

## 6. STÖRUNGEN DES ELEKTROLYT- UND WASSERHAUSHALTES UND DES SÄURE-BASEN-GLEICHGEWICHTES

Zur normalen Funktion der Zellen, des Gewebes und bestimmter Organsysteme ist nicht nur deren ständige Nährstoff- und Sauerstoffversorgung erforderlich, sondern auch die Konstanz der Größe, des osmotischen Druckes und des pH der Wasserräume. Mit dem Alter vermindert sich die Größe des Gesamtkörperwassers, und auch die Verteilung der Flüssigkeitsräume verschiebt sich einigermaßen. Der osmotische Druck und der pH-Wert bleiben aber physiologisch stabil.

Die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bedeutet teils die Regulation der Volumengrößen (Volumenregulation), teils die des osmotischen Druckes (Osmoregulation). Die beiden Regulationsformen lassen sich in der Theorie (und auch hinsichtlich didaktischer Aspekte) unterscheiden, in der Praxis kommen sie jedoch ausschließlich kombiniert vor.

### 6.1. STÖRUNGEN DES ELEKTROLYT- UND WASSERHAUSHALTES

#### 6.1.1. VERTEILUNG UND EIGENSCHAFTEN DER FLÜSSIGKEITSRÄUME

Bei jungen Erwachsenen macht das Wasser etwa 60 % des Körpergewichtes aus. Ungefähr das Zweidrittel davon befindet sich im Intrazellulärraum (Intrazellulärvolumen = IZV), der Rest im Extrazellulärraum (Extrazellulärvolumen = EZV). Der Extrazellulärraum lässt sich weiter aufteilen: der Intravaskulärraum enthält ca. 3 Liter Plasma, der Rest fällt auf das Interstitium (Abb. 6.1.). Die Verteilung der Flüssigkeitsräume hängt vom Lebensalter ab: bei Neugeborenen ist die Menge der Flüssigkeit im Extrazellulärraum (vor allem im Interstitium) wesentlich größer, im höheren Alter vermindert sich dann der gesamte Flüssigkeitsraum, besonders ausgeprägt im Interstitium.

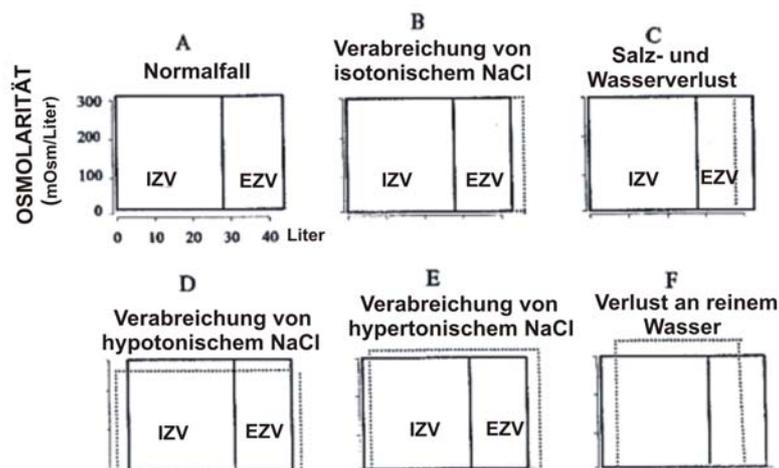


Abb. 6.1. Änderungen des Extra- und Intrazellulärvolumens und des osmotischen Druckes. **A:** Normalfall, **B:** isotones NaCl erhöht in erster Linie das EZV, **C:** nach proportionalem Salz- und Wasserverlust nimmt das EZV ab, **D:** unter Einwirkung von hypotonischem NaCl nehmen das IZV und das EZV gleichermaßen zu (das EZV mehr), und der osmotische Druck beider Flüssigkeitsräume vermindert sich, **E:** nach Verabreichung von hypertonischem NaCl nimmt das EZV zu, und das IZV ab, und der osmotische Druck erhöht sich in beiden Flüssigkeitsräumen, **F:** dem Verlust an reinem Wasser folgt die Verminderung der Größe und des osmotischen Druckes beider Flüssigkeitsräume

Die Zusammensetzung der Flüssigkeitsräume zeigt erhebliche Unterschiede: im Extrazellulärraum ist das dominante Kation das Natrium, das dominante Anion das Chlor, im Gegensatz zum Intrazellulärraum, wo Kalium, viel Phosphat und Eiweiß-Anionen überwiegen. In den Flüssigkeitsräumen ist auch der pH-Wert einigermaßen unterschiedlich: im Intrazellulärraum ist er ein wenig niedriger. Was den osmotischen Druck anbelangt, gibt es zwischen einzelnen Flüssigkeitsräumen keinen Unterschied. Der Organismus bevorzugt die Volumenregulation, selbst wenn die Osmoregulation oder die pH- und Kalium-Bilanzen deswegen beeinträchtigt werden.

Hinsichtlich der Volumenregulation gibt es drei Möglichkeiten: das EZV ist normaler Größe, oder größer/kleiner als normal. Dieselben drei Möglichkeiten treffen auch auf die Osmoregulation zu. Aus den möglichen Veränderungen der beiden Regulationsformen ergeben sich 9 Varianten (Abb. 6.2.), von denen nur eine (die 5. Variante) völlig normal ist. Die Ursachen und Folgen der pathologischen Veränderungen werden zuerst in Bezug auf die Volumenregulation (7.-9. bzw. 1.-3. Varianten), dann nach den osmotischen Verschiebungen (1., 4., 7., bzw. 3., 6., 9. Fälle) ausführlich erörtert.

### EZV

gesteigert	1.	2.	3.
normal	4.	5.	6.
vermindert	7.	8.	9.
	HYP0-	NORMO -	HYPER - <u>tonizität</u>

*Abb. 6.2.: Die Veränderungen des Extrazellulärvolumens (ECV) bzw. des effektiven osmotischen Druckes (Tonizität) ergeben 9 Varianten, von denen nur der mit der Nummer 5. gekennzeichnete Fall normal ist. Sowohl Flüssigkeitsüberschuss (1.-3. Varianten: Hypervolämien und Ödeme) als auch Flüssigkeitsmangel (7.-9. Fälle: Hypovolämien mit Exsikkose) können gleichermaßen mit Hypo-, Normo- oder Hypertonizität einhergehen, je nachdem, ob beim erhöhten EZV Überschuss an Wasser, an isotonischer Flüssigkeit oder an Salz, bzw. beim vermindertem EZV Salz- und Wasserverlust oder Wasserverlust im klinischen Bild vorwiegt. Als Folgen treten die Auswirkungen der Veränderungen des EZV und der Tonizität vermischt auf. Ein hypo- oder hypertonischer Zustand kann auch ohne wesentliche Veränderung des EZV vorkommen (4. und 6. Varianten).*

## 6.1.2. DIE VOLUMENREGULATION UND IHRE STÖRUNGEN

Obwohl man beim Ausdruck "Volumen" in erster Linie an die Flüssigkeitsmenge denkt, liegt das Wesen der Regulation in der Retention oder Ausscheidung von Salz. Die entsprechende Bewegung des Wassers folgt bloß diesem Prozess, so ändert sich schließlich das Volumen des Flüssigkeitsraumes. Die Volumenregulation richtet sich grundsätzlich auf die Größe des Plasmaraumes, und durch das Gleichgewicht mit dem Interstitium auch auf die des gesamten Extrazellulärtraumes. Es gibt zwar eine bestimmte Regelung auch für die Größe des IZV, aber wir verfügen über deren Regulation über wenige Kenntnisse (sie ändert sich den intrazellulären Stoffwechselprozessen, und sekundär, den Veränderungen des osmotischen Druckes zufolge).

Die Pressorezeptoren im Hochdrucksystem (Aortenbogen, Karotissinus) und die Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem (Herzvorhöfe, große Venen, pulmonale Gefäße) des Gefäßsystems rufen die Verminderung oder die Steigerung der renalen Salzausscheidung

und damit im Zusammenhang der Wasserausscheidung hervor. Die Änderung des Salzgehaltes beeinflusst das EZV sehr stark, aber ausschließlich das extrazelluläre, da sich die entscheidende Mehrheit des gesamten Na-Gehaltes im Extrazellulärraum befindet. Die Steigerung der Salzretention erfolgt über die Zunahme der Aldosteronsekretion (RAAS), die Steigerung der Salzausscheidung über die Vermittlung endogener natriuretischer Faktoren (ANP/=atrial natriuretic peptide/ und BNP/=brain natriuretic peptide/, renales PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, Kinine, renomedulläre Lipide und andere natriuretische Faktoren). Diesen Vorgängen folgt in jedem Fall die proportionale Resorption oder Elimination von Wasser, und dadurch auch die Zu- oder Abnahme des Plasmavolumens und des damit gleichgewichtigen Interstitiums. Das Gleichgewicht des Extrazellulärvolumens ist zusammen mit dem Dynamismus zwischen Plasmavolumen und Interstitium zu verstehen, und selbst die Verteilung innerhalb des Extrazellulärtraumes kann sich ändern (infolge des von lokalen Starling-Kräften abhängigen transkapillären Flüssigkeitsaustausches): das Plasmavolumen und das interstitielle Volumen ändern sich nicht notwendigerweise in gleichem Maß oder in die gleiche Richtung.

Im juxtaglomerulären Apparat der Niere wird eine Reninsekretion durch die Verminderung der Nierenperfusion oder des Druckes in der Arteria renalis ausgelöst, welche Faktoren den hydrostatischen Druck der afferenten Arteriole erniedrigen. Die Abnahme des arteriellen Druckes und des Blutvolumens ruft auch indirekt, durch die Erhöhung der sympathischen Aktivität eine Reninsekretion hervor. Ein anderer Faktor der Reninproduktion ist noch innerhalb der Niere die Erniedrigung der NaCl-Konzentration der tubulären Flüssigkeit im Bereich der Macula densa. Renin als Enzym baut das in der Leber produzierte Angiotensinogen ab, und aus dem anfallenden Angiotensin I entsteht unter Einwirkung von ACE Angiotensin II. Dieses wirkt vasokonstriktorisch, und steigert die Flüssigkeitsaufnahme, außerdem verursacht es als wichtigster Auslöser der Aldosteronsekretion über die Regulation tubulärer Transportprozesse eine Salz- und Wasserretention, im Austausch gegen eine K<sup>+</sup> bzw. H<sup>+</sup>-Sekretion. Direkt wird die Aldosteronsekretion durch eine Hyperkaliämie gesteigert. Die natriuretischen Faktoren wirken dem RAAS an mehreren Punkten antagonistisch: z.B. das atriale natriuretische Peptid (ANP) hemmt die Freisetzung von Renin, die Produktion und Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron, die Sympathikusaktivität, bzw. es wirkt vasodilatatorisch und verursacht auch direkt eine Natriuresis. Das ANP steigert die kapilläre Permeabilität, und hemmt die Produktion und Wirkung von ADH.

Bei der Volumenregulation spielt neben Aldosteron und den natriuretischen Faktoren das antidiuretische Hormon (ADH) bloß eine untergeordnete Rolle: eine starke Hypovolämie bedingt eine gemäßigte Steigerung der ADH-Sekretion und eine Wasserretention, aber ohne die gleichzeitige Retention von Salz.

Einer wesentlichen Zunahme der Salzzufuhr folgt unter normalen Umständen eine gleichmäßige Steigerung der Salzausscheidung, in der neuen Bilanz erhöht sich der Salzgehalt des Organismus (und die Größe des EZV) nur gemäßigt. Ähnlicherweise nimmt die Salzelimination unter Einwirkung von Diuretika vorübergehend zu, aber bei einer unveränderten Salzzufuhr normalisiert sich die Bilanz der Salzausscheidung noch in der Anwesenheit des Diuretikums, wobei sich das EZV vermindert.

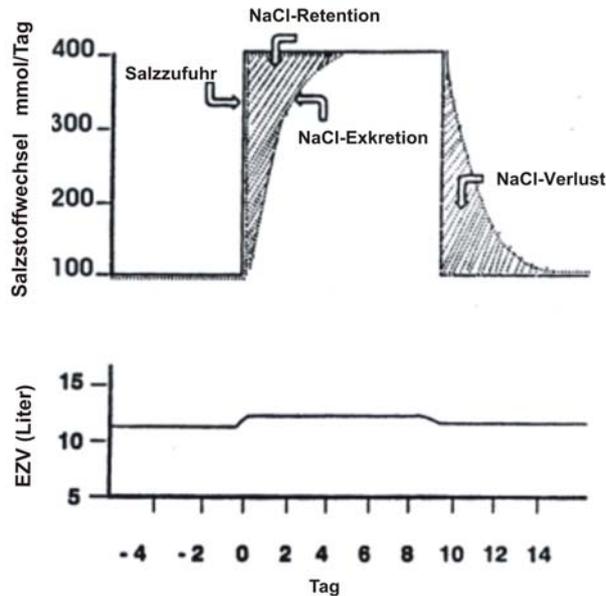


Abb.6.3. Der plötzlichen Zunahme der Salzzufuhr folgt eine rasche Steigerung der Salzexkretion, so kommt es bloß zu einer gemäßigten Salzretention, die die Größe des EZV und des Plasmavolumens gemäßigt erhöht. Bei Normalisierung der Salzzufuhr wird das ursprüngliche Gleichgewicht schnell wiederhergestellt. Zu schnellen adaptiven Änderungen der Salzexkretion sind die normale Funktion von RAAS und von natriuretischen Faktoren sowie gesunde Nieren erforderlich. Sogar eine geringe Zunahme des Plasmavolumens während der Retention kann die Entwicklung von Hypertonie begünstigen.

Obwohl die Änderungen des EZV und des Plasmavolumens nicht so groß sind, können auch diese Änderungen hinsichtlich der Blutdruckregulation eine Bedeutung haben, bzw. bei der Erklärung der Volumenhypertonie nach gesteigerter Salzzufuhr und der antihypertensiven Wirkung der Diuretika eine wichtige Rolle spielen (Abb. 6.3., 6.4.).

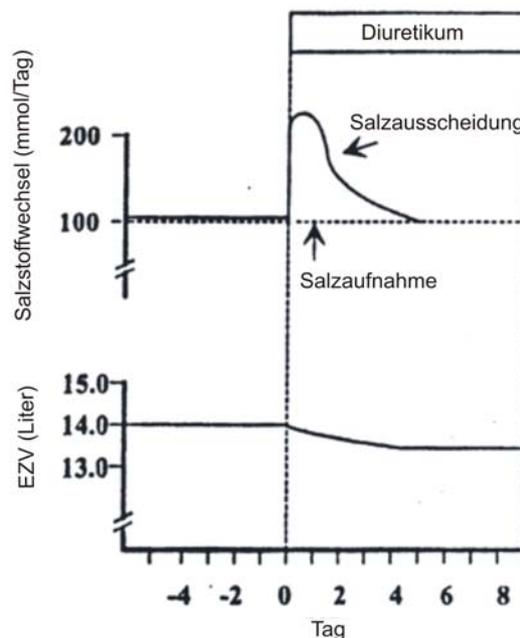


Abb. 6.4. Durch Verabreichung von Diuretika lässt sich die Salzausscheidung deutlich erhöhen. Es ist zwar ein vorübergehender Prozess (das Verhältnis von Aufnahme und Ausscheidung stellt sich schnell wieder her), aber das EZV stellt sich in der Anwesenheit vom Diuretikum auf einen niedrigeren Wert ein, was bei der Mäßigung der Hypertonie bedeutend sein kann.

### 6.1.2.1. ABNAHME DES EXTRAZELLULÄRVOLUMENS

Die Abnahme des EZV infolge von Salz- und Wasserverlust wird im allgemeinen *Exsikkose* genannt, die die gleichzeitige Abnahme des Plasmavolumens (Hypovolämie) und des interstitiellen Volumens bezeichnet.

