

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler

Hypernatriämie Alkalose bei kritisch kranken Patienten - Analyse mit Hilfe des Stewart Ansatzes
zur Säure-Basen-Analytik.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Maria Schülke

aus

Fürstenfeldbruck

Jahr

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Markus Rehm

Mitberichterstatter: Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1.	Säure-Basen-Modelle	7
1.1.1.	Das Säure-Basen-Modell nach Siggaard-Andersen	7
1.1.1.1	Grundlagen	7
1.1.1.2	Die wichtigsten Messgrößen und deren Berechnung	9
1.1.1.2.1	pH-Wert, $p_a\text{CO}_2$ und Bikarbonat	9
1.1.1.2.2	Standart-Bikarbonat	9
1.1.1.2.3	Der Base-Excess (BE)	10
1.1.1.2.4	Die Anionenlücke	12
1.1.2	Das Stewart-Modell	13
1.1.2.1	Grundlagen	13
1.1.2.2.	Die wichtigsten Messgrößen des Stewart Modells und deren Berechnung	15
1.1.2.2.1.	Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$)	15
1.1.2.2.2.	[A ⁻], die Gesamtmenge der schwachen Säuren	15
1.1.2.2.3.	Die Differenz der starken Ionen: strong ion difference (SID)	15
1.1.2.2.4.	Apparente Strong Ion Difference (SID _a) und effektive Strong Ion Difference (SID _e) ...	16
1.1.2.2.5.	Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts mit Hilfe des Stewart-Ansatzes	18
1.2	Studienziel	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Studienbeschreibung	22
2.2	Die Patienten	23
2.2.1	Einschlusskriterien	23
2.2.2	Ausschlusskriterien	23
2.3	Meßmethodik und Meßwerte	24
2.4	Statistische Methoden	27
3	Ergebnisse	27
3.1	Gemessene Werte (Na, Cl, pH-Wert, BE)	27
3.2	Natrium-Konzentration und Chlorid-Konzentration im Vergleich	29
3.3	Die Korrelation zwischen Na ⁺ -Konzentration und Base excess	30
3.4	Das Verhältnis zwischen [Cl ⁻] und Base excess	32

3.5	Der Zusammenhang von SID_a und Base excess	33
3.6	Die Korrelation zwischen Bikarbonat und Base excess	34
3.7	Die SID_a und der Säure-Basen Status	35
4	Diskussion	36
4.1	Die Bedeutung der Hypernatriämie in der Intensivmedizin.....	36
4.1.1	Die Hyperchlorämie Azidose	36
4.1.2	Die Hypernatriämie Alkalose.....	37
4.2	Interpretation der Ergebnisse	39
4.3	Der Vergleich von traditionellem Modell mit dem Stewart-Ansatz	42
4.4	Die Lücke der starken Anionen: strong ion gap (SIG)	43
4.5	Fehlerbetrachtung.....	44
5	Die Rolle des Stewart Modell in der Studie.....	45
6	Vergleich mit der Literatur.....	46
7	Schlussbemerkung.....	50
8	Zusammenfassung.....	51
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	53
10	Abkürzungsverzeichnis	54
11	Literaturverzeichnis.....	55
12	Danksagung.....	62

1 Einleitung

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sind häufig und deren Beurteilung und Therapie gehört zur klinischen Routine. Gerade bei Intensivpatienten kommt es dabei zu ausgeprägten Veränderungen der Homöostase mit zum Teil gravierenden Auswirkungen auf den gesamten Organismus.

Schon zu Anfang seiner medizinischen Laufbahn begegnet dem Studenten die Henderson-Hasselbalch-Gleichung, er lernt die Puffersystemen des Blutes kennen und erlernt die Grundlagen der Interpretation von Blutgasanalysen. Die typischen Befundkonstellationen, die während des Studiums vermittelt werden, entsprechen aber nicht immer denen des klinischen Alltags. Zu komplex ist die Materie, zu komplex das Ausmaß der respiratorischen und metabolischen Stoffwechselstörungen. Schnell erkennt man, dass die Praxis und Theorie oft nicht übereinstimmen. Die Verständnisprobleme, die viele Mediziner heute noch bei der Interpretation von Säure-Basen-Störungen haben, sind vielleicht annähernd vergleichbar mit der Situation von Physiologen und Medizinern aus den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts, die erkannten, dass mit den damals vorherrschenden Modellvorstellungen zum Säure-Basen-Haushalt, komplexe Störungen dieses Systems nur unzureichend beschrieben werden konnten. In der Folge wurden daher immer bessere physiologische Modelle entwickelt die letztendlich zu unserem heutigen „Bild“ vom Säure-Basenhaushalts führten.

Meilensteine dieser Entwicklung waren;

- Henderson-Hasselbalch-Gleichung 1916
- »Base excess« durch Siggaard-Andersen 1960
- Anionenlücke durch Oh 1977
- Quantitative Analytik« des Säure-Basen-Haushaltes durch Stewart 1983

Heute existieren im Wesentlichen zwei Modelle zur Beschreibung des Säure-Basenhaushalts. Zum einen, das Modell nach Siggaard-Andersen, welches auf der Henderson-Hasselbalch-Gleichung basiert und das Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystem in den Mittelpunkt der Betrachtung stellt. Base excess (BE) und Anionenlücke sind letztlich daraus abgeleitete Größen.

Zum anderen entwickelte Peter Stewart 1983 sein Modell der „Quantitativen Analytik“. Die Publikation des Stewart'schen Ansatzes und seiner Ausarbeitung führten zu einem heftigen Disput zwischen den Vertretern des jeweiligen Modells, der bis zum heutigen Tage andauert. Schließlich stellt das Stewart'sche Theorem die traditionelle Theorie des Säure-Basen-Haushalt größtenteils in Frage.

Die klinischen Auswirkungen der quantitativen Analytik beziehen sich vor allem auf Diagnostik und Therapie. So etablierte sich beispielsweise über den Stewart-Ansatz, der Begriff der hyperchlorämischen Azidose. Damit wurde ein pathophysiologisches Problem entdeckt, dessen Beschreibung und wissenschaftliche Untersuchung mittlerweile weltweit zu Änderungen beim Flüssigkeitsmanagement und der Infusionstherapie bei operativen und Intensivpatienten geführt haben. Bis heute ist die grundlegende Bedeutung der Stewartschen Theorie für die Pathophysiologie und damit auch für eventuelle weitere klinische Auswirkungen nicht abschließend untersucht.

Die Untersuchung beinhaltet die Frage einer weiteren potentiellen, bisher wenig beachteten Störung, der „hypernatriämischen Alkalose“. Führt eine erhöhte Natriumkonzentration, korrespondierend zu der von Stewart postulierten hyperchlorämischen Azidose, zu einem Anstieg des pH-Wertes und ist sie damit ebenfalls als eigenständige Stoffwechselstörung anzusehen?

1.1. Säure-Basen-Modelle

1.1.1. Das Säure-Basen-Modell nach Siggaard-Andersen

Um den Säure-Basen-Status zu beschreiben, wird im Allgemeinen das traditionelle Säure-Basen-Modell angewandt. Dieses beruht auf den Grundlagen von Henderson und Hasselbalch aus dem Jahr 1916 (Hasselbalch 1916) und wurde 1960 mit der Einführung des „base-excess“ für die klinische Anwendung umgesetzt (Siggaard-Andersen 1960). Zehn Jahre später, 1970, erweiterten Oh und Carroll die Säure-Basen-Diagnostik um den Begriff der „Anionenlücke“ (Oh and Carroll 1977). Die Grundsätze dieses Modells sollen im Folgenden erklärt werden.

1.1.1.1 Grundlagen

Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt gehören gerade bei kritisch kranken Patienten zu den häufigen metabolischen Störungen. Dabei ist ein stabiler pH-Wert für die Zellfunktionen des Körpers unerlässlich. Unser Körper versucht, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt möglichst gering und die Wasserstoffionen-Konzentration konstant zu halten. Es gilt

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+] \quad (1)$$

Im menschlichen Blut befindet sich der pH-Wert, am besten arteriell gemessen, idealerweise zwischen 7,36 und 7,44. Eine Zunahme der Wasserstoffionen-Konzentration führt zu einer Reduzierung des pH-Wertes und damit zu einer Azidose, eine Abnahme der Wasserstoffionen-Konzentration entsprechend zu einer Alkalose. Zu einer Veränderung der Wasserstoffionen-Konzentration kommt es immer dann, wenn eine Säure Protonen, d.h. Wasserstoffionen abgibt, beziehungsweise eine Base Protonen aufnimmt.

Für Säure-Basen-Paare gilt:



HA: nicht dissoziierte Säure

A_{korr}^- : korrespondierende Base

Schwache Säuren dissoziieren nicht vollständig, das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der rechten Seite (Gleichung (2)). Diese Verhältnisse liegen auch bei einem Pufferungssystem vor. Puffersysteme sind deshalb so bedeutend, weil sie starke Konzentrationsänderungen der Wasserstoffionen abfangen und damit starke Schwankungen des pH-Wertes verhindern. Plötzliche Veränderungen nehmen vielfachen Einfluss auf die Zellebene und auf den ganzen Organismus (Kellum 1999).

Unter Einführung der Gleichgewichtskonstante für Reaktion (2) lautet die Gleichung:

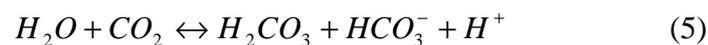
$$k = \frac{[H^+][A_{korr}^-]}{[HA]} \quad (3)$$

K ist hier die Gleichgewichtskonstante des jeweiligen Puffersystems.

Nach Umformung und Logarithmierung bekommt man folgende Gleichung:

$$pH = pK' + \log \frac{[A_{korr}^-]}{[HA]} \quad (4)$$

Die am häufigsten anfallende schwache Säure im menschlichen Organismus ist Kohlenstoffdioxid. Gleichzeitig stellen Kohlenstoffdioxid und Bikarbonat als dessen korrespondierende Base das wichtigste Pufferungssystem des menschlichen Körpers da. Die Gleichgewichtsreaktion lautet:



Sie ist die Grundlage des Säure-Basen-Modells nach Henderson und Hasselbalch.

Veränderungen des pH-Wertes, die auf Veränderungen des p_aCO_2 zurückzuführen sind, nennt man respiratorische Störungen. Respiratorische Störungen können durch metabolische Kompensationsmechanismen (partiell) ausgeglichen werden. Metabolische Säure-Basen-Störungen sind charakterisiert durch Veränderungen der Serum-Bikarbonat-Konzentration $[HCO_3^-]$. Diese wiederum können respiratorisch, das heißt durch vermehrte oder verringerte Ventilation (partiell) ausgeglichen und damit der pH-Wert prinzipiell wieder normalisiert werden.

1.1.1.2 Die wichtigsten Messgrößen und deren Berechnung

1.1.1.2.1 pH-Wert, $p_a\text{CO}_2$ und Bikarbonat

Mit der Blutgasanalyse werden unter anderem der pH-Wert und die Konzentration des gelösten CO_2 gemessen. Die Henderson-Hasselbalch Gleichung beschreibt den Zusammenhang von pH-Wert, Kohlenstoffdioxidpartialdruck und $[\text{HCO}_3^-]$ im arteriellen Blut in Abhängigkeit der Dissoziationskonstante für Kohlensäure. Hieraus lässt sich die aktuelle $[\text{HCO}_3^-]$ errechnen.

Unter Betrachtung von Gleichung (4), der Puffergleichung für CO_2 (5) und der Löslichkeitskonstante für CO_2 erhält man die Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$pH = pk_s + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times [Pa\text{CO}_2]} \quad (6)$$

pk_s = Dissoziationskonstante des jeweiligen Puffersystems; hier für das Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystem = 6,1

Der physikalische Löslichkeitskoeffizient wird für Kohlendioxid (CO_2) mit einem Wert 0,0301 mmol/l für arterielles Blut angegeben. (Boemke, Krebs et al. 2004). Die Gleichung (6) zeigt, dass der pH-Wert sowohl durch die $[\text{HCO}_3^-]$ als auch durch den $p_a\text{CO}_2$ gesenkt bzw. angehoben werden kann.

1.1.1.2.2 Standard-Bikarbonat

Man muss allerdings beachten, dass die gemessene Bikarbonatkonzentration vom $p_a\text{CO}_2$, dem pH-Wert und der Temperatur abhängig ist. Aus diesem Grund wurde zusätzlich der Begriff der Standardbikarbonatkonzentration (SBC) eingeführt.

Diese ist definiert als die In-vitro-Bikarbonatkonzentration des vollständig oxygenierten Plasmas bei 37°C und einem $p_a\text{CO}_2$ von 40 mmHg. Durch diese „Normalisierung“ der respiratorischen Komponente der SBC im Blut ist jede noch verbleibende Abweichung vom Normalwert des Bikarbonats (22 - 26 mmol/l) auf eine metabolische Säuren-Basen-Störung zurückzuführen. (Boemke, Krebs et al. 2004)

1.1.1.2.3 Der Base-Excess (BE)

Siggaard-Andersen führte den Begriff „Base excess“ in die Säure-Basen-Analytik ein. Man geht davon aus, dass nicht nur $p_a\text{CO}_2$ und $[\text{HCO}_3^-]$ den pH-Wert bestimmen, sondern auch andere Puffersysteme, wie zum Beispiel das Hämoglobin. Dadurch kann ein Basenüberschuss ($\text{BE} \geq 0$) oder ein Basendefizit ($\text{BE} \leq 0$) entstehen. (Reuther 2004)

Der Base excess gibt an, wie hoch die Basenkonzentration des Blutes unter Normalbedingungen ist und liegt zwischen $0 \pm 3 \text{ meq/L}^1$, entsprechend $0 \pm 3 \text{ mmol/l}$. (Hofmann-Kiefer, Conzen et al. 2008)

Anders ausgedrückt beschreibt der Base excess (BE) die Menge an Base, bzw. Säure, die bei abweichendem pH-Wert dem Blut hinzu gegeben bzw. entzogen werden muss, um wieder einen Wert von 7,40 zu erreichen (Zander 1995). Für die Berechnung des Base excess existieren zahlreiche Formeln, die verschiedene Messwerte beinhalten. Beispiele hierfür sind die O_2 -Sättigung des Blutes, die Konzentration von Hämoglobin, Albumin oder Phosphat. Die gängigste Formel lautet:

$$\text{BE} = 0,9287 \times [\text{HCO} - 24,4 + 14,83 \times (\text{pH} - 7,4)] \quad (7)$$

Der BE dient also dazu, Aussagen über die metabolische Komponente des Säure-Basen-Haushalts zu treffen oder die benötigte Pufferung abzuschätzen. Weiterhin gibt es Studien, die den prädiktiven Aussagewert des BE hinsichtlich der Mortalität von verschiedenen Patientengruppen (beispielsweise Polytrauma-Patienten) untersuchten (Sahu, Cooper et al. 2006).

Abbildung 1 zeigt ein Modell zur Säure-Basen-Analyse, das bei klinischer Anwendung dazu dient, bei bekanntem pH-Wert, $p_a\text{CO}_2$ und Hämoglobinwert den Base excess zu bestimmen.

¹ Milliäquivalente/l ist eine im englischen Sprachraum gebräuchliche Angabe zur Beschreibung der Stoffmengenkonzentration. Wie die (veraltete) Angabe mval/l bezieht sie die Wertigkeit eines Ions (z) mit ein. $1 \text{ mmol/z} = 1 \text{ meq} = 1 \text{ mval}$

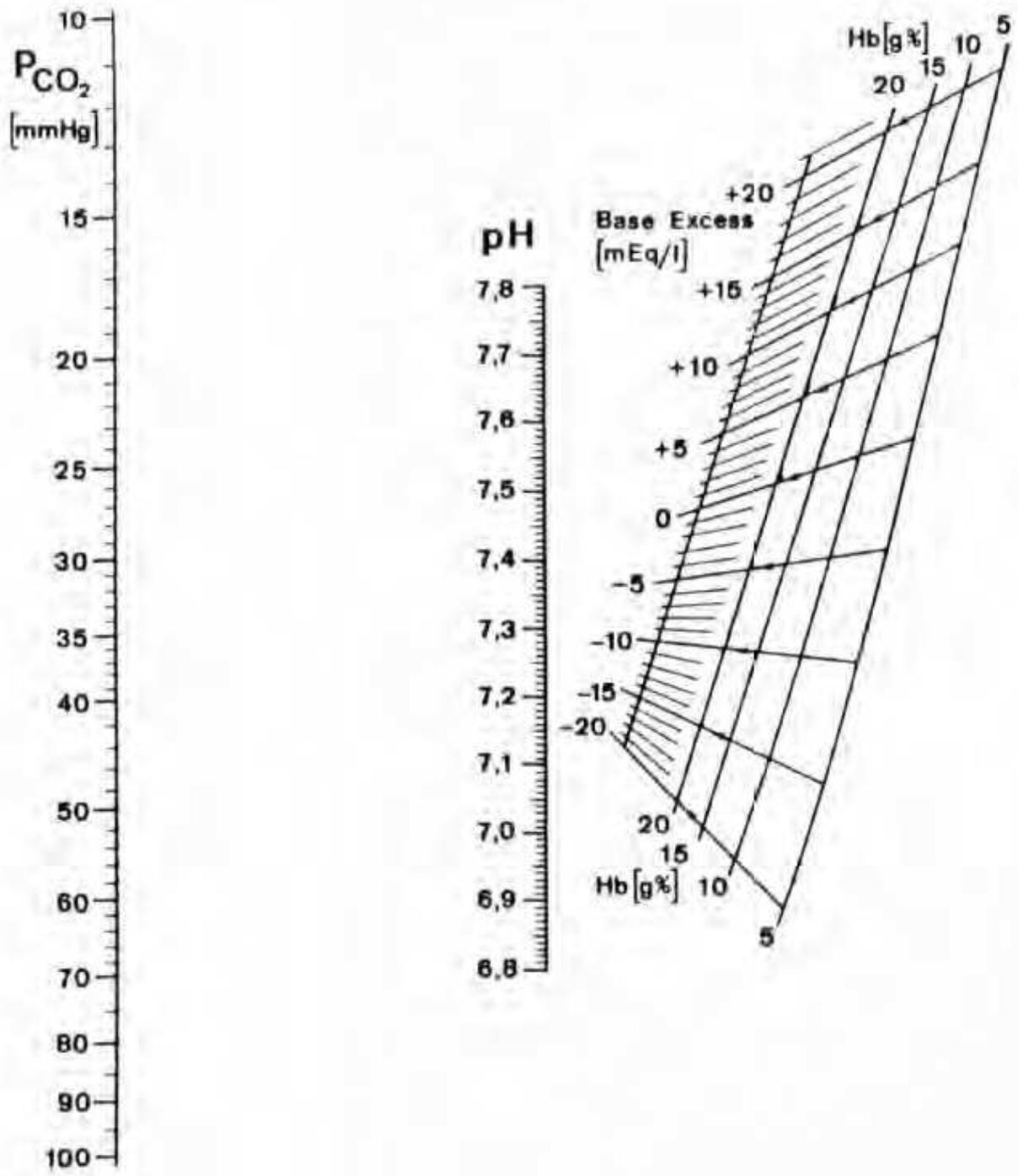


Abbildung 1: Säure-Basen-Normogramm, modifiziert nach Siggard-Andersen

(Anleitung: mit dem Lineal zieht man eine Gerade durch den gemessenen pH-Wert und durch p_aCO_2 und liest den Base excess bei dem vorliegenden Hb-Wert ab.)

