-99

- 6) BINDING, U.; SEEMANN, G.; KLEE, W. (2000):
Untersuchungen zur Art und zur Korrektur der metabolischen Azidose bei
jungen Kälbern mit Durchfall.
Praktischer Tierarzt; **81(4)**: 314-317

- 7) BLEUL, U.; LEJEUNE, B.; SCHWANTAG, S.; KÄHN, W. (2007):
Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves.
Vet. Rec.; **161**: 688-691

- 8) BOOTH, A. J.; NAYLOR, J. M. (1987):
Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate.
J. Am. Vet. Med. Assoc.; **191**: 62-68
- 9) BRØNSTED, J. N. (1923):
Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen.
Rec. Trav. Chim. Pay-Bas.; **42**: 718-728
- 10) CONSTABLE, P. D. (1997):
A simplified strong ion model for acid-base equilibria:
application to horse plasma.
J. Appl. Physiol.; **83**: 297-311
- 11) CONSTABLE, P. D.; STREETER, R. N.; KOENIG, G.J.; PERKINS, N.R.;
GOHAR, H. M.; MORIN, D.E. (1997):
Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in
cattle.
J. Vet. Intern. Med.; **11(2)**: 71-79.
- 12) CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; MUIR W. W. (1998):
Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured
strong ion concentration on plasma and serum from horses.
Am. J. Vet. Res.; **59**: 881-887
- 13) CONSTABLE, P. D. (1999):
Clinical Assessment of Acid-Base Status: Strong Ion Difference Theory.
Vet. Clin. Food Anim.; **15**: 447-471
- 14) CONSTABLE, P. D. (2000) :
Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the
Henderson-Hasselbalch and Strong-Ion Approaches.
Vet. Clin. Pathol.; **29**: 115-128

- 15) CONSTABLE, P. D. (2001) :
Total weak acid concentration and effective dissociation constant of
nonvolatile buffers in human plasma.
J. Appl. Physiol.; **91**: 1364-1371
- 16) CONSTABLE, P. D. (2003):
Hyperchloremic Acidosis: The Classic Example of Strong Ion Acidosis.
Anaesth. Analg.; **96**: 919-922
- 17) CONSTABLE, P. D.; STÄMPFLI, H. R.; NAVETAT, H.; BERCHTOLD, J.;
SCHELCHER, F. (2005):
Use of a quantitative strong ion approach to determine the mechanism for
acid-base abnormalities in sick calves with or without diarrhea.
J. Vet. Int. Med.; **19**: 581-589
- 18) CONSTABLE, P. D. (2008):
Strong ion difference theory: a revolutionary approach to the diagnosis and
treatment of acid-base abnormalities in cattle.
Hungar. Vet. J. 2008; **130, Suppl. I.**: 28-33
- 19) DEETJEN, P.; LICHTWARCK-ASCHOFF, M. (2007):
Säure-Base-Haushalt aus der Perspektive von P. Stewart.
Anaesthesist; **56**: 1185-1199
- 20) DOLL, K. (2006):
Neugeborenenendiarrhoe.
in Dirksen, G.; Gründer, H.; Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie
d. Rindes.
Parey Verlag, Stuttgart, 5. Aufl. (2006); S. 561-572

- 21) DUBIN, A.; MENISES, M.; MASEVICIUS, F. D.; MOSEINCO, M.;
KÜTSCHERAUER, D. O.; VENTRICE, E; LAFFAIRE, E.; ESTENSSORO, E.
(2007):
Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders.
Crit. Care Med.; **35**: 1254-1270
- 22) ECKERT, R. (1993):
Lösungen von Elektrolyten.
in Eckert, R.: Tierphysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflg. (1993); S. 18-22, S. 572-575
- 23) ELKHAIR, N.; SIEGLING-VLITAKIS, C.; RADTKE, E.; WILLING A.;
HARTMANN, H. (2009):
Age-dependent response of the acid-base parameters (Henderson-Hasselbalch, Stewart) in healthy calves with experimentally induced metabolic acidosis.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.; **122**: 63-69
- 24) EWASCHUK, J. B.; NAYLOR, J. M.; ZELLO, G. A. (2003):
Anion Gap Correlates with Serum D- and DL-Lactate Concentration in Diarrheic Neonatal Calves.
J. Vet. Int. Med.; **17**: 940-942
- 25) FENCL, V.; LEITH, D. E. (1993):
Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine.
Respir. Physiol.; **91**: 1-16
- 26) FENCL, V.; JABOR, A.; KAZDA, A.; FIGGE, J. (2000):
Diagnosis of Metabolic Acid-Base Disturbances in Critically Ill Patients.
Am. J. Respir. Crit. Care Med.; **162**: 2246-2251

- 27) FIGGE, J.; ROSSING, T. H.; FENCL, V. (1991):
The role of serum proteins in acid-base equilibria.
J. Lab. Clin. Med.; **117**: 453-467
- 28) FIGGE, J.; JABOR, A.; KAZDA, A.; FENCL, V. (1998):
Anion gap and hypoalbuminemia.
Crit. Care Med.; **26**: 1807-1810
- 29) FISCHER, W.; BUTTE, R. (1974):
Vergleichende Untersuchung des Elektrolyt- und Blutstatus bei gesunden und
an Enteritis erkrankten Kälbern. (1.Mitteilung)
Dtsch. Tierärztl. Wschr.; **81**: 567-570
- 30) FUNK, G.-C. (2007):
Das Säure-Basen-Modell nach Stewart.
Wien. Klin. Wochenschr.; **119 (13-14)**: 390-403
- 31) GABOW, P. A. (1985):
Disorders associated with an altered anion gap.
Kidney Int.; **27**: 472- 483
- 32) GÄBEL, G. (2005):
Säuren-Basen-Haushalt.
in Engelhardt, W.; Breves, G. : Physiologie der Haustiere.
Enke Verlag, Stuttgart (2005); 2.Auflage; S. 268-276
- 33) GEISHAUSER, TH.; THÜNKER, B. (1997):
Metabolische Azidose bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall-
Abschätzung an Saugreflex oder Stehvermögen.
Prakt. Tierarzt; **78**: 600-605
- 34) GENTILE, A.; LORENZ, I.; SCONZA, S.; KLEE, W. (2008):
Experimentally Induced Systemic Hyperchloremic Acidosis in Calves.
J. Vet. Intern. Med.; **22**: 190-195