Der Ausdruck "Exsikkose" wird dem Terminus "*Dehydration*" oft gleichgesetzt, der letztere ist aber eher für den Verlust oder Mangel an reinem Wasser zugebrauchen. Die Dehydration betrifft neben dem EZV notwendigerweise auch das IZV, und sie zieht ebenso zwangsläufig auch die Erhöhung des osmotischen Druckes nach sich. Als ihre Folgen treten die Auswirkungen einer Abnahme des EZV (die geringer ist als bei einem Salz- und Wasserverlust vom gleichen Volumen) und die der Erhöhung des osmotischen Druckes gemischt auf. Eine Exsikkose und eine Dehydration können sich tatsächlich kombinieren, wenn der Salz- und Wasserverlust nicht proportional ist, sondern ein größerer Wasserverlust vorkommt (z.B. Schweiß; ausgeatmeter Wasserdampf).

#### Die wichtigsten Ursachen der Exsikkose

- 1) Gastrointestinaler Salz- und Wasserverlust (z.B. Erbrechen, Durchfall, Gallen- oder Pankreasdrainage)
- 2) Renaler Salz- und Wasserverlust (z.B. Diabetes, renale Polyurien, Diuretika, Addison-Krankheit)
- 3) Wasserverlust durch die Haut (Schweiß, verbrannte Oberflächen) und durch Atmung
- 4) Verlust in Richtung "des dritten Wasserraumes" (Aszites, Flüssigkeitsansammlung in den Darmschleifen bei Ileus, schnell entstehende Ödeme, große Hämatoeme z.B. bei Femurbruch).

Bei der Exsikkose kann der osmotische Druck ganz verschieden sein (7.-9. Varianten):

<i>Hypotonizität</i> (Salzverlust übersteigt den Wasserverlust)	<i>Normotonizität</i> (Salz- und Wasserverlust sind proportional)	<i>Hypertonizität</i> (Wasserverlust dominiert)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Addison-Krankheit (Aldosteron ↓, ADH ↑)</li> <li>- Überdosierung von Diuretika bei geringer Salzzufuhr</li> <li>- Renaler Salzverlust*</li> <li>- RTA Typ IV (Aldosteron-Wirkung ↓)</li> <li>- Ileus</li> <li>- Durchfall im Frühstadium von zystischer Fibrose (dichte Sekrete)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbrennung</li> <li>- Blutung</li> <li>- Erbrechen, Durchfall</li> <li>- Renaler Verlust (z.B. Polyurie mit Asthenurie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Verminderte Wasserzufuhr:</u> z.B. Durst bei alten Menschen und Säuglingen</li> <li><u>Vermehrter Verlust an hypotonischer Lösung oder an Wasser</u></li> <li>- Insensible Perspiration (schwere Muskelarbeit in einer sehr trockenen Umgebung)</li> <li>- Diabetes insipidus (ADH ↓)</li> <li>- Osmotische Diurese bei Diabetes</li> <li>- Schwitzen</li> </ul>

\* Ein renaler Salzverlust kann z.B. bei Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz auftreten, primär bei Tubulusschädigungen (Hypoxie, ATN), aber akut auch bei einer BNP-Überproduktion, die diffuse Hirnverletzungen begleitet (cerebral salt-wasting syndrome).

Eine Hypovolämie kann nicht nur bei Exsikkose, sondern auch bei gleichzeitiger Zunahme des interstitiellen Volumens vorkommen: z.B. bei Ödemen mit Hypoproteinämie, oder in anderen Fällen der Veränderung des kapillären Flüssigkeitsaustausches (z.B. bei schwerer kardialer Stauung). (Kapitel 6.1.2.2.)

## Folgen der Exsikkose

Die Anzeichen der Verminderung der interstitiellen Flüssigkeit manifestieren sich gut wahrnehmbar in der Abnahme des Turgors (die Haut ist runzlig, die Augäpfel sind weicher, bei Säuglingen ist die eingesunkene Fontanelle charakteristisch), aber die Folgen deren Verminderung sind wahrscheinlich weniger wichtig. Wichtig sind jedoch die Kreislaufstörungen mit Hypovolämie, und als deren Folgen die Abnahme des Blutdruckes (besonders posturale Hypotension, Neigung zum Kollaps, Schwäche, Tachykardie), Hämokonzentration, Verminderung der Gewebedurchblutung, Gewebehypoxie bzw. Oligurie (sogar bei primären Polyurien, wenn der Flüssigkeitsersatz fehlt), prärenale Azotämie, und in den schwersten Fällen hypovolämischer Schock. Wenn die Schweißsekretion in warmer Umgebung abnimmt, droht die Gefahr der Hyperthermie.

Besonders schwer sind die Folgen der Exsikkose bei Neugeborenen und Alten. Bei Neugeborenen ist das EZV im Normalfall verhältnismäßig groß, dessen Abnahme bei einer Exsikkose die Wasser- und Na-Gesamtmenge auffällig stark betrifft, wobei es kaum die Möglichkeit gibt, die Verringerung des Plasmavolumens zu kompensieren. Im hohen Alter ermöglicht das ohnehin reduzierte interstitielle Volumen (der stärkeren Verbindung vom Wasser zufolge) den Ersatz des Plasmavolumens aus dem Interstitium nicht. Das Durstgefühl älterer Menschen vermindert sich im allgemeinen, so bewirkt sogar eine gemäßigte Exsikkose eine schwere Hypovolämie. Die Folgen der Veränderungen des osmotischen Druckes, die mit den Abweichungen des EZV gleichzeitig auftreten, werden im Kapitel 6.1.3. abgehandelt.

Die mögliche Kompensation der Hypovolämie äußert sich in der Steigerung der RAAS-Aktivität (ausgenommen bei Addison-Krankheit und RTA Typ IV) oder bei einer schwereren Volumenabnahme dazu in der Steigerung der Aktivität von ADH (ausgenommen bei Diabetes insipidus).

### 6.1.2.2. ZUNAHME DES EXTRAZELLULÄRVOLUMENS

#### Ursachen der Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit

Ein Überschuss an extrazellulären Flüssigkeit kann sowohl beim normalen als auch beim erhöhten oder erniedrigten osmotischen Druck entstehen (1.-3. Varianten).

Die verschiedenen Formen der Zunahme von EZV werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

<i>Hypotonizität</i> (Nettowasserüberschuss)	<i>Normotonizität</i> (Überschuss an isotonischer Flüssigkeit)	<i>Hypertonizität</i> (Nettosalzüberschuss)
<u>Vermehrte Wasseraufnahme:</u> - Übermäßige Flüssigkeitszufuhr von Alten und Neugeborenen - Psychisch Kranke - Hypoosmotischer Einlauf <u>Verminderte Wasser-eliminationsfähigkeit:</u> - Bei der schweren Niereninsuffizienz sogar eine geringe Wasserzufuhr - SIADH (ADH↑↑)* - Schwere Formen von Ödemen** (kardiale, eine portale Hypertension begleitende Ödeme, Ödeme mit Hypoalbuminämie) - Glukose-Infusion vor allem bei operierten Patienten***	- Renale Salz-/Wasserretention - Physiologische NaCl-Infusion - Vermehrte Salzzufuhr bei gesunden Erwachsenen - Frühere, leichtere Phasen von Ödemen	- Conn-Syndrom - Cushing-Syndrom - Extreme Salzzufuhr, vor allem bei Kleinkindern (versehentlich statt Zucker) bzw. bei Patienten mit Oligo- oder Anurie (die extrazelluläre Na-Konzentration ist von der Aufnahme abhängig) - Hypertonische NaHCO <sub>3</sub> -Infusion z.B. bei schwerer Laktatazidose nach Herzstillstand

\*SIADH (=Syndrome of Inappropriate ADH secretion = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion): bedeutet eine pathologisch überschießende ADH-Sekretion, deren Ursachen

- Operation, Stress, Angst, Schmerz
- Hirnschlag, lokale Entzündung, Adenom, Tumoren
- angeboren sein können.

\*\*Bei Ödemen nimmt die effektive zirkulierende Blutmenge ab, was durch einen sekundären Hyperaldosteronismus kompensiert wird. Die renale Salz- und Wasserretention erhöht aber besonders die Menge von Ödemen und Aszites. Für das frühere, leichtere Stadium ist eine Normotonizität charakteristisch, bei schwereren Ödemen in späteren Phasen kann die Abnahme der zirkulierenden Blutmenge die ADH-Sekretion steigern. So kann es zu einer Hypotonizität kommen, obwohl es im ganzen EZV einen Na-Überschuss gibt.

\*\*\*Die 5% -ige Glukose-Infusion ist eine Lösung mit einem physiologischen osmotischen Druck, von der nach dem Abbau der Glukose nur noch Wasser im Extrazellulärraum zurückbleibt. Sie wird in postoperativen Phasen oft verwendet, wenn auch der ADH-Spiegel deutlich ansteigt. Die beiden zusammen können Hypotonizität und Hypervolämie bewirken.

### Folgen der Zunahme des Extrazellulärvolumens

Die Zunahme des EZV kann - je nachdem, wo sich der Flüssigkeitsüberschuss befindet - zu generalisierten *Ödemen* (Überschuss im Interstitium) oder zur *Hypertension* (infolge der Hypervolämie, die durch einen intravaskulären Überschuss bedingt wird, z. B. beim Conn-Syndrom, zum Teil bei chronischer Niereninsuffizienz, beim Cushing-Syndrom, zum Mechanismus s. Kapitel 2.4.2.1.) führen. Es liegt an dem von Starling beschriebenen kapillären Flüssigkeitsaustausch (der Resultante der intrakapillären und perikapillären hydrostatischen und onkotischen Drücke), welche Möglichkeit zustande kommt. Auf dieser Ebene muss das Ausströmen der Flüssigkeit gesteigert werden, damit ein Ödem entsteht. Ohne die Veränderung der von Starling geschilderten Kräfte kann sich kein bedeutendes Ödem entwickeln. Beim Conn-Syndrom bleibt zum Beispiel der Salz- und Wasserüberschuss infolge der prekapillären Vasokonstriktion im Gefäßsystem, und bewirkt eine Hypertension (obgleich die Hypervolämie durch die natriuretischen Faktoren und das Escape-Phänomen gemäßigt wird). Die Hypervolämie kann eine Hämodilution und verminderte Hämatokritwerte verursachen.

Die Größen der Extra- und Intrazellulärräume können sich entgegengesetzt ändern: z.B. bei Hypoproteinämie (z.B. bei Protein-Energie-Malnutrition, bei Nephrose-Syndrom und Leberzirrhose) strömt wegen **Abnahme des onkotischen Drucks** auf der kapillären Ebene Flüssigkeit ins Interstitium, während sich das Plasmavolumen vermindert - zur Kompensation des letzteren Prozesses entsteht der sekundäre Hyperaldosteronismus. Ebenso kann auch das eine portale Hypertension und Herzinsuffizienz begleitende Ödem mit Hypovolämie einhergehen, die durch den (wegen venöser Stauung) **ansteigenden hydrostatischen Druck** hervorgerufen wird.

Die kapilläre Hinein- und Herausströmung der Flüssigkeit ist nicht immer gleich, eine gemäßigt erhöhte Herausströmung verursacht aber nur dann einen interstitiellen Flüssigkeitsüberschuss, wenn die Lymphbahnen verschlossen werden (Lymphödem). Bei anderen Ödemen ist **die Störung der Lymphzirkulation** dynamisch: der aus den Kapillaren hinausströmende Flüssigkeitsüberschuss ist viel größer als normal, die Lymphableitung wird zwar gesteigert, sie kann aber den hinausströmenden Überschuss nicht ableiten.

Zu den Mechanismen der Entstehung von Ödemen gehört auch die **angestiegene kapilläre Permeabilität** (z.B. wegen Entzündung).

In morphologischer Hinsicht können Ödeme in verschiedenen Formen auftreten, je nachdem, wie der interstitielle Salz- und Wasserüberschuss lokalisiert ist. Beim kardialen Ödem kommt es infolge venöser Stauung und der Zunahme des kapillären hydrostatischen Drucks zur Salz- und Wasserausströmung, aber es geht lediglich um Wasser und Salz (ohne Makromoleküle). Dieses Wasser kann sich im Interstitium frei bewegen, und kann durch

Eindrücken des ödematösen Gewebes weggepresst werden — bei diesem Typ von Ödemen hinterlässt der Fingerabdruck eine Delle. Der Verschluss von Lymphgefäßen verursacht im allgemeinen nicht generalisierte, sondern regionale Ödeme. Es entsteht ein elastisches, gummiartiges Ödem, wenn sich im Interstitium Wasser bindende und schwer bewegliche Eiweiße oder andere Makromoleküle anhäufen. Solche sind Ödeme, die wegen Steigerung der kapillären Permeabilität entstehen, und mit Eiweißausstrom einhergehen (z.B. allergische, angioneurotische Ödeme, die besonders im Interstitium von lockerem Bindegewebe /Augenlid, Lippen, Kehle usw./ ausgeprägt sind. Ein ganz steifes (teigiges) Ödem ist das Myxödem, in dem sich Mukopolysaccharide ansammeln, und im Interstitium das Wasser binden.

Bei der Wahrnehmung eines klinisch manifesten Ödems ist mindestens 1,5 l interstitielle Flüssigkeitsansammlung vorhanden (spezifisch an den Unterschenkeln /Anasarka/, bei bettlägerigen Patienten in sakraler Lokalisation). Bei einer dem Körpergewicht des Patienten angepasste Dosierung (z.B. bei der Feststellung der entsprechenden Medikamentendosen) muss der Wasserüberschuss in Betracht gezogen werden. Dadurch, dass das Ödem die Distanz zwischen den Kapillaren und den Zellen ausbreitet, beeinträchtigt es die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Gewebes und die Heilung von Wunden, außerdem fördert es die Entstehung von Entzündungen. In extremen Fällen können z. B. an der Haut nekrotische, ödematische Hautblasen erscheinen.

Ödeme spezieller Lokalisation können besonders wichtig sein. Ein solches ist das Lungenödem, bei dem aus den Kapillaren — wegen ihrer gesteigerten Permeabilität — eiweißreiche Flüssigkeit austritt und sogar in die Alveolen eindringt. Es kommt zu einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz (also es geht nicht bloß um eine interstitielle Salz- und Flüssigkeitsansammlung). Ähnlich speziell ist das Hirnödem, das eine lebensgefährliche Zunahme des intrakraniellen Druckes hervorruft (es ist eigentlich kein echtes Ödem, da sich der Flüssigkeitsüberschuss nicht im Interstitium, sondern innerhalb der Hirnzellen befindet). Als speziell lokalisierte Ödeme können auch der Aszites und alle anderen umschriebenen Flüssigkeitsansammlungen angesehen werden. Aufgrund ihrer Lokalisation können sogar einige lokale Ödeme schwere Folgen haben (z. B. Kehlkopfödem).

Welchen Ursprung auch immer ein generalisiertes Ödem hat, gelangt die Flüssigkeit aus dem Plasma ins Interstitium. Das Plasmavolumen muss demzufolge relativ vermindert werden. Um diese Verminderung zu kompensieren entsteht ein sekundärer Hyperaldosteronismus, mit einem Kalium-Verlust als dessen sekundärer Folge. Eine Ausnahme bildet nur die "Überfüllung" von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, wobei auch das Plasmavolumen zunimmt und kein Hyperaldosteronismus erscheint.

