

Aus der Klinik für Wiederkäuer

(Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer: Prof. Dr. W. Klee)

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke bei Rindern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München

von

Stefanie Julia Heil

aus

Mühlacker

München 2008

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

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

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Abkürzungsverzeichnis.....	6
3	Einleitung.....	7
4	Literaturübersicht.....	8
4.1	Die Anionenlücke.....	8
4.1.1	Berechnung der Anionenlücke.....	8
4.1.2	Die Anionenlücke im Klinikalltag.....	9
4.1.3	Abweichungen von der physiologischen Anionenlücke.....	10
4.1.3.1	Proteinstoffwechsel.....	11
4.1.3.2	Antibiotika.....	12
4.1.3.3	Erhöhung von Kationen.....	13
4.1.3.4	Halogen-Intoxikationen.....	14
4.1.3.5	Medikamente mit Lithium-Anteilen.....	15
5	Material und Methodik.....	16
5.1	Überprüfung der Messgenauigkeit des Blutgasgerätes.....	16
5.2	Patientengut.....	13
5.3	Blutprobenentnahme.....	17
5.4	Auswertungen zur Anionenlücke.....	17
5.4.1	Laborparameter der Eingangsuntersuchung.....	18
5.5	Verteilung der Werte der Anionenlücke aller Tiere.....	20
5.6.	Albumin korrigierte Anionenlücke.....	21
5.7.	Verteilung der Elektrolyte.....	21
5.8	Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke.....	21
5.9	Tiere mit allen vier Elektrolyten in den jeweiligen Referenzbereichen.....	22
6	Ergebnisse.....	23
6.1	Überprüfung der Messgenauigkeit des Blutgasgerätes.....	24
6.2	Fehler im klinikeigenen System.....	23
6.3	Verteilung der Anionenlücke.....	24
6.4	Albumin-korrigierte Anionenlücke.....	26
6.4.1	Verteilung der Albumin-korrigierten Anionenlücke.....	27
6.4.2	Höhe der Anionenlücke nach Alter der Tiere.....	30

6.4.3	Anionenlücke in den Jahren 1997 bis 2007.....	32
6.5	Verteilung der Elektrolyte.....	34
6.5.1	Verteilung der Elektrolyte bei allen Tieren.....	34
6.5.2	Verteilung der Elektrolyte nach Alter der Tiere.....	38
6.5.3	Darstellung der einzelnen Elektrolytkonzentrationen in den Jahren 1997 bis 2007	40
6.5.4	Die Anionenlücke innerhalb der verschiedenen Elektrolytkategorien.....	47
6.6	Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke.....	48
6.6.1	Verteilung der Elektrolyte innerhalb der fünf Anionenlückegruppen.....	48
6.6.2	Altersgruppen innerhalb der fünf Anionenlückegruppen.....	51
6.6.3	Darstellung der unterschiedlichen Anionenlückegruppen in den Jahren 1997 bis 2007	52
6.7	Patienten mit Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat im jeweiligen Referenzbereich.....	53
6.8	Vergleich der Korrelationen der errechneten und Albumin-korrigierten Anionenlücke mit verschiedenen Parametern.....	54
6.8.1	Korrelationen zwischen der Albumin-korrigierten Anionenlücke und verschiedenen Parametern in den Jahren 1997-2007.....	54
7	Diskussion.....	55
7.1	Blutentnahme, Aufbewahrung und Aufbereitung der Blutprobe.....	55
7.2	Messfehler.....	55
7.2.1	Fehler in der Übertragung	55
7.2.2	Zufällige Messfehler.....	56
7.2.3	Systematische Fehler	56
7.3	Pathophysiologische Prozesse.....	58
7.3.1	Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen	58
7.3.1.1	Erhöhung der Konzentration physiologischerweise vorhandener Kationen.....	60
7.3.1.2	Anwesenheit physiologischerweise nicht vorhandener Kationen.....	60
7.3.1.3	Erniedrigung der Konzentration physiologischerweise vorhandener Anionen ..	61
7.3.2	Fehler im Konzept der Anionenlücke	61
7.3.3	Schlussfolgerung	62
8	Zusammenfassung.....	63
9	Summary	65
10	Literaturverzeichnis	67

11	Anhang.....	72
11.1	Anhang 1.....	72
11.2	Anhang 2.....	75
11.3	Anhang 3.....	76
11.4	Anhang 4.....	80
11.5	Anhang 5.....	83
11.6	Anhang 6.....	84
12	Lebenslauf.....	86
13	Danksagung.....	87

1 Abkürzungsverzeichnis

AG	Anion Gap
AL	Anionenlücke
A _{tot}	Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren
BE	Basenexzess
Bic ⁻	Bikarbonatkonzentration
D-Lak	D-Laktat
Hst	Harnstoff
ISE Technik	Ion Selective Electrodes Technik
Krea	Kreatinin
n	Anzahl
OA	Organic Anions
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
Pr ⁻	Proteine
r	Korrelationskoeffizient
SID	Strong Ion Difference
Stabw	Standardabweichung
UA	Unmeasured Anions
UC	Unmeasured Kations

2 Einleitung

Die Anionenlücke (AL) dient der Abschätzung der Konzentration bestimmter negativ geladener Ionen und spiegelt die Konzentration routinemäßig nicht erfasster Anionen des Plasmas wider.

Zwei Drittel der Serumanionenlücke kommen aufgrund der negativen Nettoladung der Serumproteine zustande (GABOW, 1985). Der Rest der Anionenlücke wird von Phosphat und starken Anionen wie Laktat, Sulfat, Betahydroxybutyrat, Acetoacetat und Anionen, die durch Urämie entstehen, repräsentiert (OH und CARROLL, 1977; GABOW, 1985; OSTER et al., 1988).

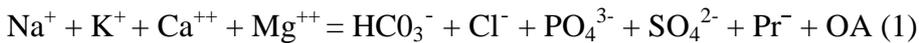
Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Auswertung von Rindern der Medizinischen Tierklinik (seit 1.4.2005 Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung) der Ludwig-Maximilians-Universität München. Sie soll Aufschluss über mögliche Zusammenhänge der niedrigen- und negativen Anionenlücke mit den routinemäßig erfassten Labordaten erörtern und Erklärungen für die Entstehung von physiologisch nicht plausiblen niedrigen und negativen Anionenlücken geben.

3 Literaturübersicht

3.1 Die Anionenlücke

Das Konzept der Anionenlücke entsteht 1939 auf der Basis des Gamblegramm. Das Gamblegramm ist eine grafische Repräsentation des Gesetzes der Elektroneutralität, welches auf die geladenen Serumbestandteile Anwendung findet (GAMBLE, 1960).

Dabei gilt (mEq/l):



Pr^- = Proteine

OA = Organische Säureanionen (Organic acid anions)

Die Anionenlücke dient der Abschätzung der Konzentration bestimmter negativ geladener Ionen im Blut. Sie wird aus den Konzentrationen von Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat berechnet. Mit der Berechnung der Anionenlücke kann das Verhältnis zwischen bestimmten und nicht bestimmten Anionen im Blut abgeschätzt werden.

Basierend auf dem Prinzip der elektrischen Neutralität müssen sich positiv (Kationen) und negativ (Anionen) geladene Teilchen im Blut in Bezug auf ihre elektrische Ladung ausgleichen. Zu den routinemäßig nicht gemessenen Anionen zählen Laktat, Pyruvat, Azetat, Sulfat, Phosphat und Proteine wie Albumin.

3.1.1 Berechnung der Anionenlücke

Zur Berechnung der Anionenlücke (AL) werden unterschiedliche Formeln verwendet:

$$\text{AL} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (\text{mEq/l}) \quad (2)$$

$$\text{AL} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (\text{mEq/l}) \quad (3)$$

Der Extrazellulärraum muss elektroneutral sein. Dies wird durch das Gleichgewicht der vorhandenen Kationen und Anionen gewährleistet, so dass die Summe der Konzentrationen von positiv geladenen Ionen gleich der Summe der Konzentrationen von negativ geladenen Ionen, ausgedrückt in mEq/l, ist. Die folgende Formel stellt dieses Gleichgewicht dar.

$$\text{Na}^+ + \text{UC} = (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) + \text{UA} \quad (4)$$

Die Abkürzung „UC“ (Unmeasured Cations) beschreibt die Summe aller Ladungen von Kationen, die keine Natriumionen sind und „UA“ (Unmeasured Anions) die Summe aller Ladungen von

Anionen, die weder zu Chloridionen noch zu Bikarbonaten zählen. GABOW (1985) formuliert diese Gleichung folgendermaßen:

$$UA - UC = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = AL \quad (5)$$

EMMETT und NARINS, (1977); OH und CARROLL; (1977); sowie FIGGE et al., (1998) bevorzugen die erstgenannte Gleichung (4), in der Kalium nicht berücksichtigt wird. Die Autoren begründen dies mit dem vorwiegend intrazellulären Auftreten von Kalium, dessen Vorkommen im Extrazellulärraum vernachlässigbar ist.

Bei Wiederkäuern kann die Kaliumkonzentration bei adulten anorektischen Rindern oder bei Kälbern mit Durchfallerkrankung, welche mit einer starken Exsikkose und Azidose einhergehen kann, variieren und sollte daher immer in die Formel miteinbezogen werden (CONSTABLE et al., 1997).

Das Stewart Modell

In den siebziger und achtziger Jahren veröffentlicht STEWART seine Abhandlung der modernen quantitativen Analytik des Säure-Basen-Haushalts, welche die traditionelle Lehre erheblich in Frage stellt.

Das Prinzip der Elektroneutralität muss laut STEWART immer in den Körperflüssigkeiten erfüllt sein. Die drei Komponenten Wasser, „starke“, d.h. vollständig dissoziierte und somit chemisch nicht mit anderen Substanzen reagierende Stoffe wie Elektrolyte und körpereigenes Laktat, sowie „schwache“, d.h. unvollständig dissoziierte Substanzen, unterliegen zu jeder Zeit diesem Prinzip. STEWART unterscheidet strikt zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen. Zu den abhängigen Variablen zählen die Bikarbonatkonzentration (Bic^-), die Wasserstoffkonzentration (H^+) und somit auch der pH-Wert, während zu den unabhängigen Variablen der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren, welche von Stewart als (A_{tot}) bezeichnet wird, und die Differenz der starken Ionen (SID) zählen. Die abhängigen Variablen sind den unabhängigen Variablen vollständig untergeordnet, können sich also nur verändern, wenn diese drei es zulassen. Betrachtet man die metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts, so sind nach der Terminologie von STEWART Veränderungen von (Bic^-), (H^+) und somit pH nur möglich, wenn sich entweder die SID oder (A_{tot}) verändern (STEWART, 1981; STEWART 1983; REHM et al., 2004).

3.1.2 Die Anionenlücke im Klinikalltag

Der Referenzbereich der Anionenlücke in der Humanmedizin wird aus früheren Jahren mit

12 ± 4 mEq/l angegeben (EMMETT und NARINS, 1977; OH und CARROLL, 1977). In Laboren, die mit Ionenselektiven Elektroden (ISE) zur Bestimmung von Elektrolyten und somit Berechnung der Anionenlücke arbeiten, ist der Referenzbereich der Anionenlücke gesunken. Dies ist vor allem auf höhere Werte der Chloridkonzentration, sowie niedrigere Werte der Natriumkonzentration im Zuge neuerer Messinstrumente zurückzuführen. Mit den heutzutage verwendeten Messinstrumenten beträgt der Referenzbereich der Anionenlücke 6 ± 3 mEq/l (JURADO et al., 1998).

In der Veterinärmedizin variiert der Referenzbereich der physiologischen Anionenlücke mit Spezies und Alter (SHULL, 1978; GOSSETT und FRENCH, 1983; FUBINI et al., 1991; CONSTABLE et al., 1997). In der folgenden Tabelle sind die Referenzbereiche der physiologischen Anionenlücke verschiedener Tierarten beschrieben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Referenzbereiche der Anionenlücke bei verschiedenen Tierarten

Tierart	Kalb	Rind	Schaf	Fohlen	Pferd	Hund
AL (mEq/l)	29,6 ± 6,2 ¹	14-20 ²	17-29 ³	9-22 ⁴	8-13 ⁴	15-25 ²

¹CONSTABLE et al., 1997

²SHULL, 1978

³FUBINI et al., 1991

⁴GOSSETT und FRENCH, 1983

Die Unterschiede zwischen den Werten bei Kälbern und denen von adulten Tieren sind vermutlich teilweise auf höhere Phosphatkonzentrationen im Serum ersterer zurückzuführen (CONSTABLE et al., 1997).

3.1.3 Abweichungen von der physiologischen Anionenlücke

Eine Erhöhung der Anionenlücke weist in aller Regel auf eine metabolische Azidose hin, die mit einem Anstieg der Konzentration organischer und anorganischer Säuren gekoppelt ist. Mögliche Ursachen sind zum einen Ketoazidosen, ausgelöst durch Diabetes mellitus oder Hungerzustände, sowie Laktatazidosen bei Schock, Pansenazidose oder hypoxischen Zuständen. Des Weiteren kann die orale Aufnahme von Ammoniumchlorid oder Salicylaten zu einer Erhöhung der Anionenlücke führen. Eine ungenügende Säureausscheidung im Rahmen der distalen Form der renal-tubulären Azidose, Hypoaldosteronismus bei Morbus Addison und eine Minderperfusion der Niere infolge Hypovolämie zählen letztlich ebenfalls zu den Ursachen einer metabolischen Azidose und resultieren in einer Erhöhung der Anionenlücke (ORSINI, 1989).

3.1.3.1 Proteinstoffwechsel

Der Proteinstoffwechsel stellt einen wichtigen Teil des Stoffwechsels dar, der bei einer Erniedrigung der Anionenlücke beachtet werden sollte.

Serumproteine sind bei physiologischem pH-Wert (7,35-7,35) anionisch. Ihr isoelektrischer Punkt liegt unterhalb des physiologischen pH-Wertes. Sie gleichen einen Teil der positiven Ladung der Natriumionen aus (EMMETT und NARINS, 1977). Albumin ist ein Polyanion (GABOW, 1985) und besitzt amphotere Eigenschaften. Es kann zum einen Protonen aufnehmen und als Base agieren oder Protonen abgeben und die Funktion einer Säure übernehmen (FENCL et al., 2000). Histidin, Hauptbestandteil des Albumins, trägt mit seinen Imidazolgruppen maßgeblich zum Säure-Base-Verhalten von Albumin bei (FIGGE et al., 1992). Der Einfluss von Globulinen auf die Anionenlücke ist hingegen vernachlässigbar (FIGGE et al., 1991).

Der physiologische Normwert des Gesamtproteingehalts im bovinen Plasma beträgt 70 g/l. Der Albuminwert liegt bei 33 g/l (CONSTABLE, 2002). Es existiert eine direkte Korrelation zwischen Änderungen der Serumalbuminkonzentration und der Serumanionenlücke. Pro g/l Abfall der Albuminkonzentration kommt es zu einer Fehleinschätzung von 0,25 mEq/l der tatsächlichen Anionenkonzentration. Die Anionenlücke nimmt bei Hypoalbuminämie ab und steigt bei Hyperalbuminämie an. Die Anionenlücke sollte auf der Basis der Konzentration von Albumin korrigiert werden (FIGGE et al., 1998).

Korrigierte Anionenlücke (mEq/l) = Errechnete Anionenlücke (mEq/l) + 0,25 x [normale Albuminkonzentration (g/l) - gemessene Albuminkonzentration (g/l)] (6)

Paraproteinämie

Die Paraproteinämie ist als eine Überproduktion monoklonaler Immunglobuline definiert. Durch Überproduktion von IgG und IgA-Antikörpern kommt es zu Abweichungen in der Anionenlücke (MURRAY, 1975; PALADINI und SALA, 1979). IgG-Paraproteine haben einen isoelektrischen Punkt größer 7,4 und besitzen bei physiologischem Blut-pH kationischen Charakter, während IgA-Paraproteine einen isoelektrischen Punkt kleiner 7,4 haben und bei physiologischem pH-Wert anionischen Charakter zeigen.

Eine Erniedrigung der Serumanionenlücke durch eine Erhöhung von IgG-Antikörpern findet man bei IgG-Myelomen (DE TROYER et al., 1977; PALADINI und SALA, 1979) und polyklonaler IgG-Gammopathie vor (GUMBRECHT et al., 1976; QUJEQ und MOHITI, 2002).

3.1.3.2 Antibiotika

Beta-Laktam-Antibiotika

Penicilline und ihre Derivate zählen zu den Beta-Laktam-Antibiotika und werden in der Therapie von Infektionen mit Gram positiven- und/oder Gram-negativen Erregern eingesetzt.

CABIZUCA und DESSER (1976) stellen in einem Fallbericht Carbenicillin, welches auch als Carboxypencillin bezeichnet wird, in Zusammenhang mit Hypokaliämie, Hypochlorämie und metabolischer Alkalose nach intravenöser Applikation vor. Der Pathomechanismus ist unklar. Von einigen Autoren wird angenommen, dass Carboxypenicilline (schwache organische Säuren) als nicht wiederresorbierbare Anionen agieren und sie durch ihre Exkretion gleichzeitig die passive renale Kalium- und Hydrogenexkretion der Nierentubuli anregen (HOFFBRAND und STEWART, 1970). Andere Autoren vermuten anstelle eines Kaliumverlustes eine Neuverteilung von Kaliumionen im Körper (TATTERSALL et al., 1972)

Polypeptidantibiotika

Zu der Gruppe der Polypeptidantibiotika zählt Polymyxin-B-Sulfat, welches bei physiologischem pH-Wert polykationische Eigenschaften besitzt und bei der Behandlung von durch gramnegative Erreger hervorgerufene Infektionen eingesetzt wird.

In einem Fallbericht wird eine negative Anionenlücke in Verbindung mit Hyperchlorämie nach Polymyxin-B-Sulfat-Verabreichung beschrieben. Dabei reduzierte sich der Wert der Anionenlücke von +13 mEq/l auf – 1mEq/l und erreichte nach Beendigung der Therapie wieder den Normalwert (O'CONNOR und STONE, 1978). Zur Prüfung des Einflusses von Polymyxin B auf die Konzentration der Serumelektrolyte wurden Verdünnungsreihen von Polymyxin-B-Sulfat hergestellt, den Blutseren zugeführt und die einzelnen Elektrolytkonzentrationen bestimmt. Gleichzeitig erfolgte die Herstellung eines Chloridsalz des Polymyxins, sowie eine Verdünnungsreihe dieses Salzes. Das entstandene Chloridsalz wurde den Serumproben zugeführt und die Elektrolyte ebenfalls bestimmt.

Bei einer Konzentration von 266 mg/l Chloridsalz kam es zu einer Erhöhung der Serumchloridkonzentration und einer Reduzierung der Anionenlücke von +6 mEq/l der Kontrollprobe auf -2 mEq/l im Versuch (O'CONNOR und STONE, 1978). BANK und SCHWARTZ (1960) vermuten, dass Sulfat im Glomerulum gefiltert und ohne erneute tubuläre Resorption ausgeschieden wird, während Chlorid erneut aus dem Harn resorbiert wird. Andere Studien berichten von Mastzelldegranulationen nach Polymyxin B Applikation in Verbindung mit

der gleichzeitigen Freisetzung von Histaminen, die einen kationischen Charakter aufweisen (LAGUNOFF und BENDITT, 1960; REITE und HAUSKEN, 1970).

3.1.3.3 Erhöhung von Kationen

Eine Erhöhung der Konzentration von kationischen Serumelektrolyten kann rein rechnerisch zu einer Reduzierung der Anionenlücke führen.

In der folgenden Tabelle sind die physiologischen Werte von Calcium- und Magnesiumionen im Blutplasma verschiedener Haussäugetiere aufgezeigt (Tabelle 2):

Tabelle 2: Calcium- und Magnesiumkonzentrationen im Serum verschiedener Haussäugetiere (KOLB, 1989).

Tierart	Calcium (mmol/l)	Magnesium (mmol/l)
Hund	$2,0 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,12$
Pferd	$2,74 \pm 0,37$	$0,95 \pm 0,16$
Rind/ erwachsen	$2,50 \pm 0,37$	$1,07 \pm 0,16$
Rind/ Kalb	$2,99 \pm 0,50$	$1,15 \pm 0,12$
Schaf	$2,25 \pm 0,35$	$1,03 \pm 0,12$
Ziege	$2,50 \pm 0,25$	$1,32 \pm 0,25$

Die Anionenlücke lässt sich als Differenz der Summe ungemessener Anionen (Unmeasured Anions, UA) und der Summe ungemessener Kationen (Unmeasured Cations, UC) definieren. Änderungen der Menge der ungemessenen Anionen oder Kationen resultieren in einer Anpassung der Konzentrationen von Natrium-, Chlorid-, oder Hydrogencarbonationen (OSTER et al., 1990).

Eine Erhöhung der Konzentrationen von Calcium- und Magnesiumionen kann theoretisch zu einem Abfall der Anionenlücke führen. In der Regel gehen jedoch Erkrankungen nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung beider Kationen einher. Veränderungen der Konzentrationen von Calcium oder Magnesium, die zu einer nennenswerten Senkung der Anionenlücke führen würden, sind mit dem Leben nicht vereinbar (GABOW, 1985).

Hypercalcämie

Eine Reduzierung der Anionenlücke kann bei einer Hypercalcämie aufgrund eines primären Hyperparathyreoidismus entstehen. Die Ursache liegt in einer Erhöhung der Konzentration ungemessener Kationen, welche zu einer Reduzierung der Anionenlücke führt (OSTER et al.,

1990). Patienten mit Hyperparathyreoidismus und Hypercalcämie tendieren zu einer milden hyperchlorämischen Azidose, während Patienten mit Erkrankungen, die nicht aufgrund einer Erhöhung von Parathormonen entstehen, eine Hypercalcämie mit einer milden metabolischen Alkalose zeigen (ANDROGUÉ et al., 1978).

Ein signifikanter Abfall der Anionenlücke zeigt sich in einer humanmedizinischen Studie, in der über einen Zeitraum von 13 Tagen ein synthetisches Parathormon intravenös verabreicht wird. Der Wert der Anionenlücke reduziert sich von $12,4 \pm 0,8$ mEq/l auf $11,4 \pm 0,7$ mEq/l. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des Serumcalciums von $2,3 \pm 0,03$ mmol/l auf $3,0 \pm 0,08$ mmol/l (HULTER und PETERSON, 1985).

In einer weiteren Studie von HULTER et al. (1982) wird bei Hunden während einer Dauer von 11 Tagen eine Hypercalcämie durch Vitamin D₃-Verabreichung induziert. Ein signifikanter Abfall der Anionenlücke von $15,1 \pm 1,5$ mEq/l auf $12,1 \pm 0,8$ mEq/l bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Konzentration des Serumcalciums von $2,37 \pm 0,17$ auf $2,84 \pm 0,17$ mmol/l ist zu sehen.

Hypermagnesämie

Bei verschiedenen Untersuchungen zur Hypermagnesämie und einer möglichen Reduzierung der Anionenlücke in der Humanmedizin wurden bei Patienten mit Niereninsuffizienz und gleichzeitig vorliegender Darmerkrankung nicht immer Korrelationen zwischen der Magnesiumkonzentration und der Höhe der Anionenlücke festgestellt (CLARK und BRAUN, 1992). Andere Autoren konnten eine Korrelation der beiden Parameter nachweisen (MORDES et al., 1975). Magnesiumsulfat exogenen Ursprungs führt nicht zwangsläufig zu einer Erniedrigung der Anionenlücke, wenn es gleichzeitig zu einem Anstieg begleitender ungemessener Anionen wie Sulfat kommt und diese die erwartete Erniedrigung der Anionenlücke aufheben (SILVERSTEIN et al., 1989)

3.1.3.4 Halogen-Intoxikationen

Halogene sind Elemente der siebten Hauptgruppe des chemischen Periodensystems. Zu ihnen zählen Fluor (F), Chlor (Cl), Brom (Br) und Jod (J).