- 35) GLAWISCHNIG, E.; GREBER, N.; SCHLERKA, G. (1990):
Die Dauertropfinfusion bei Kälbern mit hochgradiger Azidose.
Tierärztl. Umschau; **45**: 562-569
- 36) GOODKIN, D. A.; RAJA, R. M.; SAVEN, A. (1990):
Dilutional Acidosis.
South Med. J.; **83(3)**: 354-355
- 37) HAASE, G. (2006):
Vergleich unterschiedlicher Strategien bei der Azidose-therapie von Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall.
München: Tierärztl. Fakultät: Lehrstuhl f. Innere Medizin u. Chirurgie d. Wdk.,
Diss.
- 38) HARTMANN, H.; BERCHTOLD, J. (1997):
Pathogenese und Diagnostik von systemischen Azidosen bei Tieren mit
Schlußfolgerungen für wirksame Therapieverfahren.
Tierärztl. Praxis; **25**: 611-624
- 39) HARTMANN, H.; BERCHTOLD, J. (2009):
Bedeutung der Parameter des Säuren-Basen-Status nach Henderson-
Hasselbalch und nach Stewart für die Diagnostik und Therapieüberwachung
bei Tieren.
Tierärztl. Praxis; **37 (G)**: 205-213
- 40) HARTMANN, H. (2005) :
Säuren-Basen-Haushalt.
in Hofmann, W. (Hrsg.): Rinderkrankheiten.
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart (2005) ; S. 81-96
- 41) HARTMANN, H.; UNGEMACH, F.R. (2007):
Pharmakologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
in Frey, H.-H.; Löscher, W. (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und
Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Enke Verlag, Stuttgart (2007), 2. unveränderte Auflage; S.170-189

- 42) HASSELBALCH, K. A. (1916):
Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl.
Biochem. Z.; **78**: 112-144
- 43) HATHERILL, M.; WAGGIE, Z.; PURVES, L.; REYNOLDS, L.; ARGENT, A. (2002):
Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock.
Arch. Dis. Child.; **87**(6): 526–529
- 44) HENDERSON, J. L. (1909):
Das Gleichgewicht zwischen Basen Und Säuren im Tierischen Organismus.
Ergebn. Physiol.; **8**: 254
- 45) KAPLAN, L. J. ; KELLUM, J. A. (2008) :
Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma.
Shock; **29 (6)** : 662-666
- 46) KASARI, T. ; NAYLOR, J. (1984) :
Metabolic acidosis without clinical signs of dehydration in young calves.
Can. Vet. J.; **25** : 394-399
- 47) KASARI, T. ; NAYLOR, J. (1985) :
Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate and sodium acetate for the Treatment of acidosis in diarrheic calves.
JAVMA; **187** : 392-397
- 48) KASKE, M. (1994) :
Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kälberdiarrhoe.
Tierärztl. Umschau; **49** : 336-348

- 49) KELLUM, J. A. ; KRAMER, D. J. ; PINSKY, M. R. (1995) :
Strong Ion Gap : A Methodology for Exploring Unexplained Anions.
J. Crit. Care; **10** : 51-55
- 50) KIRKENDOL, P. L. ; STARRS, J. ; GONZALEZ, F. M. (1980) :
The effects of acetate, lactate, succinate and gluconate on plasma pH and
electrolytes in dogs.
Trans Am. Soc. Artif. Intern Organs; **26**: 323-327
- 51) KURZ, M. M.; WILLETT, L. B. (1991):
Carbohydrate, Enzyme, and Hematology Dynamics in Newborn Calves.
J. Dairy Sci.; **74 (7)**: 2109 - 2118.
- 52) KURTZ, I. ; KRAUT, J. ; VAHRAM, O. ; MINHTRI, K. N. (2008) :
Acid-base analysis : a critique of the Stewart and bicarbonate-centered
approaches.
Am. J. Physiol. Renal Physiol.; **294** : F1009-F1031
- 53) LISKASER, F. ; BELLOMO, R. ; HAYHOE, M. ; STORY, D. ; POUSTIE, S. ;
SMITH, B. ; LETIS, A. ; BENNETT, M (2000) :
Role of Pump Prime in the Etiology and Pathogenesis of Cardiopulmonary
Bypass– associated Acidosis.
Anesthesiology; **93**: 1170–3
- 54) LLOYD, P.; FREEBAIRN, R. (2006):
Using Quantitative Acid-Base Analysis in the ICU.
Crit. Care Resusc.; **8**: 19-30
- 55) LORENZ, I.; HARTMANN, I.; GENTILE, A. (2003):
Determination of D-Lactate in calf serum samples – an automated enzymatic
assay.
Comp. Clin. Path.; **12**: 169-171

- 56) LORENZ, I.; GENTILE, A.; KLEE, W. (2005):
Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia
in calves.
Vet. Rec.; **156**: 412-415
- 57) LOWRY, T. M. (1923):
The uniqueness of hydrogen.
Chem. Ind.; **42**: 43-47
- 58) MORGAN, T. J.; COWLEY, D. M.; WEIER, S. L. (2007):
Stability of the strong ion gap versus the anion gap over extremes of pCO₂
and pH.
Anaesth. Intensive Care; **35**: 370-373
- 59) MOVIAT, M.; TERPSTRA, A. M.; RUITENBEEK, W.; KLUITMANS, L. A.;
PICKKERS, P.; VAN DER HOEVEN, J. G. (2008):
Contributions of various metabolites to the 'unmeasured' anions in critically ill
patients with metabolic acidosis.
Crit. Care Med.; **36(3)**: 752-758
- 60) MUIR; W. W.; DE MORAIS, H. S. A. (1996):
Acid-Base Balance: Traditional and Modified Approaches
in Thurmon, J.; Tranquilli, W.; Benson, G. (Eds.): Lumb & Jones`
"Veterinary Anaesthesia"
Verlag Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (3rd Edition), 1996; S. 558-571
- 61) NAYLOR, J. M. (1983):
Correction of acidosis.
Proceedings. Am. Coll. Vet. Int. Med.; S. 43
- 62) NAYLOR, J. M.; FORSYTH, G. W. (1986):
The Alkalinizing Effects of Metabolizable Bases in the Healthy Calf.
Can. J. Vet. Res.; **50**: 509-516