1.1.1.2.4 Die Anionenlücke

Oh und Carroll ergänzten die Säure-Basen-Analytik um einen weiteren Parameter: die „Anionenlücke“ oder „anion gap“. (Oh and Carroll 1977). Diese wird definiert als die Differenz der Konzentrationen starker Kationen ($[Na^+]$), und der starker Anionen, d.h. $[HCO_3^-]$ und $[Cl^-]$. (Hofmann-Kiefer, Conzen et al. 2008)

$$\text{Anionenlücke} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \quad (8)$$

Sie dient zur Abschätzung der Menge der, über eine Blutgasanalyse, nicht erfassten Anionen im Plasma, wie zum Beispiel organische Säuren oder Albumin. Die klinische Definition der Anionenlücke ist allerdings nicht einheitlich, da weitere Ionen, positiv wie auch negativ geladen, im Blut vorliegen und gemessen werden können. Dies sind unter anderem Laktat und $[Ca^{2+}]$. Aus dieser Sachlage ergeben sich mehrere Normwerte für die Anionenlücke (Kellum 2005).

Die Normwerte liegen zwischen 12 ± 4 mmol/l. (Hofmann-Kiefer, Conzen et al. 2008)

Liegt eine metabolische Störung mit großer Anionenlücke (> 20 mmol/l) vor, ist diese in der Regel verbunden mit einer Azidose. Durch einen starken Anstieg von nicht volatilen Säuren wird vermehrt $[HCO_3^-]$ verbraucht und somit vergrößert sich die Anionenlücke. Beispiele, die zu einer großen Anionenlücke führen, sind:

- Schwere Niereninsuffizienz, wodurch fixe Säuren nicht mehr renal ausgeschieden werden können
- Eine Zunahme nicht volatiler Säuren, wie bei einer Lactatazidose (durch Gewebehypoxie) oder Ketoacidose im diabetische Koma
- Vergiftungen mit Säuren, beispielsweise Methanol oder Salizylaten,

Eine metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke (8 - 16 mmol/l) wird meist verursacht durch eine Hyperchloridämie. Mögliche Ursachen dieser sind:

- große Verluste von Darminhalt, Galle und Pankreassekret
- eine renal tubuläre Azidose
- Zufuhr chloridreicher Volumenersatzlösungen wie NaCl-Lösung

Letztere Störung führt gerade bei Intensivpatienten regelmäßig zur hyperchlorämischen Azidose und tritt auch bei Infusion großer Mengen an Vollelektrolyt- und Hydroxyäthylstärke-Lösungen auf. der metabolischen Azidose. (Hofmann-Kiefer, Conzen et al. 2008)

1.1.2 Das Stewart-Modell

1983 entwickelte der Kanadier Peter Stewart einen alternativen Ansatz zum Säure-Basen-Modell, den „strong ion approach“ (Stewart 1983), dessen Theorie sich von der traditionellen Ansichtweise in vielerlei Hinsicht unterscheidet. Diese neue Sichtweise des Säure-Base-Haushaltes löste eine Welle von Diskussionen darüber aus, welches Modell den Säure-Basen-Haushalt besser und praxisrelevanter beschreibt. Mittlerweile ist der Stewart-Ansatz jedoch weitgehend akzeptiert und klinisch etabliert. Zudem zeigen insbesondere die Arbeiten von Kellum (Kellum 2005), dass zwischen dem klassischen Säure Basen Modell und Stewarts Ansatz kein unüberbrückbarer Gegensatz besteht, sondern, dass sich beide Modelle durchaus ergänzen können. Im Diskussionsteil werden die beiden Modelle ausführlich verglichen (siehe dazu 4.1.)

1.1.2.1 Grundlagen

Das Modell von Stewart baut auf drei physikalisch-chemischen Grundlagen auf. Diese gelten stets für alle Flüssigkeiten in einem Kompartiment, hier dem Blutplasma:

1. Das Prinzip der Elektronenneutralität. Dies besagt, dass die Summe aller negativen Ladungen im Plasma stets der Summe aller positiven Ladungen entsprechen muss.
2. Das Massenwirkungsgesetz: Das Dissoziationsgleichgewicht aller unvollständig dissoziierten Substanzen muss immer erfüllt sein
3. Das Massenerhaltungsgesetz: Die Masse einer unvollständig dissoziierten Substanz setzt sich zusammen aus der Masse des dissoziierten Anteils dieser Substanz und der Masse des noch nicht dissoziierten Anteils.

Diese drei Gesetze gelten nun im besonderen für drei Bestandteile des Blutplasmas (Stewart 1983):

1. Für das Wasser, das hauptsächlich undissoziiert und nur zu einem geringen Teil als $[\text{OH}^-]$ und $[\text{H}^+]$ vorliegt.
2. Für „starke“ d.h. vollständig, oder nahezu komplett dissoziierte Ionen, die nicht mehr mit andern Substanzen reagieren. Beispiele hierfür sind Elektrolyte wie Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- oder körpereigene Stoffe wie Laktat.

3. Für „schwache“, d.h. unvollständig dissoziierte Substanzen. Dies sind im Plasma vor allem die volatilen Säure-Basen-Paare Kohlendioxid-Kohlensäure und Ammoniak-Ammonium so wie die nichtvolatilen Paare des Phosphats und die Plasmaproteine.

Des Weiteren definiert Stewart abhängige und unabhängige Variablen.

Die abhängigen Variablen sind:

1. der pH-Wert,
2. die Wasserstoffionen-Konzentration $[H^+]$
3. die Bikarbonatkonzentration $[HCO_3^-]$.

Einer der wesentlichen Punkte in Stewarts Ansatz ist, dass diese Größen – also auch der pH-Wert und $[HCO_3^-]$ – *keine* Determinanten des Säure-Basen-Haushalts sind, sondern von höherwertigen, so genannten unabhängigen Variablen vollständig bestimmt werden.

Diese drei unabhängigen Variablen sind:

1. der Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2)
2. die Gesamtheit aller schwachen Säuren $[A^-]$, d.h. im Prinzip die Gesamtheit der schwachen, unvollständig dissoziierten negativen Ladungen. Dies sind v.a. Albumin und Phosphat
3. die sog. „strong ion difference“ (SID). Hierunter versteht Stewart die Differenz aus der Summe der Ladungen aller starken, d.h. vollständig dissoziierten Kationen (v.a. Na^+ und K^+) und starken Anionen (Cl^- und Laktat $^-$). (zu deren Berechnung siehe 1.1.2.2.3.)

Die unabhängigen Variablen verändern die Dissoziation des Wassers und damit auch den pH-Wert (Kellum 2000). Die Arbeitsgruppe um Fencl und Figge hat Ende der 1990er Jahre das Stewart-Modell um zwei zusätzliche Komponenten erweitert und dadurch für den klinischen Alltag tauglich gemacht. (Figge, Mydosh et al. 1992) Ihr modifiziertes Modell berücksichtigt die besondere Rolle der Plasmaproteine und das Auftreten von ungemessenen Anionen und ist heute der Standard der klinischen Säure-Basen-Beurteilung nach dem Stewart-Prinzip (Funk 2007). Zudem entwickelten sie die errechnete Größe SID weiter und führten die Begriffe „apparente SID (SID_a)“ und „effektive SID (SID_e)“ ein. Im Folgenden soll genauer auf die Begriffe und deren Berechnung eingegangen werden.

1.1.2.2. Die wichtigsten Messgrößen des Stewart Modells und deren Berechnung

1.1.2.2.1. Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$)

Der $p_a\text{CO}_2$ wird, beispielsweise über gängige Blutgasanalyse-Geräte (in unserer Untersuchung: RapidLab 1265, Bayer Healthcare LLC, East Walpole, MA, USA), direkt im Blut gemessen. Er ist die einzige Größe im Stewart-Model, die die respiratorische Komponente im Säure Basen Haushalt repräsentiert.

1.1.2.2.2. $[A^-]$, die Gesamtmenge der schwachen Säuren

Hierunter fallen alle unvollständig dissoziierten Säuren und weitere negativ geladene Teilchen im Blutplasma. Den größten Anteil machen Albumin (Alb) und ionisiertes Phosphat (Pi) aus. (Fencel V, Jabor A et al. 2000) Zur Berechnung stellten Figge et al. (Figge, Rossing et al. 1991; Figge, Mydosh et al. 1992) nachstehende Gleichung auf:

$$[A^-] = [Alb \times (0,123 \times pH - 0,631)] + [Pi \times (0,309 \times pH - 0,469)] \quad (9)$$

Die Einheit des Albumins wird in g/l, die des Phosphats in mmol/l angegeben. Geht man von den Normwerten aus (Albumin: 45 g/l, Pi: 1,2 mmol/l und pH: 7,4) dann erhält man als Normwert für $[A^-]$ 14,8 mmol/l, also rund 15 mmol/l (Rehm, Conzen et al. 2004).

1.1.2.2.3. Die Differenz der starken Ionen: strong ion difference (SID)

Stewart definierte die SID als Differenz aus der Summe aller „starken“, dissoziierten Kationen und der Summe aller „starken“ Anionen. Er maß $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ die größte Bedeutung bei, da sie die höchsten Konzentrationen im Plasma haben.

Die Formel zur Berechnung der SID lautet:

$$SID = [Na^+] + [K^+] + 2 \times [Ca^{2+}] + 2 \times [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [Laktat^-] \quad (10)$$

Dabei sind die Konzentrationen von Na^+ , K^+ , Cl^- und Laktat^- einfach und schnell zu bestimmen, anders als Ca^{2+} und Mg^{2+} . Eine gängige Methode für die klinische Anwendung ist die leicht messbare, sogenannte Bedside SID.

$$SID = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lac}^-] \quad (11)$$

Die Normwerte: $(142 \text{ mmol/l}) + (4 \text{ mmol/l}) - (105 \text{ mmol/l}) - (1 \text{ mmol/l}) = 40 \text{ mmol/l}$

Andere Elektrolyte wie $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{Mg}^{2+}]$ und $[\text{SO}_4^{2-}]$ finden hier keine Berücksichtigung. Diese Ionen liegen allerdings in so niedriger Konzentration vor, dass Schwankungen nur geringfügigen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen. Auch Laktat ordnet Stewart den starken Ionen zu. Obwohl es im chemischen Sinn kein Ion ist, liegt es jedoch nahezu vollständig dissoziiert als $[\text{Lac}^-]$ vor und verhält sich wie ein starkes Anion (Stewart 1983). So existieren verschiedene Berechnungsformeln für die SID, je nachdem welche starken Ionen miteinbezogen werden.

Abbildung 2 veranschaulicht die Zusammensetzung der Anionen und Kationen im Plasma

1.1.2.2.4. Apparente Strong Ion Difference (SID_a) und effektive Strong Ion Difference (SID_e)

Figge et al. (Figge, Rossing et al. 1991; Figge, Mydosh et al. 1992), schlugen vor, die von Stewart beschriebene SID in die augenscheinliche, apparente SID (SID_a) und die gemessene, effektive SID (SID_e) zu unterteilen. Aus Abbildung 2 ergibt sich eine SID_a von ca. 47 mmol/l. (Kationen – Anionen = 150 mmol/l - 103 mmol/l). Für die Berechnung der apparenten SID gilt folglich bereits genannte Gleichung (11).

$$\text{SID}_a = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lac}^-] \quad (11)$$

Die SID_a entspricht damit der unter 1.1.2.2.3 behandelten SID.

Aus Gründen der Elektroneutralität, dem wesentlichem Prinzip des Stewart-Modells, müssen aber noch weitere negativ geladene Komponenten im Plasma vorhanden sein: Dies ist zum einen das $[\text{HCO}_3^-]$ (ca. 24 mmol/l) und zum anderen die bereits angesprochene Fraktion der schwachen Säuren $[\text{A}^-]$ (ca. 15 mmol/l). Figge et al. beschrieben demzufolge eine »effektive SID« (SID_e), die sich als Funktion der Albumin- und Phosphatkonzentration sowie von pH-Wert und p_aCO_2 berechnen lässt. $[\text{A}^-]$ wird hierbei mit Hilfe der Formel (9) berechnet, die aktuelle Bikarbonatkonzentration über die Henderson-Hasselbalch-Gleichung aus pH-Wert und p_aCO_2 .

$$SID_e = f_{SID}(pH, pCO_2, [Alb], [Pi]) \quad (12)$$

Figge und Fencel zeigten einen Weg, die SID_e für das menschliche arterielle Blut algorithmisch mit Hilfe eines Computerprogrammes aus den Werten, p_aCO_2 , $[Pi]$, $[Alb]$ und pH-Wert zu berechnen

Vereinfacht lässt sich Gleichung (12) auch darstellen

$$SID_e = [A^-] + [HCO_3^-] \quad (13)$$

Die Normwerte betragen hierfür: $(14,5 \text{ mmol/l}) + (24 \text{ mmol/l}) = 38,5 \text{ mmol/l}$

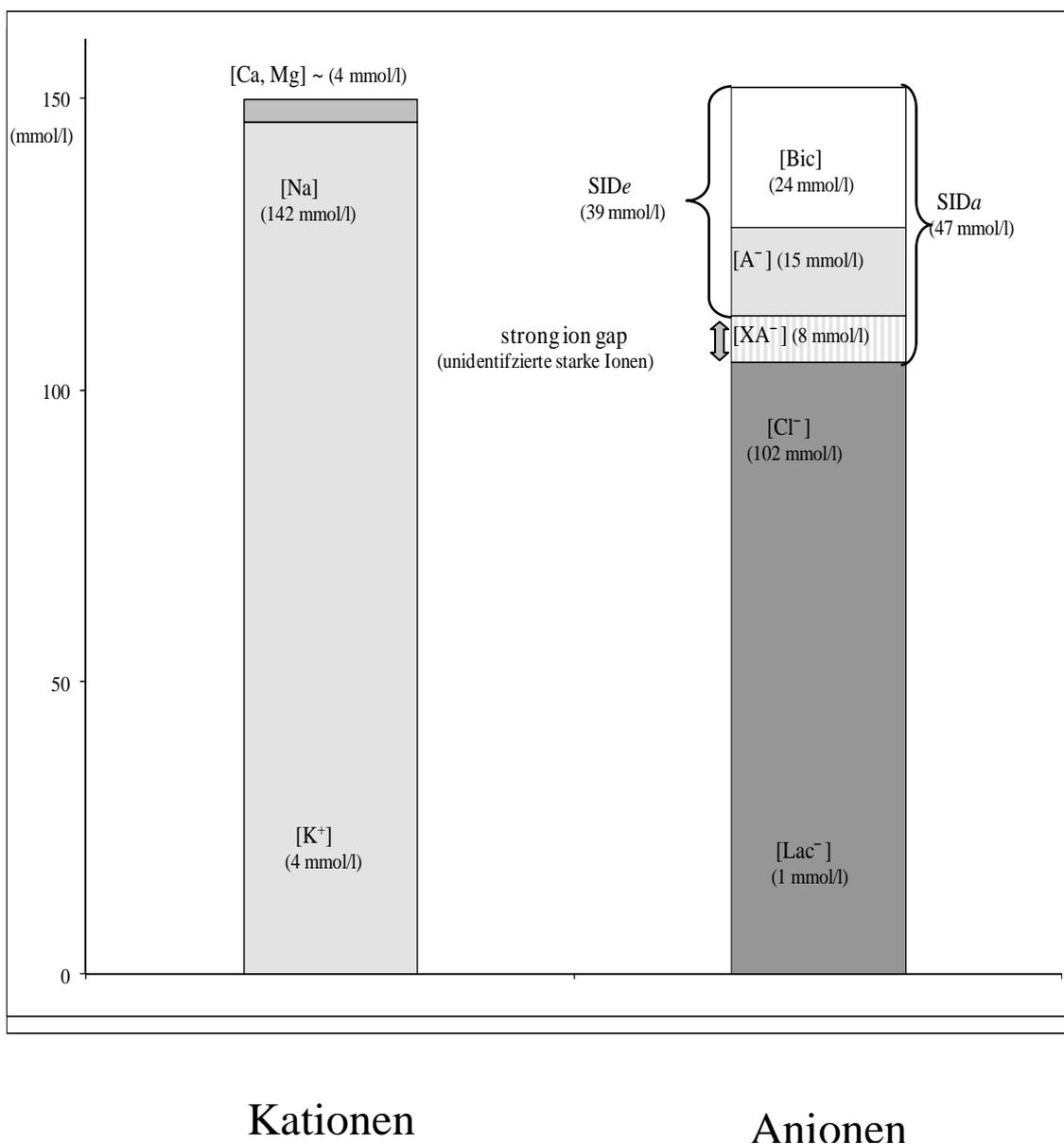


Abbildung 2: Normales Ionogramm, modifiziert nach Fencel (Fencel V, Jabor A et al. 2000)

[Bic] = Bikarbonat = $[HCO_3^-]$

1.1.2.2.5. Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts mit Hilfe des Stewart-Ansatzes

Um den pH-Wert im Sinne einer Azidose oder Alkalose zu verändern, muss sich mindestens eine der unabhängigen Variablen $p_a\text{CO}_2$, $[\text{A}^-]$ oder SID_a verändern. Betrachtet man ausschließlich metabolische Veränderungen, bedeutet dies, dass der pH-Wert komplett abhängig ist von Veränderungen von $[\text{A}^-]$ oder/und der SID_a . Für eine metabolische Azidose bedeutet das:

$$\text{pH} \downarrow : \text{SID}_a \downarrow \text{ und/oder } [\text{A}^-] \uparrow$$

Eine häufige Ursache für eine metabolische Azidose ist beispielsweise die Hyperchloridämie. Eine steigende $[\text{Cl}^-]$ verkleinert die SID_a . Dies kann, aus Gründen der Elektronenneutralität, bei gleich bleibender Konzentration von $[\text{A}^-]$, nur über eine Abnahme der Bikarbonat-Konzentration erreicht werden. Abbildung 3 veranschaulicht den Zusammenhang von SID_a , Bikarbonat, $[\text{A}^-]$ und dem pH-Wert.

