

Aus dem klinischen Department für Kleintiere und Pferde
der Vetmeduni Vienna

Klinik für Kleintiere
Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Leiter: O. Univ.-Prof. Dr. med. vet. Johann Thalhammer

Fach: Interne Medizin und Seuchenlehre

**Infusionsinduzierte hyperchlorämische metabolische Azidose:
retrospektive Studie über die Häufigkeit in der Intensivtherapie bei der
felines diabetischen Ketoazidose**

Diplomarbeit
Zur Erlangung der Würde einer
Magistra medicinae veterinariae
der Vetmeduni Vienna

vorgelegt von
Elisabeth Baszler

Wien, März 2014

Betreuer: Dr. med. vet. Florian Zeugswetter

Klinik für Interne Medizin Kleintiere

Klinisches Department für Kleintiere und Pferde

Vetmeduni Vienna

Gutachter: Ao.Univ.-Prof. Dr.med.vet. Alois Strasser

Abteilung für Physiologie und Pathophysiologie

Department für Biomedizinische Wissenschaften

Vetmeduni Vienna

Für Stephan und Susi

„Primum non nocere“

Grundsatz des Hippokratischen Eides

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	7
1.1	FRAGESTELLUNG.....	8
1.2	HYPOTHESE.....	8
2	LITERATURÜBERSICHT	9
2.1	DIABETISCHE KETOAZIDOSE	9
2.1.1	<i>Begriffsbestimmung</i>	<i>9</i>
2.1.2	<i>Pathophysiologie der DKA.....</i>	<i>10</i>
2.1.3	<i>Diagnose.....</i>	<i>15</i>
2.1.4	<i>Therapie der milden Verlaufsform.....</i>	<i>28</i>
2.1.5	<i>Therapie der schweren Verlaufsform.....</i>	<i>29</i>
2.1.6	<i>Komplikationen</i>	<i>38</i>
2.1.7	<i>Prognose</i>	<i>39</i>
2.2	CHLORID.....	40
2.2.1	<i>Metabolismus.....</i>	<i>40</i>
2.2.2	<i>Chlorid als diagnostisches Werkzeug</i>	<i>43</i>
2.2.3	<i>Chlorid im Säure-Basen-Haushalt</i>	<i>45</i>
2.2.4	<i>Störungen der Chlorid Konzentration.....</i>	<i>50</i>
2.3	HYPERCHLORÄMISCHE METABOLISCHE AZIDOSE	53
2.3.1	<i>Begriffsbestimmung</i>	<i>53</i>
2.3.2	<i>Pathogenese.....</i>	<i>53</i>
2.3.3	<i>Ursachen der hyperchlorämischen metabolischen Azidose.....</i>	<i>56</i>
2.3.4	<i>Neben- bzw. Folgewirkungen</i>	<i>57</i>
2.4	INFUSIONSTHERAPIE-PROTOKOLLE UND DEREN AUSWIRKUNG AUF DEN SÄURE-BASEN-HAUSHALT	59
2.4.1	<i>0,9% NaCl.....</i>	<i>59</i>
2.4.2	<i>Alternative Flüssigkeiten</i>	<i>63</i>
3	MATERIALIEN UND METHODIK	72
4	ERGEBNISSE	75
4.1	NATIONALE	75
4.2	ERGEBNISSE DER EINGANGSMESSUNGEN (ZEITPUNKT 0).....	76
4.3	ERGEBNISSE DER KONTROLLMESSUNGEN IN ZEITRAUM A	78

4.4	ERGEBNISSE DER KONTROLLMESSUNGEN IN ZEITRAUM B	81
5	DISKUSSION	87
5.1	LIMITATIONEN DER STUDIE	94
6	ZUSAMMENFASSUNG	95
7	EXTENDED SUMMARY	98
7.1	INTRODUCTION	98
7.2	MATERIAL AND METHODS	99
7.3	RESULTS	100
7.4	CONCLUSIONS	100
8	LITERATURVERZEICHNIS	102
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	109
10	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	113
10.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	113
10.2	TABELLENVERZEICHNIS	114

1 Einleitung

Der Diabetes Mellitus ist eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen bei Katzen. Eine Entgleisung der diabetischen Stoffwechsellage in Form einer diabetischen Ketoazidose (DKA) stellt einen komplexen medizinischen Notfall dar (HESS; 2009; NELSON, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011; BOAG, 2013; RAND, 2013). Die rasche Einleitung der Flüssigkeitstherapie sowie die Insulin-Substitution sind die Grundsteine einer erfolgreichen Behandlung (BOJUNGA et al., 2003; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010). Laut gängiger Fachliteratur ist 0,9%ige Kochsalzlösung (0,9% NaCl) das Mittel der Wahl für die Flüssigkeitstherapie (BOJUNGA et al., 2003; NELSON, 2010; KITABCHI et al., 2011; BOAG, 2013; RAND 2013). Auch die American Diabetes Association empfiehlt die Verwendung von 0,9% NaCl (RAND, 2013). Durch die Administration kann es jedoch zu einer iatrogen verursachten hyperchlorämischen metabolischen Azidose kommen, wie durch zahlreiche humanmedizinische Studien an perioperativen Patienten und gesunden Probanden bestätigt wurde (SCHEINGRABNER et al., 1999; MYTHEN u. HAMILTON, 2001). Analog dazu wird auch in der Veterinärmedizin vor einer iatrogen verursachten Hyperchloridämie durch zu aggressive Infundierung gewarnt (BRUSKIEWICZ et al., 1997; FELDMAN u. NELSON, 2004; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Interessanterweise gibt es jedoch keine einzige Studie, in der die Gefahr der hyperchlorämischen metabolischen Azidose bei Heimtieren bestätigt wurde.

In der Kleintierklinik der Vetmeduni Vienna wurde bei Katzen mit DKA eher die Tendenz zu einer Hypo- bzw. Normochloridämie trotz der Administration von chloridreichen, kristalloiden Infusionslösungen beobachtet.

Es gibt bereits Publikationen, die eine Hypochloridämie in der DKA als Kompensationsmechanismus vermuten (POWERS, 1999; FUNK et al., 2003; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012).

Die vorliegende retrospektive Studie wurde durchgeführt um zu ermitteln, inwiefern die momentan übliche Infusionstherapie im Rahmen der DKA

Therapie eine korrigierte Hyperchloridämie bzw. eine hyperchlorämische metabolische Azidose verursacht.

1.1 Fragestellung

Ist die iatrogen verursachte hyperchlorämische metabolische Azidose ein praxisrelevantes Problem bei Katzen, die im Rahmen der DKA-Therapie mit kristalloiden, chloridreichen Lösungen infundiert werden?

1.2 Hypothese

Die hypochlorämische Alkalose wird als Kompensationsmechanismus bei schweren metabolischen Azidosen beschrieben (DURWARD et al., 2001; FUNK et al., 2003;) Im Rahmen der Infusionstherapie mit chloridreichen, kristalloiden Lösungen lässt sich zwar ein Konzentrationsanstieg an Cl^- beobachten, jedoch werden die Referenzwerte bei Katzen (laut BIONDO u. DE MORAIS, 2008: 117 – 123 mmol/l) nur in Einzelfällen überschritten.

2 Literaturübersicht

2.1 Diabetische Ketoazidose

Im folgenden Abschnitt werden Entstehung, Diagnose und Therapie der diabetischen Ketoazidose (DKA) nach den aktuellen medizinischen Standards behandelt.

2.1.1 Begriffsbestimmung

Bei der diabetischen Ketoazidose handelt es sich um die bedeutendste lebensbedrohende Komplikation beim Diabetes Mellitus (DM) (ZEUGSWETTER, 2005; NYENWE u. KITABCHI, 2011) und um einen komplexen medizinischen Notfall (CLAUS et al., 2010; VAN ZYL et al., 2011).

2.1.1.1 Diabetes Mellitus

Der Diabetes Mellitus ist eine der häufigsten Stoffwechselentgleisungen bei der Katze. Katzen erkranken fast immer an einem Typ 2 Diabetes, welcher beim Menschen dem Altersdiabetes bzw. dem nicht-Insulin-abhängigen Diabetes (NIDD) entspricht (OSTO et al., 2012; RAND, 2013). Ursachen für den Typ 2 Diabetes sind verminderte Insulinsekretion, Insulinresistenz und β -Zell-Tod durch Amyloidablagerungen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse. Diese Fehlfunktionen haben verringerte periphere Glukoseaufnahme und gesteigerte hepatische Glukoseneubildung bei gleichzeitig abnehmender Insulinsekretion durch Tod der β -Zellen zur Folge (OSTO et al., 2012).

2.1.1.2 Komplikationen bei DM

Bei DM kann es zu folgenden Komplikationen kommen (NICHOLS u. CRENSHAW, 1995; KOENIG et al., 2004; KOENIG, 2013):

- Diabetische Ketoazidose (DKA)
- Hyperglykämische-Hyperosmolares-Syndrom (HHS)
- Mischformen

Ad DKA: Die DKA wird weiter unten ausführlich erklärt.

Ad HHS: Eine in der Veterinärmedizin wesentlich seltenere Komplikation der diabetischen Stoffwechsellage ist das Hyperglykämische-Hyperosmolare-Syndrom (HHS). Hier steht der symptomatische Trias einer schweren Hyperglykämie (>600 mg/dL), die Hyperosmolarität des Plasmas (>320 mOsm/kg) und ein pH-Wert von $>7,3$ im Vordergrund. Eine Ketonämie bzw. Ketonurie ist hier allerdings nicht nachweisbar (NICHOLS u. CRENSHAW, 1995; KOENIG et al., 2004; O'BRIEN, 2010; RAND 2013).

Ad Mischformen: Weitere Formen einer diabetischen Komplikation sind Ketose ohne Azidose und Varianten ohne Ketose (neg. Urinteststreifen, Serum Osmolarität <340 mOsm/kg mit oder ohne Azidose) (NICHOLS u. CRENSHAW, 1995).

2.1.2 Pathophysiologie der DKA

Der wesentliche Unterschied zu DM ist der markante Anstieg der diabetogenen Hormone in der DKA (Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Wachstumshormone) (KOENIG et al., 2004; HESS, 2009; NYENWE u. KITABCHI, 2011; BOAG, 2013). Das Verhältnis dieser Hormone zueinander ist für die Aufrechterhaltung des Intermediär-Stoffwechsels jedoch wichtiger als deren jeweilige Konzentration für sich (HESS, 2009; O'BRIEN, 2010). Der Glukagon/Insulin-Quotient wird durch zusätzliche Erkrankungen und/oder Stressoren anderer Natur angehoben (O'BRIEN, 2010; BOAG, 2013).

Diese metabolische Entgleisung bewirkt (NYENWE u. KITABCHI, 2011; KOENIG, 2013):

- eine verstärkte Ketogenese der Leber mit Entstehung einer metabolischen Azidose
- eine verstärkte Lipolyse im Fettgewebe
- eine verstärkte Glukoseproduktion der Leber und gleichzeitig eine verminderte Glukoseaufnahme in der Peripherie
- eine durch Hyperglykämie induzierte osmotische Diurese mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten

Insulin ist ein Peptidhormon, welches in den β -Zellen der Langerhans'schen Inselzellen als Antwort auf eine postprandial ansteigende Plasmaglukosekonzentration gebildet wird und den Transport in die Zellen ermöglicht (O'BRIEN, 2010). Dort wird die Glukose anschließend für die Energiegewinnung verwendet. Überschüssige Glukose wird als Reserve in Leber- und Muskelzellen in Form von Glykogen oder im Körper verteilt als Fettgewebe gespeichert (ANDRUGUÉ et al., 1984). Speziell die Leber ist in der Lage, selbstständig Glukose zu synthetisieren. Unter physiologischen Umständen wird so ein konstanter Blutzuckerspiegel gewährleistet (O'BRIEN, 2010).

Die Inkretine spielen eine zentrale Rolle in der in der Glukose-Homöostase. Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe sind GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide) und GIP (Glucose Dependent Insulinotropic Peptide). Inkretine werden nach der Nahrungsaufnahme, insbesondere nach der Aufnahme von Kohlenhydraten und Fetten, sezerniert und stimulieren sowohl die Synthese als auch die Freisetzung von Insulin. Bei Patienten mit Typ 2 DM ist die postprandiale Ausschüttung von GLP-1 und GIP herabgesetzt (EDHOLM et al., 2009).

Die Gegenspieler von Insulin sind Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Wachstumshormone (BOJUNGA et al., 2003; O'BRIEN, 2010; BOAG, 2013). Glukagon ist der Hauptantagonist von Insulin und wird in den α -Zellen des Pankreas sezerniert, sobald der Glukosespiegel im Blut sinkt. Die Ausschüttung bewirkt die Neusynthese von Glukose in der Leber und in den Nieren (Glukoneogenese), gleichzeitig wird Glykogen in der Leber abgebaut (Glykogenolyse) (ANDRUGUÉ et al., 1984; O'BRIEN, 2010). Außerdem aktiviert Glukagon eine Reihe von fettabbauenden Enzymen (sog. Lipasen), dadurch steigt die Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Blut und die Einlagerung von Triglyceriden in der Leber wird verhindert. Begleiterkrankungen lösen den Anstieg der diabetogenen Hormone aus (O'BRIEN; 2010).

Die erhöhte Glukoseproduktion in der Leber ist die Hauptursache für Hyperglykämie. Dafür verantwortlich sind die verstärkte Glukoneogenese und

die verstärkte Glykogenolyse (HESS, 2009; ZEUGSWETTER, 2005; KOENIG, 2013). Diese beiden Vorgänge werden aufgrund des entsprechend erhöhten Substratangebotes (z.B. Alanin, Glutamin, Laktat, Glycerol) angekurbelt, welches durch die entgleiste Stoffwechsellaage anfällt (BOJUNGA et al., 2003).

Durch das Ungleichgewicht zwischen Insulin und Glukagon wird der wichtigste metabolische Regulator der Glykolyse, Fructose-2,6 Biphosphat, in seiner Synthese gehemmt. Es kommt zu einer erhöhten Aktivität der Fructose-1,6-Biphosphatase, welche für die Umwandlung von Fructose-1,6-Biphosphat in Fructose-6-Phosphat zuständig ist. Gleichzeitig wird das wichtigste Schlüsselenzym der Glykolyse gehemmt, die Phosphofruktokinase. Der finale Mechanismus ist die durch Glukose-6-Phosphatase katalysierte Konversion von Glukose-6-Phosphat zu Glukose (BOJUNGA et al., 2003).

Ein weiteres Problem ist die durch Glukagon gesteigerte Ketogenese. Die beiden wichtigsten Ketone, 3- β -Hydroxybutyrat (β -OHB) und Acetoacetat (AcAc), sind kurzkettige, starke organische Säuren, die im Gewebe frei diffundieren und bei physiologischem pH-Wert vollständig dissoziieren (ZEUGSWETTER, 2005; HESS, 2009). Die äquivalente Menge an Wasserstoff-Ionen (H^+) wird vom Blutpuffersystem neutralisiert und gemeinsam mit Phosphat (PO_4) und Ammonium (NH_4^+) über die Niere ausgeschieden (BOJUNGA et al, 2003). Durch verstärktes Abatmen von Kohlendioxid (CO_2) versucht der Körper, die Übersäuerung zu kompensieren. Dieser Mechanismus verschiebt das HCO_3^-/CO_2 -Verhältnis, sodass sich der pH-Wert des Blutes normalisiert (ZEUGSWETTER, 2005). DE MORAIS u. LEISEWITZ (2012) schreiben jedoch, dass Katzen in der metabolischen Azidose im Gegensatz zu Menschen oder Hunden weder eine erhöhte renale Exkretion von Ammoniak, noch eine respiratorische Kompensation in Form einer Änderung des pCO_2 zeigen. Auch HOPPER u. EPSTEIN (2012) vertreten diese Theorie bzw. raten, eine etwaige Kompensation nicht mit der von Hunden in ihrer Effektivität gleichzusetzen. Sobald jedenfalls die Pufferkapazität im Blut überschritten wird, akkumulieren die Ketonkörper im Blut und es steigt die Konzentration von H^+ , während Bikarbonat (HCO_3^-) sinkt - es entsteht eine metabolische Azidose (MA) (HESS, 2009, O'BRIEN,

2010) . Der dritte Ketonkörper, Aceton, entsteht durch spontane Decarboxylierung von AcAc, trägt aber trotz hoher Konzentration nicht zur metabolischen Azidose bei, da Aceton nicht dissoziiert wird. Aceton wird über die Atemluft ausgeschieden und verursacht den charakteristisch „obstartigen“ Geruch aus dem Maul (ZEUGSWETTER, 2005; O'BRIEN, 2010; RAND 2013).

Wenn in der diabetischen Stoffwechsellage keine Glukose verfügbar ist, können die meisten Zellen auf freie FFS als alternative Energielieferanten zurückgreifen (HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; RAND 2013). Ketonkörper können in Fastenperioden bis zu zwei Drittel des Bedarfes decken (O'BRIEN, 2010), verursachen aber ZNS-Depressionen und reizen die Chemorezeptor-Triggerzone. Durch diese Einwirkung entstehen die typischen Symptome einer DKA: Übelkeit, Vomitus und Anorexie (RAND, 2013).

Bestimmte Zellen sind jedoch auf Glukose angewiesen, zum Beispiel das Gehirn oder die Retina. Die Glukoseaufnahme im Zentralnervensystem (ZNS) wird zwar nicht von Insulin beeinflusst, FFS stellen aber keine adäquate Alternative für dieses dar (O'BRIEN, 2010).

Ketonkörper entstehen durch Fettsäureoxidation (β -Oxidation) der FFS in den Mitochondrien (BOJUNGA et al., 2003; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; RAND 2013). Die FFS sind von Oxalacetat abhängig und werden unter normalen Bedingungen in den Citratzyklus eingeschleust (BOJUNGA et al., 2003; HESS, 2009). In der DKA wird Oxalacetat jedoch verbraucht, um Glukose zu synthetisieren (BOJUNGA et al., 2003). Zudem wird die Produktion von FFS unter physiologischen Bedingungen durch Insulin inhibiert, indem es Malonyl Coenzym A (CoA) stimuliert. CoA wiederum inhibiert die Oxidation von FFS. Wenn Insulin fehlt, ist die Aktivität von CoA nur sehr schwach. Der Überschuss an Glukagon stimuliert weiterhin die Aufnahme von FFS in die Mitochondrien (FELDMAN u. NELSON, 2004; O'BRIEN, 2010). Durch die β -Oxidation entsteht Acetyl-Coenzym A (BOJUNGA et al., 2003; HESS, 2009). Acetyl-Coenzym A wird zur Synthese von Ketosäuren umgeleitet, die vor allem Herz und Nierenrinde als Energiequelle dienen (BOJUNGA et al., 2003).

Das Fettgewebe ist der Hauptort der Lipolyse, wodurch in der diabetischen Stoffwechsellage Glycerol und FFS entstehen (ANDROGUÉ et al., 1984). Insulin reguliert zwei wichtige Enzyme im Fettstoffwechsel, die Lipoprotein-Lipase und die Gewebslipase. Die durch Insulin aktivierte Lipoprotein-Lipase spaltet VLDL u.a. zu Triglyceriden (BOJUNGA et al., 2003). Diese Triglyceride werden von den Adipozyten aufgenommen, ein Mangel an Insulin führt so zu einer erhöhten Lipidkonzentration (ZEUGSWETTER, 2005). Gleichzeitig wird die Gewebslipase durch die diabetogenen Hormone aktiviert, welche die Triglyceride zu FFS und Glycerol spalten (BOJUNGA et al., 2003). Glycerol ist die wiederum Vorstufe für die Glukoneogenese in Leber und Niere, wo die FFS in den hepatischen Mitochondrien zu Ketonen oxidiert werden (O'BRIEN, 2010).

Die Nieren spielen in der diabetischen Stoffwechsellage ebenfalls eine wesentliche Rolle. Sobald die Nierenschwelle überschritten wird, kommt es zur Glukoseausscheidung über den Harn. Dieser Vorgang führt zu einem Verlust von freiem Wasser, Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Magnesium (Mg^{2+}) und Phosphat (PO_4) und wird als osmotische Diurese bezeichnet (ANDROGUÉ et al., 1984). Als Konsequenz des Volumenmangels nehmen sowohl der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab. Es folgt daraus eine verminderte renale Glukose-Exkretion und eine Verstärkung der Hyperglykämie (BOJUNGA et al., 2003).

Durch die Ansammlung von Ketosäuren im Extrazellularraum wird das tubuläre Schwellenpotential für deren Resorption überschritten, so dass sie mit dem Harn ausgeschieden werden (ANDROGUÉ et al., 1984). β -OHB und AcAc werden in geringen Maßen als Na^+ - bzw. Kaliumsalze ausgeschieden, was zu einem weiteren Verlust von Kationen und HCO_3^- führt (BOJUNGA et al., 2003).

Das Muskelgewebe ist mit zwei Mechanismen bei der metabolischen Entgleisung beteiligt. Zum einen ist die Glukoseaufnahme in die Muskelzellen gestört, zusätzlich führen die verstärkte Proteolyse und die verstärkte Glykogenolyse zu einer Freisetzung von Alanin und Glutamin bzw. Laktat.

Durch das erhöhte Substratangebot wird in der Leber die Glukoneogenese angekurbelt (BOJUNGA et al., 2003).

2.1.2.1 Begleiterkrankungen

Vor allem die Begleiterkrankungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und die Verlaufsform der DKA (ZEUGSWETTER, 2005; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011; KOENIG, 2013). In der bislang größten Studie über DKA bei Katzen wurde bei 93% der Katzen (39 von 42) eine zugrundeliegende Begleiterkrankung diagnostiziert (BRUSKIEWICZ et al., 1997). In der Veterinärmedizin sind akute/chronische Pankreatitis, bakterielle und virale Infektionen (z.B. Harnwegsinfektion), Insulin-antagonisierende Störungen (Hyperadrenokortizismus, Hyperthyreose, Diöstrus), kongestives Herzversagen, Neoplasien, Cholangiohepatitis, Pneumonie, Pyelonephritis, hepatische Lipidose und chronische Niereninsuffizienz als typische Begleiterkrankungen einer DKA bekannt (BRUSKIEWICZ, 1997; ZEUGSWETTER, 2005; NELSON, 2010; O'BRIEN, 2010). Laut OSTO et al. (2012) induzieren vor allem inflammatorische Prozesse unterschiedlichster Genese den Krankheitsausbruch.

2.1.3 Diagnose

2.1.3.1 Anamnese

Die Altersspanne der an DKA erkrankten Katzen liegt zwischen 8 Monaten und 16 Jahren, eine erhöhte Inzidenz wurde mit 9 Jahren beobachtet (HESS, 2009). Weitere prädisponierende Faktoren für DM bzw. DKA sind Adipositas, Geschlecht (männlich), Rasse (Burma, Maine Coon, Siamese, Langhaar) und körperliche Inaktivität (z.B. bei kastrierten Tiere) (RAND, 2013), wobei Fettleibigkeit & Bewegungsunlust die größten Risikofaktoren darstellen (OSTO et al., 2012).

Die Katzen werden dem Tierarzt in sehr unterschiedlichen gesundheitlichen Zuständen vorgestellt, von „augenscheinlich gesund“ bis hin zu komatös (NELSON, 2010; RAND, 2013). Die klassischen Symptome des DM (Polyurie (PU), Polydipsie (PD), Polyphagie und Gewichtsverlust) können (HESS, 2009;

O'BRIEN, 2010; OSTO et al., 2012; RAND, 2013), müssen aber nicht vorliegen (ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012; NELSON, 2010). Katzen sind bei der Erstvorstellung häufig untergewichtig (ZEUGSWETTER, 2005; HESS, 2009), das Haarkleid wirkt glanzlos und ungepflegt (O'BRIEN, 2010). Vor allem bei Freigängern ist eine vollständige Anamnese in den seltensten Fällen möglich (ZEUGSWETTER, 2005; NELSON, 2010). Die Patienten werden oft erst vorgestellt, wenn sich die systemischen Anzeichen einer progressiven Ketonämie und einer metabolischen Azidose manifestiert haben (Lethargie, Anorexie, Vomitus) (BOAG, 2013). In der Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) waren von 42 Katzen alle Tiere lethargisch sowie anorektisch, 38 Katzen zeigten PU/PD und Gewichtsverlust, Vomitus zeigte sich bei sechs Tieren.

Wichtig zu erwähnen ist, dass einige Begleiterkrankungen ähnliche Symptome wie die einer DKA haben und daher leicht übersehen werden können (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Die Zeitspanne zwischen einem manifesten Diabetes Mellitus und dem Ausbruch einer DKA ist schwer einschätzbar, es wurden Patienten mit DM beobachtet, die über sechs Monate ohne Therapie klinisch fast unauffällig gelebt haben. Sobald sich jedoch eine DKA entwickelt, können klinischen Symptome innerhalb einer Woche auftreten (FELDMAN u. NELSON, 2004).

2.1.3.2 Signalelement

Für gewöhnlich betrifft es Katzen, bei denen Diabetes Mellitus bisher nicht erkannt wurde (HESS, 2009; RAND 2013). In der Bruskiwicz-Studie wurde bei 26 von 42 Katzen ein DM neu diagnostiziert (BRUSKIEWICZ et al., 1997). Seltener erkranken Patienten, die eine inadäquate Insulin Therapie erhalten oder an einer Begleiterkrankung infektiöser, immunologischer oder endokrinologischer Natur leiden (NELSON, 2010; RAND, 2013). In der Literatur werden auch Medikamente als auslösender Faktor genannt, die in den Kohlenhydrat-Metabolismus eingreifen (z.B. Kortikosteroide und Diuretika auf Thiazin-Basis) (NYENWE u. KITABCHI, 2011).

2.1.3.3 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnosen (DD) für die Präsenz einer Ketonämie bzw. Ketonurie sind akute Pankreatitis, anhaltende Hypoglykämie, anhaltendes Fieber und Trächtigkeit (HESS, 2009). Im Gegensatz zum Menschen entwickeln Katzen nur sehr selten eine Ketose aufgrund einer Nahrungskarenz (ZEUGSWETTER et al., 2010). Als Differentialdiagnosen für eine primäre metabolische Azidose werden Nierenversagen, Laktat-Azidose, Toxine, schwere Gewebsschädigung, chronischer Durchfall und chronisches Erbrechen genannt (HESS, 2009). Eine seltene, jedoch beschriebene DD stellt die proximale Tubulopathie (renale Glukosurie, z.B. Fanconi-Syndrom) dar, allerdings kann diese durch Normoglykämie ausgeschlossen werden (RAND, 2013). In der Humanmedizin ist das HHS die häufigste DD. (NYENWE u. KITABCHI, 2011).