Bromide

Bromide sind negativ geladene Halogene, welche chemisch und biologisch ähnliche Eigenschaften wie Chlorionen besitzen. Während des Messvorgangs kann es bei gleichzeitiger Anwesenheit von Chlorionen und Bromiden zu einer falsch positiven Erhöhung des Chloridwerts (Pseudohyperchlorämie) kommen, da Brom eine stärkere Affinität zu den Messeinheiten besitzt und

somit eine zu hohe Chloridkonzentration vortäuscht (BLUME et al., 1968). Eine Erniedrigung der Anionenlücke ist die Folge (KRAUT und MADIAS, 2007).

Bei Myasthenia gravis, einer Autoimmunerkrankung mit verminderter Aktivität des parasympathischen Systems, kann der Einsatz von Pyridostigminbromid zu einer Bromidintoxikation führen und eine Reduzierung der Anionenlücke induzieren. Eine negative Anionenlücke kann nach starker Hyperchlorämie auftreten (WACKS et al., 1990). Ein Fallbericht über eine Ziegenherde mit Bromidintoxikation und Pseudohyperchlorämie ist beschrieben. Die Tiere weideten in der Nähe einer chemischen Müllhalde. Nach starken Regenfällen kam es zur Verunreinigung der Weidefläche mit Bromidverbindungen. Die Tiere zeigten neurologische Ausfallserscheinungen, leicht erhöhte Chloridwerte im Blutserum, sowie eine negative Anionenlücke. Bei der Messung der Blutproben mit dem Blutgasgerät „NOVA 4+4“ wurde 1 mmol/l Bromid als 1,8 mmol/l Chlorid fehlerkannt (LIGGET et al., 1985).

Des Weiteren werden in der Niere Bromidionen von den Epithelzellen der Nierentubuli gegenüber Chloridionen bevorzugt absorbiert, so daß ein Teil der Chloridionen im Extrazellulärraum durch Bromidionen ersetzt wird (WALSER und RAHILL, 1966).

Intoxikationserscheinungen bei Pferden, Rindern und Ziegen, die mit Methylbromid begastes Heu fraßen, sind ebenfalls beschrieben (KNIGHT und COSTNER, 1977).

3.1.3.5 Medikamente mit Lithium-Anteilen

Lithium, welches zu den Alkalimetallen zählt, kann Bestandteil von Medikamenten sein. Therapeutische Serumkonzentrationen von Lithium gehen mit einem signifikanten Abfall der Anionenlücke einher, welcher vermutlich auf die begleitenden Anionen, Carbonate oder Citrate zurückzuführen ist. Dabei werden die Anionen, Carbonate oder Citrate zum messbaren Anion Bikarbonat umgewandelt (OSTER et al., 1990).

4 Material und Methodik

4.1 Überprüfung der Messgenauigkeit des Blutgasgerätes

Zur Überprüfung der Messgenauigkeit der Blutanalyse wurden einer zufällig ausgewählten erwachsenen Milchkuh dreiundzwanzig Blutgasröhrchen aus der Vena jugularis entnommen und unmittelbar danach am Blutgasgerät „Rapidlab 865“ der Firma Bayer, Leverkusen, gemessen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Hydrogencarbonat, Chlorid und für die Anionenlücke wurden bestimmt.

4.2 Patientengut

Ausgewertet wurden die Labordaten von Blutproben der Eingangsuntersuchung von 17200 Rindern der Medizinischen Tierklinik der LMU München (seit 01.04.2005 Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung), die im Zeitraum vom 16.04.1997 – 04.06.2007 im klinikeigenen Computersystem gespeichert wurden. In die Auswertung aufgenommen wurden nur die Werte der Eingangsuntersuchung.

Das Alter der einzelnen Tiere betrug wenige Stunden (weniger als 24 Stunden wurden mit null Tagen angegeben) bis 5560 Tage (15,2 Jahre). Der Median des Alters lag bei 60,0 Tagen.

Insgesamt waren 10019 Tiere (58,3 %) weiblich und 7179 Tiere (41,7 %) männlich. Die Mehrheit der Patienten war von der Rasse Deutsches Fleckvieh (85,4 %). Es folgten die Rassen Schwarzbunt (6,4 %) und Braunvieh (3,6 %). 4,6 % der Tiere waren Kreuzungen.

Eine Einteilung in vier Altersgruppen mit den Bezeichnungen Neonat, Kalb, Jungrind und Erstkalbin/Kuh/Bulle wurde, wie in der folgenden Tabelle dargestellt, vorgenommen. (Tabelle 3).

Tabelle 3: Bezeichnung und Anzahl der Tiere nach Alter

Altersgruppe/ Bezeichnung	Alterskategorie (d)	Anzahl Tiere (n)
Neonat	≤ 21	1755
Kalb	$> 21-90$	2975
Jungrind	$> 90-810$	2409
Erstkalbin/Kuh/Bulle	≥ 810	4660

4.3 Blutprobenentnahme

Die Blutentnahme für Neonaten und Kälber erfolgte routinemäßig mit Probenröhrchen der Firma Sarstedt, Nümbrecht, wobei je ein Blutgasröhrchen mit einem Fassungsvermögen von 2 ml mit Lithiumheparinatanteil, Typ Monovette, ein Blutlaktatröhrchen mit einem Volumen von 2 ml und Fluoridanteil, zwei EDTA-K-Röhrchen mit einem Volumen von jeweils 2 ml und Lithiumheparinatzusatz und zwei Serumröhrchen mit einem Fassungsvermögen von je 9 ml, Typ „Monovette“, benutzt wurden. Bei Jungrindern und Tieren, die älter als 810 Tage alt waren, wurde ebenfalls ein Blutgas- und ein Blutlaktatröhrchen, sowie zwei Serumröhrchen wie oben beschrieben benutzt, wobei ein EDTA-K-Röhrchen mit 2 ml und ein EDTA-K-Röhrchen mit 5 ml Fassungsvermögen verwendet wurde.

4.4 Auswertungen zur Anionenlücke

Die Anionenlücke (AL) wurde in Anlehnung an STÖBER und GRÜNDER (1990) mit folgender Formel berechnet:

$$AL = Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-) \text{ (mEq/l)} \quad (7)$$

Der Referenzbereich der Anionenlücke wurde von der Klinik für Wiederkäuer übernommen und betrug 14-26 mEq/l. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Excel 2003 für Windows (www.microsoft.com) und SPSS 15.0 für Windows (www.spss.com).

Die Anionenlücke wurde nach ihrer Höhe in unterschiedliche Gruppen, wie in der folgenden Tabelle veranschaulicht, eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bezeichnung der Anionenlücke (AL) nach ihrer jeweiligen Höhe (mEq/l) und Anzahl der Tiere in den jeweiligen Gruppen

Bezeichnung der Gruppe	Anionenlücke (mEq/l)	Anzahl Tiere (n)
Negative AL	< 0	1464
Niedrige AL	0 < 6	4484
Erniedrigte AL	6 < 14	6134
Physiologische AL	14 < 26	4147
Erhöhte AL	≥ 26	966

Der Wert 6 mEq/l wurde in Anlehnung an SHULL (1978) festgelegt.

4.4.1 Laborparameter der Eingangsuntersuchung

Die Referenzbereiche der Laborparameter der Eingangsuntersuchung wurden in Anlehnung an STÖBER und GRÜNDER (1990) von der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandbetreuung übernommen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Blutparameter und ihre jeweiligen Referenzbereiche

Blutparameter	Referenzbereich
Na	135-150 mmol/l
K	4-5 mmol/l
HCO ₃	22-28 mmol/l
Cl	90-105 mmol/l
AL	14-26 mEq/l
pH venös	7,35-7,45
pCO ₂ venös	24-40 mmHg
Ca ⁺⁺	1-1,3 mmol/l
Mg ⁺⁺	0,74-1,44 mmol/l
P	2-3 mmol/l
Hämatokrit	30-36 %
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/l
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/l
Albumin	30-40 g/l

Zur Plausibilitätsprüfung wurden die Tiere herausgefiltert, die im klinikeigenen System eine niedrige ($0 < 6$ mEq/l) oder eine negative Anionenlücke (< 0 mEq/l) hatten. Die Anionenlücke wurde durch erneute Berechnung aus den vier Elektrolyten mit der Formel 3 (S.6) geprüft:

4.5 Verteilung der Werte der Anionenlücke aller Tiere

Die Anionenlücke aller Tiere wurde grafisch mit Hilfe von SPSS in Form eines Histogramms und in Form einer Verteilungskurve dargestellt. Bei der letzteren Grafik wurde versucht, eine ursprüngliche Verteilungskurve in zwei Populationen aufzuteilen. Hierfür wurde der Median der gemeinsamen Verteilungskurve als Mittelwert für die erste Population ausgewertet. Die Verteilungskurve der ersten Population wurde symmetrisch aufgebaut. Die Gesamtanzahl minus der Anzahl der Population eins ergab die Population zwei.

4.6 Albumin-korrigierte Anionenlücke

Die Albumin-korrigierte Anionenlücke wurde mit der Formel 6 (S.10) berechnet (FIGGE et al., 1998).

Die Tiere wurden nach ihrer Albuminkonzentration in Gruppen von jeweils 5 g/l eingeteilt und der Mittelwert der errechneten, sowie der Albumin-korrigierten Anionenlücke bestimmt. Diese Mittelwerte wurden grafisch dargestellt. Eine lineare Regression wurde mit den errechneten Mittelwerten durchgeführt und eine Regressionsgerade ermittelt. Eine Darstellung der Verteilung der errechneten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke in Form von Histogrammen folgte. Die Veränderungen der Verteilung der Höhe der Anionenlücke der errechneten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke wurde in Form von Balkendiagrammen veranschaulicht. Die Unterschiede in der Anzahl der Tiere der Gruppe der negativen Anionenlücke (< 0 mEq/l), sowie der Gruppe der niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) bei der nicht korrigierten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke wurden tabellarisch zusammengefasst.

Aufgrund einer besseren Annäherung an die tatsächliche Anionenlücke wurden die folgenden Ergebnisse der Arbeit mit der Albumin-korrigierten Anionenlücke durchgeführt.

Eine grafische Darstellung der Höhe der Anionenlücke in den verschiedenen Altersgruppen, sowie eine tabellarische Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Anionenlücke in den genannten Gruppen folgte.

Zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Anionenlücke der Jahre 1997 bis 2007 wurden Boxplots (Box-/Whiskerdiagramme) eingesetzt. Sie sind gut geeignet, um Verteilungen miteinander zu vergleichen. Die Box enthält 50 % der Werte (zwei Quartile) inklusive des Medians, die Länge der Box entspricht dem Interquartilbereich. Die „Whiskers“ (T-Balken) stellen „Extremwerte“ dar und vermitteln einen Eindruck, wie weit die restlichen 50 % der Werte (Extremwerte innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands) streuen (HARMS, 1998). Extremwerte außerhalb dieses 1,5 Interquartilbereichs werden als milde Ausreißer in Form eines ° dargestellt,

Werte außerhalb des dreifachen Interquartilabstandes werden als extreme Ausreißer bezeichnet und mit * abgebildet. Die genaue Darstellung wurde nachfolgend in Form einer Matrix veranschaulicht.

4.7 Verteilung der Elektrolyte

Für die vier Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat wurde eine Bewertung und Einteilung bezüglich ihrer Referenzbereiche (Tabelle 5) in die Kategorien „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ vorgenommen und die Anteile der Elektrolyte in den jeweiligen Kategorien tabellarisch dargestellt.

Zur Veranschaulichung der Verteilung der Elektrolyte wurden Boxplots mit der Einteilung „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ angefertigt (Anhang 3). Mit Hilfe von Kreuz- und Streudiagrammen wurden die Verteilungen der jeweiligen Elektrolyte in Bezug auf ihre Abweichungen von den Referenzbereichen grafisch veranschaulicht.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolyte innerhalb der verschiedenen Altersgruppen wurden tabellarisch zusammengefasst. Die jeweiligen Mediane der verschiedenen Elektrolyte in den Jahren 1997 bis 2007 wurden mit Hilfe von Boxplots grafisch veranschaulicht, die genannte Abbildung statistisch bewertet und in Form von Matrizen dargestellt.

Zusätzlich wurden die Werte der Anionenlücke in Relation zu den Elektrolyten ausgewertet und hierfür die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anionenlücke innerhalb der Kategorien „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ der jeweiligen Referenzbereiche von Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat in einer Tabelle zusammengefasst.

Die Werte der Anionenlücke wurden mittels ANOVA verglichen. Bei nachfolgenden Paarvergleichen wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 gesetzt.

4.8 Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke

Zum besseren Vergleich der negativen (< 0 mEq/l) und niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) wurden die Werte der Elektrolyte in den unterschiedlichen Anionenlückegruppen (Tabelle 4) verglichen. Ebenso wurden die Anteile der jeweiligen Altersgruppen in den genannten Anionenlückegruppen untersucht und zusätzlich in den einzelnen Jahren betrachtet.

Korrelationen nach Pearson der errechneten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke mit den Laborparametern Natrium, Kalium, Hydrogencarbonat, Chlorid, Calcium, Magnesium, pH, Basenexzess, Kohlendioxidpartialdruck, D-Laktat, Phosphor, Harnstoff und Kreatinin wurden ermittelt.

4.9 Tiere mit allen vier Elektrolyten in den jeweiligen Referenzbereichen

Es wurden die Tiere herausgefiltert, bei denen sowohl Natrium und Kalium, als auch Hydrogencarbonat und Chlorid innerhalb ihrer Referenzbereiche zu finden waren. Es handelte sich um 204 Tiere, bei denen Mittelwerte und Standardabweichungen der Anionenlücke ermittelt wurden. Eine grafische Darstellung der Verteilung der Anionenlücke in Form eines Histogramms folgte.

5 Ergebnisse

5.1 Überprüfung der Messgenauigkeit des Blutgasgerätes

Messwiederholungen von 23 Blutgasröhrchen am Blutgasgerät „Rapidlab 865“ der Firma Bayer, Leverkusen zeigten kaum Abweichungen. Die Variationskoeffizienten für alle vier Elektrolyte waren mit 0,6 bis 1,5 % sehr gering. Der Variationskoeffizient der Anionenlücke betrug 0,05 %. Die Ergebnisse der Messwiederholungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 6)

Tabelle 6: Ergebnisse der Messwiederholungen der vier Elektrolyte (mmol/l) und der Anionenlücke (AL) (mEq/l) von 23 Blutgasröhrchen mit Proben einer zufällig ausgewählten Kuh

Parameter	Natrium	Kalium	Hydrogencarbonat	Chlorid	AL
Referenzbereich	135-150	4-5	22-28	90-105	14-26
Mittelwert	146,65	4,26	22,84	106,70	21,47
Standardabweichung	0,83	0,06	1,23	0,84	0,99
Variationskoeffizient (%)	0,57	1,45	0,79	0,80	0,05

Berechnet man die Anionenlücke anhand der vier genannten Elektrolyte und deren jeweiligen Variationskoeffizienten, so erhält man einen Bereich der Anionenlücke von 17,3-25,6 mEq/l.

5.2 Fehler im klinikeigenen System

Bei Überprüfung der Tiere mit niedriger ($0 < 6$ mEq/l) und negativer Anionenlücke (< 0 mEq/l) ließen sich 21 Werte im Bereich der negativen Anionenlücke und 42 Werte im Bereich der niedrigen Anionenlücke mit Fehlern in der Übertragung im klinikeigenen Systems finden (Anhang 1).

5.3 Verteilung der Anionenlücke

In der folgenden Abbildung ist die Verteilung der Anionenlücke dargestellt (Abbildung 1).

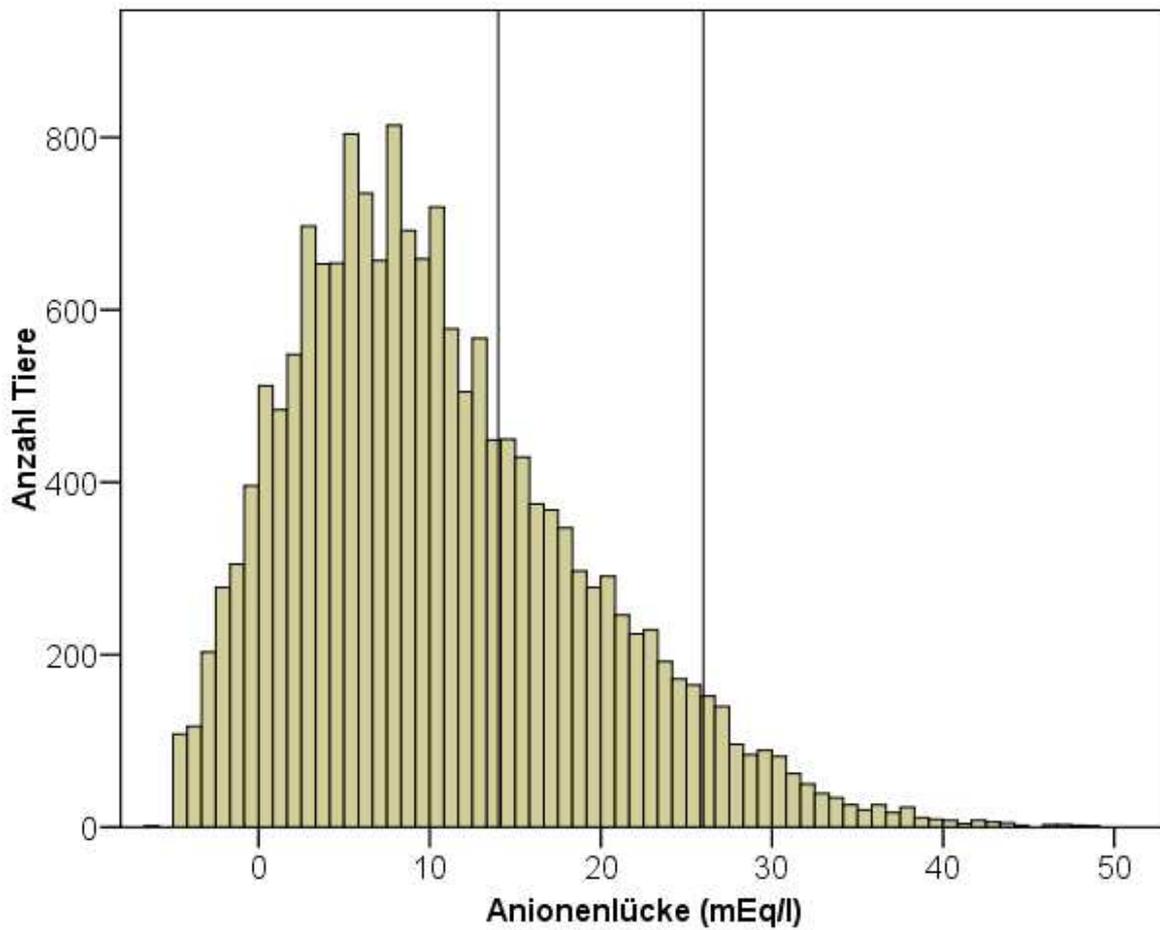


Abbildung 1: Anzahl und Verteilung der Tiere mit den jeweiligen Werten der Anionenlücke (n = 16535)

Der Referenzbereich der Klinik (14-26 mEq/l) ist mit zwei senkrechten Linien gekennzeichnet. Der Mittelwert der Anionenlücke beträgt $10,48 \pm 8,56$ mEq/l.

Des Weiteren wurde die Verteilung der Anionenlücke aller Tiere in zwei Verteilungskurven aufgliedert (Abbildung 2).

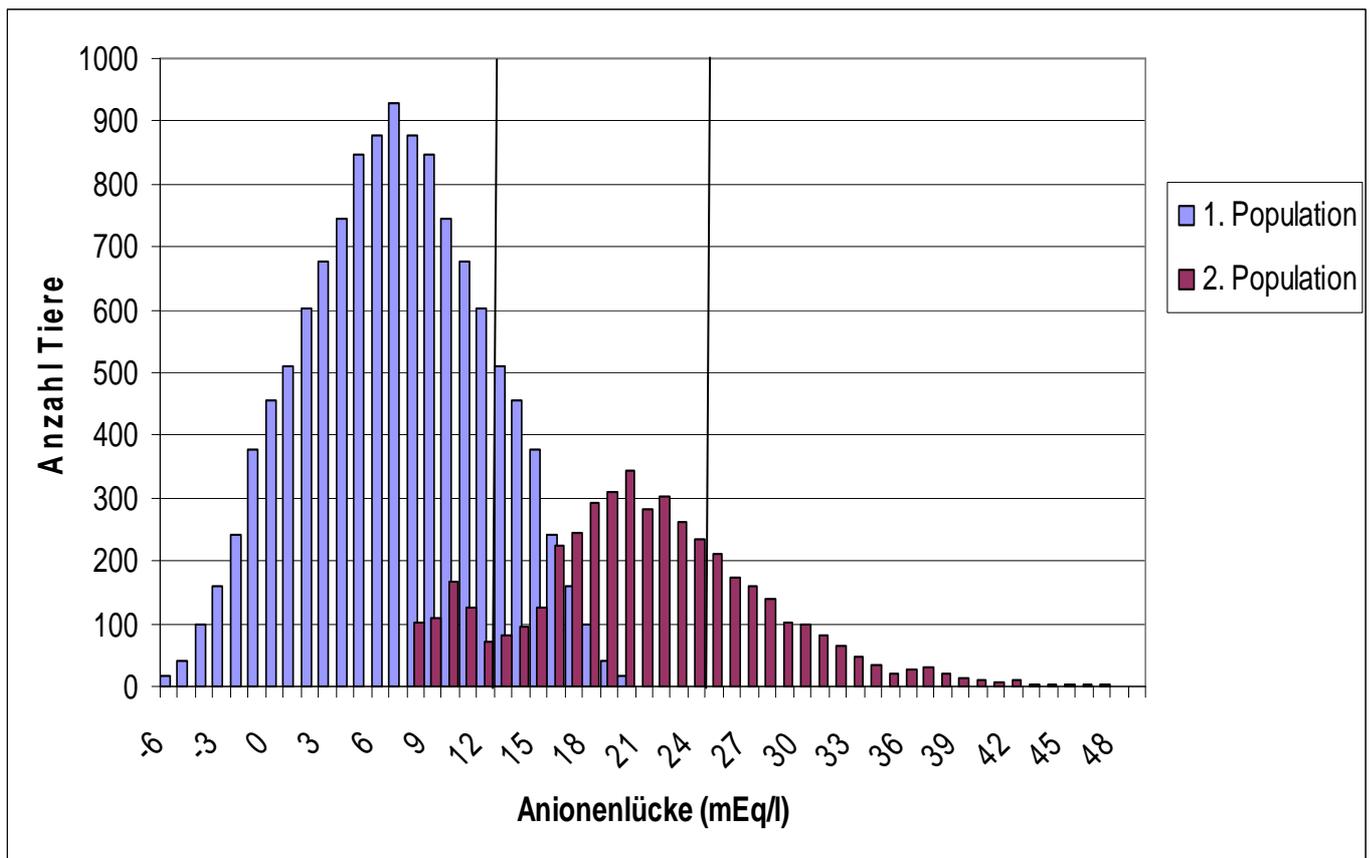


Abbildung 2: Verteilungskurven der Anionenlücke aller Patienten aufgeteilt in zwei Teilgruppen (n = 16535)

Die beiden senkrechten Linien geben den Referenzbereich der Anionenlücke (14-26 mEq/l) wieder. Es ergeben sich die Verteilungen der Werte einer Population mit einem Mittelwert von $7,0 \pm 5,1$ mEq/l und Werte einer zweiten Population mit einem Mittelwert von $20,9 \pm 6,9$ mEq/l.

