



Handbuch der  
**Notfalldiagnostik**

Ihre  
Wissensquelle

## Vorwort

Die schnelle Verfügbarkeit von Bluttestergebnissen bildet das Herzstück von Diagnostik und Behandlung akuter Erkrankungen. Sauerstoffstatus und Säure-Basen-Haushalt werden mit Hilfe der arteriellen Blutgasanalyse bestimmt und sind elementare Bestandteile moderner evidenzbasierter Behandlungsalgorithmen in der Notfalldiagnostik. Analysatoren für die Notfalldiagnostik ermöglichen außerdem die Beurteilung z. B. von Nierenfunktion (Creatinin) und Elektrolyten, Entzündungsmarkern (CRP) und kardialen Biomarkern.

In diesem kompakten, übersichtlich strukturierten Handbuch wird das Parameterspektrum moderner Analysatoren abgedeckt. Physiologische Bedeutung und Pathophysiologie jedes Parameters werden beschrieben, außerdem sind die Referenzintervalle sowie die wahrscheinlichsten Ursachen von Abnormitäten aufgeführt. Diese wichtigen Informationen werden durch farbige Illustrationen, relevante Listen und Tabellen ergänzt. Das Handbuch ersetzt keine umfassende Fachliteratur, liefert jedoch Erklärungen zu einigen Bluttests und vereinfacht so den Entscheidungsfindungsprozess des Arztes. Es ist ein praktisches Nachschlagewerk für Studenten, Pfleger, Assistenzärzte und anderes medizinisches Personal, das mit der Interpretation von Bluttestergebnissen in der Notfallmedizin betraut ist.

**Dr. med. Frank Christian Pott**, außerordentlicher Professor, Berater im Bispebjerg Hospital, Abteilung Anästhesie und Intensivpflege Universität Kopenhagen

### Autoren:

Corina Seeger, MSc Biochemie, wissenschaftliche Beraterin, Radiometer Medical ApS

Chris Higgins, MSc Medizinische Chemie, medizinischer Autor, UK

Illustrationen von der medizinischen Illustratorin Dr. Lotte Clevin, Dänemark

Layout und Graphik von Hertz und Radiometer Medical ApS

Copyright © 2014 Radiometer Medical ApS, Dänemark

Mit Angabe der Quelle darf der Inhalt frei reproduziert werden.

Gedruckt in Dänemark von Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Dänemark, 2015

ISBN 978-87-91026-16-4

939-801. 201508A

Änderungen vorbehalten

## Rechtliches

Die Inhalte dieses Handbuchs wurden auf Grundlage wissenschaftlicher Publikationen zum Zeitpunkt ihrer Publikation erstellt. Zweck dieses Handbuchs ist, medizinischem Fachpersonal Informationen zur Blutgasanalyse und Notfalldiagnostik zu vermitteln. Es erhebt nicht den Anspruch, einen Pflegestandard zu definieren. Dieses Handbuch sollte nicht als ausschließliche Quelle klinischer und medizinischer Informationen interpretiert werden. Jeder Nutzer dieses Handbuchs muss eigenverantwortlich bewerten und entscheiden, ob die Anwendung der Verfahren in der speziellen klinischen Situation angemessen ist.

Referenzintervalle, Ursachen und Symptome, die in den verschiedenen Parameterabschnitten beschrieben werden, erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Informationen in diesem Dokument werden in der vorliegenden Form und ohne jegliche – ausdrückliche oder implizierte – Gewährleistung bereitgestellt. Radiometer übernimmt keinerlei Gewährleistung zur Eignung für einen bestimmten Zweck, zum Rechtsanspruch und zur Nichtverletzung der Rechte Dritter. Trotz größter Sorgfalt kann Radiometer Fehler in den Inhalten dieses Handbuchs nicht 100%ig ausschließen. Der Inhalt dieses Dokuments kann technische Ungenauigkeiten und Fehler enthalten. Radiometer und alle anderen Parteien, die an der Erstellung, Produktion oder Bereitstellung dieses Materials beteiligt sind, sind unter keinen Umständen für Schadensersatz, Aufwendungen jeglicher Art, Schäden oder Verletzungen haftbar, die auf die Verwendung oder Informationen in diesem Handbuch zurückzuführen sind.

Dieses Handbuch enthält möglicherweise Links zu anderen Websites. Radiometer übernimmt jedoch keinerlei Haftung für den Inhalt derartiger Websites. Radiometer ist folglich nicht haftbar für Schäden oder Verletzungen, die aus dem Zugriff auf diese Websites entstehen. Die oben stehende Liste der Umstände, für die Radiometer keinerlei Haftung übernimmt, ist nicht erschöpfend. Sämtliche Inhalte dieses Material sind Eigentum von Radiometer. Das Herunterladen, Ausdrucken und Nutzen der Inhalte unter Angabe der Quelle ist erlaubt. Verkauf, Modifizierung oder kommerzieller Nachdruck des Inhalts sind jedoch verboten. Radiometer behält sich Änderungen an diesem Handbuch jederzeit und ohne Ankündigung vor.