### **6.1.3. DIE OSMOREGULATION UND DEREN STÖRUNGEN**

Der osmotische Druck ist in jedem Flüssigkeitsraum gleich groß: im Normalfall 280-300 mOsm/kg. Obwohl die osmotisch aktiven Substanzen zwischen den Flüssigkeitsräumen nicht unbedingt leicht wandern können, wird durch die freie Wasserströmung gewährleistet, dass es zwischen den osmotischen Drücken der einzelnen Flüssigkeitsräumen keinen Unterschied gibt. Die Osmoregulation richtet sich nicht auf die Regelung der Menge von osmotisch aktiven Substanzen, diese Substanzen sind ja an einzelne Flüssigkeitsräume gebunden (so würde sie nicht die Regulation des osmotischen Druckes, sondern die der Größe des jeweiligen Wasserraumes bedeuten). Die Osmoregulation erfolgt viel leichter über die Änderung der Wassermenge. Es ist ebenso wichtig, dass sie immer auf den osmotischen Druck des gesamten Flüssigkeitsraumes wirkt, da das frei bewegliche Wasser in allen

Flüssigkeitsräumen den gleichen osmotischen Druck erzielt. Bei der Wahrnehmung eines erhöhten osmotischen Druckes schrumpfen die Osmorezeptoren (sind vor allem im Hypothalamus und zum Teil in der Leber befindlich, nehmen ihr IZV, ihre eigene Spannung wahr) infolge von Flüssigkeitsaustritt zusammen und steigern die ADH-Sekretion im hinteren Lappen der Hypophyse. Dadurch nimmt die Wasseraufnahme (Durst) sowie die Wasserretention (Bildung von konzentriertem Harn durch Steigerung der Wasserpermeabilität der Sammelröhren über Aquaporin-Proteine) zu. Der geringe osmotische Druck übt eine entgegengesetzte Wirkung aus: die Wasseraufnahme nimmt ab, und es wird viel und dünner Harn gebildet — diesem Prozess liegt die Verminderung der ADH-Produktion zugrunde. Die bedeutende Zunahme des osmotischen Druckes und der Menge von den in der Niere filtrierte osmotisch aktiven Substanzen bewirkt nicht mehr die Bildung von wenig konzentriertem Harn, sondern (unabhängig vom ADH) eine osmotische Diurese. Folglich kann es zu einem Salz- und Wasserverlust kommen.

Die Produktion von ADH kann sich nicht nur zugunsten der Osmoregulation verändern, sondern auch auf nichtspezifische Art: sie kann in verschiedenen Zuständen mit Hypovolämie, in größeren Stresssituationen (Operation), bei Schmerzen, Brechreiz, bei Nikotin-, Morphin-, und chronischer Alkoholwirkung bzw. bei ADH-produzierenden Tumoren gesteigert werden. Die Freisetzung von ADH nimmt unabhängig von der Osmoregulation z.B. bei akuter Alkoholwirkung, oder auch in Zuständen, die mit dem Anstieg des Reststickstoffspiegels einhergehen.

Hinsichtlich der Osmoregulation ist vor allem der sog. effektive osmotische Druck (*Tonizität*) des Plasmas entscheidend. Substanzen, die in die Zellen frei nicht gelangen (z.B. Na, Glukose), erhöhen den effektiven osmotischen Druck (Tonizität) des Plasmas. Dadurch strömt aus den Zellen bis zum Ausgleich der osmotischen Drücke Wasser heraus, also auch die Volumina der Zellen werden verändert. Substanzen, die frei in die Zellen gelangen (z.B. Harnstoff, Ethanol, Methanol, Ethylen-glykol) verursachen keine Flüssigkeitswanderung und Zellvolumenänderung, und — obwohl sie den absoluten osmotischen Druck erhöhen— keine Veränderung der Tonizität; sie beeinflussen die Freisetzung und Wirkung von ADH kaum.

Der wichtigste Faktor des osmotischen Druckes im Extrazellulärraum ist der Serum-Na-Wert, andere Ionen, Substanzen und die Glukose sind geringerer Bedeutung. Bei der abnormalen Zunahme des osmotischen Druckes können neben der Erhöhung der Na-Konzentration auch andere Substanzen (Glukose, Harnstoff, usw.) eine Rolle spielen, die Abnahme des osmotischen Druckes bedeutet jedoch in jedem Fall eine Hyponatämie.

#### 6.1.3.1. ABNAHME DES OSMOTISCHEN DRUCKES

##### **Ursachen der Hypoosmolarität**

Eine *Hypoosmolarität* kann entstehen, wenn der anhaltende Salzverlust nicht ersetzt wird (z.B. bei renalem Salzverlust; Überdosierung von Diuretika; bei der Addison-Krankheit ist der Salzverlust infolge von Aldosteronmangel anhaltend, das Plasmavolumen nimmt ab, was durch die (wegen der Hypovolämie) gewissermaßen gesteigerte ADH-Sekretion und die Wasserretention teilweise kompensiert wird; 7. Variante). Eine Hypoosmolarität tritt auch bei Salzzug auf, oder wenn der Salz- und Wasserverlust lediglich durch Wasser und zuckerhaltige Erfrischungsgetränke ersetzt wird (z.B. bei Arbeit in der Hitze, bei normovolämischer Hypotonizität, 4. Variante). Dasselbe ist der Fall auch bei der Zunahme des EZV (1. Variante), z. B. anhaltende orale Zufuhr exzessiver Mengen von Wasser oder eine hochdosierte Glukose-Infusion bei hilfsbedürftigen Patienten; bei Polydipsien psychischen Ursprungs oder bei einer die Wasserausscheidungsfähigkeit übersteigenden Wasserzufuhr (solche "Wasservergiftung" kann insbesondere bei einer verminderten

Wasserausscheidungsfähigkeit der Nieren vorkommen). Bei Älteren vermindert sich die Wasserausscheidungsfähigkeit, deshalb ist bei ihnen leichter möglich, dass zu viel zu Trinken gegeben wird. Hierzu gehört noch die übermäßige ADH-Produktion, die die aktuellen Ansprüche nicht berücksichtigt (ADH-produzierender Tumor bzw. Zustände mit hohem Vasopressin/=ADH/-Wert wie Operationen, Überdosierung von Barbiturat usw. Letztere werden bei einer Glukose-Infusion kritisch.)

### **Folgen der Abnahme des osmotischen Druckes**

Die vom Normbereich abweichenden Werte des osmotischen Druckes im Intrazellulärraum, in welcher Richtung auch immer die Abweichung erfolgt, führen zu nichtspezifischen Hemmungen der Enzyme in den Zellen, da der osmotische Druck die räumliche Struktur der Eiweiße und dadurch die optimale Aktivität der Enzyme beeinflusst. Die Veränderung der Aktivität der Enzyme im Intrazellulärraum und die Bilanzstörungen zwischen verschiedenen Enzymaktivitäten bedingen notwendigerweise pathologische Veränderungen des Zellstoffwechsels und der Zellfunktionen.

Die Hyponaträmie ruft Zellanschwellung, bei leichteren Fällen Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrampf, der sich nach Salzersatz lindert), bei schweren Fällen zelluläres Hirnödem, dadurch die Erhöhung des intrakraniellen Druckes und deren Folgen, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Brechreiz, Erbrechen, Störungen der Bewegungskoordination, Seh- und Bewusstseinsstörungen (z.B. mit Halluzination, Desorientierung), epileptiforme Krämpfe und Koma hervor. Zu den objektiven Symptomen gehören Blutdruckerhöhung, Bradykardie, Papillenödem und irreguläre Atmung. Die Einklemmung (=Verlagerung von Hirngewebe in ein Raumkompartiment, in das es normalerweise nicht gehört) führt zum Tod.

Als mögliche Kompensation für die Hypotonizität können die Abnahme von ADH (ausgenommen SIADH), die Zunahme von Aldosteron (ausgenommen Addison-Krankheit) und der auftretende Salzhunger dienen.

## **6.1.3.2. ZUNAHME DES OSMOTISCHEN DRUCKES**

### **Ursachen der Hyperosmolarität**

Die *Hyperosmolarität* kann entstehen

- durch übermäßige Salzzufuhr oder Anhäufung von Salz (diese Ursachen sind schon als 3. Variante abgehandelt worden), Glukose oder anderen osmotisch aktiven Substanzen z. B. Mannitol, Sorbitol, Röntgenkontrastmittel (letztere erhöhen die osmotische Lücke (=osmotic gap)!)
- wenn nur Wasser verloren wird (Diabetes insipidus, Wasserverlust durch Respiration), oder wenn hypoosmolare Lösung verloren wird (durch Schwitzen) ohne Ersatz; anhaltender Wasserentzug bewirkt auch einen erhöhten osmotischen Druck (9. Variante)
- im Falle von vermehrter Salzzufuhr kann sich der osmotische Druck bei Normovolämie im allgemeinen nur vorübergehend erhöhen, weil er durch die Osmoregulation schnell wiederhergestellt wird, es sei denn, die Sensibilität der Osmorezeptoren hat infolge selten auftretender Störungen nachgelassen (6. Variante).

### **Folgen der Zunahme des osmotischen Druckes**

Eine plötzlich entstandene Hypertonizität würde die Schrumpfung der Hirnzellen und des gesamten Gehirns und die Verletzung seiner Gefäße nach sich ziehen, eine auf die Brückenvenen (kortikale Venen) ausgeübte stärkere Zugkraft kann nämlich zu subduralen Blutungen führen. An langsamere Veränderungen der Tonizität können sich die Hirnzellen anpassen, indem sie die Menge ihrer intrazellulären osmotisch aktiven Substanzen ("idiogene Osmole") ändern. Die Kompensation erfolgt um den Preis der nichtspezifischen Hemmung

von Enzymfunktionen. Als klinische Folgen treten Verwirrtheit, Appetitlosigkeit, Lethargie oder Exzitation, Krämpfe und schließlich Koma auf. In pathologischen Fällen darf die Korrektur der Tonizität genau aus diesen Gründen nie schnell durchgeführt werden, denn die Elimination idiogener Osmole braucht auch gewisse Zeit, und die rasche Verminderung der extrazellulären Tonizität würde die Anschwellung der Zellen und Hirnödeme verursachen. Bei der Behandlung soll deshalb eine langsame Infusion nicht von hypotonischer, sondern von isotonischer Salzlösung gebraucht werden. In anderen Geweben ist die Adaptation weniger bedeutend.

Als mögliche adaptive Reaktionen auf Hypertonizität können die ADH-Freisetzung (bei Diabetes insipidus nicht möglich), die Steigerung des Durstgefühls, eventuell die Verminderung der Aldosteron-Freisetzung (Ausnahme: z.B. Conn- und Cushing-Syndrom) vorkommen.

Die Hypertonizität geht mit der relativen Senkung der Na-Konzentration des Plasmas (*Pseudohyponaträmie*, Hyponaträmie mit Hypertonizität) einher, wenn die Zunahme der Tonizität durch den *akuten* Überschuss an Glukose, Mannitol oder an anderen Substanzen hervorgerufen wird. Die Folgen entsprechen denen des Salzüberschusses und des gesteigerten EZV. Eine *chronische* Glukosebelastung (Diabetes mellitus) führt aber zur osmotischen Diurese, die einen größeren Wasserverlust und einen kleineren aber bedeutenden Salzverlust verursacht. Durch diese Faktoren wird die ohnehin entstehende primäre (von Glukose bedingte) Zunahme des EZV überkompensiert, womit eine Exsikkose auftritt und die Na<sup>+</sup>-Konzentration des Plasmas sogar ansteigen kann. Bei der Normalisierung des Blutzuckerwertes würde es ohne Flüssigkeitsersatz zur Pseudohyponaträmie, zu dramatischer Exsikkose und zu Schock kommen.

Eine Pseudohyponaträmie ist auch ohne die Zunahme/Veränderung der Tonizität anzutreffen z.B. bei Hyperlipidämie oder Hyperproteinämie (Hyponaträmie mit Normotonizität), da die sich akkumulierenden Lipid- oder Eiweißkomponenten hinsichtlich der gesamten osmotischen Konzentration keine beachtenswerte Menge vertreten, aber Wasser binden können.

#### **6.1.4. VERÄNDERUNGEN DES NATRIUM-STOFFWECHSELS**

Der Na<sup>+</sup>-Stoffwechsel steht mit der Volumenregulation und mit der Osmoregulation in sehr enger Verbindung. Der normale Na<sup>+</sup>-Spiegel des Plasmas ist 135-145 mM/l, dem die Na<sup>+</sup>-Konzentration des Interstitiums entspricht, die Na<sup>+</sup>-Konzentration im Intrazellulärraum ist hingegen viel weniger. So befindet sich der Na<sup>+</sup>-Gehalt des Organismus vorwiegend im Extrazellulärraum. Damit lässt sich erklären, dass die Steigerung oder Verminderung der Na<sup>+</sup>-Retention zugleich die Zunahme oder Abnahme des EZV nach sich zieht, ohne dass die Na<sup>+</sup>-Konzentration des Plasmas sich bedeutsam verändern würde. Dies wurde im Zusammenhang mit der Volumenregulation bereits erwähnt. Die Na<sup>+</sup>-Konzentration des EZV kann sich jedoch auch verändern: ihre Zunahme bewirkt eine Hypertonizität, ihre Abnahme eine Hypotonizität. Letzteres wurde bei den Störungen der Osmoregulation thematisiert.

#### **6.1.5. VERÄNDERUNGEN DES KALIUM-STOFFWECHSELS**

Der menschliche Körper enthält 2500-4500 mmol K<sup>+</sup>, wovon 98% im Intrazellulärraum befindlich ist. Die K<sup>+</sup>-Konzentration des Intrazellulärraumes liegt bei 140-160 mmol/l, die des Extrazellulärraumes 3,5-5,5 mmol/l. Der K<sup>+</sup>-Bestand des Plasmas ist bloß ein Bruchteil des K<sup>+</sup>-Gesamtgehalt des Organismus. Der K<sup>+</sup>-Plasmaspiegel hängt von der Verteilung des K<sup>+</sup> innerhalb (zwischen Extra- und Intrazellulärraum) des Organismus (*inneres Kalium-Gleichgewicht*), und von *dem äußeren Kalium-Gleichgewicht*, d. h. dem Verhältnis zwischen

Aufnahme und Eliminierung von  $K^+$  ab. Im Allgemeinen sind Veränderungen des  $K^+$ -Stoffwechsels auf die Störung der inneren oder äußeren Bilanz zurückzuführen.

#### 6.1.5.1. REGULATIONSFAKTOREN DES INNEREN KALIUM-GLEICHGEWICHTES

##### 1. pH-Wert

Mit der Erhöhung der extrazellulären  $H^+$ -Konzentration strömen  $H^+$ -Ionen in die Zellen ein. Um das elektronische Gleichgewicht zu erhalten, treten aus den Zellen einwertige Ionen positiver Ladung aus, meistens  $K^+$ . Folglich geht die Azidose mit Hyperkaliämie, die Alkalose mit Hypokaliämie einher. Eine  $K^+$ -Verschiebung wird in erster Linie durch bedeutsame und lange bestehende metabolische Veränderungen ausgelöst. Indem die metabolische Azidose infolge der Anhäufung von organischen Säuren (z.B. Laktat, Ketonkörper) entsteht, kann die extrazelluläre Hyperkaliämie sehr leicht gemäßigt werden, weil die Zellen organische Anionen (z.B. Laktat) leicht aufnehmen, um das Ladungsgleichgewicht gewährleisten zu können. Daher ist ein Kalium-Ausstrom nicht vonnöten.

##### 2. Extrazelluläre Hypertonizität

Wenn sich im Extrazellulärraum Substanzen anhäufen, die die Zellmembran nicht frei passieren können, z.B. Glukose oder  $Na^+$ , kommt es zur Hypertonizität. Die extrazelluläre Hypertonizität setzt einen Wasserausstrom aus den Zellen in Gang, wodurch zusammen mit dem Wasser auch ein wenig  $K^+$  ausströmt (solvent drag), ferner nimmt die intrazelluläre  $K^+$ -Konzentration zu. Die Anzahl der Ionen bleibt unverändert, die Zunahme der Konzentration wird durch die Verminderung der intrazellulären Wassermenge bedingt. Der Anstieg der intrazellulären Konzentration bewirkt dann einen weiteren, bedeutsameren  $K^+$ -Ausstrom aus den Zellen. Die extrazelluläre Hypotonizität verfügt hingegen über keine direkte Wirkung.