5.4 Albumin-korrigierte Anionenlücke

Es erfolgte eine Korrektur der errechneten Werte der Anionenlücke mit der gemessenen Albuminkonzentration nach der Formel von FIGGE et al., 1998 (Kapitel 3.1.3.1).

Der Mittelwert der gemessenen Anionenlücke pro Albumin-korrigierter Anionenlücke wurde grafisch dargestellt (Abbildung 3).

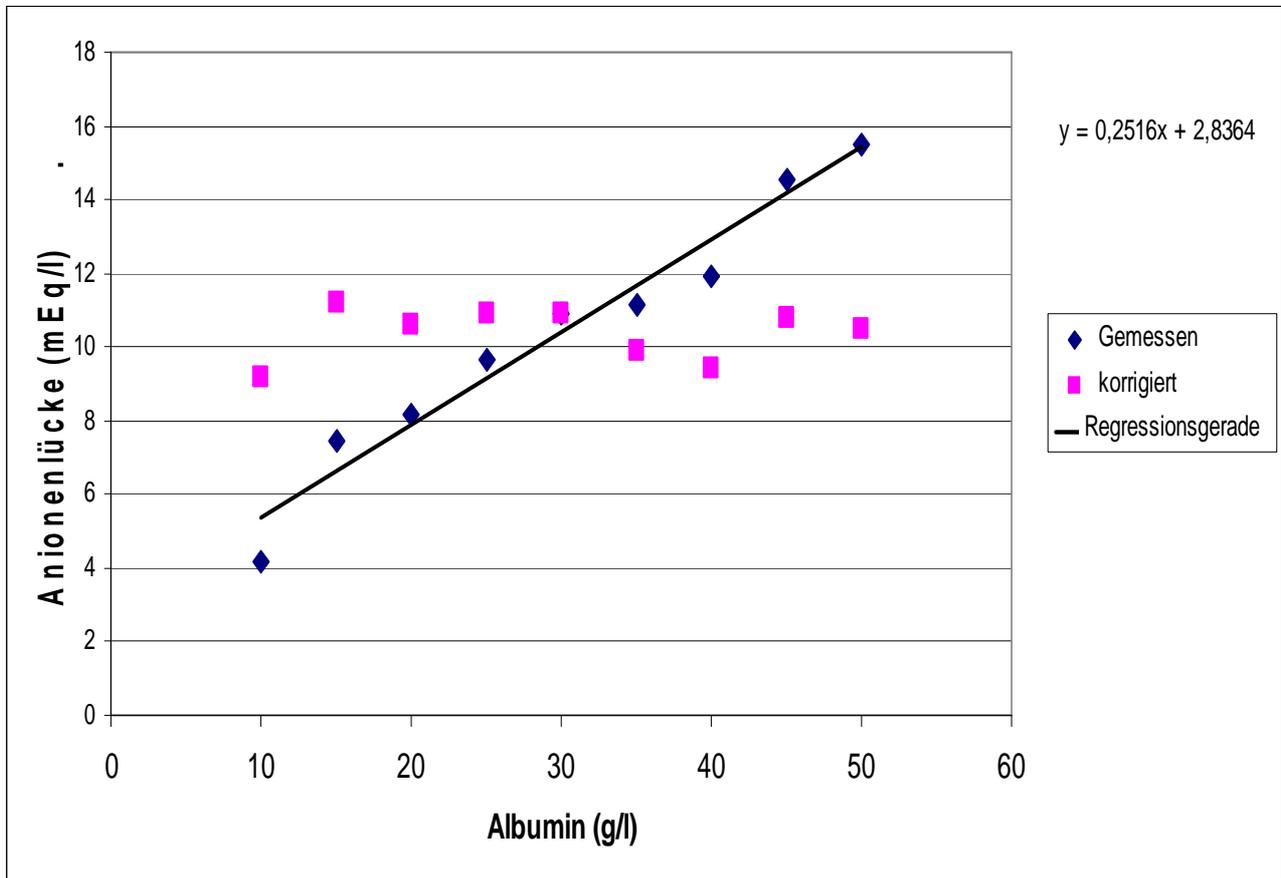


Abbildung 3: Gemessene und Albumin korrigierte Anionenlücke

Eine Regressionsgerade mit der Formel $y = 0,2516 x + 2,8364$ wurde ermittelt.

5.4.1 Verteilung der Albumin-korrigierten Anionenlücke

Die Verteilung der nicht korrigierten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke ist in der folgenden Grafik dargestellt (Abbildung 4).

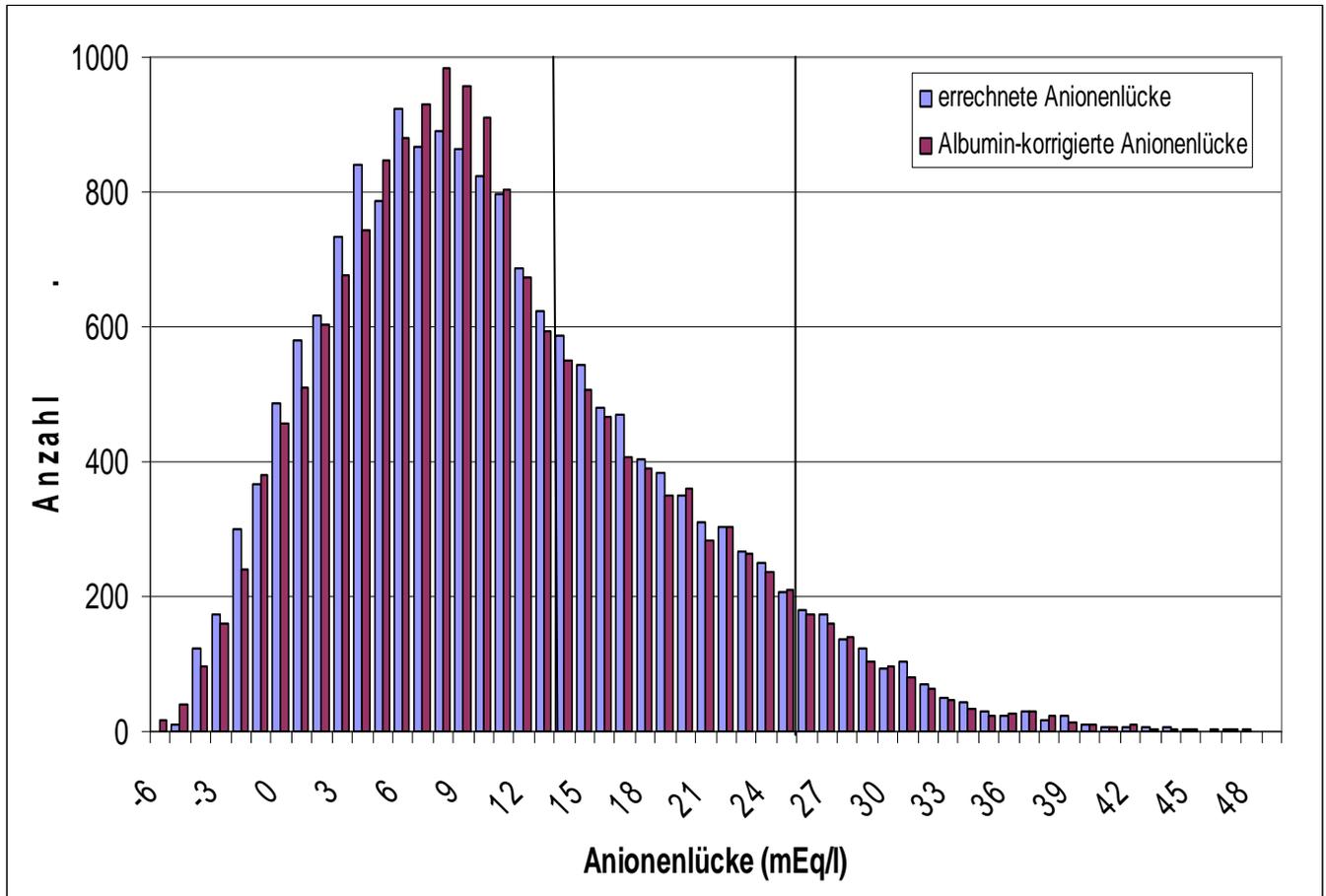


Abbildung 4: Verteilungen der errechneten und Albumin-korrigierten Anionenlücke bei allen Tieren

Der Referenzbereich der in der Klinik verwendeten errechneten Anionenlücke (14-26 mEq/l) ist mit zwei senkrechten Geraden eingezeichnet. Die Verteilung der Albumin-korrigierten Anionenlücke zeigt eine leichte Verschiebung nach rechts, während die Verteilung der nicht korrigierten Anionenlücke mehr links und somit im negativen (< 0 mEq/l) und niedrigen (0 < 6 mEq/l) Bereich der Anionenlücke liegt. Der ermittelte Bereich der nicht korrigierten Anionenlücke beträgt $10,5 \pm 8,6$ mEq/l, während der Bereich der Albumin-korrigierten Anionenlücke bei $11,3 \pm 8,4$ mEq/l liegt.

In der folgenden Abbildung ist die Veränderung der Verteilung der Tiere in den einzelnen Anionenlückegruppen nach Albuminkorrektur der Anionenlücke aufgezeigt (Abbildung 5).

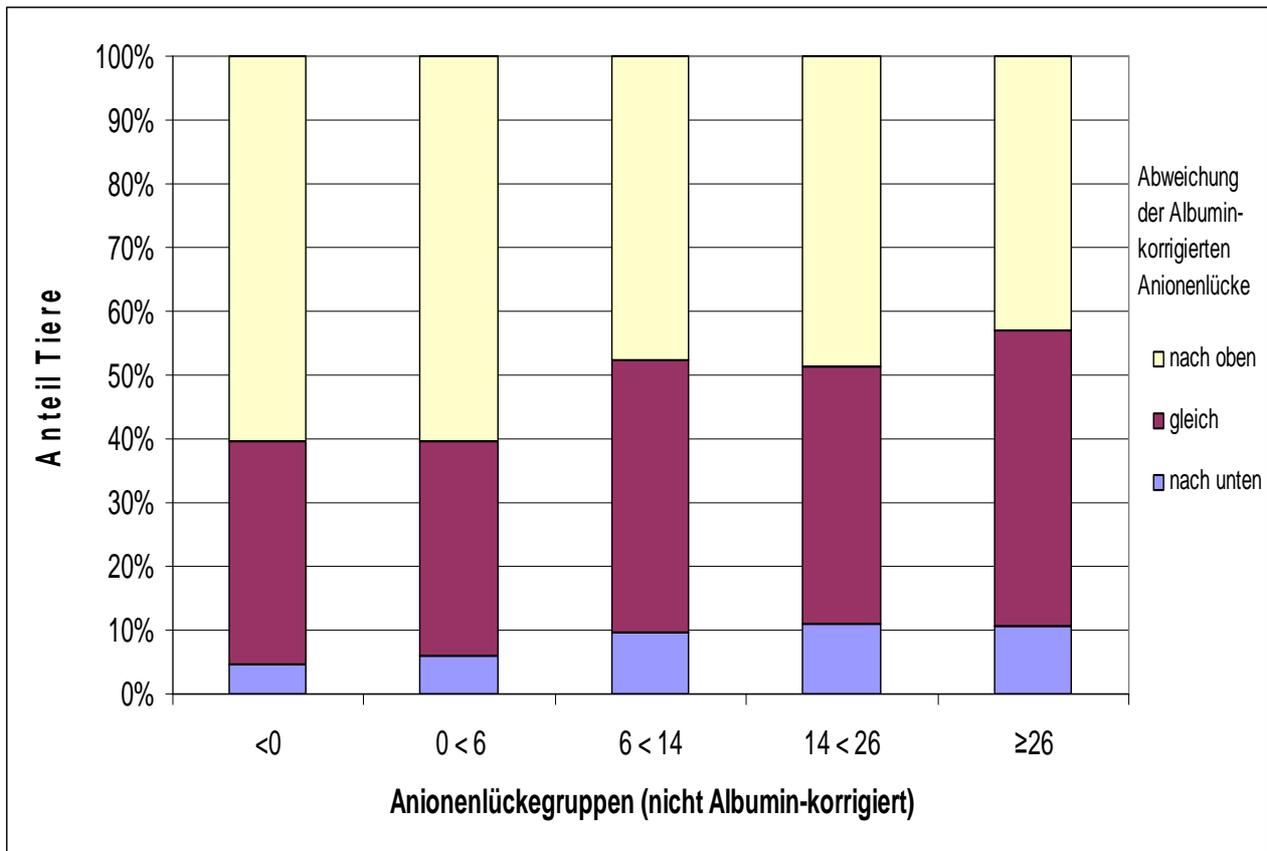


Abbildung 5: Veranschaulichung der Veränderung der Verteilung der Albumin-korrigierten Anionenlücke in den verschiedenen Anionenlückegruppen

Nach Albuminkorrektur der Anionenlücke steigen die Werte der Anionenlücke bei 52,1 % der Tiere um mehr als 1 mEq/l an. Bei 8,6 % der Tiere sinken die Werte der Anionenlücke um mehr als 1 mEq/l ab, während bei 39,2 % keine Änderung auftritt (+/- 1 mEq/l). In der Gruppe der negativen (< 0 mEq/l) und niedrigen Anionenlücke (0 < 6 mEq/l) ist der Anteil der Tiere, der aufgrund einer Albuminkorrektur ansteigt, höher als in den anderen Anionenlückegruppen.

In der folgenden Tabelle sind die Anteile der Patienten in der Gruppe der negativen (< 0 mEq/l) und niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) bei der nicht korrigierten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke vergleichend dargestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anteile (%) der negativen und niedrigen Anionenlücke (AL) bei der nicht korrigierten und der Albumin-korrigierten Anionenlücke

	Anteile nicht korrigierte AL	Anteile Albumin-korrigierte AL
Negative AL	1465 (8,5 %)	942 (5,6 %)
Niedrige AL	4484 (26,1 %)	3854 (22,8 %)

Die Häufigkeit der negativen und niedrigen Anionenlücke nehmen nach Korrektur mit Albumin ab. Die folgenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind alle mit der Albumin-korrigierten Anionenlücke erhoben und spiegeln eine bessere Annäherung an die tatsächlichen Werte der Anionenlücke wider.

5.4.2 Höhe der Anionenlücke nach Alter der Tiere

In der folgenden Grafik ist die Albumin-korrigierte Anionenlücke in den verschiedenen Altersgruppen dargestellt (Abbildung 6).

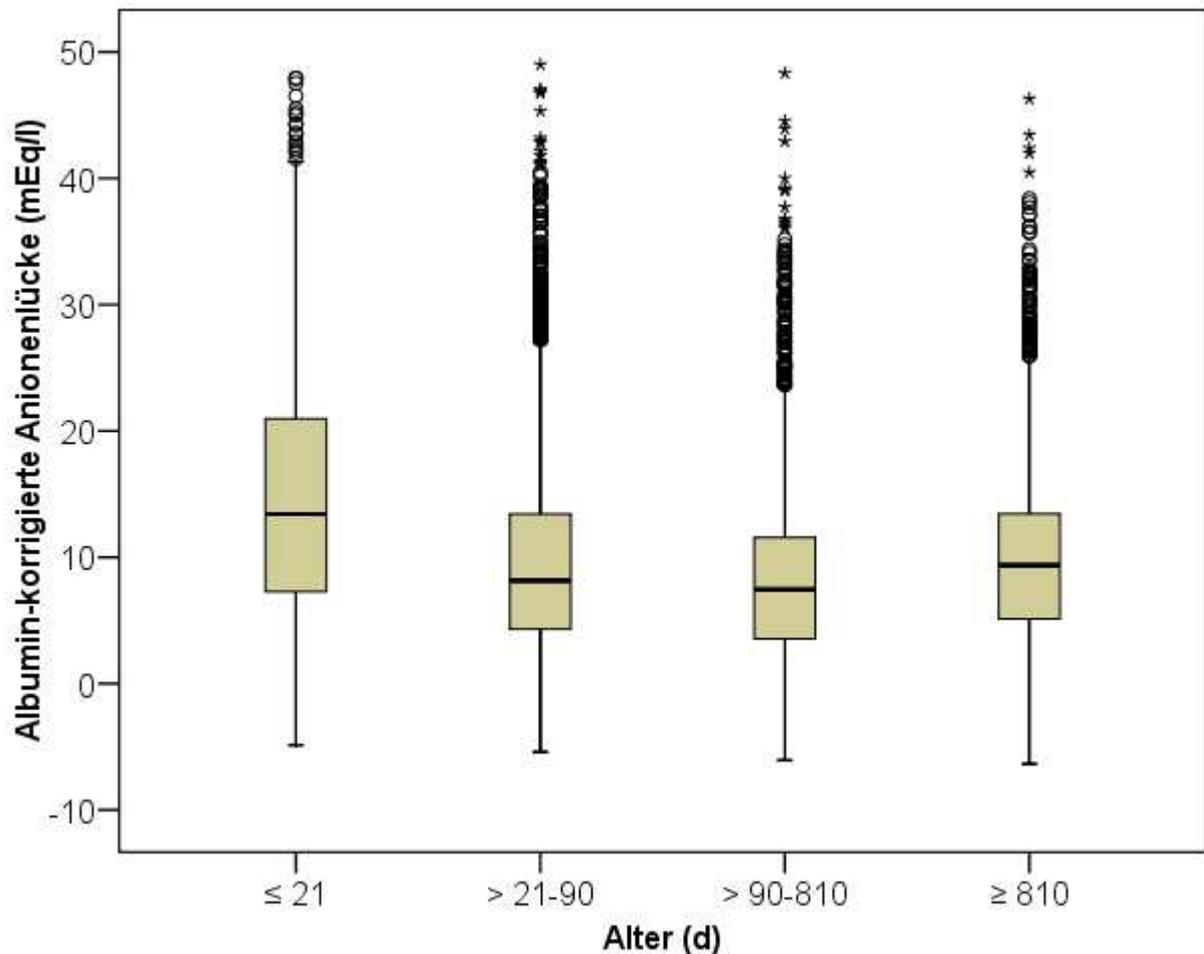


Abbildung 6: Darstellung der Albumin-korrigierten Anionenlücke mit Zunahme des Alters

Die Anionenlücke nimmt in den ersten drei Gruppen mit Zunahme des Alters ab. In der Gruppe der Tiere mit einem Alter über 810 Tage nimmt sie hingegen wieder leicht zu.

Die jeweilige Höhe der Anionenlücke innerhalb der einzelnen Altersgruppen ist in der folgenden Tabelle zu sehen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Anionenlücke (AL) und Altersgruppen

Alter (d)	Anteil Tiere (%)	AL (Mw \pm Stabw) (mEq/l)	Bezeichnung
≤ 21	41,5	12,30 \pm 9,43	a
> 21-90	17,5	9,08 \pm 8,72	b
> 90-810	14,0	7,52 \pm 7,41	c
≥ 810	27,1	9,31 \pm 6,70	b

Die Gruppen mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich in statistisch signifikanter Weise ($p < 0,001$).

5.4.3 Anionenlücke in den Jahren 1997 bis 2007

In der folgenden Abbildung ist die Anionenlücke für jedes Jahr dargestellt (Abbildung 7).

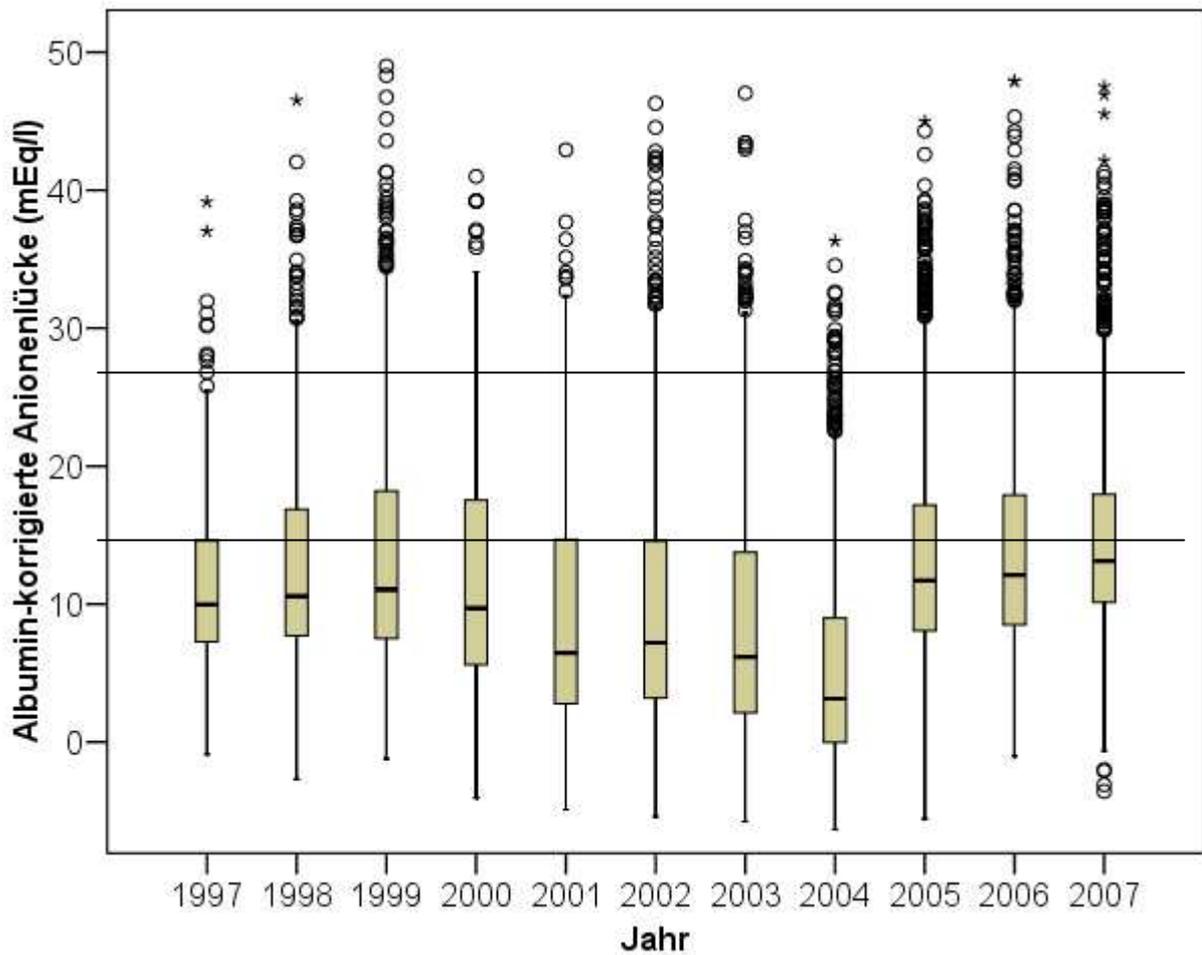


Abbildung 7: Anionenlücke der Jahre 1997 bis 2007

Der Referenzbereich der Anionenlücke ist mit zwei waagerechten Linien im Bereich von 14-26 mEq/l gekennzeichnet. Betrachtet man den Verlauf der Mediane der Anionenlücke, erkennt man einen deutlichen Anstieg der Mediane am Übergang der Jahre 2004 und 2005. In den Folgejahren 2005 bis 2007 sind die Mediane der Anionenlücke relativ konstant (Anhang 2).