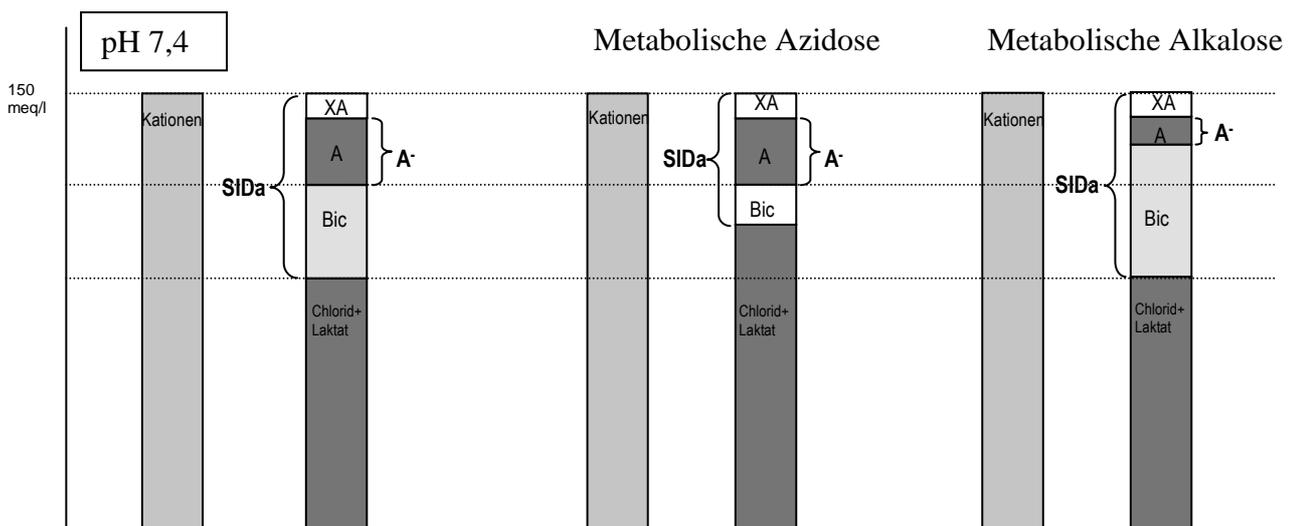


Abbildung 3: Entstehung einer Azidose und einer Alkalose (Hofmann-Kiefer, Conzen et al. 2008)

Bic = Bikarbonat

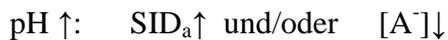
XA = ungemessene Anionen

A^- = Gesamtheit der schwachen Säuren

SID_a = apperente strong ion difference

Die rechte Säule stellt die Anionen dar, die linke die Kationen. Je nach Zusammensetzung der Ionen verändert sich die SID_a und A^- . Damit wird das Säure-Basen-Gleichgewicht in Richtung Azidose oder Alkalose verschoben.

Analog dazu die Konstellation für die metabolischen Alkalose:



Bei einer metabolischen Alkalose als Folge einer Hypalbuminämie nimmt die Konzentration von $[\text{A}^-]$ ab. Die SID_a bleibt in diesem Fall augenscheinlich unverändert, obwohl $[\text{A}^-]$ ja ein Bestandteil der SID_a ist (Abb.3). Dies ist aber, wieder dem Gesetz der Elektronenneutralität folgend nur möglich, wenn die Bikarbonatkonzentration zunimmt. Damit steigt der pH-Wert. Dagegen vergrößert sich die SID_a im Falle einer Hypochloridämie, auch dies kann wiederum nur möglich sein durch eine Zunahme von $[\text{HCO}_3^-]$.

Beispiele zu Konstellationen und entsprechenden Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihre Interpretationen nach dem Stewart Modell zeigt Tabelle 1 (Fencl, Jarbor et al. 2000; Constable 2001; Funk 2007).

SID_a und $[\text{A}^-]$ müssen immer im Zusammenhang betrachtet werden, da beide unabhängige Variablen sind. Ein Vorteil des Stewart Modells ist es, bestimmte pathologische Säure-Basen-Konstellationen aufdecken zu können, die dem klassischen Säure-Basen-Modell verborgen bleiben. Beispielsweise kann bei normalem Base excess und $[\text{HCO}_3^-]$ eine Azidose vorliegen (z.B. bei einem $[\text{Cl}^-]$ von $\geq 112 \text{ mmol/l}$), die allerdings vollkommen überdeckt wird von einer gleichzeitig bestehenden Alkalose, z.B. bei Hypalbuminämie. Diese Veränderungen könnten mit dem traditionellen Ansatz nicht erfasst werden. Ihre Erkennung ist aber für eine adäquate Therapie unumgänglich.

Zwei wichtige metabolische Stoffwechsellagen, erkannt durch den Stewart-Ansatz sind die hyperchlorämie Azidose, verursacht durch ein hohes Serum-Chlorid (und einer damit verbundenen Abnahme der SID_a), und die hypernatriämie Alkalose (Anstieg der $[\text{Na}^+]$ -Konzentration und konsekutive Zunahme der SID_a). Auf diese Säure-Basen-Störungen und deren Bedeutung für die Intensivmedizin wird im Diskussionsteil (4.2.) genauer eingegangen.

	<i>Azidose</i>	<i>Alkalose</i>
I. Respiratorisch	↑ p _a CO ₂ respiratorische Azidose	↓ p _a CO ₂ respiratorische Alkalose
II. Metabolisch		
1. Abnormale SID _a	↓ SID _a	↑ SID _a
a. Überschuss/Mangel an Plasmawasser	↓ Natrium	↑ Natrium
b. Gestörtes Gleichgewicht der starken Ionen		
I. Erhöhung/Erniedrigung des Chlorid	↑ Chlorid hyperchlorämische Azidose	↓ Chlorid hypochlorämische Alkalose
II. Hyperlaktatämie	↑ Laktat Laktatazidose	--
III. Ungemessene Ionen	↑ SIG Azidose durch ungemessene Anionen	--
2. Nichtflüchtige, schwache Säuren		
a. Albumin	--	↓ Albumin hypalbuminämische Alkalose
b. Anorganisches Phosphat	↑ Phosphat hyperphosphatämische Azidose	--

Tabelle 1. Einteilung der Säure-Basen-Störungen nach Stewart, modifiziert nach Funk (Funk 2007) und Fencl (Fencl V, Jabor A et al. 2000)

PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck

SID_a: strong ion difference entsprechend der SID_a

SIG: strong ion gap

1.2 Studienziel

Mit Hilfe des Stewartschen Modells wurden „neue“ Konstellationen des Säure-Basen-Haushalts aufgedeckt, die mit der traditionellen Sichtweise des Säure-Basen-Haushalts nicht erfasst werden können, aber durchaus klinische Relevanz haben. Der Begriff der hyperchlorämischen Azidose hat sich so weit etabliert, dass in absehbarer Zeit balancierte kristalloide Lösungen voraussichtlich Standard in der Infusionstherapie sein werden. Durch balancierte Infusionslösungen wird eine metabolische Azidose weitgehend vermieden, (siehe dazu auch 4.1.2.) (Kellum 2002; Morgan and Venkatesh 2003; Kellum 2005).

Bis heute wurde jedoch im Wesentlichen nur dem Chlorid bei der Entstehung von Säure-Basen-Störungen Bedeutung beigemessen, andere Ionen wurden bislang kaum untersucht.

In unserer Studie wurde überprüft, ob auch Konzentrationsänderungen des Natriums relevante Effekte auf den Säure-Basen-Haushalt haben. Schließlich ist Natrium dasjenige Ion, das im Extrazellulärraum in der höchsten Konzentration vorliegt. Dabei ist die Hypernatriämie, eine häufige und ernstzunehmende metabolische Störung (vgl. 4.1.1.) So wäre z.B. analog zur hyperchlorämischen Azidose eine hypernatriämische Alkalose als eigenständige Störung denkbar.

Die hier vorliegende kontrollierte klinische Studie untersucht eine mögliche Beziehung zwischen Veränderungen der Natriumkonzentration und dem Säure-Basen-Status bei kritisch kranken Patienten und interpretiert die Daten mit Hilfe des Säure-Basen-Ansatzes nach Peter Stewart.

2 Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission unserer Fakultät wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten 201 erwachsene Patienten einer postoperativen anästhesiologischen Intensivstation an einer Universitätsklinik auf das Auftreten erhöhter $[\text{Na}^+]$ -Konzentrationen überprüft. Die Zielparameter der Studie wurden aus dem täglichen Routineblut gewonnen, so dass keine zusätzlichen Entnahmen erforderlich waren. Die Blutproben wurden unter sterilen Kautelen aus einer bereits liegenden arteriellen Kanüle abgenommen. Die Probenentnahme für unsere Studie erfolgte jeweils im 24-stündigen Abstand. Dabei wurden folgende Serum-Elektrolytkonzentrationen bei 37° Celsius gemessen: $[\text{Na}^+]$, $[\text{Cl}^-]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Mg}^{2+}]$, $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{PO}_4^{2-}]$. Weiterhin wurde das Gesamteiweiß, die Albumin- und Hämoglobin-Konzentrationen im Serum, der Hämatokrit und der Säure-Base-Status in Form von p_aCO_2 , der pH-Wert, Bikarbonat und Laktat bestimmt. Ferner berechneten wir für jede Blutprobe den Base excess, die apparente strong ion difference (SID_a), die effektive strong ion difference (SID_e) und die Gesamtheit der schwachen Säuren $[\text{A}^-]$.

Alle Patienten waren aufgrund ihrer vorliegenden Erkrankungen maschinell beatmet. So war es möglich zu den jeweiligen Probenentnahmen eine strikte Normakapnie einzuhalten und damit respiratorische Einflüsse auf den Säure-Basen-Haushalt zu minimieren.

Um den Säure-Basen-Status nicht artifiziell zu verändern, erhielten die Patienten während des Studienverlaufs weder Pufferlösungen, noch lakatathaltige Infusionslösungen. Weitere Einschränkungen der Infusionstherapie bestanden nicht. Schleifendiuretika wurden falls notwendig verabreicht und ein Teil der Patienten erhielt Hydrocortisol im Rahmen der adjuvanten Sepsistherapie zur Verbesserung der Hämodynamik (siehe Tabelle 2).

Eine schriftliche Einwilligung der Patienten in die Studie war laut Ethikkommission nicht erforderlich, da für die Parameterbestimmung keine zusätzlichen Eingriffe außer der täglich stattfindenden Blutkontrolle, die der klinischen Routine entspricht, notwendig waren.

2.2 Die Patienten

In die Studie aufgenommen wurden 201 Patienten, die sich alle postoperativ auf einer Intensivstation befanden. Tabelle 2 stellt die wichtigsten Patientencharakteristika als Mittelwerte mit Standardabweichung dar. Es bestanden keine relevanten Unterschiede in Gewicht, Größe und Alter. Der SAPS II Score und der SOFA Score dienen der Beurteilung des klinischen Zustandes von Intensivpatienten. Der SOFA Score wird zur Bewertung von kritisch kranken Patienten mit einer Sepsis angewandt (Hantke, Holzer et al. 2000), der SAPS II-Score gibt Auskunft über die Schwere und Letalitätsrisiko eines Patienten mit Multiorganversagen und Multiorgandysfunktion (Agha, Bein et al. 2002). 55% der Patienten erhielten eine Furosemidtherapie (Dosierung siehe Tabelle 2). Bei 10% der Patienten wurde Hydrocortison im Rahmen der adjuvanten Sepsistherapie (max. 240 mg/die) verabreicht.

2.2.1 Einschlusskriterien

Der klinische Zustand der teilnehmenden 201 Patienten konnte nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) in die Gruppe II-IV eingeteilt werden. Die Patienten waren allesamt volljährig. Das entscheidende Kriterium für einen Studieneinschluss war eine Na^+ -Konzentration im Serum von $\geq 145 \text{ mmol/l}$.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren schwerwiegende metabolische Erkrankungen (Hyperglykämie $> 200 \text{ mg/dl}$, Laktat $> 2 \text{ mmol/l}$, Thyreotoxikose, Cushing Syndrom und andere endokrinologische Erkrankungen), so wie Drogen- oder Alkoholintoxikation. Ebenso wenig wurden Patienten unter laufendem Nierenersatzverfahren oder schwerer Leberfunktionsstörungen in die Studie aufgenommen.

Geschlecht (männlich/weiblich) [%]	80/20
Alter [Jahre]	70,5±16,7
Gewicht [kg]	78,1±12,4
Grösse [cm]	173±8
[§] SAPS II Score	8,9±4,6
^{§§} SOFA Score	34,1±12,5
Volumentherapie [ml/24h]	2252 ±919
*RL [ml/24h]	690±930
NaCl 0,45% [ml/24h]	881±867
**HES [ml/24h]	98±217
Glucose 5% [ml/24h]	582±873
Furosemid-Therapie [%]	55
Mittlere Dosis [mg/24h]	141±198
Hydrocortison-Therapie [%]	10
Mittlere Dosis [mg/24h]	87±23

Tabelle 2: Patienten-Charakteristika, alle Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung.

[§] SAPS II Score: Simplified Acute Physiology Score II

^{§§} SOFA Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

* RL: Ringer-Lösung Fresenius[®] (Fresenius Medical Corporation, Bad Homburg):

[Na⁺] = 147,2 mmol/l; [K⁺] = 4,0 mmol/l; [Ca⁺⁺] = 2,25mmol/L ; [CL⁻] = 155,7 mmol/l)

** HES: Hydroxyäthylstärke MG 130.000, (Voluven[®], Fresenius Medical Corporation):

[Na⁺] = 154 mmol/l, [CL⁻] = 154 mmol/l

2.3 Meßmethodik und Meßwerte

Die gewonnenen Blutproben wurden durch das Institut für Klinische Chemie unseres Klinikums ausgewertet. Die Konzentrationen für [Na⁺], [Cl⁻], [K⁺], [Mg²⁺], [Ca²⁺], [PO₄²⁻] im Serum wurden mittels ionenselektiver Elektroden bestimmt (Olympus AU 2700 (Olympus, Tokio, Japan)). Auch das Gesamteiweiß und das Serumalbumin wurden dort gemessen (Olympus AU 2700, Hämoglobin und Hämatokrit wurden bestimmt mit LH 750 (Beckmann Coulter, Fullerton, Kalifornien, USA)).

Laktat, sowie die Parameter des Säure-Basen-Haushalts (Bikarbonat, pH, p_aCO_2) wurden mit Hilfe eines Blutgas-Analysators (RapidLab 1265, Bayer Healthcare LLC, East Walpole, MA, USA) auf der Basis der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (6) direkt auf der Intensivstation bestimmt

$$pH = pk_s + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times [PaCO_2]} \quad (6)$$

und der Base excess (BE), der Formel nach Siggaard-Andersen (7) berechnet

$$SBE = 0,9287 \times [HCO - 24,4 + 14,83 \times (pH - 7,4)] \quad (7)$$

Die Referenzwerte für unsere Studie bezogen sich auf die Normalwerte des Zentrallabors unserer Klinik. Diese sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Wir berechneten für jede Blutprobe die Bedside apparente strong ion difference (SID_a) aus den wichtigsten Anionen und Kationen

$$SID = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [Lac^-] \quad (11)$$

Die effektive strong ion difference (SID_e) kalkulierten wir:

$$SID_e = [A^-] + [HCO_3^-] \quad (13)$$

Für die Konzentration der schwachen Säuren $[A^-]$ im Serum verwendeten wir die Formel nach Figge, wie unter 1.1.1.1.2

$$[A^-] = [Alb \times (0,123 \times pH - 0,631)] + [Pi \times (0,309 \times pH - 0,469)] \quad (9)$$

Obwohl Stewart in seiner Arbeit, wie auch alle darauf folgenden Gleichungen, die Einheit Milliequivalent/l (meq/l) verwendeten, werden in der vorliegenden Studie alle Elektrolytkonzentrationen in mmol/l angegeben. Die Einheit Milliequivalent/l wird in den USA verwendet, Wertigkeiten von Ionen anzugeben, entsprechend dem früher gebräuchlichen mval. Für einwertige Ionen, wie Natrium, gilt, 1 meq/l = 1 mval/l = 1 mmol/l. Die Einheit mmol/l hingegen

ist eine weltweit internationale SI-Einheit für das Molekulargewicht, basierend auf dem internationalen Größensystem für physikalische Größen.

[Na ⁺] - Konzentration	135 - 145 mmol/l
[Cl ⁻] - Konzentration	95 - 110 mmol/l
[K ⁺] - Konzentration	3,5 - 5,0 mmol/l
[Mg ²⁺] - Konzentration	0,65 - 1,2 mmol/l
[Ca ²⁺] - Konzentration	2,05 - 2,65 mmol/l
[PO ₄ ²⁻] - Konzentration	2,5 - 4,8 mg/dl bzw 0,81 - 1,55 mmol/l
Laktat i.P.	0,63 - 2,44 mmol/l
Gesamteiweiß i.S.	6,0-8,0g/dl bzw 60 - 80 g/l
Albumin i.S.	35 - 50 g/l
Hämoglobin	m: 14,0 - 18,0 g/dl w: 12,0 - 16,0 g/dl
Hämatokrit	m: 0,38 – 0,52 l/l w: 0,36 - 0,46 l/l
p _a CO ₂	m: 35 – 46 mm Hg w: 32 – 43 mm Hg
pH arteriell	7,36 - 7,44
Bikarbonat	22-26 mmol/l
Base excess	0±3 mmol/l
SID _a	39 - 42 mmol/l
SID _e	39,0 mmol/l
[A ⁻]	15 mmol/l

Tabelle 3: Normwerte

i.S. = im Serum

i.P. = im Plasma

2.4 Statistische Methoden

Für jeden Zielparameter wurden die parametrischen Daten, also Mittelwert und Standardabweichung, sowie die nicht parametrischen Daten, das heißt Median und Range ermittelt. Siehe dazu Tabelle 4 unter Punkt 3.1.

Die Normalverteilung der Messwerte wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft und gegebenenfalls bestätigt.

Eine Typ I Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde für alle Bestimmungen und Berechnungen als signifikant festgelegt.

Um eine Beziehung zwischen den Elektrolytkonzentrationen ($[Na^+]$ und $[Cl^-]$) und dem Base excess abzuleiten, wurde zudem die Spearman-Rank-Order-Korrelation ($r =$ Korrelationskoeffizient) angewendet. Regressionskurven (siehe Ergebnisteil 3.2.-3.6.) veranschaulichen die Zusammenhänge grafisch.