2.1.3.4 Klinik

Die klinischen Symptome summieren sich aus Dehydrierung (zwischen 7-12%), Energiemangel, Azidose und Elektrolytverlusten, in schweren Fällen können sich auch Hypovolämie und Schocksymptome zeigen (NICHOLS u. CRENSHAW, 1995; CLAUS et al., 2010; KOENIG, 2013). Ebenso können Vomitus, Anorexie, Hypothermie, Tachypnoe und die sogenannte Kussmaul Atmung beobachtet werden (BOJUNGA et al., 2003; NELSON, 2010; RAND 2013). Gastrointestinale Symptome (Erbrechen, abdominaler Schmerz) sind ebenfalls typisch für eine DKA (NELSON, 2010).

2.1.3.5 Empfohlene Untersuchungen

FELDMAN und NELSON (2004) empfehlen als Minimum an Diagnostik Hämatokrit, Totalprotein, Blutglukose, Blutgasanalyse (arteriell oder venös), Blood Urea Nitrogen (BUN), Kreatinin (CREA), Serum Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4) und eine Urinanalyse. Eine abdominale Sonographie und ein Thorax-Röntgen werden ebenfalls empfohlen (O'BRIEN, 2010, RAND 2013).

2.1.3.6 Das ketoazidotische Profil

Der symptomatische Trias einer DKA besteht aus einer Hyperglykämie, einer Ketonämie bzw. –Ketonurie und einer metabolischen Azidose (HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012; RAND, 2013).

Blutglukose

Die initialen Glukosewerte bewegen sich zwischen 200-1000 mg/dl (hyperosmolares Koma) (FELDMAN u. NELSON, 2004), der durchschnittliche Blutglukosespiegel der Katzen liegt laut RAND (2013) bei etwa 440 mg/dl.

Eine euglykämische Ketoazidose wie in der Humanmedizin (ab 200 mg/dl) wird in der Veterinärmedizin nur selten beschrieben (FELDMAN u. NELSON, 2004). Eine leicht erhöhte Blutglukosekonzentration schließt eine DKA nicht aus und steht in einem engen Zusammenhang mit dem Hydrierungszustand (ZEUGSWETTER, 2005), als Pathomechanismus wird bei humanen Patienten eine vorausgegangene Nahrungskarenz angenommen (Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen) (BOJUNGA et al., 2003).

Ketonkörper

Die Messung der Ketonkörper im Serum ist zuverlässiger als die Messung im Harn (HESS, 2009; AROCH et al., 2012; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012), zudem ist es aufgrund der Dehydration oft nicht möglich, eine initiale Urinprobe aufzufangen (O'BRIEN, 2010). Laut ZEUGSWETTER et al. (2010) ist neben der verminderten Sensivität der Teststreifen zusätzlich zu beachten, dass selbst im Falle einer Ketonämie nicht immer Ketosäuren im Harn nachweisbar sind. In einer aktuellen Studie von AROCH et al. (2012) wird die Messung von β -OHB im Serum empfohlen.

Die Messung der Ketonkörper auf einem Urinteststreifen basiert auf der Reaktion zwischen AcAc und Nitroprussid (HESS, 2009; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012). AcAc & β -OHB machen insgesamt 75-90% der Ketonkörper aus, mittels Teststreifen wird aber nur AcAc gemessen. Eine Fehlinterpretation ist daher leicht möglich (BOJUNGA et al., 2003; O'BRIEN, 2010; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012). Derzeit ist in den

veterinärmedizinischen Kliniken die Messung sowohl im Harn als auch im Serum üblich (ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012), wobei der Plasma-Teststreifen einer aktuellen Studie nach ZEUGSWETTER u. PAGITZ (2009) aufgrund seiner hohen Sensivität zuverlässiger ist.

Blutgase

Eine Blutgasanalyse ist unumgänglich, da nur so eine Ketose von einer Ketoazidose unterschieden werden kann (ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012). Eine Azidose wird mittels Messung der Blutgase bzw. venöses total CO₂ diagnostiziert. Der pH-Wert des Blutes kann bei einer DKA zwischen 7,2 und 6,6 schwanken, wobei ein Wert unter 7,0 als lebensbedrohlich gilt und sich ungünstig auf die Prognose auswirkt (FELDMAN u. NELSON, 2004). Der Sauerstoff-Partialdruck (pO₂) ist normal oder erhöht, der Kohlendioxid-Partialdruck (pCO₂) je nach Ausprägung der Hyperventilation normal oder erniedrigt (BOJUNGA et al., 2003). Venöse Blutgase sind eine akzeptable Alternative (ZEUGSWETTER, 2005).

Wichtig zu beachten ist, dass kombinierte Störungen des Säure-Basen-Haushaltes vorliegen können (FUNK, 2007).

Osmolarität

Eine schwere und häufige Komplikation der DKA ist eine Hyperosmolarität, die sich in zentralnervösen Störungen widerspiegelt und am besten über den Bewusstseinszustand des Patienten eingeschätzt werden kann (FELDMAN u. NELSON, 2004, KOENIG et al., 2004; O'BRIEN, 2010). In einer von CLAUS et al. (2010) veröffentlichten Studie waren knapp 45% der Katzen hyperosmolar. Die Serumosmolarität sollte im Falle der Bewusstseinstrübung über folgende Formel berechnet werden (O'BRIEN, 2010):

$$\text{Osm}_E = 2 \times (\text{Na}^+) + \text{Glukose}/18$$

Der Referenzbereich für die effektive Serumosmolarität liegt zwischen 280 – 300 mOsm/kg. (FELDMAN u. NELSON, 2004). Ab einer effektiven Serum Osmolarität > 330 mOsm/kg ist mit folgeschweren Flüssigkeitsverlusten zu rechnen (NICHOLS u. CRENSHAW, 1995), Werte über 350 mOsm/l werden

jedoch aufgrund der meist bestehenden Hyponatriämie selten erreicht (FELDMAN u. NELSON, 2004). Als Schutzmechanismus gegen die Dehydration produzieren die Gehirnzellen sogenannte „idiogene Osmole“, um die Umverteilung des Wassers zu verringern. Jedoch ist deren Synthese limitiert und neurologische Anzeichen (Desorientierung, Ataxie, Lethargie, Krämpfe und Koma) entstehen, sobald die Schwelle überschritten wurde (O'BRIEN, 2010).

Anionenlücke

Der Referenzbereich für eine normale Anionenlücke (AL) liegt zwischen 12-16 mEq/L. Die AL wird wie folgt berechnet (FELDMAN u. NELSON, 2004):

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

Die DKA ist speziell durch eine erhöhte AL in Kombination mit einer metabolischen Azidose charakterisiert (sog. „AL-Azidose“) definiert (LU et al., 2011).

Die Überproduktion von Ketosäuren als Ursache muss von anderen Auslösern (z.B. Laktatazidose, Niereninsuffizienz) unterschieden werden (BOJUNGA et al., 2003; FELDMAN u. NELSON, 2004; O'BRIEN, 2010; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012).

Tabelle 1: Einfluss diverser metabolischer Störungen auf die berechnete AL

Erhöhte AL	Normale AL
DKA	Diarrhoe
Laktatazidose	Renale tubuläre Azidose
Ischämie und/oder Hypoxämie	Hyperchlorämische Azidose
Sepsis	Hypochlorische Säuren und deren Derivate
Maligne Neoplasien	
Medikamente	
Idiopathische Ursachen	
Chronische Niereninsuffizienz	
Medikamente	
Salicylate	
Ethylenglycol	

Quelle: FELDMAN u. NELSON (2004)

Urinanalyse

Aufgrund des hohen Risikos einer Harnwegsinfektion und zur Differenzierung einer häufig vorkommenden renalen bzw. prärenalen Azotämie empfiehlt sich eine komplette Urinanalyse (Bestimmung des spezifischen Gewichts (USG), Urin-Teststreifen, Untersuchung auf Sediment) inklusive einer bakteriologischen Untersuchung mit Antibiotogramm (ZEUGSWETTER, 2005; BOAG, 2013).

Eine Glukosurie kann das spezifische Gewicht am Refraktometer verfälschen (BOAG, 2013). Als Richtwert gilt, dass bei einer hochgradigen Glukosurie (2% oder 4+) 0,008-0,010 vom gemessenen USG abgezogen wird (ZEUGSWETTER, 2005).

Laktat

Eine erhöhte Serum Laktat Konzentration ist ein häufiger Befund im Rahmen einer DKA und entsteht sekundär zur Dehydration (ZEUGSWETTER, 2005; O'BRIEN, 2010) Die Gründe dafür sind Gewebeminderperfusion (BOJUNGA et al., 2003) und/oder ein verlangsamter Laktat-Metabolismus (O'BRIEN, 2010).

Blutprofil

Das Blutprofil einer unkomplizierten DKA zeigt häufig eine Leukozytose ohne Hinweise auf toxische Neutrophilie. Eine Leukozytose über 30.000/ μ l, vor allem in Zusammenhang mit einer Linksverschiebung (erhöhte Anzahl an stabkernigen neutrophilen Granulozyten) deutet auf einen zugrundeliegenden entzündlichen Prozess hin (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Eine Anämie ist ebenfalls ein häufiger Befund bei Katzen mit DKA. Im Rahmen einer DKA ist mit einem vermehrten Auftreten von Heinz-Körperchen (Aggregation von denaturiertem Hämoglobin) zu rechnen, da ihre Konzentration in direktem Zusammenhang mit der Serumkonzentration von β -OHB steht (HESS, 2009). Im Gegensatz zu Menschen oder Hunden sind jedoch auch bei gesunden Katzen gelegentlich Heinz-Körperchen im Blutaussstrich zu finden und sollten daher nicht zwingend als Ursache gewertet werden (CHRISTOPHER et al., 1990).

Eine Anämie sowie eine neutrophile Leukozytose zeigten sich in der Studie von Bruskiewicz et al. (1997) in 11 und 19 von 42 Katzen, bei 14 (33%) Tieren wurden Heinz-Körperchen identifiziert.

Blood Urea Nitrogen & Kreatinin

Die initial gemessenen Serumkonzentrationen von BUN und CREA sind zuverlässige Indikatoren für den Volumenverlust und ein Gradmesser für den Erfolg der Infusionstherapie (FELDMAN u. NELSON, 2004). CREA ist durch den Flüssigkeitsverlust oft erhöht (ZEUGSWETTER, 2005). Die meisten Katzen haben bei Vorstellung eine prärenale Azotämie, bedingt durch Hypovolämie und Oligurie (ANDROGUÉ et al., 1984, O'BRIEN, 2010). In der

Studie von Nichols u. Crenshaw (1995) waren 43% der Tiere initial azotämisch.

Wichtig ist, den letzten Harnabsatz zu ermitteln und diesen im Laufe der Therapie zu beobachten (BOAG, 2013).

Leber

Die Werte der Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT) und die Alkaline-Phosphatase (AP) sind für gewöhnlich erhöht (BOAG, 2013). Pathologische Leberwerte werden in Kombination mit einer DKA meistens durch hepatische Lipidose, Pankreatitis, schwere Azidose, Hypovolämie, Hypoxie, Sepsis oder Hepatomegalie verursacht. (HESS, 2009; BOAG, 2013).

Bei manchen Patienten ist es schwierig, die Ursache für ein pathologisches Leberprofil zu finden. In solchen Fällen ist der Einfluss durch eine Begleiterkrankung zu überlegen (z.B. Hyperkortisolämie) (BOAG, 2013).

Pankreas

Eine akute oder chronische Pankreatitis ist eine gängige Begleiterkrankung der feline DKA (HESS 2009; O'BRIEN 2010; RAND 2013). Die beste diagnostische Absicherung ist eine abdominale Sonographie (BOAG, 2013; RAND 2013), da der fPL Fast-Test (z.B. IDEXX Laboratories) alleine durch häufig falsch-negative bzw. falsch-positive Ergebnisse nicht zuverlässig ist (BOAG, 2013).

Elektrolyte

Die Effekte aus Hyperglykämie, Ketonämie und der Verlaufsform der Begleiterkrankungen können zu einer markanten Verschiebung des Elektrolythaushaltes führen (HESS 2009; O'BRIEN, 2010; RAND 1013).

Natrium

Mit seltenen Ausnahmen haben fast alle Katzen signifikante Na^+ -Defizite (O'BRIEN, 2010; BOAG, 2013). In der Studie von Bruskiewicz et al. (1997) wurde belegt, dass von 42 DKA Katzen 80% eine Hyponatriämie aufweisen, nur 5% davon hatten eine Hypernatriämie.

Der Mangel an Na^+ resultiert hauptsächlich aus der osmotischen Diurese (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Durch die Hyperglykämie und die Hypertriglyzeridämie kann es zu einem falsch-niedrigen Messergebnis kommen (sog. „Pseudohyponatriämie“) (ZEUGSWETTER, 2005; O'BRIEN, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011). Es wird daher empfohlen, sich an den glukosekorrigierten Na^+ -Gehalt zu richten, der wie folgt berechnet werden kann (KOENIG, 2013):

$$\text{Na}^+_{\text{korrigiert}} = \text{Na}^+_{\text{gemessen}} + 1,6 \times (\text{Glukose in mg/dl} - 100) / 100$$

Eine langsame Substitution wird empfohlen, eine Änderung in beide Richtungen über 0,5 mmol/l/h sollte vermieden werden (BOAG, 2013).

Kalium

Unabhängig von der initialen Serum-Messung haben die meisten Tiere aufgrund der Diurese eine defizitäre Konzentration an K^+ (O'BRIEN, 2010; BOAG, 2013), daher sollte auch bei normokalämischen Patienten eine adäquate Supplementierung erfolgen (NYENWE u. KITABCHI, 2001). Typische Symptome zeigen sich meist erst im Rahmen der Insulintherapie, da die zelluläre Aufnahme von K^+ ebenfalls von Insulin induziert wird (ZEUGSWETTER, 2005).

Der Verlust bzw. die Verschiebung von K^+ ist multifaktoriell bedingt und hängt vom Typ der Azidose ab (mineralisch vs. organisch). Ebenso spielen Volumensverlust, verminderte Nahrungsaufnahme, Vomitus, Diarrhoe, osmotische Diurese und renale Dysfunktion eine Rolle (O'BRIEN, 2010). Die wichtigste DD bei Hypokaliämie ist die Rhabdomyolyse (BOAG, 2013).

Eine Hypokaliämie zeigt sich klinisch u.a. durch Muskelzittern, zervikale Ventroflexion und kardiale Arrhythmien (ZEUGSWETTER, 2005; O'BRIEN, 2010), in extremen Fällen kann ein Mangel mit einer respiratorische Paralyse einhergehen (HESS, 2009). Nur bei oligurischem Nierenversagen sollte bis zur Wiederherstellung der glomerulären Filtration initial auf eine K^+ -Supplementierung verzichtet werden (ZEUGSWETTER, 2005).

Chlorid

Die Gesamtkonzentration an Chlorid (Cl^-) verhält sich direkt proportional zu Na^+ und ist initial vermindert (BRUSKIEWICZ et al., 1997; BOJUNGA et al., 2003; O'BRIEN, 2010), bedarf jedoch laut BOAG (2013) keiner speziellen Korrektur. HESS (2009) empfiehlt bei persistierender Hyponatriämie in Kombination mit Hypochlorämie die Administration von 0,9% NaCl, warnt aber gemeinsam mit zahlreichen anderen Literaturstellen vor der Gefahr einer iatrogen verursachten Hyperchloridämie durch Hyperinfusion (FELDMAN u. NELSON, 2004; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011).

In der Bruskiwicz-Studie wurde bei 29 von 42 (69%) Katzen eine initiale Hypochlorämie festgestellt (BRUSKIEWICZ et al., 1997), in der Studie von ZEUGSWETTER u. REBUZZI (2012) waren sogar 39 von 43 Katzen (95%) hypochlorämisch.

Die Rolle von Cl^- in der DKA wird im nächsten Kapitel ausführlich besprochen.

Kalzium

In der Studie von Bruskiwicz et al. (1997) wurde bei 32 von 42 Katzen (76%) mit schwerer Verlaufsform eine Hypokalziämie nachgewiesen.

Ein Mangel an Kalzium (Ca^{2+}) steht meistens im Zusammenhang mit der Begleiterkrankung (z.B. Pankreatitis), eine Empfehlung zur gezielten Supplementierung wird nicht ausgesprochen (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Phosphat

In einer Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) war bei 48% (20/42) der DKA Katzen eine Hypophosphatämie zu beobachten, eine Normo- bzw. Hyperphosphatämie ist laut FELDMAN u. NELSON (2004) ebenfalls möglich. PO_4 -Verluste entstehen durch die katabole Stoffwechsellaage (BOAG 2013) und als Folge der osmotischen Diurese (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Die klinischen Zeichen einer Hypophosphatämie sind sehr unterschiedlich und ab einer Konzentration unter 1,5mg/dl zu erwarten, jedoch muss sich der Mangel klinisch nicht zeigen bzw. kann unauffällig bleiben. Eine PO_4 -Substitution ist ab einer Konzentration unter 1,5mg/dl oder bei klinischen Anzeichen einer Hämolyse notwendig (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Magnesium

Die osmotische Diurese der DKA verursacht Mg^{2+} -Verluste über den Harn. Eine Hypomagnesiämie ist in der Praxis jedoch selten, daher wird eine routinemäßige Substitution nicht empfohlen (FELDMAN u. NELSON, 2004, HESS, 2009).

Klinische Anzeichen eines Mg^{2+} -Mangels wie Lethargie, Anorexie, Muskelschwäche (inkl. Dysphagie und Dyspnoe), Krämpfe, Ataxie und Koma zeigen sich, wenn überhaupt, erst unter 1,5 mg/dl, da viele Tiere auch unter dieser Grenze klinisch unauffällig bleiben (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Lipoproteine

Eine Hyperlipoproteinämie (HLP) ist ein häufiges Problem bei unbehandeltem Diabetes bzw. bei einer DKA. Die meisten Lipid-Imbalancen können mit einer aggressiven Insulintherapie und diätetischen Maßnahmen therapiert werden. Zu beachten ist, dass eine HLP einige biochemische Routineuntersuchungen – je nach Ausmaß - beeinflussen kann. Die Werte von Bilirubin, Phosphor, alkaliner Phosphatase, Glukose und Totalprotein (TP) können künstlich erhöht sein, dafür können CREA, total CO_2 und ALT zu niedrig erscheinen (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie (EKG) ist die günstigste, einfachste und zugleich wertvollste Methode zur Identifikation von kardialen Arrhythmien wird in der Therapieüberwachung bei DKA bezüglich der K^+ -Konzentration empfohlen (HESS, 2009).

2.1.4 Therapie der milden Verlaufsform

Katzen mit Ketonurie, jedoch ohne metabolische Azidose (pH-Wert im Referenzbereich, keine Azidämie) haben eine diabetische Ketose und sind „augenscheinlich gesund“ (CLAUS et al., 2010; RAND, 2013). Diese Katzen zeigen keine der typisch klinischen Symptome (Lethargie, Inappetenz, Vomitus) (NELSON, 2010). Der Begriff „Azidämie“ bezieht sich speziell auf den pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit, wenn der pH-Wert erniedrigt und die Konzentration der H^+ erhöht ist (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012).

Den Tieren wird ein kurz wirksames kristallines Insulin s.c. alle acht Stunden verabreicht, bis die Ketonurie nicht mehr nachzuweisen ist. Das reguläre, amorphe Insulin ist potenter, daher ist die Initialdosis geringer berechnet im Vergleich zum Langzeitinsulin. Um die Hypoglykämie zu mindern, sollte die Katze kurz vor oder nach der Injektion mit ca. einem Drittel der Tagesration gefüttert werden. Eine nachträgliche Adaptierung der Insulindosis richtet sich nach dem klinischen Zustand des Tieres und der Blutglukosewerte (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Auch bei der milden Verlaufsform ist eine engmaschige Überwachung Voraussetzung für den Behandlungserfolg. Sobald die Therapie gegen die Hyperglykämie anschlägt, wird die Anzahl der Ketonkörper ebenfalls sinken. Der Zeitrahmen hierfür ist variabel, bei den meisten Katzen verschwindet die Ketonurie innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach 3x täglicher Insulintherapie. In Ausnahmefällen kann es Wochen dauern, bis die Leber die exzessive Produktion von Ketonkörpern einstellt. Dann sollte das Tier auf sämtliche Begleiterkrankungen untersucht werden, die eine Insulinresistenz, eine Hyperglukagonämie oder beides verursachen (FELDMAN u. NELSON, 2004). Katzen, die 3x am Tag das kurzwirksame Insulin verabreicht bekommen, sollten zwecks Überwachung immer stationär aufgenommen werden. Sobald die adäquate Insulindosis gefunden wurde und die Ketonämie verschwunden ist, können die Tiere auf ein langwirksames Insulin 2x am Tag umgestellt und nach Hause entlassen werden. Als ungefährender Richtwert für die Initialdosis bei der Umstellung kann dieselbe Dosierung des Kurzzeitinsulins herabgezogen werden. (FELDMAN u. NELSON, 2004).

2.1.5 Therapie der schweren Verlaufsform

Die schwere Verlaufsform der DKA kennzeichnet eine Ansammlung von Säuren (Ketonkörper), kombiniert mit einem erniedrigten pH-Wert (Azidämie).

Die Ziele der Therapie sind (BOJUNGA et al., 2003; NELSON, 2010; O'BRIEN, 2010; KITABCHI et al., 2011; VAN ZYL et al., 2011; RAND, 2013):

- (1) den Wasserhaushalt, die Elektrolytdefizite (mit besonderer Berücksichtigung der K^+ -Serumkonzentration) und
- (2) die Azidose zu korrigieren,
- (3) die Stabilisation des Glukosestoffwechsels
- (4) die Identifikation & Therapie einer eventuell vorhandenen Begleiterkrankung
- (5) die Bereitstellung von kohlenhydratreicher Nahrung bei Verabreichung von Insulin.

Die initiale Konzentration an Blutglukose ist der Marker für die Therapie hinsichtlich der Menge an Flüssigkeit, Insulin und den Einsatz von glukosehaltiger Flüssigkeit (FELDMAN u. NELSON, 2004).

2.1.5.1 Flüssigkeitstherapie

Die Einleitung der Flüssigkeitstherapie sollte immer der erste therapeutische Schritt sein (HESS, 2009; NELSON, 2010; CLAUS et al., 2010; O'BRIEN, 2010; KOENIG, 2013; RAND 2013). Die Korrektur des Wasserhaushaltes und die Aufrechterhaltung der physiologischen Balance ist entscheidend, um den kardialen Auswurf, den Blutdruck und die Blutversorgung in alle Gewebe zu gewährleisten (KITABCHI et al., 2011). Die meisten Patienten sind zudem hochgradig hypovolämisch und benötigen zur Stabilisation intravenös zugeführte Flüssigkeit (O'BRIEN, 2010; RAND 2013).

Substituierte Flüssigkeit erhöht die Glukose Exkretion, da sie die GFR und somit die Harnproduktion anhebt, gleichzeitig senkt sie die Sekretion der diabetogenen Hormone (HESS, 2009).

Prospektive Studien haben gezeigt, dass alleine schon die initiale Flüssigkeitssubstitution einen wesentlichen Abfall des Blutzuckers und der diabetogenen Hormone, als auch eine markante Besserung der peripheren Insulinresistenz bewirkt (NYENWE u. KITABCHI, 2011). Zusätzlich zu den allgemein positiven Aspekten der Flüssigkeitstherapie kann diese die Gesamtkonzentration an Na^+ und K^+ korrigieren, den K^+ -senkenden Effekt der Insulintherapie abfangen und auch ohne Insulin den Blutzuckerspiegel senken (FELDMAN u. NELSON, 2004). Die Auflösung der Ketonämie dauert immer länger als die Auflösung der Hyperglykämie (O'BRIEN, 2010).

Wahl der Flüssigkeit

Laut der gängigen Fachliteratur ist 0,9% NaCl das Mittel der Wahl (BOJUNGA et al., 2003; NELSON, 2010; KITABCHI et al., 2011; BOAG, 2013; RAND 2013). Trotz dieser Empfehlung wird vor einer iatrogen verursachten hyperchlorämischen metabolischen Azidose durch zu aggressive Infundierung gewarnt (BRUSKIEWICZ, 1997; FELDMAN u. NELSON, 2004; HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011). Als Alternativen zu 0,9% NaCl werden 0,45% NaCl (BASNET et al., 2014; RAND, 2013), Plasma-Lyte (HESS, 2009; CHUA et al., 2012) und Normosol-R (DROBATZ u. COLE, 2008; HESS, 2009) empfohlen.

Auf die Wahl der Flüssigkeit wird in Kapitel 2.4 genauer eingegangen.

Wahl der Rate

Die Geschwindigkeit muss individuell je nach dem hämodynamischen, kardiovaskulären, osmotischen und neurologischen Status des Patienten und unter Berücksichtigung der aktuellen Elektrolyte und der Blutchemie bemessen werden (NYENWE u. KITABCHI, 2011). Ebenso ist die aktuelle Konzentration der Plasmaproteine zu beachten (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Das Maß der Dehydration wird anhand einer klinischen Untersuchung ermittelt (Hautelastizität, Herzfrequenz, Pulsqualität, Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit). Eine Blutdruckmessung ist ebenso empfehlenswert.

Anschließend wird die folgende Formel angewendet, um das Flüssigkeitsdefizit in ml zu fassen (O'BRIEN, 2010):

$$\% \text{ Dehydration} \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 1000\text{mL/kg} = \text{mL Flüssigkeitsdefizit}$$

Die Angaben in der Literatur über die initiale Geschwindigkeit unterscheiden sich, jedoch sollte sich die Rate je nach dem Kreislaufzustand der Katze zwischen 35-100ml/kg über 24-48h bewegen (ZEUGSWETTER, 2005). Eine Linderung der Hypovolämie steht innerhalb der ersten zwei Stunden im Vordergrund. Gerade bei Katzen ist der Grad der Hypoperfusion klinisch schwer einzuschätzen und zu hohe Raten an Flüssigkeiten werden schlecht toleriert (BOAG, 2013). Die Substitution des Gesamtwasserhaushaltes sollte graduell in einem Zeitfenster von 24 Stunden erfolgen, angepasst an den aktuellen metabolischen Zustand und die aktuellen Flüssigkeitsverluste (Vomitus, Diarrhoe, renale Diurese) (NYENWE u. KITABCHI, 2011, BOAG, 2013). Ein Harnkatheter empfiehlt sich zur exakten In/Out Messung bei Fällen mit schwerer Verlaufsform (BOAG, 2013).