##### 3. Insulin

Insulin steigert die Aktivität der  $Na^+/K^+$  ATPase, und fördert den  $K^+$ -Eintritt in die Zellen. Bei Insulinmangel ist eine extrazelluläre Hyperkaliämie zu erwarten (stark gemäßigt durch den  $K^+$ -Verlust infolge der osmotischen Diurese).

##### 4. Katecholamine

Ihre  $\beta_2$ -adrenerge Wirkung steigert die Freisetzung von Insulin und die Aktivität der  $Na^+/K^+$  ATPase an der Zellmembran, so wird  $K^+$  in die Zellen getrieben. Die  $\alpha$ -adrenerge Wirkung setzt im Gegenzug die  $K^+$ -Aufnahme der Zellen herab.

##### 5. Mineralokortikoide

Mineralokortikoide (z.B. Aldosteron) regulieren insbesondere das äußere  $K^+$ -Gleichgewicht, tragen aber vermutlich auch zur Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichtes bei.

##### 6. Körperliche Aktivität

Mittelmäßige oder sehr intensive körperliche Aktivität bewirkt den Ausstrom von  $K^+$  aus den Muskelzellen, wodurch eine vorübergehende Hypokaliämie entsteht. Die praktische Bedeutung des Phänomens besteht darin, dass die wiederholte, starke Ballung der Fäuste die  $K^+$ -Konzentration der Blutprobe erhöhen kann.

## 6.1.5.2. REGULATIONSFAKTOREN DES ÄUßEREN KALIUM-GLEICHGEWICHTES

Man nimmt mit der Nahrung täglich etwa 40-120 mmol (im Durchschnitt 80 mmol)  $K^+$  auf. 90% davon wird im Gastrointestinaltrakt (GI) resorbiert. Das von außen zugeführte  $K^+$  gelangt in den Extrazellulärraum, hieraus findet auch der  $K^+$ -Verlust statt. Wenn es  $K^+$ -Verlust gibt, übersteigt proportional der  $K^+$ -Verlust des Plasmas den des ganzen Körpers, obwohl der Intrazellulärraum mehr  $K^+$  verliert. Die Ausscheidung von  $K^+$  erfolgt vorwiegend über die Nieren (90%), und kleinerenteils über den GI-Trakt (10%). Die Elimination über den Stuhl kann vermehrt werden, sogar 50-60% der  $K^+$ -Zufuhr erreichen, z.B. bei chronischer Niereninsuffizienz.

### 1) $K^+$ -Zufuhr

*Die intravenöse Verabreichung von  $K^+$  kann sogar zur tödlichen Hyperkaliämie führen!* Intravenös soll man  $K^+$  ausschließlich in einer Infusion vermischt, in kleiner Konzentration, langsam einführen, und den Ablauf kontinuierlich monitorisieren!

Eine vermehrte orale  $K^+$ -Zufuhr verursacht beim Gesunden keine Hyperkaliämie, weil die renale und gastrointestinale Ausscheidung im entsprechendem Maße zunimmt. Ein größeres Risiko stellen  $K^+$ -haltige (spezielle, natriumarme) Produkte für Hypertoniepatienten dar. Bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz oder mit schwerer akuter Niereninsuffizienz ( $GFR < 5$  ml/min) kann bereits eine gemäßigte  $K^+$ -Zufuhr (einige Bananen) schwere Hyperkaliämie verursachen.

### 2) Mineralokortikoide (MK)

Das Aldosteron (und andere Mineralokortikoide von geringerer Bedeutung z.B. 11-Desoxykortikosteron — DOC) steigert in den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere den Austausch von  $Na^+$  gegen  $K^+$  und den von  $Na^+$  gegen  $H^+$ . Damit werden Salz- und Wasserretention sowie  $K^+$ - und  $Na^+$ -Verlust ausgelöst. Aldosteron stimuliert in den Epithelien der distalen Tubuli der Niere vom Interstitium her (basolaterale Fläche) die Aktivität der  $Na^+/K^+$ -ATPase. So wird die  $K^+$ -Konzentration im Tubulusepithel erhöht, und der  $Na^+/K^+$ -Austausch an der apikalen (luminalen) Seite gesteigert. Die  $K^+$ -Elimination in den distalen Tubuli wird vermutlich auch über andere Mechanismen reguliert, da sich die Flexibilität der Regulierung der  $K^+$ -Elimination durch einen einzigen Mechanismus nicht erklären lässt. Die Änderung der Membranpotentiale aktiviert bestimmte spannungsabhängige Ionenkanäle. Für die  $Na^+$ -Reabsorption gibt es einen „escape“-Mechanismus, für die  $K^+$ -Elimination aber keinen.

### 3) Filtrationsintensität ( $Na^+$ -Zufuhr und die distale intratubuläre Strömung)

Eine vermehrte Filtration steigert die  $K^+$ -Ausscheidung. In diesem Fall steigt die GFR an, gelangt mehr Wasser und  $Na^+$  in die distalen Tubuli, wodurch der Austausch von  $Na^+$  gegen  $K^+$  gefördert wird. Die schnellere Strömung (z.B. osmotische Diurese) hindert die Resorption von  $K^+$ -Ionen. Die in die distalen Tubuli gelangenden nicht resorbierten Anionen erhöhen den Ladungsgradienten zwischen Tubuluszellen und Lumen, so wird die Elimination von  $K^+$  auch gesteigert. Solche Ionen negativer Ladung können Bikarbonat (RTA Typ II.), Penizillin-Derivate oder Toluene (Schnüffeln) sein.

### 4) pH-Wert

Die  $K^+$ -Elimination der Nieren nimmt bei Azidose ab, und steigt bei Alkalose an.

### 5) Gastrointestinale Exkretion

Bei normaler  $K^+$ -Zufuhr wird 10% der zugeführten Menge über den Stuhl eliminiert. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann die vermehrte Aldosteronsekretion die  $K^+$ -Elimination auch im Darm steigern, daher kann in diesem Fall im Dickdarm (nachdem fast der ganze zugeführte  $K^+$ -Bestand im Dünndarm resorbiert worden ist) noch eine Menge an  $K^+$  sekretiert werden, die 50-60% der täglichen  $K^+$ -Zufuhr entspricht.

### 6.1.5.3. HYPOKALIÄMIE

#### Wichtigste Ursachen

##### *Innere Bilanzstörungen:*

1. metabolische Alkalose
2. Insulin-Gabe bei der Behandlung von diabetischem Koma oder akute Hyperinsulinämie anderen Ursprungs
3. Verabreichung von  $\beta_2$ -adrenergen Agonisten, oder durch Stress induzierte Steigerung der inneren Aktivität
4. antagonistische Wirkung auf  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren
5. anabolische Zustände z.B. Gabe von  $B_{12}$  und Folsäure nach perniziöser Anämie, Behandlung von schwerer Neuropenie mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren (GM-CSF), oder parenterale Ernährung nach zehrender Krankheit
6. hypokaliämische periodische Paralyse: angeborene Stoffwechselstörung, bei der wiederkehrende vorübergehende Hypokaliämie und Muskelschwäche auftritt.

##### *Äußere Bilanzstörungen:*

#### 1. Verminderte $K^+$ -Zufuhr

Bei anhaltendem Hungern, Anorexia nervosa, chronischem Alkoholismus, eingeschränkter und einseitiger Ernährung älterer Menschen kann eine Hypokaliämie entstehen.

Der in Süd-Amerika traditionelle Tonkonsum kann die Resorption von Kalium (und Eisen) im Darm hindern. Bei diesen Völkern ist es eine Tradition, auf den Märkten werden ausgetrocknete Tonwürfel verkauft. Die verminderte Zufuhr kann die durch die vermehrte Elimination hervorgerufene Hypokaliämie noch verschlechtern.

#### 2. Gesteigerte renale Ausscheidung

— Bei osmotischer Diurese (z.B. Glukose- und Ketonurie bei Diabetes, Polyurie mit Hyperkalzämie, die Resorption von Wasser,  $Na^+$  und  $K^+$  kann im Frühstadium der Niereninsuffizienz durch angehäufte stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte gehindert werden)

— Bei Krankheitsbildern mit Mineralokortikoid-Hyperfunktion wie z.B. Conn-Syndrom, sekundäre Hyperaldosteronismen (mit Hyperreninämie, Verengung der Arteria renalis, Verminderung der zirkulierenden Blutmenge und mit Ödem), Hyperplasie der Zona glomerulosa, Mangel an 11- $\beta$ -Hydroxylase (eine Art des adrenogenitalen Syndroms mit Glukokortikoid-Mangel aber Mineralokortikoid-Überschuss, wobei 11-Desoxykortikosteron — DOC in großer Menge produziert wird), Bartter-Syndrom (tubulärer  $Na^+$ -,  $K^+$ -,  $Cl^-$ -Verlust mit Hyperaldosteronismus als Folge), 11- $\beta$ -HSD-Defizienz (Mangel an dem Cortisol neutralisierenden Enzym 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase, welches ermöglicht, dass Cortisol an den MK-Rezeptoren der Nieren wirken kann; in diesem Krankheitsbild erweist sich bei normalen Serum-MK- und Cortisolwerten die MK-Wirkung als übermäßig — scheinbarer MK-Überschuss), Cushing-Krankheit und Syndrom, bzw. exogene Glukokortikoid-Zufuhr (erreicht die MK-Wirkung durch spillover-Mechanismus).

#### — Diuretische Behandlung

Ungefähr 30 % der Population nimmt Diuretika wegen Bluthochdruck oder Herzkrankheit. Die meisten harntreibenden Mittel verhindern die Resorption von  $K^+$ , und bewirken infolge einer Abnahme des EZV einen sekundären Hyperaldosteronismus, der den  $K^+$ -Bestand des EZV weiter vermindert. Solchen Patienten soll  $K^+$  in Form von darmlöslichen Kapseln verabreicht werden, da die im Magen löslichen Produkte unangenehme Nebenwirkungen haben, und deshalb von den Kranken nicht regelmäßig eingenommen werden. Ausnahme bilden die Spironolacton-Derivate, als Aldosteron-Antagonisten wirken, und daher nicht zur Hypokaliämie führen. Diese werden auch  $K^+$ -sparende Diuretika genannt.

— Bei RTA (renaler tubulärer Azidose) Typ I und Typ II (vgl. Kapitel 6.2.2.1.; die Ursache der Hypokaliämie ist der sekundäre Hyperaldosteronismus infolge  $Na^+$ - und Wasserverlust).

### 3. $K^+$ -Verlust über das gastrointestinale (GI) System

— Beim Erbrechen verliert man  $K^+$  direkt, indem die kleinere Menge an  $K^+$ , die im Magensaft ausgeschieden wird, auf indirekte Weise wegen sekundären Hyperaldosteronismus (Folge der Hypovolämie) abhanden kommt. Infolge des HCl-Verlustes entsteht eine metabolische Alkalose, die einen für Hypokaliämie empfänglich macht.

— Bei Durchfällen werden direkt mit der Darmflüssigkeit große Mengen an  $K^+$  verloren. Hierzu kommt noch die Auswirkung des sekundären Hyperaldosteronismus infolge der Hypovolämie. Außerdem kann die  $K^+$ -Menge, die über die zahlreichen sich ablösenden Darmepithelzellen verloren geht, sehr bedeutend sein. In den Körpern an durch Escherichia coli verursachtem Durchfall gestorbener Säuglinge wurde infolge der Krankheit ein um 40% verminderter  $K^+$ -Bestand gefunden.

— Ileus kann sowohl als Ursache als auch als Folge der Hypokaliämie vorkommen. Bei Ileus nimmt die sekretorische Aktivität der verschlossenen Darmstrecke zu, die einen für das Extrazellulärvolumen unzugänglichen „3. Flüssigkeitsraum“ bildet. In diesem 3. Flüssigkeitsraum kann sich eine große Menge an  $K^+$  ansammeln, die zwar nicht sichtbar verloren wird (erst später über Erbrechen oder bei Absaugung der Darminhalte), aber eigentlich für das EZV unzugänglich ist. Mit den abgestorbenen und von der Schleimhaut abgelösten Zellen nimmt diese  $K^+$ -Menge weiter zu. Infolge der Verminderung des EZV kommt es zu einem sekundären Hyperaldosteronismus, wodurch die Hypokaliämie gestärkt wird. Die Hypokaliämie verursacht Muskelschwäche, so wird der ursprüngliche Obstruktionsileus durch eine paralytische Komponente begleitet.

4. Im Falle von extremer Schweißabsonderung spielt bei der Entstehung der Hypokaliämie außer dem direkten, geringen  $K^+$ -Verlust auch der durch Hypovolämie induzierte sekundäre Hyperaldosteronismus eine Rolle.

### **Folgen der Hypokaliämie**

— Bei Hypokaliämie entsteht eine metabolische Alkalose.

— Das Membranpotential nimmt ab (wird negativer, vgl. Abb. 6.5.). Das Schwellenpotential zur Zellaktivierung ist schwerer zu erreichen. Es kann zu Muskelschwäche, posturaler Hypertension, in schweren Fällen sogar zur Lähmung, wegen Betroffenheit der respiratorischen Muskulatur zur Hypoventilation, im GI-Trakt zu Blähungen, paralytischem Ileus, im Ausscheidungssystem zur Blasenatonie kommen.

— Hypokaliämie macht für Digitalis-Toxizität empfänglich

— Bei der Herzmuskulatur treten infolge einer verlangsamten Repolarisation und wegen Verkürzung der absoluten Refraktärphase öfters und in verstärktem Maße Extrasystolen, Arrhythmien, im äußersten Fall potentiell tödliches Kammerflimmern auf. Am Herzen kann sogar diastolischer Herzstillstand vorkommen.

— Charakteristische Veränderungen im EKG: PR (PQ)-Strecke verlängert sich, ST-Strecke sinkt ab, T-Welle wird abgeflacht, QT-Zeit wird verlängert, wodurch die Neigung zu „torsade de pointes“ bzw. zu Kammerflimmern und plötzlichem Herztod gestärkt wird. Erhöhte U-Wellen finden sich, die verschmolzen mit T-Wellen den Eindruck einer noch mehr verlängerten QT-Zeit erwecken können.

— Bei der Niere ist eine ADH-antagonistische Wirkung mit Polyurie zu beobachten.

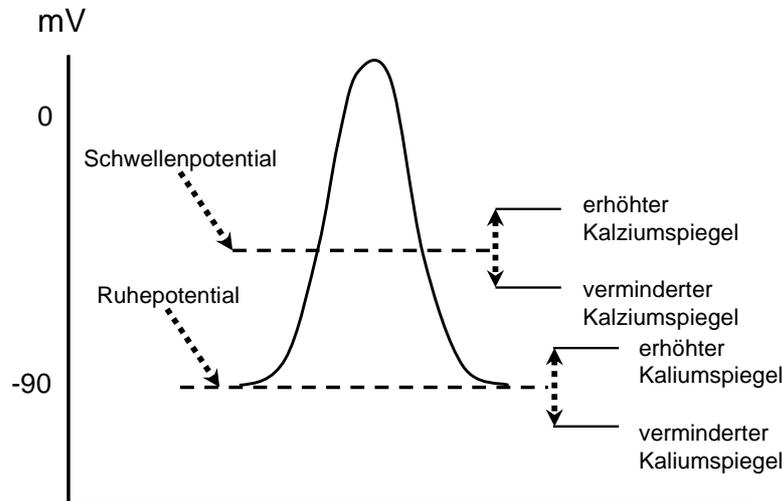


Abb. 6.5. Die Veränderung des Kalium- und Kalziumspiegels im EZV beeinflusst die Erregbarkeit der Zellen durch die Verschiebung des Ruhe- bzw. des Schwellenpotentials.