Die statistische Bewertung der Unterschiede in der Anionenlücke zwischen den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 8).

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
											1997
											1998
											1999
											2000
											2001
											2002
											2003
											2004
											2005
											2006
											2007

Abbildung 8: Darstellung der statistisch signifikanten Unterschiede in der Albumin-korrigierten Anionenlücke zwischen den Jahren 1997 bis 2007.

Die grauen Zellen zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$).

5.5 Verteilung der Elektrolyte

5.5.1 Verteilung der Elektrolyte bei allen Tieren

In der folgenden Tabelle sind die Verteilungen von Hydrogencarbonat (HCO_3), Natrium (Na), Kalium (K) und Chlorid (Cl) in Bezug auf ihre jeweiligen Referenzbereiche veranschaulicht. Die Referenzbereiche wurden in die Kategorien „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ eingeteilt und sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Elektrolyte und Referenzbereiche

Referenzbereich (mmol/l)		Anteil Tiere (%)		
		Unterhalb	Im	Oberhalb
HCO_3	22-28	28,7	28,0	43,3
Na	135-150	69,21	29,20	1,59
K	4-5	49,38	32,72	18,23
Cl	90-105	8,60	69,64	21,76

Die grafische Veranschaulichung dieser Werte in Form von Boxplots ist in Anhang 3 zu sehen.

Eine grafische Veranschaulichung der Verteilungen von Natrium und Hydrogencarbonat in Bezug auf Abweichungen ihrer jeweiligen Referenzbereiche ist in der nächsten Grafik dargestellt (Abbildung 9).

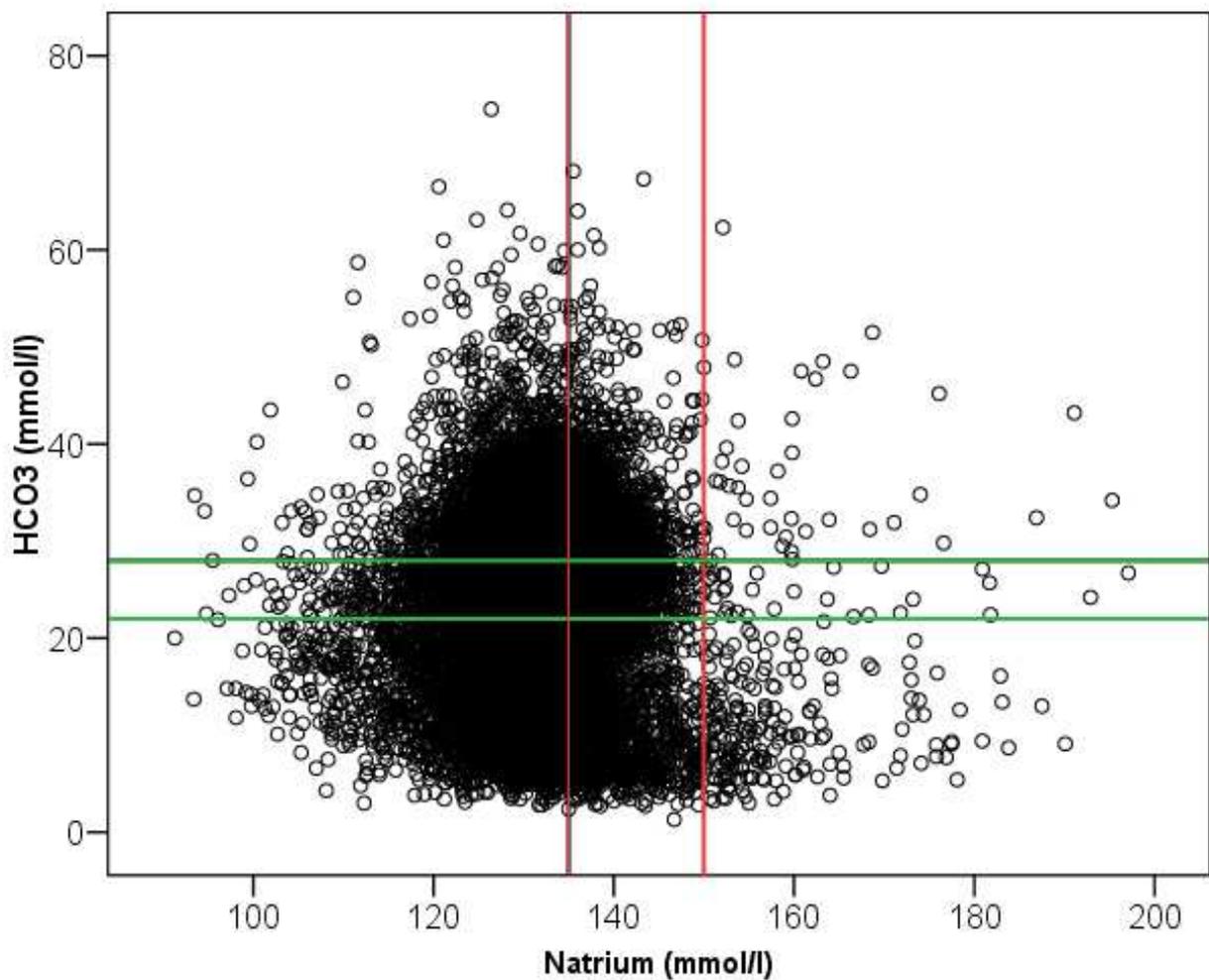


Abbildung 9: Verteilung von Hydrogencarbonat und Natrium in Bezug auf ihren jeweiligen Referenzbereich

Der Referenzbereich des Hydrogencarbonats ist mit zwei grünen waagerechten Linien im Bereich von 22-28 mmol/l gekennzeichnet. Der Referenzbereich des Natriums, welcher im Bereich von 135-150 mmol/l liegt, ist mit zwei roten senkrechten Linien markiert.

Die Verteilungen der Natrium- und Hydrogencarbonatkonzentrationen aller Tiere in Bezug auf ihren jeweiligen Referenzbereich sind des Weiteren in der folgenden Tabelle aufgezeigt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der Elektrolyte Hydrogencarbonat und Natrium in den Kategorien Unterhalb, Im und Oberhalb ihrer jeweiligen Referenzbereiche

HCO ₃	Anteil Tiere (%)	Natrium			
		Unterhalb	Im	Oberhalb	Gesamt
	Unterhalb	9,0	18,8	0,2	28,0
	Im	8,0	19,6	1,2	28,8
	Oberhalb	12,3	30,8	0,2	43,3
	Gesamt	29,3	69,2	1,6	100,1

Eine grafische Veranschaulichung der Verteilungen der Kalium- und Chloridionen in Bezug auf ihre jeweiligen Referenzbereiche sind in der folgenden Abbildung aufgezeigt (Abbildung 10).

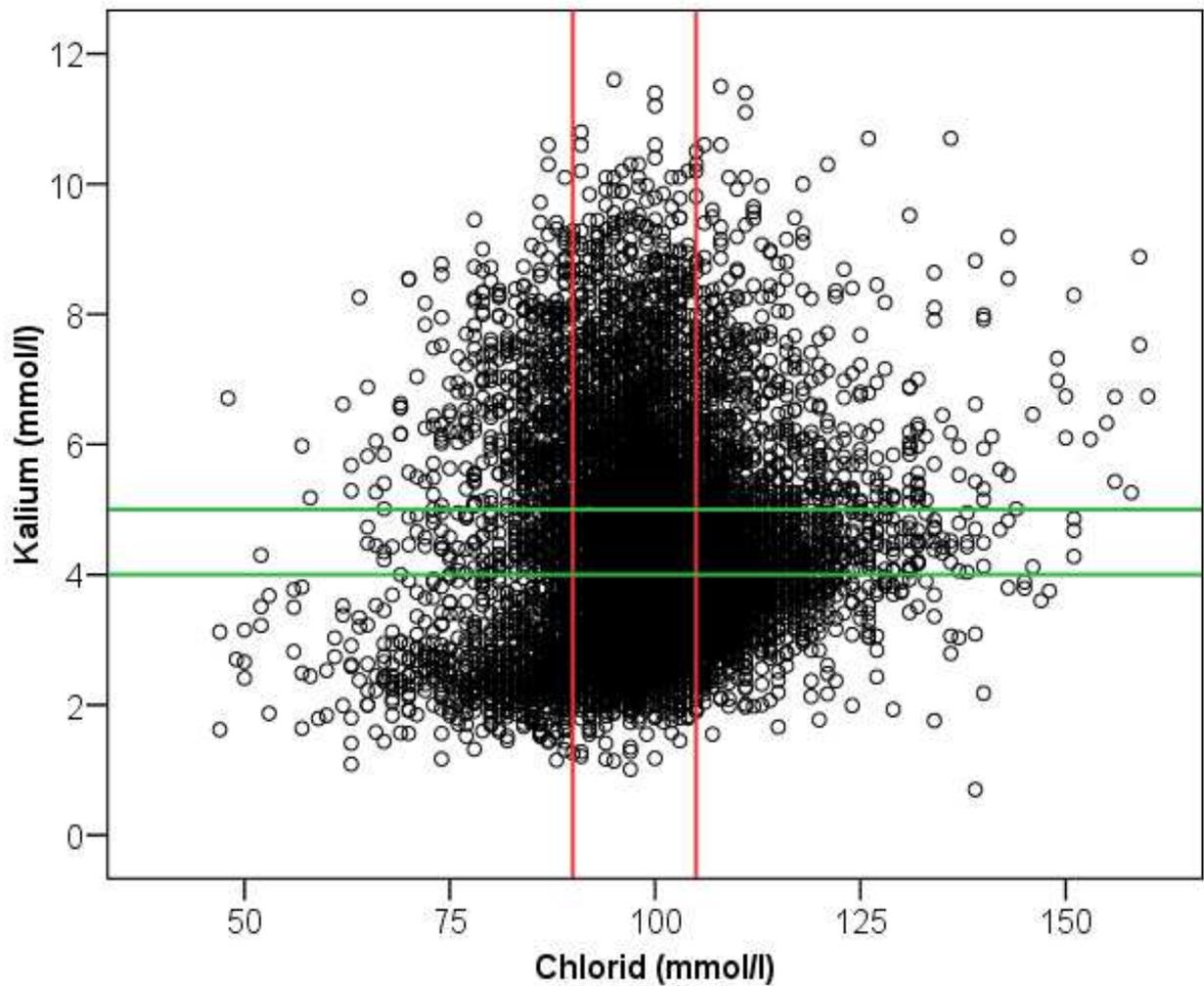


Abbildung 10: Darstellung der Verteilung von Kalium und Chlorid in Bezug zum jeweiligen Referenzbereich

Der Referenzbereich des Kaliums ist mit zwei grünen waagerechten Linien im Bereich von 4-5 mmol/l gekennzeichnet. Der Referenzbereich des Chlorids, welcher zwischen 90-105 mmol/l liegt, ist mit zwei roten senkrechten Linien markiert.

Die Verteilungen der Natrium- und Hydrogencarbonatkonzentrationen in Bezug auf ihre jeweiligen Referenzbereiche sind des Weiteren in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der Elektrolyte Kalium und Chlorid in den Kategorien Unterhalb, Im und Oberhalb ihrer jeweiligen Referenzbereiche

		Chlorid			
Kalium	Anteil Tiere (%)	Unterhalb	Im	Oberhalb	Gesamt
	Unterhalb	24,3	1,2	7,2	32,7
	Im	33,7	4,5	11,0	49,2
	Oberhalb	11,7	2,9	3,6	18,2
	Gesamt	69,7	8,6	21,8	100,1

5.5.2 Verteilung der Elektrolyte nach Alter der Tiere

In der folgenden Tabelle sind für die einzelnen Altersgruppen jeweils Mittelwert und Standardabweichung der Elektrolyte Hydrogencarbonat, Natrium, Kalium und Chlorid aufgezeigt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der Elektrolyte innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen

Alter (d)	Parameter (mmol/l)	Anzahl Tiere (n)	Referenzbereich (mmol/l)	Mw \pm Stabw (mmol/l)
≤ 21	HCO ₃	7025	22-28	21,78 \pm 10,17
	Na	7056	135-150	131,72 \pm 9,34
	K	7056	4-5	5,05 \pm 1,35
	Cl	7060	90-105	102,29 \pm 9,62
> 21 - 90	HCO ₃	2966	22-28	26,28 \pm 7,98
	Na	2972	135-150	130,15 \pm 8,02
	K	2974	4-5	4,33 \pm 1,03
	Cl	2974	90-105	99,34 \pm 8,91
> 90-810	HCO ₃	2384	22-28	29,34 \pm 7,00
	Na	2396	135-150	131,00 \pm 6,65
	K	2397	4-5	3,73 \pm 0,97
	Cl	2399	90-105	98,10 \pm 9,28
≥ 810	HCO ₃	5467	22-28	28,25 \pm 6,30
	Na	4607	135-150	134,23 \pm 5,34
	K	4610	4-5	3,27 \pm 0,64
	Cl	4614	90-105	100,13 \pm 7,77

5.5.3 Darstellung der einzelnen Elektrolytkonzentrationen in den Jahren 1997 bis 2007

Der Verlauf der Natriumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Darstellung aufgezeigt (Abbildung 11).

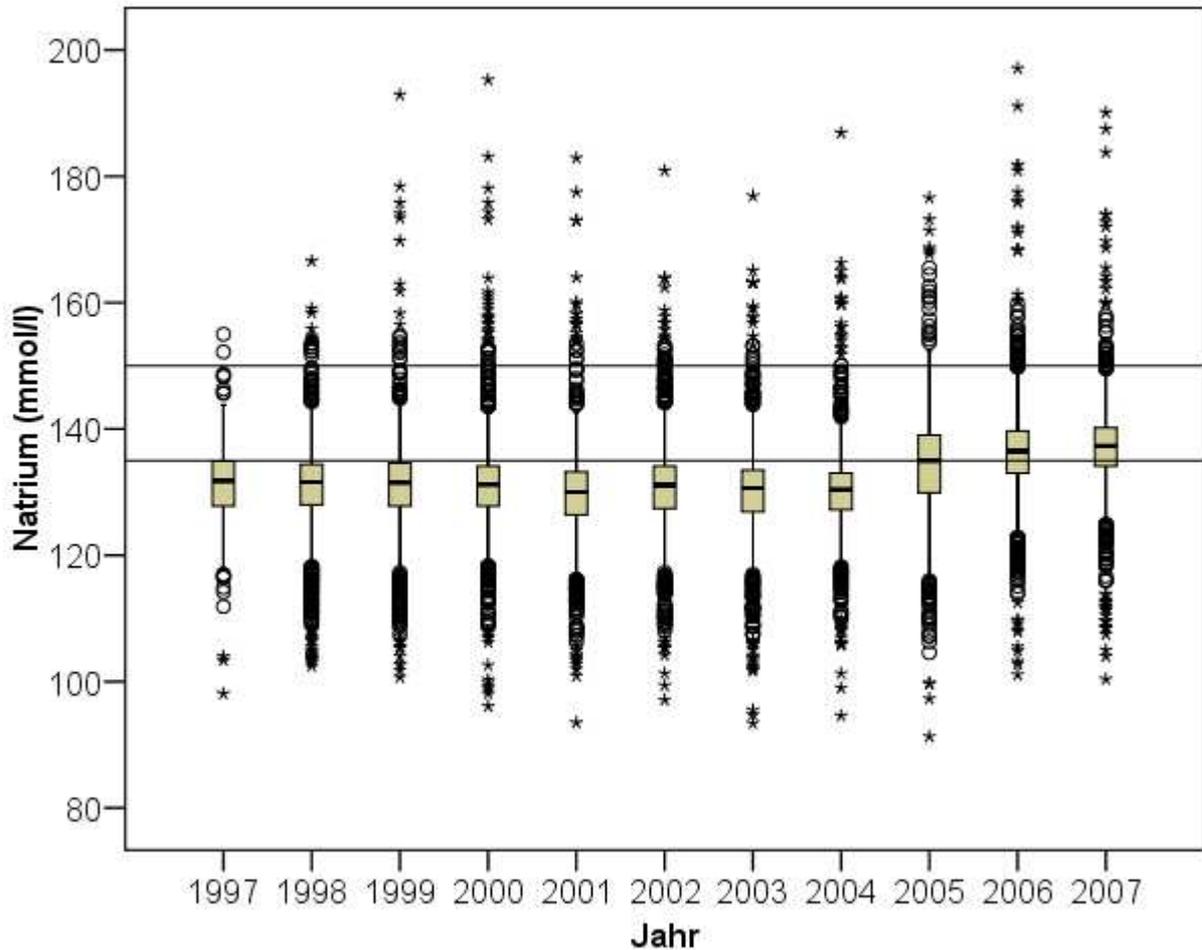


Abbildung 11: Verlauf der Natriumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Der Referenzbereich der Natriumionenkonzentration (135-150 mmol/l) ist mit zwei Geraden gekennzeichnet. Es fällt auf, dass die Interquartilbereiche der Natriumwerte in den Jahren 1997 bis 2004 immer unterhalb des Referenzbereiches liegen. Die Mediane der Natriumkonzentrationen sind in den Jahren 1997 bis 1999 relativ konstant, sinken in den Folgejahren (2000 bis 2004) etwas ab und zeigen einen deutlichen Anstieg im Jahr 2005, der sich in den Jahren 2006 und 2007 fortsetzt (Anhang 4).

Die statistische Bewertung der Unterschiede in der Natriumkonzentration zwischen den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 12).

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
											1997
											1998
											1999
											2000
											2001
											2002
											2003
											2004
											2005
											2006
											2007

Abbildung 12: Darstellung der Natriumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007.

Die grauen Zellen zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$).

Der Verlauf der Kaliumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung veranschaulicht (Abbildung 13).

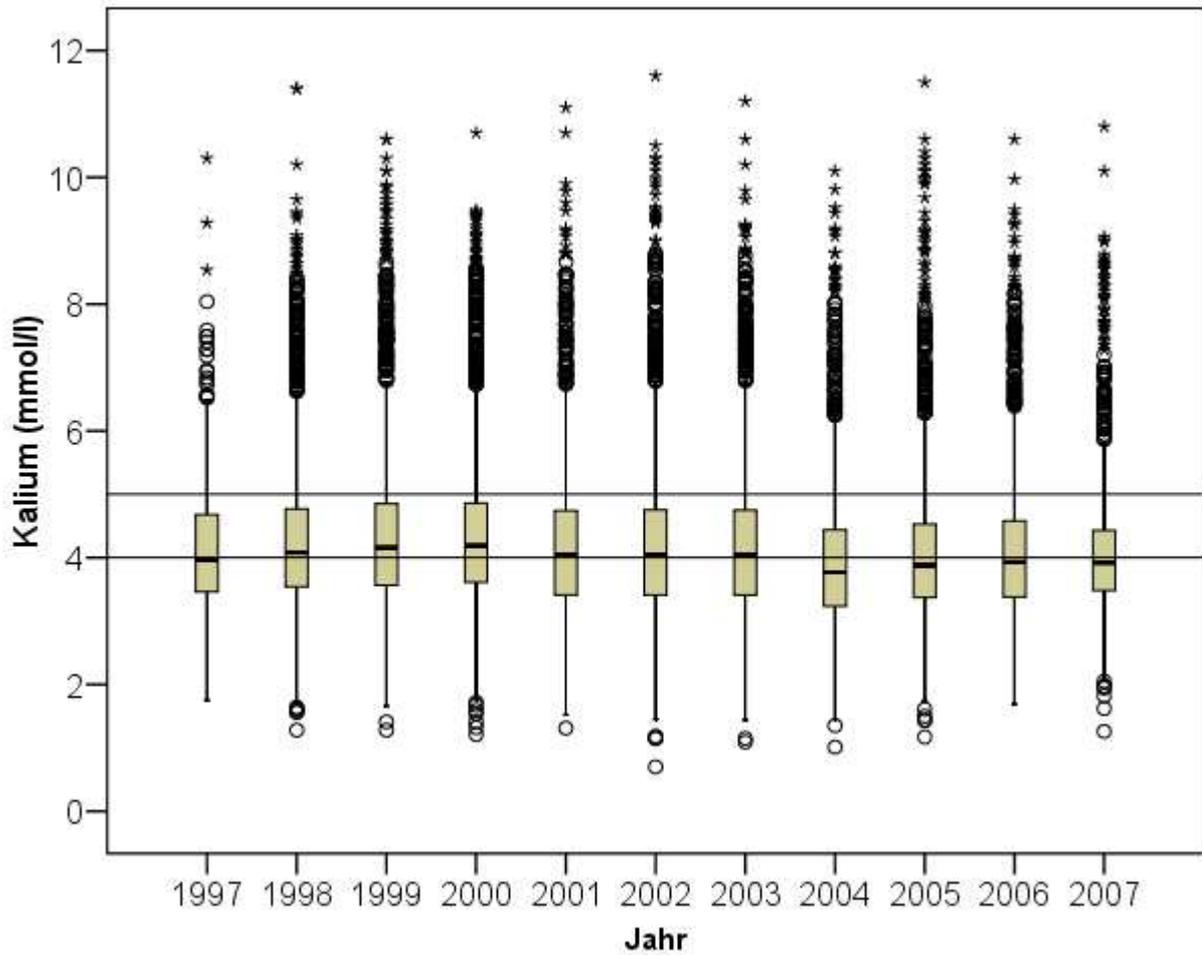


Abbildung 13: Verlauf der Kaliumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Der Referenzbereich des Kaliums (4-5 mmol/l) ist mit zwei waagerechten Linien gekennzeichnet. Die Mediane der Kaliumkonzentration liegen während des betrachteten Zeitraums innerhalb des Referenzbereiches. In den Jahren 2004 und 2005 ist ein leichter Abfall der Mediane der Kaliumkonzentration Unterhalb von 4 mmol/l zu erkennen (Anhang 4).

Die statistische Bewertung der Unterschiede in der Kaliumkonzentration zwischen den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 14).

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
											1997
											1998
											1999
											2000
											2001
											2002
											2003
											2004
											2005
											2006
											2007

Abbildung 14: Darstellung der Kaliumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Die grauen Zellen zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$).

Die Verteilung der Chloridkonzentration im Zeitraum von 1997 bis 2007 ist in der folgenden Darstellung veranschaulicht (Abbildung 15).