Mit Hilfe der Computerprogramme Sigma Stat Software Version 3.1 (RockWare Inc. Golden, USA) und Microsoft Excel Version 2003 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim) wurde die statistische Analyse durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gemessene Werte (Na, Cl, pH-Wert, BE)

Tabelle 2 (siehe 2.2.) zeigt die Patientencharakteristika mit Mittelwerten und Standardabweichung. Bei 201 überprüften Patienten fand sich insgesamt 78mal bei 20 verschiedenen Patienten (1-6 24h - Perioden pro Patient) eine relevante Hybernatriämie (≥ 145 mmol/l). Die Werte des $[Na^+]$ lagen in diesem Subkollektiv zwischen 145 mmol/l und maximal 164 mmol/l. Dies zeigt Tabelle 4. Hier sind deskriptiv die Messwerte aus den Blutgasanalysen, sowie die SID_a und $[A^-]$, aufgeführt. Dabei werden bei allen 78 Messungen Median, Range, der niedrigste aufgetretene Wert (Min) sowie der höchste Wert (Max) und die Werte der 25. und 75. Perzentile angegeben.

Die Chloridkonzentration lag nur in 10 Datensätzen bzw. in 12,8 % aller Patientenproben innerhalb der Normwertbereiche (95 – 109 mmol/l), in einem Fall sogar unterhalb der Norm (89mmol/l). In jedem dieser 11 Datensätze bestand eine moderate bis schwere metabolische Alkalose (siehe auch Tabelle 5, Beispiel 1-4). In 85,9% bestanden erhöhte Chlorid-Spiegel. In 30 Datensätzen, das heißt

in 38,5% der Proben, fanden sich sogar Hyperchlorämien mit Werten von 115 mmol/l bis 128 mmol/l.

In 58,9%, bzw. in 46 Fällen, der gewonnenen 78 Datensätze entwickelten die Patienten eine metabolische Alkalose mit verbundener Hybernatriämie (pH-Wert über 7,44; Base excess größer 3,0 mmol/l). Dagegen trat lediglich in einer kleinen Gruppe von 6 Fällen eine metabolische Azidose auf. Hierfür galt: pH-Wert kleiner als 7,36 und Base excess kleiner -3,0 mmol/l. Siehe dazu auch Punkt 3.7. und Tabelle 5.

	Median	Range	Max	Min	0.25	0.75
[Na ⁺] [mmol/l]	150,0	19,0	164,0	145,0	148,0	155,0
[Cl ⁻] [mmol/l]	114,0	39,0	128,0	89,0	111,0	118,0
SID _a [mmol/l]	40,1	36,7	61,9	25,2	36,8	43,8
SID _e [mmol/l]	38,0	24,8	53,1	28,3	35,2	41,1
Bicarbonat [mmol/l]	28,0	23,5	42,6	19,1	25,7	31,4
Base excess [mmol/l]	4,0	25,0	18,7	-6,3	1,5	7,6
pH	7,48	0,36	7,65	7,29	7,42	7,50
p _a CO ₂	40,2	2,8	41,3	38,5	39,5	40,3
Albumin [g/l]	28,1	13,0	33,2	20,2	25,2	29,4
[A ⁻] [mmol/l]	10,1	5,3	13,3	8,0	9,0	10,9

Tabelle 4: Beschreibende Statistik: Median, Range, Maximum und Minimum, sowie 25. und 75. Perzentile für alle Säure-Basen-Parameter; n = 78

3.2 Natrium-Konzentration und Chlorid-Konzentration im Vergleich

Wie oben schon erwähnt zeigte sich in lediglich 11 Proben ein normales bzw. erniedrigtes $[\text{Cl}^-]$. Es fanden sich hingegen 67 Fälle (85,9%), in den sowohl $[\text{Na}^+]$ als auch $[\text{Cl}^-]$ gleichzeitig erhöht waren. Trotz deutlich erhöhter $[\text{Na}^+]$ -Werte (Median 153 mmol/l; Range 147 – 164 mmol/l) lag in der Gruppe mit Hypermatriämie und zusätzlicher Hyperchloridämie lediglich in 2 Fällen eine moderate Alkalose vor. Eine metabolische Azidose trat nur auf, wenn die $[\text{Cl}^-]$ -Konzentrationen exzessiv erhöht waren (> 122 mmol/l), wie in Tabelle 5 abzulesen ist. Hier sind Beispiele für extreme $[\text{Na}^+]$ - und $[\text{Cl}^-]$ -Konzentrationen und deren Auswirkungen auf den Säure-Basen-Status dargestellt.

Beispiel #	$[\text{Na}^+]$ [mmol/l]	$[\text{Cl}^-]$ [mmol/l]	pH	BE [mmol/l]	SID_a [mmol/l]	SID_e [mmol/l]
1	148	104	7,50	7,5	46,9	41,9
2	148	102	7,54	10,4	46,0	43,1
3	145	100	7,55	11,3	48,5	44,9
4	148	95	7,65	14,0	56,3	48,7
5	154	126	7,29	-6,3	33,1	28,3
6	157	125	7,35	-3,1	35,2	30,0
7	159	128	7,34	-3,8	34,4	29,8
8	156	127	7,32	-4,5	32,3	29,1

Tabelle 5: Beispiele für den Einfluss extremer Natrium- und Chlorid Konzentrationen auf den Säure-Basen-Haushalt.

In Beispiel 1-4 traten Alkalosen mit entsprechend erhöhtem pH-Wert und Base excess auf. $[\text{Na}^+]$ liegt über dem Normwert bei gleichzeitiger Hypochloridämie. Die SID_a ist vergrößert.

Im Gegensatz dazu stehen die Beispiele 5-8. Man erkennt Azidosen mit verringerten pH-Werten und Base excess. Gleichzeitig bestehen erhöhte $[\text{Cl}^-]$ -Konzentrationen. Die SID_a ist vermindert.

Auf diese Konstellationen wird später in der Diskussion noch genauer eingegangen.

3.3 Die Korrelation zwischen Na^+ -Konzentration und Base excess

Abbildung 4 zeigt die Korrelation zwischen $[\text{Na}^+]$ und Base excess (Spearman-Rank-Order-Test ($r =$ Korrelationskoeffizient)); grafische Abbildung in Form von Regressionsgeraden mit Konfidenzintervallen. Genauso entstanden auch die Abbildungen 5 - 7.

Eine Korrelation zwischen der $[\text{Na}^+]$ und dem BE konnten wir nicht generell nachweisen ($r = -0,031$, $p = 0,78$). Aus Abbildung 4 lässt sich also entnehmen, dass ein erhöhter Natriumwert nicht zwangsläufig mit einer Alkalose einhergeht.

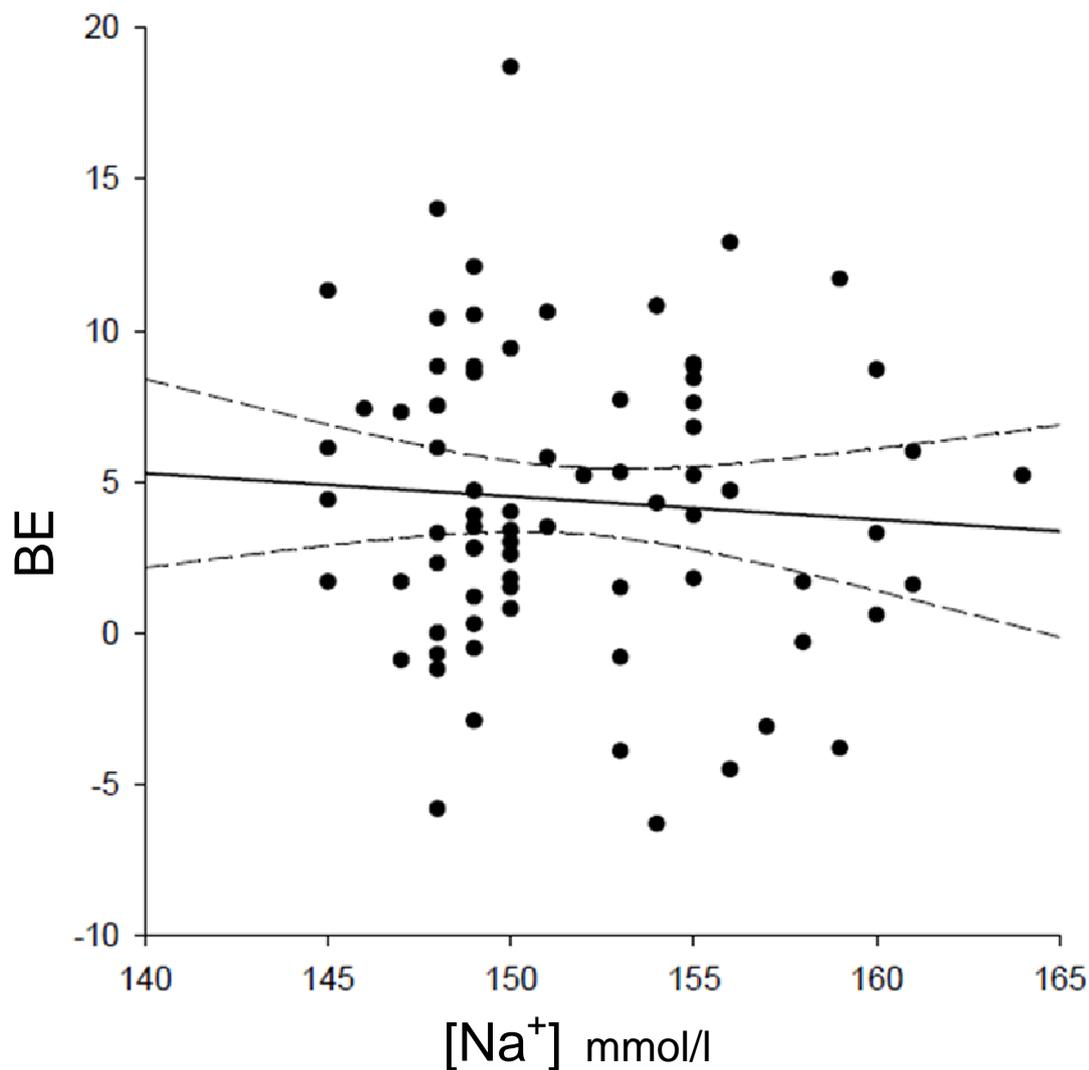


Abbildung 4: Korrelation zwischen BE und $[\text{Na}^+]$; Korrelationskoeffizient $r = -0,03$ ($p = 0,782$).

Die gepunkteten Linien entlang der Regressionsgeraden repräsentieren die 95% Konfidenzintervalle.

Lediglich in der bereits beschriebenen (kleinen) Subgruppe (14,1%) von 11 Fällen (mit normalem (oder erniedrigtem) $[Cl^-]$) fand sich eine gute Korrelation ($r = 0,66$, $p = 0,03$) wie man Abbildung 5 entnehmen kann. Man erkennt, dass die meisten der entsprechenden Werte innerhalb des Konfidenzintervalls (innerhalb der gestrichelten Linien) liegen. In Tabelle 5 entspricht diese Subgruppe den Fällen 1 - 4.

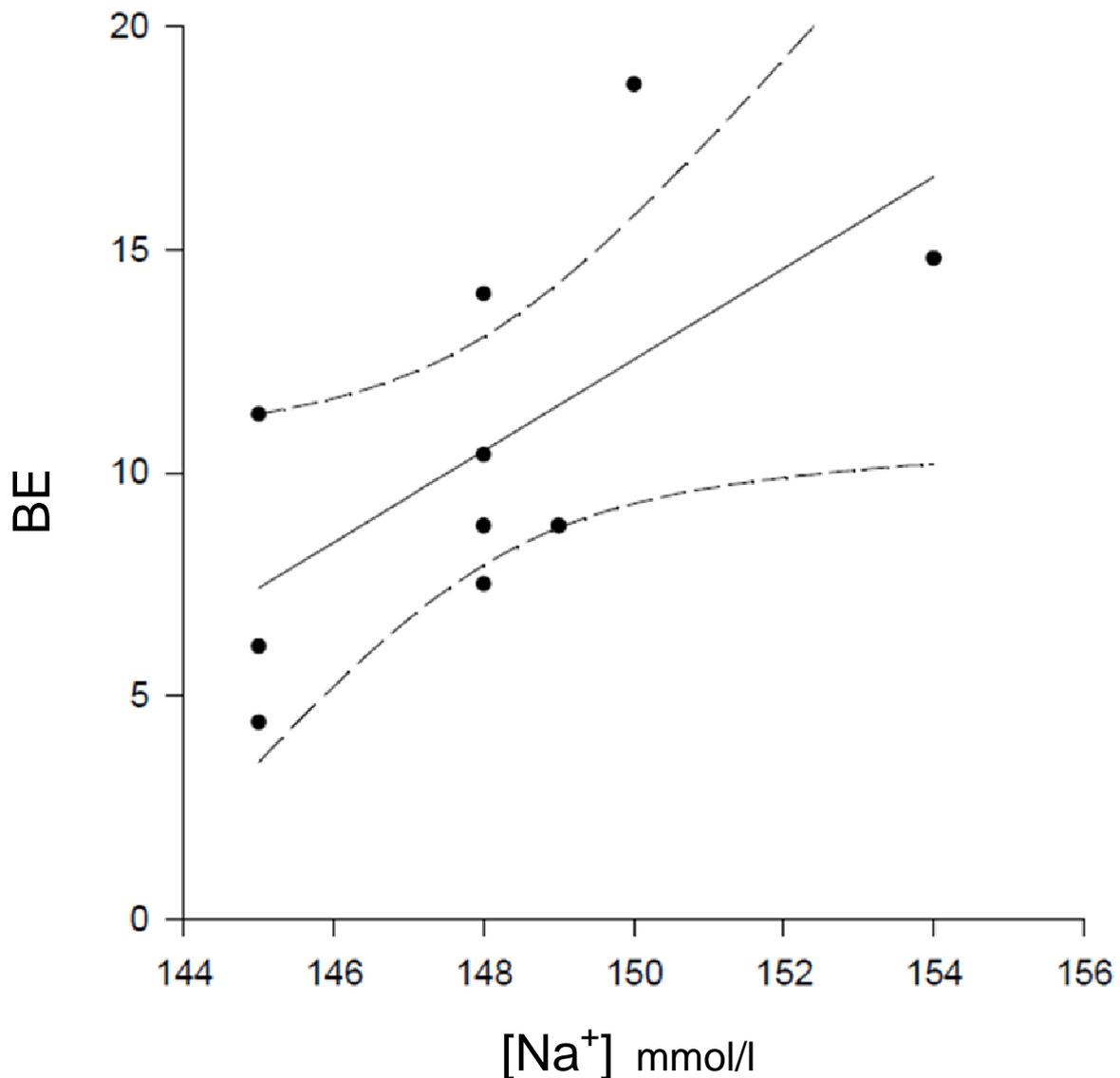


Abbildung 5: Korrelation zwischen BE und $[Na^+]$ für Fälle mit einem $[Cl^-] < 110$ mmol/l;

3.4 Das Verhältnis zwischen $[Cl^-]$ und Base excess

Aus Abbildung 6 geht hervor, dass eine negative Korrelation von Chloridionen-Konzentration und BE besteht. Dazu berechneten wir: $r = -0,72$ und $p < 0,001$.

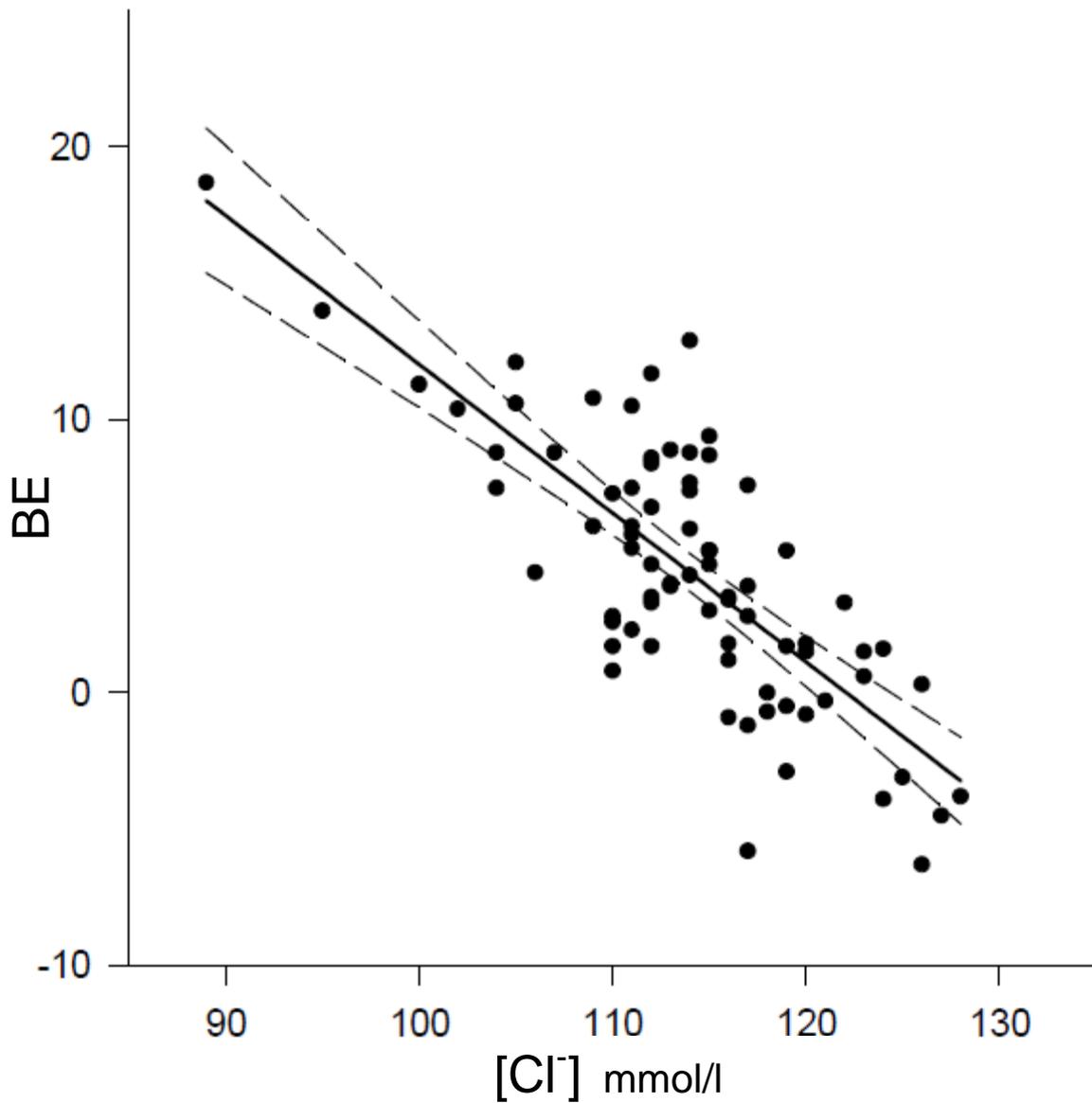


Abbildung 6: Korrelation zwischen $[Cl^-]$ und BE; Korrelationskoeffizient $r = -0,72$ ($p < 0,001$). Die gepunkteten Linien entlang der Regressionsgeraden repräsentieren die 95% Konfidenzintervalle.