#### 6.1.5.4. HYPERKALIÄMIE

##### Wichtigste Ursachen

##### Störungen der inneren Bilanz:

1. metabolische Azidose z.B. bei Niereninsuffizienz oder diabetischer Ketoazidose
2. extrazelluläre Hypertonizität z.B. bei Dursten oder Hyperglykämie
3. Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ I)
4. Medikamentenwirkungen z.B. Digitalis oder depolarisierende Muskelrelaxantien (Succinylcholin). Digitalis-Derivate sind positive Inotropika, steigern die Kontraktilität der Herzmuskulatur, hindern die Aktivität der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase in den Zellen, womit sie eine extrazelluläre Hyperkaliämie verursachen.
5. massenhafter Zelluntergang (nach zytostatischer Behandlung von Tumoren oder bei hämolytischen Anämien wird aus den zerfallenden Zellen sehr viel  $\text{K}^+$  freigesetzt).
6. hyperkaliämische periodische Paralyse: ist eine erbliche Stoffwechselstörung unbekanntes Ursprungs, die zeitweise einen schnellen  $\text{K}^+$ -Ausstrom aus dem Intrazellulärraum hervorruft.

##### Störungen der äußeren $\text{K}^+$ -Bilanz:

##### 1. Vermehrte $\text{K}^+$ - Zufuhr

Intravenöse Verabreichung von  $\text{K}^+$  kann sogar eine tödliche Hyperkaliämie verursachen. Eine vermehrte orale  $\text{K}^+$ -Zufuhr führt beim Gesunden nicht zur Hyperkaliämie, aber bei akuter Niereninsuffizienz oder im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz kann sogar eine gemäßigt vermehrte orale  $\text{K}^+$ -Aufnahme eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie auslösen.

## 2. Verminderte $K^+$ -Ausscheidung

- Bei schwerer akuter Niereninsuffizienz wegen verminderter GFR bzw. bei chronischer Niereninsuffizienz mit einem GFR-Wert unter 5-10 ml/min.
- Bei Hyperaldosteronismus, z.B. Addison-Krankheit (allgemeine Nebenniereninsuffizienz mit vermindertem Aldosteronspiegel) oder 21- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel (eine Art adrenogenitaler Syndrome)
- Bei RTA Typ IV (meistens durch diabetische Nephropathie, hypertensive Glomerulosklerose oder angeborene Tubulusstörung verursacht, der Krankheitsmechanismus ist dem von Mineralokortikoid-Mangel ähnlich).
- Bei medikamentöser Therapie, z.B. ACE-Hemmer (verminderte Angiotensin II-Produktion und Aldosteronfreisetzung), Spironolacton (kompetitiver Aldosteron-Antagonist), nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID: hindern die Reninsynthese, vermindern die Nierendurchblutung und die Produktion der die Na-Elimination steigernden Prostaglandine), Heparin (dauerhafte Gabe hindert die Aldosteron-Produktion).
- Bei speziellen Zuständen, wenn z.B. die Zona glomerulosa gegen Hyperkaliämie nicht empfindlich ist, oder die Tubulusepithelzellen gegenüber Aldosteron resistent sind (letzteres wird „end-organ resistance“ genannt).

## Folgen der Hyperkaliämie

- Bei Hyperkaliämie verschiebt sich das Membranpotential in Richtung Depolarisation (Abb. 6.5.). Die anhaltende Depolarisation führt mit der Zeit zur Verminderung der Erregbarkeit der Zellen. Reflexstörungen, Darmkrämpfe, Durchfall, spastischer Ileus können als Folgen auftreten bzw. aufsteigende Muskelschwäche (Unterschenkel!), da die erregten Muskeln schwer wieder zu erregen sind. Es kann zu einer schlaffen Lähmung (flaccid paralysis) kommen.
- In der Herzmuskulatur gibt es schnellere Aktionspotentiale und beschleunigte Repolarisation mit verlangsamter Erregungsleitung, wodurch oft Extrasystolen hervorgerufen werden. Die Hyperkaliämie kann Kammerflattern bzw. Kammerflimmern verursachen. Die Werte gegen 7 mmol/l sind schon in dem Maße gefährlich, dass sie bei Nierenpatienten als die Indikation der Hämodialyse gelten (die Narkose ist ansonsten wegen Atmungsdepression kontraindiziert).
- Charakteristische Veränderungen finden sich im EKG: Erregungsleitungsstörungen der Vorhöfe, verlängerte PR-Strecke sind zu sehen, P-Welle wird flach und verschwindet manchmal, QRS wird (gemäßigt) breit, ST-Strecke sinkt ab, *T-Wellen werden positiv, erhöht, symmetrisch und spitz* (dies kann das erste Zeichen für eine Hyperkaliämie sein), QT-Zeit wird kürzer.

## 6. 2. STÖRUNGEN DES SÄURE-BASEN-GLEICHGEWICHTES

### 6.2.1. REGULATION DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES

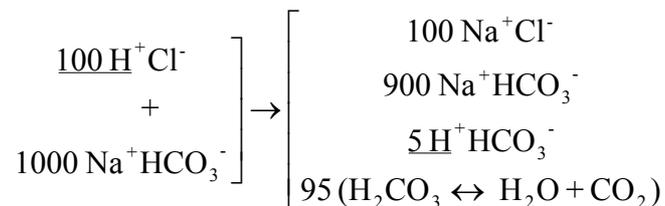
Normalerweise liegt die  $H^+$ -Konzentration im arteriellen Blutplasma bei 40 nmol/l ( $4 \times 10^{-8}$  mol/l), und der pH-Wert im Blut zwischen 7,35 und 7,42. Der intrazelluläre pH-Wert ist niedriger, innerhalb der Zellen gibt es bedeutende Unterschiede. Die noch als mit dem Leben vereinbar angesehenen Grenzwerte des Blutplasmas sind 6,8 bzw. 7,8 (der Organismus muss sich häufiger an saure Belastungen anpassen).

In der alltäglichen Praxis kann von den Flüssigkeitsräumen des Körpers nur das Blut unter dem Aspekt des Säure-Basen-Gleichgewichtes untersucht werden, obwohl den Arzt in erster Linie die intrazellulären Vorgänge interessieren, die nicht immer parallel zu den extrazellulären Veränderungen verlaufen. Eine Behandlung, die auf der Abmessung des Säure-Basen-Status im Blut basiert, vermag im Allgemeinen die interstitielle und auch die intrazelluläre  $H^+$ -Konzentration wiederherzustellen.

Um die Konstanz des pH zu erhalten ist unerlässlich, dass der Organismus in der Lage ist, mit Hilfe von Puffersystemen solche Wirkungen akut abzuwehren, die den pH-Wert verändern könnten. Die langfristige Lösung ist aber die Elimination solcher Substanzen, vor allem über die Atmung und die Nieren.

#### 6.2.1.1. PUFFERSYSTEME

Die Puffersysteme des menschlichen Organismus sind Lösungen, die aus schwachen Säuren und ihren Salzen bestehen, deren pH durch Beimengung von Säuren oder Basen nur wenig verändert wird. Das Wesen der Puffer lässt sich am Beispiel des Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystems ( $H_2CO_3/NaHCO_3$ ) mit Hilfe folgender chemischer Beschreibung veranschaulichen:



Also: nach Beimengung von 100  $H^+$  in die Pufferlösung werden 95  $H^+$  sorbiert, und die Zunahme erfolgt bloß 5 um  $H^+$ , d.h. der pH-Wert ändert sich nicht *proportional* mit dem primären Effekt. Bei Anwesenheit einer entsprechenden Kohlensäuremenge folgt der alkalischen Belastung eine umgekehrte Pufferung (statt  $H^+$  wird durch die Dissoziation der Kohlensäure  $OH^-$  sorbiert). Die Pufferkapazität hängt von den Konzentrationen der Komponenten ab.

#### Die wichtigsten Puffersysteme des Plasmas (des Blutes):

- a) Kohlensäure-Bikarbonat-System ( $NaHCO_3/H_2CO_3$ )
- b) Phosphat-Puffer (das Verhältnis  $Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ )
- c) Pufferwirkung von Plasmaproteinen
- d) Pufferwirkung des Hämoglobins ( $Hb^-/HHb$ )

Das Wichtigste ist das a)-System. Die Plasmakonzentration der Kohlensäure ( $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$  zusammen) liegt bei 1,2 mM/l (wenn  $p_aCO_2 = 40$  mm Hg und der Löslichkeitskoeffizient von  $CO_2$  0,03 mM/l/mm Hg ist), und die Konzentration von Bikarbonat (in der Praxis vereinfacht:  $Na^+HCO_3^-$ ) bei 24 mM/l. Entscheidend ist die Konstanz des Verhältnisses von 1:20 zwischen den beiden Komponenten, der pH-Wert der Puffersysteme ist nämlich vom Verhältnis der Konzentrationen der Komponenten abhängig. Laut der Henderson-Hasselbach-Gleichung gilt beim pH = 7,4 im Plasma:



- 2) Biochemische Methoden (z.B. Umsetzung organischer Säuren zu neutraler Glukose bzw. umgekehrt)
- 3) Organelläre Mechanismen (Bildung/Abschaffung intrazellulärer Vesikula mit hoher  $H^+$ -Konzentration)

Im *Knochengewebe* ist auch eine *interstitielle Pufferung* möglich, und zwar über Aufnahme oder Abgabe von Matrix  $H^+$ , kompensiert durch  $Ca^{2+}$ . Bei chronischer Azidose kann die Pufferung um den Preis einer Osteomalazie erfolgen.

Der intrazelluläre pH-Wert liegt ca. bei 7,2 — ist also niedriger als im Extrazellulärraum —, die Kompensation findet schneller, vollständiger statt, die Verschiebungen manifestieren sich später (ausgenommen, wenn die Störung aus dem Intrazellulärraum selbst stammt, z.B. bei Anhäufung von Säuren im Intrazellulärraum infolge zellulärer Stoffwechselentgleisungen). Der wirksamen intrazellulären Puffermechanismen zufolge ist der pH-Wert geschützt, die Zellfunktionen können sich aber auch *ohne* wesentliche Verschiebung des pH verändern, der Preis der Stabilität ist nämlich, dass die Ladung, Konformation und Funktion (nichtspezifische Enzymhemmung) intrazellulärer Eiweiße (Enzym-Eiweiße) verändert werden.

#### 6.2.1.2. BEDEUTUNG DER ATMUNG IN DER REGULATION DES pH

Die Rolle der Atmung äußert sich zum einen als Ursache respiratorischer pH-Verschiebungen (durch primäre Verringerung oder Steigerung der  $CO_2$ -Abgabe), zum anderen als Kompensationsmechanismus für metabolische pH-Veränderungen (Änderung der  $CO_2$ -Abgabe zur pH-Regulation). Im Ruhezustand wird täglich 15.000-20.000 mM  $CO_2$  abgeatmet. Wäre dieser Prozess völlig gehemmt, würde der pH-Wert des Plasmas innerhalb von 20 Minuten unter 7,0 absinken. Ein gesundes respiratorisches System könnte weit mehr  $CO_2$  abgeben als die mögliche maximale  $CO_2$ -Belastung, d. h. eine  $CO_2$ -Akkumulation ist ausschließlich bei gestörten Lungenfunktionen möglich.

Die Ventilation und die  $CO_2$ -Abgabe sollen bei Zunahme des Stoffwechsels gesteigert, bei herabgesetztem Stoffwechsel vermindert werden. Eine den Bedarf übersteigende  $CO_2$ -Abgabe führt bei primärer Hyperventilation zu Hypokapnie und zu respiratorischer Alkalose, eine unzureichende  $CO_2$ -Abgabe zu Hyperkapnie und zu respiratorischer Azidose. Bei metabolischen Azidosen steigt die  $CO_2$ -Abgabe kompensatorisch an (zur teilweisen Kompensation der Abnahme von Bikarbonat um 1 mmol/l wird  $pCO_2$  im Allgemeinen um 1,0-1,3 mm Hg herabgesetzt), während sie bei metabolischen Alkalosen kompensatorisch abnimmt (der Anstieg von Bikarbonat um 1 mmol/l wird durch eine Zunahme von  $pCO_2$  um 0,4-0,7 mm Hg kompensiert). Letzterer Mechanismus wird durch die entstehende Hypoxie gehemmt, folglich kommt es normalerweise zu keiner vollständigen Kompensation. Die respiratorische Kompensation von metabolischen Veränderungen des pH wird zwar schnell in Gang gesetzt, sie erreicht jedoch ihr Maximum erst nach ungefähr 12 Stunden Latenz. Bei einer Verschiebung des  $CO_2$ -Spiegels, welcher Herkunft auch diese Verschiebung ist, soll man auch mit schweren vasomotorischen Auswirkungen einer Hypo- oder Hyperkapnie (z.B. am Hirnkreislauf) rechnen.

#### 6.2.1.3. DIE KOMPENSIERENDE ROLLE DER NIERE BEI DER pH-REGULATION

Beim Stoffwechsel entstehen viele Säuren, die stärker als die Kohlensäure sind. Täglich muss eine Säuremenge, die mindestens 35 mmol  $H^+$  entspricht, über die Nieren eliminiert werden. Gesunde Nieren können zwei- oder dreimal so viel ohne Retention eliminieren. Das durch verschiedene Transportmechanismen ins Tubuluslumen gelangte  $H^+$  wird schließlich gegen das  $Na^+$  ausgetauscht, welches zusammen mit dem Filtrat das Lumen erreicht. Außerdem ermöglicht dieses  $H^+$  (Abb.6.6.):

- 1) Die Rückgewinnung des filtrierte Bikarbonats (regained= zurückgewonnenes Bikarbonat)
- 2) Die Steigerung der titrierbaren Azidität des Harns (auch bis zum pH-Wert von 4,4); die Tubuli können sogar einen  $H^+$ -Gradienten schaffen, der im Vergleich zum dem des Filtrats (und dem innerhalb der Tubuluszellen) ungefähr achthundertfach größer ist.
- 3) Die Elimination von sauren Anionen, kombiniert mit dem aus Glutamin entstehenden  $NH_3$  ( $=NH_4^+$ ), ohne weitere Azidifikation