# Inhalt

|                                                   |    |                                                                                  |    |
|---------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vorwort.....                                      | 3  | Wann sollte $sO_2$ bestimmt werden? .....                                        | 40 |
| Rechtliches.....                                  | 5  | Ursachen eines niedrigen $sO_2$ .....                                            | 40 |
| Sauerstoffstatus .....                            | 16 | Mit niedrigem $sO_2$ assoziierte Symptome .....                                  | 41 |
| Sauerstoffaufnahme .....                          | 18 | Drei Möglichkeiten, den $sO_2$ bei kritisch kranken Patienten zu bestimmen ..... | 41 |
| Sauerstofftransport/-versorgung .....             | 18 | Oxyhämoglobin – $O_2Hb$ .....                                                    | 43 |
| Sauerstoffabgabe .....                            | 19 | Referenzbereich $O_2Hb$ – Beispiele .....                                        | 43 |
| Lactat und Gewebeoxygenierung.....                | 19 | Was ist $O_2Hb$ ? .....                                                          | 43 |
| Flussdiagramm des Patientensauerstoffstatus ..... | 20 | Ursachen eines niedrigen $FO_2Hb$ .....                                          | 44 |
| Beschreibung des Flussdiagramms.....              | 22 | $FO_2Hb$ vs. Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) .....                                | 44 |
| Sauerstoffpartialdruck – $pO_2$ .....             | 23 | Sauerstoffgehalt – $ctO_2$ .....                                                 | 46 |
| Referenzbereich $pO_2$ – Beispiele.....           | 23 | Referenzbereich $ctO_2$ – Beispiele.....                                         | 46 |
| Physiologische Bedeutung von $pO_2$ .....         | 24 | Sauerstofftransport in die Gewebezellen .....                                    | 46 |
| Warum bestimmen wir $pO_2$ ? .....                | 26 | Warum bestimmen wir $ctO_2$ ? .....                                              | 48 |
| Wann sollte $pO_2$ bestimmt werden? .....         | 26 | Ursachen eines erniedrigten $ctO_2$ .....                                        | 48 |
| Klinische Interpretation .....                    | 27 | $p50$ .....                                                                      | 49 |
| Ursachen einer Hypoxämie .....                    | 29 | Interpretation von $p50$ -Werten .....                                           | 49 |
| Mit Hypoxie assoziierte Symptome .....            | 30 | Referenzbereich $p50$ – Beispiele .....                                          | 50 |
| Ursachen einer Hyperoxämie .....                  | 30 | Die Oxyhämoglobindissoziationskurve (ODC) und das Konzept von $p50$ .....        | 50 |
| Hämoglobin – Hb .....                             | 32 | Warum bestimmen wir $p50$ ? .....                                                | 52 |
| Referenzbereich Hb – Beispiele.....               | 32 | Ursachen eines erhöhten $p50$ .....                                              | 53 |
| Hämoglobin : Struktur & Funktion .....            | 32 | Ursachen eines niedrigen $p50$ .....                                             | 53 |
| Warum bestimmen wir $ctHb$ ? .....                | 34 | Diagnostischer Nutzen von $p50$ – Beispiele .....                                | 53 |
| Ursachen eines niedrigen $ctHb$ .....             | 35 | Carboxyhämoglobin – COHb .....                                                   | 55 |
| Symptome eines niedrigen $ctHb$ .....             | 35 | Referenzbereich COHb – Beispiele .....                                           | 55 |
| Ursachen eines erhöhten $ctHb$ .....              | 36 | Was ist COHb ? .....                                                             | 55 |
| Symptome eines erhöhten $ctHb$ .....              | 36 | Wann sollte COHb bestimmt werden? .....                                          | 56 |
| Sauerstoffsättigung – $sO_2$ .....                | 38 | Ursache eines erhöhten COHb .....                                                | 57 |
| Referenzbereich $sO_2$ – Beispiele .....          | 38 | Interpretation von COHb in Fällen verzögerter Messung .....                      | 58 |
| Physiologische Hintergründe – $sO_2$ .....        | 38 | Blutoxygenierung bei Kohlenmonoxidvergiftung .....                               | 58 |
| Warum bestimmen wir $sO_2$ ? .....                | 40 | Methämoglobin – MetHb.....                                                       | 60 |
|                                                   |    | Referenzbereich MetHb – Beispiel.....                                            | 60 |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Was ist MetHb ? .....                                            | 60 |
| Wann sollte MetHb bestimmt werden? .....                         | 61 |
| Ursachen eines erhöhten MetHb .....                              | 61 |
| Symptome einer Methämoglobinämie .....                           | 62 |
| Zyanose bei Methämoglobinämie.....                               | 63 |
| Shunt.....                                                       | 64 |
| Referenzbereich Shunt – Beispiel .....                           | 64 |
| Ventilation-Perfusions-Quotient, Totraum und Shunt .....         | 65 |
| Warum bestimmen wir den $\dot{V}Shunt$ ?.....                    | 66 |
| Wann sollten wir $\dot{V}Shunt$ bestimmen? .....                 | 67 |
| Interpretationsleitfaden für $\dot{V}Shunt$ bei kritisch kranken |    |
| Patienten mit Pulmonalkatheter .....                             | 67 |
| Ursachen eines erhöhten $\dot{V}Shunt$ .....                     | 67 |
| Mit erhöhtem $\dot{V}Shunt$ assoziierte Symptome.....            | 68 |
| Säure-Basen-Haushalt.....                                        | 69 |
| Das Säure-Basen-Diagramm nach Siggaard-Andersen.....             | 71 |
| Begriffe, die zur Interpretation des Säure-Basen-Status verwen-  |    |
| det werden .....                                                 | 72 |
| Säure-Basen-Flussdiagramm .....                                  | 75 |
| pH .....                                                         | 76 |
| Referenzbereich pH – Beispiele.....                              | 76 |
| Warum bestimmen wir den pH-Wert ? .....                          | 76 |
| Wann sollte pH ( $pCO_2$ und $HCO_3^-$ ) bestimmt werden ? ..... | 77 |
| Ursachen von Störungen des Säure-Basen-Haushalts .....           | 78 |
| Symptome von Säure-Basen-Störungen .....                         | 79 |
| Klinische Interpretation .....                                   | 79 |
| pH-Bestimmung aus Fetalkopfhaut und Nabelschnur .....            | 81 |
| pH in Pleuraflüssigkeit .....                                    | 82 |
| Kohlendioxidpartialdruck – $pCO_2$ .....                         | 83 |
| Referenzbereich $pCO_2$ – Beispiele.....                         | 83 |
| Physiologische Bedeutung des $pCO_2$ .....                       | 83 |
| Warum bestimmen wir $pCO_2$ ? .....                              | 84 |
| Wann sollte $pCO_2$ (pH und $HCO_3^-$ ) bestimmt werden ? .....  | 84 |