Ein großes Risiko bei der Flüssigkeitssubstitution ist ein zu rascher Abfall der Serumosmolarität. Im Gehirn dauern Veränderungen der Osmolarität weitaus länger als im restlichen Organismus. Ein Osmolaritätsgradient mit folgendem Einstrom von freiem Wasser in das hyperosmolare (im Verhältnis zu Blut) Gehirn hätte ein zerebrales Ödem zur Folge (O'BRIEN, 2010). Obwohl diese Komplikation in der humanmedizinischen Pädiatrie weitaus häufiger auftritt als bei Katzen, sollte dieses Risiko beachtet werden (ZEUGSWETTER, 2005).

2.1.5.2 Bikarbonat Substitution

Die Verabreichung von HCO_3^- im Rahmen einer DKA Therapie wird auch in der Humanmedizin kontrovers diskutiert. Mögliche Folgen einer Ergänzung sind Hypokaliämie, gesteigerte hepatische Synthese von Ketonkörpern, paradoxe ZNS-Azidose, zerebrale Ödeme und Verschlechterung der Azidose (KITABCHI et al., 2011; NYENWE u. KITABCHI, 2011).

Bei einer milden bis mittelgradigen Azidose ($\text{HCO}_3^- > 7 \text{ mmol/l}$; 7mEq/l) bedarf es keiner Substitution, die Azidose kann alleine durch Flüssigkeit und Insulin

aufgelöst werden. Erst bei einem persistierenden $\text{pH} < 7$ eine Stunde nach Einleitung der Flüssigkeitstherapie wird zu einer HCO_3^- Korrektur geraten, um eine ZNS-Azidose zu vermeiden (HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; RAND, 2013).

Das Bikarbonatdefizit (Milliäquivalent HCO_3^- für eine initiale Korrektur auf 12mEq/L über eine Periode von 6 Stunden) wird kalkuliert:

$$(\text{mEq}) \text{ Bicarbonat} = \text{Körpergewicht (kg)} \times 0,4 \times (12 - \text{HCO}_3^- \text{ Patientenwert}) \times 0,5$$

Im Falle einer unbekannten Serumkonzentration wird wie folgt berechnet:

$$(\text{mEq}) \text{ Bikarbonat} = \text{Körpergewicht (kg)} \times 2$$

Eine Ergänzung (z.B. mit NaHCO_3) sollte nur dann stattfinden, wenn der Elektrolytstatus sowie der Säure-Basenhaushalt des Patienten konstant überwacht werden kann. Eine zu rasche Supplementierung kann zu einer paradoxen ZNS-Azidose führen. Weitere Komplikationen sind Tetanie (als Folge von erniedrigtem ionisierten Kalzium) und Hypervolämie (durch zu hohes Serumnatrium) (FELDMAN u. NELSON, 2004). Ungefähr ein Drittel bis zur Hälfte der errechneten Dosis sollte über eine i.v. Infusion über die ersten 15-30 Minuten verabreicht werden (BOAG, 2013). Eine Substitution wird in der Veterinärmedizin jedoch kaum praktiziert (HESS, 2009).

2.1.5.3 Glukose-Substitution

In der humanmedizinischen Fachliteratur wird regelmäßig die Substitution von Dextrose empfohlen, sobald sich die Glukose-Konzentration bei einer Konzentration von ca. 200mg/dl befindet (NYENWE u. KITABCHI, 2011). Dadurch wird das Risiko einer Hypoglykämie bei regelmäßiger Insulingabe erfolgreich minimiert (BOJUNGA et al., 2003). Auch in der veterinärmedizinischen Fachliteratur wird zu einer Substitution geraten, BOAG (2013) und NELSON (2010) empfehlen z.B. die Substitution von 2,5% Dextrose ab einer Glukose-Konzentration von 10 – 15 mmol/l bzw. 2,5% Dextrose bei <10 mmol/l.

2.1.5.4 Antiemetika

Eine antiemetische Therapie mit Maropitant oder Metoclopramid sollte bei übermäßigem Vomitur erfolgen (BOAG, 2013).

2.1.5.5 Insulin

Insulin ist ein wichtiger Grundstein in der Therapie, da mit der Flüssigkeitstherapie alleine die Ketonämie auf lange Sicht nicht aufgelöst werden kann (FELDMAN u. NELSON, 2004; RAND 2013). Die Berechnung der initialen Insulindosis sollte gewissenhaft erfolgen, da laut Fachliteratur ein Insulinüberschuss innerhalb der ersten 24 Stunden zu schwerer Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypoglykämie führen kann (NELSON, 2010). In einer Studie von CLAUS et al. (2010) an diabetischen Katzen konnte beobachtet werden, dass selbst bei höheren Insulindosen (intravenöses Protokoll, 2,2 IE/kg/d) keine signifikanten Unterschiede zu der Kontrollgruppe (mit 1,1IE/kg/d) aufgetreten sind. Unter besonderer Beobachtung standen neben den Laborparametern die neurologischen Funktionen, Dauer der Rekonvaleszenz und Veränderungen des Allgemeinzustandes (CLAUS et al., 2010). Eine prospektive Studie aus der Humanmedizin hat jedoch ergeben, dass 25% bzw. 30% der Patienten mit hoch dosiertem Insulin eher eine Hypoglykämie bzw. eine Hypokaliämie im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (0% bzw. 4%) entwickelt haben. In der Humanmedizin wird die Applikation einer niedrigen bzw. physiologischen Insulindosis empfohlen (NYENWE u. KITABCHI, 2011). Trotzdem der sich widersprechenden Studien ist generell eine langsame Senkung der Blutglukose innerhalb ihres Referenzwertes anzustreben, wobei ein stündlicher Abfall von 50 mg/dl ideal wäre. Die Hyperglykämie sollte sich innerhalb der ersten 12 Stunden auflösen, die Reduktion der Ketosäuren ist erst innerhalb von 48-72 Stunden zu erwarten (NELSON, 2010).

Eine zeitliche Verzögerung gegenüber der Infundierung um 1-2 Stunden für die erste Applikation wird empfohlen und sollte sich nach der K^+ -Konzentration richten (HESS, 2009; CLAUS et al., 2010; O'BRIEN, 2010; KOENIG, 2013). Solange eine Hypokaliämie vorliegt, soll die Initialgabe bis maximal 4 Stunden verzögert werden (NELSON, 2010; RAND 2013). Sobald

die K^+ -Werte über 3,5 mmol/L liegen, kann die Insulingabe eingeleitet werden (RAND, 2013). Man kann die erste Insulingabe auch reduzieren, um die Verschiebung von K^+ und PO_4 in den Kompartimenten zu dämpfen (NELSON, 2010).

Der sicherste Weg zur korrekten Dosis ist die Applikation eines schnellwirksamen Insulins mit kurzer Wirkdauer, um kurzfristig Dosis- oder Intervalländerungen vornehmen zu können. Empfohlen wird ein kurz wirksames kristallines Altinsulin in drei möglichen Therapieprotokollen (FELDMAN u. NELSON, 2004; HESS, 2009; Rand 2013):

- stündliche intramuskuläre (i.m.) Applikation
- kontinuierliche intravenöse (i.v.) Low-Dose-Infusion
- intermittierende intramuskuläre mit anschließender subkutanen (s.c.) Injektion

Intermittierende intramuskuläre Insulinapplikation

Die Empfehlung für Katzen mit einer schweren Verlaufsform ist initial kristallines Altinsulin in einer Dosis von 0,2 IE/kg und nachher stündlich 0,1 IE/kg in die Muskulatur der Hintergliedmaßen zu applizieren (NELSON, 2010; BOAG, 2013; RAND, 2013). Bei einer Hypokaliämie kann die Dosis um bis zu 75% gesenkt werden, es empfiehlt sich bei Katzen eine Verdünnung mit Kochsalzlösung von 1:10 und die Verwendung von 0,3-ml-U100-Insulinspritzen (NELSON, 2010).

Sobald der Blutzucker innerhalb der Referenzwerte liegt, wird Altinsulin nur mehr alle 4-6 Stunden i.m. oder bei entsprechend gutem Flüssigkeitshaushalt auf 6-8 Stunden s.c. mit einer Initialdosis von 0,1-0,3 IE/kg verabreicht (NELSON, 2010). Es empfiehlt sich in diesem Stadium, eine 5% Glukoselösung zu verabreichen um die Gesamtglukose stabil zwischen 150-300mg/dl zu halten, bis das Tier selbstständig Nahrung aufnimmt (NELSON, 2010, BOAG, 2013).

Intravenöse Dauertropfinfusion von Insulin

Über einen separaten Venenzugang wird Altinsulin auf 250 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/ Stunde infundiert, wobei 1.1IE/kg/d die allgemein empfohlene Initialdosis ist (CLAUS et al., 2010; NELSON, 2010; RAND, 2013). Hier ist es wichtig, die ersten 50 ml der Infusion zu verwerfen, da Insulin an Plastik bindet (FELDMAN u. NELSON, 2004). Wenn die Gefahr einer Hypokaliämie besteht, kann die Infusionsrate in den ersten 3 Stunden reduziert werden. Sobald sich die Glukosekonzentration dem Referenzbereich nähert, sollte eine Glukosesubstitution über eine separate Infusion eingeleitet werden und Altinsulin alle 4-6 Stunden i.m. bzw. alle 6-8 Stunden s.c. verabreicht werden, bis auf ein Langzeitinsulin umgestellt wird (NELSON, 2010).

Intermittierende intramuskuläre/subkutane Insulinapplikation

Die Initialdosis von Altinsulin liegt bei 0,25 IE/kg i.m., die darauffolgenden subkutanen Injektionen erfolgen in Intervallen von jeweils 4 Stunden. In der Regel wird das Insulin ein- bis zweimal intramuskulär gespritzt, sobald das Tier rehydriert wurde, wird alle 6-8 Stunden subkutan injiziert. Auch durch die Applikation von Lantus (1,4 U/kg/d, i.m. kombiniert mit s.c.) ist eine initiale Stabilisierung möglich, wie MARSHALL et al. (2013) in einer Studie an 15 Katzen beweisen konnten.

Eine initiale subkutane Therapie wird von vielen Autoren nicht empfohlen, da die Absorption bei einem dehydrierten Tier problematisch sein kann (FELDMAN u. NELSON, 2004; NELSON, 2010, BOAG, 2013), MARSHALL et al. (2013) kontern jedoch, dass es keine einzige pharmakokinetische bzw. pharmakodynamische Studie gibt, die diese Behauptung auf Zulässigkeit überprüft habe. Jedenfalls gilt es auch hier, den Blutglukosespiegel anfangs stündlich zu überwachen und anschließend Glukose der Injektionslösung hinzu zufügen bzw. auf die s.c. Applikation umzusteigen, sobald eine Konzentration von etwa 250mg/dl erreicht wurde (NELSON, 2010, RAND, 2013).

Der Behandlungserfolg einer DKA hängt nicht von der Applikationsart ab, alle drei Injektionswege (i.v., i.m., s.c.) bewirken eine Reduktion von Glukose und Ketonkörpern (NELSON, 2010; RAND 2013). Dies gilt allerdings nur für humane Patienten, eine entsprechende Studie an Tieren bzw. Katzen wurde bislang noch nicht durchgeführt.

In der Humanmedizin gilt es als „state of the art“, das Insulin in konstanter Dosis über die Infusion zu verabreichen, da das Insulin über die Vene schneller das Gewebe erreicht und initial sowohl die Hyperglykämie als auch die Ketonämie schneller auflöst (NYENWE u. KITABCHI, 2011). Voraussetzung ist jedoch eine Perfusorpumpe, um eine gleichmäßige und regelmäßige Applikation zu gewährleisten (BOAG, 2013).

Umstellung auf Langzeitinsulin

Die Voraussetzungen für einen Umstieg sind, dass das Tier stabil ist, selbstständig Nahrung zu sich nehmen kann, der Flüssigkeitshaushalt ohne Infundierung stabil ist und weder eine Azidose, eine Azotämie oder eine Elektrolytverschiebung vorliegt. Als Daumenregel gilt, dass die Initialdosis des Langzeitinsulins (z.B. NPH, Lente, PZI) dieselbe Dosis des kurzwirksamen Insulins ist, nachträgliche Anpassungen werden anhand der Kontrollmessungen vorgenommen (NELSON, 2010).

2.1.5.6 Fütterungsempfehlung

Eine schnelle, selbstständige Nahrungsaufnahme wirkt sich günstig auf die Prognose aus (RAND, 2013). Üblicherweise kehrt der Appetit mit der Auflösung der azidotischen Stoffwechsellaage zurück (BOAG, 2013). Anhaltende Anorexie deutet auf mögliche Komplikationen hin, vor allem bei adipösen Katzen. Unter Umständen ist eine Zwangsfütterung notwendig, die aber auch dazu führen kann, dass die Katze das Futter noch mehr verweigert (RAND, 2013). Eine Sondenfütterung ist in solchen Fällen eine mögliche Lösung (BOAG, 2013).

2.1.5.7 Monitoring

Der entscheidende Faktor einer erfolgreich therapierten DKA ist eine konstante, lückenlose Überwachung des Patienten, um bei Abweichungen entsprechend rasch reagieren zu können (ZEUGSWETTER, 2005; BOAG, 2013).

2.1.6 Komplikationen

Lebensbedrohliche Komplikationen sind unter anderem akute Niereninsuffizienz, schwere Elektrolytimbalancen, Anämie und thromboembolische Ereignisse (BOJUNGA et al., 2003; BOAG 2013; RAND 2013).

In der Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) starben elf Katzen bzw. wurden während des stationären Aufenthaltes euthanasiert. Der häufigste Auslöser war ein nicht ansprechen auf die Therapie, diese Tiere hatten im Verhältnis die schwerste Azotämie als auch die schwerste metabolische Azidose.

Um die Risiken zu minimieren, müssen laut NELSON (2010) folgende Richtlinien beachtet werden:

- veränderte Parameter sollten langsam aber kontinuierlich in einem Zeitrahmen von 24-48 Stunden in ihre entsprechenden Referenzbereiche zurückkehren.
- Klinische Kontrolle des physischen und psychischen Zustandes des Patienten mindestens 4x täglich.
- Kontrolle der labordiagnostischen Eckpfeiler (Glukose, Elektrolyte, Blutgase) in festgelegten Abständen (während der ersten 24 Stunden sollte die Blutglukose alle 1-2 Stunden, Serumelektrolyte und Blutgase alle 6-8 Stunden gemessen werden).

Die häufigsten Ursachen von Komplikationen sind zu aggressive Therapie, ungenügende Überwachung des Patienten und zu große Intervalle zwischen den labordiagnostischen Kontrollen (NELSON, 2010).

2.1.7 Prognose

Aufgrund der engen Beziehung zu den Begleiterkrankungen ist die DKA eine der am schwierigsten zu therapierenden metabolischen Störungen in der Veterinärmedizin (NELSON, 2010). Die Prognose richtet sich nach der Verlaufsform der DKA und der zugrunde liegenden Erkrankung, vor allem aber ist ein rascher Beginn der Therapie mit entsprechender Überwachung (Intensive Care Unit) notwendig (RAND, 2013; BOAG, 2013). Milde Verlaufsformen ohne Azidämie haben eine Überlebenschance von fast 100% (RAND, 2013). Trotz gewissenhafter Therapie sind komplizierte Fälle bis zu 30% letal bzw. müssen die Patienten aufgrund tierschutzrechtlicher Überlegungen euthanasiert werden (FELDMAN u. NELSON, 2004; NELSON, 2010).

In der Bruskiwicz-Studie hatten 13 von 31 (42%) nach Hause entlassenen Katzen einen Rückfall in einem Zeitraum von drei Tagen bis 15 Monaten, wovon sechs Tiere euthanasiert werden mussten (BRUSKIEWICZ et al., 1997).

In der Humanmedizin bewegt sich die Mortalität zwischen 1-5% und bezieht sich in erster Linie auf die Schwere der Begleiterkrankung und das Patientenalter (NYENWE u. KITABCHI, 2011).

Zum Abschluss des Kapitels muss erwähnt werden, dass es keine einzige prospektive Studie zur DKA bei Katzen gibt.

2.2 Chlorid

2.2.1 Metabolismus

(Cl⁻) ist das wichtigste Anion im Organismus, es stellt ca. 70% am Gesamtanteil an negativ geladenen Ionen im Organismus dar und hat ein Molekulargewicht von 35,5 (POWERS, 1999; BIONDO u. DE MORAIS, 2008; BEREND et al., 2012; MAZZAFERRO u. POWELL, 2013). Es ist das wichtigste Gegen-Ion zu Na⁺ im Extrazellularraum (EZR). Im feline Plasma ist es mit einer durchschnittlichen Konzentration von 120mEq/L vertreten, die Konzentration ist im venösen Blut immer niedriger (ca. 3-4 mEq/L) als in arteriellen Proben (DE MORAIS u. BIONDO, 2012; DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012; DIBARTOLA et al., 2012). Cl⁻ ist ca. 4-mal konzentrierter als HCO₃⁻ und ungefähr 10.000.000-mal saurer (VAN LIMBURG STIRUM, 2008), entsprechend dieser Eigenschaften nimmt es eine zentrale Rolle in der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes ein (POWERS, 1999; VAN LIMBURG STIRUM, 2008; DIBARTOLA et al., 2011, DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Cl⁻ hat zudem einen wesentlichen Einfluss auf den osmotischen Druck, die Aufrechterhaltung der Membranpotentiale, die Muskelaktivität und die Wasserverteilung zwischen den Kompartimenten (POWERS, 1999; BEREND et al., 2012; DIBARTOLA et al., 2011).

Die Cl⁻-Kanäle sind ubiquitär in fast allen eukaryotischen Zellen ausgebildet. Sie besitzen eine porenförmige Membran, die so einen reibungslosen Transport gewährleisten (BEREND et al., 2012). Laut VAN LIMBURG STIRUM (2008) ist das Einstromverhalten der Cl⁻-Ionen einer der wesentlichen Faktoren in der Bestimmung des intraorganellären pH-Wertes, da sie die Protonenpumpfunktion durch das elektrische Potential beeinflussen. Die Aufnahme und Ausscheidung von Cl⁻ erfolgt im Gastrointestinal-Trakt (GI - Trakt) und in den Nieren (POWERS, 1999; BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DIBARTOLA et al., 2011; BEREND et al., 2012)

2.2.1.1 Chlorid im Gastrointestinal-Trakt

Die Cl^- -Aufnahme erfolgt über die Nahrung, die Absorption erfolgt beinahe über den gesamten GI-Trakt. Cl^- -Ionen sind ebenfalls ein zentraler Bestandteil der Magensäure (HCl), sie sind verantwortlich für die Protein-Verdauung (BEREND et al., 2012). Ein Mensch produziert unter physiologischen Bedingungen täglich ein bis zwei Liter Magensaft, wobei die durchschnittliche Konzentration von darin enthaltenem Na^+ und Cl^- den natürlichen Schwankungen unterliegt (20-100mEq/L bzw. 120-160mEq/L (DE MORAIS u. BIONDO, 2012). Die Sekretion wird über eine Reihe verschiedenster ionenspezifischer Transportwege koordiniert und schließlich über große Gradienten mit Hilfe der H^+/K^+ -ATP-ase gesteuert (BEREND et al., 2012). Durch HCl wird Pepsinogen zu Pepsin aktiviert, dieses Verdauungsenzym eliminiert schädliche Mikroorganismen, beugt bakteriellem und fungiziden Wachstum im Dünndarm vor, fördert den Durchlauf von Gallenflüssigkeit und pankreatischen Enzymen und erleichtert die Absorption von essentiellen Nährstoffen (z.B. Folsäure, Ascorbinsäure, Beta-Karotide, nicht-Häm-Eisen und einige Formen von Ca^{2+} , Mg^{2+} und Zink). Der basale Output von HCl liegt unter 11 mmol/h und steigt bei der Einnahme von Nahrung auf 63 mmol/h (BEREND et al., 2012).

Na^+ wird im Jejunum aktiv absorbiert, die Absorption von Cl^- richtet sich nach den Regeln der Elektroneutralität und folgt daher Na^+ passiv (POWERS, 1999; BEREND et al., 2012). Die Resorption von Cl^- im Ileum ist an die HCO_3^- -Sekretion gekoppelt, hier sind die Membrane weniger permeabel. Im Kolon werden dann ca. 90% des noch verfügbaren Cl^- resorbiert, dieser Vorgang ist wahrscheinlich sowohl von Na^+ als auch von HCO_3^- unabhängig (DE MORAIS et al., 2012).

Die Cl^- -Ionen sind gemeinsam mit HCO_3^- für den osmotischen Gradienten verantwortlich. Dieser macht es möglich, dass Wasser ins Darmlumen transportiert wird. Auch Na^+ folgt diesem Sog passiv, solange der Druckgradient aufrecht erhalten bleibt. Auf diese Weise werden täglich ungefähr acht Liter Flüssigkeit im menschlichen Intestinaltrakt sezerniert (BEREND et al., 2012).

2.2.1.2 Chlorid in den Nieren

Die Cl^- - Konzentration wird hauptsächlich durch den GI-Trakt und die Nieren reguliert. Cl^- wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, wovon 99,1% reabsorbiert werden (BEREND et al., 2012), daher spielen sie eine zentrale Rolle in der Regulation der Plasmakonzentration (DE MORAIS u. BIONDO, 2012). Cl^- ist das zweithäufigste Ion im glomerulären Ultrafiltrat, der Großteil davon wird in den Nierentubuli wieder rückresorbiert (BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Der Transport von Cl^- ist zwar mit dem von Na^+ und Flüssigkeit gekoppelt, jedoch gilt dies nicht für alle Epithelien (z.B. einige Nephron-Segmente) (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Der proximale Tubulus ist für den Großteil der Resorption für Na^+ , Cl^- und HCO_3^- verantwortlich (BEREND et al., 2012). Laut DE MORAIS u. BIONDO (2012) werden hier 50-60% des Cl^- aktiv rückresorbiert, dieser Vorgang ist passiv an Na^+ gekoppelt. Für die Cl^- -Resorption sind hauptsächlich parazelluläre und teilweise transzelluläre Kanäle zuständig (BEREND et al., 2012) und wird nach DE MORAIS u. BIONDO (2012) über einen Formiat/ Cl^- -Austauscher an der luminalen Membran reguliert. BEREND et al. (2012) schreiben jedoch, dass dieser Austauscher auch gegen Oxalat und HCO_3^- funktioniert. Zusätzlich gibt es noch einen Na^+ abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher an der basolateralen Membran und einen Na^+ unabhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher. Der zweite Austauscher reguliert einen elektrochemischen Gradienten, der für die Cl^- -Diffusion aus der Zelle sowohl in das Lumen als auch in das Interstitium verantwortlich ist (BEREND et al., 2012).

In etwa 15-25% an gefilterten NaCl wird in der Henle'schen Schleife reabsorbiert, vorwiegend im dicken aufsteigenden Ast. Bei niedriger Konzentration an Na^+ oder K^+ ist die Aktivität der verantwortlichen $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -Transporter maximal stimuliert (BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. BIONDO, 2012). Bei physiologischen Mengenverhältnissen der Kationen wird die Balance durch die Regulation von Cl^- gesteuert (BEREND et al., 2012). Bei der Einnahme von Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) wird dieser

Abschnitt beeinflusst (DE MORAIS U: BIONDO, 2012). Eine Dysfunktion in diesem Abschnitt verursacht Varianten des Bartter Syndroms (BEREND et al., 2012).

Im distalen Tubulus werden zirka 5% des gefilterten NaCl über thiazin-sensitive Na^+/Cl^- - Cotransporter an der apikalen Membran und über basolaterale Cl^- -Kanäle reabsorbiert. Eine Fehlfunktion in diesem Abschnitt verursacht das Gitelman's Syndrom oder das Gordon Syndrom. Die Erklärung für die Physiologie in diesem Abschnitt gilt jedoch nur für den menschlichen Organismus, da für Katzen noch kein verständliches Transportmodell gefunden wurde (BEREND et al., 2012).

Das renale Sammelrohr (Tubulus renalis collingens) ist für den Säure/Basen-Transport und die Aufrechterhaltung des systemischen pH-Wertes von besonderer Bedeutung, hier findet die Feinabstimmung statt (BEREND et al., 2012). Die Mechanismen in diesem Abschnitt sind derzeit noch nicht ausreichend geklärt (DE MORAIS u. BIONDO, 2012). Laut BEREND et al. (2012) werden H^+ Protonen in das renale Lumen sezerniert und generieren so eine Freisetzung von HCO_3^- über basolaterale $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher. Die Steuerung erfolgt deren Meinung nach über Pendrin, ein Na^+ -unabhängiges Protein, welches für den Transport von Cl^- und HCO_3^- zuständig ist. Seine Aktivität wird über die H^+ -ATP-ase gesteuert und abhängig von der Verfügbarkeit von Cl^- und Angiotensin II geregelt (BEREND et al., 2012).

2.2.2 Chlorid als diagnostisches Werkzeug

Cl^- kann in Schweiß, Blut, Urin und Fäzes bestimmt werden (BEREND et al., 2012). In der Untersuchung von Blut wird Serum bevorzugt, da Cl^- hier am stabilsten ist. Die Messergebnisse können sich zwar durch die verschiedenen analytischen Methoden und Labors unterscheiden, rassespezifische Konzentrationsunterschiede konnten jedoch bei Katzen keine gefunden werden. Die gängigste Messmethode ist die Potentiometrie, welche auf dem Prinzip des elektrochemischen Potentials beruht (DE MORAIS et al., 2008; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Wie bereits erwähnt, können die gemessenen Cl^- -Werte verfälscht sein, sodass immer der korrigierte Cl^- -Wert berechnet werden sollte (BIONDO u. DEMORAIS, 2008; DIBARTOLA et al., 2011; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012).

Eine Evaluierung der Cl^- -Konzentration wird bei systemischen Erkrankungen empfohlen, die mit folgenden Symptomen einhergehen: Dehydration oder vermehrte Wasseraufnahme, erhöhter Harnabsatz, gastrointestinale Symptome bzw. bei Vorliegen von Erkrankungen, die eine Verschiebung im Säure-Basen-Haushalt verursachen könnten (BIONDO u. DE MORAIS, 2008).