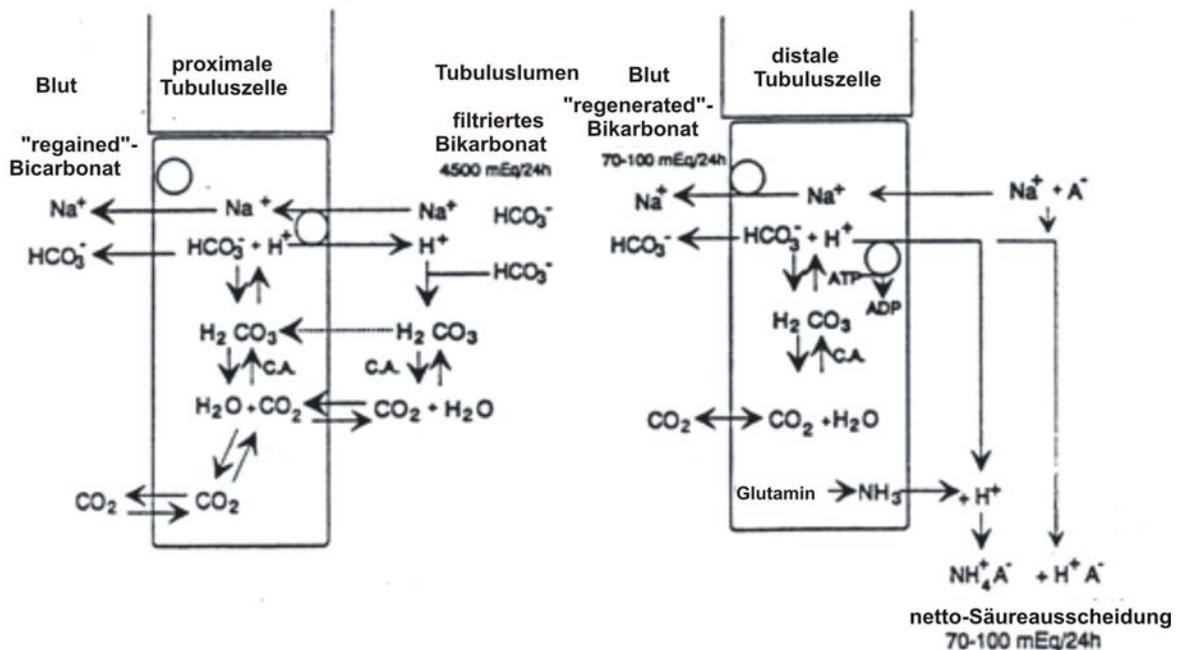


Abb. 6.6. Die Rolle der Tubuluszellen bei der Regulation des pH. In den Tubuluszellen wird aus Kohlendioxid und Wasser (mit Hilfe des Enzyms Carboanhydrase C.A.) Kohlensäure gebildet, die in Wasserstoff-Ionen und Bikarbonat-Anionen dissoziiert. Das  $H^+$ -Ion wird gegen das ins Tubuluslumen gelangte Natrium ausgetauscht. Das in die Zelle kommende  $Na$  wird an der anderen Seite der Zelle zusammen mit Bikarbonat resorbiert. Das  $H^+$ -Ion, nachdem es das proximale Tubuluslumen erreicht hat (rechte Seite der Abb.), tritt an die Stelle vom  $Na^+$  des filtrierte  $Na$ -Bikarbonats (dadurch verschwindet sogar 85-90 % des filtrierte  $Na$ -Bikarbonats, aber ebensoviel wird zurückgewonnen = "regained"-Bikarbonat). In dem Lumen entsteht Kohlensäure, die in Kohlendioxid und Wasser dissoziiert. Das Kohlendioxid kann über die Zelle ins Blut gelangen und abgeatmet werden, das Wasser wird über Harn eliminiert (1. Mechanismus). In den distalen Tubuluszellen (rechte Seite der Abb.) spielt sich derselbe  $Na^+/H^+$ -Austausch ab, aber die Quelle des Natrium-Ions ist das Salz einer stärkeren Säure, mit dessen Anion ( $A^-$ ) eine freie Säure gebildet wird: folglich steigt die Azidität des Harns an (2. Mechanismus). Das  $H^+$ -Ion eines weiteren  $Na^+/H^+$ -Austausches wird durch Ammoniak gebunden, welches in der Tubuluszelle hergestellt wird. Das entstandene Ammonium-Ion ist in der Lage ohne weitere Azidifikation saure Anionen zu binden (3. Mechanismus, quantitativ der Wichtigste, verhindert etwaige Tubulusschädigungen infolge der direkten Ausscheidung von starker Säure). In den letzten beiden Fällen ist die Quelle für das  $H^+$ -Ion in der Zelle entstandene Kohlensäure, deren Bikarbonat-Anion während des  $Na^+/H^+$ -Austausches zusammen mit dem in die Tubuluszelle gelangten Natrium als Natrium-Bikarbonat resorbiert wird. Dieses ist aber kein resorbiertes, sondern ein hier hergestelltes („regenerated“) Natrium-Bikarbonat, das das bei der Pufferung verbrauchte Bikarbonat des Plasmas ersetzen kann. Das Wesentliche ist jedenfalls die Elimination der Säuren und die Resorption von  $Na$ -Bikarbonat. Der obige Prozess wird durch folgende Faktoren verstärkt: durch Zunahme von  $pCO_2$  (respiratorische Azidose), bzw. die Abnahme des Extrazellulärvolumens, des Bikarbonats (metabolische Azidose) und die der Plasmakonzentration von  $K^+$  und  $Cl^-$ -Ionen.

In allen drei Fällen gelangt  $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$  in den Kreislauf zurück (zurückgewonnenes „regained“ + hier produziertes „regenerated“ Bikarbonat). Andere tubuläre Transportprozesse ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausch,  $\text{NaCl}$ -Transport usw.) sind hinsichtlich der pH-Regulation von geringer Bedeutung. Die direkte Quelle des eliminierten  $\text{H}^+$  ist die aus  $\text{CO}_2$  (Stoffwechselprodukt der Tubuluszellen) entstandene Kohlensäure, deren  $\text{H}^+$ -Ionen nach dem Austausch gegen  $\text{Na}^+$  ins Tubuluslumen gelangen (das Bikarbonatanion deren Säure wird zusammen mit  $\text{Na}^+$  als „regained“ oder als „regeneriertes“ Bikarbonat resorbiert). Bei Bereitstellung von mehr Säuren (z.B. diabetische Ketoazidose) nimmt neben der Bikarbonat-Resorption auch die titrierbare Azidität des Harns zu, und die Rolle des Ammoniak-Mechanismus wird bedeutender. (Hinzu kommt auch noch die durch Aldosteron veranlasste  $\text{H}^+$ -Elimination). Bei alkalotischer Stoffwechsellage fallen diese Mechanismen aus, und sogar das filtrierte Bikarbonat wird über den Harn eliminiert. Eine weitere Abnahme des Bikarbonats im Plasma wird dadurch gefördert, dass die sogenannten „interkalierten“ Zellen des distalen Tubulus im Austausch gegen  $\text{Cl}^-$  des an  $\text{Cl}^-$ -reicheren Filtrats Bikarbonat sezernieren können. Die Veränderungen der Bikarbonat-Resorption können auch bei der Kompensation respiratorischer pH-Störungen mitwirken, die renale Kompensation ist jedoch ein langsamer Prozess. (Abb. 6.6.).

## 6.2.2 STÖRUGEN DER pH-REGULATION

Die Störungen werden demnach klassifiziert, welche *primäre* Veränderung im Verhältnis 1,2:24 zwischen Kohlensäure und Bikarbonat stattfindet.

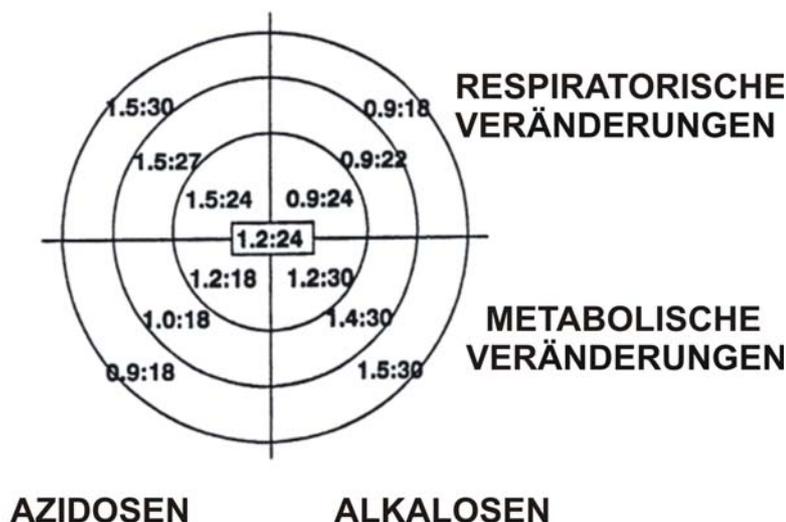


Abb. 6.7. In der Abbildung bezeichnet das Viereck den Normalfall, wo das Verhältnis zwischen Kohlensäure und Bikarbonat 1,2:24 (d.h. 1:20) ist. Der innerste Kreis markiert die primären, nicht kompensierten Veränderungen, nach denen die grundlegenden Störungen der pH-Regulation klassifiziert werden. Es geht um eine respiratorische Störung, wenn sich primär  $\text{CO}_2$  verändert, und um eine metabolische, wenn Bikarbonat. Die Störung ist azidotisch, wenn sich das Verhältnis 1:20 in Richtung Kohlensäure verschiebt (Kohlensäure nimmt zu oder Bikarbonat vermindert sich), und bei einer alkalotischen Störung verschiebt es sich umgekehrt. Folglich sind die 4 Grundveränderungen: respiratorische Azidose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose und metabolische Alkalose. Der mittlere Kreis kennzeichnet die Phase der teilweisen Kompensation, wo – bei vom Referenzbereich abweichenden absoluten Mengen von Kohlensäure und Bikarbonat – das Verhältnis 1:20 zwischen den beiden wiederhergestellt worden ist.

Der primären Veränderung folgt normalerweise eine Kompensation (Abb.6.7.), deren erster und schnellster Schritt eine Umverteilung unter den Puffersystemen ist. Die zelluläre Pufferung erfolgt langsamer, so erreicht sie ihr Maximum erst in 6-8 Stunden, obwohl sie schnell in Gang gesetzt wird. Noch langsamer findet die respiratorische Kompensation statt, während die Steigerung der renalen Säureausscheidung erst nach 24 Stunden bedeutsam wird und ihr Maximum ungefähr nach 72 Stunden erreicht. (Abb. 6.8.).

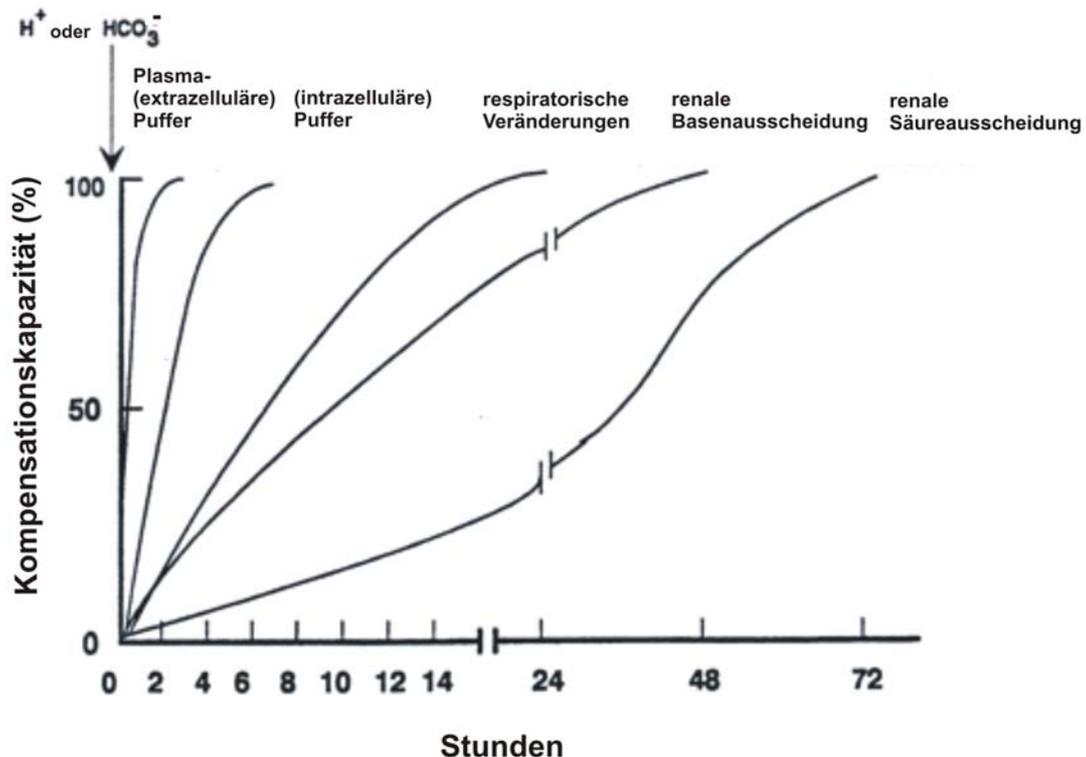


Abb. 6.8. Die Geschwindigkeit der Kompensationsprozesse für pH-Störungen nach verschiedenen Mechanismen. Am schnellsten setzt die Wirkung der Plasmapuffer und der intrazellulären Puffer ein, während die renale Kompensation langsam in Gang kommt und auch ihr Maximum langsam erreicht.

Infolge einer vollständigen Kompensation stellt sich das Verhältnis 1:20 zwischen Kohlensäure und Bikarbonat wieder her, und der pH-Wert verschiebt sich eigentlich nicht. Die Kompensation erfolgt – wegen Mangels an Zeit oder Kapazität – oft nur unvollständig. Wenn sich auch der pH-Wert verschiebt, liegt Azidämie bzw. Alkalämie vor.

Bei der Diagnostik einfacher, nicht vollständig kompensierter pH-Störungen kann die Kenntnis des aktuellen pH, des aktuellen  $pCO_2$ , des aktuellen Bikarbonats reichen.

Bei einer vollständigen Kompensation ändern sich die Plasmaspiegel von Kohlensäure und von Bikarbonat proportional. z.B. kann ein proportional niedriger Plasmaspiegel von Kohlensäure und Bikarbonat infolge der renalen Kompensation einer primären respiratorischen Alkalose oder infolge der respiratorischen Kompensation einer primären metabolischen Azidose entstehen. Bei der Aufstellung der Diagnose und bei der Therapie hilft neben der Verschiedenheit der klinischen Symptome auch die Kenntnis von weiteren **Parametern des Säure-Basen-Gleichgewichtes**. Besonders unerlässlich ist die Kenntnis dieser Parameter in den Fällen kombinierter pH-Störungen, von denen die wichtigsten sind:

- Pufferbase (BB, Normalwert = 46-48 mM/l)
- Basenüberschuss (base excess= BE, Normalwert =  $0 \pm 2,5$  mM/l): bedeutet die Abweichung der aktuell gemessenen Pufferbase vom Normalwert, die bei

metabolischen Störungen zahlenmäßig angibt, wieviel Säure oder Base zur Normalisierung der Pufferbase erforderlich ist.

- Standard-Bikarbonat (Normalwert = 24 mM/l): ist ein unter standardisierten Umständen (bei 38 °C, nach Äquilibration mit 40 mm Hg pCO<sub>2</sub>) gemessener Bikarbonatspiegel. Bei akuten respiratorischen Störungen beruht die kompensatorische Anpassung an CO<sub>2</sub> auf der Redistribution zwischen den Puffern, deshalb normalisiert sich mit der Standardisierung des pCO<sub>2</sub> auch der Bikarbonatspiegel. In anderen Fällen (bei metabolischen, chronischen respiratorischen Störungen) befindet sich das Standard-Bikarbonat außerhalb des Normbereiches, ähnlich wie die Pufferbase und der Basenüberschuss.

Die Parameter können mit Hilfe verschiedener *Nomogramme* festgestellt werden. Das genaueste ist das Siggaard-Andersen-Nomogramm, statt dessen werden jedoch zur Zeit andere, vereinfachte Nomogramme verwendet.

### 6.2.2.1. METABOLISCHE AZIDOSE

Bei der metabolischen Azidose ändern sich die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes folgenderweise: die primäre Störung ist die Abnahme von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, und demzufolge vermindern sich auch pH, pCO<sub>2</sub>, das aktuelle und das standardde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BB und BE. Der pCO<sub>2</sub>-Abfall erscheint kompensatorisch.