- 63) OMOLE, O.; NAPPERT, G.; NAYLOR, J. M.; ZELLO, G. A. (2001):
Both L- and D-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves.
J Nutr.; **131(8)**: 2128-2131
- 64) PARKER, A. J.; HAMLIN, G. P.; COLEMAN, C. J.; FITZPATRICK,
L. A. (2003):
Quantitative analysis of acid-base balance in Bos indicus steer subjected to
transportation of long duration.
J. Anim. Sci.; **81**: 1434-1439
- 65) PUTMAN, C. T.; JONES, N. L.; HEIGENHAUSER, G. J. F. (2003):
Effects of short-term training on plasma acid-base balance during incremental
exercise in man.
J. Physiol.; **15**: 550 (Pt 2): 585-603
- 66) RADEMACHER, G.; LORENZ, I.; KLEE, W. (2002):
Tränkung und Behandlung von Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall.
Tierärztl. Umschau; **57**: 177-189
- 67) REHM, M.; FINSTERER, U. (2003):
Treating Intraoperative Hyperchloremic Acidosis with Sodium Bicarbonate or
Tris-Hydroxymethyl Aminomethane: A Randomized Prospective Study.
Anesth. Analg.; **96**: 1201-1208
- 68) REHM, M.; CONZEN, P.F.; PETER, K.; FINSTERER, U. (2004):
Das Stewart-Modell, „Moderner“ Ansatz zur Interpretation des Säuren-Basen-
Haushalts
Anaesthesist; **53**: 347-357
- 69) REINHOLD, S.; HERTSCH, B.-W.; HÖPPNER, ST.; HEUWIESER, W.;
HARTMANN, H. (2006):
Wirkung von Milch und Diättränken mit und ohne HCO₃⁻-Ionen auf den
intraluminalen pH-Wert im Labmagen und den systemischen Säuren-Basen-
Status beim Kalb.
Tierärztl. Praxis; **34(G)**: 368-376

- 70) ROUSSEL, A.; COHEN, N.; HOLLAND, P.; TALIAOFFERRO, L; GREEN, R.; BENSON, P.; NAVARRE, C.; HOOPER, N. (1998):
Alterations in acid-base balance and serum electrolyte concentrations in cattle; 632 cases (1984-1994).
J. Am. Vet. Med. Assoc.; **212**: 1769-1775
- 71) SAHAL, M.; ÜNSÜREN, H.; IMREN, H.Y. (1993):
Untersuchungen zu Infusionstherapie bei neugeborenen durchfälligen Kälbern aus der Umgebung von Ankara unter spezieller Berücksichtigung einer Azidose.
Dtsch. Tierärztl. Wschr.; **100**: 138-142
- 72) SCHALK, H. V.; FUCHS, G. (2003):
Erhöhter intrakranieller Druck.
In List, W.; Osswald, P.; Hornke, I. (Hrsg.): Komplikationen und Gefahren in der Anästhesie.
Springer Verlag, Berlin (2003); 4. Aufl.; S. 105-113
- 73) SCHLERKA, G. (1982):
Vergleichende Untersuchungen des Blut- und Elektrolytstatus bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern.
In: Proc. 12. Weltkongress für Rinderkrankheiten, Amsterdam, 279-282
- 74) SCHMOHL, M. (2007):
Vergleichende Untersuchungen zum Säuren-Basen-Status beim Pferd nach dem Stewart- Modell und dem Henderson-Hasselbalch-Modell.
Berlin: Fachbereich Veterinärmedizin: Klinik f. Pferde u. Institut f. Veterinär-Physiologie
- 75) SIEGENTHALER, W. (HRSG.) (2001):
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (2001), 8.Auflage; S. 184-194

- 76) SIEGLING-VLITAKIS, CH.; KOHN, B.; KELLERMEIER, C.; SCHMITZ, R.; HARTMANN, H. (2007):
Eignung der Stewart-Variablen zur Beurteilung des Säuren-Basen-Status bei gesunden und unterschiedlich erkrankten Hunden.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.; **120**: 148-155
- 77) SIGGAARD-ANDERSEN, O; ASTRUP, P.; CAMPBELL, E. J. M.; CHINARD, F. P.; NAHAS, G.G; WINTERS, R.W. (1966):
Report of ad-hoc committee on acid-base terminology.
Ann. NY Acad. Sci.; **133**:251-258;
- 78) SKELLETT, S.; MAYER, A.; DURWARD, A.; TIBBY, S.; MURDOCH, I. (2000):
Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0,9% saline fluid resuscitation.
Arch. Dis. Child; **83**: 514-516
- 79) SLANINA, L.; NAGY, O.; ŠEDOVIČ, M.; STRUHÁRIKOVÁ, J. (1992):
Dynamik des Säure-Basen-Haushaltes des venösen und arteriellen Blutes bei klinisch gesunden Kälbern.
Dtsch. tierärztl. Wschr.; **99**: 182-186
- 80) STÄMPFLI, H.; TAYLOR, M.; MC NICOLL, C.; GANCZ, A. Y.; CONSTABLE, P.D. (2006):
Experimental determination of net protein charge, $[A]_{\text{tot}}$, and K_a of nonvolatile buffers in bird plasma.
J. Appl. Physiol.; **100**: 1831-1836
- 81) STEINHARDT, M.; GOLLNAST, I.; LANGANKE, M.; BÜNGER, U.; KUTSCHKE, J. (1993):
Klinisch-chemische Blutwerte bei neugeborenen Kälbern. 2. Wiederholte Untersuchungen an den gleichen Tieren.
Tierärztl. Prax.; **21**: 405-411