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| Ursachen eines erhöhten $pCO_2$ .....                           | 85  |
| Ursachen eines erniedrigten $pCO_2$ .....                       | 85  |
| Symptome eines gestörten $pCO_2$ .....                          | 86  |
| Symptome von erhöhtem bzw. erniedrigtem $pCO_2$ .....           | 86  |
| Klinische Interpretation .....                                  | 87  |
| Bicarbonat – $HCO_3^-$ .....                                    | 88  |
| Referenzbereich $HCO_3^-$ – Beispiele .....                     | 89  |
| Die physiologische Bedeutung von $HCO_3^-$ .....                | 89  |
| Warum bestimmen wir $HCO_3^-$ ?.....                            | 90  |
| Wann sollte $HCO_3^-$ (pH und $pCO_2$ ) bestimmt werden ? ..... | 91  |
| Klinische Interpretation .....                                  | 91  |
| Ursachen eines erniedrigten $HCO_3^-$ .....                     | 91  |
| Ursachen eines erhöhten $HCO_3^-$ .....                         | 92  |
| Symptome einer $HCO_3^-$ -Dysbalance .....                      | 93  |
| Unterscheidung von aktuellem und Standard- $HCO_3^-$ .....      | 93  |
| Basenüberschuss – BE .....                                      | 94  |
| Das Konzept des Basenüberschusses .....                         | 94  |
| Referenzbereich cBase (Ecf) – Beispiele .....                   | 94  |
| Aktueller Basenüberschuss (cBase(B) oder ABE) .....             | 95  |
| Standard-Basenüberschuss (cBase(Ecf) oder SBE).....             | 95  |
| Warum bestimmen wir BE ? .....                                  | 96  |
| Klinische Interpretation .....                                  | 96  |
| Ursachen eines abnorm negativen BE .....                        | 97  |
| Ursachen eines abnorm positiven BE.....                         | 98  |
| Anionenlücke – AG .....                                         | 99  |
| Referenzbereich AG – Beispiele.....                             | 99  |
| Konzept und klinische Bedeutung der Anionenlücke.....           | 99  |
| Warum bestimmen wir die Anionenlücke? .....                     | 101 |
| Metabolische Azidose und Anionenlücke .....                     | 101 |
| Klinische Interpretation .....                                  | 103 |
| Ursachen einer vergrößerten Anionenlücke.....                   | 103 |
| Ursachen einer verringerten Anionenlücke.....                   | 105 |
| Kalium – $K^+$ .....                                            | 106 |

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Referenzbereich $K^+$ – Beispiele .....                                                  | 106 |
| Verteilung und physiologische Bedeutung von Kalium .....                                 | 106 |
| Warum bestimmen wir Kalium? .....                                                        | 108 |
| Physiologische Kontrolle der Kaliumkonzentration in der<br>Extrazellulärflüssigkeit..... | 108 |
| Ursachen einer Hypokaliämie.....                                                         | 109 |
| Symptome einer Hypokaliämie .....                                                        | 110 |
| Ursachen einer Hyperkaliämie .....                                                       | 111 |
| Symptome einer Hyperkaliämie .....                                                       | 111 |
| Natrium – $Na^+$ .....                                                                   | 112 |
| Referenzbereich $Na^+$ – Beispiele .....                                                 | 112 |
| Verteilung und physiologische Bedeutung von Natrium .....                                | 112 |
| Warum bestimmen wir Natrium? .....                                                       | 113 |
| Natriumgleichgewicht.....                                                                | 114 |
| Begriffe, die bei der Interpretation von Natriumergebnissen<br>verwendet werden .....    | 115 |
| Ursachen einer Hyponatriämie .....                                                       | 116 |
| Symptome einer Hyponatriämie .....                                                       | 116 |
| Ursachen einer Hypernatriämie.....                                                       | 117 |
| Symptome einer Hypernatriämie .....                                                      | 117 |
| Ein Hinweis zu Pseudohypo- und Pseudohypernatriämie.....                                 | 118 |
| Chlorid – $Cl^-$ .....                                                                   | 119 |
| Referenzbereich $Cl^-$ – Beispiele .....                                                 | 119 |
| Verteilung und physiologische Bedeutung von Chlorid .....                                | 119 |
| Warum bestimmen wir Chlorid ? .....                                                      | 120 |
| Chloridgleichgewicht.....                                                                | 121 |
| Begriffe, die bei der Interpretation von Chloridergebnissen<br>verwendet werden .....    | 121 |
| Ursachen von Hypochlorämie und Hyperchlorämie .....                                      | 121 |
| Der Nutzen von Chlorid bei der Untersuchung von<br>Säure-Basen-Störungen .....           | 122 |
| Ursachen einer Azidose mit großer Anionenlücke .....                                     | 122 |
| Ursachen einer hyperchlorämischen Azidose bei normaler                                   |     |