3.5 Der Zusammenhang von SID_a und Base excess

Nicht nur zwischen der $[Cl^-]$ -Konzentration und dem BE, sondern auch zwischen der SID_a und dem Base excess besteht eine eindeutige Korrelation ($r = 0,80$, $p < 0,001$). Abbildung 7 stellt diesen Sachverhalt dar.

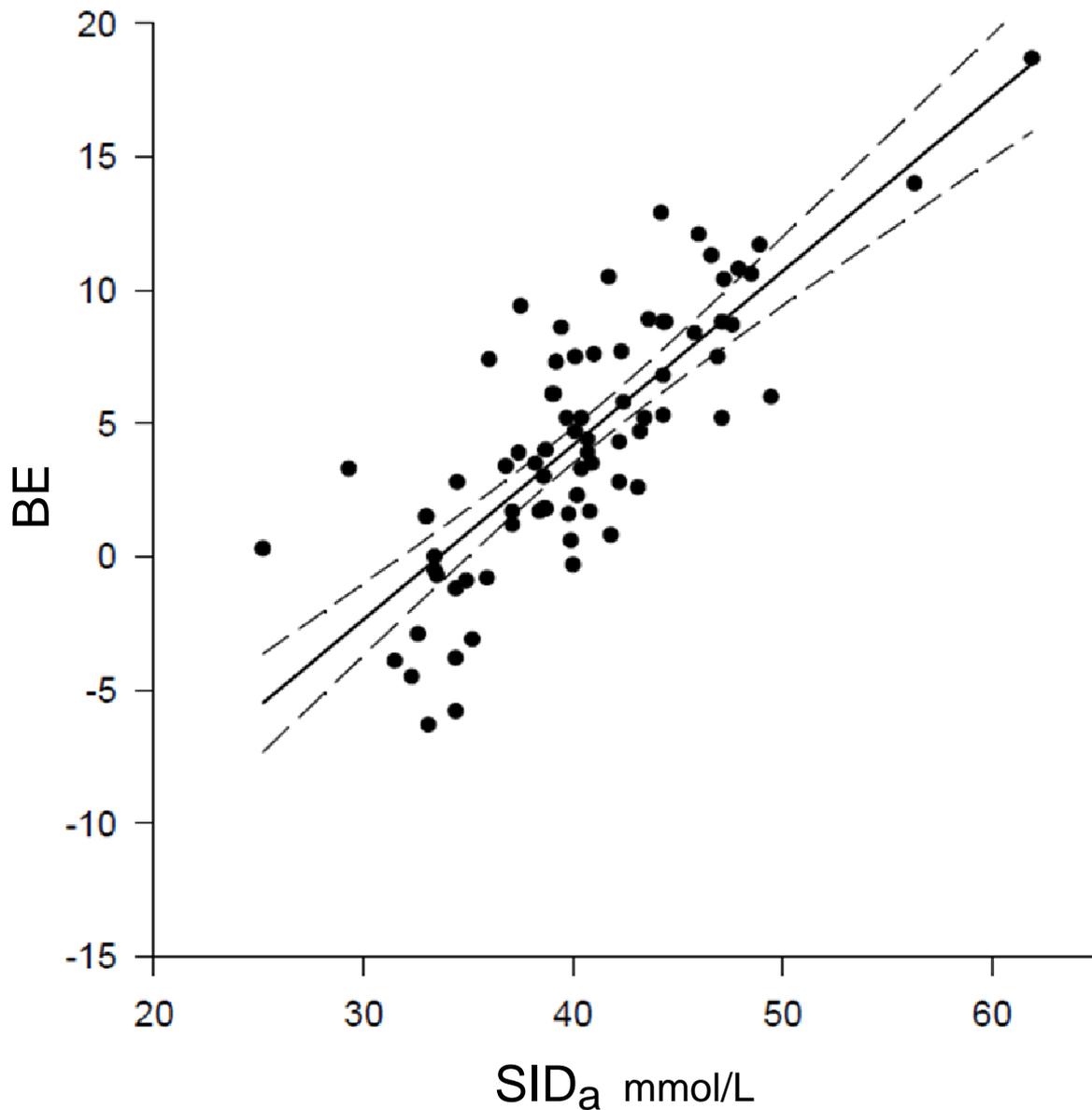


Abbildung 7: Korrelation zwischen BE und SID_a ; Korrelationskoeffizient $r = 0,80$ ($p < 0,001$). Die gepunkteten Linien entlang der Regressionsgeraden repräsentieren die 95% Konfidenzintervalle.

3.6 Die Korrelation zwischen Bikarbonat und Base excess

Wie schon von anderen Autoren (Zander and Lang 2004; Kellum 2005) gezeigt bestand ein deutlicher Zusammenhang des Bikarbonats im Plasma und des Base excess. Mit $r = 0,97$ und $p < 0,001$ besteht eine beinahe lineare Beziehung (Abbildung 8).

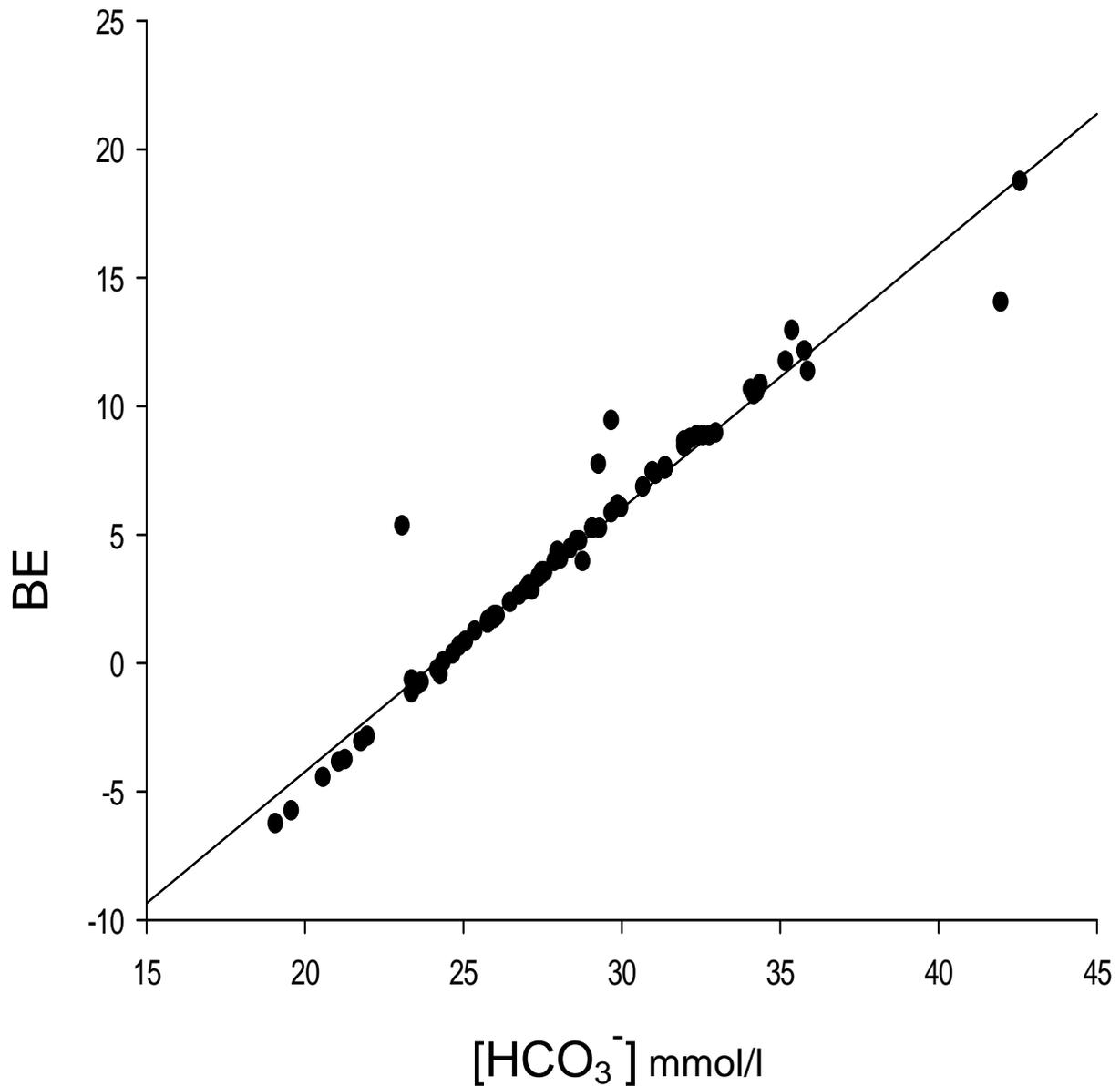


Abbildung 8: Korrelation zwischen HCO_3^- und BE; Korrelationskoeffizient $r = 0,97$ ($p < 0,001$)

3.7 Die SID_a und der Säure-Basen Status

In 46 der 78 Datensätze mit Hybernatriämie beobachteten wir eine SID_a über 39,0 mmol/l. Hiervon wiesen 84,8% der Fälle eine metabolische Alkalose mit einem $pH > 7,44$ auf.

In einer kleinen Gruppe von 6 Datensätzen (ein Auszug davon siehe Tabelle 6, Beispiel 5 - 8) bestand eine Hybernatriämie mit einer SID_a , deren Wert unter dem von uns definierten Grenzwert von 39,0 mmol/l liegt. Hier wäre eigentlich eine Azidose zu erwarten gewesen, jedoch lag bei diesen Proben eine milde Alkalose vor. In jedem der 6 Fälle lagen die Serum-Albumin-Konzentrationen allerdings eindeutig unter dem Normwert von 35 - 50 g/l. Der errechnete Median beträgt hier 26,2 g/l, die Range 0,9 g/l. Die durch die Hypalbuminämie verringerte Konzentration von $[A^-]$ bestimmt demnach den pH-Wert hier stärker als die erniedrigte SID_a .

4 Diskussion

4.1 Die Bedeutung der Hypernatriämie in der Intensivmedizin

4.1.1 Die Hyperchlorämie Azidose

Die hyperchlorämie Azidose beschreibt einen sauren Zustand des Blutes, der durch eine zu hohe $[\text{Cl}^-]$ -Konzentration im Plasma verursacht wird. Dieser Konstellation begegnet man besonders häufig bei Patienten, welchen größere Mengen an Flüssigkeit infundiert wurden. Deshalb etablierte sich hierfür zunächst auch der Begriff Dilutionsazidose oder Infusionsazidose. Der Begriff Dilutionsazidose (Peters and Van Slyke 1947) erklärt die Hyperchloridämie dadurch, dass der gesamte Extrazellulärraum durch Infusion mit bikarbonatfreien Elektrolytlösungen verdünnt wird. Dieser Ansatz beruht auf dem Säure-Basen-Modell nach Siggard-Andersen. Die Verdünnung bewirkt eine Abnahme der $[\text{HCO}_3^-]$ -Konzentration und es folgt eine Abnahme des pH-Werts.

Scheingraber, Rehm und Kellum bezweifeln die Existenz einer Dilutionsazidose (Kellum, Bellomo et al. 1998; Scheingraber, Rehm et al. 1999; Kellum 2002; Rehm and Finsterer 2003; Rehm, Conzen et al. 2004). Sie sehen die Ursache der hyperchlorämien Azidose nicht in einer Verdünnung des Bikarbonats, sondern vielmehr in einer Abnahme der SID_a :

Wenn durch Infusionstherapie, z.B. NaCl 0,9%-Lsg., dem Plasma starke Anionen wie Chlorid (NaCl 0,9%-Lsg enthält mit 154mmol/l eine unphysiologisch hohe Menge Chlorid) zugeführt werden, verringert sich die SID_a und damit entsteht eine metabolische Azidose (siehe auch 1.1.2.2.6). Anzumerken ist, dass $[\text{A}^-]$, d.h. die schwachen Säuren (v.a. Albumin), durch Verdünnung abnehmen, die Auswirkungen auf den Säure-Basen-Status sind jedoch nicht groß genug, um die Azidose auszugleichen.

Die Abnahme der SID_a des Plasmas ist bei Infusion von NaCl 0,9%-Lsg auf folgenden Mechanismus zurückzuführen: NaCl 0,9%-Lsg. enthält jeweils 154 mmol/l $[\text{Na}^+]$ und 154 mmol/l $[\text{Cl}^-]$. Die physiologischen Konzentrationen dieser Ionen im Serum betragen ca. 140 mmol/l bzw. 100 mmol/l. Die Differenz der Ionenkonzentrationen der NaCl-Lsg. zu den Ionenkonzentrationen im Plasma betragen also für das Natrium ca. 14 mmol/l (154 mmol/l – 140 mmol) bzw. 44 mmol/l für das Chlorid (154 mmol/l – 100 mmol/l). Wird NaCl 0.9% infundiert, wird dem Organismus also relativ zu den Plasmakonzentrationen mehr Chlorid als Natrium zugeführt. Nach dem Stewart'schen Theorem resultiert hieraus ein Abfall der SID_a mit konsekutiver Azidose.

Nach der Stewart'schen Theorie kann eine Abnahme (und damit Dilution) der $[\text{HCO}_3^-]$ -Konzentration per se nicht zu Veränderung des pH-Wertes führen, da dies nur die unabhängigen Variablen $p_a\text{CO}_2$, SID_a und $[\text{A}^-]$ vermögen. Letztendlich zeigten Bruegger et al., dass das Ausmaß der Abnahme der SID_a und nicht das Ausmaß der Bikarbonatverdünnung (was der Dilutionsazidose entspräche) für die pH-Wert Veränderung entscheidend ist. Der Stewart Ansatz liefert demnach die tatsächliche Erklärung der hyperchlorämischen Azidose. (Bruegger, Bauer et al. 2005)

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten negative Effekte der Hyperchloridämie auf den Organismus und fanden unter anderem eine Beeinträchtigung des Immunsystems (Kellum, Song et al. 2004), der Hämostase (Király, Differding et al. 2006), der Splanchnikusperfusion und damit des gesamten Magen-Darm-Trakts (Wilkes, Woolf et al. 2001) und der Hämodynamik. (Pedoto, Caruso et al. 1999; Kellum, Song et al. 2004). Als Reaktion auf diese Studien bringen einige Firmen der Pharmaindustrie zunehmend sog. „balancierte“ Infusionslösungen auf den Markt, die in ihrer Zusammensetzung auch bei hoher Infusionsmenge keine nennenswerte Azidose erzeugen, weil sie ein verstoffwechselbares Anion (z.B. Acetat oder Laktat) enthalten. Nach der Metabolisierung beträgt die SID_a einer solchen Lösung nicht mehr Null (wie bei NaCl 0,9%) sondern ca. 24 mmol/l und beeinflusst deshalb den pH-Wert nicht mehr (Morgan und Venkatesh 2005)

4.1.2 Die Hypernatriämie Alkalose

Störungen von Natrium- und Wasserhaushalt finden sich bei vielen Intensivpatienten (Bennani, Abouqal et al. 2003). Laut Polderman et al. tritt eine Hypernatriämie bei ca. 8,9% aller Patienten im Krankenhaus auf (Polderman and Schreuder 1999). Die unspezifischen anfänglichen Symptome reichen von Unruhe, Erbrechen und Lethargie über Muskelschwäche und können bis zur Hyperreflexie, Rhabdomyolyse, zu Krämpfen und zum Coma führen (Bagshaw, Townsend et al. 2009). Erhöhte Na^+ -Konzentrationen führen zu Wasserverschiebungen von intra- nach extrazellulär. Die Folgen sind neurologischen Störungen, Demyelinisierung und intracerebrale Blutungen (Moritz, del Rio et al. 2001). Auf der Intensivstation sind Patienten mit einer den Normwert übersteigenden Na^+ -Konzentration häufiger als auf anderen Stationen.

Erhöhte Natrium-Spiegel erhöhen evt. sogar die Mortalitätsrate. Bei einigen Autoren fanden sie Mortalitätsraten von 40 - 60 % (Himmelstein and Jones 1983; Snyder, Feigal et al. 1987) bei Patienten mit massiver Hypernatriämie, eine neuere Studie von Palevsky et al. prognostiziert eine Mortalitätsrate von 16 % (Palenvsky, Bhagrath et al. 1996).

Hypernatriämien werden durch renale Wasserverluste bzw. verminderte Wasserzufuhr oder durch exzessive Natriumaufnahme verursacht. Sehr häufige Ursache einer Hypernatriämie bei Intensivpatienten ist eine Therapie mit Schleifendiuretika.

Da viele Intensivpatienten kontrolliert beatmet und hierfür sediert werden, fehlt ihnen das Durstgefühl, bzw. können sie ihr Durstgefühl nicht normal äußern. Ist die iatrogene Volumenzufuhr inadäquat folgt hieraus eine Konzentration des Körperwassers und damit ein Natriumanstieg im Sinne einer hypertonen Dehydratation. Das selbe trifft auf Kinder und Patienten mit verringerter Gehirnfunktion durch neurologische Erkrankungen zu (Bagshaw, Townsend et al. 2009).

Auch eine übertriebene Therapie mit Natriumbikarbonat als Azidotherapie kann zu einer Hypernatriämie führen. Darüber hinaus können Medikamente hohe Na^+ -Konzentrationen induzieren, und zwar unter anderem Benzodiazepine, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Lithium.

Da (bei gleich bleibender $[\text{Cl}^-]$ -Konzentration), ein erhöhter Serum - Natrium Spiegel die SID_a vergrößert, muss hieraus nach dem Stewartschen Ansatz eine Alkalose resultieren. Die hypernatriäme Alkalose ist also eine metabolische Alkalose.

Eine schwerwiegende Folge metabolischer Alkalosen, gerade beim kritisch kranken Patienten, ist die Hypoventilation. Obwohl sich selten bedrohliche Oxygenierungsstörungen ergeben, kann sich beispielsweise die Entwöhnung vom Respirator verlängern (Webster and Kulkarni 1999). Herzrhythmusstörungen und neurologische Symptome (Verwirrtheit, Parästhesien und Tetanien) können ausgelöst werden. (Harrington and Kassirer 1982)

Insgesamt ist bekannt, dass die metabolische Alkalose mit erhöhter Morbidität und einer verschlechterten Prognose einhergeht (Webster and Kulkarni 1999).