- 82) STEWART, P. A. (1978):
Independent and dependent variables of acid-base control.
Resp. Physiol.; **33**: 9-26
- 83) STEWART, P. A. (1981):
How to approach Acid Base.
[http://: www.AcidBase.org](http://www.AcidBase.org)
- 84) STEWART, P. A. (1983):
Modern quantitative acid–base chemistry.
Can. J. Physiol. Pharmacol.; **61**: 1444-1461
- 85) STOCKER, H.; LUTZ, H.; KAUFMANN, C.; RÜSCH, P. (1999):
Acid-base disorders in milk-fed calves with chronic indigestion.
Vet. Rec.; **145**: 340-346
- 86) VAN SLYKE, D. D.; HASTINGS, A. B.; HILLER, A.; SENDROY, J. (1928):
Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. XIV. The amounts of alkali
bound by serum albumin and globulin.
J. Biol. Chem.; **79**: 769-780
- 87) VOGT, S. K. (2004):
Untersuchungen zum Einfluss des D-Laktatblutspiegels auf Azidose,
Körperhaltung und Verhalten bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall.
München: Tierärztl. Fakultät: Lehrstuhl f. Innere Medizin u. Chirurgie d. Wdk.,
Diss.
- 88) WORTHLEY, L. I. G. (1999):
Strong Ion Difference: A New Paradigm or New Clothes for the Acid-Base
Emperor.
Crit. Care and Resuscitation; **1**: 211-214
- 89) ZANDER, R. (2006):
Flüssigkeitstherapie.
Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2006;
S. 30-32

90) ZANDER, R. (2009):

Intrakranieller Druck und hypotone Infusionslösungen.

Anaesthesist; **58 (4)**: 405-409

IX Anhang

1. Erfassungsbogen

Datum	
Uhrzeit	
Probandennummer	
Ohrmarke	
Stallplatznummer	
Gewicht	
Gruppe	
Geschlecht	
Alter	
Körpertemperatur	

Ernährungs- zustand	mastig	gut	mäßig	schlecht

Körperhaltung	steht sicher	steht wackelig	liegt fest (Brustlage)	liegt fest (Seitenlage)

Verhalten	munter	ruhig	müde	matt	apathisch	komatös

Hautturgor	erhalten	ggrd. red.	mgrd. red.	hgrd. red.

Lage d. Bulbi	physiologisch	ggrd. eingesunken	mgrd. eingesunken	hgrd. eingesunken

Saugreflex	---	+-	++	+++

Körperoberflächen- temperatur	physiologisch	Akren kalt	gesamter Körper kalt

Bauchdecke	weich	ggrd. gespannt	mgrd. gespannt	hgrd. gespannt

Flotzmaul-	Farbe	blass	blass-rosa	rosa
	Feuchtigkeit	feucht	trocken	
	Temperatur	kühl	warm	

Schleimhaut-	Farbe	blass	blass-rosa	rosa
	Feuchtigkeit	feucht	trocken	
	Temperatur	kühl	warm	

Herz-	Intensität	dumpf	kräftig	pochend
	Rhythmus	regelmäßig	unregelmäßig	
	Geräusche	ja	nein	
	Frequenz	/min		

Atem-	Typ	costoabdominal		betont abdominal	
	Qualität	unauffällig	ggrd.ver- schärft	mgrd. ver- schärft	hgrd. ver- schärft
	Frequenz	/min			

Lid-Reflex	erhalten	ggrd. reduziert	mgrd. red.	hgrd. red.
Ohrabwehr-Reflex	erhalten	ggrd. reduziert	mgrd. red.	hgrd. red.
Schwanzspannung	erhalten	ggrd. reduziert	mgrd. red.	hgrd. red.

Darmmotorik	---	+ --	+++ -	+++ +

Kotmenge	---	+ --	+++ -	+++ +

Kot-	Konsistenz	wässrig	suppig	dünn- breiig	mittel- breiig	dick- breiig
	Beimengungen	keine	Schleim	Blut		
	Geruch					

PA/SA (Perkussions- u. Schwing-Auskultation)	
---	--

Nabel	extraabdominal	
	intraabdominal	

pH Pansensaft	
----------------------	--

BE initial	-	mmol/l
-------------------	---	---------------

Berechnung der Infusionslösung:

<u>Na-Gluconat</u>	$\text{BD} \text{ ______ (mmol/l) x KGW \text{ ______ (kg) x 0,6 (l/kg) x}$ $\text{MG 218,14 (mg/mmol) =}$ ______ mg
<u>Na-Bicarbonat</u>	$\text{BD} \text{ ______ (mmol/l) x KGW \text{ ______ (kg) x 0,6 (l/kg) x}$ MG 84 (mg/mmol) = ______ mg

Klinische Untersuchung nach vier Stunden:

Körperhaltung	steht sicher	steht wackelig	liegt fest (Brustlage)	liegt fest (Seitenlage)

Verhalten	munter	ruhig	müde	matt	apathisch	komatös

Hautturgor	erhalten	ggrd. red.	mgrd. red.	hgrd. red.

Lage d. Bulbi	physiologisch	ggrd. eingesunken	mgrd. eingesunken	hgrd. eingesunken

Saugreflex	---	+-	++-	+++

Lidreflex	erhalten	ggrd. red.	mgrd. red.	hgrd. red.

BE nach 4 h	-	mmol/l
-------------	---	--------

Körpertemperatur	°C
------------------	----

Besonderheiten	
----------------	--

2. Übersicht über alle erhobenen Werte

Die Werte in den nachfolgenden Tabellen sind in den jeweils in der Auswertung angegebenen Einheiten aufgeführt.