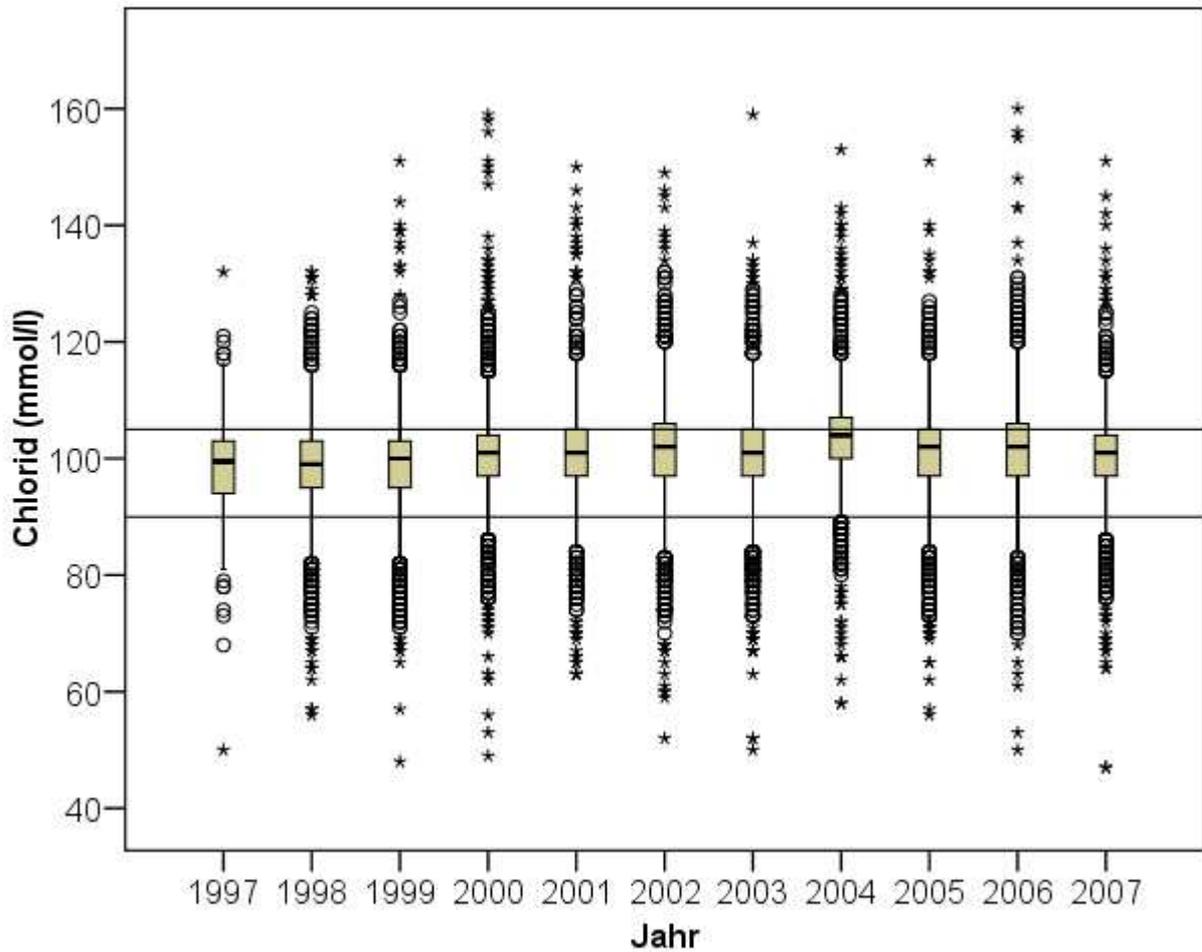


Abbildung 15: Verlauf der Chloridkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Der Referenzbereich der Chloridionenkonzentration (90-105 mmol/l) ist mit zwei waagerechten Linien gekennzeichnet. Die Interquartilbereiche der Chloridwerte reichen in den Jahren 2002, 2004 und 2006 Chloridkonzentrationen über die Grenze des oberen Referenzbereiches hinaus (Anhang 4).

Die statistische Bewertung der Unterschiede in der Chloridkonzentration zwischen den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 16).

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
											1997
											1998
											1999
											2000
											2001
											2002
											2003
											2004
											2005
											2006
											2007

Abbildung 16: Darstellung der Chloridkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Die grauen Zellen zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$).

Die Verteilung der Hydrogencarbonatkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung gezeigt (Abbildung 17).

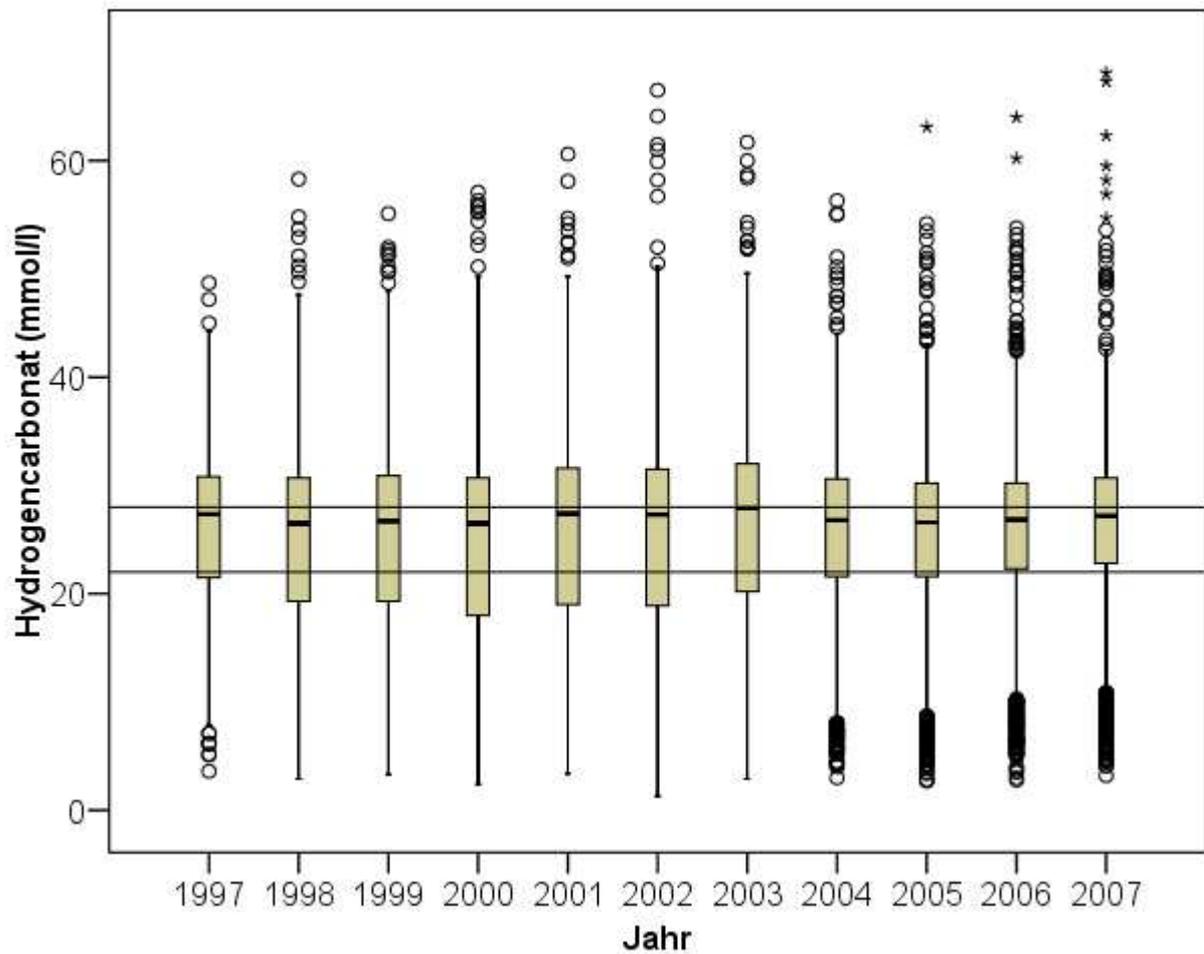


Abbildung 17: Verlauf der Hydrogencarbonatkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Der Referenzbereich der Hydrogencarbonatkonzentration (22-28 mmol/l) ist mit zwei waagerechten Linien gekennzeichnet. Die Mediane der Ionenkonzentration liegen während des gesamten Zeitraums innerhalb des Referenzbereiches (Anhang 4).

Die statistische Bewertung der Unterschiede in der Hydrogencarbonatkonzentration zwischen den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 18).

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
											1997
											1998
											1999
											2000
											2001
											2002
											2003
											2004
											2005
											2006
											2007

Abbildung 18: Darstellung der Hydrogencarbonatkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Die grauen Zellen zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$).

5.5.4 Die Anionenlücke innerhalb der verschiedenen Elektrolytkategorien

In der folgenden Tabelle sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Anionenlücke innerhalb der verschiedenen Kategorien der Elektrolytgruppen „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ des Referenzbereiches aufgezeigt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Anionenlücke (mEq/l, Mw \pm Stabw) innerhalb der einzelnen Elektrolytkategorien

	Kategorie der Elektrolyte			
	Natrium	Kalium	Chlorid	Hydrogencarbonat
Unterhalb des Referenzbereiches	8,9 \pm 8,2	8,5 \pm 7,0	14,7 \pm 9,7	19,0 \pm 7,7
Im Referenzbereich	13,7 \pm 7,9	9,2 \pm 8,0	9,6 \pm 8,1	9,6 \pm 6,0
Oberhalb des Referenzbereiches	22,0 \pm 9,8	18,1 \pm 9,2	11,6 \pm 8,9	5,4 \pm 5,6

Jede Gruppe unterscheidet sich statistisch signifikant von den anderen Gruppen ($p < 0,001$).

5.6 Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke

5.6.1 Verteilung der Elektrolyte innerhalb der fünf Anionenlückegruppen

In der folgenden Tabelle sind die Untersuchungen der vier Elektrolyte innerhalb der fünf Anionenlückegruppen mit den jeweiligen Mittelwerten und den Standardabweichungen der Elektrolyte in den Kategorien „Unterhalb“, „Im“ und „Oberhalb“ des Referenzbereiches zusammengefasst (Tabelle 14 - 17).

Tabelle 14: Unterschiede der Natriumkonzentration (Referenzbereich 135-150 mmol/l) innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

	Natriumkonzentration		
	Unterhalb	Im	Oberhalb
Anionenlücke- gruppe (mEq/l)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)
< 0	4,4	95,4	0,2
0 < 6	85,9	13,8	0,3
6 < 14	61,3	38,1	0,6
14 < 26	58,8	38,0	3,21
≥ 26	46,1	45,1	8,8

Tabelle 15: Unterschiede der Kaliumkonzentration (Referenzbereich 4-5 mmol/l) innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

	Kaliumkonzentration		
	Unterhalb	Im	Oberhalb
Anionenlücke- gruppe (mEq/l)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)
< 0	56,2	39,9	3,9
0 < 6	57,4	37,2	5,3
6 < 14	55,7	32,2	12,1
14 < 26	36,3	28,7	34,9
≥ 26	15,8	19,3	64,9

Tabelle 16: Unterschiede der Chloridkonzentration (Referenzbereich 90-105 mmol/l) innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

	Chloridkonzentration		
	Unterhalb	Im	Oberhalb
Anionenlücke- gruppe (mEq/l)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)
< 0	4,9	71,7	23,6
0 < 6	4,7	76,9	18,4
6 < 14	7,3	73,7	18,7
14 < 26	13,0	58,1	28,9
≥ 26	19,5	57,0	23,5

Tabelle 17: Unterschiede der Hydrogencarbonatkonzentration (Referenzbereich 22-28 mmol/l) innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

	Hydrogencarbonatkonzentration		
	Unterhalb	Im	Oberhalb
Anionenlücke- gruppe (mEq/l)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)	Anteil Tiere (%)
< 0	1,0	12,2	86,8
0 < 6	3,8	27,5	72,3
6 < 14	18,7	40,2	41,1
14 < 26	65,4	22,1	12,3
≥ 26	90,1	6,8	3,1

5.6.2 Altersgruppen innerhalb der fünf Anionenlückegruppen

Die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der fünf Anionenlückegruppen ist in der folgenden Abbildung veranschaulicht (Abbildung 19).

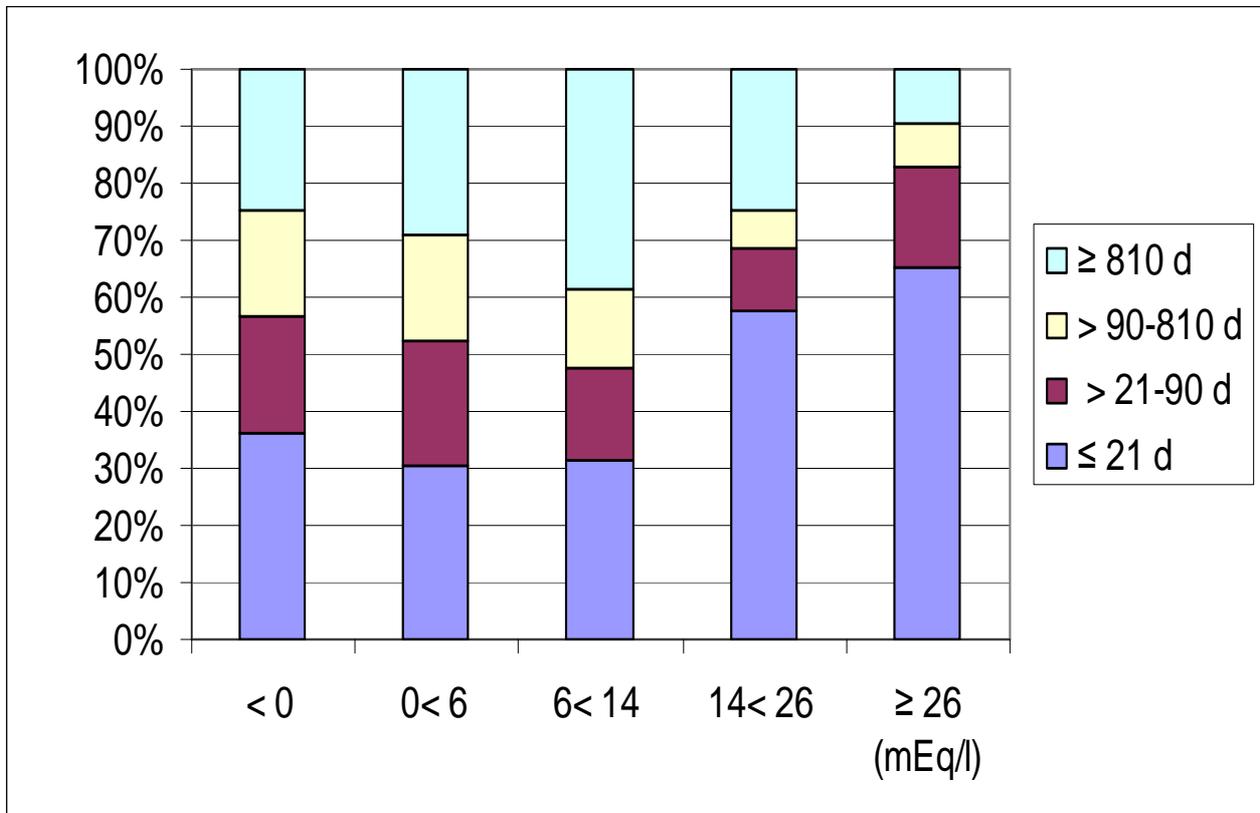


Abbildung 19: Anteile der unterschiedlichen Altersgruppen pro Anionenlückegruppe

In der Gruppe der negativen Anionenlücke (< 0 mEq/l) sind die Neonaten (≤ 21d) am stärksten vertreten. Die anderen drei Altersgruppen sind relativ gleichmäßig zu je einem Drittel vorhanden.

In der Gruppe der niedrigen Anionenlücke (0 < 6 mEq/l) und in der Gruppe der erniedrigten Anionenlücke (6 < 14 mEq/l) bietet sich im Hinblick auf die Anzahl der Neonaten ein ähnliches Bild. Unterschiede gibt es in der Gruppe der Kälber (> 21-90 d) und in der Gruppe der Junggrinder (> 90-810 d), die in der niedrigen Anionenlücke (0 < 6 mEq/l) häufiger als in der erniedrigten Anionenlücke (6 < 14 mEq/l) vorkommen. Umgekehrt ist die Anzahl der Tiere, die älter als 810 Tage sind, in der Gruppe der erniedrigten Anionenlücke (6 < 14 mEq/l) deutlich höher als in der niedrigen Anionenlücke (0 < 6 mEq/l).

5.6.3 Darstellung der unterschiedlichen Anionenlückegruppen in den Jahren 1997 bis 2007

Das Vorkommen der unterschiedlichen Anionenlücken in den Jahren 1997 bis 2007 ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 20).

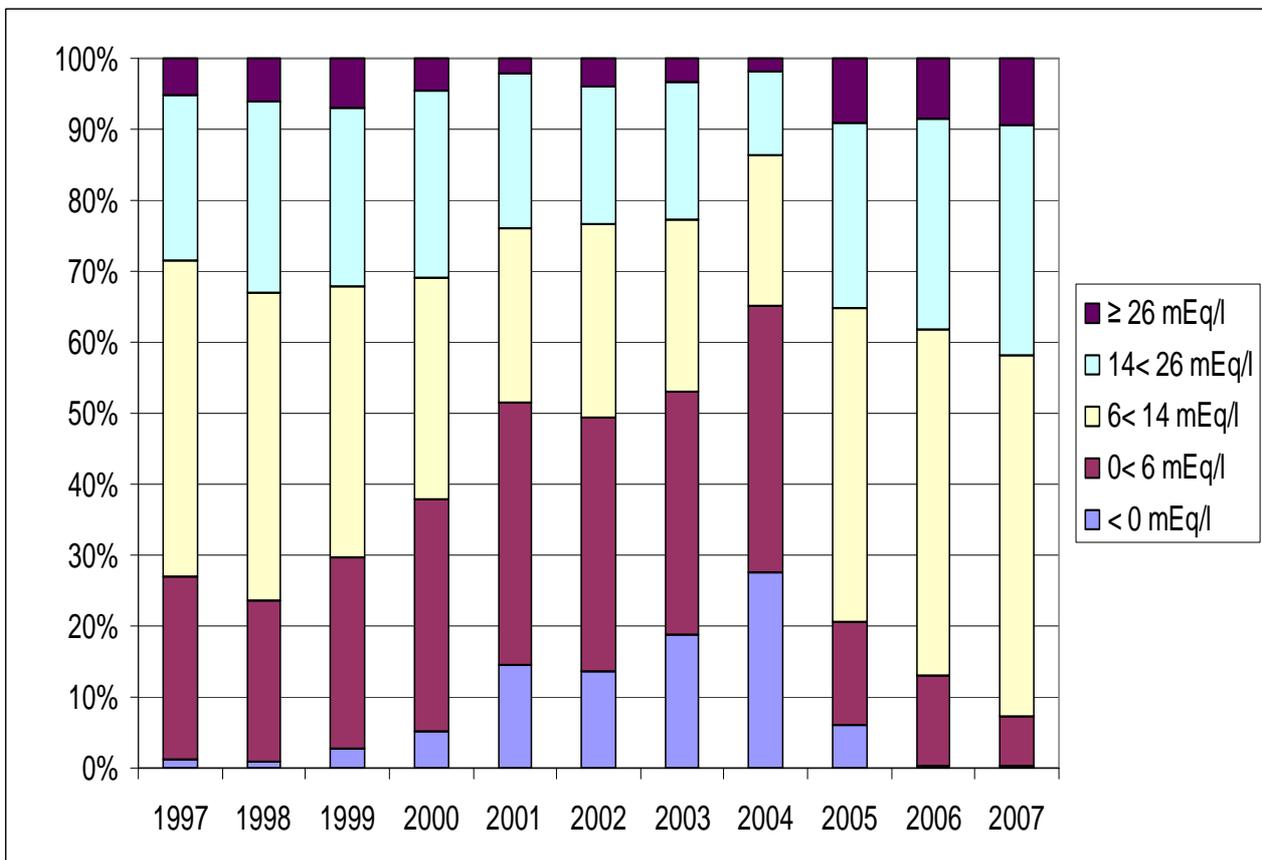


Abbildung 20: Anteile der Patienten mit unterschiedlichen Anionenlücken eingeteilt in fünf Gruppen pro Jahr (1997 bis 2007)

Die negative Anionenlücke (< 0 mEq/l) tritt hauptsächlich in den Jahren 1999 bis 2004 auf. Die Häufigkeit der niedrigen Anionenlücke (0 < 6 mEq/l) nimmt in den Jahren 2005-2007 deutlich ab und ist im Jahr 2007 am geringsten.

5.7 Patienten mit Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat im jeweiligen Referenzbereich

Die Tiere, bei denen Natrium, Kalium, Chlorid und Hydrogencarbonat in den jeweiligen Referenzbereichen waren, wurden aus dem Computersystem der Klinik herausgefiltert. Die Werte der Anionenlücken dieser Untergruppe wurden in einem Histogramm dargestellt (Abbildung 21).

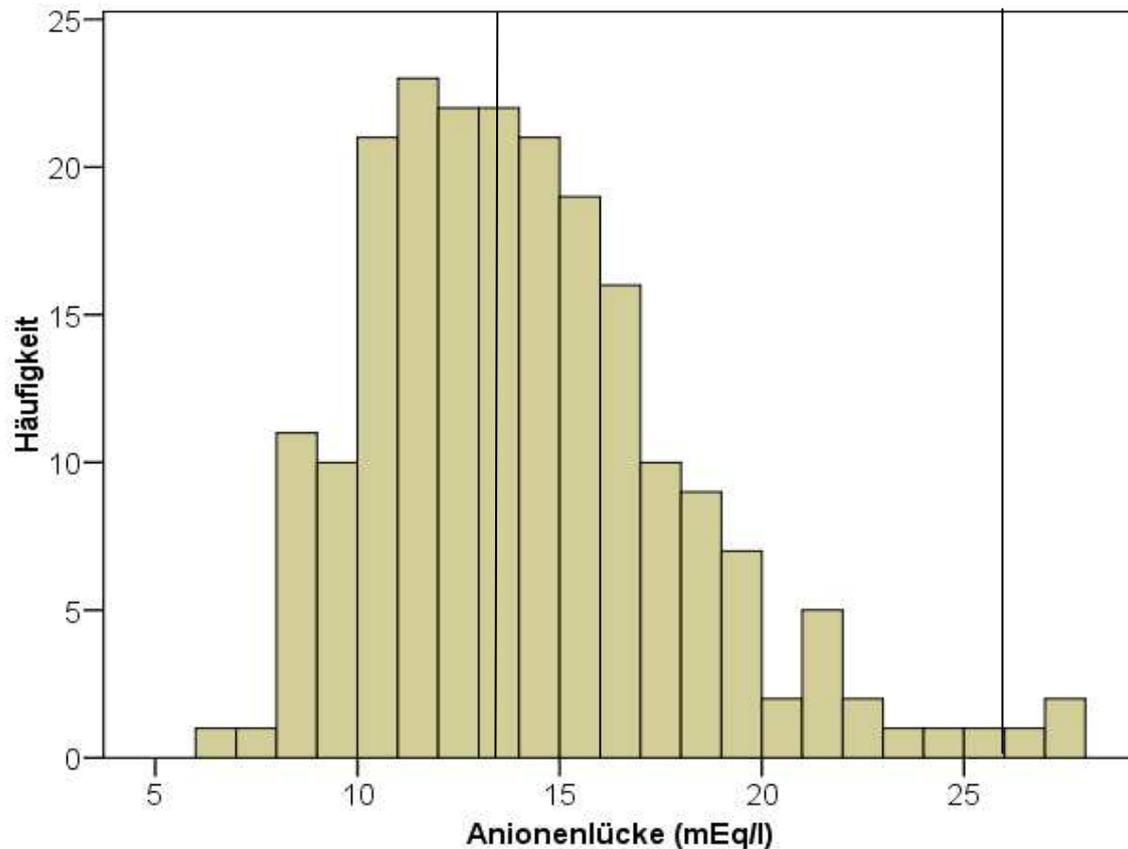


Abbildung 21: Anionenlücke mit allen vier Elektrolyten im Referenzbereich

Der Referenzbereich der in der Klinik verwendeten Anionenlücke (14-26 mEq/l) ist mit zwei senkrechten Linien gekennzeichnet. Die Anionenlücke der Patienten (n = 204), bei denen alle vier Elektrolyte in den jeweiligen Referenzbereichen liegt bei 90 % der Tiere im Bereich von 9,44-22,32 mEq/l.

5.8 Vergleich der Korrelationen der errechneten und Albumin-korrigierten Anionenlücke mit verschiedenen Parametern

Die Parameter Kalium, Phosphor, D-Laktat, Harnstoff und Kreatinin korrelierten schwach ($r > 0,4$) mit der errechneten Anionenlücke. Hydrogencarbonat, pH und Basenexzess zeigten mit der errechneten Anionenlücke mäßige Korrelationen ($r > 0,6$).