So stellen sowohl die Hypernatriämie als auch die sich als Folge entwickelnde Alkalose zwei ernstzunehmende Störungen dar, besonders für Intensivpatienten. Die hypernatriäme Alkalose wurde bisher nicht als eigenständige Stoffwechselstörung beschrieben, es liegen jedoch Fallberichte über Alkalosen mit einem hohen Natrium vor. (Fuchs and Listernick 1987; Fencel V, Jabor A et al. 2000).

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die zentrale Aufgabe dieser Studie war es, zu überprüfen, ob eine Hypernatriämie eine Alkalose auslösen, beziehungsweise verursachen kann. Aus unseren Untersuchungen gewannen wir die in Punkt 3. genannten Ergebnisse. Im Folgenden werden diese nun diskutiert und mit Hilfe des Stewartschen Säure Basen-Modells interpretiert.

Aus den Studienergebnissen können im Wesentlichen 3 Schlüsse gezogen werden:

Zunächst konnten wir erneut zeigen, dass die SID (bzw die SID_a) eine wichtige Rolle in der Bewertung des Säure-Basen-Haushalt spielt. Die SID_a und der Base excess korrelieren miteinander ($r = 0,80$, $p < 0,01$), ersichtlich aus den Ausführungen unter 3.5. und Abbildung 7.

Bei knapp 4/5 der Patienten mit erhöhter SID_a bestand eine metabolische Alkalose. Diesen Zusammenhang beschrieb erstmals Peter Stewart (Stewart 1983) und später noch viele weitere Autoren, z.B. Fencl (Fencl V, Jabor A et al. 2000), Figge (Figge, Rossing et al. 1991; Kellum 2005), Kellum (Kellum 2005) und Rehm (Rehm, Conzen et al. 2004).

In unserer Studie ließ sich eine Relation zwischen Natrium und dem Base excess nicht generell nachweisen. Lediglich in einer kleinen Subgruppe von 10 Fällen stellt man einen gewissen Zusammenhang fest (siehe 3.3, bzw. Abbildung 5 und Tabelle 5). Es besteht allerdings eine signifikante Korrelation zwischen $[Cl^-]$ und dem Base excess. Zunächst scheint es, als sei dieses Ergebnis unvereinbar mit dem Stewart Modell. Nach den Gesetzen der Elektroneutralität müsste eine Veränderung der Konzentration des starken Ions Natrium genauso Änderungen der SID_a herbeiführen, wie Veränderungen des Serum-Chlorid-Spiegels.

Dieser, auf den ersten Blick, widersprüchliche Aspekt, wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben, lässt sich aber bei kritischer Anschauung leicht erklären:

Die Ursache liegt in der unterschiedlichen Variabilität der Serum- $[Na^+]$ - und $[Cl^-]$ -Konzentrationen. In unserer Untersuchung variierten die Na^+ -Spiegel um 11% (19 mmol/l) vom Mittelwert, die $[Cl^-]$ Spiegel wichen vom Mittelwert um 36% (39 mmol/l) ab.

Beide Ionen-Konzentrationen tragen zur die Bildung der SID_a wesentlich bei und auch ihre Differenz ($[Na^+] - [Cl^-]$) zeigte eine deutliche Korrelation zum BE ($r = 0,76$). Bleibt jedoch einer der Faktoren in dieser Gleichung relativ stabil ($[Na^+]$), muss die Korrelation im Wesentlichen auf den Veränderungen des zweiten, instabilen Faktors ($[Cl^-]$) beruhen.

Dabei kann eine Hypernatriämie sehr wohl eine metabolische Alkalose begründen, allerdings nur wenn ein normaler $[Cl^-]$ -Spiegel vorliegt (Beispiele hierzu in Tabelle 5). In unserer Studie war diese Konstellation nur in einem geringen Anteil von 11 Datensätzen (14,1 %) nachweisbar. Hier lagen die Chloridkonzentrationen im Normwert, beziehungsweise darunter. In diesen Fällen ist Natrium

dasjenige Ion, dessen Konzentration variiert und dadurch SID_a , pH-Wert und BE richtungweisend beeinflusst.

Sind die Konzentrationen von Natrium und Chlorid gleichzeitig verändert, bestimmt letztlich ihre rein rechnerische Differenz den „Netto-Effekt“ auf die SID_a und damit auf den Säure-Basen-Haushalt.

In nur 12,8 % unserer Proben lag eine isolierte Hypernatriämie mit normalen Chlorid-Spiegeln vor. Die niedrige Inzidenz isolierter Hypernatriämien entsprach zunächst nicht unseren Erwartungen, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass 55% der Studienpatienten Furosemid und 10% Hydrokortison erhielten.

Schleifendiuretika wie Furosemid werden verabreicht, um einen Verlust von Wasser, in seltenen Fällen auch von Elektrolyten (Hyperkaliämie), herbeizuführen. Sie wirken, indem sie im dicken, aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife des Nieren-Tubulus den $Na^+K^+2Cl^-$ -Symporter (Cotransporter) und damit den Rücktransport dieser Ionen blockieren. Furosemid und andere Schleifendiuretika hemmen diesen Cotransporter, so dass es zu einer verstärkten Ausscheidung von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid kommt. Im Falle des Natriums liegt die zusätzliche Ausscheiderate bei bis zu 25%. (Dendorfer and Mann 2006). Die Chloridausscheidung übertrifft dabei aber sogar die Na^+ -Ausscheidung, sodass es zunächst zu einer hypochlorämen Alkalose kommen kann. Patienten mit einem hohen Natrium- und Chloridverlust wurden aber in dieser Untersuchung gar nicht erfasst. Einschlusskriterium war ja eine $[Na^+] > 145$ mmol/l. Später kommt es allerdings bei einem Teil der Patienten zu einer Furosemid-induzierten Zunahme der Renin/Angiotensin/AngiotensinII-Produktion (Reboundeffekt) mit vermehrter Zunahme der Na^+ -Rückresorption (Escape Phänomen der Schleifendiuretika) und zur Hypernatriämie. (Forth, Henschler et al. 2009). Nur dieses Patientengut lässt sich evt. in den Studienergebnissen abbilden.

Eine Gabe von Hydrokortison dient der Therapie bestimmter Erkrankungen von Intensivpatienten. Gut belegt ist, dass Hydrokortison, als Ersatz des „Stresshormons“, das Auftreten und die Schwere einer post-traumatischen Belastungsstörung vermindert. (Briegel, Vogeser et al. 2009). Eine bekannte Nebenwirkung der Kortikosteroide ist die Hypernatriämie. Durch die mineralocorticoide Wirkung des Hydrocortisols wird die Natriumrückresorption im Tubulus gesteigert, wodurch weniger Natrium im Urin ausgeschieden wird. (Milde, Böttiger et al. 2005). Im Gegensatz zum Einfluss auf den Natriumhaushalt, ist der Einfluss von Hydrocortison auf das Serum-Chlorid bislang wenig untersucht.

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich keine signifikante Relation des Serum-Natriums zum BE ($r = 0,66$) und damit zu den Parametern des klassischen Säure Basen Modells ableiten. Der Begriff „hypernatriäme Alkalose“ als Pendant zur hyperchlorämien Azidose scheint also nicht gerechtfertigt.

Dennoch zeigen die Daten, wie wichtig Natrium für den Säure-Basen-Haushalt ist.

In 85,9% der Datensätze lag (zusätzlich zur Hypernatriämie) eine moderate bis starke Hyperchloridämie vor. In dieser Subgruppe bestand aber lediglich in 7,8 % eine Azidose. Dieses Resultat steht in (scheinbarem) Widerspruch zu etlichen anderen Arbeiten aus dem Themenbereich „hyperchlorämie Azidose (Scheingraber, Rehm et al. 1999; Constable 2003; Rehm, Conzen et al. 2004; Kellum 2005; Rehm, Hofmann-Kiefer et al. 2007), die dem Serum-Natrium wenig Beachtung schenken.

Es ist offensichtlich, dass die erhöhte Natriumkonzentration einer Azidose entgegenwirkt, so zu sagen „kontra-azidotisch“ wirkt. Die Studienergebnisse belegen, dass eine Hyperchloridämie keineswegs zwingend zu einer Azidose führen muss. Die SID_a steigt nicht an, wenn der begleitend hohe $[Na^+]$ -Spiegel dem azidotischen Effekt des Chlorids entgegen wirkt.

Freilich darf in der vorliegenden Untersuchung nicht die verminderte Albuminkonzentration und deren Effekt auf den Säure-Basen-Haushalt vergessen werden. Albumin wird nach dem Stewart Konzept zu den schwachen Säuren $[A^-]$ gezählt und eine verminderte Konzentration beeinflusst den pH-Wert auch im Sinne einer Alkalose. Die verringerte $[Alb^-]$ wirkt, wie der Natriumspiegel, der Azidose durch die Hyperchloridämie entgegen.

Wir konnten letztlich in unserer Studie zeigen, dass vor allem die SID_a (und $[A^-]$) den Säure-Basen-Haushalt definiert. Voraussetzung ist, dass respiratorische Einflüsse ausgeschlossen werden können durch einen konstanten p_aCO_2 . $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ bestimmen als starke Ionen die SID_a und damit den Säure-Basen-Status. Steigt die $[Na^+]$ -Konzentration alleine an und bleibt der $[Cl^-]$ -Konzentration konstant, so ist das Resultat eine Alkalose. Dies ist, so zeigen unsere Ergebnisse, ein zwar seltenes, aber durchaus relevantes Ergebnis. Umgekehrt führt eine Hyperchlorämie nur dann zur Azidose, wenn $[Na^+]$ nicht im gleichen Umfang ansteigt, bzw. konstant bleibt. Liegen die Konzentrationen beider Ionen außerhalb des Normbereichs, so zählt deren „Netto-Effekt“ hinsichtlich der metabolischen Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt.

4.3 Der Vergleich von traditionellem Modell mit dem Stewart-Ansatz

Im traditionellen Modell nach Siggaard-Andersen resultiert eine Veränderung des pH-Wertes daraus, dass Säuren oder Basen dem System zugegeben bzw. aus ihm entfernt werden. Im Stewart approach sind für pH-Wert-Veränderungen die unabhängigen Variablen $p_a\text{CO}_2$, SID_a und $[\text{A}^-]$ verantwortlich, nicht die $[\text{H}^+]$ -Ionen selbst. Diese gehören zu den abhängigen Variablen und werden daher per definitionem verändert, determinieren aber selbst nicht den Säure-Basen-Status. (Story 2004 ; Wooten 2003)

Die Analytik der traditionellen Methode scheint auf den ersten Blick einfacher und unkomplizierter. Die Parameter, die benötigt werden, sind mit Hilfe moderner Analysegeräte schnell und leicht zu bestimmen, außerdem berechnen diese Geräte selbstständig den Base excess und die $[\text{HCO}_3^-]$.

Letztlich ist es aber, nach einer kurzen Einarbeitungszeit, auch mit der Methode nach Stewart rasch und einfach möglich Störungen des Säure-Basen-Haushalts am Krankenbett zu beschreiben und zu analysieren. Hierzu eignet sich insbesondere die bereits vorgestellte „Bedside-SID“. Aber auch Albumin-, Phosphat-, Calcium- und Magnesium-Serumspiegel können, insbesondere bei Intensivpatienten, heutzutage von jedem Kliniklabor bestimmt werden. Auf eine exakte Berechnung von $[\text{A}^-]$ kann, außer bei gravierender Hypalbuminämie, in der Regel zugunsten einer Abschätzung verzichtet werden. Falls eine genaue Berechnung notwendig erscheint gibt es inzwischen extra entwickelte Softwareprogramme (z.B. von P. Deetjen, Klinikum Augsburg).

Manche Autoren sehen keinen Vorteil des „modernen Ansatzes“ von Stewart und bevorzugen das traditionelle Modell (Siggaard-Andersen 1995). Bei zahlreichen anderen Autoren hingegen findet der Stewart Ansatz ein zunehmendes Maß an Akzeptanz (Story, Bellomo et al. 1999; Fencl V, Jabor A et al. 2000; Constable 2001; Kellum 2005; Rehm, Hofmann-Kiefer et al. 2007) Einen besonders wichtigen Vorteil beschrieben Fencl et al. (Fencl V, Jabor A et al. 2000): Gerade bei Intensivpatienten kommt es häufig zu komplexen, mit unter versteckten metabolischen Säure-Basen-Störungen, die mit dem traditionellen Ansatz nicht erfasst werden können. Häufig findet man zum Beispiel die schon beschriebene Konstellation einer hyperchlorämischen Azidose, die vollständig von einer zusätzlichen hypalbuminämischen Alkalose überdeckt wird. Nach traditioneller Analyse liegt ein normaler Base excess vor und die Störung wird nicht erkannt. (Rehm, Conzen et al. 2004).

So konnte Fencl unter Anwendung von Stewart's approach zeigen, dass sich bei jedem sechsten Intensivpatienten hinter einem normalen Base excess bedeutsame metabolische Säure-Basen-Störungen verbergen. (Fencl, Jarbor et al. 2000)

Die klinische Relevanz der Säure-Basen-Theorie nach Stewart ist noch nicht vollständig geklärt und die Anwendung hängt von den klinischen Umständen ab. Respiratorische Störungen werden anhand des traditionellen Modells bewertet. Auch scheint es durchaus sinnvoll, die metabolische Komponente des Säure-Basen-Haushalt eines selbstständig atmenden Patienten mit dem traditionellen Ansatz nach Siggard-Andersen einzuschätzen. Der kontrolliert beatmete Patient hingegen unterliegt einer Reihe von schwer abschätzbaren pathologischen und iatrogenen Einflüssen, so dass dort das Stewart Modell Vorteile hat. (Funk 2007)

Für beide Konstellationen ist anzumerken, dass – wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt – der BE exzellent mit dem pH-Wert korreliert (sofern $p_a\text{CO}_2$ konstant ist) und damit das Ausmaß einer metabolischen Säure-Basen-Störung hervorragend abschätzen lässt. Die genaue Ursache dieser Störung bleibt hierbei jedoch im Dunkeln. Der Stewart- Ansatz ermöglicht darüber hinaus eine quantitative und qualitative Analytik, also die präzise Erfassung der Ursache einer metabolischen Säure-Basen-Störung.

4.4 Die Lücke der starken Anionen: strong ion gap (SIG)

Zusätzlich zu ihren Ausführungen zur SID_a und SID_e (vgl. Punkt 1.1.2.2.4) stellten Figge und Fencel dar, dass sich, neben $[\text{HCO}_3^-]$ und $[\text{A}^-]$ im Plasma weitere negative, messtechnisch schwer erfassbare Ladungen $[\text{XA}^-]$ befinden müssen. Hierzu zählen Ketonsäuren, Harnstoff, Oxalat und weitere organische Säuren (Maloney, Appadurai et al. 2002). Die Summe dieser sog. „unmeasured anions“ wird auch als „strong ion gap“ (SIG) bezeichnet und ergibt sich rechnerisch aus der Differenz von SID_a und SID_e .

$$\text{SIG} = \text{SID}_a - \text{SID}_e \quad (14)$$

Die Normwerte sind: $42 \text{ mmol/l} - 39 \text{ mmol/l} = 3 \text{ mmol/l}$ (s. Abb. 2)

Die SIG ist somit das Pendant zur Anionenlücke des klassischen Säure-Basen-Modells (siehe 1.1.1.2.4. Gleichung (8)), hat aber im Vergleich zu dieser den Vorteil, von Veränderungen der Plasmaprotein- und Laktatkonzentration unabhängig zu sein (Kellum, Kramer et al. 1995; Story, Poustie et al. 2002). Die SIG wird also bestimmt durch die ungemessenen Anionen $[\text{XA}^-]$ und ist infolgedessen zum Beispiel erhöht nach Herzstillstand, Trauma oder Verbrennungen und bei Störungen des Leberstoffwechsels. (Funk, Doberer et al. 2009)

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die SIG ein hervorragender intensivmedizinischer Parameter zur Abschätzung der Mortalität ist.

So untersuchten Gunnerson und Saul Intensivpatienten auf verschiedene Prädiktoren wie Lactat, Phosphat, Base excess, SIG, Bikarbonat und pH-Wert und deren Outcome. Sie stellten fest, dass Lactat und SIG diejenigen Parameter sind, die am besten mit der Mortalität korrelieren. Die strong ion gap ist hierbei ein unabhängiger Prädiktor und in ihrer Aussagekraft bezüglich der Mortalität dem Base excess deutlich überlegen. (Gunnerson, Saul et al. 2006)

Ähnliche Ergebnisse lieferten Kaplan und Kellum. Auch bei Traumapatienten geht eine vergrößerte SIG mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einher. Da die Ergebnisse hoch signifikant sind, schlugen die Autoren vor, die SIG bereits frühzeitig, d.h. möglichst schon bei Krankenhausaufnahme, zu ermitteln. (Kaplan and Kellum 2008).

Auch hierbei hat der Stewart-Ansatz Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Es bleibt abzuwarten, welche weiteren Erkenntnisse bezüglich SIG und Mortalität in Zukunft gemacht werden können.

4.5 Fehlerbetrachtung

Die Ergebnisse unserer Untersuchung müssen unter gewissen Einschränkungen betrachtet und bewertet werden.

Zunächst einmal gilt, dass die Konzentrationen von Natrium und Chlorid nur mit einer Genauigkeit von $\pm 1 \text{ mmol/l}$ (Zander and Lang 2004) bestimmt werden können. Um diese Messgenauigkeit der einzelnen Werte zu minimieren wurden Mittelwerte gebildet, immer die gleichen Messgeräte verwendet und auf gleiche Bedingungen, wie z.B. konstantem $p_a\text{CO}_2$, geachtet. In weiteren Studien konnte die Korrelation zwischen Base excess und den unabhängigen Variablen des Stewart Modells bereits nachgewiesen werden. (Scheingraber, Rehm et al. 1999; Rehm and Finsterer 2003; Kellum 2005).

Unsere Studie bestätigt erneut die Beziehung der beiden Einflussgrößen. Wenn nun die Exaktheit der Messung (von $[\text{Na}^+]$ und $[\text{Cl}^-]$) noch höher wäre, dann könnte man die SID_a noch genauer bestimmen und womöglich wäre die Korrelation von BE und SID_a noch enger.

Das Patientengut der Studie muss als hoch selektioniert, die Fallzahl, bei der tatsächlich eine Hypernatriämie vorlag, als eher klein angesehen werden. Alle Patienten waren postoperativ intensivpflichtig und maschinell beatmet. Viele der Patienten wurden mit Schleifendiuretika und /oder Hydrokortison behandelt, was weiter zu einer gewissen Selektion führte.