Tab. 9.1: Werte der 11 Kälber der Kontrollgruppe (Na-Bic.) initial

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\bar{x} \pm s$	Median	Q_{25}/Q_{75}
BE	-10,2	-15,1	-11,3	-10,8	-16,8	-11,1	-11,8	-13,7	-12,9	-10,3	-8,0	$-12,0 \pm 2,5$	-11,3	-13,3/ -10,6
pH	7,219	7,155	7,213	7,243	7,132	7,165	7,193	7,172	7,139	7,159	7,231	$7,184 \pm 0,038$	7,172	7,157/ 7,216
HCO ₃ ⁻	16,2	12,5	15,1	14,8	11,6	17,4	16,2	13,4	15,4	17,9	18,6	$14,6 \pm 1,6$	15,4	14,1/ 16,8
Ca ²⁺	1,20	1,31	1,24	0,80	1,02	1,09	1,35	0,95	1,15	0,97	0,94	$1,09 \pm 0,17$	1,09	0,96/ 1,22
Na ⁺	120	126	134	133	120	114	129	134	135	126	124	$127 \pm 6,9$	126	122/ 134
K ⁺	5,1	5,4	4,0	5,2	4,9	4,6	6,8	4,1	3,0	3,2	4,1	$4,6 \pm 1,1$	4,6	4,05/ 5,15
Cl ⁻	93	98	108	99	86	87	90	103	103	92	94	$96 \pm 7,1$	94	91/ 101
Cl _{korrr}	106	106	110	102	98	104	95	105	104	100	103	$103 \pm 4,2$	104	101/ 105
L-Laktat	0,59	0,75	0,52	6,83	0,78	0,75	12,85	0,29	0,42	0,55	0,67	$2,3 \pm 3,98$	0,67	0,54/ 0,77
D-Laktat	3,02	7,62	3,06	0,94	6,38	0,27	0,94	8,12	10,36	6,19	2,24	$4,47 \pm 3,41$	3,06	1,59/ 7,00
Mg ²⁺	0,87	1,14	0,83	1,14	1,05	1,12	1,54	0,81	0,72	0,75	0,76	$0,98 \pm 0,25$	0,87	0,79/ 1,13
GE	60,1	68,1	66,5	88,3	70,9	60,0	76,0	42,5	36,8	51,3	41,2	$60,2 \pm 16,0$	60,1	46,9/ 69,5
Albumin	23,9	27,1	26,5	32,4	28,1	28,8	32,8	23,2	22,5	27,5	24,1	$27,0 \pm 3,5$	27,1	24,0/ 28,5
AG	16,5	21,1	14,4	23,8	27,0	14,0	29,7	22,2	19,9	19,4	16,1	$20,4 \pm 5,1$	19,9	16,3/ 23,0
pCO ₂	42,6	38,1	40,2	36,7	36,7	50,9	43,3	39,6	49,0	54,5	47,2	$43,5 \pm 6,1$	42,6	38,9/ 48,1
SIG _(Alb)	-7,9	-11,9	-4,9	-11,9	-17,7	-4,2	-18,2	-14,2	-12,4	-10,1	-7,3	$-11,0 \pm 4,7$	-11,9	-13,3/ -7,6
SIG _(GE)	-4,6	-8,4	-1,3	-5,8	-14,1	-2,7	-15,0	-14,1	-13,2	-9,8	-7,8	$-8,8 \pm 4,9$	-8,4	-13,6/ -5,2
SID 1	35,7	37,6	33,6	36,3	42,3	35,3	38,7	38,3	38,3	40,1	36,8	$37,5 \pm 2,4$	37,6	36,0/ 38,5
SID 2	32,6	29,9	30,6	35,3	35,9	35,0	37,8	30,2	28,0	33,9	34,6	$33,1 \pm 3,0$	33,9	30,4/ 35,2
Phosphat	2,6	3,6	2,4	4,6	3,5	2,4	4,6	2,6	2,1	1,5	1,8	$2,9 \pm 1,1$	2,6	2,3/ 3,6
Kreatinin	73,8	182,1	107,8	160,1	244,7	138,8	295,5	73,8	60,1	43,5	56,1	$130,6 \pm 83,0$	107,8	67,0/ 171,1
A _{tot}	14,9	16,9	16,5	20,2	17,5	17,9	20,4	14,4	14,0	17,1	15,0	$16,8 \pm 2,2$	16,9	14,9/ 17,7

Tab. 9.2: Werte der 11 Kälber der Versuchsgruppe (Na-Gluconat) initial

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	$\bar{x} \pm s$	Median	Q ₂₅ / Q ₇₅
BE	-17,9	-10,4	-8,7	-10,9	-12,7	-12,0	-10,9	-8,1	-7,0	-7,2	-7,4	-10,3 ± 3,2	-10,4	-11,5/ -7,8
pH	7,098	7,194	7,232	7,205	7,114	7,149	7,161	7,243	7,276	7,260	7,199	7,194 ± 0,058	7,199	7,155/ 7,238
HCO ₃ ⁻	11,2	16,7	17,6	16,2	16,6	16,6	17,2	18,6	18,1	18,7	20,3	15,5 ± 2,1	17,2	16,6/ 18,4
Ca ²⁺	1,16	1,05	0,96	0,98	1,07	0,99	0,86	1,22	0,98	1,25	1,20	1,07 ± 0,13	1,05	0,98/ 1,18
Na ⁺	119	132	128	135	136	114	121	115	131	127	132	126 ± 7,9	128	120/ 132
K ⁺	5,7	4,6	3,8	3,4	3,4	3,8	3,4	4,4	3,4	5,5	4,2	4,1 ± 0,8	3,8	3,4/ 4,5
Cl ⁻	86	97	95	102	109	85	88	83	99	97	102	95 ± 8,3	97,0	87/ 101
Cl ⁻ _{korr}	99	100	101	103	109	102	99	98	103	104	105	102 ± 3,3	102	100/ 104
L-Laktat	1,40	0,38	0,84	0,43	0,44	1,25	0,87	2,37	1,29	0,59	0,73	0,96 ± 0,59	0,84	0,52/ 1,27
D-Laktat	5,44	7,66	0,28	5,71	0,15	0,42	2,87	0,25	3,68	5,23	0,11	2,89 ± 2,80	2,87	0,27/ 5,34
Mg ²⁺	1,25	0,84	0,97	0,77	0,79	0,86	1,36	1,03	0,90	0,90	0,66	0,94 ± 0,21	0,90	0,82/ 1,00
GE	80,3	54,5	63,7	46,1	50,6	51,6	50,5	61,4	55,2	50,7	54,0	56,2 ± 9,4	54,0	50,7/ 58,3
Albumin	30,6	27,2	31,2	25,8	26,7	26,8	30,4	31,6	25,1	27,6	28,1	28,3 ± 2,3	27,6	26,8/ 30,5
AG	27,1	23,0	18,7	20,3	14,0	16,2	19,3	17,1	17,1	16,4	14,0	18,5 ± 3,9	17,1	16,3/ 19,8
pCO ₂	38,8	46,6	44,7	43,5	56,1	50,8	52,0	45,1	41,7	44,4	56,0	47,2 ± 5,7	45,1	44,0/ 51,4
SIG _(Alb)	-17,4	-13,4	-7,3	-11,1	-5,4	-7,2	-9,0	-5,4	-7,6	-6,1	-4,1	-8,5 ± 4,0	-7,3	-10,0/ -5,8
SIG _(GE)	-13,0	-12,4	-5,9	-11,3	-5,0	-6,6	-9,8	-4,6	-5,5	-5,9	-3,5	-7,6 ± 3,4	-5,9	-10,5/ -5,3
SID 1	42,1	43,0	39,8	39,5	33,7	35,3	40,0	38,5	37,9	39,2	37,2	38,7 ± 2,7	39,2	37,5/ 39,9
SID 2	36,7	35,3	39,5	33,8	33,5	34,8	37,1	38,3	34,2	34,0	37,1	35,9 ± 2,0	35,3	34,1/ 37,1
Phosphat	4,5	2,7	2,6	2,6	2,2	2,8	3,2	3,2	2,4	2,4	2,6	2,8 ± 0,6	2,6	2,5/ 3,0
Kreatinin	326,2	116,4	121,1	78,5	91,9	97,7	157,6	210,2	131,3	89,1	65,7	135,1 ± 75,3	116,4	90,5/ 144,4
A _{tot}	19,0	16,9	19,4	16,0	16,6	16,7	18,9	19,7	15,6	17,2	17,5	17,6 ± 1,4	17,2	16,6/ 19,0