Bei der Albumin-korrigierten Anionenlücke zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Die Korrelationen zwischen der Albumin-korrigierten Anionenlücke und den erwähnten Parameter blieben trotz Korrektur der Anionenlücke nahezu unverändert (Anhang 5).

5.8.1 Korrelationen zwischen der Albumin-korrigierten Anionenlücke und verschiedenen Parametern in den Jahren 1997-2007

In der folgenden Tabelle sind die Korrelationskoeffizienten verschiedener Parameter und der Albumin-korrigierten Anionenlücke in den Jahren 1997 bis 2007 dargestellt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelationen zwischen der Albumin-korrigierten Anionenlücke und verschiedenen Laborparametern in den Jahren 1997 bis 2007

r	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Na	-0,06	-0,01	0,17	0,10	0,10	0,08	0,15	0,07	0,30	0,11	0,18
K	0,35	0,44	0,45	0,47	0,50	0,48	0,47	0,45	0,40	0,40	0,42
HCO₃	-0,68	-0,71	-0,75	-0,78	-0,76	-0,74	-0,71	-0,69	-0,60	-0,69	-0,65
Cl	-0,23	-0,09	0,04	0,05	0,07	-0,01	-0,01	-0,09	-0,10	-0,05	-0,02
Ca⁺⁺	-0,09	0,04	0,16	0,32	0,23	0,21	0,19	0,19	0,26	0,25	0,32
Mg⁺⁺	0,02	0,05	0,23	0,25	0,53	0,10	0,07	0,21	0,02	0,43	0,42
pH	-0,69	-0,74	-0,77	-0,77	-0,77	-0,74	-0,72	-0,68	-0,60	-0,60	-0,57
BE	-0,71	-0,75	-0,79	-0,80	-0,79	-0,77	-0,74	-0,72	-0,64	-0,74	-0,73
pCO₂	-0,33	-0,30	-0,37	-0,36	-0,32	-0,28	-0,26	-0,30	-0,20	-0,19	-0,16
D-Lak	/	/	/	0,77	0,70	0,61	0,61	0,61	0,55	0,63	0,63
P	0,60	0,66	0,63	0,63	0,66	0,65	0,67	0,58	0,51	0,64	0,61
Hst	0,59	0,55	0,49	0,51	0,55	0,54	0,51	0,50	0,55	0,53	0,49
Krea	0,52	0,41	0,43	0,42	0,44	0,45	0,44	0,44	0,39	0,50	0,47

/ = Werte konnten nicht ermittelt werden

6 Diskussion

Eine Reihe von Faktoren kann dazu führen, dass der errechnete Parameter Anionenlücke sehr niedrige oder sogar negative Werte annimmt.

6.1 Blutentnahme, Aufbewahrung und Aufbereitung der Blutprobe

Blutentnahme und Probenhandling können während des Messvorgangs zu Veränderungen der Blutparameter und somit zu Veränderungen der Anionenlücke führen. Die Blutentnahme sollte stets unter anaeroben Bedingungen erfolgen, um den Verlust von CO₂ zu minimieren und Änderungen des Blut-pH vorzubeugen. Die Messungen sollten so früh wie möglich erfolgen. Tritt eine zeitliche Verzögerung ein, ist die Lagerung der Probe in Eiswasser empfohlen, um eine Milchsäurebildung zu vermeiden (MAAS, 1993). Bestimmte Blutprobenröhrchen sind mit Kalium-Heparinat als Antikoagulans benetzt, die zu einer Pseudohyperkaliämie führen können. Dies sollte bei physiologisch nicht erklärbaren Hyperkaliämien beachtet werden.

Bei einer zeitlichen Verzögerung der Trennung von Blutserum oder Blutplasma kann es bei einer starker Leukozytose oder Thrombozytose aufgrund des Austritts von Kalium aus dem Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum zu einer Pseudohyperkaliämie kommen. Des Weiteren ist bei längeren Transportwegen eine Verdunstung des Inhalts der Proben möglich, welche mit einer Erhöhung von Kalium-, Chlorid -, und Natriumionen einhergehen kann (MEYER und HARVEY, 1992). Außerdem sollte im Rahmen der ISE-Technik die konstante Wasserkonzentration bei Störungen des Wasserhaushaltes, Hypo-, oder Hyperproteinämien (FAYE und PAYNE, 1986), sowie Hybernatriämien nicht vorausgesetzt werden (SPICHINGER et al., 1991).

6.2 Messfehler

6.2.1 Fehler in der Übertragung

Von 3854 Tieren (22,8 %) mit niedriger Anionenlücke waren bei 42 Patienten (1,1 %) im Kliniksystem offensichtlich falsche Werte für die Anionenlücke eingetragen. Die Abweichungen waren allerdings bei den meisten Patienten relativ gering (Anhang 1). Von 942 Tieren (5,6 %), die eine negative Anionenlücke aufwiesen, konnten lediglich 21 Tiere (2,2 %) mit falschen Werten der Anionenlücke herausgefiltert werden (Anhang 1), so dass Fehler bei der Übertragung lediglich bei Einzeltieren als Ursache für physiologisch nicht erklärbare Werte in Betracht gezogen werden können.

6.2.2 Zufällige Messfehler

Bei der Überprüfung der Messgenauigkeit zeigten die Messwiederholungen von 23 Blutgasröhrchen keine nennenswerte Messabweichung des Blutgasgerätes. Der Variationskoeffizient lag für alle vier Elektrolyte zwischen 0,6 - 1,5 %, sowie für die Anionenlücke bei 0,05 %. Somit können Ungenauigkeiten während des Messvorgangs als mögliche Ursache für die Mehrzahl der physiologisch nicht erklärbaren Anionenlücken folglich ausgeschlossen werden.

6.2.3 Systematische Fehler

Betrachtet man den Verlauf der Mediane der Natriumkonzentrationen in den Jahren 1997 bis 2004, so lagen diese im genannten Zeitraum unterhalb von 135 mmol/l. Ab 2005 stiegen die Mediane kontinuierlich an und waren in den drei Folgejahren innerhalb des Bereiches von 135-150 mmol/l zu finden. Die Mediane der Konzentrationen der Elektrolyte Kalium, Hydrogencarbonat und Chlorid waren während des Zeitraums von 1997 bis 2007 relativ konstant und innerhalb ihrer jeweiligen festgelegten Referenzbereiche (siehe Anhang 2).

Vergleicht man die Mediane der Natriumkonzentration mit dem Verlauf der Mediane der Anionenlücke, so stellt man bis auf die Jahre 1997/1998 und 2001/2002 fest, dass die Anionenlücke im genannten Zeitraum kontinuierlich abnahm und ebenso wie Natrium im Jahre 2004 ihre geringste Höhe besaß (Anhang 4). Im Jahr 2005 stieg die Anionenlücke deutlich an und nahm während der beiden Folgejahre nochmals leicht zu.

Der Verlauf der Mediane von Natrium und der Mediane der Anionenlücke ist in der folgenden Abbildung nochmals bildlich dargestellt (Abbildung 22).

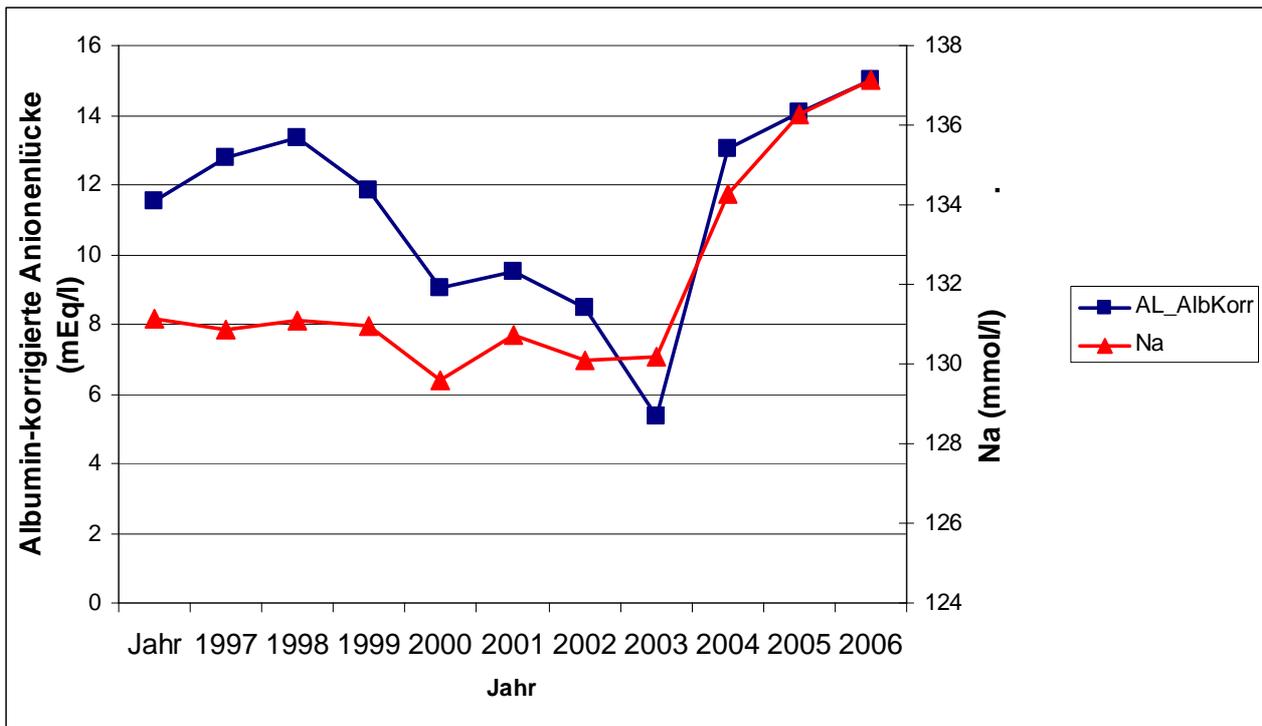


Abbildung 22: Verlauf der Natriumkonzentration und der Anionenlücke im Zeitraum von 1997 bis 2007

Im Zeitraum von 1997 bis 2007 zeigten die beiden Parameter Natrium und Anionenlücke einen ähnlichen Verlauf. Der gleichzeitige Anstieg von Natrium und der Anionenlücke kann zeitlich mit dem Austausch des Blutgasgerätes Anfang 2005 zugeordnet werden. Es ist anzunehmen, dass Messungenauigkeiten des Gerätes zu niedrigen Natriumkonzentrationen führten, welche mit Benutzung des neuen Blutgasgerätes Anfang 2005 verschwanden und sich in einer gleichzeitigen Erhöhung der Anionenlücke in den Folgejahren 2005 bis 2007 zeigten. Ein erhöhtes Vorkommen von negativen und niedrigen Anionenlücken im Zeitraum von 1997 bis 2004 ist ebenfalls ein Hinweis auf Messungenauigkeiten des Blutgasgerätes.

Betrachtet man die fünf Anionenlückegruppen und ihr Vorkommen pro Jahr, so stellt man einen Anstieg der Anteile der negativen Anionenlücken in den Jahren 1999 bis 2004 fest (Häufigkeit negative Anionenlücke 2004 27,4 %). Ein deutlicher Abfall der Häufigkeit von negativen Anionenlücken ist 2005 zu erkennen (Häufigkeit negative Anionenlücke 2005 6,2 %). 2006 und 2007 sind kaum noch negative Anionenlücken vorhanden (Häufigkeit negative Anionenlücke 2006 0,3 %; Häufigkeit 2007 0,4 %). Diese Beobachtung entspricht dem Verlauf der Natriumkonzentration und dem Verlauf der Anionenlücke der untersuchten Tiere, so dass eine Beziehung zwischen Natrium und negativer Anionenlücke angenommen wird, obwohl die Natriumkonzentration in der Gruppe der negativen Anionenlücke bei fast allen Tieren (95,4 %) mit einem Mittelwert von $138,2 \pm 3,6$ mmol/l im Referenzbereich lag.

Das Vorkommen der niedrigen Anionenlücke (Bereich 0-6 mEq/l) im Zeitraum von 1997 bis 2004 zeigt einen ähnlichen Verlauf. Das Auftreten der niedrigen Anionenlücke liegt in den Jahren 1997 bis 2004 zwischen 22,9 % (1998) und 37,7 % (2004). Ab 2005 ist ein deutlicher Abfall des Vorkommens der niedrigen Anionenlücke von 14,3 % im Jahr 2005, über 12,6 % im Jahr 2006 auf 6,9 % im Jahr 2007 zu beobachten.

6.3 Pathophysiologische Prozesse

6.3.1 Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen

Die Natriumkonzentrationen liegen bei 69,2 % der untersuchten Tiere unterhalb von 135 mmol/l. Bei lediglich 4,4 % der Tiere mit negativer Anionenlücke besitzt die Natriumkonzentration einen Wert kleiner 135 mmol/l. Der Korrelationskoeffizient der beiden Parameter liegt bei 0,03.

Eine Hyponatriämie ist in Verbindung mit Nierenerkrankungen beim Rind oder Salmonellose beim Kalb beschrieben. Des Weiteren ist sie in Zusammenhang mit einer mangelnden Salzaufnahme bei Kühen oder Kälbern mit Durchfall genannt. Ödembildung, Aszites oder Hydrothorax können letztlich ebenfalls eine Erniedrigung der Natriumkonzentration induzieren (GEORGE, 1994).

Die genannten Erkrankungen, welche mit einer deutlichen Erniedrigung der Natriumkonzentration einhergehen, können jedoch nicht die Ursache für eine negative Anionenlücke (< 0 mEq/l) sein, da die Anzahl der Tieren mit deutlich niedriger Natriumkonzentration nur 4,4 % beträgt.

In der Gruppe der niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) liegt die gemessene Natriumkonzentration bei 85,9 % der Patienten unterhalb 135 mmol/l und der Korrelationskoeffizient von Natrium und der niedrigen Anionenlücke beträgt nur 0,11, so dass eine Hyponatriämie als alleinige Ursache einer niedrigen Anionenlücke auch hier nicht in Betracht kommt.

Die Kaliumkonzentration liegt bei 49,5 % der Patienten unterhalb von 4 mmol/l. Ein ähnliches Ergebnis ist in der Gruppe der negativen Anionenlücke mit 56,2 % der Tiere und in der Gruppe der niedrigen Anionenlücke mit 57,4 % zu erkennen. Hämolyse, welche aufgrund einer nicht adäquaten Probengewinnung-und/oder aufbewahrung entsteht, kann einen Anstieg der Kaliumkonzentration induzieren. Dieser Gesichtspunkt ist allerdings vernachlässigbar, da zum einen Kalium bei der Berechnung der Anionenlücke kaum Einfluss hat und zum anderen (nicht gemessene) Anionen während der Hämolyse ebenfalls aus den Zellen austreten und somit eine Angleichung der Verluste von Kationen durch gleichzeitige Verluste von Anionen stattfindet. Hyperkaliämie kann des Weiteren durch eine Steigerung der exogenen Kaliumaufnahme, bei Niereninsuffizienz aufgrund einer verminderten Ausscheidung oder bei Erhöhung der Zellpermeabilität im Rahmen eines Schockgeschehens auftreten (MEYER und HARVEY, 1998). Bei einer Azidose, welche häufig bei

Kälbern mit Diarrhoe vorkommt, versucht der Körper, den Säure-Base-Haushalt konstant zu halten und tauscht intrazelluläres Kalium durch extrazellulär vorhandene Protonen aus. Es kommt zum einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Extrazellulärraum. Physiologischerweise nimmt die Exkretion von Kalium in den Nierentubuli zu. Liegt jedoch gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion vor, resultiert eine Hyperkaliämie (MEYER und HARVEY, 1998).

Betrachtet man die Höhe der Kaliumkonzentration bei den Neonaten (≤ 21 Tage), so deckt sich die Aussage mit den genannten Vermutungen. Innerhalb der vier Altersgruppen ist die Kaliumkonzentration in dieser Altersgruppe am höchsten. Neugeborenenenddurchfall zählt zu einer der häufigsten Erkrankungen in den ersten zwei Lebenswochen eines Kalbes. Allerdings ist die Anionenlücke in dieser Altersgruppe deutlich höher, was unter anderem auf einer Zunahme von D-Laktat beruht.

Im Folgenden werden die Elektrolyte Hydrogencarbonat und Chlorid zusammen betrachtet, da Chlorid, welches als Anion mit der höchsten Konzentration im Extrazellulärraum vorkommt, bei physiologischem pH nicht selbst als Puffer agiert, sondern seine Konzentration in Abhängigkeit zu Bikarbonat ändert, um so die Elektroneutralität zu gewährleisten (MEYER und HARVEY, 1998).

Hydrogencarbonat ist bei 43,3 % aller untersuchten Tiere oberhalb von 28 mmol/l zu finden. Es liegt in der Gruppe der negativen Anionenlücke (< 0 mEq/l) bei 86,8 % und in der Gruppe der niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) bei 72,3 % der Patienten oberhalb des genannten Wertes.

Chlorid befindet sich bei allen untersuchten Tieren mit 69,6 % innerhalb des Referenzbereiches von 90-105 mmol/l. Ein ähnliches Ergebnis sieht man in der Gruppe der negativen (< 0 mEq/l) und niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l). Die Chloridkonzentration liegt in der erstgenannten Gruppe bei 71,7 % der Tiere und in der zweiten Gruppe bei 76,9 % der Patienten innerhalb der genannten Grenzen. Der Korrelationskoeffizient von Chlorid und Bikarbonat beträgt -0,4.

Ein Einfluss von Chlorid auf eine deutliche Erniedrigung der Anionenlücke scheint in Bezug auf die gemessene Chloridkonzentration innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen relativ gering, da es bei mehr als 70 % der Patienten mit niedriger ($0 < 6$ mEq/l) oder negativer (< 0 mEq/l) Anionenlücke im Referenzbereich befindet. Hydrogencarbonat besitzt rein rechnerisch deutlich weniger Einfluss auf die Anionenlücke als Chlorid, ist jedoch sowohl in der Gruppe der negativen Anionenlücke als auch in der Gruppe der niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) bei mehr als 70 % der Patienten oberhalb von 28 mmol/l zu finden. Ein Einfluss von Hydrogencarbonat besteht, ist jedoch als mäßig einzuschätzen.

Bromide, welche während des Messvorgangs zu einer Pseudohyperchlorämie führen können, sind in der chemischen Verbindung Butylscopolaminbromid enthalten, welche für das Rind zugelassen

ist (VETIDATA, Stand: März 2008). Butylscopolaminbromid kann theoretisch zu einer Pseudohyperchlorämie führen. Es ist jedoch anzunehmen, dass es sich bei den untersuchten Tieren mit niedriger oder negativer Anionenlücke, welche mit dem genannten Wirkstoff behandelt wurden, um Einzelfälle handelt.

Eine deutliche Erniedrigung der Anionenlücke kann aufgrund des Absinkens der Konzentration ungemessener Anionen oder durch einen Anstieg der Konzentration ungemessener Kationen entstehen:

6.3.1.1 Erhöhung der Konzentration physiologischerweise vorhandener

Kationen

Betrachtet man die Formel $AL = UA - UC$, können routinemäßig in der Formel nicht verwendete Kationen wie Calcium-, oder Magnesiumionen theoretisch zu einer Reduzierung der Anionenlücke führen. Bei Überprüfung der Calciumwerte der untersuchten Tiere konnten jedoch keine deutlichen Erhöhungen der Calciumkonzentrationen dargestellt werden (Anhang 6). Der Einfluss der Calciumionen auf eine Erniedrigung der Anionenlücke ist daher als sehr gering einzuschätzen.

Eine starke Hypermagnesämie wird in der Literatur im Zusammenhang mit Lethargie und einer nicht beeinflussbaren Hypotension beschrieben (MORDES et al., 1975). Bei Überprüfung der Magnesiumkonzentrationen der hier untersuchten Tiere mit niedriger oder negativer Anionenlücke, konnten keine deutlichen Abweichungen vom Referenzbereich festgestellt werden (Anhang 6), so dass ein möglicher Einfluss auf eine starke Erniedrigung der Anionenlücke als unwahrscheinlich anzusehen ist.

6.3.1.2 Anwesenheit physiologischerweise nicht vorhandener Kationen

Medikamente mit Lithium-, oder Polymyxin B Anteil, sowie Carboxypenicilline (Carbenicilline) können aufgrund ihrer kationischen Eigenschaften zu einem Abfall der Anionenlücke bis hin zu einer negativen Anionenlücke führen.

Die Anwendung von Carboxypenicillinen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist verboten (VETIDATA, Stand: März 2008). Medikamente mit Lithiumanteil sind für Rinder nicht zugelassen (VETIDATA, Stand: März 2008). Der arzneilich wirksame Bestandteil Polymyxin B, welcher bis 30. Juni 2003 in Form einer Eutersuspension für Rinder in Deutschland im Handel war (VETIDATA, Stand 2008), könnte theoretisch in Einzelfällen zu einer Erniedrigung der Anionenlücke geführt haben. Der Einfluss ist allerdings als gering einzuschätzen.

6.3.1.3 Erniedrigung der Konzentration physiologischerweise vorhandener Anionen

Von 17200 Tieren wiesen 9895 eine Albuminkonzentration unterhalb von 30 g/l auf. Nach Albuminkorrektur der Anionenlücke sank der Anteil der Probanden mit negativer Anionenlücke (< 0 mEq/l) von 8,5 % auf 5,6 %, derjenige mit niedriger Anionenlücke (Bereich $0 < 6$ mEq/l) von 26,1 % auf 22,8 %.

Betrachtet man den Verlauf der Albumin-korrigierten Anionenlücke im Zeitraum von 1997 bis 2007, so ist ein ähnlicher Verlauf bei der nicht korrigierten Anionenlücke zu sehen. Die Mediane der betrachteten Anionenlücken sind im Jahr 2004 am niedrigsten und zeigen im Folgejahr einen deutlichen Anstieg.

Vergleicht man die fünf Anionenlückegruppen, sind keine wesentlichen Unterschiede der Albuminkonzentration innerhalb der fünf Anionenlücke-Gruppen zu erkennen. Die Mediane unterscheiden sich unwesentlich (Median Gruppe 1: 27,5 g/l; Gruppe 2: 27,5g/l, Gruppe 3: 29,3 g/l, Gruppe 4: 29,2 g/l, Gruppe 5: 29,9 g/l). Betrachtet man jedoch die vier unterschiedlichen Altersgruppen, so ist die Albuminkonzentration in der Gruppe der Neonaten (≤ 21 d) am höchsten. Dies hängt vermutlich mit durchfallbedingter Dehydratation zusammen.

Eine Korrektur der Anionenlücke ist zu empfehlen, da Albumin maßgeblich am Säure-Base-Gleichgewicht beteiligt ist und sich die Anionenlücke bei einer Hyper- oder Hypoalbuminämie merklich verändert. Allerdings bestehen nach Korrektur weiterhin Anionenlücken mit negativen Werten, die auch durch eine Albuminkorrektur nicht positiv werden, so dass nach Korrektur weiterhin Anionenlücken existieren, die sich in dieser Arbeit nicht erklären lassen.

6.3.2 Fehler im Konzept der Anionenlücke

Es fällt auf, dass die Anionenlücke aller Patienten mit $11,34 \pm 8,40$ mEq/l niedriger ist als die in der Klinik verwendete Anionenlücke mit einem Bereich von 14-26 mEq/l. Sucht man nach Tieren, bei denen die Werte von allen vier Elektrolyten im jeweiligen Referenzbereich liegen, so findet man innerhalb der 17200 Patienten lediglich 204 Tiere. Die Anionenlücke dieser Gruppe liegt im Bereich von 9,44-22,32 mEq/l der um ungefähr 4 mEq/l niedriger ist als der in der Klinik verwendete Referenzbereich.