Die absolute Konzentration von Cl^- ist sekundär, da Hyperchlorämie oder Hypochlorämie sowohl in einer Alkalose, als auch in einer Azidose auftreten kann (BEREND et al., 2012). Diese Tatsache unterstreicht die Wichtigkeit des Cl^-/Na^+ -Quotienten zur Ursachenfindung (DURWARD et al., 2001; BEREND et al., 2011). Ein Wert $< 0,75$ spricht für eine AL Azidose bzw. ein Wert $> 0,79$ für eine normale Azidose ohne Veränderung der AL. Werte, die dazwischen liegen, können für eine Azidose doppelter/gemischter Pathogenese stehen (BEREND et al., 2012).

Tabelle 2: Empfehlungen für die Bestimmung von Chlorid und der korrelierenden Parameter in der Identifikation von Säure-Basen-Störungen

Parameter	Indikation	Interpretation
Cl ⁻ AL	Säure-Basen-Fehlfunktionen, insbesondere metabol. Azidose	Hoch: metabol. Azidose durch Säure (Laktat, Ketoazidose) Normal: metabol. Azidose durch Flüssigkeit, Diarrhoe, renale tubuläre Azidose Niedrig: Bromid, Iodine, Paraprotein
SID	Säure-Basen-Fehlfunktion	Niedrig bei metabol. Azidose Hoch bei metabol. Alkalose
Strong Anion Gap	Säure-Basen-Fehlfunktion, insbesondere metabol. Azidose	Hoch: metabol. Azidose durch Säure (Laktat, Ketoazidose) Normal: metabol. Azidose durch Flüssigkeitsersatz, Diarrhoe, renaler tubulärer Azidose
Cl ⁻ /Na ⁺ -Quotient	Säure-Basen Fehlfunktionen, insbesondere metabol. Azidose	Bei metabol. Azidose: < 0,75 hohe AL > 0,79 normale AL
Cl ⁻ /P -Quotient	Hyperkalziämie	< 103 Hyperparathyreismus
Cl ⁻ im Schweiß	Zystische Fibrose	Cl ⁻ -haltiger Schweiß > 60mmol/l

Quelle: BEREND et al., 2012

2.2.3 Chlorid im Säure-Basen-Haushalt

Änderungen der Cl⁻ -Konzentration haben Auswirkungen auf den metabolischen Säure-Basen-Haushalt (FUNK et al., 2004; BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012, DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012; TANI et al., 2012), an deren Regulation sind die Nieren (Adaption der Strong Ion Difference (SID)) und die Lungen (Adaption des pCO₂) beteiligt (BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Neben Albumin, ungemessenen Anionen und Änderungen des freien Wassers hat laut FUNK et al. (2004) die Cl⁻ -Konzentration den größten Einfluss auf den BE und damit auf den Säure-Basen-Haushalt.

Die SID steht für die numerische Differenz zwischen den starken Kationen (= in Lösung vollständig dissoziiert, z.B. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) und den starken Anionen (Cl^- , Laktat) (FUNK, 2007; DE MORAIS et al., 2008, DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Den größten Einfluss auf die SID haben Veränderungen der Na^+ - und Cl^- -Konzentration (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Eine zentrale Rolle in der Säure-Basen-Regulation spielt der sogenannte „Chlorid-Shift“, da durch diesen Mechanismus die Transportkapazität für HCO_3^- bei Bedarf erhöht werden kann um pH-Wert Schwankungen zu dämpfen. In den Kapillaren diffundiert das anfallende CO_2 in die Erythrozyten, wo es sich zuerst mit Wasser (H_2O) zu Kohlensäure (H_2CO_3) verbindet und anschließend in Wasserstoff (H^+) und HCO_3^- zerfällt. Mit Hilfe eines speziellen Carrier-Proteins kann das anfallende HCO_3^- die Blutzelle im Austausch von Cl^- verlassen. Die treibende Kraft für den Chlorid-Shift ist eine Na^+/K^+ -ATPase Pumpe. Sie löst sowohl Na^+ als auch K^+ aus den Zellen heraus, um den sogenannten Donnan-Gradienten für diesen Vorgang aufrecht zu erhalten (POWERS, 1999; BEREND et al., 2012).

2.2.3.1 Chlorid in der metabolischen Azidose

Die metabolische Azidose ist die häufigste Säure-Basen-Störung bei Hunden und Katzen (DE MORAIS et al., 2008) und wird durch eine Akkumulation von Säuren im Organismus definiert (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Der Begriff „Azidämie“ bezieht sich speziell auf den pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit, wenn der pH-Wert erniedrigt und die Konzentration der H^+ erhöht ist (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Während bei einer metabolischen Azidose die AL erhöht oder normal sein kann, entsteht diese meist durch den Abfall der SID (Konzentrationsanstieg eines starken Anions) (FUNK, 2007; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012; DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012, TANI et al., 2012). Es wird sowohl für Menschen als auch Hunde ein respiratorischer Kompensationsmechanismus beschrieben, Katzen zeigten in einer experimentell induzierten metabolischen Azidose jedoch keine vergleichbare respiratorische Gegenregulation (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012).

Die metabolische Azidose wird anhand der Cl^- -Konzentration in normo- und hyperchlorämische Azidose eingeteilt. Bei einer normalen Cl^- -Konzentration ist die AL meist erhöht, im Falle einer Hyperchloridämie ist die AL normal (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Patienten mit Diabetes Mellitus können eine Azidämie mit normaler AL entwickeln, die wiederum für eine Hyperchlorämie spricht. Zu einer korrigierten Hyperchloridämie kann es in der initialen Therapiephase der ketoazidotischen Krise kommen. Zu den drei Hauptursachen zählen die übermäßige Infundierung mit isotoner Kochsalzlösung, die Administration mit Kaliumchlorid (KCl) und die Ketonausscheidung über den Harn im Austausch von NaCl (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

HOPPER u. EPSTEIN (2012) haben sich ebenfalls mit der metabolischen Azidose bei Katzen näher befasst. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine metabolische Azidose in Kombination mit einer respiratorischen Säure-Basen-Störung am häufigsten auftritt. In dieser Studie führte Niereninsuffizienz die Liste der auslösenden Grunderkrankungen an, weitere Ursachen waren v.a. Neoplasien, respiratorische Störungen, Sepsis, Diabetes Mellitus bzw. DKA und Operationen. Wichtig zu erwähnen ist, dass mehrere Begleiterkrankungen kombiniert vorliegen können. Laut dieser Studie war bei 134 Katzen eine hyperchlorämische metabolische Azidose weitaus häufiger (37% nach Messung bzw. 41% nach dem korrigierten Cl^- -Gehalt) als eine metabolische Azidose mit einer erhöhten AL (34%), vorwiegend ausgelöst durch Hyperlaktatämie), jedoch konnten 45 Katzen trotz Verwendung des korrigierten Cl^- keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden (HOPPER u. EPSTEIN, 2012). Laut den Autoren der Studie ist die defizitäre Konzentration an Albumin eine mögliche Erklärung für die Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes. Auch DE MORAIS et al. (2008) beschreiben einen pH-Wert Anstieg durch eine defizitäre Konzentration an Albumin, eine gleichzeitige Erniedrigung der AL kann aber bei Katzen aufgrund fehlender Daten nur vermutet werden.

In dieser Studie wurde belegt, dass Säure-Basen-Imbalancen bevorzugt gemischt auftreten. Aufgrund der Datenlage wird aber vermutet, dass Katzen

keine respiratorische Kompensation entwickeln bzw. eine respiratorische Komponente nicht als solche gewertet werden sollte (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012; HOPPER u. EPSTEIN, 2012).

2.2.3.2 Chlorid in der metabolischen Alkalose

Die metabolische Alkalose ist durch die Akkumulation von alkalischen Stoffwechselprodukten im Organismus charakterisiert, der Begriff „Alkaliämie“ bezieht sich speziell auf den pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit. Eine Alkaliämie liegt vor, wenn der pH-Wert erhöht und die Konzentration der H^+ erniedrigt ist (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Eine metabolische Alkalose entsteht meist durch einen Anstieg der SID. Der Grund dafür ist der Konzentrationsabfall von Cl^- als starkes Anion und der gleichzeitige Anstieg von HCO_3^- (DE MORAIS et al., 2008, DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012).

Eine metabolische Alkalose wird in der Humanmedizin in „Chlorid-sensibel“ oder „Chlorid-resistent“ eingeteilt, also nach Möglichkeit der Korrektur über NaCl oder KCl bzw. einer Resistenz (BEREND et al, 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Durch die Cl^- -Messung im Harn kann die vorliegende Störung entsprechend eingeteilt werden (BEREND et al., 2012).

2.2.3.3 Chlorid in der gemischten Säure-Basen-Störung

Ein gleichzeitiges Auftreten einer metabolischen Azidose und einer metabolischen Alkalose wurde bei Patienten mit anhaltender AL-Azidose (z.B. chronische Niereninsuffizienz, diabetische Ketose) beobachtet, die zusätzlich Vomitus als Symptom entwickelt haben und bei denen eine hypochlorämische metabolische Alkalose vorliegt (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Eine Hypochloridämie kann jedoch auch ohne Vomitus vorliegen (ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012). Theoretisch kann auch eine hyperchlorämische metabolische Azidose zeitgleich mit einer hypochlorämischen Alkalose auftreten (z.B. Patienten mit Vomitus und Diarrhoe) (DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012).

2.2.3.4 Chlorid in der Kompensation von Säure-Basen-Störungen

Die Cl^- -Exkretion ist ein wichtiger Mechanismus in der renalen Adaption der Säure-Basen-Störungen. Im Falle einer metabolischen Azidose steigern die Nieren die Säureexkretion über erhöhte Ausscheidung von Ammonium-Chlorid (NH_4Cl), das Maximum wird nach 5-6 Tagen erreicht. Eine erhöhte Exkretion an Cl^- ohne eine äquivalent erhöhte Ausscheidung von Na^+ erhöht die SID im Plasma und die HCO_3^- -Serumkonzentration. Das Ergebnis ist ein Ausgleich bzw. eine Normalisierung des pH-Wertes (BEREND, 2012). Auch im Falle einer chronischen respiratorischen Azidose wird die renale Säure-Exkretion zur Kompensation genutzt. Ausschlaggebend ist hier der erhöhte pCO_2 und eine proportional ansteigende H^+ -Konzentration in den Nierentubuli (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

ELISAF et al. (1996) haben in einer Studie die Elektrolytverschiebungen in Bezug auf den Hydrationszustand bewertet. Der Flüssigkeitshaushalt der Teilnehmer wurde anhand des UREA/CREA – Quotienten bewertet und die Teilnehmer anhand der metabolischen Störung in die entsprechende Gruppe eingeteilt. Anhand des Datenmaterials konnte festgestellt werden, dass jene Patienten mit besserem Hydrationsstatus eher an einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose erkrankten als tendenziell hypovolämische Studienteilnehmer. Der Organismus mit normalem Flüssigkeitshaushalt versucht, die Ketonämie zu kompensieren und β -OHB und AcAc mit dem Harn auszuscheiden. Dieser Vorgang hält die AL niedrig. Würden die Ketosäuren nicht ausgeschieden, könnten sie zu HCO_3^- metabolisiert werden. Die Ketonkörper werden als Na^+ -Salze gemeinsam mit Wasser ausgeschieden, dieser Volumensverlust lässt die Konzentration von Cl^- ansteigen. Die zusätzlich renale Retention von NaCl versucht, den Volumensverlust auszugleichen und bewirkt ebenfalls einen Anstieg in der Konzentration von Cl^- (ELISAF et al., 1996).

2.2.4 Störungen der Chlorid Konzentration

In einer humanmedizinischen Studie wurde belegt, dass Störungen der Cl^- -Konzentration bei ca. 25% aller intensivmedizinischen Fälle vorliegen (TANI et al., 2012). In einer aktuellen Diplomarbeit wurde die Häufigkeit der Cl^- -Konzentrationsstörungen bei Katzen retrospektiv analysiert. Laut dieser Studie wurde aus einer Population von über 800 Tieren bei 11% aller gemessenen Proben eine Konzentration außerhalb des Referenzbereiches festgestellt (10% hypochlorämisch, 1% hyperchlorämisch). Wurde jedoch der korrigierte Wert berücksichtigt, stieg die Anzahl der $\text{Cl}^-_{\text{kor}} -$ Werte außerhalb des Referenzbereiches auf 42% (davon 14% hypochlorämisch bzw. 28% hyperchlorämisch) (BERGANT, 2013). Diese Studien unterstreichen die Wichtigkeit von Cl^- bzw. Cl^-_{kor} in der Diagnostik und Therapie von Säure-Basen-Störungen.

Störungen in der Cl^- -Konzentration (korrigiert) werden nach DE MORAIS u. BIONDO (2012) wie folgt klassifiziert:

- Störung mit normaler Cl^- -Konzentration
 - Dilutions-Azidose
 - Konzentrations-Alkalose
- Störung mit abnormaler Cl^- -Konzentration
 - Korrigierte Hypochlorämie
 - Korrigierte Hyperchlorämie

2.2.4.1 Dilutions-Azidose

Eine niedrige (gemessene) Cl^- -Konzentration mit normalem Cl^-_{kor} (berechnet) wird auch als Artefakt-Hypochlorämie bezeichnet. Diese Patienten zeigen verstärkt eine verminderte SID. Eine Veränderung des Wasseranteils im Plasma verdünnt die Anionen bzw. Kationen entsprechend, eine Elektrolyt-Verschiebung muss aber nicht zwingend vorliegen (DE MORAIS u. BIONDO, 2012, DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Für den Abfall der SID können neben einem Abfall der Na^+ -Konzentration bzw. einem Anstieg der Cl^- -Konzentration eine erhöhte Konzentration weiterer starker

Anionen verantwortlich sein, wie es z.B. bei der DKA durch die Ketonämie (β -OHB) der Fall ist (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

2.2.4.2 Konzentrations-Alkalose

Eine hohe (gemessene) Cl^- -Konzentration mit normalem $\text{Cl}^-_{\text{kor.}}$ (berechnet) wird als Artefakt-Hyperchlorämie oder „Konzentrations-Alkalose“ bezeichnet. Sie wird typischerweise durch Wasserverluste (z.B. Diabetes insipidus, schwere Hyponatriämie) oder hypotonische Verluste (osmot. Diurese) verursacht. Patienten mit einer iatrogen verursachten Hypernatriämie haben tendenziell eine abnormale Cl^- (korrigiert) Konzentration und eine erhöhte SID (BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Die Konzentrations-Alkalose und die Dilutions-Azidose sind die einzigen Stoffwechsel-Störungen, in denen sich HCO_3^- Verschiebungen gemeinsam mit Cl^- in dieselbe Richtung bewegen, wobei die Veränderungen der Cl^- -Konzentration maßgeblich ist (DIBARTOLA, 2012).

2.2.4.3 Hypochlorämie

Cl^- verhält sich indirekt proportional zu HCO_3^- . Wenn die Cl^- -Konzentration durch gastrointestinale oder renale Verluste abfällt, steigt die HCO_3^- Reabsorption proportional dazu und resultiert in einer metabolischen Alkalose. (POWERS, 1999; DE MORAIS et al., 2008; BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Obwohl in der Fachliteratur chronisches Erbrechen und aggressive Therapie mit Diuretika als Hauptursachen einer Hypochlorämie genannt werden (BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS et al., 2008; DIBARTOLA et al., 2011; BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. BIONDO, 2012; MAZZAFERRO u. POWELL, 2013), sind laut einer aktuellen Diplomarbeit Nierenversagen und DM die häufigsten Ursachen einer korrigierten Hypochlorämie (BERGANT, 2013).

Ein Abfall der Cl^- -Konzentration (korrigierte Hypochlorämie) bewirkt den Anstieg der SID und es entsteht eine hypochlorämische Alkalose (DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Von einer Pseudohypochloridämie wird dann gesprochen, wenn die Cl^- -Konzentration mit einer nicht ionenselektiven

Methode in lipämischen oder hyperproteinämischen Proben gemessen wurde (BIONDO u. DE MORAIS, 2008; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

2.2.4.4 Hyperchlorämie

Wenn die gastrointestinalen oder renalen Verluste von HCO_3^- ansteigen, steigt die Cl^- -Konzentration proportional dazu und resultiert in einer metabolischen Azidose (POWERS, 1999; BEREND et al., 2012). Die häufigsten Ursachen für Hyperchloridämie sind schwere Diarrhoe, starker extrazellulärer Volumensverlust, aggressive Infusionstherapie und langfristige Verabreichung von Kortison (FELDMAN u. NELSON, 2004; BIONDO u. DE MORAIS, 2008; HESS 2009; BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

Eine ansteigende Cl^- -Konzentration (korrigierte Hyperchlorämie) entwickelt sich tendenziell zu einer hyperchlorämischen Azidose mit einem Abfall der SID. Eine Pseudohyperchlorämie erscheint in Patienten, welche Kaliumbromid erhalten, da Bromid und andere Halogenide (z.B. Jodid) als Cl^- gemessen werden. Bei kolorimetrischen Analyseverfahren können ebenfalls Pigmente (z.B. Hämoglobin, Bilirubin) oder Lipämie ein verfälschtes Ergebnis liefern (DE MORAIS u. BIONDO, 2012).

2.3 Hyperchlorämische metabolische Azidose

2.3.1 Begriffsbestimmung

Eine metabolische Azidose resultiert aus dem Anstieg eines starken Anions, welches bei physiologischem pH-Wert normalerweise vollständig dissoziiert (z.B. Cl^- , Laktat, Ketosäuren). Die hyperchlorämische metabolische Azidose (HMA) wird speziell durch eine erhöhte Plasmakonzentration an Cl^- -Ionen definiert (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS u. BIONDO, 2012). Da Cl^- das wichtigste Anion im Extrazellularraum ist, führt seine Erhöhung zu einem Abfall der SID (bei einer im Verhältnis dazu gleichbleibenden Konzentration an Na^+). Die AL bleibt hingegen unverändert, da die überdurchschnittliche Präsenz von Cl^- die defizitäre Konzentration an HCO_3^- kompensiert (DE MORAIS u. BIONDO, 2012), daher wird die HMA auch als „normale AL-Azidose“ bezeichnet (BEREND et al., 2012).

2.3.2 Pathogenese

Das traditionelle Säure Basen Modell stützt sich auf die Henderson-Hasselbach-Formel und wurde später für die klinische Verwendung von Stewart modifiziert. Die ursprüngliche Theorie stützt sich auf den gemessenen pH-Wert, den Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) und auf die berechneten Variablen (arterielle Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-) und/oder Base Excess (BE). Eine respiratorische Komponente kann mithilfe des pCO_2 definiert bzw. ausgeschlossen werden. Bei diesem Modell bleiben jedoch wichtige Parameter unberücksichtigt, sodass eine umfassende Beurteilung des Säuren-Basen-Haushaltes nicht möglich ist (FUNK, 2007).

Anfang der 1980er Jahre wurde das klassische Modell durch Peter Stewart ergänzt (FUNK, 2007). Mit Hilfe dieser Theorie können die Ursachen der Säure-Basen-Störungen besser bzw. genauer analysiert werden (TANI et al., 2012). Nach Stewart's approach wird der pH-Wert bzw. die H^+ Konzentration in biologischen Flüssigkeiten im Wesentlichen durch drei Parameter beeinflusst (DURWARD et al., 2001; MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012):

- $p\text{CO}_2$
- strong ion difference (SID)
- A_{TOT}

Die Voraussetzungen für die Anwendung dieses Modells sind Elektroneutralität, das Dissoziationsgleichgewicht und das Prinzip der Massenerhaltung (FUNK, 2007). Auf die SID wurde im vorherigen Kapitel bereits eingegangen, sie steht für die numerische Differenz zwischen den starken Kationen (=in Lösung vollständig dissoziiert, z.B. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) und den starken Anionen (Cl^- , Laktat), um die Elektroneutralität zu wahren (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; FUNK, 2007; DE MORAIS et al., 2008, DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012; DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Den größten Einfluss auf die SID haben Na^+ und Cl^- bzw. deren Konzentrationsverhältnis zueinander (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS u. BIONDO, 2012, TANI et al., 2012). Ein Abfall der SID wird als eine metabolische Azidose bewertet, ein Anstieg des SID entspricht einer metabolischen Alkalose (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS et al., 2008; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Cl^- wird daher in diesem Modell als Säure betrachtet, weil die Hyperchloridämie die SID abfallen lässt und die Konzentration an H^+ steigt (BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012).

Entsprechend der zusätzlich berücksichtigten Parameter gibt es auch in diesem Modell eine Strong Ion Gap, die für die Menge der errechneten Anionen im Serum steht (FUNK, 2007). A_{TOT} entspricht der Summe der schwachen (nicht vollständig dissoziierten) negativen Ladungen, also Albumin und anorganisches Phosphat (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; FUNK, 2007; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012).

Stewart's Approach wurde später durch das Fencil-Figge-Modell modifiziert, durch diese Ergänzung lassen sich simultan auftretende Säure-Basen-Störungen quantitativ erfassen (FUNK, 2007). In dem Modell nach Story wurden zwei einfache Rechnungen entwickelt, um die Anwendung in der klinischen Praxis zu erleichtern. Damit kann nicht nur der Einfluss von Na^+

und Cl^- auf die SID, sondern auch der Effekt einer Hypoalbuminämie auf den BE errechnet werden:

$$\text{Elektrolyteffekt}_{(\text{mmol/L})} = \text{Na} - \text{Cl} - 38$$

$$\text{Albumineffekt}_{(\text{mmol/L})} = (42 - \text{Albumin}_{(\text{g/L})}) / 4$$

Wenn mit Hilfe dieser beiden Rechnungen ein abnormaler BE nicht erklärbar ist, liegen ungemessene Anionen vor, deren Quantität wie folgt abgeschätzt werden kann:

$$\text{Effekt}_{\text{ungemessene Anionen}} = \text{netto BE} - \text{Elektrolyteffekt} - \text{Albumineffekt}$$

Komplexe Säure-Basen Störungen können mit Hilfe dieses Modells zuverlässig evaluiert werden. Sobald aber mehrere Komponenten verändert sind, können die einzelnen Störungen nur sehr ungenau auf den gesamten metabolischen Säure-Basen Haushalt quantifiziert werden. In solchen Fällen werden die einzelnen Parameter bzw. deren Einfluss nach dem Gilfix-Modell auf den netto Base-Excess in mmol/L umgerechnet (FUNK, 2007).

Obschon das Stewart Analysemodell mathematisch korrekt ist, sind einige physio-chemischen Grundlagen falsch unzulässig (FUNK, 2007). Deren genaue Ausführungen würden den Rahmen dieser Arbeit überschreiten und werden daher nicht näher erläutert.

Für die differentialdiagnostische Vorgehensweise bei metabolischen Imbalancen in der klinischen Praxis kann das vereinfachte Modell nach Story herangezogen werden. Bei komplexen Säure Basen Störungen empfiehlt sich die Berechnung des BE nach Gilfix. Diese Methoden werden auch in der wissenschaftlichen Erfassung erfolgreich eingesetzt (FUNK, 2007).

2.3.3 Ursachen der hyperchlorämischen metabolischen Azidose

Die hyperchlorämische metabolische Azidose (HMA) wird laut DE MORAIS et al. (2008) und BEREND et al. (2012) durch folgende Faktoren verursacht:

- Cl^- -Retention (z.B. frühes Stadium von Niereninsuffizienz, renale tubuläre Azidose)
- Hohe Verluste von Na^+ im Verhältnis zu Cl^- (z.B. schwere Diarrhoe)
- Administration von Flüssigkeiten, deren Konzentration an Cl^- höher ist als jene von Na^+ im Vergleich zur extrazellulären Flüssigkeit

Medikamente wie Kortison, Azetazolamid oder Triamteren können ebenfalls einen Anstieg an Cl^- bewirken. Die Einnahme von Kortison verursacht eine Wasser- und Na^+ -Retention, Acetazolamide fördern hingegen die Exkretion von HCO_3^- . Die Wirkung von Triamteren beruht auf der Inhibition der H^+ -Ionen-Sekretion bzw. der Na^+ -Resorption im distalen Tubulus und wird als Diuretikum eingesetzt. In jedem der aufgezählten Fälle steigt die Cl^- -Serumkonzentration unverhältnismäßig an und führt zu einer Verschiebung des Elektrolyt-Haushaltes (BEREND et al., 2012).

Die Genese einer HMA ist jedoch meist iatrogen, die häufigste Ursache in der Humanmedizin die Hyperinfusion mit 0,9%NaCl, 0,45% NaCl und Ringer Laktat von Schockpatienten (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS et al., 2008). Auch die Verabreichung von großen Mengen an Kalziumchlorid (CaCl_2) oder NH_4Cl können eine hyperchlorämische metabolische Azidose induzieren (BEREND et al., 2012). Selbst in einer Studie an gesunden Probanden wurde durch die Administration von hohen Mengen an 0,9% NaCl eine signifikante metabolische Azidose ausgelöst (MYTHEN u. HAMILTON, 2012). 0,9% NaCl enthält zwar ungefähr die selbe Menge an Na^+ (154mmol/L) im Vergleich zu extrazellulärer Flüssigkeit, jedoch ist der Cl^- -Gehalt wesentlich höher (154mmol/L bzw. Referenzwert nach BIONDO u. DE MORAIS (2008) bei Katzen 117-123mmol/L) (MYTHEN u. HAMILTON, 2001). Isotone Kochsalzlösung hat eine SID von null und verringert dadurch die SID von Plasma (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; BEREND et al, 2012). Der Cl^- -

Überschuss wird durch eine vermehrte Dissoziation von Wasser in freie H^+ kompensiert. Das Ergebnis ist eine Absenkung des pH-Wertes (FUNK, 2007).

Generell hat jede Infusionslösung ohne HCO_3^- eine azidivierende Wirkung auf Plasma und verursacht durch sog. „freies Wasser“ eine Dilutions-Azidose (DE MORAIS u. BIONDO, 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012), die schon im vorherigen Kapitel kurz behandelt wurde. Eine Erhöhung des Wasseranteils im Plasma verdünnt die starken Anionen bzw. starken Kationen entsprechend und lässt die SID sinken (DE MORAIS u. BIONDO, 2012, DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Eine Plasmaverdünnung bewirkt ebenfalls eine Konzentrationsverminderung von A_{TOT} , jedoch hat die SID einen wesentlich größeren Einfluss auf den pH-Wert und ist in erster Linie für Änderungen verantwortlich (DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012).