Tab. 9.3: Werte der 11 Kälber der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) nach 2 h

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\bar{x} \pm s$	Median	Q ₂₅ / Q ₇₅
BE	-4,7	-3,3	-4,0	0,0	-4,4	-2,5	-9,8	-1,7	-3,5	-1,0	3,2	-2,9 ± 3,3	-3,3	-4,2/ -1,4
pH	7,297	7,356	7,295	7,306	7,317	7,319	7,225	7,323	7,273	7,287	7,396	7,309 ± 0,044	7,306	7,291/ 7,321
HCO ₃ ⁻	20,6	20,7	21,4	26,2	20,8	23,1	18,0	23,3	22,7	25,7	27,8	21,0 ± 2,4	22,7	20,8/ 24,5
Ca ²⁺	1,19	1,14	1,13	1,03	0,81	0,88	1,11	1,02	0,92	0,63	1,11	1,00 ± 0,17	1,03	0,90/ 1,12
Na ⁺	120	128	136	132	120	114	128	133	140	132	131	129 ± 7,7	131	124/ 133
K ⁺	4,9	4,7	3,6	4,9	4,4	4,5	5,9	3,5	2,3	2,2	4,5	4,1 ± 1,1	4,5	3,6/ 4,8
Cl ⁻	91	90	104	89	79	82	84	95	99	87	97	91 ± 7,6	90	86/ 96
Cl ⁻ _{korr}	103	96	104	92	90	98	90	97	96	90	101	96 ± 5,4	97	91/ 100
L- Laktat	0,55	1,06	0,56	6,13	0,80	0,61	15,28	0,45	0,43	0,79	0,90	2,51 ± 4,55	0,79	0,56/ 0,98
D-Laktat	2,88	7,92	3,75	1,74	6,99	0,11	1,09	7,54	9,97	5,90	1,88	4,52 ± 3,28	3,75	1,81/ 7,27
Mg ²⁺	0,75	0,93	0,74	0,92	0,94	0,96	1,34	0,71	0,64	0,59	0,76	0,84 ± 0,21	0,76	0,73/ 0,94
GE	54,6	62,4	59,7	71,2	65,1	50,6	63,0	35,7	32,8	47,3	40,2	53,0 ± 12,7	54,6	43,8/ 62,7
Albumin	22,0	24,9	23,1	26,5	25,5	24,6	27,6	19,7	19,9	26,2	23,8	24,0 ± 2,6	24,6	22,6/ 25,9
AG	13,8	21,3	14,3	21,5	25,1	14,0	32,1	18,3	20,5	21,5	10,3	19,3 ± 6,1	20,5	14,2/ 21,5
pCO ₂	44,6	38,7	46,9	55,5	42,4	46,9	43,9	47,8	52,4	56,9	47,2	47,6 ± 5,5	46,9	44,3/ 50,1
SIG _(Alb)	-5,3	-11,2	-5,4	-11,2	-15,1	-4,3	-22,1	-10,5	-13,0	-11,4	-0,3	-10,0 ± 6,0	-11,2	-12,2/ -5,3
SIG _(GE)	-2,1	-7,3	-1,6	-6,2	-11,0	-3,0	-19,5	-10,5	-13,6	-11,5	-1,0	-7,9 ± 5,9	-7,3	-11,2/ -2,6
SID 1	37,2	45,8	38,8	45,7	48,1	39,6	39,5	44,5	46,0	48,9	41,3	43,2 ± 4,0	44,5	39,5/ 45,9
SID 2	34,4	37,9	35,0	43,9	41,1	39,5	38,4	37,0	36,0	43,0	39,5	38,7 ± 3,1	38,4	36,5/ 40,3
Phos- phat	2,2	3,0	2,2	3,2	2,8	2,6	4,3	2,4	2,0	1,4	1,7	2,5 ± 0,8	2,4	2,1/ 2,9
Kreati- nin	64,8	147,4	93,2	128,5	181,9	153,9	300,7	70,5	54,3	44,9	58,8	118,1 ± 76,4	93,2	61,8/ 150,7
A _{tot}	13,7	15,5	14,4	16,5	15,9	15,3	17,2	12,3	12,4	16,3	14,8	14,9 ± 1,6	15,3	14,9/ 16,1