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anionenlücke .....                                                                    | 123 |
| Andere Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei abnormer<br>Chloridkonzentration ..... | 123 |
| Ionisiertes Calcium – $Ca^{2+}$ .....                                                 | 124 |
| Referenzbereich $Ca^{2+}$ – Beispiel .....                                            | 124 |
| Verteilung und physiologische Bedeutung von Calcium .....                             | 124 |
| Warum bestimmen wir Calcium ? .....                                                   | 125 |
| Regulation des Calciumhaushalts .....                                                 | 125 |
| Begriffe, die bei der Interpretation von Calciumwerten<br>verwendet werden .....      | 127 |
| Ursachen einer Hypocalcämie.....                                                      | 127 |
| Symptome einer Hypocalcämie.....                                                      | 128 |
| Ursachen einer Hypercalcämie .....                                                    | 129 |
| Symptome einer Hypercalcämie .....                                                    | 129 |
| Glucose .....                                                                         | 130 |
| Referenzbereich Glucose – Beispiele .....                                             | 130 |
| Die physiologische Bedeutung von Glucose und der<br>Blutzuckerregulation .....        | 131 |
| Warum bestimmen wir Blut-/Plasmaglucose? .....                                        | 133 |
| Wann sollte Glucose bestimmt werden? .....                                            | 134 |
| Hyperglykämie und Diabetes.....                                                       | 134 |
| Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten.....                                     | 135 |
| Ursachen einer Hyperglykämie.....                                                     | 135 |
| Symptome einer Hyperglykämie.....                                                     | 136 |
| Hypoglykämie .....                                                                    | 136 |
| Ursachen einer Hypoglykämie .....                                                     | 137 |
| Symptome einer Hypoglykämie .....                                                     | 137 |
| Hypoglykämie bei Neugeborenen .....                                                   | 137 |
| Ursachen einer Hypoglykämie bei Neugeborenen.....                                     | 138 |
| Lactat .....                                                                          | 139 |
| Referenzbereich Lactat – Beispiele.....                                               | 139 |
| Die physiologische Bedeutung von Lactat .....                                         | 139 |
| Warum bestimmen wir Lactat?.....                                                      | 141 |

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| Wann sollte Lactat bestimmt werden? .....             | 142 |
| L- und D-Lactat .....                                 | 144 |
| Bilirubin .....                                       | 145 |
| Referenzbereich Bilirubin – Beispiele .....           | 145 |
| Der Bilirubinstoffwechsel .....                       | 145 |
| Bilirubintypen im Plasma .....                        | 147 |
| Warum bestimmen wir Bilirubin? .....                  | 148 |
| Wann sollte Bilirubin bestimmt werden? .....          | 148 |
| Interpretation von Bilirubinwerten .....              | 149 |
| Physiologische Klassifizierung von Ikterus .....      | 150 |
| Physiologischer Neugeborenenikterus .....             | 151 |
| Behandlung von Hyperbilirubinämie/Neugeborenenikterus | 152 |
| Wo liegen die Grenzen der Behandlung eines            |     |
| Neugeborenenikterus? .....                            | 153 |
| Creatinin .....                                       | 154 |
| Referenzbereich Creatinin – Beispiele .....           | 154 |
| Biochemie und Physiologie von Creatinin .....         | 154 |
| Warum bestimmen wir Creatinin? .....                  | 156 |
| Wann sollte Creatinin bestimmt werden? .....          | 157 |
| Klinische Interpretation .....                        | 157 |
| Wie wird Creatinin für Diagnose und Bewertung des ANV |     |
| genutzt? .....                                        | 158 |
| Wie werden Creatinin/GFR für Diagnose und Beurteilung |     |
| der Nierenfunktion bei CKD genutzt? .....             | 160 |
| Symptome einer CKD .....                              | 161 |
| Ursachen einer CKD .....                              | 161 |
| Nephrotoxische Medikamente .....                      | 162 |
| Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate .....     | 163 |
| Bewertung der von der NKDEP empfohlenen GFR-Formeln.  | 165 |
| Kardiale Troponine – cTnI und cTnT .....              | 168 |
| Physiologische Bedeutung von Troponin .....           | 158 |
| Kardiale Troponine und Myokardinfarkt .....           | 169 |

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| Wann sollten cTnI /cTnT bestimmt werden? .....             | 170 |
| Klinische Indikationen für die Anforderung eines cTnI oder |     |
| cTnT-Tests .....                                           | 171 |
| Definition eines positiven Troponinergebnisses .....       | 172 |
| Troponinkonzentrationen bei Myokardinfarktpatienten .....  | 177 |
| Erhöhtes cTnI und cTnT ohne myokardiale Ursachen .....     | 177 |
| Natriuretische Peptide – BNP und NT-proBNP .....           | 179 |
| BNP und NT-proBNP – Physiologische Hintergründe .....      | 179 |
| Probenentnahme für die Bestimmung von BNP und              |     |
| NTproBNP .....                                             | 181 |
| BNP und NT-proBNP bei gesunden Personen .....              | 182 |
| BNP und NT-proBNP bei der Diagnose einer                   |     |
| Herzinsuffizienz .....                                     | 183 |
| Der prognostische Nutzen von BNP und NT-proBNP             |     |
| bei Herzinsuffizienz .....                                 | 186 |
| D-Dimere .....                                             | 188 |
| Was sind D-Dimere? .....                                   | 188 |
| D-Dimere und venöse Thromboembolie (VTE) .....             | 188 |
| Ursachen einer D-Dimere-Erhöhung .....                     | 190 |
| Warum bestimmen wir D-Dimere? .....                        | 191 |
| Klinischer Nutzen von D-Dimere-Tests ohne                  |     |
| VTE-Assoziation .....                                      | 194 |
| Wann ist die Messung von D-Dimeren indiziert? .....        | 194 |
| Interpretation von D-Dimere-Testergebnissen .....          | 195 |
| C-reaktives Protein – CRP .....                            | 197 |
| Pathophysiologischer Hintergrund .....                     | 197 |
| CRP-Referenzwerte – was ist normal? .....                  | 198 |
| CRP-Messung – Unterscheidung zwischen CRP- und             |     |
| hsCRP-Assays .....                                         | 199 |
| Ursachen eines erhöhten CRP .....                          | 199 |
| Klinischer Nutzen von CRP .....                            | 200 |
| Humanes Choriongonadotropin – hCG .....                    | 202 |
| hCG und seine Varianten .....                              | 202 |