6.3.3 Schlussfolgerung

Ein Teil der negativen und niedrigen Anionenlücken kann durch systematische Messfehler des Blutgasgerätes, welches von 1997 bis März 2005 verwendet wurde, erklärt werden. Jedoch können die genannten Messfehler nicht ausschließlich als Ursache aller physiologisch nicht erklärbaren Anionenlücken genommen werden. Der Klärung des Phänomens sind weitere Untersuchungen gewidmet.

7 Zusammenfassung

Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke bei Rindern der Klinik für Wiederkäuer (München)

Stefanie Heil

Die Anionenlücke dient der Abschätzung der Konzentration bestimmter negativ geladener Ionen und spiegelt die Konzentration routinemäßig nicht erfasster Anionen des Plasmas wieder.

$$AL = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) \text{ (mEq/l)}$$

Zwei Drittel der Serumanionenlücke kommen aufgrund der negativen Nettoladung der Serumproteine zustande. Der restliche Teil der Anionenlücke wird von Phosphat und starken Anionen wie Laktat, Sulfat, Betahydroxybutyrat, Acetoacetat und Anionen, die durch Urämie entstehen, repräsentiert. Eine Erniedrigung der Anionenlücke kommt in Zusammenhang mit Hypoalbuminämie, Paraproteinämie, Erhöhung von Kationen, Polypeptid-Antibiotika, Beta-Laktam-Antibiotika, Halogen-Intoxikation und Medikamente mit Lithiumanteil vor.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Auswertung der Daten von 17200 Rindern der Medizinischen Tierklinik der LMU München. Sie soll Aufschluss über mögliche Zusammenhänge der niedrigen und negativen Anionenlücke mit den routinemäßig erfassten Labordaten geben und eine mögliche Erklärung für die Entstehung von einer physiologisch nicht plausibel niedrigen oder negativen Anionenlücke finden. Der Referenzbereich der Anionenlücke wurde von der Klinik übernommen und betrug 14-26 mEq/l. Die Ermittlungen der Ergebnisse erfolgten mit der Albumin-korrigierten Anionenlücke, die nach folgender Formel berechnet wurde:

Korrigierte Anionenlücke (mEq/l) =

Errechnete AL (mEq/l) + 0,25 x [normale Albuminkonzentration (g/l) - gemessene Albuminkonzentration (g/l)].

Die Verteilung der nicht korrigierten Anionenlücke aller Patienten hatte einen Mittelwert von 11,34 mEq/l (Stabw 8,40 mEq/l). Vergleicht man die Verteilung der nicht korrigierten und die Verteilung der Albumin-korrigierten Anionenlücke, so fällt auf, dass bei 52,1 % der Tiere die Anionenlücke nach Albuminkorrektur um mehr als 1 mEq/l anstieg. Bei Betrachtung der Verteilung der Mediane der Anionenlücke und der Mediane der Natriumkonzentrationen im Zeitraum von 1997 bis 2007 zeigte sich ein ähnlicher Verlauf der beiden Parameter. Nach Austausch des Blutgasgerätes im Jahr 2005 nahm das Vorkommen von niedrigen ($0 < 6$ mEq/l) und negativen

(< 0 mEq/l) Anionenlücken deutlich ab und lag unterhalb von 0,5 %, so dass anzunehmen ist, dass die gemessene Natriumkonzentration Einfluss auf die Anionenlücke besitzt.

Bei Untersuchungen der niedrigen ($0 < 6$ mEq/l) und negativen Anionenlücke (< 0 mEq/l) fiel auf, dass die gemessene Natriumkonzentration bei den meisten Tieren (95,4 %) mit negativer (< 0 mEq/l) Anionenlücke innerhalb von 135-150 mmol/l lag, während die gemessene Natriumkonzentration bei Patienten mit niedriger ($0 < 6$ mEq/l) Anionenlücke bei mehr als der Hälfte der Tiere (57,4 %) Unterhalb von 135 mmol/l zu finden war, so dass eine Verringerung der Natriumkonzentration durchaus in der zweitgenannten Gruppe zu einer Erniedrigung der Anionenlücke führen könnte.

Bei der Überprüfung der Tiere, bei denen alle vier Elektrolyte in den jeweiligen Referenzbereichen zu finden waren, gab es lediglich Patienten. Die Anionenlücke lag bei 90 % der Tiere im Bereich von 9,44-22,32 mEq/l.

Ein Teil der negativen und niedrigen Anionenlücke kann durch systematische Messfehler erklärt werden. Jedoch können die genannten Messfehler nicht ausschließlich als Ursache für physiologisch nicht erklärbare Anionenlücken genommen werden. Der Klärung des Phänomens sind weitere Untersuchungen gewidmet.

8 Summary

Investigations of the low anion gap in cattle of the Clinic for Ruminants (Munich)

Stefanie Heil

The anion gap is a useful means to estimate the concentration of certain negatively charged ions. It represents the concentration of not routinely measured anions in plasma.

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) \text{ (mEq/l)}$$

Two thirds of the serum anion gaps are normally due to the negatively charged serum proteins. The remainder of the anion gap can be caused by strong anions like phosphate, lactate, sulphate and betahydroxybutyrate, as well as anions resulting from uremia.

A low anion gap can be found in association with hypoalbuminemia, paraproteinemia, increase of unmeasured cations, polypeptide-antibiotics, beta-lactam-antibiotics, intoxications with halogenes and drugs containing lithium.

The present study was retrospective and based on data from 17200 animals, of which routine blood samples were taken at admission to the Clinics for Ruminants, LMU Munich. The aim of the study was to examine the interactions between the low or even negative anion gap and other parameters measured during routine laboratory examinations and to find an explanation for physiologically not explainable low or negative anion gaps. At the Clinic for Ruminants the reference range of the anion gap was set at 14-26 mEq/l. All calculations were conducted using the albumin-corrected anion gap, which was calculated as follows:

$$\text{Corrected AG (mEq/l)} = \text{Calculated AG (mEq/l)} + 0.25 \times [\text{normal albumin concentration (g/l)} - \text{measured albumin concentration (g/l)}]$$

The values of the uncorrected anion gap of all patients were of 11.34 mEq/l (SD 8.40 mEq/l). Comparing the distribution of the albumin-corrected and not albumin-corrected anion gap values it was seen that in 52.1 % of the animals the anion gap rose more than 1 mEq/l. Considering the association of the medians of the anion gap and the medians of the concentration of sodium during a period of 1997 to 2007, there was a similar course of the two mentioned parameters. After exchanging the blood gas analyzer in 2005 the incidence of negative and low anion gaps decreased considerably and was found below 0.5 %, so that the measured concentration of sodium can presumably be a reason for part of the negative and low values of the anion gap.

The examination of the negative (range < 0 mEq/l) anion gap showed that the measured concentration of sodium was in most of these animals (95.4 %) within the reference range of 135-150 mmol/l. Animals with a low anion gap (range $0 < 6$ mEq/l) showed in more than half the cases (57.4 %) a sodium concentration below 135 mmol/l, so that a reduction of this parameter could be a reason for the low anion gap.

In only 204 animals all values for sodium, potassium, bicarbonate and chloride were within their respective reference ranges. The 90 % range of the anion gap of these animals was 9,44-22,32 mEq/l, which was lower than the reference range used at the clinic.

Part of the negative and low anion gap values can be explained by systematic measuring errors. But these errors cannot account for all those anion gaps which can physiologically not be explained. To find out more about the negative and low anion gap values further examinations will be conducted.

9 Literaturverzeichnis

Androgué HJ, Brensilver J, Madias NE. Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances. *Am J Physiol* 235 (4): F 291-297, 1978.

Bank N, Schwartz WB. The influence of anion penetrating ability on urinary acidification and the excretion of titratable acid. *J Clin Invest* 39: 1516-1525, 1960.

Blume RS, Mac Lowry JD, Wolff SM. Limitations of chloride determination in the diagnosis of bromism. *N Engl J Med* 279 (11): 593-595, 1968.

Cabizuca SV, Desser KB. Carbenicillin-associated hypokalemic alkalosis. *JAMA* 236 (8): 956-7, 1976.

Carlson GP. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Balance. In : Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, eds. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5nd ed. London: Academic Press: 495-504, 1997.

Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol.*: 12 (5) 336-43, 1992.

Constable PD, Streeter RN, Koenig GJ, Perkins NR, Gohar HM, Morin DE. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in cattle. *J Vet Intern Med* 11 (2): 71-9, 1997.

Constable PD. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid-base balance in cattle. *Am J Vet Res* 63 (4): 482-90, 2002.

De Troyer A, Stolarczyk A, De Beyl DZ, Stryckmans P. Value of anion-gap determination in multiple myeloma. *N Engl J M*: 296 (15): 858-860, 1977.

Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 56 (1): 38-54, 1977.

Faye S, Payne RB. Rapid measurements of serum water to assess pseudohyponatremia. *Clin. Chem.* 32: 983-986, 1986.

Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (6): 2246-51, 2000.

Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117 (6): 453-67, 1991.

Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 120 (5): 713-9, 1992.

Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26 (11): 1807-10, 1998.

Fubini SL, Smith DF, Grohn YT, Levine SA, Deuel DM. Replacement of chloride deficit by use of 1.8 % NaCl to correct experimentally induced hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. *Am J Vet Res* 52 (11): 1898-902, 1991.

Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 27 (2): 472-83, 1985.

Gamble JL, Jr. Sodium and chloride and acid-base physiology. *Bull Johns Hopkins Hosp* 107: 247-54, 1960.

George JW. Water, Electrolytes, and acid base. In: Duncan JR, Prasse KW, Mahaftey EA. *Veterinary Laboratory Medicine, Clinical Pathology*. 3rd, Ames: Iowa State university press, 94-111, 1994.

Gossett KA, French DD. Effect of age on anion gap in clinically normal Quarter Horses. *Am J Vet Res* 44 (9): 1744-5, 1983.

Gumbrecht T, O'Connor DT, Rearden A, Wolf PL. Negative anion gap in a young adult with multiple myeloma. *Clin Chem.* 22 (11): 1920-1, 1976.

Harms, V. 1998, Biomathematik, Statistik und Dokumentation, 7. Auflage: Kiel, Harms Verlag, 1998.

Hoffbrand BI, Stewart JD. Carbenicillin and hypokalaemia. *Br Med J* 4 (5737): 746, 1970.

Hulter HN, Sebastian A, Toto RD, Bonner EL, Ilnicki LP. Renal and systemic acid-base effects of the chronic administration of hypercalcemia-producing agents: Calcitriol, PTH, and intravenous calcium. *Kidney Int* 21: 445-458, 1982.

Jurado RL, del Rio C, Nassar G, Navarette J, Pimentel JL, Jr. Low anion gap. *South Med J* 91 (7): 624-9, 1998.

Knight HD, Costner GC. Bromide intoxication of horses, goats, and cattle. *J Am Vet Med Assoc*: 171: 446-448, 1977.

Kolb E. Die Physiologie der Körperflüssigkeiten in Kolb: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere, Teil 1, 5.Auflage, Gustav Fischer Verlag, 1989.

Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 (1): 162-74, 2007.

Lagunoff D, Benditt EP. Mast cell degranulation and histamine release observed in a new in vitro system. *J Exp Med* 112: 571-580, 1960.

Liggett AD, Jain AV, Blue JL. Pseudohyperchloremia associated with bromide intoxication in a goat herd. *J Am Vet Med Assoc* 187 (1): 72-4, 1985.

Maas AH. IFCC reference methods and materials for measurement of pH, gases and electrolytes in blood. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 214: 83-94, 1993.

Meyer DJ, Harvey JW. *Veterinary Laboratory Medicine, Interpretation and Diagnosis*. 2nd ed. London: W.B. Saunders Company, 1998.

Mordes JP, Swartz R, Arky RA. Extreme hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension. *Ann Intern Med* 83 (5): 657-8, 1975.

Murray JA. Multiple myeloma. *Curr Pract Orthop Surg* 6: 145-70, 1975.

O'Connor D, Stone R. Hyperchloremia and Negative Anion Gap Associated With Polymyxin B Administration. *Arch Intern Med* (138), 1978.

Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. *N Engl J Med*. Oct 13; 297 (15): 814-7, 1977.

Orsini JA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of clinical acid-base disorders. *Comp. Cont. Educ.* 11: 593-604, 1989.

Oster JR, Perez GO, Materson BJ. Use of the Anion Gap in Clinical Medicine. *South Med J*: 81 (2): 229-37, 1988.

Oster J, Gutierrez R, Schlessinger F, Taylor A, Federman D, Vaamonde C. Effect of Hypercalcemia on the Anion gap. *Nephron* 55:164-169, 1990.

Paladini G, Sala PG. Anion gap in multiple myeloma. *Acta Haematol* 62 (3): 148-52, 1979.

Qujeq D, Mohiti J. Decreased anion gap in polyclonal hypergammaglobulinemia. *Clin Biochem* 35 (1): 73-5, 2002.

Rehm M, Conzen P, Peter K, Finsterer U. Das Stewart-Modell. *Anaesthesist* 53: 347-357, 2004.

Reite OB, Hausken O. Mast cell depletion: Effect on the absorption of intraperitoneally injected basic histamine releasing agents. *Eur J Pharmacol* 10: 101-105, 1970.

Shull RM. The value of anion gap and osmolal gap determination in veterinary medicine. *Vet Clin Pathol* 7 (3): 12-4, 1978.

Silverstein FJ, Oster JR, Materson BJ, Lopez RA, Gutierrez R, Ortiz-Interian CJ, Cason LS, Perez GO, Vaamonde CA. The effects of administration of lithium salts and magnesium sulfate on the serum anion gap. *Am J Kidney Dis* 13 (5): 377-81, 1989.

Spichinger UE, Rumpf G, Haase E, Simon W. Chemical sensors in medical use: ion-selective electrodes, limitations and potentials. *Schweiz Med Wochenschr.* Dec 14; 121 (50): 1875-9, 1991.

Stewart PA. How to understand acid-base: a quantitative acid-base primer for biology and medicine. Elsevier, North Holland, New York, 1981.

Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J Physiol Pharmacol* 61: 1444-1461, 1983.

Stöber M, Gründer HD. Untersuchungen des Blutes. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M. Die klinische Untersuchung des Rindes. 3. Auflage Paul Parey Verlag, 1990; 215-226.

Tattersall MH, Battersby G, Spiers AS. Antibiotics and hypokalemia. *Lancet* 1 (7751): 630-1, 1972

Vetidata. Präparateinformation, Herstellerangaben. Adresse: www.vetidata.de. Letzter Zugriff: 28. März 2008.

Vetidata. Kurzangaben Wirkstoffgruppe. Adresse: www.vetidata.de. Letzter Zugriff: 28. März 2008.

Wacks I, Oster JR, Perez GO, Kett DH. Spurious hyperchloremia and hyperbicarbonatemia in a patient receiving pyridostigmine bromide therapy for myasthenia gravis. *Am J Kidney Dis* 16 (1): 76-9, 1990.

Walser M, Rahill WJ. Renal tubular reabsorption of bromide compared with chloride. *Clin Sci* 30 (2): 191-205, 1966.

10 Anhang

10.1 Anhang 1

Tabelle 19: Fehler der Werte der negativen Anionenlücke (< 0 mEq/l) im klinikeigenen Computersystem

Errechneter Wert der Anionenlücke (mEq/l)	Tatsächlicher Wert der Anionenlücke (mEq/l)
-6,0	-0,57
-4,9	-5,30
-4,3	-4,76
-3,8	-3,53
-3,3	-30,25
-3,0	9,82
-2,6	-2,87
-2,5	-3,54
-2,4	-2,02
-1,9	27,43
-1,8	-1,07
-1,8	-1,53
-1,4	-1,99
-1,4	-1,75
-1,3	6,98
-1,0	-0,74
-0,3	-3,36
-0,2	-0,66
-0,2	26,15
-0,2	-0,86
0	0,88

Tabelle 20: Fehler der Werte der niedrigen ($0 < 6$ mEq/l) Anionenlücke im klinikeigenen Computersystem

Errechneter Wert der Anionenlücke (mEq/l)	Tatsächlicher Wert der Anionenlücke (mEq/l)
0,20	-0,21
0,40	-0,53
0,50	-0,77
0,60	-0,3
0,70	0,99
0,90	1,98
0,90	-0,85
0,90	-9,07
1,01	0,19
1,00	0,36
1,50	2,53
1,50	1,75
1,70	0,02
1,90	1,59
1,90	1,60
1,90	-8,28
20,0	3,01
2,0	2,58
2,10	9,44
2,70	5,76
2,95	2,52
3,0	3,55
3,30	2,98
3,60	-3,66
3,60	8,49
3,70	7,39
4,2	3,32

Fortsetzung Tabelle 20: Fehler der Werte der niedrigen Anionenlücke ($0 < 6$ mEq/l) im klinikeigenen Computersystem

Errechneter Wert der Anionenlücke (mEq/l)	Tatsächlicher Wert der Anionenlücke (mEq/l)
4,4	7,34
4,4	-4,42
4,6	8,97
4,7	5,25
5,0	-0,71
5,0	12,52
5,3	13,6
5,3	15,35
5,4	95,43
5,6	2,4
5,7	9,77
5,7	5,18
5,8	7,81
5,8	3,8
6,0	6,6

10.2 Anhang 2

Tabelle 21: Mittelwert \pm Standardabweichung (Stabw), sowie Median der Anionenlücke in den Jahren 1997 bis 2007

Jahr	N	Mittelwert (mEq/l)	Stabw (mEq/l)	Median (mEq/l)
1997	278	11,22	7,52	9,30
1998	1613	11,98	7,69	9,80
1999	1824	11,55	8,37	9,40
2000	2101	10,49	8,25	8,40
2001	1372	7,96	8,14	5,60
2002	1727	8,40	8,53	6,20
2003	1700	7,64	8,61	5,30
2004	1531	5,13	7,41	3,10
2005	1677	12,52	8,65	11,30
2006	1861	13,66	7,70	11,70
2007	1516	14,56	7,57	12,90
Insgesamt	17200	10,48	8,56	9,10

10.3 Anhang 3

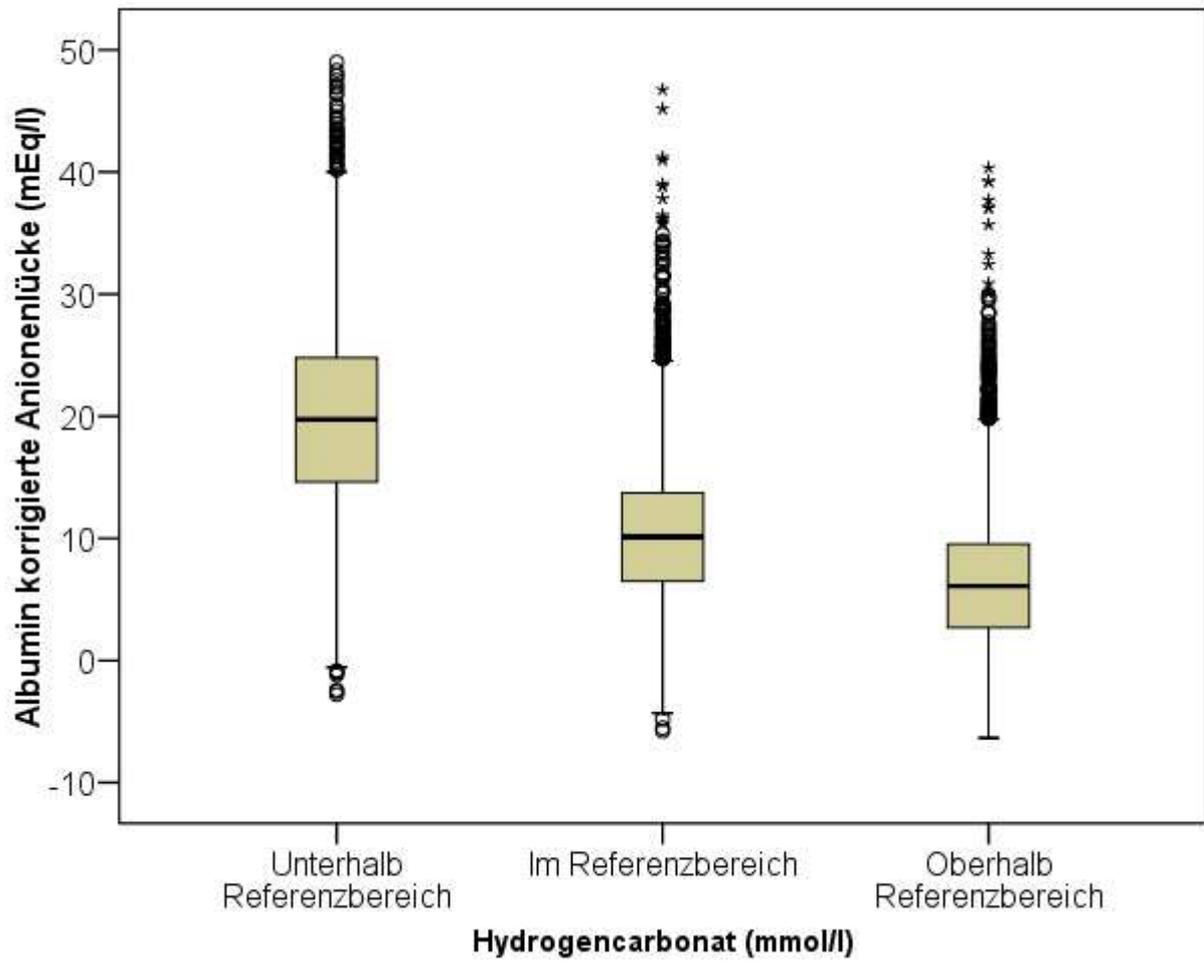


Abbildung 23: Boxplots der Anionenlücke-Werte nach den Werten des Hydrogencarbonats eingeteilt in die Gruppen: Unterhalb, Im und Oberhalb des Referenzbereiches (22-28 mmol/l).