Tab. 9.4: Werte der 11 Kälber der Versuchsgruppe (Na-Gluconat) nach 2 h

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	x ± s	Median	Q ₂₅ / Q ₇₅
BE	-15,7	-13,3	-8,4	-12,7	-9,7	-9,6	-9,9	-6,2	-4,2	-8,2	-3,2	-9,2 ± 3,8	-9,6	-11,3/ -7,2
pH	7,150	7,164	7,242	7,167	7,160	7,201	7,196	7,302	7,307	7,220	7,297	7,219 ± 0,06	7,201	7,166/ 7,270
HCO₃⁻	12,4	14,6	17,8	14,7	18,5	17,9	17,3	18,9	20,7	18,4	22,1	16,4 ± 2,6	17,9	16,0/ 18,7
Ca²⁺	1,11	0,99	0,96	0,84	1,25	0,99	0,90	1,13	1,09	1,09	1,14	1,04 ± 0,12	1,09	0,98/ 1,12
Na⁺	116	132	129	138	137	113	121	113	130	128	132	126 ± 9,1	129	119/ 132
K⁺	5,3	3,8	3,6	3,1	3,5	3,8	2,6	4,4	3,7	4,2	3,6	3,8 ± 0,7	3,7	3,6/ 4,0
Cl⁻	76	88	92	86	102	79	81	77	94	94	99	88 ± 9,0	88	80/ 94
Cl⁻_{korr}	89	91	97	85	102	95	91	93	99	100	102	95 ± 5,5	95	91/ 99
L- Laktat	1,23	0,27	0,63	0,34	0,49	0,44	0,72	0,82	1,20	0,64	0,52	0,66 ± 0,32	0,63	0,47/ 0,77
D-Laktat	5,78	8,10	0,15	5,19	0,10	0,31	2,76	0,12	3,48	5,32	0,06	2,85 ± 2,91	2,76	0,14/ 5,26
Mg²⁺	1,04	0,79	0,96	0,77	1,94	0,83	0,85	0,94	0,85	0,91	0,65	0,96 ± 0,34	0,85	0,81/ 0,95
GE	67,8	50,0	58,8	40,2	48,7	45,4	46,8	53,2	53,1	52,6	49,2	51,4 ± 7,3	50,0	47,8/ 53,2
Albumin	25,5	25,4	28,8	23,4	26,1	24,5	27,6	27,4	24,6	28,1	26,6	26,2 ± 1,7	26,1	25,0/ 27,5
AG	33,0	32,2	22,9	40,2	19,8	20,0	25,5	21,0	19,8	19,7	14,3	24,4 ± 7,7	21,0	19,8/ 28,9
pCO₂	37,5	43,2	44,0	44,1	56,4	48,4	48,0	40,0	44,2	48,6	48,6	45,7 ± 5,1	44,2	43,6/ 48,5
SIG_(Alb)	-24,4	-23,5	-12,3	-32,2	-10,9	-11,3	-15,8	-10,3	-10,2	-9,6	-4,0	-10,0 ± 6,0	-11,3	-19,7/ -10,3
SIG_(GE)	-20,4	-22,8	-11,0	-32,6	-10,7	-11,1	-16,4	-9,6	-8,4	-9,2	-3,8	-14,2 ± 8,2	-11,0	-18,4/ -9,4
SID 1	48,4	51,1	43,8	58,0	44,4	41,0	45,4	43,7	42,4	41,6	39,7	45,4 ± 5,3	43,8	42,0/ 46,9
SID 2	42,6	43,0	43,7	52,8	44,3	40,7	42,6	43,6	38,9	36,2	39,6	42,5 ± 4,2	42,6	40,1/ 43,6
Phos- phat	3,6	3,0	2,5	2,6	2,3	2,6	2,6	2,7	2,4	2,5	2,4	2,7 ± 0,4	2,6	2,45/ 2,65
Kreati- nin	259,5	113,7	104,7	72,1	88,5	90,6	130,6	176,2	120,4	88,5	57,4	118,4 ± 56,6	104,7	88,5/ 125,5
A_{tot}	15,9	15,8	17,9	14,6	16,2	15,2	17,2	17,0	15,3	17,5	16,5	16,3 ± 1,0	16,2	15,6/ 17,1

Tab.9.5: Werte der 11 Kälber der Kontrollgruppe (Na-Bicarbonat) nach 4 h

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	x ± s	Median	Q ₂₅ / Q ₇₅
BE	2,4	4,7	-0,3	1,6	3,7	1,2	-0,4	8,7	4,2	5,1	6,7	3,4 ± 2,9	3,7	1,4/ 4,9
pH	7,393	7,450	7,355	7,350	7,395	7,366	7,371	7,419	7,362	7,355	7,414	7,385 ± 0,032	7,371	7,359/ 7,405
HCO ₃ ⁻	26,3	28,0	24,1	26,9	28,5	26,1	24,8	33,8	29,6	31,3	31,8	26,3 ± 2,7	28,0	26,2/ 30,5
Ca ²⁺	1,02	1,02	1,07	1,10	0,76	0,81	1,04	0,84	0,97	0,81	0,96	0,95 ± 0,12	0,97	0,83/ 1,03
Na ⁺	122	131	137	130	123	121	129	137	141	130	132	130 ± 6,5	130	126/ 135
K ⁺	4,4	3,9	3,2	4,4	4,0	3,9	5,7	3,2	2,4	2,1	3,6	3,7 ± 1,0	3,9	3,2/ 4,2
Cl ⁻	86	86	103	88	77	83	81	91	97	83	93	88 ± 7,5	86	83/ 92
Cl- korr	96	90	103	92	85	94	86	91	94	87	96	92 ± 5,2	92	88/ 95
L- Laktat	0,87	1,33	0,61	3,26	1,08	0,53	12,29	0,68	0,79	0,56	1,59	2,14 ± 3,45	0,87	0,65/ 1,46
D-Laktat	2,87	7,28	3,65	2,07	6,59	0,12	1,13	6,86	8,97	5,11	1,57	4,20 ± 2,92	3,65	1,82/ 6,73
Mg ²⁺	0,62	0,77	0,74	0,90	0,85	1,01	1,12	0,66	0,62	0,99	0,74	0,82 ± 0,17	0,77	0,70/ 0,95
GE	47,3	59,7	61,3	75,3	59,5	53,6	56,7	35,4	32,1	46,0	39,2	51,5 ± 12,9	53,6	42,6/ 59,6
Albumin	19,0	22,8	23,8	27,6	23,9	24,9	25,3	20,1	20,3	25,4	22,9	23,3 ± 2,6	23,8	21,6/ 25,1
AG	13,8	20,1	13,3	19,5	21,5	16,0	28,7	15,1	17,5	17,2	11,1	17,6 ± 4,8	17,2	14,6/ 19,8
pCO ₂	45,6	41,7	45,6	51,3	48,3	47,7	43,5	55,0	55,2	59,1	51,5	49,5 ± 5,4	48,3	45,6/ 53,3
SIG _(Alb)	-5,8	-10,2	-3,6	-8,3	-11,5	-5,8	-18,3	-6,5	-9,2	-6,9	-1,4	-8,0 ± 4,5	-6,9	-9,7/ -5,8
SIG _(GE)	-2,9	-5,7	0,4	-2,7	-7,7	-3,9	-15,8	-6,8	-10,3	-6,9	-1,9	-5,8 ± 4,5	-5,7	-7,3/ -2,8
SID 1	42,8	51,2	40,2	47,1	52,1	45,0	45,7	51,5	48,8	52,1	44,4	47,4 ± 4,1	47,1	44,7/ 51,3
SID 2	39,9	43,9	36,6	45,1	45,6	44,9	44,6	44,7	39,8	47,0	42,8	43,2 ± 3,1	44,6	41,4/ 45,0
Phos- phat	2,2	2,8	2,2	2,7	2,4	3,1	3,7	2,2	1,9	1,3	1,6	2,4 ± 0,7	2,2	2,1/ 2,8
Kreati- nin	60,2	132,5	92,6	122,2	141,2	191,4	272,7	62,5	25,7	42,0	54,0	108,8 ± 73,9	92,6	57,1/ 136,9
A _{tot}	11,8	14,2	14,8	17,2	14,9	15,5	15,7	12,5	12,6	15,8	14,2	14,5 ± 1,6	14,8	13,4/ 15,6