Physiologische Hintergründe – Schwangerschaft und  
hCG ..... 204

Referenzwerte für Plasma-hCG ..... 206

hCG-Assays zur Früherkennung von Schwangerschaft und  
Frühabort..... 207

hCG-Messung für die Diagnose einer ectopen  
Schwangerschaft..... 208

hCG zum WMonitoring nach Abort und ectoper  
Schwangerschaft..... 209

Nicht schwangerschaftsassozierte Ursachen  
erhöhter hCG-Konzentrationen..... 209

Literatur..... 212

## Sauerstoffstatus

Ohne eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr können Menschen nicht überleben. Durch das Zusammenspiel des respiratorischen und des kardiovaskulären Systems wird Sauerstoff aus der Einatemungsluft in die Zellen des Gewebes transportiert. Dieser Prozess besteht aus drei aufeinander folgenden Phasen:

- Sauerstoffaufnahme des Blutes aus der alveolären Luft in den Lungen
- Sauerstofftransport/-versorgung des Blutes aus der Lunge in das Gewebe
- Sauerstoffabgabe aus dem Blut ins Gewebe

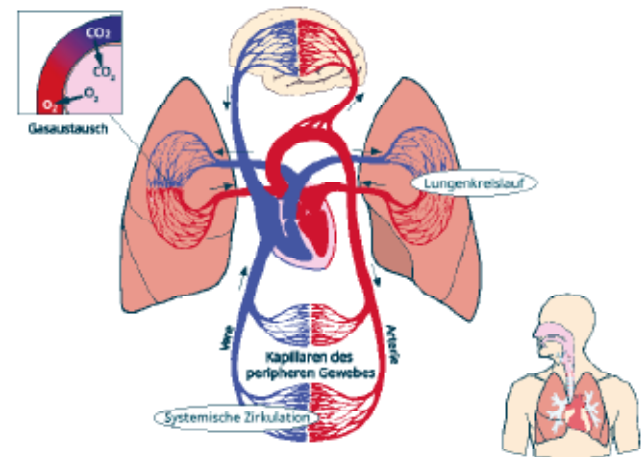


ABB. 1: Der Blutfluss im Lungenkreislauf und die systemische Zirkulation.

Das Herz pumpt desoxygeniertes Blut in den Lungenkreislauf und oxygeniertes Blut in die systemische Zirkulation (Abb. 1). Im Lungenkreislauf fließt venöses Blut mit einer hohen Kohlendioxidkonzentration ( $\text{CO}_2$ ) und einer geringen Sauerstoffkonzentration ( $\text{O}_2$ ) aus dem rechten Herzventrikel in die Lunge. In den Alveolarkapillaren der Lunge, wo der Lungengasaustausch erfolgt, diffundiert Kohlendioxid aus dem Blut in die Alveolen und Sauerstoff diffundiert von den Alveolen ins Blut. Das nun oxygenierte arterielle Blut fließt von der Lunge in das linke Atrium und von da aus über den linken Ventrikel und die systemische Zirkulation in das periphere Gewebe. Hier diffundiert Sauerstoff aus dem Blut in die Gewebezellen und Kohlendioxid wiederum diffundiert aus den Zellen des Gewebes ins Blut. Desoxygeniertes venöses Blut fließt dann zurück in das rechte Atrium und schließt so den Kreislauf.

Die Interaktionen zwischen Lungenkreislauf und systemischer Zirkulation sind sehr komplex, und unter veränderten pathophysiologischen Bedingungen sind die Folgen einer beeinträchtigten Sauerstoffaufnahme, eines beeinträchtigten Sauerstofftransports und einer beeinträchtigten Sauerstoffabgabe u. U. schwer vorherzusagen. Daher müssen unbedingt alle drei bewertet werden, um die für ein adäquates Patientenmanagement erforderlichen Informationen zu erhalten. Der Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{O}_2$ ) kann zur Bewertung der Sauerstoffaufnahme genutzt werden. Der Sauerstoffgehalt ( $\text{ctO}_2$ ) kann zur Bewertung des Sauerstofftransports genutzt werden. Und  $p50$  kann zur Bewertung der Fähigkeit der Sauerstoffabgabe im Gewebe genutzt werden.

Die folgenden Parameter werden im weiteren Verlauf des Handbuchs detailliert beschrieben.