#### **Formen der metabolischen Azidose**

##### *I. Metabolische Azidose mit angestiegener Anionenlücke (anion gap)*

Anionenlücke = Serum[Na<sup>+</sup>] – (Serum[Cl<sup>-</sup>] + Serum[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) = 140 mM/l – (105 mM/l + 24 mM/l) = 11 mM/l. Dies bedeutet die Summe der – routinenweise nicht immer gemessenen – Anionen (z.B. Phosphat, Sulphat, Laktat usw.) im Plasma. Die Anionenlücke steigt bei Anhäufung von Säuren an, die stärker als Kohlensäure sind. Durch ihre Dissoziation erhöht ihr Anion die Anionenlücke, während infolge der H<sup>+</sup>-Pufferung HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> herabgesetzt wird. (Die einzige Ausnahme ist HCl, bei dessen Akkumulation die Anionenlücke unverändert bleibt, und eine sogenannte metabolische Azidose mit Hyperchlorämie entsteht.) Stärkere Säuren als Kohlensäure

- können im Organismus gebildet werden (Säureüberproduktion bei Stoffwechselstörungen, z. B. Laktat),
- Metabolite exogener Herkunft (äußere Säurebelastung), oder
- können sich im Organismus bei chronischer Niereninsuffizienz anhäufen (verminderte renale Ausscheidung).

##### *II. Metabolische Azidose mit unveränderter Anionenlücke (anion gap) (mit Hyperchlorämie)*

Diesem Typ liegt eine Anhäufung von HCl oder ein Verlust an HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> zugrunde, wenn der HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Spiegel abnimmt, die renale Cl<sup>-</sup>-Resorption gesteigert wird, und der Serum-Cl<sup>-</sup>-Spiegel kompensatorisch ansteigt.

#### **Ursachen der metabolischen Azidose**

##### *I. Metabolische Azidose mit angestiegener Anionenlücke*

###### 1. Säureüberproduktion (innere Säurebelastung):

- Ketonkörper, die Ketoazidose verursachen (Acetessigsäure, β-OH-Buttersäure und Azeton, letzteres ist keine Säure), können sich bei Diabetes mellitus Typ 1 (beim Typ 2

seltener, wo die Lipolyse zur Steatosis hepatis und bloß zu einer gemäßigten Ketoazidose führt), bei Hungern und bei Alkoholismus infolge der Malnutrition akkumulieren.

- Bei Laktazidose kann sich der Milchsäurespiegel im Plasma von 1 mM/l auf 5-10 mM/l ansteigen. Es werden zwei Typen unterschieden:

Der *Typ A* ist die Folge einer ausgebreiteten Gewebshypoxie (einer anaeroben Glykolyse), bei der sich die Aktivität der Pyruvat-Dehydrogenase und der Pyruvat-Carboxylase herabsetzt. Die häufigste Ursache der Laktazidose ist ein Kreislaufschock, aber sie kann auch bei einer hypoxämischen Hypoxie (respiratorische oder kardiale Insuffizienz), bei anämischer Hypoxie, bei physikalischer Aktivität, die die Anaerob-Schwelle übersteigt, vorkommen. (Wenn die Muskulatur auf eine gesteigerte anaerobe Glykolyse angewiesen ist, tritt Müdigkeit auf, und eine dauerhafte Arbeit ist nicht möglich. Die Anaerob-Schwelle hängt von der Abhärtung/Fitness ab. Athleten, vor allem Langstreckenläufer erreichen ihre Anaerob-Schwelle bei einem höheren Prozentsatz ihres Sauerstoffverbrauches, während untrainierte, sitzende Lebensweise führende Menschen ihre Anaerob-Schwelle schon bei einer weniger intensiven Belastung, d.h. beim niedrigeren Sauerstoffverbrauch erreichen.

Bei der Laktazidose *Typ B* ist die Aufnahme der Milchsäure und ihre Transformation zu Glukose über Glukoneogenese in der Leber oder in der Niere beschädigt. Mögliche Ursachen sind: Leberzirrhose, schwere chronische Niereninsuffizienz, oder Ketonkörper hemmen die hepatische Aufnahme der Milchsäure (eine Ketoazidose verstärkt die Laktazidose), Pharmaka (Biguanid-Derivate oraler Antidiabetika hemmen die Glukoneogenese), das bei übermäßigem Konsum von Sorbitol, Fruktose, Xylose (in künstlichen Süßstoffen, „zuckerfreien“ Produkten) gebildete Fruktose-1-Triphosphat hemmt die Glukoneogenese, bei Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor =IGF) produzierenden malignen Tumoren (z.B. bestimmten hämopoetischen Tumoren) nimmt die Laktatproduktion infolge der gesteigerten Glykolyse zu, aber ihr Metabolismus wird infolge der Hemmung der Glukoneogenese vermindert. Andere Tumoren führen durch ihren schnellen Wachstum, gesteigerten Stoffwechsel und großen Energieverbrauch zu Hypoperfusion, Hypoxie, und damit zur Überproduktion von Milchsäure.

## 2. Äußere Säurebelastung (Toxikosen):

- Bei Salicylat-Toxikose entstehen saure Stoffwechselprodukte (eine kleinere Dose verursacht über die Steigerung der Ventilation eine respiratorische Alkalose)
  - Bei Ethylen-Glykol-Vergiftung (z.B. Gefrierschutzmittel) wird Glykolsäure gebildet
  - Bei Methanol-Vergiftung entsteht Ameisensäure
  - Paraldehyd (durch Barbiturat-Derivate ausgelöste Toxikose) wird in Essigsäure umgesetzt.

Bei den letzten drei Umsetzungen werden die in den Organismus gelangenen Toxine durch das Enzym Alkohol-Dehydrogenase abgebaut. Die Aktivität dieses Enzyms verschiebt die Glykolyse — durch Steigerung von NADH und durch Veränderung des Verhältnisses zwischen NAD/NADH — in die Richtung der Umsetzung Pyruvat →Laktat, deshalb werden alle drei Toxikosen durch eine Laktazidose verschlimmert. Bei den genannten Vergiftungen wird ein höherer osmotischer Druck im Plasma gemessen (infolge der hohen Anzahl von azidotischen Anionen) als die auf Grund des serum  $\text{Na}^+$ -Spiegels erwartete Tonizität.

## 3. Verminderte renale Ausscheidung:

- Bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (die GFR vermindert sich unter 20% des originalen Wertes, also  $< 25$  ml/min.) können nicht einmal die auch im Normalfall entstehenden azidotische Metabolite eliminiert werden, da sich die renale  $\text{NH}_3$ -Produktion, die Aktivität der  $\text{H}^+$ -Pumpen in den distalen Tubuli (die Azidität des Harns nimmt ab), bzw. die Resorption von  $\text{HCO}_3^-$  verringert, aber die Anionenlücke infolge der Retention von  $\text{PO}_4$  und  $\text{SO}_4$  ansteigt.

- Bei Rhabdomyolyse (massiver Muskelschwund wegen Trauma, Krämpfe, Überdosierung von Kokain oder anderen Drogen) führt die gesteigerte Phosphat- und Myoglobin-Freisetzung zur Nierenschädigung und zu Störungen der Säureausscheidung.

## II. Hyperchlorämische metabolische Azidose mit unverändertem Anionenlücke

Die hyperchlorämische Azidosen werden in drei Typen unterteilt: Azidosen mit Hypo-, Hyper- und Normokaliämie.

### 1. Metabolische Azidose mit Hypokaliämie

- Bei Durchfällen verliert der Organismus über die Darmflüssigkeit direkt NaCl, Wasser,  $K^+$  und  $HCO_3^-$ .  $K^+$  als intrazelluläres Kation wird auch mit den abgeschieferten Darmschleimhautzellen eliminiert. Die Hypovolämie (Abnahme der zirkulierenden Blutmenge) verursacht durch die Aktivierung von RAAS einen sekundären Hyperaldosteronismus. Aldosteron leistet durch die Exkretion von  $K^+$  und  $H^+$  zur Entstehung der Hypokaliämie auch einen Beitrag.

- Pankreasfistel: kommt seltener vor, der Mechanismus verläuft ähnlich.

- Renale tubuläre Azidose Typ I = RTA I (distale): klassische Form, der meistens ein genetischer Defekt zugrunde liegt, aber erworbene Formen sind auch bekannt. Infolge der beschädigten  $H^+$ -Sekretion in den distalen Tubuli nimmt die titrierbare Azidität des Harns ab (im Normalfall könnte hier der pH-Wert bis auf 4,4 absinken), dadurch lässt sich die Ausbildung der metabolischen Azidose erklären. Die gewöhnliche Resorption von 15% des  $HCO_3^-$  ( $HCO_3^-$ -Regeneration) in den distalen Tubuli findet nicht statt. Mit  $HCO_3^-$  werden auch  $Na^+$  und Wasser verloren. Die Abnahme des EZV führt durch die Aktivierung von RAAS zu  $K^+$ -Verlust, Hypokaliämie, und fördert auch die Resorption von  $Cl^-$ .

Bei RTA Typ I wird weniger Ziträt über den Harn eliminiert. Normalerweise würde das sekretierte Kalzium mit 40% der Ziträtmenge Komplexe bilden, um die Solubilität und Elimination von Ca zu fördern. Infolge der Abnahme der Ziträt-Ausscheidung wird Ca ausgefällt, und durch Ca-Phosphat werden in den Tubuli Nierensteine gebildet. Kommt es zur Ca-Phosphat-Ablagerung im Parenchym, entsteht eine Nephrokalzinose. Wegen der chronischen Azidämie (die Pufferung erfolgt auch in den Knochen, Ca wird mobilisiert) kann bei Kindern Rachitis und Wachstumsretardation, bei Erwachsenen Osteomalazie mit Knochenschmerzen auftreten.

- RTA Typ II. (proximale): Infolge geschädigten  $Na^+/H^+$ -Austausches in den proximalen Tubuli vermindert sich hier die (im Normalfall 85%-ige) Resorption des filtrierten  $HCO_3^-$  ( $HCO_3^-$  – regain, Rückgewinnung). Die distalen Tubuli können den Verlust an  $HCO_3^-$  nicht kompensieren, die folglich einsetzende Verminderung des EZV führt durch Aktivierung von RAAS zur Hypokaliämie. Die Symptome der RTA Typ II können auch bei einer Carboanhydrase-hemmenden diuretischen Therapie erscheinen, bzw. sie können als Teilsymptome des erblichen *Fanconi-Syndroms* auftreten, bei dem die Resorptionen von Glukose, Phosphat und von Aminosäuren in den proximalen Tubuli gestört werden, und eine Hypoglykämie sowie eine Osteomalazie entstehen können.

Da die Sekretion von Ziträt normal verläuft, gibt es keine Nierensteine, und der Stoffwechsel von Ca und der in den Knochen erfolgt ungestört.

- RTA Typ III: eine leichtere Form, bei der sich die Charakteristika der vorigen zwei Typen vermischen. Die Bildung von  $NH_3$  wird gestört. Diese Form kann z.B. bei interstitieller Nephritis auftreten.

## 2. Metabolische Azidose mit Hyperkaliämie

- Hypoaldosteronismus (Addison-Krankheit, d.h. Insuffizienz der Nebennierenrinde; der 21- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel (= eine Form der adrenogenitalen Syndromen, die mit Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Mangel einhergeht), Aldosteron-antagonistische Diuretika z.B. Spironolacton)

- Interstitielle Nephritis
- Hydronephrose
- RTA Typ IV: die angeborene oder als Folge einer diabetischen Nephropathie, einer hypertensiven Glomerulosklerose oder chronischer tubulointerstitieller Nierenerkrankungen usw. erworbene Veränderung der distalen Tubuli. Beim angeborenen Krankheitsbild geht es um eine Endorganresistenz gegenüber Aldosteron, während die erworbenen Formen erniedrigte Renin- und Aldosteronspiegel verursachen. Renin wird im juxtaglomerulären Apparat weiterhin gebildet, im Ruhezustand befindet sich der Renin-Spiegel im Normbereich, seine Produktion ist jedoch nicht zu steigern. Bei RTA Typ IV verlaufen die Austausche  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  und  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pathologisch, die Störung der  $\text{K}^+$ -Elimination führt zur Hyperkaliämie. Letztere hindert den Mechanismus der  $\text{NH}_3$ -Produktion, wodurch die Elimination von  $\text{H}^+$  (Säureausscheidung) weiter verschlimmert wird.

## 3. Metabolische Azidose mit Normokaliämie

- Dilutionsazidose: eine leichte pH-Störung, bei der infolge einer physiologischen NaCl-Infusion das Verhältnis vom sauren  $\text{Cl}^-$ -Anion zum basischen  $\text{HCO}_3^-$  im EZV relativ zunimmt. Mit der Zeit vermindert sich die  $\text{HCO}_3^-$ -Menge im Plasma auch im absoluten Maße. Die interkalierten Zellen des distalen Tubulus sezernieren nämlich aus dem an Cl-reicheren Filtrat gegen  $\text{Cl}^-$  mehr  $\text{HCO}_3^-$ .

- Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (bei Alkalose wird es zur Azidifikation des Plasmas verabreicht)
- Infundierung von Lys- und Arg-HCl: bei parenteraler Ernährung werden azidotische Hydrolysate von Aminosäuren zugeführt, bei deren Metabolismus HCl anfällt.

### **Folgen der metabolischen Azidose**

1. Hyperkaliämie als Folge der Veränderung des inneren (zwischen Extra- und Intrazellulärraum) und äußeren (Niere - Außenwelt) Verhältnisses von  $\text{K}^+$ : bei der Azidose tritt gegen das eintretende  $\text{H}^+$  aus den Zellen  $\text{K}^+$  heraus, bzw. der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausch rückt in den Vordergrund auf Kosten des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausches (um die Säureausscheidung zu fördern). So wird  $\text{H}^+$  eliminiert und  $\text{K}^+$  zurückgehalten. Die Hyperkaliämie kann kardiale Folgen nach sich ziehen (Kammerflimmern), und durch die intrazelluläre Pufferung werden Zellfunktionen beeinträchtigt.
2. Der Plasmaspiegel von ionisiertem  $\text{Ca}^{2+}$  steigt auf Kosten von nicht-ionisiertem (z.B. an Eiweiße gebundenem) Ca an.
3. Die Kontraktilität des Myokards nimmt (infolge der Hemmung von K-Kanälen) ab.
4. Die Empfindlichkeit glatter Muskeln gegen Katecholamine nimmt zu, sie reagieren deshalb auf Stress mit gesteigerter sympathischer Aktivität und allgemeinem vasokonstriktorischem Tonus (obwohl die Azidose lokal eine vasodilatatorische Wirkung hätte). Die reflektorische Hypertension trägt zur Erhöhung der Vor- und Nachlast bei.
5. Die Permeabilität der Gefäße nimmt zu.

Die Folgen von 3. bis 5. begünstigen die Neigung zur Herzinsuffizienz und zum klinisch manifesten Lungenödem.

6. Hypokapnie infolge einer respiratorischen Kompensation (Kussmaul-Atmung) kann zu zerebraler Vasokonstriktion und Hypoxie führen.
7. Bei anhaltender metabolischer Azidose vermindert sich die Mineralisation des Knochens, eine Osteomalazie ist zu erwarten.
8. Die Insulin-Resistenz nimmt zu (Glykolyse, Störung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, Hyperglykämie sind charakteristisch)
9. Die Zellproliferation nimmt ab, die Neigung zur Apoptose wird gefördert.

### **Therapie der metabolischen Azidose**

Bei einem pH unter 7,1 ist eine  $\text{NaHCO}_3$ -Infusion vonnöten, über diesen Wert aber nicht, weil die metabolische Azidose leicht in eine Alkalose und dadurch in eine Gewebhypoxie überschlagen kann. Eine weitere Gefahr der Infusion ist die Volumenüberlastung, hauptsächlich bei Azidosen renaler Herkunft.