Tab. 9.6: Werte der 11 Kälber der Versuchsgruppe (Na-Gluconat) nach 4 h

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	x ± s	Median	Q ₂₅ / Q ₇₅
BE	-13,8	-12,8	-8,0	-10,4	-10,7	-7,4	-7,8	-5,5	-4,7	-6,0	-2,3	-8,1 ± 3,5	-7,8	-10,6/ -5,8
pH	7,189	7,155	7,243	7,188	7,139	7,217	7,208	7,293	7,305	7,280	7,296	7,228 ± 0,059	7,217	7,189/ 7,287
HCO ₃ ⁻	13,4	15,4	18,3	16,7	17,9	19,8	19,4	20,2	20,3	19,5	23,3	17,1 ± 2,4	19,4	17,3/ 20,0
Ca ²⁺	1,02	0,99	0,94	1,25	1,31	0,96	0,95	1,09	0,91	1,15	0,99	1,05 ± 0,13	0,99	0,96/ 1,12
Na ⁺	119	133	130	135	140	116	123	117	132	127	136	128 ± 8,2	130	121/ 134
K ⁺	5,2	3,7	3,4	3,6	3,6	3,6	2,3	4,3	3,2	4,6	3,5	3,7 ± 0,8	3,6	3,5/ 4,0
Cl ⁻	71	90	90	95	105	79	77	78	92	90	97	88 ± 10,2	90	79/ 94
Cl ⁻ _{korr}	81	92	94	96	102	93	85	91	95	97	97	93 ± 5,8	94	92/ 96
L- Laktat	0,90	0,32	0,43	0,36	0,55	0,55	0,49	1,37	0,88	0,60	0,55	0,64 ± 0,31	0,55	0,46/ 0,74
D-Laktat	6,24	8,35	0,09	5,39	0,20	0,40	2,66	0,17	3,08	5,14	0,07	2,89 ± 2,98	2,66	0,19/ 5,27
Mg ²⁺	0,92	0,81	0,90	0,77	0,78	0,85	0,82	0,98	0,82	0,93	0,65	0,84 ± 0,09	0,82	0,80/ 0,91
GE	62,6	52,2	57,3	41,9	51,1	47,9	43,1	57,1	52,7	53,2	50,3	51,8 ± 6,1	52,2	49,1/ 55,2
Albumin	24,2	26,6	27,6	24,6	27,2	25,5	26,0	29,8	24,5	29,5	25,9	26,5 ± 1,9	26,0	25,1/ 27,4
AG	39,1	32,1	24,9	26,3	20,8	20,9	28,9	22,6	23,2	22,4	19,3	25,5 ± 5,9	23,2	21,7/ 27,6
pCO ₂	37,1	46,6	45,0	47,8	57,5	52,1	52,6	43,6	43,3	44,0	51,2	47,3 ± 5,7	46,6	43,8/ 51,7
SIG _(Alb)	-30,6	-23,1	-14,7	-17,7	-11,8	-11,7	-19,6	-11,1	-13,6	-11,1	-9,3	-15,9 ± 6,5	-13,6	-18,7/ -11,4
SIG _(GE)	-27,0	-22,4	-13,3	-18,2	-11,4	-11,4	-20,4	-10,5	-11,9	-11,2	-8,6	-15,1 ± 5,9	-11,9	-19,3/ -11,3
SID 1	56,2	50,0	46,7	47,3	42,2	43,7	51,4	46,1	45,8	45,2	45,2	47,2 ± 3,9	46,1	45,2/ 48,6
SID 2	49,9	41,6	46,6	41,9	42,0	43,3	48,7	45,9	42,7	40,0	45,2	44,3 ± 3,2	43,3	42,0/ 46,2
Phos- phat	3,1	3,1	2,5	2,6	2,5	2,6	2,6	2,7	2,5	2,5	2,5	2,7 ± 0,2	2,6	2,5/ 2,7
Kreati- nin	222,52	117,5	96,9	73,3	87,8	87,7	115,9	152,8	118,7	91,2	55,8	110,9 ± 45,2	96,9	87,7/ 118,1
A _{tot}	15,1	16,5	17,2	15,3	16,9	15,9	16,2	18,5	15,2	18,3	16,1	16,5 ± 1,2	16,2	15,6/ 17,0

3. Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Klee für die Idee zu diesem Projekt, die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite und freundliche Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Arcangelo Gentile und Dott.ssa Stefania Testoni für die herzliche Betreuung und die ständige Unterstützung bei der praktischen Durchführung des Projektes, sowie für die vielen schönen Erfahrungen in Italien, die die gemeinsame Zeit dort für mich unvergesslich machen.

Ein großes Dankeschön richtet sich an Dott. Andrea Campani, der mich bei meinen ersten praktischen Erfahrungen als Tierärztin begleitet hat und mir ein lieber Freund geworden ist.

Allen Mitarbeitern des Betriebes Madonna dell'Oppio, insbesondere Franca und Saverio, danke ich herzlich für ihre Unterstützung bei dem Projekt und die vielen Einladungen zum Essen.

Frau Dr. Carola Sauter-Louis danke ich für die freundliche Hilfe bei statistischen Fragen.

Schließlich möchte ich mich insbesondere bei meinen Eltern bedanken, die mich immer liebevoll unterstützt haben und mir mein Studium ermöglicht haben. Ohne Euch wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Danke