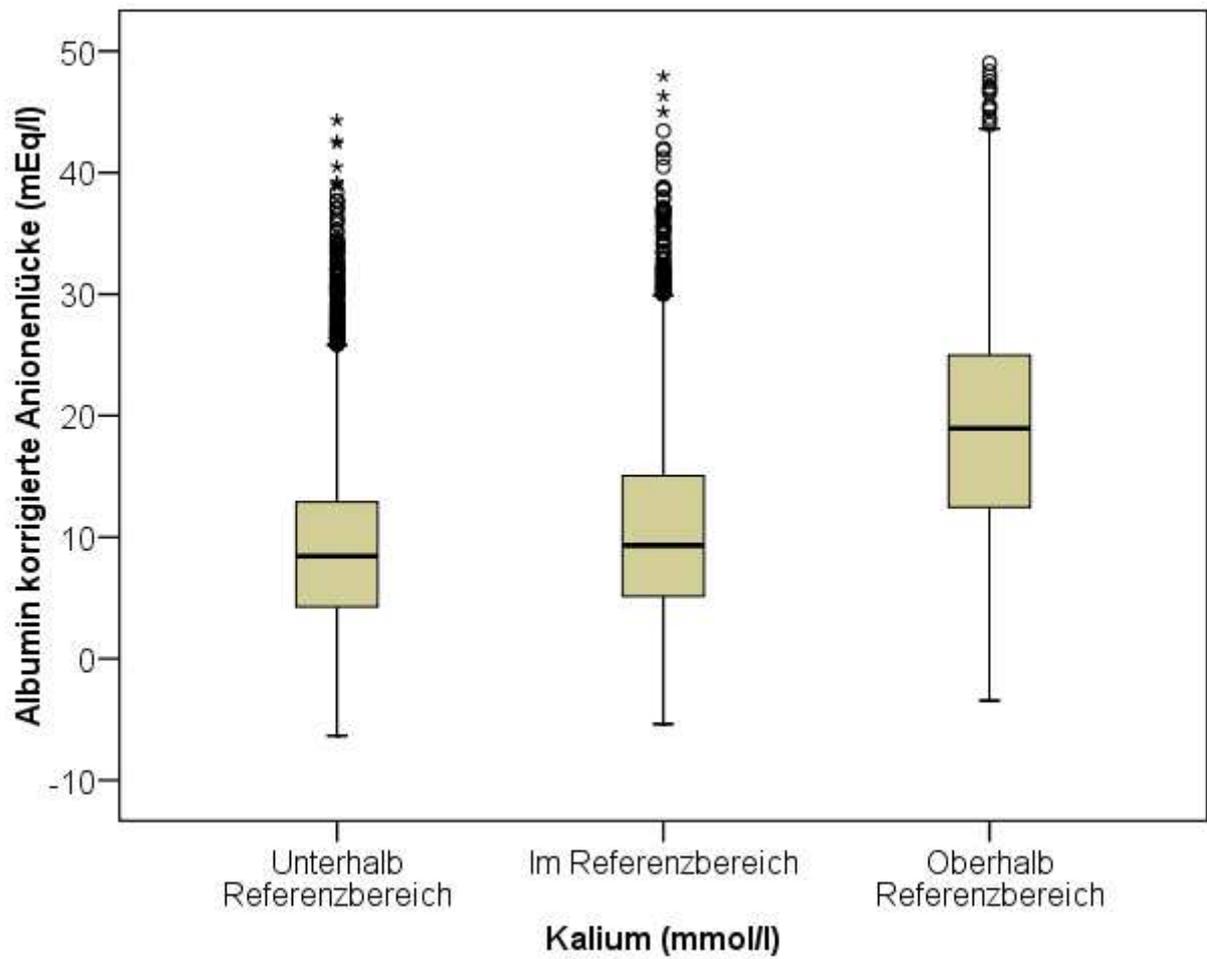


Abbildung 24: Boxplots der Anionenlücke-Werte nach den Werten des Kaliums, eingeteilt in die Gruppen: Unterhalb, Im und Oberhalb des Referenzbereiches (4-5 mmol/l).

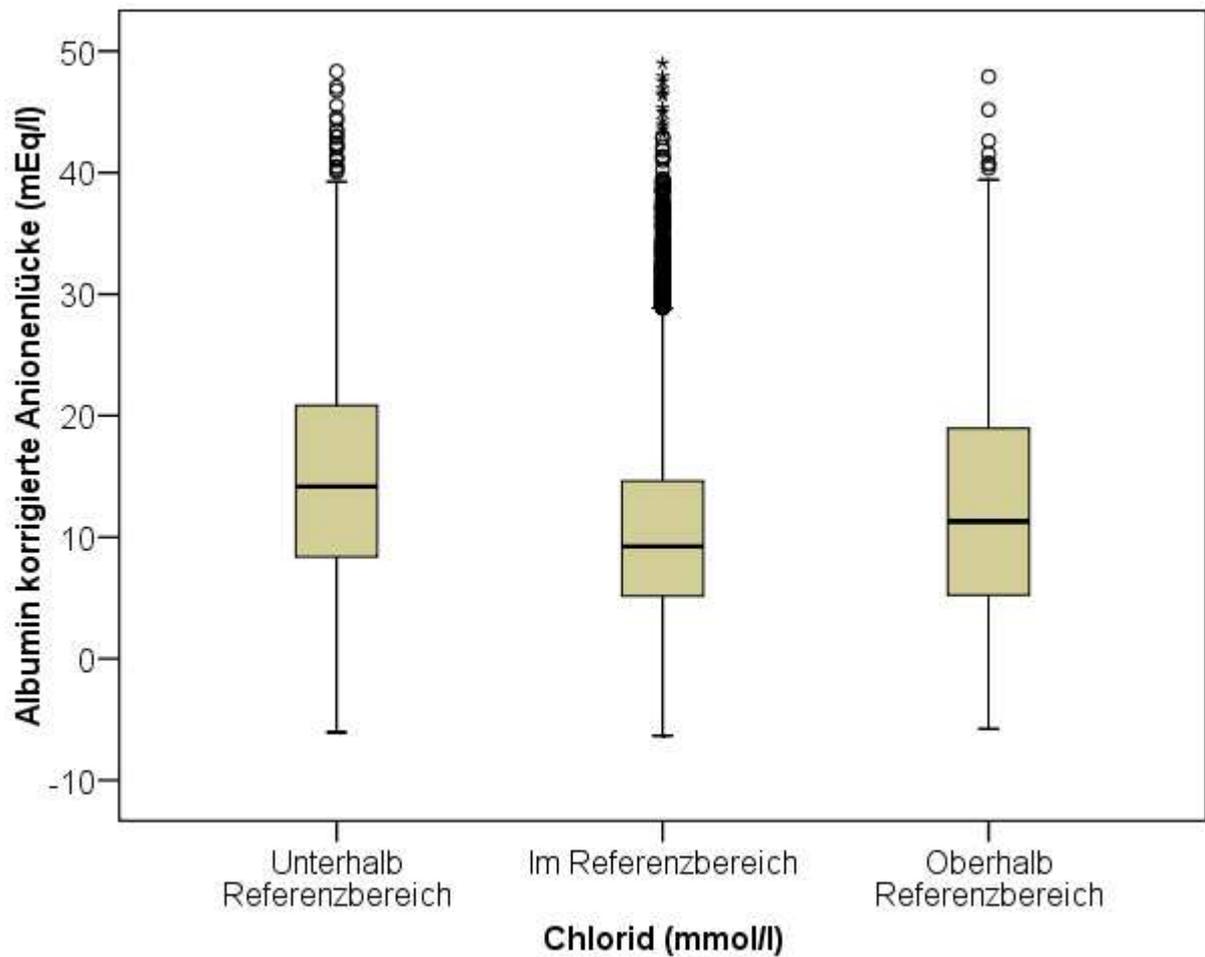


Abbildung 25: Boxplots der Anionenlücke-Werte nach den Werten des Chlorids eingeteilt in die Gruppen Unterhalb, Im und Oberhalb des Referenzbereiches, der zwischen 90-105 mmol/l festgelegt wurde.

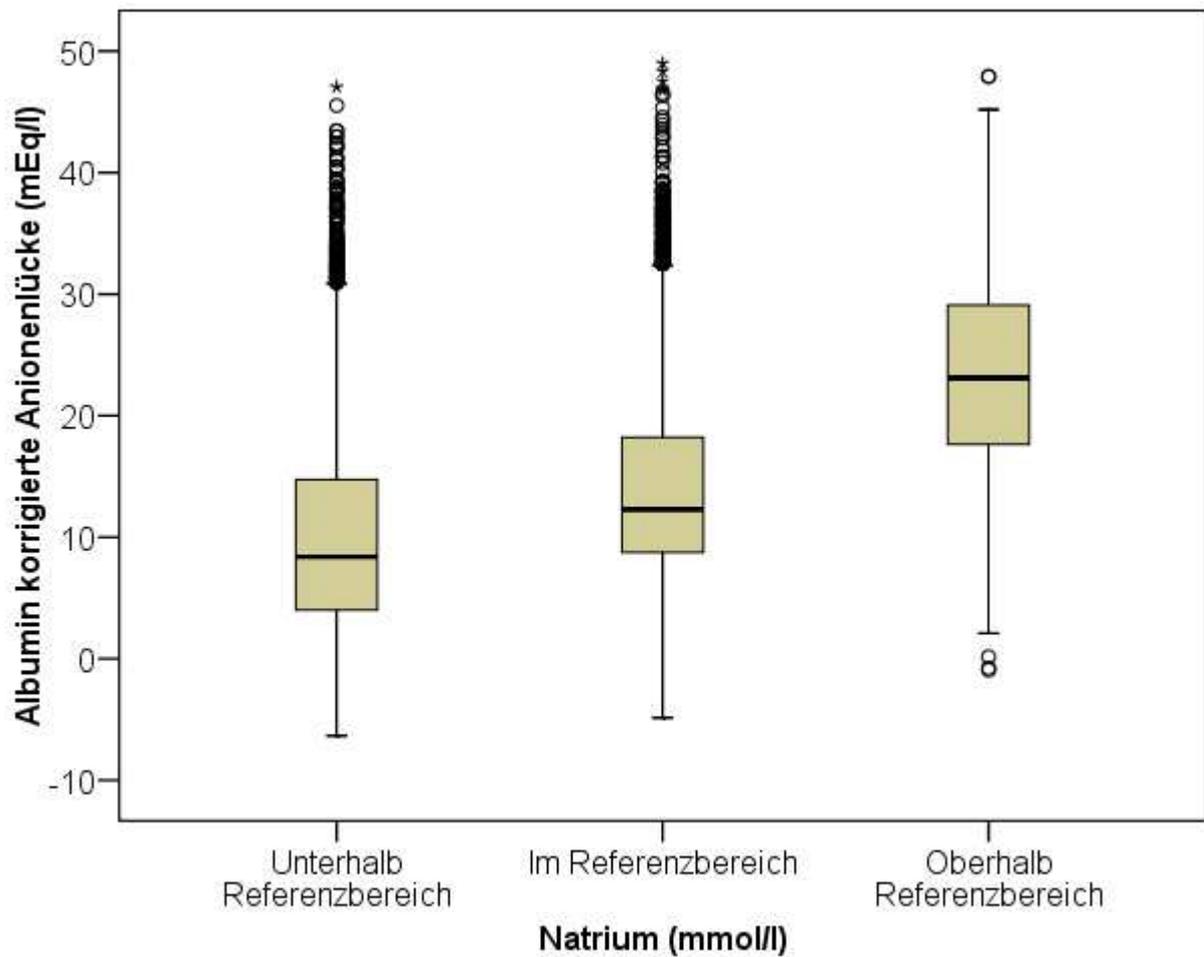


Abbildung 26: Boxplots der Anionenlücke-Werte nach den Werten des Natriums, eingeteilt in die Gruppen: Unterhalb, Im und Oberhalb des Referenzbereiches, der mit 135- 150 mVal/l definiert wurde.

10.4 Anhang 4

Tabelle 22: Mittelwert \pm Standardabweichung (Stabw), sowie Median der Natriumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Jahr	N	Mittelwert (mmol/l)	Stabw (mmol/l)	Median (mmol/l)
1997	278	131,15	7,014	131,80
1998	1613	130,86	7,04	131,60
1999	1824	131,10	7,21	131,50
2000	2101	131,00	7,14	131,20
2001	1372	129,60	7,49	130,00
2002	1727	130,74	7,10	131,10
2003	1700	130,08	7,30	130,65
2004	1530	130,20	6,78	130,40
2005	1677	134,28	7,93	135,00
2006	1861	136,29	8,41	136,50
2007	1516	137,12	7,20	137,30
Insgesamt	17199	132,13	7,80	132,20

Tabelle 23: Mittelwert \pm Standardabweichung (Stabw), sowie Median der Kaliumkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Jahr	N	Mittelwert (mmol/l)	Stabw (mmol/l)	Median (mmol/l)
1997	278	4,22	1,29	3,96
1998	1613	4,33	1,34	4,08
1999	1824	4,38	1,37	4,16
2000	2101	4,39	1,31	4,19
2001	1372	4,24	1,35	4,05
2002	1727	4,27	1,42	4,05
2003	1700	4,27	1,38	4,04
2004	1531	3,97	1,21	3,77
2005	1677	4,13	1,30	3,88
2006	1861	4,12	1,19	3,93
2007	1516	4,07	1,10	3,92
Insgesamt	17200	4,23	1,31	4,02

Tabelle 24: Mittelwert \pm Standardabweichung (Stabw), sowie Median der Chloridkonzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Jahr	N	Mittelwert (mmol/l)	Stabw (mmol/l)	Median (mmol/l)
1997	278	98,36	8,43	99,50
1998	1613	98,49	8,54	99,00
1999	1824	99,00	8,50	100,00
2000	2101	100,55	8,80	101,00
2001	1372	100,76	9,28	101,00
2002	1727	101,39	9,32	102,00
2003	1700	100,67	9,37	101,00
2004	1531	103,55	8,78	104,00
2005	1677	100,61	8,37	102,00
2006	1861	101,24	8,81	102,00
2007	1516	100,30	9,24	101,00
Insgesamt	17200	100,59	8,98	101,00

Tabelle 25: Mittelwert \pm Standardabweichung (Stabw), sowie Median der Hydrogencarbonat-konzentration in den Jahren 1997 bis 2007

Jahr	N	Mittelwert (mmol/l)	Stabw (mmol/l)	Median (mmol/l)
1997	278	25,84	0,48	27,35
1998	1612	24,73	0,22	26,50
1999	1824	24,93	0,21	26,70
2000	2101	24,33	0,20	26,50
2001	1372	25,13	0,26	27,40
2002	1727	25,23	0,23	27,30
2003	1699	25,99	0,23	27,90
2004	1530	25,51	0,21	26,80
2005	1676	25,30	0,20	26,60
2006	1860	25,67	0,19	26,85
2007	1516	26,28	0,21	27,20
Insgesamt	17195	25,36	0,24	27,00

10.5 Anhang 5

Tabelle 26: Korrelationen der unkorrigierten und Albumin-korrigierten Anionenlücke

Parameter	Korrelationskoeffizient ® Unkorrigierte Anionenlücke	Korrelationskoeffizient ® Albuminkorrigierte Anionenlücke
Na	0,21	0,19
K	0,41	0,43
HCO ₃	-0,66	-0,67
Cl	-0,05	-0,05
Ca	0,25	0,27
Mg	0,09	0,09
pH	-0,65	-0,65
BE	-0,70	-0,70
pCO ₂	-0,24	-0,25
D-Lak	0,55	0,56
L-Lak	0,39	0,38
P	0,57	0,57
Hast	0,46	0,46
Krea	0,40	0,39

10.6 Anhang 6

Boxplots der Mediane der Magnesiumkonzentration innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

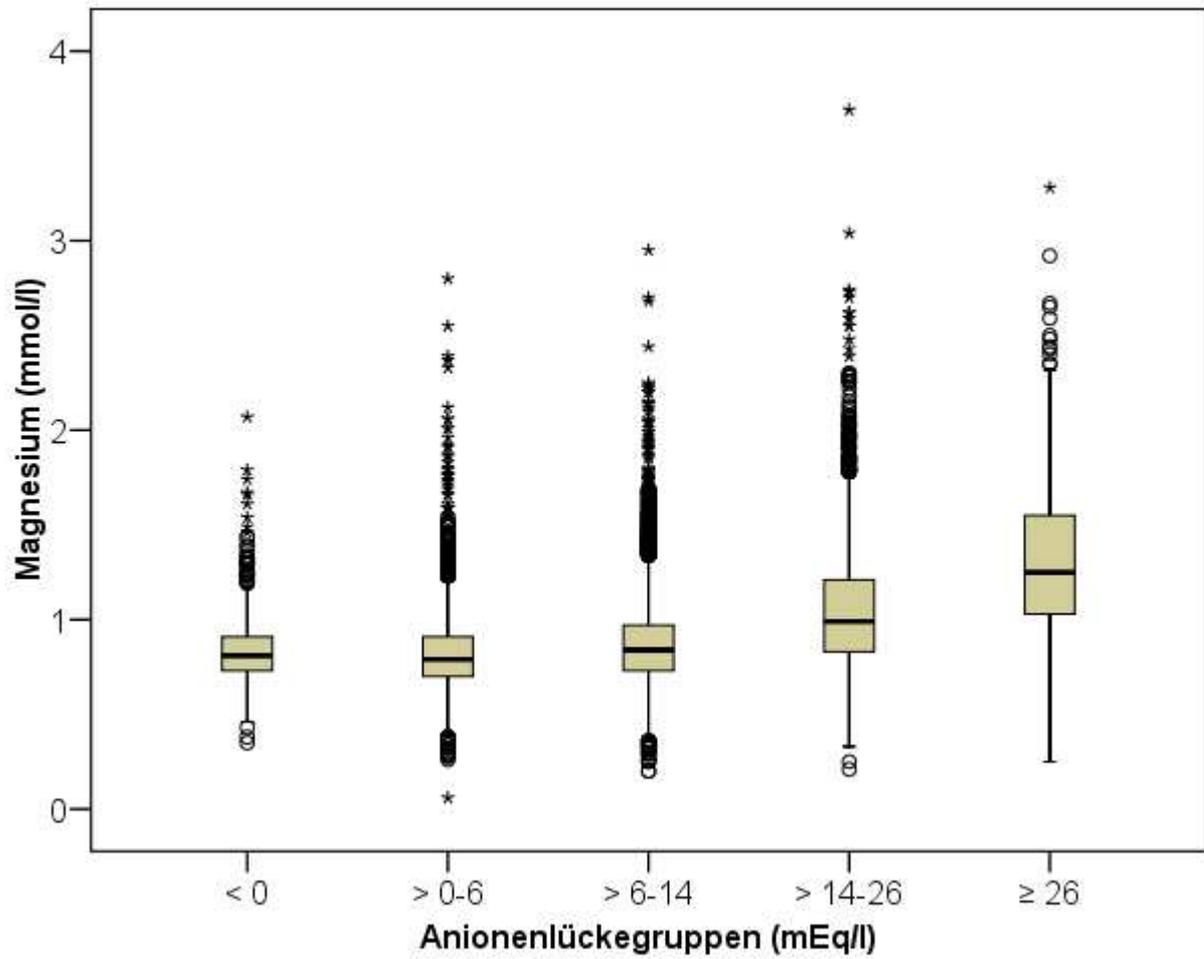


Abbildung 27: Darstellung der Magnesiumkonzentration innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

Boxplots der Mediane der Calciumkonzentration innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

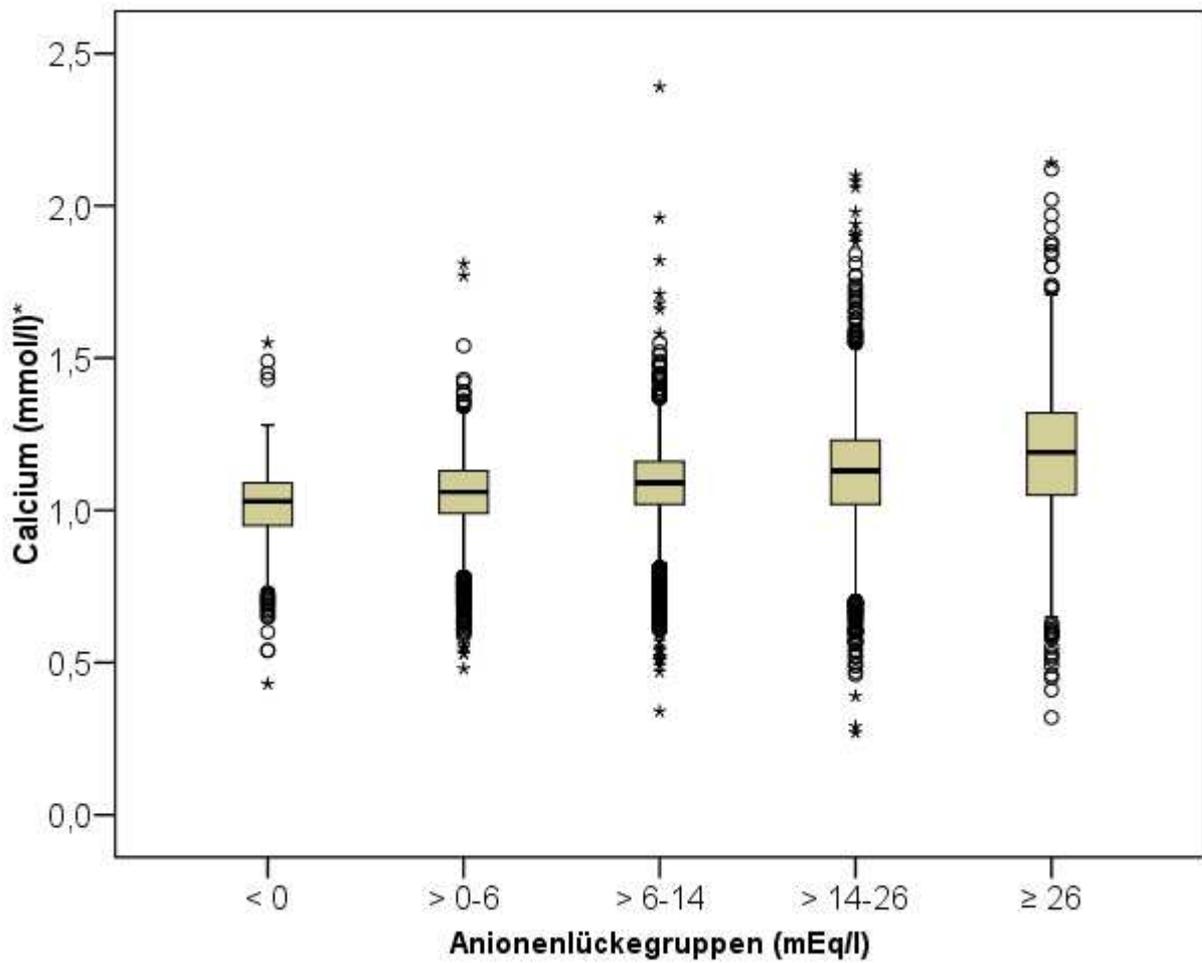


Abbildung 28: Darstellung der Calciumkonzentration innerhalb der verschiedenen Anionenlückegruppen

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Heil
Vorname	Stefanie Julia
Geburtsdatum	07.10.1977
Geburtsort	Mühlacker

Schulbildung

1984-88	Grundschule Dr. Johannes Faust Schule, Knittlingen
1988-94	Realschule Dr. Johannes Faust Schule, Knittlingen
1994-97	Berufliches Gymnasium Johanna Wittum Schule und Ernährungswissenschaftliches Gymnasium, Pforzheim
Oktober 1999	Beginn Veterinärstudium an der Justus-Liebig- Universität in Gießen
März 2006	Abschluß des Studiums der Veterinärmedizin
November 2006	Beginn Promotionsstudiengang an der Klinik für Wiederkäuer und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität München

13 Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, ohne deren Unterstützung dies alles nicht zustande gekommen wäre. Einen besonderen Dank an Dr. Nadine Heckeke, die mir immer treu zur Seite stand.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Metzner für die Bereitstellung der Daten, Prof. Dr. Klee für die zuverlässige und nette Betreuung meines Dissertationsprojektes, sowie Dr. Sauter-Louis, dem Licht am Ende des Tunnels, wenn es um statistische Fragen ging.

Dateiname: Heil_Stefanie.doc
Verzeichnis: C:\Dokumente und Einstellungen\stef\Desktop
Vorlage: C:\Dokumente und
Einstellungen\stef\Anwendungsdaten\Microsoft\Vorlagen\Normal.dot
Titel: Untersuchungen zur niedrigen Anionenlücke bei Rindern
Thema:
Autor: Stefanie Heil
Stichwörter:
Kommentar:
Erstelldatum: 22.12.2008 13:55:00
Änderung Nummer: 7
Letztes Speicherdatum: 22.12.2008 14:17:00
Zuletzt gespeichert von: Ste
Letztes Druckdatum: 22.12.2008 14:18:00
Nach letztem vollständigen Druck
Anzahl Seiten: 87
Anzahl Wörter: 13.873 (ca.)
Anzahl Zeichen: 87.402 (ca.)