#### 6.2.2.2. METABOLISCHE ALKALOSE

Bei der metabolischen Alkalose ändern sich die Parameter wie folgt: die primäre Störung ist die Zunahme von  $\text{HCO}_3^-$ , demzufolge steigen auch pH,  $\text{pCO}_2$ , aktuelles und standardes  $\text{HCO}_3^-$ , BB und BE an. Die  $\text{pCO}_2$ -Erhöhung erscheint kompensatorisch.

### **Formen und Ursachen der metabolischen Alkalose**

Es werden hypo-, hyper-, und normovolämische Formen unterschieden.

#### 1. Hypovolämische metabolische Alkalose

- Erbrechen: infolge des Verlustes an Magensäure erhöht sich  $\text{HCO}_3^-$  sowohl im Blut (Alkalose) als auch im glomerulären Filtrat. Wenn der  $\text{HCO}_3^-$ -Überschuss die Resorptionskapazität der Tubuli überschreitet, erreicht eine größere Menge an  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{Na}^+$  den distalen Tubulus, folglich nimmt hier  $\text{Na}^+$ -Resorption durch Steigerung des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ - und des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausches zu. Wegen der entstehenden Hypokaliämie begünstigt das in die Zellen eintretende  $\text{H}^+$  den Rückgewinn von  $\text{HCO}_3^-$  im proximalen Tubulus. Erbrechen geht mit  $\text{Na}^+$ - und Wasserverlust einher, und die Aktivierung von RAAS (infolge der Verminderung des EZV) führt durch Steigerung des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ - und des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausches zur Hypokaliämie, im proximalen Tubulus zur Resorption von  $\text{HCO}_3^-$ . All diese Faktoren halten die Alkalose aufrecht. Über Erbrechen wird auch  $\text{Cl}^-$  verloren, weniger  $\text{Cl}^-$  wird filtriert, so sind die interkalierten Zellen der distalen Tubuli weniger fähig  $\text{HCO}_3^-$  im Austausch gegen  $\text{Cl}^-$  zu sekretieren. Diese Kompensationsmöglichkeit kommt also beim Erbrechen nicht in Frage. Eine weitere Schwierigkeit bedeutet, dass die Resorption von  $\text{HCO}_3^-$  im proximalen Tubulus auch durch die Zunahme von  $\text{pCO}_2$  (respiratorische Kompensation) gesteigert wird.

- Chronische Entfernung von Magensäure bei bewusstlosen Patienten in der Intensivabteilung zur Vorbeugung der Aspiration.

- $\text{Cl}^-$ -Verlust über Durchfall bei Neugeborenen.

- $\text{Cl}^-$ -defizientes Nahrungsmittel für Babys kann eine gemäßigte Alkalose oder die Verschlimmerung eines  $\text{Cl}^-$ -Verlustes verursachen.

- Diuretische Behandlung, die im aufsteigenden dicken Segment der Henle-Schleife die Resorption von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  hindert, z.B. Furosemid.

- Bei Patienten mit chronischem Ödem und sekundärem Hyperaldosteronismus können Diuretika eine Hypokaliämie und folglich Alkalose auslösen.

- Renaler  $\text{Cl}^-$ -Verlust: eine seltene tubuläre Störung.
- Kontraktionsalkalose: die Abnahme des EZV vermindert das Verhältnis zwischen  $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$ , d.h. das Verhältnis vom azidotischen  $\text{Cl}^-$ -Anion zum basischen  $\text{HCO}_3^-$  wird vermindert. Eine Kontraktionsalkalose kommt z.B. bei Schwitzen vor, und man soll auch bei der Verabreichung von Diuretika mit einer Kontraktionskomponente rechnen.

Ist der  $\text{Cl}^-$ -Gehalt des glomerulären Filtrats niedrig, verringert sich die Sekretion von  $\text{HCO}_3^-$  in den distalen Tubuli. Die Retention von  $\text{HCO}_3^-$  löst eine gemäßigte Alkalose aus, bzw. eine bestehende Alkalose kann dadurch verschlimmert werden (s. wie bei Erbrechen).

Die hypovolämische metabolische Azidose ist gegen Salz empfindlich, d. h. eine Verabreichung von physiologischem  $\text{NaCl}$  verbessert den Zustand durch Erhöhung des EZV und Wiederherstellung des  $\text{Cl}^-$ -Spiegels.

## 2. Hypervolämische metabolische Alkalose

- Primärer Hyperaldosteronismus oder gesteigerte Aktivität von Mineralokortikoid:
  - \* Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus/ Aldosteron produzierendes Adenom der Nebennierenrinde)
  - \* Hyperreninämie (kann durch Wilms-Tumor oder andere Nierentumoren z.B. Klarzelltumor der Niere hergestellt werden)
  - \* 11- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel (eine Form der adrenogenitalen Syndromen, die mit Glukokortikoid-Mangel und Mineralokortikoid-Überschuss einhergeht, und bei der 11-Desoxykortikosteron (DOC) in großer Menge gebildet wird)
  - \* 11- $\beta$ -HSD-Defizienz (in der Niere mangelt es am Enzym 11- $\beta$ -OH-steroiddehydrogenase, das Cortisol neutralisiert. Folglich kann Cortisol an den Mineralokortikoid-Rezeptoren der Niere wirken, so kommt auch bei normalen Serum-Mineralokortikoid- und Cortisolspiegeln eine übermäßige Mineralokortikoid-Wirkung zum Ausdruck — „scheinbarer Mineralokortikoid-Überschuss“).
  - \* Auf Grund des Spillover-Mechanismus (bei exzessiven Hormonspiegeln beginnen Regulationsmoleküle auch auf Rezeptoren der anderen Moleküle, die ähnliche Struktur haben, zu wirken) gehören die Cushing-Krankheit (ACTH produzierendes Adenom der Hypophyse), das Cushing-Syndrom (Glukokortikoid produzierendes Adenom der Nebennierenrinde) und die exogene Steroid-Verabreichung hierher.
- Hypoparathyreose: während PTH üblicherweise die Resorption von  $\text{HCO}_3^-$  hemmt, liegt bei PTH-Mangel infolge der gesteigerten Resorption eine Alkalose vor.
- Bikarbonat-Aufnahme: Milch-alkalisches Syndrom (Ulkuspatienten wurde die Zufuhr von viel kalter Milch und Bikarbonat empfohlen, wodurch öfters eine Alkalose und Hyperkalzämie entstand), übermäßige Infusion von  $\text{HCO}_3^-$  bei Behandlung der diabetischen Ketoazidose (bei einem pH-Wert über 7,0 muss die Infusion abgestellt werden).

## 3. Normovolämische metabolische Alkalose

- Sekundärer Hyperaldosteronismus bei chronischen kardialen Ödemen, bei Ödemen mit Hypoproteinämie oder bei portaler Hypertension mit Aszites und Ödemen.
- Posthyperkapnische Alkalose: nach einer chronischen respiratorischen Azidose wird der  $\text{CO}_2$ -Überschuss durch die zu rasche Steigerung der Ventilation eliminiert, aber das vorher angehäuften  $\text{HCO}_3^-$  wird nicht so schnell ausgeschieden, und der angestiegene  $\text{HCO}_3^-$ -Spiegel löst vorübergehend eine Alkalose aus.
- Hypokaliämie begünstigt den Eintritt von  $\text{H}^+$  in die Zellen (im Austausch tritt  $\text{K}^+$  aus – inneres Gleichgewicht), und in den distalen Tubuli wird der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausch in den

Vordergrund gestellt (äußeres Gleichgewicht). Beide Vorgänge weisen in Richtung auf eine Alkalose. (Hypokaliämie und Alkalose steigern einander.)

### **Folgen der metabolischen Alkalose**

Im Gegensatz zur metabolischen Azidose, wo die Kussmaul-Atmung eine gute Kompensationsmöglichkeit darstellt, ist die respiratorische Kompensation (d.h. die Herabsetzung der Ventilation) bei der metabolischen Alkalose wegen der parallel entstehenden Hypoxie gedrosselt.

- 1) Hypokaliämie: kann zu schwerer Arrhythmie und sogar zum tödlichen Kammerflimmern führen.
- 2) Hypokalzämie: im Plasma nimmt das ionisierte  $\text{Ca}^{2+}$  ab, weil die Proteine bei der Pufferung  $\text{H}^+$ -Ionen freisetzen, und im Austausch  $\text{Ca}^{2+}$  binden. Die Veränderung der Konformation von Eiweißen erfolgt oft auf Kosten ihrer Funktionen (z.B. Enzymwirkung). Die Hypokalzämie erhöht die neuromuskuläre Erregbarkeit, was im schlimmsten Fall tetanische Krampfanfälle (aszendierende tonisch-klonische Krämpfe, die durch den Spasmus der Kehlkopfmuskeln — nicht aber der Atmungsmuskeln! — zum Tod führen können) verursacht. Bei langsam entstehender Alkalose kommt die Tetanie — der Kompensationsmechanismen zufolge — selten vor.
- 3) Die Sauerstoffdissoziationskurve von Hämoglobin verschiebt sich nach links, womit die Sauerstoff-bindende Kapazität von Hb erhöht wird, die Diffusion erfolgt schlechter, und die Oxygenisation des Gewebes ist erschwert.
- 4) Die Steigerung des parasympathischen Tonus setzt den Blutdruck und die Herzfrequenz herab.
- 5) Infolge der erhöhten Insulin-Wirkung wird die Glykolyse gesteigert und die Glykoneogenese gedrosselt, wodurch die Neigung zur Hypoglykämie gefördert wird.
- 6) Alkalose begünstigt die Zellproliferation.

### **Therapie der metabolischen Alkalose**

Bei einem pH-Wert über 7,5 ist die Verabreichung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , im Bedarfsfall von  $\text{K}^+$  und Spironolacton zu empfehlen.

#### 6.2.2.3. RESPIRATORISCHE AZIDOSE

Bei der respiratorischen Azidose ändern sich die pH-Parameter folgendermaßen: die primäre Störung ist die Erhöhung von  $\text{pCO}_2$ , als deren Folge der pH-Wert akut (innerhalb von Minuten bis 12 Stunden) absinkt, und infolge der langsamen renalen Kompensation öfters nicht kompensiert wird. Die Verschiebung zwischen den extrazellulären Puffern bewirkt die Zunahme des aktuellen  $\text{HCO}_3^-$ , während das standard  $\text{HCO}_3^-$  und BB unverändert bleiben,  $\text{BE} = 0 \pm 2,5$  mmol/l. Im chronischen Fall (nach einigen Tagen) kann sich der pH-Wert normalisieren, wobei nicht nur das aktuelle  $\text{HCO}_3^-$ , sondern auch standard  $\text{HCO}_3^-$ , BB und BE erhöht werden (ähnlich wie bei der metabolischen Alkalose).

### **Ursachen der respiratorischen Azidose**

Eine respiratorische Azidose kann durch jeglichen pathologischen Zustand hervorgerufen werden, der eine akute oder chronische respiratorische Insuffizienz mit Hypoxie und

Hyperkapnie nach sich ziehen kann. (Ursachen hierfür s. bei Ursachen der respiratorischen Insuffizienz).

### **Folgen der respiratorischen Azidose**

- 1) Hyperkapnie bewirkt eine zerebrale Vasodilatation, die Erhöhung des zerebralen Druckes und dadurch Kopfschmerzen. Irritabilität und/oder Somnolenz können ebenfalls auftreten. Eine extreme akute Erhöhung von  $p\text{CO}_2$  kann zur  $\text{CO}_2$ -Narkose oder sogar zum Koma führen.
- 2) Der Organismus toleriert die chronische (sogar sehr beträchtliche) Erhöhung von  $p\text{CO}_2$  viel besser. Die zentrale  $\text{CO}_2$ -Sensitivität wird jedoch vermindert, und die Atmung wird durch Hypoxie geprägt. Bei schwerer chronischer respiratorischer Azidose können die bei der metabolischen Azidose erwähnten Symptome auftreten.

### **Therapie der respiratorischen Azidose**

Wird die Ventilation gesteigert, muss  $\text{CO}_2$  vermindert werden. Da in chronischen Fällen renale Retention vorliegt, wird das standardde  $\text{HCO}_3^-$  höher. Bei zu plötzlicher Verminderung von  $\text{CO}_2$  kann es zu einer vorübergehenden metabolischen Alkalose kommen.

#### 6.2.2.4. RESPIRATORISCHE ALKALOSE

Bei der respiratorischen Alkalose ändern sich die pH-Parameter wie folgt:  
Die primäre Störung ist die Abnahme von  $\text{CO}_2$ , wodurch der pH-Wert akut (innerhalb von Minuten bis 12 Stunden) – unkompensiert – zunimmt. Infolge der Verschiebung zwischen den extrazellulären Puffern nimmt das aktuelle  $\text{HCO}_3^-$  ab, während das standardde  $\text{HCO}_3^-$  und BB unverändert bleiben,  $\text{BE} = 0 \pm 2,5$  mmol/l. Im chronischen Fall (nach Tagen) kann sich der pH-Wert durch vollständige renale Kompensation normalisieren. Nicht nur das aktuelle, sondern auch das standardde  $\text{HCO}_3^-$  sowie BB und BE werden herabgesetzt.

### **Ursachen der respiratorischen Alkalose**

Hierher gehören die Ursachen der akuten und chronischen alveolären Hyperventilation, bei denen die Ventilation den Bedarf des Stoffwechsels übersteigt.  $\text{CO}_2$  wird eliminiert (Ursachen s. da).

### **Folgen der respiratorischen Alkalose**

- 1) Hypokapnie kann durch eine zerebrale Vasokonstriktion zerebrale Hypoperfusion, Schwindel, Kollaps und Bewusstseinsverlust hervorrufen.
- 2) Die Abnahme des ionisierten  $\text{Ca}^{2+}$  im Blut, dadurch die Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, die Neigung zur Tetanie können auch bei der respiratorischen Alkalose auftreten, führen aber seltener zu Laryngospasmus. Im Hintergrund steckt wahrscheinlich eine latente parathyreoideale Insuffizienz (deshalb kommt in diesem Fall letztere und kein Kollaps vor).
- 3) Die Sauerstoffdissoziationskurve von Hämoglobin wird nach links verschoben, deshalb nimmt die Sauerstoff-bindende Kapazität von Hb zu, aber die Oxygenisation des Gewebes erfolgt schwieriger.
- 4) Auch andere, bei der metabolischen Alkalose erwähnte Folgen können auch auftreten.

### **Therapie der respiratorischen Alkalose**

Rückatmung von CO<sub>2</sub> (in eine Tüte ausatmen und aus der Tüte wieder rükatmen) ist unbedingt notwendig, bei Tetanie kann eine Ca-Verabreichung lebensrettend wirken.

#### 6.2.2.5. GEMISCHTE STÖRUNGEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES

Kombinierte Störungen kommen oft vor, z.B. respiratorische und metabolische Azidose kommen beim Lungenödem zusammen vor, mit der zentralen Depression der Atmung und des Kreislaufes. Bei der Leberinsuffizienz manifestieren sich infolge der Gabe von Diuretika respiratorische und metabolische Azidose zugleich, oder bei der nasogastrischen Absaugung von künstlich beatmeten Patienten in der Intensivabteilung. Respiratorische Azidose und metabolische Alkalose können bei mit Diuretika behandelten chronischen Lungenerkrankungen gemischt vorkommen. Beim septischen Schock, bei mit Niereninsuffizienz einhergehender Sepsis oder bei Salicylat-Vergiftung können sich respiratorische Alkalose und metabolische Azidose kombinieren. Sowohl metabolische Azidose als auch metabolische Alkalose kann einen Ileus, eine Niereninsuffizienz mit Erbrechen oder eine Laktazidose im Schock noch komplizieren. Die gemischten Störungen können einander kompensieren, der pH-Wert wird nicht bedeutend verschoben. Die Behandlung einer Störung kann jedoch eine andere zum Vorschein bringen.