Wir wollten jedoch nicht klären, welche Wirkung abnormale $[Na^+]$ -Konzentrationen hinsichtlich des Outcomes auf kritisch kranke Patienten haben, sondern es war das Ziel der Studie, zu analysieren welchen Einfluss das Serum-Natrium (als wichtiger Bestandteil der SID_a) auf den Säure-Basen-Haushalt hat. Auch die Ursachen der Elektrolytverschiebungen zu klären war nicht das eigentliche Ziel der Untersuchung. Letztlich spielt der Grund einer Elektrolytentgleisung im Stewart-Modell auch nur eine untergeordnete Rolle.

5 Die Rolle des Stewart Modell in der Studie

Die Fragestellung der Studie hätte ohne die Theorie von Stewart nicht bearbeitet werden können. Im klassischen Modell nach Siggard-Andersen führen Zunahme oder Wegnahme von Säure und Basen zu einer Veränderung des pH-Wertes und damit des Säure-Basen-Status (Siggard-Andersen 1995). Zwar wurde durch Einführung des Base excess ein Parameter zur exakteren quantitativen Bestimmung metabolischer Stoffwechselstörungen geschaffen, doch wird im traditionellen Modell den Elektrolyten, insbesondere dem Natrium, hinsichtlich der Kausalität von Säure-Basen-Störung, keine Beachtung geschenkt.

Nach dem Stewart Modell wird der Säure-Basen-Haushalt durch die drei unabhängigen Variablen p_aCO_2 , die Gesamtheit der schwachen Anionen $[A^-]$ und die Strong ion difference (SID) bestimmt. Ein wichtiger Parameter letzterer ist die $[Na^+]$ -Konzentration, schließlich errechnet sich die SID_a zu:

$$SID_a = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [Lac^-] \quad (10)$$

Um die Auswirkungen von erhöhten Natrium-Serumspiegeln auf den Säure-Basen-Haushalt zu betrachten, war die Verwendung des Stewart-Modells notwendig, obgleich $[Na^+]$ primär mit dem Base excess (also einem Parameter aus dem traditionellen Modell) in Relation gesetzt wurde. Hier sei im Besonderen nochmals auf die Bedeutung der SID_a , sowie auf die Differenz von Natrium- und Chlorid-Konzentrationen verwiesen. Aber auch die für Datensätze, in welchen eine Hypernatriämie eine Alkalose herbeiführte, kann der physiologische Zusammenhang nur über die jeweiligen Veränderungen der SID_a gedeutet werden.

Ferner traten in der Studie Stoffwechselkonstellationen auf, die nach dem Modell von Siggard-Andersen nicht hätten erklärt werden können. Hierunter fallen nicht nur die wenigen Fälle der hypernatriämen Alkalose (3.3., Abbildung 5) sondern auch die beobachteten hypoalbuminämischen Alkalosen.

6 Vergleich mit der Literatur

Vorteile und Limitationen des Stewart Modells wurden vielfach in der Literatur analysiert und diskutiert. Ebenso gibt es zahlreiche Gegenüberstellungen und Vergleiche der beiden Säure-Basen-Modelle. Beispiele sind Veröffentlichungen von Dubin (Dubin, Meneses et al. 2007), Constable (Constable 2001; Constable 2003) oder Story und Kellum (Story and Kellum 2004). Sie bevorzugen den Ansatz nach Stewart. Siggard-Andersen andererseits vertrat das klassische Modell (Siggard-Andersen 1995). Peter Constable, (Constable 2003) ein Veterinärmediziner, führte die Begriffe „strong ion acidosis“ als Reaktion auf die Veröffentlichungen über die „hyperchlorämische Azidose“ ein. Er postulierte, dass besser der Terminus „strong ion acidosis“ statt „hyperchlorämische Azidose“ verwendet werden sollte. Constable erkannte, dass die SID_a die entscheidende Größe ist, um Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt zu beschreiben. Der Blick auf die einzelnen Anionen ist unzureichend um metabolische Veränderungen des Säure-Basen-Haushalt es verstehen und interpretieren zu können. Story et al. (Story 2004; Story, Morimatsu et al. 2006) verwendeten und bestätigten den Terminus „strong ion alkalosis/acidosis“, insbesondere im Zusammenhang mit dem simultanen Auftreten von Hyperchloridämie und Hypernatriämie. Story sah das Stewart Modell als die einzige Möglichkeit an, die simultane Wirkung von Änderungen der Konzentrationen verschiedener Elektrolyte auf den Säure-Basen-Haushalt und deren Physiologie adäquat zu erklären.

Scheingraber et al. stellen in ihrer Arbeit von 1999 klar, dass Stewart's theoretisches Modell auch in der Praxis genaue Rückschlüsse auf zu erwartende Veränderungen der Säure-Basen-Parameter bei Infusion größerer Flüssigkeitsmengen erlaubt. Eine metabolische Azidose entsteht bei schneller intravenöser Infusion von 0,9% Kochsalzlösung, ausgelöst durch einen starken Konzentrationsanstieg des Chlorids im Serum, im Vergleich zur $[Na^+]$ -Konzentration (Scheingraber, Rehm et al. 1999). (siehe auch 1.1.3.)

Auch die Pufferung metabolischer Azidosen folgt nach dem Stewart Modell anderen Regeln als beim klassischen Ansatz. Diesen Zusammenhang untersuchten Rehm und Finsterer in ihrer Studie über die Pufferung der hyperchlorämischen Azidose (Rehm and Finsterer 2003). Es wurden zwei Gruppen von Patientinnen, die sich gynäkologischen, abdominellen Operationen unterzogen,

entweder mit Natrium-Bikarbonat (NaBic) oder mit Tris-Hydroxymethyl-Aminomethan (THAM) als Puffersubstanz behandelt. Startpunkt der Pufferung war ein Base excess von -7 mmol/l. Es wurde darauf geachtet, den $p_a\text{CO}_2$ konstant zu halten und $[\text{A}^-]$ nicht zu verändern. Anschließend wurden Elektrolyte, weitere Parameter des Säure-Basen-Haushalts, sowie Albumin und Gesamteiweiß nach festen Intervallen bestimmt und die SID (d.h. SID_a und SID_e) und die SIG berechnet. Nach dem Stewart Prinzip spielt $[\text{HCO}_3^-]$ für die Pufferung keinerlei Rolle (als abhängige Variable), nur die Menge des zugeführten Natrium bestimmt den Grad der Pufferung. Im Falle der THAM-Pufferung hatte die Änderung des pH-Wertes eine andere Genese. Aus THAM selbst entsteht ein mit den herkömmlichen Methoden nicht messbares Kation (THAM^+). Es führt zu einem Anstieg der SID_e . Auch diese Arbeit zeigt den alkalisierenden, „kontra-azidotischen“ Effekt von Natrium sehr überzeugend auf.

Fencel beschreibt in einem Review (Fencel V, Jabor A et al. 2000) die Konstellationen einzelner Säure-Basen-Störungen nach dem Stewart Modell. Es wurden hierfür Blutproben von 152 Intensivpatienten untersucht. Die verschiedenen Theorien zum Säure-Basen-Haushalt wurden verglichen. Der Autor schilderte unterschiedliche, gleichzeitig bestehende und zum Teil sich überlagernde Stoffwechselstörungen, die nur anhand des Stewart Ansatzes detektiert werden können. Beispielsweise wird in dieser Arbeit auch ein Fall mit einer so genannten Konzentrationsalkalose geschildert. Ein Defizit an Plasmawasser führte bei diesem, frisch reanimierten, Patienten zu einer $[\text{Na}^+]$ -Konzentration von 159 mmol/l und gleichzeitig erniedrigter SID_a (ausgelöst durch eine erhöhte Konzentration starker Anionen, hier vermutlich Laktat) Die vorliegende hypernatriäme Alkalose (würde zu einem Anstieg der SID_a führen) wurde in diesem Fall durch eine gleichzeitig bestehende Azidose (erniedrigte SID_a) verdeckt.

Andere Autoren dagegen gehen davon aus, dass durch einen Verlust an Plasmawasser nicht die $[\text{Na}^+]$, sondern die Bikarbonatkonzentration zunimmt und folgen hier dem traditionellen Modell (Peters and Van Slyke 1947).

Eine Forschergruppe um Moviat (Moviat, Pickkers et al. 2006) untersuchte die Auswirkungen von Acetazolamid auf die SID_a bei metabolischer Alkalose. 15 Patienten mit einem pH-Wert $\geq 7,48$ und Bikarbonat ≥ 28 mmol/l wurden mit Acetazolamid behandelt. Zuvor und anschließend wurden verschiedene Säure-Basen-Parameter und Elektrolyte im Blut und im Urin bestimmt. Auch hier wurde der Stewart Ansatz zu Hilfe genommen. Während der Untersuchung wurde auf einen konstanten $p_a\text{CO}_2$ und gleichbleibende Konzentration der schwachen Säuren geachtet. Zielparameter waren, neben der SID und dem pH-Wert, die $[\text{Na}^+]$ - und $[\text{Cl}^-]$ im Blut und im Urin. Es zeigte sich, dass es durch die einmalige Gabe von Acetazolamid zu einem Abfall der SID_a kommt. Durch Acetazolamid werden vermehrt Natrium und Bikarbonat ausgeschieden, im Ausgleich dazu aber wieder Chlorid rückresorbiert. Es resultiert also eine erhöhte $[\text{Na}^+]$ im Urin, im Gegenzug eine verminderte $[\text{Na}^+]$ im Blut. Weiterhin beobachteten sie eine Abnahme der SID_a , die

auf der Zunahme der $[Cl^-]$ -Konzentration beruhte, beziehungsweise durch das Verhältnis von Natrium und Chlorid bestimmt wurde. Konsekutiv nahm der pH-Wert ab und blieb innerhalb der Normwerte. Moviat et al. empfehlen demnach bei metabolischer Alkalose eine Therapie mit Azetazolamid.

Moviat und Kollegen liefern nicht nur einen weiteren Hinweis dafür, wie die SID_a den Säure-Basen-Haushalt determiniert, ihre Ergebnisse sind auch gut vergleichbar mit den Resultaten unserer Untersuchung. Eine metabolische Alkalose kann behoben werden durch eine Konzentrationssteigerung eines starken Anions (z.B. Chlorid). Analog dazu konnte die Studie zeigen, dass Natrium als starkes Kation einer Azidose entgegen wirkt. So trat trotz Hyperchloridämie (starkes Anion \uparrow) keine Azidose auf, weil gleichzeitig hohe Natrium-Spiegel (starkes Kation \uparrow) vorlagen. Auch hier zeigte sich, dass der Netto-Effekt der beiden Ionen entscheidend für die SID und damit den Säure-Basen-Status, bzw. pH-Wert und Base excess ist.

Wenn über eine metabolische Alkalose und den Stewart Approach in der Literatur berichtet und diskutiert wird, so steht dies nur selten in Zusammenhang mit einer Hybernatriämie, viel öfter wird eine hypoalbuminämie Alkalose als Ursache genannt (Fencel V, Jabor A et al. 2000; Funk 2007; Chappell, Hofmann-Kiefer et al. 2008). Laut Stewart geht Albumin entscheidend in die Berechnungen der schwachen Säuren $[A^-]$ ein (siehe dazu Gleichung (9)), eine weitere unabhängige Variable neben dem p_aCO_2 und der SID_a . Ein Anstieg der Albuminkonzentration führt zur Azidose, ein Abfall eine Veränderung des Säure-Basen-Haushalt in Richtung Alkalose. Rocktaeschel wies die alkalisierende Wirkung einer Hypoalbuminämie nach.(Rocktaeschel, Morimatsu et al. 2003) Eine verringerte Serum-Albuminkonzentration ist gerade bei Intensivpatienten so häufig, dass dabei schon beinahe von einer physiologischen Konstellation ausgegangen werden muss (Kellum 2000). Ursachen sind zum einen die verminderte Albuminsynthese bei Leberinsuffizienz oder im Post-Aggressionsstoffwechsel, zum anderen ein erhöhter Verbrauch (große Wunden wie Verbrennungen oder auch nephrotisches Syndrom) (Funk 2007).

Dementsprechend zeigten unter anderen schon Figge (Figge, Rossing et al. 1991), Fencel (Fencel, Jarbor et al. 2000) und Kellum (Kellum 2000), dass die Albuminkonzentration von hoher Relevanz für den Säure-Basen-Haushalt ist.

Einen möglichen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gibt uns Morgan (Morgan 2005). In einer Zusammenfassung über Säure-Basen-Störungen an Intensivpatienten diskutiert er die Anforderungen an geeignete Infusionslösungen und die Effekte von Flüssigkeitsinfusionen in vivo basierend auf dem Stewart approach. Er unterscheidet zwischen extrazellulären Parametern wie SID_a , $[A^-]$, p_aCO_2 und den gleichen Parametern in der jeweiligen Infusionslösung. Infundiert man eine größere Menge an Flüssigkeit so „drängt“ man dem Plasma und damit dem extrazellulären

Milieu die Verhältnisse der Infusionsflüssigkeit auf. In einer kristalloiden Lösung wie NaCl ist kein $[A^-]$ enthalten, was primär zu einer Alkalose führen würde. Auf der anderen Seite hat NaCl eine SID_a von 0 mmol/l, da sie $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ in gleicher Konzentration enthält. Der alkalisierende Effekt des fehlenden $[A^-]$ wird mehr als ausgeglichen durch die starke Verminderung der SID_a . Die resultierende Azidose wurde schon mehrfach beschrieben (Scheingraber, Rehm et al. 1999; Bruegger, Bauer et al. 2005). Auch Flüssigkeiten die überhaupt keine starken Ionen enthalten, wie zum Beispiel Glukose 5% oder freies Wasser, haben eine $SID_a = 0$ und damit die gleichen Auswirkungen.(Scheingraber, Heitmann et al. 2000)

Aus der Sicht Stewarts ist nicht nur die Konzentrationsalkalose mit erhöhter Natriumkonzentration, sondern jede metabolische Alkalose „Salz-abhängig“. Wird ausreichend $[Na^+]$ infundiert, entsteht laut Stewart immer eine Alkalose.

Es mussten also Lösungen entwickelt werden, die möglichst geringen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt haben. Diese Lösungen werden „balanciert“ genannt.

Eine balancierte kristalloide Lösung sollte eine SID_a größer Null und kleiner der extrazellulären SID_a aufweisen. Durch die niedrige SID_a der Lösung wird idealerweise gleich die Alkalose ausgeglichen, die durch das Fehlen von Albumin und Phosphat (A^-) in eben derselben Lösung entstehen könnte. Laut Morgan liegt diese SID_a bei 24 mmol/l (Morgan and Venkatesh 2003). Erreicht wird eine SID_a von 24 mmol/l im besten Falle durch einen verminderten Chloridanteil, wie z.B. in der Ringer-Laktat Lösung. Damit die Lösung bei vermindertem Chloridanteil elektrisch neutral bleibt, muss sie ein verstoffwechselbares negatives Ion, beispielsweise Laktat (oder auch Acetat) enthalten. Es gibt bereits balancierte Lösungen, die eine metabolische Azidose verhindern, an deren Verbesserung aber noch gearbeitet wird. Es bleibt abzuwarten, ob und wann Infusionslösungen entwickelt werden, die die Entwicklung einer metabolischen Alkalose auch bei großen Infusionsvolumina gänzlich verhindern können.

7 Schlussbemerkung

Das Stewart Modell gewann im letzten Jahrzehnt bei der Beurteilung von Säure-Basen-Störungen zunehmend an Bedeutung, insbesondere wird es heutzutage immer mehr als weiterer wesentlicher Baustein zur Interpretation des Säure-Basen-Haushalts bewertet. Komplexe metabolische Störungen können hiermit erkannt, erklärt und entsprechend therapiert werden. Durch viele darauf basierende Untersuchungen, darunter auch praktische Vereinfachungen der Analytik, wurde das einst so komplexe Modell alltagstauglich gemacht. Siggaard-Andersen hatte ursprünglich im Zuge der Einführung des BE die traditionelle „Buffer-Base“ von Singer und Hastings (Singer RB und Hastings AB 1948) als damit nun unnötigen Parameter bewertet. (Siggaard-Andersen 1975, Siggaard-Andersen 1976) Die sog. Buffer-Base stellt jedoch nichts anderes dar als die effektive SID. Peter Stewart hatte durch Einführung der leicht quantifizierbaren apparenten SID das alte Buffer-Base Konzept schlichtweg wieder aufleben lassen. Puristisch betrachtet haben so beide Ansätze, der traditionelle Ansatz und der moderne Ansatz nach Stewart, also sogar gemeinsame Wurzeln. Beide Ansätze sind damit aber auch nicht konträr oder gar diametral einander entgegengesetzt, sie sind vielmehr als zueinander komplementär zu bewerten. So kann der Stewart - Ansatz durchaus in die traditionelle Analytik integriert und diese dadurch in sehr fruchtbarer Weise ergänzt werden. (Kellum JA 2005, Lang W 2007) Stewart lieferte mit der klaren Beschreibung der Wechselwirkungen der SID und der Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren mit dem BE und dem pH-Wert auch eine neue Grundlage für die Forschung an wirklich physiologischen Infusionslösungen. Die Industrie wird weiter gefordert sein an der Entwicklung neuer Geräte zur Blutgasmessung, die auch die SID_a und möglicherweise $[A^-]$ erfassen können. Die Diskussionen im Sinne der „great trans-Atlantic acid-base debate“ über pro und kontra des neuen bzw. des traditionellen Modells werden aber sicherlich noch fortgesetzt werden und zu weiteren interessanten Untersuchungen führen, die mit Spannung erwartet werden können.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt um mit Hilfe des Stewart Modells die Frage zu beantworten, ob ein Zusammenhang zwischen dem Serumnatrium und einer alkalotischen Stoffwechsellage beim intensivpflichtigen Patienten besteht. Die Frage war also, ob eine „hypernatriäme Alkalose“ als Pendant zur „hyperchlorämen Azidose“ existiert.

Für diese Untersuchung wurde Peter Stewart´s Modell der „Quantitativen Analytik“ des Säure-Basen-Haushaltes angewendet. Mit diesem alternativen Ansatz zum traditionellem Säure-Basen Modell sollten komplexe Zusammenhänge von Säure-Basen-Störungen dargestellt und erklärt werden.

Für die Studie wurden 201 Patienten gescreent, die sich alle postoperativ auf einer Intensivstation befanden. Es bestanden keine relevanten Unterschiede in Gewicht, Größe und Alter. 55% der Patienten erhielten eine Furosemidtherapie. Bei 10% der Patienten wurde Hydrocortison im Rahmen der adjuvanten Sepsistherapie (max. 240 mg/die) verabreicht. Das entscheidende Kriterium für einen Studieneinschluss war eine Na^+ -Konzentration im Serum von ≥ 145 mmol/l, was sich insgesamt 78mal bei 20 verschiedenen Patienten fand.