Unabhängig von den Definitionen „hyperchlorämische Azidose“ und „hypochlorämische Alkalose“ sollte bedacht werden, dass eine Azidose bzw. Alkalose auch in hypochlorämischen bzw. hyperchlorämischen Organismen auftreten kann. Diese Tatsache unterstreicht erneut die Bedeutung des Cl^-/Na^+ -Quotienten im Gegensatz zur jeweiligen Konzentration für sich genommen (BEREND et al, 2012).

2.3.4 Neben- bzw. Folgewirkungen

Die Meinungen über die klinisch relevanten Neben- und Folgewirkungen einer infusionsinduzierten HMA werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Mit dem heutigen Stand der Wissenschaft ist es laut BEREND et al. (2012) nicht bewiesen, ob eine infusionsbedingte hyperchlorämische metabolische Azidose auch nachhaltig schädlich für den Patienten ist.

In einer Studie wurde gezeigt, dass kurzfristige Nebenwirkungen einer Hyperinfusion mit 0,9%NaCl an gesunden Probanden von Konzentrationsstörungen bis hin zur signifikanten Unfähigkeit, einfache Rechenaufgaben zu lösen, reichen können. Die Vergleichsgruppe, deren Teilnehmer mit Ringer-Laktat infundiert wurde, zeigte hingegen keine der

erwähnten Veränderungen (MYTHEN u. HAMILTON, 2001). In zahlreichen Studien wurde bewiesen, dass die Administration von chloridreichen Infusionslösungen eine renale Vasokonstriktion verursacht und die Urinproduktion zumindest kurzfristig herabsetzt. Einen vasokonstriktorisches Effekt hat Cl^- ebenfalls auf den GI-Trakt, der mit Nausea, Vomitus und abdominalen Schmerzen einhergeht (MYTHEN u. HAMILTON, 2001).

GUIDET et al. (2010) konnten klinisch relevante, langfristige Folgeschäden weder bestätigen, noch ausschließen. BOYSEN (2008) hingegen behauptet, dass die infusionsinduzierte hyperchlorämische Azidose klinisch relativ unbedeutend und selbst limitierend wäre. Seiner Behauptung nach löst sich diese Form der Azidose innerhalb von 24-48h nach Therapiebeginn durch gesteigerte renale Säureexkretion selbst auf. MYTHEN u. HAMILTON (2001) können klinische Symptome ebenso wenig dem Abfall des pH-Wertes zuschreiben, da dieser vergleichsweise milde Abfall in einem nicht erklärbaren Verhältnis zu einer klinischen Symptomatik steht.

Die Datenlage über die langfristige Nebenwirkungen einer Hyperinfusion ist unzureichend, es konnten bislang nur Vermutungen ausgesprochen werden (z.B. Immunreaktion, Inflammation, abdominale Schmerzen, steigendes Risiko für abdominales Kompartement-Syndrom, verminderte Organperfusion, renale Insuffizienz und Gerinnungsstörungen) (BEREND et al., 2012). Trotzdem ist vor allem bei HMA in Kombination mit anderen Stoffwechselstörungen (z.B. HMA mit Laktatazidose) Vorsicht geboten, da sie das Management erheblich erschweren können (MYTHEN u. HAMILTON, 2001).

Obwohl die durch 0,9% NaCl verursachte Azidose 1923 entdeckt wurde, gibt es bis heute keine eindeutige Erklärung für ihre Entstehung (BEREND et al., 2012).

Die Therapie einer HMA sollte sich laut DE MORAIS et al. (2008) auf die der Grunderkrankung stützen. In Fällen einer schweren Diarrhoe oder einer renalen tubulären Azidose ist eine $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Infusion indiziert (DE MORAIS et al, 2008).

2.4 Infusionstherapie-Protokolle und deren Auswirkung auf den Säure-Basen-Haushalt

Die Wahl der Infusionslösung im Rahmen der DKA Therapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig (BOYSEN, 2008; NELSON, 2010):

- Flüssigkeitsdefizit
- Elektrolytstatus
- Serum-Osmolarität
- Glukosekonzentration
- Output

Sofern es die Konzentration der Serum-Elektrolyte erlaubt, ist laut den aktuellen veterinärmedizinischen Fachbüchern 0,9% NaCl das Mittel der Wahl, gemeinsam mit einer adäquaten Kaliumsubstitution (NELSON, 2010, RAND, 2013). Die „American Diabetes Association“ spricht sich ebenfalls für die Administration von 0,9% NaCl bei humanen Patienten mit DKA bzw. HHS aus (RAND, 2013). Nach wie vor sind sich die Autoren aber bei der Wahl der optimalen Infusionslösung nicht einig (HESS, 2009; MAHLER et al., 2010; O'BRIEN, 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011).

2.4.1 0,9% NaCl

In der aktuellen, vorwiegend englischsprachigen Fachliteratur wird 0,9% NaCl als „normal Saline“ (NS) bezeichnet, in diesem Kapitel wird die Abkürzung des englischen Begriffes verwendet.

NS (B.Braun, Melsungen, Germany) ist eine kristalloide, sterile und pyrogenfreie isotone Lösung zur intravenösen und subcutanen Administration. NS hat eine Osmolarität von 308 mEq/L, sie enthält Na^+ (154 mEq/L) und Cl^- (154 mEq/L) (CHUA et al., 2012; DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012). NS hat einen pH-Wert von 5,0 (DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012) und einen relativ hohen Gehalt an Cl^- im Vergleich zu Serum (MAHLER et al, 2010; VAN ZYL

et al., 2012, BEREND et al., 2012). Da Na^+ und Cl^- im äquimolaren Verhältnis zueinander enthalten sind, hat NS eine SID von null (CONSTABLE, 2003).

Tabelle 3: Zusammensetzungen von 0,9% NaCl und Plasma

Parameter	0,9% NaCl	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na^+ (mEq/L)	154	145
Cl^- (mEq/L)	154	105
K^+ (mEq/L)	-	5
Ca^{2+} (mEq/L)	-	5
Mg^{2+} (mEq/L)	-	3
Puffer (mEq/L)	-	24 (HCO_3^-)
Osmolarität (mOsm/L)	308	300
pH	5,0	7,4

Quelle: CHUA et al., 2012; DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012

Zahlreiche Autoren empfehlen die Administration von NS in hyperglykämischen Krisen (BOJUNGA, et al., 2003; FELDMAN u. NELSON, 2004; BOYSEN, 2008; KITABCHI et al., 2011; NELSON, 2010). Das Hauptargument für NS ist die isotone Zusammensetzung. Das Risiko für ein rapides Absinken der Serumosmolarität ist bei der Administration von NS niedrig und beugt der Gefahr eines zerebralen Ödems vor (FELDMAN u. NELSON, 2004). Laut BOYSEN (2008) ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines zerebralen Ödems in der Veterinärmedizin aber relativ gering. Ein weiteres Argument für NS ist, dass die hohe Na^+ -Konzentration die häufig eklatanten Defizite am besten korrigieren könne. Als isotone Flüssigkeit bewirkt NS zudem eine Expansion des zirkulierenden Volumen und hilft so, die Gewebepfusion sicherzustellen (FELDMAN u. NELSON, 2004). Aufgrund der großen Menge an Na^+ ist NS bei Patienten mit

kongestiver Herzinsuffizienz und Hypoalbuminämie kontraindiziert (CONSTABLE, 2003).

Über Cl^- -reiche Lösungen wie NS ist jedoch aus zahlreichen Studien bekannt, dass sie unabhängig von der Grunderkrankung in hohen Mengen verabreicht eine dosisabhängige hyperchlorämische metabolische Azidose verursachen können (FUNK, 2007; BOYSEN, 2008; GUIDET et al., 2010; MAHLER et al., 2010; O'BRIEN, 2010; VAN ZYL et al., 2012; BASNET et al., 2014; BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012; MAZZAFERRO u. POWELL, 2013). Aufgrund der Zusammensetzung empfehlen MAZZAFERRO u. POWELL (2013) NS in erster Linie zur Cl^- -Substitution, etwa bei einer hypochlorämischen metabolischen Alkalose. GUIDET et al. (2010) haben sich mit zahlreichen Studien über die Administration und den Nebenwirkungen von NS befasst und bestätigen ebenfalls in einem 2010 veröffentlichtem Paper das potentielle Risiko einer infusionsbedingten hyperchlorämischen metabolischen Azidose.

Speziell bei verlängerter Therapiedauer steigt die Inzidenz für eine iatrogene Hyperchloridämie. Zudem maskiert der azidivierende Effekt von Cl^- die Auflösung der Ketoazidose im späten Therapiestadium (VAN ZYL et al., 2011; BASNET et al., 2014) und könnte so zu einer Fehlinterpretation als „anhaltende Ketoazidose“ verleiten (BASNET et al., 2014). Zusätzlich wurde bei Patienten, die NS erhielten, eine verlängerte Zeitspanne bis zur ersten selbstständigen Miktio n im Gegensatz zu den Kontrollgruppen beobachtet (MYTHEN u. HAMILTON, 2001; BEREND et al., 2012)

Ein vorrangiges Problem in der Administration von NS stellt das Verhältnis von Na^+ und Cl^- dar (KELLUM, 2002). Im Plasma ist Na^+ mit 145 mEq/L und Cl^- mit 105 mEq/L vertreten (DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012), in NS sind die beiden Elektrolyte mit jeweils 154 mEq/L vorhanden. Eine logische Konsequenz ist, dass bei Infundierung größerer Mengen die Konzentration von Cl^- ungleich höher steigt als die von Na^+ . Der pH-Wert des Blutes ist zudem unter physiologischen Umständen leicht alkalisch und sinkt ab, da Cl^- hier als Säure betrachtet wird (KELLUM, 2002).

Eine weitere Konsequenz einer NS-Administration ist der Dilutionseffekt (auf Kosten der HCO_3^- -Konzentration), wobei auch die Verdünnung von Albumin eine Rolle spielt. Diese Störung geht automatisch mit einem Basendefizit und einer erhöhten Cl^- -Konzentration einher und wird als „Dilutions-Azidose“ bzw. „Verdünnungs-Azidose“ bezeichnet (GUIDET et al., 2010). Neben der relativen HCO_3^- -Verluste trägt die renale NaCl-Retention zur Entwicklung einer hyperchlorämische Azidose mit normaler AL bei (BASNET et al., 2014). In der Studie von BASNET et al. (2014) konnte gezeigt werden, dass NS diesen Effekt durch die verhältnismäßig große Substitution von Cl^- potenziert.

Aus der Perspektive des Stewart-Modells bewirkt die Administration von NS auf zwei Wegen eine metabolische Azidose: mit einer SID von null verursacht eine Hyperinfusion einen Abfall der SID der Körperflüssigkeiten unter die physiologische Grenze (FUNK, 2007; GUIDET et al., 2010). Zusätzlich reduziert eine akute extrazelluläre Verdünnung proportional zum verabreichten Volumen die Konzentration von A_{TOT} , also der schwachen Säuren (KELLUM, 2002; MORGAN et al., 2002). MORGAN et al. (2002) haben eine Studie über die *in vitro* Zusammenführung von Blut und verschiedener Flüssigkeiten mit unterschiedlicher SID durchgeführt und weisen darauf hin, dass diese Effekte auch durch eine Reduktion der Cl^- -Konzentration auftreten können. Sie konnten experimentell bestätigen, dass die SID einer Infusionslösung den Blut-pH-Wert am stärksten beeinflusst und die HCO_3^- Dilution nur eine Nebenrolle spielt. Auch CHOWDHURY et al. (2012) konnten in einer Studie an gesunden Freiwilligen einen signifikanten Abfall der SID im Plasma durch NS beobachten.

Die „British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients“ weisen ebenfalls auf die ansäuernde Wirkung von NS hin und empfehlen die Verwendung von balancierten kristalloiden Lösungen. Trotzdem liegen nicht genug Daten vor, um generell von der Administration von NS in der DKA-Therapie abzuraten und stattdessen die Verwendung von balancierten Flüssigkeiten zu empfehlen (BEREND, et al., 2012).

2.4.2 Alternative Flüssigkeiten

In diesem Kapitel werden alternative Flüssigkeiten zu NS vorgestellt. Ihre unbestrittenen Vorteile sind neben der geringeren Cl^- -Konzentration die darin enthaltenen Puffer (z.B.: Acetat, Gluconat, Laktat), die vom Körper zu HCO_3^- metabolisiert werden und sich in der azidotischen Stoffwechsellage günstig auf den pH-Wert auswirken (FELDMAN u. NELSON, 2004). MAZZAFERRO u. POWELL (2013) empfehlen ebenfalls die Verwendung von pufferhaltigen Infusionslösungen in azidotischen Stoffwechsellagen. Der größte Nachteil in der Verwendung der hier aufgezählten balancierten, kristalloiden Lösungen ist die immer wieder erwähnte, bislang unzureichende klinische Forschung (BOYSEN, 2008).

2.4.2.1 0,45% NaCl

0,45% NaCl (B. Braun, Melsungen, Germany) wird in der englischen Fachliteratur als „Half Normal Saline“ (HNS) bezeichnet. HNS ist eine kristalloide, sterile, pyrogenfreie und hypotone Lösung zur intravenösen und subcutanen Administration. Nachdem wie bei NS Na^+ und Cl^- im selben Verhältnis präsent sind, ist die SID von HNS 0 (CONSTABLE, 2003).

Tabelle 4: Zusammensetzungen von 0,45% NaCl und Plasma

Parameter	0,45% NaCl	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na^+ (mEq/L)	77	145
Cl^- (mEq/L)	77	105
K^+ (mEq/L)	-	5
Ca^{2+} (mEq/L)	-	5
Mg^{2+} (mEq/L)	-	3
Puffer (mEq/L)	-	24 (HCO_3^-)
Osmolarität (mOsm/L)	154	300
pH	5,0	7,4

Quelle: DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012

Die Hauptargumentation für HNS ist die verminderte Inzidenz von zerebralen Ödemen als Komplikation aufgrund ihrer hypotonen Eigenschaft (KITABCHI et al., 2011; BASNET et al., 2014; RAND, 2013), jedoch ist auch die Verwendung dieser Lösung umstritten (BOJUNGA et al., 2003; FELDMAN u. NELSON, 2004; BASNET et al., 2014; RAND, 2013). Sie stellt nach der Meinung von FELDMAN u. NELSON (2004) keine adäquate Menge an Na^+ bereit, weder um die meist defizitäre Serumkonzentration des Patienten zu substituieren, noch um die normale Flüssigkeitsbalance wieder herzustellen oder den Blutdruck zu korrigieren. Außerdem könnten selbst hypotone Flüssigkeiten ein Absinken der extrazellulären Osmolarität bewirken (FELDMAN u. NELSON, 2004). NYENWE u. KITABCHI (2011) hingegen empfehlen den Einsatz bei Eu- bzw. Hypernatriämie.

Es gibt keine Studien über die Anwendung bei Katzen, um eine Empfehlung auszusprechen (RAND, 2013), zudem ist bei Katzen ein zerebrales Ödem zwar beschrieben, tritt aber weitaus seltener auf als in der humanmedizinischen Pädiatrie (ZEUGSWETTER, 2005).

In einer retrospektiven Studie von BASNET et al. (2014) wurden an DKA erkrankte Kinder in drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe A hat bis zur Auflösung der Azidose NS erhalten. Gruppe B wurde initial mit NS infundiert und wurde im Laufe der Therapie auf HNS umgestellt, Gruppe C hat ausschließlich HNS erhalten. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in den Volumina der verabreichten Flüssigkeiten. Gruppe A und B hatten wie zu erwarten während der Therapie signifikant höhere Cl^- -Konzentrationen und zeigten damit eher die Tendenz zu einer Hyperchloridämie als Gruppe C (64% und 79% bzw. 32%). Insgesamt ist auch die Na^+ -Konzentration der Patienten in Gruppe C (0,45%NaCl) wie zu erwarten am stärksten abgefallen (BASNET et al., 2014).

Nachdem Stewart-Konzept verringert die Administration großer Mengen an HNS die SID der Körperflüssigkeiten und verdünnt die schwachen Säuren. Nur die geringere Konzentration an Na^+ bzw. Cl^- unterscheidet HNS von NS und mildert den ansäuernden Effekt.

2.4.2.2 Ringer Laktat

Ringer Laktat (RL) (Fresenius Kabi) ist eine kristalloide, balancierte, leicht hypotone Lösung (272 mOsm/L) zur intravenösen und subcutanen Administration (CONSTABLE, 2003; DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012).

Tabelle 5: Zusammensetzungen von Ringer Laktat und Plasma

Parameter	Ringer Laktat	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na ⁺ (mEq/L)	130	145
Cl ⁻ (mEq/L)	109	105
K ⁺ (mEq/L)	4	5
Ca ²⁺ (mEq/L)	3	5
Mg ²⁺ (mEq/L)	-	3
Puffer (mEq/L)	28 (Laktat)	24 (HCO ₃ ⁻)
Osmolarität (mOsm/L)	272	300
pH	6,5	7,4

Quelle: DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012

Das enthaltene Laktat ist ein racemisches Gemisch aus gleichen Teilen von L-Laktat und D-Laktat. In gesunden Tieren wird L-Laktat sehr schnell metabolisiert (CHRISTOPHER et al., 1995; CONSTABLE, 2003). Bei der Verabreichung von Ringer-Laktat wird der enthaltene Puffer zu HCO₃⁻ umgewandelt (FUNK, 2007; MAZAFERRO u. POWELL, 2013) und lässt dadurch den pH-Wert im Plasma ansteigen (FELDMAN u. NELSON, 2004; MAZAFERRO u. POWELL, 2013). Durch diese Umsetzung ergibt sich laut CARLESSO et al. (2011) eine SID von 28 mEq/L, CONSTABLE (2003) hingegen beschreibt eine SID von < 14, da L-Laktat auch für die Glukoneogenese anstatt für die alleinige Umsetzung in HCO₃⁻ verwendet werden kann.

Eine Hyperketonämie kann aber den hepatischen Laktat-Metabolismus reduzieren, sodass die absolute Laktatkonzentration im Organismus steigt. Da Laktat zudem ein negativ geladenes Ion ist, fördert es die Ausschwemmung von Na^+ und K^+ über den Urin (FELDMAN u. NELSON, 2004). Das in der Lösung bereits enthaltende K^+ dämpft einem Konzentrationsabfall durch die Infusions- und Insulintherapie ab (HESS, 2009). Laut FUNK (2007) ist die Gefahr einer Azidose bei Verwendung von Ringer Laktat weniger stark bzw. nicht gegeben.

In der Doppelblindstudie von VAN ZYL et al. (2011) wurde die Wirkung von RL mit der von NS gegenübergestellt. Der normoglykämische Rahmen wurde gemäß den Erwartungen in der NS-Gruppe schneller erreicht, die Normalisierung des pH-Wertes dauerte in dieser Gruppe zwar länger, die zeitliche Differenz war jedoch nicht signifikant. Ebenso wurde der physiologische Bereich für die HCO_3^- -Konzentration in der RL-Gruppe schneller erreicht, aber auch hier waren die Ergebnisse nicht signifikant. Die NS-Gruppe hatte bereits eine Stunde nach Therapiebeginn eine höhere Cl^- -Konzentration im Vergleich zu den Eingangsmessungen und den Werten der RL-Gruppe, jedoch waren die Unterschiede zum jeweiligen Zeitpunkt der Auflösung der Ketoazidose ebenfalls nicht signifikant (VAN ZYL et al., 2011). Laut BEREND et al. (2012) trat in einer Vergleichsstudie mit NS die erste Miktion in der RL-Gruppe schneller ein.

In einer anderen Studie von SCHEINGRABNER et al. (1999) wurde ebenfalls die azidivierende Wirkung von NS im Gegensatz zu RL bewiesen. Der pH-Wert und der BE in der NS Gruppe sind signifikant gesunken, in der RL Gruppe konnten keine groben Schwankungen der beiden Parameter beobachtet werden. Die Cl^- -Serumkonzentration stieg in beiden Gruppen, jedoch war der Anstieg in der NS Gruppe deutlich höher. Die SID ist sowohl in der NS-, als auch in der RL Gruppe gesunken, wobei der Abfall in der NS-Gruppe signifikant größer war. Die Autoren bestätigen in dieser Studie eine Hyperchloridämie als Ursache der metabolischen Azidose (SCHEINGRABNER et al., 1999).

2.4.2.3 Ringer Lösung

Es konnten keine Studien über die Effekte von normaler Ringer-Lösung in der DKA-Therapie gefunden werden. Trotzdem wird die Zusammensetzung der Vollständigkeit halber kurz beschrieben.

Ringer-Lösung (Fresenius Kabi) ist eine kristalloide, sterile, pyrogenfreie und isotone Lösung zur intravenösen und subcutanen Administration. Laut CONSTABLE (2003) hat Ringer Lösung eine SID von 0.

Tabelle 6: Zusammensetzungen von Ringer Lösung und Plasma

Parameter	Ringer Lösung	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na ⁺ (mEq/L)	147,5	145
Cl ⁻ (mEq/L)	156	105
K ⁺ (mEq/L)	4	5
Ca ²⁺ (mEq/L)	4,5	5
Mg ²⁺ (mEq/L)	-	3
Puffer (mEq/L)	-	24 (HCO ₃ ⁻)
Osmolarität (mOsm/L)	309	300
pH	5,5	7,4

Quelle: CONSTABLE (2003), DIBARTOLA u. BATEMAN (2012)

2.4.2.4 Plasma-Lyte 148

Plasma-Lyte 148 (PL) (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) ist eine kristalloide, sterile und pyrogenfreie isotonische Lösung zur intravenösen und subcutanen Administration (CHUA et al., 2012).

Tabelle 7: Zusammensetzungen von Plasma-Lyte 148 und Plasma

Parameter	Plasma-Lyte 148	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na ⁺ (mEq/L)	140	145
Cl ⁻ (mEq/L)	98	105
K ⁺ (mEq/L)	5	5
Ca ²⁺ (mEq/L)	-	5
Mg ²⁺ (mEq/L)	3	3
Puffer (mEq/L)	27 (Acetat) 23 (Gluconat)	24 (HCO ₃ ⁻)
Osmolarität (mOsm/L)	294	300
pH	5,5	7,4

Quelle: CHUA et al., 2012; DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012

PL hat insgesamt durch die enthaltenen organischen Anionen eine ähnlichere Zusammensetzung wie die der Körperflüssigkeiten im Gegensatz zu NS. Acetat und Gluconat werden im Körper zu HCO₃⁻ metabolisiert (FELDMAN u. NELSON, 2004), diese Eigenschaft verleiht PL einen milden alkalisierenden Effekt (CHUA et al., 2012). Außerdem enthält PL bereits K⁺ und kann einem initialen Abfall der Serumkonzentration durch die Flüssigkeitssubstitution und die Insulingabe abdämpfen (HESS, 2009).

MAHLER et al. (2011) haben in einer prospektiven Doppelblindstudie mit 45 humanen Studienteilnehmern die Wirkungen von NS und PL in der initialen Therapiephase verglichen. Alle Patienten erhielten vier Stunden einen Bolus von 20 ml/kg der jeweiligen Infusionsflüssigkeit. Trotz der kurzen

Infusionsdauer konnte belegt werden, dass die Cl^- -Konzentration der NS Gruppe deutlich höher war als die der Vergleichsgruppe (111mmol/l bzw. 105mmol/l). Analog dazu war die HCO_3^- -Konzentration in der PL-Gruppe deutlich höher. In dieser Studie konnte erfolgreich belegt werden, dass die Administration von PL als balancierte Infusionslösung eine iatrogene hyperchlorämische metabolische Azidose verhindert.

Auch CHUA et al. publizierten 2012 eine retrospektive Studie mit 23 humanen Teilnehmern, die im Rahmen der DKA infundiert wurden. Neun Teilnehmer erhielten PL, die restlichen 14 Patienten wurden mit NS infundiert. Als Indikatoren für den Säure-Basen-Haushalt wurden pH, HCO_3^- , Standard Base Excess (SBE) und Strong Ion Gap (SIG) bewertet. Es wurden die Ergebnisse der ersten 24 Stunden der Therapiephase bewertet. Es konnte bewiesen werden, dass PL die Azidose in den ersten 12 Stunden schneller auflöst als NS in der Vergleichsgruppe. Vor allem in der 4.-6. bzw. 6.-12. Stunde stiegen sowohl HCO_3^- als auch der SBE schneller, diese Steigung ist allerdings nur als Trend zu werten und hatte im letzten Abschnitt der Studiendauer (20.-28.h) keine statistische Signifikanz. Es zeigte sich in der PL-Gruppe eine physiologische bzw. relativ konstante Cl^- Konzentration, in der Vergleichsgruppe stieg Cl^- erwartungsgemäß proportional mit Dauer der Infusion. Außerdem hatte die PL-Gruppe ein vorübergehend besseres Blutdruckprofil. Eine iatrogene Hyperkaliämie durch die Administration von PL konnte bei keinem der neun Studienteilnehmer festgestellt werden. Keine Unterschiede gab es in der Dauer der Auflösung der Hyperglykämie, dem kumulativen Infusionsvolumen, dem infundierten HCO_3^- oder der Dauer des stationären Aufenthaltes. Insgesamt wurden bei keinem Teilnehmer biochemische Nachteile von PL auf den Organismus beobachtet (CHUA et al., 2012).

In einer Studie von CHOWDHURY et al. (2012) wurde an gesunden Probanden die Effekte von NS und PL bzw. deren Einfluss auf die renale Perfusion und die Geschwindigkeit der renalen Durchblutung untersucht. Auch diese Studie bestätigt eine infusionsinduzierte Hyperchloridämie durch NS im Gegensatz zur PL-Vergleichsgruppe und eine verminderte GFR. Eine jedoch unerwartete Auswirkung hatte PL auf die Plasma-SID der

Studienteilnehmer. Durch die enthaltenen Puffer (Acetate & Gluconat) bzw. deren Umsetzung wäre ein Anstieg der Plasma-SID zu erwarten gewesen, es wurde jedoch ein Abfall der SID festgestellt. Da Acetat verhältnismäßig schnell metabolisiert wird, wurde das Ergebnis durch eine fehlende Umsetzung und Ausscheidung von Gluconat über den Harn erklärt. Interessanterweise ist in dieser Studie wider Erwarten auch die Cl^- -Konzentration der Probanden leicht angestiegen. Für dieses Ergebnis konnte keine Erklärung gefunden werden, da die Menge an enthaltenem Cl^- in der Infusionslösung im Gegensatz zu humanen Plasma in etwa gleich ist (CHOWDHURY et al., 2012).