## Sauerstoffaufnahme

Der Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{O}_2$ ) in arteriellem Blut ist das Ergebnis der Sauerstoffaufnahme. Sauerstoff diffundiert durch die alveolarkapillären Membranen der Lunge ins Blut. Aus diesem Grunde gilt  $p\text{O}_2$  (siehe  $p\text{O}_2$ ) als Schlüsselparameter für die Bewertung der Sauerstoffaufnahme. In arteriellem Blut wird  $p\text{O}_2$  beeinflusst von:

- alveolärem Sauerstoffpartialdruck, der seinerseits von Ortshöhe, Sauerstofffraktion in der Inspirationsluft ( $\text{FO}_2(\text{I})$ ), sowie alveolärem  $p\text{CO}_2$  beeinflusst wird
- Grad des intra- und extrapulmonalen Shunts ( $\text{FShunt}$ )
- Diffusionskapazität des Lungengewebes

## Sauerstofftransport

Eine adäquate Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff ist unabdinglich für eine ausreichende Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff aus der Lunge. Daher gilt die Gesamtsauerstoffkonzentration im arteriellen Blut,  $\text{ctO}_2$  (siehe  $\text{ctO}_2$ ) als Schlüsselparameter für die Bewertung des Sauerstofftransports.  $\text{ctO}_2$  wird beeinflusst von:

- Hämoglobinkonzentration im Blut ( $\text{ctHb}$ )
- Konzentration der Dyshämoglobine ( $\text{COHb}$ ,  $\text{MetHb}$ )
- arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{O}_2$ )
- arterieller Sauerstoffsättigung ( $\text{sO}_2$ )

Unter der Sauerstofftransportkapazität ( $\text{DO}_2$ ) verstehen wir die Sauerstoffversorgung der Organe und des Gewebes durch das arterielle Blut.  $\text{DO}_2$  wird definiert als das Produkt des Herzminutenvolumens ( $Q$ ) und des Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes ( $\text{ctO}_2(\text{a})$ ). Die Synergie von  $Q$  und  $\text{ctO}_2(\text{a})$  ist für eine ausreichende Gewebeoxygenierung von elementarer Bedeutung. Die Sauerstoffversorgung im Ganzen ist abhängig vom Zusammenspiel der Blut-, Herz- und Lungenfunktionen.

## Sauerstoffabgabe

Um den transportierten Sauerstoff nutzen zu können, muss er in das periphere Gewebe abgegeben werden. Deshalb drückt sich die Affinität von Sauerstoff an Hämoglobin im  $p50$ -Wert aus (siehe  $p50$ ). Dieser ist der Schlüsselparameter zur Bewertung der Fähigkeit des arteriellen Blutes zur Abgabe von Sauerstoff ins angrenzende Gewebe. Die Sauerstoffabgabe ist primär abhängig von:

- arteriellem und endkapillärem Sauerstoffpartialdruck
- Sauerstoffgehalt ( $ctO_2$ )
- Hämoglobinaffinität an Sauerstoff

## Lactat und Gewebeoxygenierung

Lactat ist vor allem dann im Übermaß im Blut vorhanden, wenn das Gewebe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wurde, um einen normalen aeroben Metabolismus in der Zelle zu ermöglichen (siehe Lactat). Blutlactat dient also als Marker für ein Ungleichgewicht zwischen dem Sauerstoffbedarf im Gewebe und der Sauerstoffversorgung. Ursache für erhöhte Blutlactatwerte können z. B. eine Hypoperfusion, eine stark beeinträchtigte arterielle Sauerstoffversorgung oder eine Mischung der beiden sein.

Im Allgemeinen gilt eine erhöhte oder steigende Lactatkonzentration als Frühwarnfaktor für eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung des Gewebes. Diese tritt noch vor anderen Anzeichen klinischen Schocks oder einer Dysfunktion der lebenswichtigen Organe auf. Eine sinkende oder konstant niedrige Blutlactatkonzentration bei kritischer Erkrankung ist ein Indikator für eine Verbesserung des Patientenstatus [1].