Ausschlusskriterien waren schwerwiegende metabolische Erkrankungen (Hyperglykämie > 200 mg/dl, Laktat > 2 mmol/l, Thyreotoxikose, Cushing Syndrom und andere endokrinologische Erkrankungen), so wie Drogen- oder Alkoholintoxikation. Ebenso wenig wurden Patienten unter laufendem Nierenersatzverfahren oder schwerer Leberfunktionsstörungen in die Studie aufgenommen. Bestimmt wurden im arteriellen Blut neben den Serum-Elektrolyten Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium und Kalzium, das Laktat, die Strong Ion Difference, die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren, sowie die Säure-Basen-Parameter $p_a\text{CO}_2$, der pH-Wert, der Base excess und die Bikarbonatkonzentration.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Hypernatriämie nicht zwingend zu einer Alkalose führt. Eine generelle Korrelation zwischen $[\text{Na}^+]$ -Konzentration und Base excess lag nicht vor (Abbildung 4; $r = -0,031$, $p = 0,78$). Lediglich in einer Untergruppe von 11 Fällen (14,1 %) mit normalem Chlorid bestand ein gewisser Zusammenhang zwischen Natriumspiegel und Base excess (Abbildung 5; $r = 0,66$, $p = 0,03$).

Gleichzeitig besteht eine sehr gute Relation zwischen $[\text{Cl}^-]$ -Konzentration und Base excess (Abbildung 6; $r = -0,72$ und $p < 0,001$). Dieser primäre Widerspruch lässt sich mit den Gesetzen des Stewart-Modells erklären. $[\text{Na}^+]$ und $[\text{Cl}^-]$ sind als starke Ionen ausschlaggebend für die SID_a und damit den Säure-Basen-Status. In der vorliegenden Untersuchung variierten die Natrium-Spiegel um 11% (19 mmol/l) vom Mittelwert, die $[\text{Cl}^-]$ wichen vom Mittelwert um 36 % (39 mmol/l) ab. Bleibt jedoch einer der Faktoren in dieser Gleichung relativ stabil ($[\text{Na}^+]$), muss die

Korrelation im Wesentlichen auf den Veränderungen des zweiten, instabilen Faktors ($[Cl^-]$) beruhen. Entscheidend sind demnach nicht die einzelnen absoluten Serumkonzentrationen sondern die Differenz und Variabilität der beiden Ionen.

Die Elektrolytveränderungen, besonders beim Intensivpatienten sind häufig komplex und deren genaue Ursache können manchmal auch heutzutage noch nicht bis ins Detail erklärt werden. Entgegen der Erwartungen bezüglich der Begleitmedikation konnten in vorliegender Studie nur in 12,8% der Datensätze isolierte Hypernatriämien (ohne begleitende Hyperchlorämien) beobachtet werden.

Die Strong Ion Difference (oder besser die SID_a) wurde schon mehrfach als hervorragender Parameter zur Bewertung des Säure-Basen-Haushalt beschrieben. Die Studienergebnisse zeigten eine gute Korrelation zwischen SID_a und der Base excess (Abbildung 7; $r = 0,80$, $p < 0,01$). Bei 84,8 % der Patienten mit erhöhter SID_a bestand eine metabolische Alkalose. Die gewonnenen Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher Publikationen und unterstreichen somit erneut die Aussagekraft der SID_a .

Die Studie zeigt zudem, von welcher Wichtigkeit das Serumnatrium und generell Elektrolytstörungen für den Säure-Basen-Haushalt sind. Eine alleinige Hypernatriämie führt nur in wenigen Fällen zu einer metabolischen Alkalose und auch eine Hyperchlorämie resultiert nicht per se in einer Azidose. Obwohl in 85,9 % der Proben eine erhöhte $[Cl^-]$ -Konzentration (bei gleichzeitiger Hypernatriämie) gefunden wurde, war eine azidotische Stoffwechsellage nur in 7,8 % nachweisbar. Einzelne Elektrolytkonzentrationen dürfen jedoch nicht für sich alleine betrachtet werden. Ob eine Hypernatriämie zu einer Alkalose führt oder nicht wird immer im Kontext der anderen starken Ionen entschieden. $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ bestimmen beide als starke Ionen die SID_a und so den Säure-Basen-Status. Ein erhöhtes Serumnatrium hat einen kontra-azidotischen Effekt, ein erhöhtes Chlorid hingegen wirkt einer Alkalose entgegen. Liegen die Konzentrationen von $[Na^+]$ als auch von $[Cl^-]$ außerhalb des Normbereichs, so bestimmt deren „Netto-Effekt“ auf die SID_a die jeweilige Säure-Basen-Konstellation und damit den pH-Wert des Blutes. Die entscheidende Stellgröße für derartige metabolische Veränderungen im Säure-Basenhaushalt ist also die SID_a .

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Säure-Basen-Störungen nach Stewart,.....	21
Tabelle 2: Patienten-Charakteristika.....	25
Tabelle 3: Normwerte unseres Labors.....	27
Tabelle 4: Beschreibende Statistik der Datensätze.....	29
Tabelle 5: Beispiele für den Einfluss extremer Natrium- und Chlorid- Konzentrationen auf den Säure-Basen-Haushalt.....	30

Abbildungen:

Abbildung 1: Säure-Basen-Normogramm, modifiziert nach Siggaard-Andersen.....	11
Abbildung 2: Normales Ionogramm, modifiziert nach Fencl.....	18
Abbildung 3: Entstehung einer Azidose und einer Alkalose.....	19
Abbildung 4: Korrelation zwischen BE und $[\text{Na}^+]$	31
Abbildung 5: Korrelation zwischen BE und $[\text{Na}^+]$ für Fälle mit einem $[\text{Cl}^-] < 110\text{meq/L}$;.....	32
Abbildung 6: Korrelation zwischen BE und $[\text{Cl}^-]$	33
Abbildung 7: Korrelation zwischen BE und SID_a	34
Abbildung 8: Korrelation von Bikarbonat und Base excess.....	35

10 Abkürzungsverzeichnis

[A ⁻]	Gesamtheit der schwachen Säuren
A _{korrr} ⁻	korrespondierende Base
Alb	Albumin
Bic	Bikarbonat
BE	Base excess
bzw.	beziehungsweise
[Ca ²⁺]	Calcium
[Cl ⁻]	Chlorid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
[H ⁺]	Wasserstoffionen
HA	nicht dissoziierte Säure
Hb	Hämoglobin
[HCO ₃ ⁻]	Hydrogenbikarbonat
i.P.	im Plasma
i.S.	im Serum
[K ⁺]	Kalium
[Mg ²⁺]	Magnesium
[Na ⁺]	Natrium
NaBi	Natriumbikarbonat
NaCl	Natriumchlorid, 0,9% ige Infusionslösung
p _a CO ₂	Partialdruck des Kohlenstoffdioxid
Pi	Phosphat
[PO ₄ ²⁻]	Phosphat
SID	Strong ion difference
SID _a	apparent strong ion difference
SID _e	effective strong ion difference
[SO ₄ ²⁻]	Sulfat
THAM	Tris-Hydroxymethyl-Aminomethane
XA ⁻	ungemessene Anionen

11 Literaturverzeichnis

- Agha, A., T. Bein, et al. (2002). "“Simplified Acute Physiology Score” (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten." Der Chirurg **73**(5): 439-442.
- Bagshaw, S., D. Townsend, et al. (2009). "Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients." Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie **56**(2): 151-167.
- Bennani, S. L., R. Abouqal, et al. (2003). "Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia an intensive care." Rev Med Intere **24**: 224-233.
- Boemke, W., M. O. Krebs, et al. (2004). "Blutgasanalyse." Der Anaesthesist **53**(5): 471-494.
- Briegel, J., M. Vogeser, et al. (2009). "Kortikosteroidinsuffizienz bei kritisch Kranken." Der Anaesthesist **58**(2): 122-133.
- Bruegger, D. M. D., A. M. D. Bauer, et al. (2005). "Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm ." Critical Care **33**(3): 556-563.
- Chappell, D., K. Hofmann-Kiefer, et al. (2008). "Metabolische Alkalose trotz ausgeprägter Hyperlaktatämie and Hyperkapnie." Der Anaesthesist **57**(2): 139-142.
- Constable, P. D. (2001). "total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers inhuman plasma." J Appl Physiol **91**(3). 1364-1371
- Constable, P. D. (2003). "Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis." Anesth Analg **96**(4): 919-22.
- Dendorfer, U. and J. Mann (2006). "Volumen- und Elektrolytstörungen bei medikamentöser Therapie." Der Internist **47**(11): 1121-11128.

- Dubin, A., M. M. Menises, et al. (2007). "Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders." Crit Care Med **35**(5): 1264-1270
- Fencel V, Jabor A, et al. (2000). "Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients." Am J Respir Crit Care Med **162**: 2246-51.
- Fencel, V., A. Jarbor, et al. (2000). "Diagnosis of metabolic acidbase disturbances in critically ill patients." Am J Respir Crit Care Med **162**: 2246-2251.
- Figge, J., T. Mydosh, et al. (1992). "Serum proteins ansacid-base equilibria: a follow up." J Lab Clin Med **120**(5): 713-719.
- Figge, J., T. Rossing, et al. (1991). "The role of serum proteins in acid-base equilibria." J Lab Clin Med **117**(6): 453-467.
- Forth, W., D. Henschler, et al. (2009). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie. München, Elsevier. **10**: 430/431.
- Fuchs, S. and R. Listernick (1987). "Hypernatremia and metabolic alkalosis as a consequence of the therapeutic misuse of baking soda." Pediatric Emergency Care **3**(4): 242-243.
- Funk, G.-C. (2007). "Das Säure-Basen-Modell nach Stewart." Wiener Klinische Wochenschrift **119**(13): 390-403.
- Funk, G.-C., D. Doberer, et al. (2009). "The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study." Intensive Care Medicine **35**(2): 232-239.
- Gunnerson, K. J., M. Saul, et al. (2006). "Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients." Crit Care **10**(1): R22.
- Hantke, M., K. Holzer, et al. (2000). "Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score." Der Chirurg **71**(10): 1270-1276.

- Harrington, J. T. and J. P. Kassirer (1982). metabolic alkalosis. Acid-base. J. J. Cohen and J. P. Kassirer. Boston, Little, Brown: 227-306.
- Hasselbalch, K. A. (1916). "Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzah." Biochem Z **76**: 112–144.
- Himmelstein, D. U. and A. A. Jones (1983). "Hypernatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect." J AM Geriatr Soc **31**: 466-471.
- Hofmann-Kiefer, K., P. Conzen, et al. (2008). Säure-Basen Status. Die Intensivmedizin: 743-754.
- Kaplan, L. J. and J. A. Kellum (2008). "Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma." Shock **29**(6): 662-6.
- Kellum, J. A. (1999). Diagnosis and treatment of acid–base disorders. Textbook of Critical Care. S. P. Edited by Grenvik A, Ayers S, Holbrook PR. Philadelphia, PA, WB Saunders Co: 839-853.
- Kellum, J. A. (2000). "Determinants of blood pH in health and disease." Crit Care **4** (1): 6 - 14.
- Kellum, J. A. (2002). "Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis." Crit Care **30**(1): 259-61.
- Kellum, J. A. (2005). "Clinical review: reunification of acid-base physiology." Crit Care **9**(5): 500-7.
- Kellum, J. A. (2005). "Making Strong Ion Difference the "Euro" for Bedside Acid-Base Analysis." Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005: 675-685.
- Kellum, J. A., R. Bellomo, et al. (1998). "Etiology of Metabolic Acidosis During Saline Resuscitation in Endotoxemia." Shock **9**: 364-368.

- Kellum, J. A., D. Kramer, et al. (1995). "Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions." J Crit Care **10** (2): 51-55.
- Kellum, J. A., M. Song, et al. (2004). "Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells". AJP - Regu Physiol **286**(4): 686-692.
- Kiraly, L. N., J. A. Differding, et al. (2006). "Resuscitation With Normal Saline (NS) vs. Lactated Ringers (LR) Modulates Hypercoagulability and Leads to Increased Blood Loss in an Uncontrolled Hemorrhagic Shock Swine Model". J Trauma **61**(1): 57-65
- Lang, W. (2007) "Meeting point Stewart: Buffer bases, base excess and strong ions." Anaesthesist **56**(4): 388–397
- Maloney, D., I. Appadurai, et al. (2002). "Anions and the anaesthesist." Anaesthesia **57**(2): 140-154.
- Milde, A. S., B. W. Böttiger, et al. (2005). "Nebennierenrinde und Steroide." Anaesthesist **54**(7): 639-654.
- Morgan, T. (2005). "Clinical review: The meaning of acid–base abnormalities in the intensive care unit – effects of fluid administration." Crit Care **9**(2): 204-211.
- Morgan, T. J. and B. Venkatesh (2003). "Designing 'balanced' crystalloids." Crit Care Resusc **5**(4): 284-91.
- Moritz, M. L., M. del Rio, et al. (2001). "Acute peritoneal dialysis as both cause and treatment of hypernatremia in an infant." Pediatric Nephrology **16**(9): 697-700.
- Moviat, M., P. Pickkers, et al. (2006). "Acetazolamide-mediated decrease in strong ion difference accounts for the correction of metabolic alkalosis in critically ill patients." Crit Care **10**(1): R14.
- Oh, M. and H. Carroll (1977). "The anion gap." N Engl J Med **297**: 814-817.

- Palenvsky, P. M., R. Bhagrath, et al. (1996). "Hypernatremia in hospitalized patients." Ann Int Med **124**(2): 197-203.
- Pedoto, A., Jennifer E. Caruso, et al. (1999). "Acidosis Stimulates Nitric Oxide Production and Lung Damage in Rats". Am J Respir Crit Care Med, **159**(2): 397-402.
- Peters, J. P. and D. D. Van Slyke (1947). "Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations." Am J Med Scien **213**(6): 757.
- Polderman, K. H. and W. O. Schreuder (1999). "Hypernatremia in the intensive care unit: An indicator of quality of care?" Crit Care Med **27**(6): 1105-1108.
- Rehm, M., P. F. Conzen, et al. (2004). "Das Stewart-Modell." Anaesthesist **53**(4): 347-357.
- Rehm, M. and U. Finsterer (2003). "Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study." Anesth Analg **96**(4): 1201-8, table of contents.
- Rehm, M., K. Hofmann-Kiefer, et al. (2007). "Paradigmenwechsel durch das Stewart-Modell des Säure-Basen-Haushalts? Wir müssen nicht um-, sondern weiterlernen!" Wiener Klinische Wochenschrift **119**(13): 387-389.
- Reuther, P. (2004). Springer Lexikon Medizin. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Rocktaeschel, J., H. Morimatsu, et al. (2003). "Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology." Crit Care **7**(4): R 60
- Sahu, A., H. Cooper, et al. (2006). "The initial anion gap is a predictor of mortality in acute myocardial infarction." Coron Artery Dis **17**(5): 409-412
- Scheingraber, S., L. Heitmann, et al. (2000). "Are there acid base changes during transurethral resection of the prostate (TURP)?" Anesth Analg **90**(4): 946-950.

- Scheingraber, S., M. Rehm, et al. (1999). "Rapid Saline Infusion Produces Hyperchloremic Acidosis in Patients Undergoing Gynecologic Surgery." Anaesthesiology **90**(5): 1265-1270.
- Siggaard-Andersen, O. F.-A. N. (1995). "Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acidbase disturbance." Acta Anaesthesiol Scand Suppl **107**: 123-128.
- Siggaard-Andersen O (1976): "The Acid-Base Status of the Blood." Scand J Clin Lab Invest **15** (70): 1-134.
- Singer RB, Hastings AB (1948): "An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood." Medicine (Baltimore) **27**(2): 223-242.
- Snyder, N. A., D. W. Feigal, et al. (1987). "Hypernatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity." Ann Int Med **107**(3): 309-319.
- Stewart, P. (1983). "Modern quantitative acid-base chemistry." Can J Physiol Pharmacology **61**(12): 1444-1461.
- Story, D. A. (2004). "Hyperchloraemic acidosis: another misnomer?" Crit Care Resusc **6**(3): 188-92.
- Story, D. A., R. Bellomo, et al. (1999). "Acid-base and strong ion difference." Crit Care Resusc **1**(4): 407-8; author reply 408-10.
- Story, D. A. and J. A. Kellum (2004). "New aspects of acid-base balance in intensive care." Curr Opin Anaesthesiol **17**(2): 119-23.
- Story, D. A., H. Morimatsu, et al. (2006). "Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses?" Anesth Analg **103**(1): 144-8
- Story, D. A., S. Poustie, et al. (2002). "Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap." Anaesthesia **57**(11): 1109-14.

- Webster, N. R. and V. Kulkarni (1999). "Metabolic Alkalosis in the Critically III." Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences **36**(5): 497.
- Wilkes, N. J., R. Woolf, et al. (2001). "The Effects of Balanced Versus Saline-Based Hetastarch and Crystalloid Solutions on Acid-Base and Electrolyte Status and Gastric Mucosal Perfusion in Elderly Surgical Patients." Anesth Analg **93**(4): 811-816.
- Wooten, E. W. (2003). "Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartiment systems with application to human blood." J Appl Physiol **95**(6): 2333-2344.
- Zander, R. (1995). "Die korrekte Bestimmung des Base Excess (BE, mmol/l) im Blut." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **30**(1): 36-38.
- Zander, R. and W. Lang (2004). "Base excess and strong ion difference: clinical limitations related to inaccuracy." Anesthesiology **100**(2): 459 - 460.

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Priv. Doz. Dr. med. Markus Rehm für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Möglichkeit der Promotion in dem Bereich Anaesthesie und operative Intensivmedizin des Klinikums Großhadern danken.

Er hatte für mich stets ein offenes Ohr und war als Ansprechpartner für alle Belange, trotz der vielen Arbeit, immer erreichbar.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Klaus Hoffmann-Kiefer für die zahlreichen Anregungen, geduldigen Verbesserungsvorschläge und Korrekturen, die sicher einiges seiner Zeit in Anspruch nahmen.

Ich danke allen, die mich bei dieser Arbeit in Planung, und Durchführung mit Rat und Tat zur Seite standen, insbesondere meiner Familie und Freunden, die mich mit viel Ausdauer auf dem Weg zur Promotion begleitet haben.

Die Arbeit widme ich meinen Eltern, die mir in jeder Situation ausnahmslosen Rückhalt gegeben haben.