Ein Nachteil von PL ist, dass das darin enthaltene K^+ theoretisch eine iatrogene Hyperkaliämie auslösen könnte, jedoch wurde dies in der klinischen Praxis durch fehlende Studien noch nicht ausreichend evaluiert. Ein wirtschaftlicher Nachteil ist, dass PL empfindlich teurer als NS ist (CHUA et al., 2012).

2.4.2.5 Infusion mit Normosol-R

Normosol-R (NR) (Hospira Inc., Lake Forest, IL.) ist eine sterile, pyrogenfreie Lösung. Sie ist isoton mit einer Osmolarität von 294 mOsm/L.

Tabelle 8: Zusammensetzungen von Normosol-R und Plasma

Parameter	Normosol-R	Plasma
Glukose (g/L)	-	1
Na^+ (mEq/L)	140	145
Cl^- (mEq/L)	98	105
K^+ (mEq/L)	5	5
Ca^{2+} (mEq/L)	-	5
Mg^{2+} (mEq/L)	3	3
Puffer (mEq/L)	27 (Acetat) 23 (Gluconat)	24 (HCO_3^-)
Osmolarität (mOsm/L)	294	300
pH	6,6	7,4

Quelle: DIBARTOLA u. BATEMAN, 2012

In der Studie von DROBATZ u. COLE (2008) wurden insgesamt 68 Katzen aufgrund von Harnwegsobstruktion infundiert. Eine Gruppe (39 Katzen) erhielt NR, die Vergleichsgruppe mit 29 Katzen erhielt NS. Alle Katzen hatten eine metabolische Azidose, als Marker wurden dafür Blut-pH, HCO_3^- und der BE herangezogen. Außerdem hatten alle Tiere einen milden Anstieg an Blut-Laktat. In der NR-Gruppe hatten zudem 24% der Tiere eine Hyperkaliämie, in der NS-Gruppe waren lediglich 18% davon betroffen.

Die Katzen in der NR Gruppe hatten 6 bzw. 12 Stunden nach Therapiebeginn einen signifikant höheren pH-Wert und 12 Stunden nachher eine höhere Konzentration an HCO_3^- . In der NS-Vergleichsgruppe wurde 2 bzw. 6 Stunden später eine höhere Na^+ -Konzentration gemessen und nach 6 bzw. 12 Stunden ein signifikant höherer Cl^- -Wert. Keine Unterschiede gab es in der K^+ -Serumkonzentration und der Menge der infundierten Flüssigkeit (DROBATZ u. COLE, 2008).

Die positive Wirkung von NR wird durch mehrere Faktoren erklärt: NR als isotonisch kristalloide Lösung enthält im Gegensatz zu NS Acetat und Gluconat, die im Organismus als Puffer wirken und zu HCO_3^- metabolisiert werden. Speziell Acetat und Gluconat haben diesen alkalischen Effekt und werden in der Leber und den Skelettmuskeln metabolisiert. Ein weiterer Faktor spricht für den niedrigeren Cl^- Gehalt der Lösung, da die Reabsorption von HCO_3^- im proximalen Tubulus weiter ungestört bleibt. Das bereits enthaltene K^+ kann einen Serumkonzentrationsabfall durch die Flüssigkeits- und Infusionstherapie abfangen (HESS, 2009).

Erfreulicherweise konnte keine iatrogene Hyperkaliämie durch die Verwendung von NR nachgewiesen werden. Die Gründe liegen zum einen in der niedrigen Konzentration (5 mmol/L), zudem wurde K^+ durch den Harnabsatz ausgeschwemmt. Die alkalisierende Wirkung von NR beruht auf der intrazellulären Pufferung von K^+ -Ionen und einem Austausch von H^+ Ionen (DROBATZ u. COLE, 2008).

Obwohl die Messergebnisse statistisch signifikant waren, zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Untersuchung der Tiere (DROBATZ u. COLE, 2008).

3 Materialien und Methodik

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Katzen mit Diabetes mellitus aufgenommen, bei denen im Zeitraum Jänner 1996 – Dezember 2010 eine Blutgasanalyse im Rahmen des stationären Aufenthaltes an der Vetmeduni Vienna vorgenommen wurde. Die Kriterien für DM wurden auf die Blutglukose (≥ 350 mg/dl) und den Vorbericht (Überweisung durch Haustierarzt mit Diagnose DM) beschränkt, da nicht immer eine Fructosamin-Messung durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden die Katzen herausgefiltert, die folgende Parameter erfüllt haben:

- pH Wert $\leq 7,28$
- Anion Gap ≥ 19
- $\text{HCO}_3^- \leq 15$
- Infusionstherapie mit 0,9% NaCl
- Kontrollmessung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eingangsmessung

Im Tierspitalsinformationssystem (TIS) wurde mit der Funktion „Abfragen“ nach den oben genannten Werten gesucht. Berücksichtigt wurden sowohl die Werte des Zentrallabors, als auch der elektronischen Stationsblätter. Durch Eingabe der Tierart „Katze“, sowie des Zeitraumes 1.1.1996 bis 31.12.2010 wurde nach den oben angegebenen Parametern gesucht, um die Ergebnisse auf die für die Studie relevanten Katzen eingeschränkt.

Anhand der Krankengeschichte wurden alle Katzen ausgesucht, die im Rahmen der DKA-Therapie eine Infusion mit 0,9% NaCl erhalten haben. Anschließend wurden alle Tiere herausgefiltert, die nach der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) einer Kontrollmessung innerhalb der ersten 24h bzw. 48h unterzogen wurden. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert bzw. angewendet.

Die Ergebnisse der Ketonkörper-Messungen konnten in dieser Studie leider nicht berücksichtigt werden, da die Intervalle der Messungen zu groß waren.

Der korrigierte Cl^- -Wert wurde nach DE MORAIS u. BIONDO (2012) mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Cl}^-_{\text{kor}} = \text{Cl}^-_{\text{gemessen}} \times 156 / \text{Na}^+_{\text{gemessen}}$$

Der Referenzwert beträgt 117 – 123 mEq/L.

Bei den Messungen wurde der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), Median und Range ermittelt und gegenübergestellt. Ebenfalls wurde der jeweils kleinste (Min) und der jeweils größte (Max) Wert ermittelt, sowie der Meridian berechnet.

Zeitraum „A“ beschreibt die Periode von der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) bis zur ersten Kontrollmessung innerhalb von 24h. Die Parameter von 36 Tieren wurden für diese Zeitspanne berücksichtigt. Sofern mehrere Kontrollmessungen in diesem Zeitraum verfügbar waren, wurden diese ebenfalls mit berücksichtigt. Die erste Kontrollmessung wurde im Schnitt ca. 7h nach der Eingangsmessung durchgeführt (MW: 429 min. nach der Eingangsmessung, Median: 349 min.) Zeitraum „B“ beschreibt die Periode von der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) bis zur zweiten Kontrollmessung innerhalb von 48h, für diese Zeitspanne wurden die Parameter von 20 Katzen herangezogen. Insgesamt liegen in diesem Zeitraum die Ergebnisse von mindestens drei Messungen (Eingangsmessung, mind. 2 Kontrollmessungen) vor. Sofern mehr als zwei Kontrollmessungen stattgefunden haben, wurden diese wieder mit berücksichtigt. Die zweite Kontrollmessung wurde im Schnitt ca. 40h nach der Eingangsmessung durchgeführt (MW: 2379 min., Median: 2373 min.). Sowohl in Zeitraum A, als auch in Zeitraum B wurden Mehrfachmessungen in die Auswertungen miteinbezogen, sofern diese vorhanden waren. Auch in den graphischen Darstellungen der Ergebnisse (Kapitel 4) wurden die Mehrfachmessungen berücksichtigt.

Um den Verlauf bzw. die Normalverteilung der Messwerte in Abhängigkeit von der Zeit zu prüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Anschließend wurden die Parameter mittels linearer Regressionsanalyse und gemischter linearer Modelle dargestellt, da aufgrund des verfügbaren Datenmaterials diese beiden statistischen Methoden die größte Teststärke bieten. Die lineare

Regressionsanalyse wurde dazu verwendet, um die Entwicklung der Parameter in Abhängigkeit von der Zeit bzw. ab dem Zeitpunkt der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) darzustellen. Die gemischten linearen Modelle geben Auskunft über die Unterschiede zwischen der Eingangsmessung und den Kontrollmessungen. Bei den gemischten Modellen wurden mehrere Signifikanztests mit denselben Daten durchgeführt, daher wurden die Parameter Bonferroni-korrigiert. Es handelt sich um zwei verschiedene statistische Methoden, die Ergebnisse für einzelne Parameter können sich bzw. in ihrer Signifikanz unterscheiden. In diesen Fällen wurden die Regressionen den gemischten Modellen untergeordnet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabellen und Diagrammen. In den Ergebnissen wurde stets der berechnete bzw. korrigierte CI^- -Wert angegeben, bei Angabe des gemessenen CI^- ist dieser extra gekennzeichnet, eine Ausnahme ist die Auflistung der Parameter in den Tabellen.

Alle Werte der Blutgasanalytik wurden durch folgendes Gerät ermittelt: Synthesis 25 (Model: Synthesis), Ref Type 17253-14, Seriennummer 97040171.

4 Ergebnisse

4.1 Nationale

Alter

Das Durchschnittsalter aller berücksichtigten Katzen, die im Rahmen einer DKA Therapie auf der Klinik stationär betreut wurden, liegt bei 10 Jahren (SD 3,95 Jahre, Min 7,6 Monate, Max 16,6 Jahre, Median 9,86 Jahre).

Rasse

Die untersuchte Katzenpopulation bestand zu 89% aus Europäisch Kurzhaar. Die anderen Rassen waren mit einer Häufigkeit von 8% vertreten (Perser, Siam, etc.) und bei 3% der Tiere wurde keine Rasse angegeben.

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung war wie folgt: 69% männlich, 31% weiblich.

4.2 Ergebnisse der Eingangsmessungen (Zeitpunkt 0)

Tabelle 9: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range der Eingangsmessung.

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
pH	6,88	7,27	7,1	0,08	7,12	0,39
HCO ₃ ⁻	5,70	13,8	10,2	2,35	10,55	8,1
AL	22,0	54,0	33,88	5,35	33,0	32,0
pCO ₂	24,3	41,6	32,08	4,8	32,1	17,3
pO ₂	33,0	107,0	58,57	17,46	58,0	44,0
Na ⁺	128,0	168,0	145,41	8,78	144,0	40,0
BEb	-27,0	13,4	-16,91	6,37	-17,3	40,0
BEecf	-28,0	15,8	-18,72	6,92	-19,0	43,8
SBC	3,0	15,3	10,62	2,9	10,8	12,3
K ⁺	2,5	9,2	4,04	1,35	4,0	6,7
Cl ⁻	85,0	124,0	105,56	9,05	103,0	39,0
Cl ⁻ _{korrig.}	100,0	125,45	113,16	5,17	113,25	25,45
Cl ⁻ gap	-9,83	20,0	5,87	5,17	6,746	25,45
Na ⁺ /Cl ⁻	1,24	1,56	0,73	0,06	1,38	0,32

Tabelle 10: Test der Eingangsmessungen auf Normalverteilung

Parameter	Statistik	p
pH	0,975	0,592
HCO ₃ ⁻	0,956	0,162
AG	0,878	0,002*
pCO ₂	0,965	0,328
pO ₂	0,931	0,031*
BEb	0,710	0,000*
BEecf	0,658	0,000*
SBC	0,967	0,408
K ⁺	0,837	0,000*
Na ⁺	0,980	0,762
Cl ⁻	0,967	0,382
Cl ⁻ _{korrig.}	0,982	0,831
Cl ⁻ -Gap	0,982	0,831
Na ⁺ /Cl ⁻	0,969	0,447

*...der p-Wert ist signifikant auf dem 5%-Niveau (p<0,05)

Relative Verteilung der basalen Cl⁻ -Werte

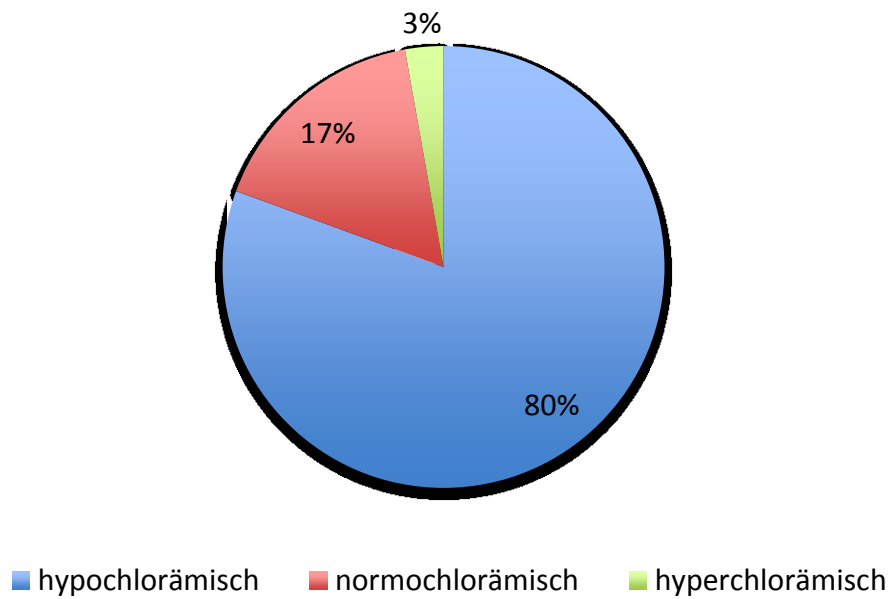


Abb. 1: Relative Verteilung der Cl⁻ -Werte von 36 Katzen in der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0). In der Eingangsmessung zeigten 80% der Katzen (29/36) eine Hypochloridämie, 17% der Tiere (6/36) waren normochlorämisch und 3% (1/36) zeigten eine Hyperchloridämie.

4.3 Ergebnisse der Kontrollmessungen in Zeitraum A

Relative Verteilung der Cl^- -Werte im Zeitraum A

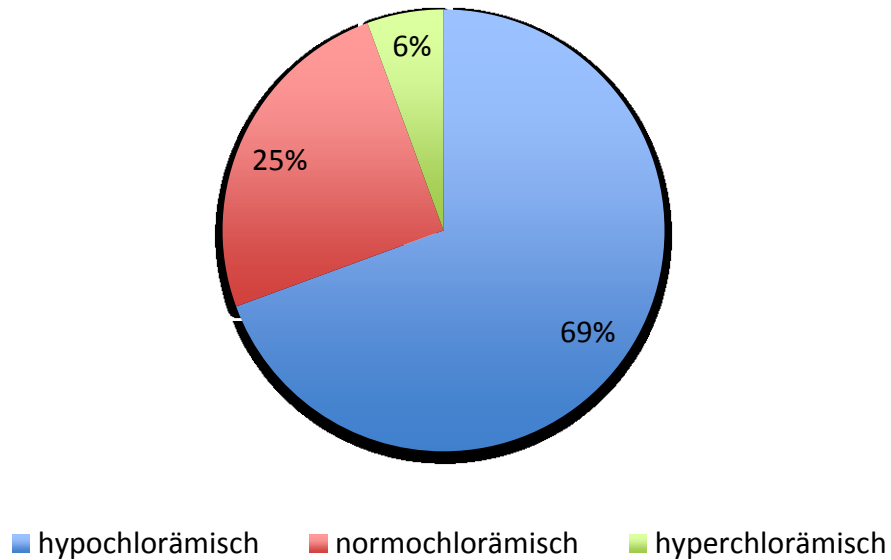


Abb. 2: Relative Verteilung der Cl^- -Werte von 36 Katzen bei der ersten Kontrollmessung innerhalb von 0-24h (Zeitraum A). Bei der ersten Kontrollmessung in Zeitraum A zeigten 69% der Katzen (25/36) eine Hypochloridämie (25/36), 25% der Tiere (9/36) waren normochloridämisch und 6% (2/36) zeigten eine Hyperchloridämie.

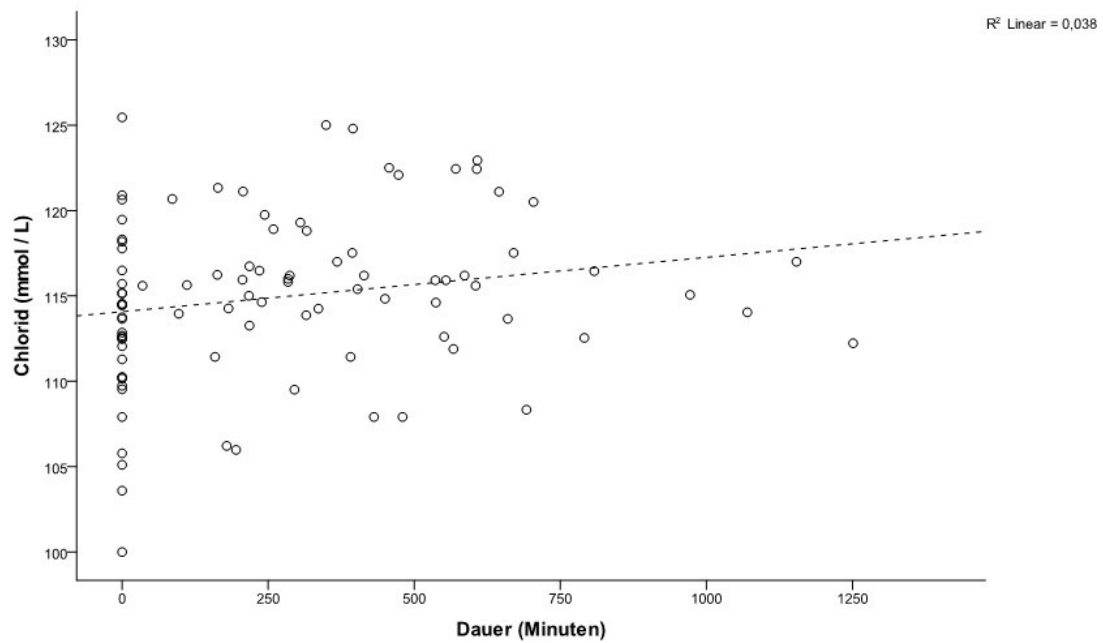


Abb. 3: Verlauf der Cl^- -Konzentration von 36 Katzen in den ersten 0-24h (Zeitraum A) der stationären Behandlung. In diesem Zeitraum wurden auch wiederholte Messungen berücksichtigt, weshalb die Anzahl der Messungen die Anzahl der Katzen übersteigt. Für den Zeitraum A konnte mittels linearer Regression ein leichter Anstieg an Cl^- ($R^2 = 0,038$; $p = 0,059$) beobachtet werden, im gemischten linearen Modell war ein signifikanter Anstieg zu beobachten ($F = 7,976$; $p = 0,006$).

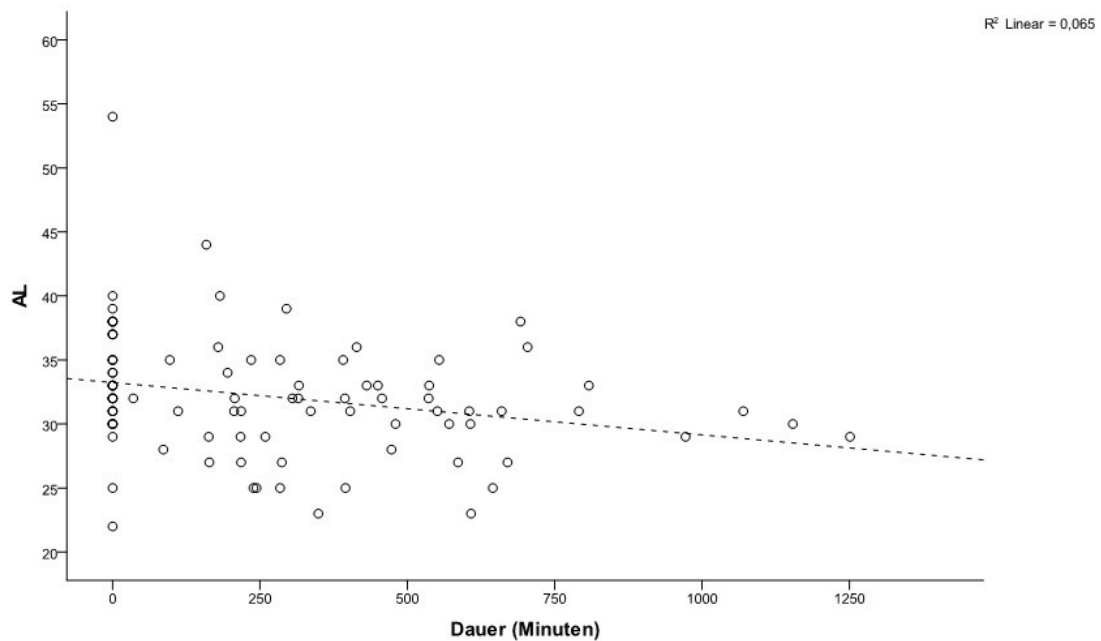


Abb. 4: Verlauf der Anionenlücke mittels linearer Regression von 36 Katzen innerhalb der ersten 0-24h (Zeitraum A). In diesem Zeitraum wurden auch wiederholte Messungen an einzelnen Patienten berücksichtigt, weshalb die Anzahl der Messungen die Anzahl Katzen übersteigt. Sowohl in der Regressionsanalyse ($R^2 = 0,065$; $p = 0,015$) als auch in dem gemischten Modell ($F = 4,684$; $p = 0,021$) war der Abfall der AL in Zeitraum A signifikant.

Tabelle 11: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Range im Zeitraum A.

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median	Range
pH	6,88	7,26	7,11	0,093	7,137	0,38
HCO ₃ ⁻	4,7	13,7	10,4	2,367	10,8	9
AL	23	40	31,0	4,035	31	17
pCO ₂	15,1	48,8	30,67	5,702	30,3	33,7
Na ⁺	131	172	145,0	9,604	145	41
Cl ⁻ (gemessen)	89	135	107,7	10,342	108	46
Cl ⁻ (korr.)	105,98	125,01	116,5	4,388	115,92	19,02

4.4 Ergebnisse der Kontrollmessungen in Zeitraum B

Es handelt sich bei den Daten im Zeitraum B um eine andere Ursprungspopulation mit weniger Datenmaterial im Vergleich zu Zeitraum A. Daher gewinnt jeder einzelne Fall an Gewicht und verursacht verhältnismäßig große Schwankungen im absoluten Prozentwert.

Relative Verteilung der Cl^- -Werte in Zeitraum B

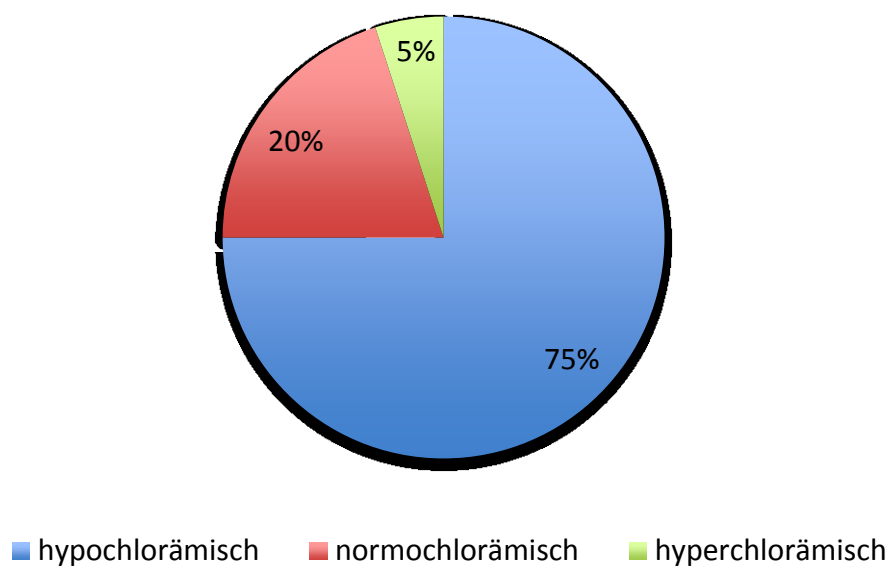


Abb. 5: Relative Verteilung der Cl^- -Werte von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B). In der zweiten Kontrollmessung zeigten 75% der Katzen (15/20) eine Hypochloridämie, 20% der Tiere (4/20) waren normochlorämisch und 5% (1/20) zeigten eine Hyperchloridämie.

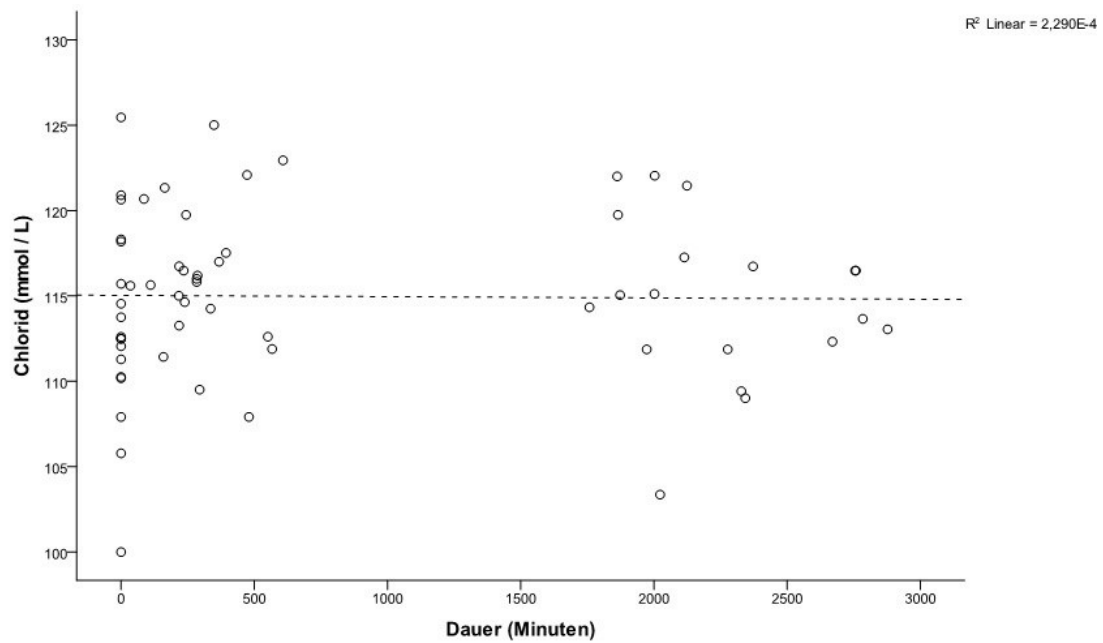


Abb. 6: Verlauf der Cl⁻ Konzentration mittels linearer Regression von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B). In diesem Zeitraum wurden auch wiederholte Messungen an den Patienten berücksichtigt, weshalb die Anzahl der Messungen die Anzahl der Katzen übersteigt. Der Anstieg von Cl⁻ war im Zeitraum B nicht signifikant ($R^2 = 2,290 \cdot 10^{-4}$; $p = 0,908$) bzw. ($F = 7,98$; $p = 0,216$).