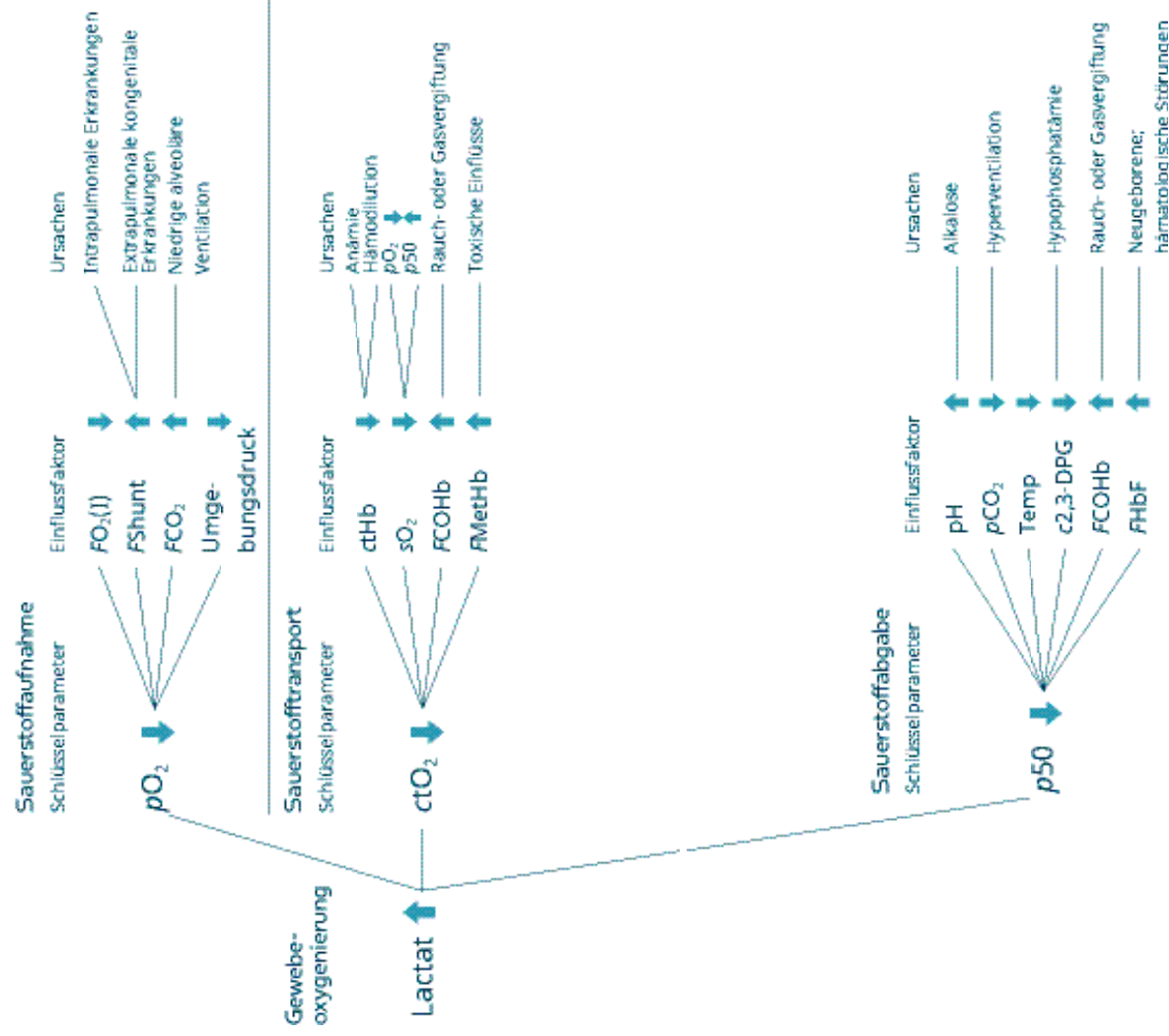


ABB. 2: Flussdiagramm des Sauerstoffstatus des Patienten. Im Diagramm werden zum einen Änderungen bei Beeinträchtigung der arteriellen Sauerstoffversorgung angezeigt und zum anderen, welche Auswirkungen Abweichungen der Parameter haben. ↑: Erhöht, ↓: Erniedrigt. Adaptiert aus verschiedenen Textbüchern sowie [2].

Beschreibung des Flussdiagramms

Die Parameter im Flussdiagramm (Abb. 2) sind in der Reihenfolge ihrer Beurteilung angegeben. Um den praktischen Nutzen des Diagramms in der klinischen Situation zu erhöhen, wurden nur die klinisch relevantesten Parameter und Interaktionen berücksichtigt.

Die Schlüsselparameter ( $pO_2$ ,  $ctO_2$ ,  $p50$ ) sind links aufgelistet (Priorität von oben nach unten), die Parameter mit geringerer Bedeutung sehen Sie weiter rechts. Die Bewertung sollte daher mit  $pO_2$  beginnen. Wenn  $pO_2$  im Normbereich liegt, beurteilen Sie den nächsten Schlüsselparameter ( $ctO_2$ ) und so fort.

Wenn der beurteilte Schlüsselparameter vom erwarteten Wert abweicht, schauen Sie in die Spalte rechts neben dem Parameter. Hier finden Sie die Faktoren, von denen dieser Schlüsselparameter beeinflusst wird. Ein oder mehrere dieser Faktoren sind höchstwahrscheinlich für die Abweichung verantwortlich.

Wenn Lactat als erster Parameter bewertet und als zu hoch beurteilt wird, müssen Sie sich im nächsten Schritt den Schlüsselparameter rechts ansehen, um die Ursache für die hohe Lactatkonzentration zu ermitteln.

Das genaueste Bild über den Sauerstoffstatus des Patienten erhalten Sie, wenn Sie alle Parameter beurteilen, die an Sauerstoffaufnahme, -transport und -abgabe beteiligt sind.

Sauerstoffpartialdruck –  $pO_2$

Die Menge des Sauerstoffs im Blut wird durch viele Faktoren beeinflusst, z. B. durch Ventilation/Perfusion.  $pO_2$  ist der Sauerstoffpartialdruck des im Blut gelösten Sauerstoffs als Anteil am Gesamtdruck aller im Blut gelösten Gase.  $pO_2$  gibt nur einen kleinen Teil (1 – 2 %) des im Blutplasma gelösten Gesamtsauerstoffs an [3]. Die übrigen 98 – 99 % des im Blut vorhandenen Sauerstoffs sind an das Hämoglobin in den Erythrozyten gebunden.

$pO_2$  spiegelt primär die Sauerstoffaufnahme in der Lunge wider.

Referenzintervall  $pO_2$  – Beispiele

| Erwachsener/Kind (VB, a) | kPa         | mmHg     |
|--------------------------|-------------|----------|
| 2 Tage – 60 Jahre        | 11,0 – 14,4 | 83 – 108 |
| >60 Jahre                | >10,6       | >80      |
| >70 Jahre                | >9,3        | >70      |
| >80 Jahre                | >8,0        | >60      |
| >90 Jahre                | >6,65       | >50      |
| Neugeborenes (VB, a)     | kPa         | mmHg     |
| Geburt                   | 1,1 – 3,2   | 8 – 24   |
| 5 – 10 Minuten           | 4,4 – 10,0  | 33 – 75  |
| 30 Minuten               | 4,1 – 11,3  | 31 – 85  |
| 1 Stunde                 | 7,3 – 10,7  | 55 – 80  |
| 1 Tag                    | 7,2 – 12,7  | 54 – 95  |
| Nabelschnurblut          | kPa         | mmHg     |
| Arteriell (a)            | 0,8 – 4,1   | 6 – 31   |
| Venös (v)                | 2,3 – 5,5   | 17 – 41  |

[4] VB: Vollblut; a: arteriell

$pO_2(a)$  sinkt ab einem Alter von 40 Jahren mit einer Rate von  $\sim 0,29$  kPa (2,2 mmHg) pro Jahrzehnt [5].