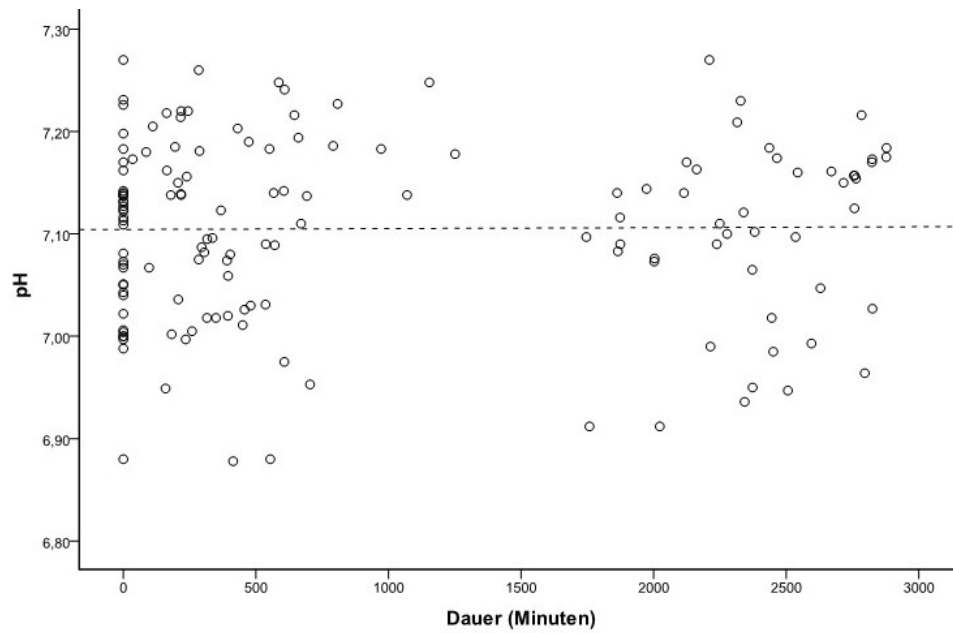


Abb. 7: Verlauf des pH-Wertes mittels linearer Regression von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B). In diesem Zeitraum wurden auch wiederholte Messungen an den Patienten berücksichtigt, weshalb die Anzahl der Messungen die Anzahl der Katzen übersteigt. Der pH-Wert ist in Zeitraum B gestiegen, war jedoch nicht signifikant ($R^2 = 1,139^{-4}$; $p = 0,952$) bzw. ($F = <1$; $p = 1$).

Tabelle 12: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Range im Zeitraum B.

Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median	Range
pH	6,91	7,27	7,10	0,083	7,12	0,36
HCO ₃ ⁻	4,9	13,9	10,3	2,391	10,6	9
AL	21	53	31,8	5,887	31	32
pCO ₂	23,6	39,1	32,13	4,037	32	15,5
Na ⁺	136	170	150,0	9,229	150	34
Cl ⁻ (gemessen)	98	130	111,0	8,712	109	32
Cl ⁻ (korrigiert)	103,36	124,2	115,0	4,417	115,52	20,84

Tabelle 13: Ergebnisse der gemischten linearen Modelle mit den Post-Hoc-Vergleichen.

Parameter	F	p-Wert der Differenz*			MW		
		0 ZR(A)	0 ZR(B)	ZR(A) ZR(B)	0	A	B
pH	< 1	0,696	1	1	7,10	7,12	7,10
HCO ₃ ⁻	<1	1	1	1	10,20	10,40	10,30
AL	5,3**	0,012***	0,257	0,963	33,80	31,00	31,80
Na ⁺	8	1	0,066	0,001***	145,40	145,00	150,00
Cl ⁻ (gemessen)	4,0**	0,648	0,025***	0,114	105,50	107,70	111,00
Cl ⁻ (korrigiert)	9,5**	0,003***	0,213	0,082	113,10	116,50	115,00
Cl-Gap	9,5**	0,003***	0,213	0,082	5,87	3,49	5,01
Na ⁺ /Cl ⁻	9,0**	0,004***	0,162	0,119	0,73	1,34	1,36

* die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Eingangsmessung (0) und den beiden Zeiträumen A (ZR(A)) und Zeitraum B (ZR(B)) sowie den Unterschied zwischen ZR(A) und ZR(B) und sind Bonferroni-korrigiert.

** der F-Wert ist signifikant auf dem 5%-Niveau (p<0,05)

*** der p-Wert ist signifikant auf dem 5%-Niveau(p<0,05)

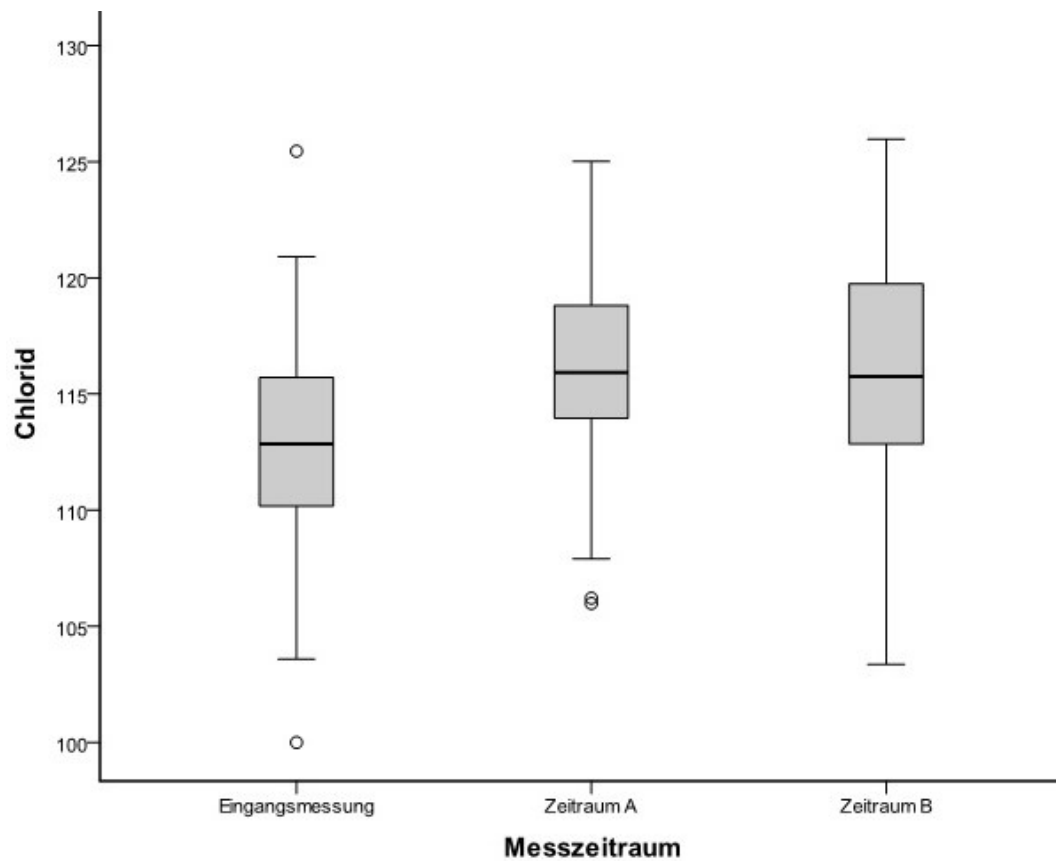


Abb. 8: Grafische Darstellung der Cl^- -Werte mittels Boxplots der Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen). Die Darstellung verdeutlicht, dass die Cl^- -Konzentration der Population relativ konstant bleibt, lediglich die Schwankungsbreite der einzelnen Werte wird größer.

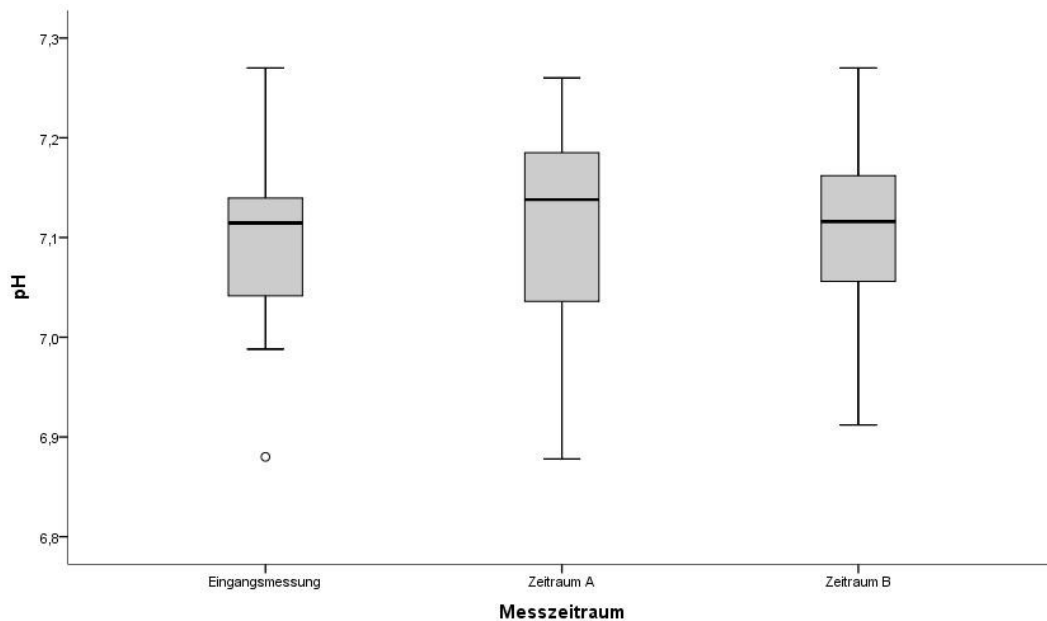


Abb. 9: Grafische Darstellung des pH-Wertes mittels Boxplots für die Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen). Der pH-Wert ist in Zeitraum B gestiegen, war jedoch nicht signifikant ($R^2 = 1,139^{-4}$; $p = 0,952$) bzw. ($F = <1$; $p = 1$).

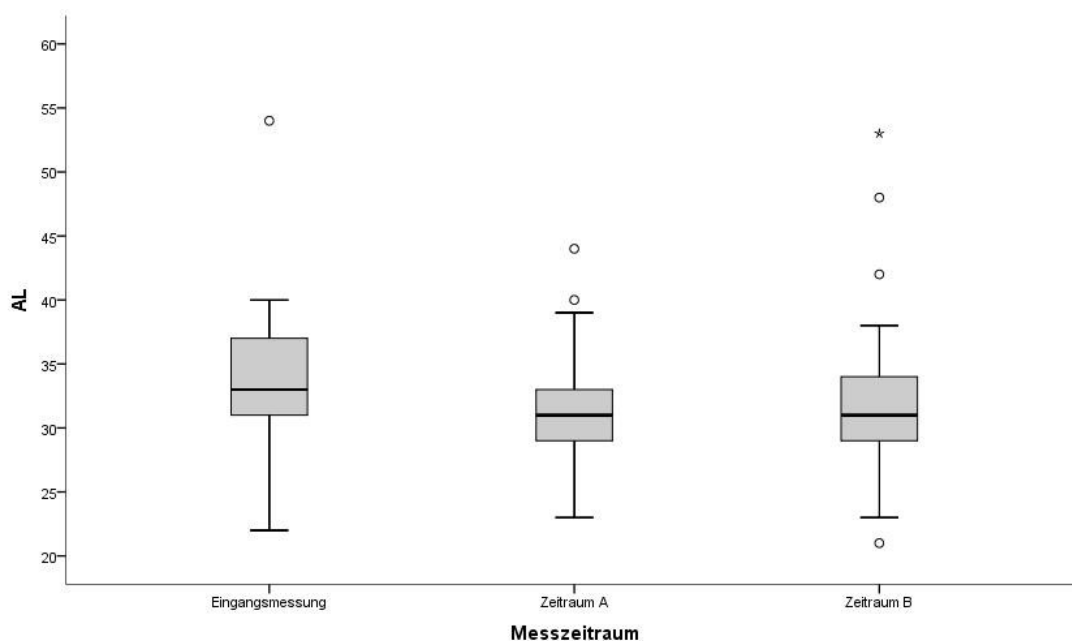


Abb. 10: Grafische Darstellung der Anionenlücke mittels Boxplots für die Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen). Sowohl in der Regressionsanalyse ($R^2 = 0,065$; $p = 0,015$) als auch in dem gemischten Modell ($F = 4,684$; $p = 0,021$) war der Abfall der Anionenlücke in Zeitraum A signifikant.

5 Diskussion

Zahlreiche Tierversuche und humanmedizinische Studien an perioperativen Patienten als auch an gesunden Probanden bestätigen die Gefahr einer infusionsinduzierten hyperchlorämischen metabolischen Azidose durch die Administration von 0,9% NaCl (SCHEINGRABNER et al., 1999; MYTHEN u. HAMILTON, 2001). Ihre klinische Relevanz ist jedoch bis heute umstritten (GUIDET et al., 2010; BEREND et al., 2012). Obwohl auch in der Veterinärmedizin vor metabolischen Entgleisungen durch zu intensive Infundierung gewarnt wird (DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012), gibt es interessanterweise keine einzige Studie, in der die infusionsinduzierte hyperchlorämische metabolische Azidose bei Heimtieren bestätigt wurde. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war, zu analysieren, ob die iatrogene hyperchlorämische metabolische Azidose durch die Infusionstherapie mit chloridreichen Infusionen in den ersten 48h der Therapie ein Problem bei Katzen darstellt. Da in hyperglykämischen Notfällen eine aggressive Flüssigkeitstherapie empfohlen wird (HESS, 2009; BOAG, 2012, RAND, 2013), wurden Katzen mit diabetischer Ketoazidose als repräsentative Gruppe ausgewählt.

Alle Katzen befanden sich in stationärer Behandlung und wurden mit 0,9% NaCl infundiert, wobei in den meisten Fällen die Infusionstherapie mit Ringer-Laktat und Kalium-Chlorid kombiniert wurde. Die erste Gruppe umfasste 36 Katzen, die ab dem Zeitpunkt der Einstellung 24h lang überwacht wurden. Die zweite Gruppe bestand aus 20 Katzen, die ab dem Zeitpunkt der Eingangsmessung 48h lang beobachtet wurden. In der Studie konnte gezeigt

werden, dass chloridreiche Infusionen in keiner Gruppe eine zusätzliche Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes bzw. einen Abfall des pH-Wertes verursacht haben. Eine milde Hyperchloridämie war lediglich bei zwei Katzen zu beobachten, wobei der Referenzwert in beiden Fällen nur knapp überschritten wurde. Die Administration von 0,9% NaCl bzw. Ringer-Laktat verursacht daher entgegen den Behauptungen der Fachliteratur zumindest in den ersten 48h bei Katzen mit DKA keine zusätzlichen metabolischen Entgleisungen und kann bis auf Weiteres ohne Bedenken in der gängigen Praxis verwendet werden.

Bei 80% der Katzen (29/36) lag in der Eingangsmessung eine Hypochloridämie vor, 17% der Tiere (6/36) waren normochlorämisch und 3% (1/36) zeigten eine Hyperchloridämie. Dieses Ergebnis deckt sich mit den bisherigen Publikationen. In der größten Studie über DKA bei Katzen wurde ebenso bei einem Großteil der Katzen (69%) eine initiale Hypochloridämie festgestellt (BRUSKIEWICZ et al., 1997). Ergänzend zu dieser Erkenntnis belegt eine aktuelle Diplomarbeit eine erhöhte Inzidenz beim feline Diabetes mellitus (BERGANT, 2013). Analog dazu wurde auch in der Humanmedizin von der hypochlorämischen Alkalose in Kombination mit einer diabetischen Ketoazidose berichtet (POWERS, 1999; FUNK et al., 2004). In einer Studie von ELISAF et al. (1996) lag der Anteil der DKA-Patienten mit Hypochloridämie jedoch nur bei knapp über 22%. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist daher anzunehmen, dass die Inzidenz einer Hypochloridämie in hyperglykämischen Notfällen bei Katzen weitaus höher ist als bei Menschen.

Grundsätzlich sind in der DKA zwei Szenarien für die verminderte Konzentration an Cl^- denkbar. Einerseits könnte dies ein Resultat der

osmotische Diurese und den daraus folgenden Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten darstellen. In einer Studie von FUNK et al. (2004) wurde jedoch ein deutlich erhöhter Na^+/Cl^- -Quotient (aufgrund des Cl^- -Mangels im Verhältnis zu Na^+) im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe gefunden. Die Diurese alleine reicht somit als Erklärung nicht aus, da bei einer Änderung des Wasseranteils im Plasma alle Elektrolyte zu gleichen Teilen verändert vorliegen sollten. Da es für Katzen noch keine Referenzwerte für den Na^+/Cl^- -Quotienten gibt, haben wir in der vorliegenden Studie zur weiteren Klassifizierung der metabolischen Störung die Cl^- -Lücke (bzw. Cl^- -Gap) herangezogen. Dabei zeigte sich, dass 76,5% der Katzen, die in der Eingangsmessung eine Hypochloridämie gezeigt haben, eine Cl^- -Lücke über 4mEq/L aufwiesen. Nach DE MORAIS u. LEISEWITZ (2012) ist die Überschreitung dieses Wertes als hypochlorämische Alkalose zu interpretieren. Dieses Ergebnis entspricht den Vermutungen von ELLIOTT et al. (2003b) sowie von ZEUGSWETTER u. REBUZZI (2012), dass womöglich auch in der Veterinärmedizin ein solcher Schutzmechanismus bei massiver Übersäuerung aktiviert wird. Ergänzend dazu wurde in der Funk-Studie eine inverse Korrelation zwischen den Ketonkörpern und der Cl^- -Konzentration festgestellt. Diese Erkenntnis unterstreicht maßgeblich die Theorie eines Kompensationsmechanismus (FUNK et al., 2004).

Des Weiteren wäre laut humanmedizinischen Studien ein initiales Absinken des pH-Wertes durch die aggressive Infundierung von 0,9% NaCl zu erwarten gewesen (MYTHEN u. HAMILTON, 2001, GUIDET et al., 2010), dies konnte jedoch in dieser Studie bei Katzen nicht festgestellt werden. Das Ergebnis deckt sich mit der Veröffentlichung von DROBATZ u. COLE (2008) über die

Infusionseffekte von 0,9% NaCl (verglichen mit Normosol-R) bei azidämischen Katzen aufgrund einer Harnwegsobstruktion. Auch dort sank der pH-Wert innerhalb der ersten 12 Stunden durch die Administration von 0,9% NaCl nicht. Obschon es Unterschiede zwischen dieser Studie und der Studie von DROBATZ u. COLE (2008) gibt (z.B. unterschiedliche Grunderkrankung, Administration ausschließlich mit 0.9% NaCl, Studiendauer, etc.), ist ein Abfall des pH-Wertes durch 0,9% NaCl bei Katzen zumindest in der ersten Therapiephase scheinbar nicht zu erwarten. Eine Theorie zur verminderten Inzidenz einer infusionsinduzierten Azidose bei Katzen sind womöglich die unterschiedlichen SIDs (= Strong Ion Difference) der Plasmen im Vergleich zu Menschen. Die SID steht für die numerische Differenz zwischen den starken Kationen (= in Lösung vollständig dissoziiert, z.B. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) und den starken Anionen (Cl^- , Laktat) (FUNK, 2007; DE MORAIS et al., 2008; DE MORAIS u. LEISEWITZ, 2012). Den größten Einfluss auf die SID haben laut DE MORAIS u. BIONDO (2012) Veränderungen der Na^+ und Cl^- -Konzentration. Nach DE MORAIS u. CONSTABLE (2012) hat die SID den größten Einfluss auf den pH-Wert und ist in erster Linie für Änderungen verantwortlich. CONSTABLE (2003) schreibt, dass Infusionslösungen mit einer SID von 0, wie es bei 0,9% NaCl der Fall ist, einen ansäuernden Effekt haben. Menschen haben laut CONSTABLE (2001) eine Plasma-SID von 41,7. Katzen hingegen haben eine weitaus geringere Plasma-SID von 30 (MC CULLOUGH et al., 2003). Diese Differenz reicht womöglich, um den Effekt einer Starken-Ionen-Azidose bei Katzen auch bei intensiver Infundierung abzuschwächen.

In der Studie von DROBATZ u. COLE (2008) wurde außerdem ein stark verzögerter Anstieg des pH-Wertes im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, die mit Normosol-R infundiert wurde, festgestellt. Auch in unserer Studie konnte die Verbesserung des pH-Wertes nur als Trend gewertet werden und war zu keinem Zeitpunkt signifikant. Dies ist in unserem Fall insofern ein unerwartetes Ergebnis, da die Anionenlücke innerhalb der ersten 24h signifikant sank. Das bedeutet, Ketonkörper und Laktat als starke bzw. saure Anionen konnten wahrscheinlich erfolgreich reduziert werden, was sich in einem pH-Wert Anstieg widerspiegeln sollte. Da sowohl Ketosäuren als auch Laktat in der untersuchten Population zu unregelmäßig bzw. zu selten gemessen wurde und nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen werden konnte, bleibt der mögliche Einfluss des „Albumineffektes“ nach Story (FUNK, 2007) zur Absenkung der Anionenlücke als Theorie offen. Nach DE MORAIS u. LEISEWITZ (2012) hat die Konzentration von Albumin einen wesentlichen Einfluss auf die Anionenlücke, eine Absenkung des Proteins bewirkt einen Abfall der Anionenlücke. Es ist daher denkbar, dass durch die aggressive Infusionstherapie die Albuminkonzentration verdünnt wurde und so gemeinsam mit dem Absinken der starken Anionen (Ketonkörper und Laktat) zu einer Erniedrigung der Anionenlücke beigetragen haben könnte. Eine weitere mögliche Erklärung für die schwache Verbesserung des Blut-pH-Wertes ist möglicherweise der pH-Wert der Infusionslösung selbst. Laut DIBARTOLA und BATEMAN (1012) liegt der pH-Wert von 0,9% NaCl bei 5,0 bzw. der pH-Wert von Ringer Laktat bei 6,5. Beide Lösungen sind daher im Vergleich zu Plasma sauer bzw. haben eine ansäuernde Wirkung (GUIDET et al., 2010). Nach DE MORAIS u. BIONDO (2012) sowie nach DE MORAIS u.

CONSTABLE (2012) hat generell jede Infusionslösung ohne HCO_3^- eine azidivierende Wirkung auf Plasma und verursacht durch „freies Wasser“ eine sogenannte Dilutions- bzw. Verdünnungs-Azidose. Sowohl 0,9% NaCl, als auch Ringer-Laktat enthalten kein HCO_3^- und verdünnen bei Administration die Anionen bzw. Kationen entsprechend zusätzlich. Folglich wird dadurch die SID des Plasmas gesenkt, die wie schon beschrieben laut DE MORAIS u. CONSTABLE (2012) maßgeblich für den pH-Wert ist. Eine weitere Möglichkeit für die verzögerte Reaktion des pH-Wertes ist die SID der Infusionslösung selbst. Die SID von 0,9% NaCl liegt bei 0 und senkt demnach die SID des Plasmas (FUNK et al., 2003). Ringer-Laktat hat durch die Umsetzung von Laktat zu HCO_3^- eine SID von 14 (CONSTABLE, 2003), die Metabolisierung erfolgt bei gesunden Tieren sehr zügig. Doch gerade in der diabetischen Stoffwechsellage ist diese Umwandlung stark eingeschränkt (CHRISTOPHER et al., 1995). Die Wirkung des Puffers in Ringer-Laktat kann daher nicht voll entfalten und hat in der DKA demnach eine ähnliche Wirkung wie 0,9% NaCl. Berücksichtigt man zusätzlich die schwachen negativen Ladungen entsprechend des Stewart Konzeptes (MYTHEN u. HAMILTON, 2001), könnte der Mangel an Phosphat als klinisches Charakteristikum in der DKA (Kompartementverschiebung durch die Insulintherapie) zusätzlich den Anstieg des pH-Wertes hemmen (BRUSKIEWICZ et al., 1997; BOAG, 2013).

Bezüglich der respiratorischen Komponente des Kompensationsmechanismus konnten in den Eingangsmessungen keine markanten Verschiebungen der pCO_2 – Werte festgestellt werden. Dieses Ergebnis stützt die Aussagen von DE MORAIS u. LEISEWITZ (2012) sowie von HOPPER u. EPSTEIN (2012) insofern, dass eine respiratorische

Kompensation der Säure-Basen-Störung bei Katzen kaum ausgeprägt bzw. nicht vorhanden ist.

Das Risiko einer infusionsinduzierten hyperchlorämischen metabolischen Azidose durch chloridreiche Lösungen ist dieser Studie zu Folge in der Humanmedizin größer als bei Katzen. Dennoch ist aufgrund der Datenlage darauf hinzuweisen, dass durch eine relativ hohe Substitution von Cl^- (im Vergleich zu Plasma) womöglich ein überlebenswichtiger Schutzmechanismus bekämpft wird und daher kontraindiziert ist (FUNK et al., 2003). Wir konnten zwar innerhalb der ersten 48h keine zusätzlichen Elektrolytverschiebungen beobachten, aber aufgrund des retrospektiven Studiencharakters kann nicht ausgeschlossen werden, dass eventuell einzelne Tiere durch die aktuelle Therapieempfehlung Schaden nehmen könnten. Der Theorie eines Kompensationsmechanismus Rechnung tragend, wäre daher bei Katzen ein schnellerer Anstieg des pH-Wertes durch die Administration von balancierten, chloridarmen Lösungen zu erwarten.

Die Hypochloridämie im Pathomechanismus der DKA ist bis heute nicht vollständig geklärt (BEREND et al., 2012) und spielt womöglich gerade bei Katzen eine bislang vernachlässigte, jedoch zentrale Rolle als Kompensationsmechanismus. In der Fachliteratur wird diese Theorie bereits vermutet (ELLIOTT et al., 2003b; ZEUGSWETTER u. REBUZZI 2012). Diese Studie bildet den Grundstein für weitere prospektive Studien mit verschiedenen Infusionslösungen im direkten Vergleich (z.B. 0,45% NaCl, Ringer-Laktat, Normosol-R) und unter Verwendung des Stewart Modells, um die Entwicklung des pH-Wertes mit der Auflösung der Ketonämie in einer engmaschigen Überwachung zu beobachten.

5.1 Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie konnten die Kontrollmessungen nicht an standardisierten Zeitpunkten durchgeführt werden. Es ist zudem durchaus wahrscheinlich, dass die Werte der Eingangsmessungen nicht unmittelbar nach der Messung in das Stationsblatt eingetragen wurden und die Zeiträume zwischen den Kontrollmessungen durch mögliche Verzögerungen der Einträge effektiv länger sind als angegeben. Außerdem konnte die effektive Menge der Infundierten Flüssigkeit nicht exakt festgestellt werden, da nur die Anzahl der verrechneten Flaschen dokumentiert ist. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor stellt die Dokumentation durch das wechselnde Personal dar (Ärzte, Tierpfleger, Studenten).

Da es kaum signifikante Veränderungen zu den beobachteten Parametern gab, ist davon auszugehen, dass dieser Zeitraum für eine Beobachtung, vor allem bezüglich des pH-Wertes, zu kurz war

6 Zusammenfassung

Zahlreiche Tierversuche und humanmedizinische Studien bestätigen die Gefahr einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose durch die Administration von 0,9% NaCl (SCHEINGRABNER et al., 1999; MYTHEN u. HAMILTON, 2001; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012). Das Ziel dieser retrospektiven Studie war, zu analysieren, ob die infusionsinduzierte Hyperchloridämie ein praxisrelevantes Problem bei Katzen mit diabetischer Ketoazidose darstellt.

An einem Patientengut von 36 bzw. 20 Katzen wurde die Häufigkeit der hyperchlorämischen metabolischen Azidose in der initialen Therapiephase der DKA festgestellt. Die für diese Studie ausgewählten Tiere wurden auf der Vetmeduni Vienna stationär aufgrund einer DKA mit 0,9% NaCl und Ringer-Laktat infundiert. Zeitraum „A“ beschreibt die Periode „Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) bis zur ersten Kontrollmessung innerhalb von 24h. Die Parameter von 36 Tieren wurden für diese Zeitspanne berücksichtigt. Die erste Kontrollmessung wurde im Schnitt ca. 7h nach der Eingangsmessung durchgeführt (MW: 429 min. nach der Eingangsmessung, Median: 349 min.) Zeitraum „B“ beschreibt die Periode „Eingangsmessung (Zeitpunkt 0) bis zur zweiten Kontrollmessung innerhalb von 48h, für diese Zeitspanne wurden die Parameter von 20 Katzen herangezogen. Die zweite Kontrollmessung wurde im Schnitt ca. 40h nach der Eingangsmessung durchgeführt (MW: 2379 min., Median: 2373 min.).

Die Werte der Eingangsmessungen wurden den Kontrollmessungen mittels linearer Regressionsanalyse gegenübergestellt, um die Entwicklung mit

besonderer Berücksichtigung der Cl^- -Konzentration und des pH-Wertes darzustellen. Des Weiteren wurden die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten mittels gemischter linearer Modelle dargestellt. Da es sich um zwei verschiedene statistische Modelle handelt, können sich die Ergebnisse für einzelne Parameter unterscheiden. In diesen Fällen wurden die Regressionen den gemischten Modellen untergeordnet.

Die Studie zeigt, dass 80% der Katzen (29/36) bei der Eingangsmessung eine korrigierte Hypochloridämie aufwiesen. In den ersten 0-24h zeigte sich ein signifikanter Abfall der AL, was für eine Auflösung der Ketonämie und der Hyperlaktatämie spricht. Interessanterweise blieb innerhalb der ersten 0-24h bzw. 0-48h eine signifikante Korrelation des pH-Wertes aus, der Anstieg war in beiden Zeiträumen nur als Trend zu werten. Ein Anstieg von Cl^- konnte in den ersten 0-24h beobachtet werden, eine milde Hyperchloridämie wurde nur bei zwei Katzen festgestellt. In beiden Fällen überstieg in die Konzentration den Referenzwert nur minimal.

In dieser Studie konnten keine zusätzlich klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen durch die Infusionstherapie eruiert werden. Das Risiko einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose durch die Administration von chloridreichen Infusionslösungen ist dieser Studie nach in der Humanmedizin größer als bei Katzen, zumindest in den ersten 48h der Therapie.

Die hypochlorämische metabolische Alkalose wurde bereits von POWERS (1999), DURWARD et al. (2001); FUNK et al. (2003) sowie von ZEUGSWETTER u. REBUZZI (2012) als Kompensationsmechanismus bei

der DKA vermutet und ist eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse der Eingangsmessungen. Die Hypochloridämie spielt bei Katzen eine bislang vernachlässigte, jedoch womöglich zentrale Rolle als Kompensationsmechanismus (ELLIOTT et al., 2003b). Dieser Theorie nach könnte ein schnellerer Anstieg des pH-Wertes durch balancierte, chloridarme Infusionslösungen erzielt werden.

Diese Studie bildet den Grundstein für weitere prospektive Studien über Effekte verschiedener Infusionslösungen auf den Säure-Basen-Haushalt bei Katzen.

7 Extended summary

Elisabeth Baszler: „Feline Diabetic Ketoacidosis – a retrospective study with special consideration of induced hyperchloremic metabolic acidosis by fluid therapy“

7.1 Introduction

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a common endocrine disease and a severe form of complicated diabetes mellitus (BOJUNGA et al., 2003; FELDMAN u. NELSON, 2003; HESS, 2009; CLAUS et al., 2010; NYENWE u. KITABCHI, 2011, BOAG, 2013; RAND, 2013). The correction of electrolyte disturbances by fluid therapy and insulin treatment is the core of a successful outcome (BOJUNGA et al., 2003, HESS, 2009; O'BRIEN, 2010; BOAG, 2013; RAND, 2013). Isotonic, normal saline is advocated by the „American Diabetes Association“ (RAND, 2013) and is the ongoing recommended gold standard in veterinary medicine (BOJUNGA et al., 2003; NELSON, 2010, KITABCHI et al., 2011; BOAG, 2013). Anyway, numerous authors give warnings of a iatrogenic hyperchloremic metabolic acidosis by aggressive infusion with normal saline (BRUSKIEWICZ, 1997; POWERS, 1999; FELDMAN u. NELSON, 2004; FUNK, 2007; HESS, 2009; GUIDET et al., 2010; MAHLER et al., 2010; O'BRIEN, 2010; VAN ZYL et al., 2012; NYENWE u. KITABCHI, 2011, BEREND et al., 2012; DE MORAIS u. CONSTABLE, 2012, MAZZAFERRO u. POWELL, 2013). However, there is no single study about fluid therapy and it's effects on the acid-base-balance in companion animals.

Objectives

The aim of this study was to analyse the frequency of hyperchloremic metabolic acidosis in cats with diabetic ketoacidosis and were treated with normal saline.

Hypothesis

The purpose of the study is to determine the effects of diabetic ketoacidosis with special consideration of chloride-concentration and the impact of fluid therapy (normal saline and lactated ringer's solution) on the acid-base balance during initial therapy. There are several authors who described a hypochloremic metabolic alkalosis as a compensatory mechanism in severe diabetic ketoacidosis (POWERS, 1999; FUNK et al., 2003; ZEUGSWETTER u. REBUZZI, 2012). We hypothesize, related to practice, that corrected hypochloremia is the prevalent acid-base disorder in the first 48 hours in severe forms of DKA and that as a consequence hyperchloremic metabolic acidosis rarely develops.

7.2 Material and methods

This retrospective study originates from data of the Departement for Internal Medicine at the Clinic for Small Animals of the University of Veterinary Medicine Vienna. The study focused on diabetic cats, that were diagnosed with DKA among January 1996 and December 2010. The inclusion criteria for DKA were as follows: pH value ≤ 7.28 , anion gap ≥ 19 and serum-bicarbonate ≤ 15 . Further requirements were administration with isotonic, normal saline, basic measurements at hospitalisation and a data check up within 24 and 48 hours later. The normal curve of distribution was determined with the Shapiro

Wilk-Test. The temporary distribution of the baseline-measurements was illustrated with the linear regression model for periode „A“ (36 cats, data check up between 0 and 24 hours) and periode „B“ (20 cats, data check up between 0 and 48 hours), the differences between baseline-measurements and periode „A“ respectively periode „B“ were constituted with the mixed model. The first and second data check up was taken on average 7 and 40 hours after hospitalization, respectively.

7.3 Results

Baseline-measurements offered that 80% (29/36) of cats suffered from hypochloremia. There was neither an initial decrease nor a significant increase of pH ($R^2 = 1,139^{-4}$; $p = 0,952$ and $F = <1$; $p = 1$) in the first 48 hours after hospitalisation, although the anion-gap increased significantly ($R^2 = 0,065$; $p = 0,015$ and $F = 4,684$; $p = 0,021$) within the first 24 hours. Further, the concentration of corrected chloride increased ($R^2 = 2,290^{-4}$; $p = 0,908$ and $F = 7,98$; $p = 0,216$), but not significantly. There were two cats with mild hyperchloremia, but both fixed point measurements only passed marginally the reference value.

7.4 Conclusions

Initial metabolic hypochloremia was a common finding in cats with DKA and supports the theory as a compensation-mechanism. We conclude, that this is the reason why despite the administration of large amounts of chloride hyperchloremic metabolic acidosis rarely developed.

The results of this study suggest, that it is not necessary to replace normal saline by balanced solutions in diabetic cats.

Further prospective clinical trials on administration of balanced and unbalanced solutions and their effects on acid-base-balance are necessary. We hypothesize, that administration with balanced solutions probably result in faster resolution of acidosis and reduces the time of hospitalisation.

8 Literaturverzeichnis

ANDROGUÉ, H.J., EKNOYAN, G., SUKI, W.K. (1984): Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney International* 25, 591-598.

AROCH, I., SHECHTER-POLAK, M., SEGEV, G. (2012): A retrospective study of serum β -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: Clinical signs, laboratory findings and diagnoses. *The Veterinary Journal* 191, 240-245.

BASNET, S., VENEPALLI, P.K., ANDOH, J., VERHULST, S., KOIRALA, J. (2014): Effect of Normal Saline and Half Normal Saline on Serum Electrolytes During Recovery Phase of Diabetic Ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 29, 38-42.

BEREND, K., VAN HULSTEIJN, L.H., GANS, R.O.B. (2012): Chloride: the queen of electrolytes? *European Journal of Internal Medicine* 23, 203-11.

BERGANT, M. (2013): Hypochlorämie bei Katzen – ein häufiger Befund? Diplomarbeit, Veterinärmedizinische Universität Wien.

BIONDO, A.W., DE MORAIS, H.A. (2008): Chloride: a quick reference. *Vet Clin Small Anim* 38, 459-65.

BOAG, A.K. (2012): Ketoacidosis. In: MOONEY, C.T., PETERSON, M.E. (Hrsg.): *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. 4.Aufl., British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 251-258.

BOJUNGA, J., BADENHOOP, K., ALTHOFF, P.H., USADEL, K.H. (2003): Diabetische Ketoazidose und hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom. In: MEHNERT, H., STANDLE, E., USADEL, K.H., HÄRING, H. (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5.Aufl., Thieme, Stuttgart, 376-387.

BOYSEN, S.R. (2008): Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Vet Clin Small Anim* 38, 699-717.

BRUSKIEWICZ, K.A., NELSON, R.W., FELDMAN, E.C., GRIFFEY, S.M. (1997): Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *J Am Vet Med Ass* 211, 188-192.

CARLESSO, E., MAIOCCHI, G., TALLARINI, F., POLLI, F., VALENZA, F., CADRINGHER, P., GATTINONI, L. (2011): The rule regulating pH changes during crystalloid infusion. *Intensive Care Med* 37, 461-468.

CHRISTOPHER, A.M., BROUSSARD, J.D., FALLIN, C.W., DROST, N.J., PETERSON, M.E. (1995): Increased Serum D-Lactate Associated With Diabetic Ketoacidosis. *Metabolism*, 44, 287-290.

CHRISTOPHER, M.M., WHITE, J.G., EATON, J.W. (1990): Erythrocyte Pathology and Mechanisms of Heinz Body-mediated Hemolysis in Cats. *Vet Pathol* 27, 299-310.

CHOWDHURY, A.H., COX, E.F., FRANCIS, S.T., LOBO, D.N. (2012): A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte 148® on Renal Blood Flow and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Ann Surg* 256, 18-24.

CHUA H., VENKATESH, B., STACHOWSKI, E., SCHNEIDER, A.G., PERKINS, K., LADANYI, S., KRUGER, P., BELLOMO, R. (2012): Plasma-Lyte 148 vs. 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care* 27, 138-145.

CLAUS, M.A., SILVERSTEIN, D.C., SHOFER, F.S., MELLEMA, M.S. (2010): Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20(5), 509-517.

CONSTABLE, P.D. (2001): Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol* 91, 1364-1371.

CONSTABLE, P.D. (2003): Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Vet Clin Food Anim* 19, 557-597.

DE MORAIS, H.A., BACH, J.F., DIBARTOLA, S.P. (2008): Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. *Vet Clin Small Anim* 38, 559-574.

DE MORAIS, H.A., CONSTABLE, P.D. (2012): Strong Ion Approach to Acid-Base Disorders. In: DIBARTOLA, S.P. (Hrsg): Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4.Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, 316-329.

DE MORAIS, H.A., BIONDO, A.W. (2012): Disorders of Chloride: Hyperchloremia and Hypochloremia. In: DIBARTOLA, S.P. (Hrsg): Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4.Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, 80-91.

DE MORAIS, H.A., LEISEWITZ, A.L. (2012): Mixed Acid-Base Disorders. In: DIBARTOLA, S.P. (Hrsg.): Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4.Aufl., Elsevier Saunders, St.Louis, 302-315.

DIBARTOLA, S.P. (2012): Introduction to Acid-Base-Disorders. In: DIBARTOLA, S. P. (Hrsg.): Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4.Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, S.231-252.

DIBARTOLA, S.P., BATEMAN, S. (2012): Introduction to Fluid Therapy. In: DIBARTOLA, S.P. (Hrsg.): Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4.Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, 331-350.

DROBATZ, K.J., COLE, S.G. (2008): The influence of crystalloid type on acid-base and electrolyte status of cats with urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 18(4), 355-361.

DURWARD, A., SKELLETT, S., MAYER, A., TAYLOR, D., TIBBY, S.M., MURDOCH, I.A. (2001): The value of the chloride:sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 27, 828-835.

EDHOLM, T., CEJVAN, K., ABDEL-HALIM, S.M., EFENDIC, S., SCHMIDT, P.T., HELLSTRÖM, P.M. (2009): The incretin hormones GIP and GLP-1 in diabetic rats: effects on insulin secretion and small bowel motility. *Neurogastroenterol Motil* 21, 313-321.

ELISAF, M.S., TSATSOULIS, A.A., KATOPODIS, K.P., SIAMOPOULOS, K.C. (1996): Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Research and Clinical Practice* **34**, 23-27.

ELLIOTT, J., SYME, H.M., MARKWELL, P.J. (2003b): Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *JSAP* **44**, 261-268.

FELDMAN, E.C., NELSON, R.W. (2004): Diabetic Ketoacidosis. In: FELDMAN, E.C., NELSON, R.W. (Hrsg.): *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3.Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, 580-615.

FUNK, G.C., ZAUNER, C., BAUER, E., OSCHATZ, E., SCHNEEWEISS, B. (2003): Compensatory hypochloraemic alkalosis in diabetic ketoacidosis. *Diabetologica*, **46**, 871-873.

FUNK, G.C., DOBERER, G., HEINZE, G., MADL, C., HOLZINGER, U., SCHNEEWEISS, B. (2004): Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critically ill patients. *Anaesthesia* **59**, 1111-1115.

FUNK, G.C. (2007): Das Säure-Basen-Modell nach Stewart. *Wien Klin Wochenschr* **119/13**, 390-403.

GUIDET, B., SONI, N., DELLA ROCCA, G., KOZEK, S., VALLET, B., ANNANE, D., JAMES, M. (2010): A balanced view of balanced solutions. *Critical Care* **14**, 325-337.

HESS, R.S. (2009): Diabetic Ketoacidosis. In: SILVERSTEIN, D., HOPPER, K. (Hrsg.): *Small Animal Critical Care Medicine*. 2. Aufl., Elsevier Saunders, St. Louis, 288-291.

HOPPER, K., EPSTEIN, S.E. (2012): Incidence, Nature, and Etiology of Metabolic Acidosis in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* **26**, 1007-1114.

KELLUM, J.A. (2002): Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Critical Care Medicine* **30**(1), 259-261.

KOENIG, A. (2013): Endocrine Emergencies in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* **43**, 869-897.

KOENIG, A., DROBATZ, K.J., BEALE, A.B., KING, L.G. (2004): Hyperglycemic, hyperosmolar syndrome in feline diabetics: 17 cases (1995-2001). *J Vet Emerg Crit Care* 14, 30-40.

LU, J., ZELLO, G.A., RANDELL, E., ADELI, K., KRAHN, J., MENG, Q.H. (2011): Closing the anion gap: Contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clinica Chimica Acta*, 412, 286-291.

MAHLER, S.A., CONRAD, S.A., WANG, H., ARNOLD, T.C. (2011): Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *American Journal of Emergency Medicine* 29, 670-674.

MARSHALL, R.D., RAND, J.S., GUNEW, M.N., MENRATH, V.H. (2013): Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23(3), 286-290.

MAZZAFERRO, E., POWELL, L.L. (2013): Fluid Therapy for the Emergent Small Animal Patient. *Vet Clin Small Anim* 43, 721-734.

MC CULLOUGH, S.M., CONSTABLE, P.D. (2003): Calculation of the total plasma concentration of nonvolatile weak acids and the effective dissociation constant of nonvolatile buffers in plasma for use in the strong ion approach to acid-base balance in cats. *Am J Vet Res* 64, 1047-1051.

MORGAN, T.J., VENKATESH, B., HALL, J. (2002): Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 30/1, 157-160.

MYTHEN, M.G., HAMILTON, M.A. (2001): Hyperchloremic Metabolic Acidosis: Is It Clinically Relevant? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 4, 15-19.

NELSON, R.W. (2010): Endokrinopathien. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. (Hrsg.): *Innere Medizin der Kleintiere*. 2.Aufl., Urban & Fischer, München, 2010, 825-831.

NICHOLS, R., CRENSHAW, K. (1995): Complications and current disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. In: Bonagura JD, (Hrsg.). Current veterinary therapy XII. Philadelphia: W.B. Saunders, 617-623.

NYENWE, E.A., KITABCHI, A.E. (2011): Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 94, 340-351.

O'BRIEN, M.A. (2010): Diabetic Emergencies in Small Animals. Vet Clin Small Anim. 40, 317-333.

OSTO, M., ZINI, E., REUSCH, C.E., LUTZ, T.A. (2013): Diabetes from humans to cats. General and Comparative Endocrinology 182, 48-53.

POWERS, F. (1999): The Role of Chloride in Acid-Base Balance. Journal of Intravenous Nursing 22, 286-291.

RAND, J. (2013): Feline Diabetic Ketoacidosis. In: RAND, J., BEHREND, E.N., GUNN-MOORE, D., CAMPBELL-WARD, M. (Hrsg.): Clinical Endocrinology of Companion Animals. 1.Aufl., Wiley-Blackwell, Ames, 2013, 209-216.

SCHEINGRABNER, S., REHM, M., SEHNISCH, C., FINSTERER, U. (1999): Rapid Saline Infusion Produces Hyperchloremic Acidosis in Patients Undergoing Gynecologic Surgery. Anesthesiology, 90, 1265-1270.

TANI, M., MORIMATSU, H., TAKATSU, F., MORITA, K. (2012): The Incidence and Prognostic Value of Hypochloremia in Critically Ill Patients. The Scientific World Journal 2012, 474185, 1-7.

VAN LIMBURG STIRUM, J. (2008): Allgemeine Physiologie des Säure-Basen-Haushalts. In: VAN LIMBURG STIRUM, J. (Hrsg.): Moderne Säure-Basen-Medizin. 1.Aufl., Hippokrates Verlag, Stuttgart, 12-19.

VAN ZYL, D.G., RHEEDER, P., DELPORT, E. (2012): Fluid management in diabetic-acidosis – Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. Q J Med 105, 337-343.

VOLTA, C.A., TRENTINI, A., FARABEGOLI, L., MANFRINATO, M.C., ALVISI, V., DALLOCCHIO, F., MARANGONI, E., ALVISI, R., BELLINI, T. (2013): Effects of two different strategies of fluid administration on inflammatory mediators, plasma electrolytes and acid/base disorders in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized double blind study. *Journal of Inflammation* 10:29, 1-8.

ZEUGSWETTER, F. (2005): Die feline diabetische Ketoazidose: ein komplexer medizinischer Notfall – eine Übersicht. *Tierärztl. Mschr.* 92, 198-206.

ZEUGSWETTER, F., PAGITZ, M. (2009): Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice* 50, 4-8.

ZEUGSWETTER, F., HANDL, S., IBEN, C., SCHWENDENWEIN, I. (2010): Efficacy of plasma β -hydroxybutyrate concentration as a marker for diabetes mellitus in acutely sick cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12(4), 300-305.

ZEUGSWETTER, F. K., REBUZZI, L. (2012): Point-of-care β -hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidemia. *Journal of Small Animal Practice* 53, 328-331.

9 Abkürzungsverzeichnis

0	Eingangsmessung
A	Zeitraum A
B	Zeitraum B
Abb.	Abbildung
AcAc	Acetoacetat
AL	Anionenlücke
ALT	Alanin-Transaminase
AST	Aspartat-Transaminase
BE	Base-Excess
BEb	Base Excess des Blutes
BEecf	Base Excess der Extrazellularflüssigkeit
BUN	blood urea nitrogen
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
Ca ²⁺	Kalzium
CaCl	Kalziumchlorid
Cl ⁻	Chlorid
CO ₂	Kohlendioxid

Crea	Kreatinin
DD	Differentialdiagnose
DKA	Diabetische Ketoazidose
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiographie
EZR	Extrazellularraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose Dependent Insulinotropic Peptide
GLP-1	Glucagon Like Peptide
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoff
HCl	Salzsäure
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HHS	Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom
HMA	hyperchlorämische metabolische Azidose
HNS	Half Normal Saline
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium

KCl	Kaliumchlorid
MA	metabolische Azidose
Mg ²⁺	Magnesium
MW	Mittelwert
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NH ₄ ⁺	Ammonium
NH ₄ Cl	Ammonium-Chlorid
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NR	Normosol-R
NS	Normal Saline
O ₂	Sauerstoff-Partialdruck
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PD	Polydipsie
PL	Plasma Lyte 148
PO ₄	Phosphat XXX
PU	Polyurie
RL	Ringer Laktat
s.c.	subcutan

SAP	Alkaline Phosphatase
SBE	Standard Base Excess
SD	Standardabweichung
SID	Starke Ionendifferenz
β -OHB	3- β -Hydroxybutyrat
TIS	Tierspitals-Informationssystem
TP	Totalprotein
u.a.	unter anderem
USG	Urinspezifisches Gewicht
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Relative Verteilung der Cl^- -Werte von 36 Katzen in der Eingangsmessung (Zeitpunkt 0).....	77
Abb. 2: Relative Verteilung der Cl^- -Werte von 36 Katzen bei der ersten Kontrollmessung innerhalb von 0-24h (Zeitraum A).....	78
Abb. 3: Verlauf der Cl^- -Konzentration von 36 Katzen in den ersten 0-24h (Zeitraum A) der stationären Behandlung.....	79
Abb. 4: Verlauf der Anionenlücke mittels linearer Regression von 36 Katzen innerhalb der ersten 0-24h (Zeitraum A).....	80
Abb. 5: Relative Verteilung der Cl^- -Werte von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B).....	81
Abb. 6: Verlauf der Cl^- -Konzentration mittels linearer Regression von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B).....	82
Abb. 7: Verlauf des pH-Wertes mittels linearer Regression von 20 Katzen innerhalb der ersten 0-48h (Zeitraum B).....	83
Abb. 8: Grafische Darstellung der Cl^- -Werte mittels Boxplots der Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen).	85
Abb. 9: Grafische Darstellung des pH-Wertes mittels Boxplots für die Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen).	86
Abb. 10: Grafische Darstellung der Anionenlücke mittels Boxplots für die Eingangsmessung, Zeitraum A (0-24h, 36 Katzen) und Zeitraum B (0-48h, 20 Katzen).	86

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss diverser metabolischer Störungen auf die berechnete AL21	
Tabelle 2: Empfehlungen für die Bestimmung von Chlorid und der korrelierenden Parameter in der Identifikation von Säure-Basen-Störungen	45
Tabelle 3: Zusammensetzungen von 0,9% NaCl und Plasma	60
Tabelle 4: Zusammensetzungen von 0,45% NaCl und Plasma	63
Tabelle 5: Zusammensetzungen von Ringer Laktat und Plasma	65
Tabelle 6: Zusammensetzungen von Ringer Lösung und Plasma	67
Tabelle 7: Zusammensetzungen von Plasma-Lyte 148 und Plasma	68
Tabelle 8: Zusammensetzungen von Normosol-R und Plasma	70
Tabelle 9: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range der Eingangsmessung.....	76
Tabelle 10: Test der Eingangsmessungen auf Normalverteilung.....	76
Tabelle 11: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Range im Zeitraum A.	80
Tabelle 12: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Range im Zeitraum B.	84
Tabelle 13: Ergebnisse der gemischten linearen Modelle mit den Post-Hoc-Vergleichen.....	84

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Dr. Zeugswetter für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, sein Engagement und die freundliche Hilfsbereitschaft, die er mir entgegenbrachte

Weiterhin danke ich Dr. Tichy, der mich in der Statistik beraten und mit guten Ideen unterstützt hat.