### Physiologische Bedeutung von $pO_2$

Unser Leben ist von einer kontinuierlichen Sauerstoffversorgung der Zellen unseres Gewebes abhängig. Diese wiederum hängt von der kontinuierlichen Oxygenierung des venösen Bluts in der Lunge ab. Sauerstoff diffundiert entlang eines Druckgradienten – von einer relativ hohen Konzentration (21,2 kPa [159 mmHg] auf dem Meeresspiegel) in der Inspirationsluft über zunehmend sinkende Konzentrationen in den Atemwegen, im alveolären Gas, im arteriellen Blut, den Kapillaren und schließlich den Zellen/Mitochondrien, wo die geringste  $pO_2$ -Konzentration (1 – 1,5 kPa (7,5 – 11,5 mmHg)) herrscht. Dieses kontinuierliche Abfallen des  $pO_2$  von der Einatemungsluft bis in die Mitochondrien wird als Sauerstoffkaskade bezeichnet (Abb. 3).

Der Druckgradient der Sauerstoffkaskade ist physiologisch von elementarer Bedeutung für den Transport des eingeatmeten Sauerstoffs ins Gewebe, und eine pathologische Störung dieser Kaskade, z. B. durch Hypoventilation, kann zu einer Gewebhypoxie führen [6, 7].

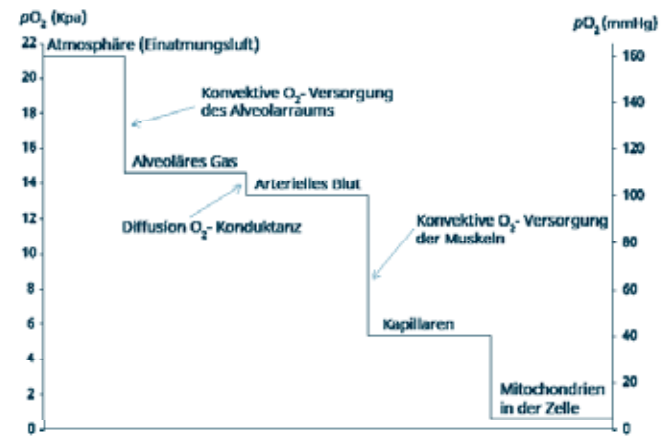


ABB. 3: Die Sauerstoffkaskade.

Obwohl  $pO_2$  nur einen sehr geringen Teil des Gesamtsauerstoffs ( $ctO_2$ ) (siehe  $ctO_2$ ) ausmacht, der im arteriellen Blut transportiert wird, kommt ihm eine wichtige Rolle zu, da es die größte Determinante der an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffmenge (siehe  $sO_2$ ) und damit des gesamten im arteriellen Blut transportierten und den Gewebezellen verfügbaren Sauerstoffs ist. Das Verhältnis zwischen  $pO_2$  und  $sO_2$  wird mit der Oxyhämoglobin dissoziationskurve (ODC) (Abb. 4) beschrieben. Ist der  $pO_2(a)$  höher als 10 – 11 kPa (75 – 83 mmHg), bindet Hämoglobin die fast maximale Sauerstoffmenge (d. h.  $sO_2(a) > 95\%$ ). Sinkt  $pO_2(a)$  allerdings unter  $\sim 10$  kPa (75 mmHg), fällt  $sO_2$  markant ab und damit auch die Sauerstoffbindungsfähigkeit im Blut.

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes wird zunehmend beeinträchtigt, wenn  $pO_2(a)$  unter  $\sim 10$  kPa (75 mmHg) fällt, und zwar nicht primär weil  $pO_2(a)$  erniedrigt ist, sondern weil Hämoglobin signifikant weniger Sauerstoff transportiert.

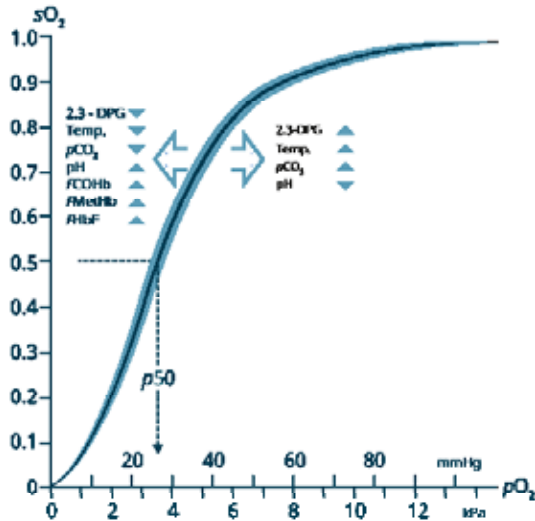


ABB. 4: Oxyhämoglobindissoziationskurve, einschließlich externer Faktoren, die eine Links- bzw. Rechtsverschiebung der Kurve bewirken. Weitere Informationen zur ODC finden Sie im Kapitel  $p50$ . 2,3-DPG: 2,3-Biphosphoglycerat

## Warum bestimmen wir $pO_2$ ?

Der  $pO_2$  spiegelt die Sauerstoffaufnahme in der Lunge wider.

- Er ist der Schlüsselparameter für die Beurteilung der Blutoxygenierung, d. h. des Transfers von Sauerstoff aus der Umgebungsluft aus der Lunge (Alveolen) ins Blut (siehe Sauerstoffstatus)
- Er liefert Informationen für die Diagnose einer respiratorischen Insuffizienz
- Er liefert Informationen für die Überwachung einer zusätzlichen Sauerstofftherapie

## Wann sollte $pO_2$ bestimmt werden?

Die Bestimmung von  $pO_2$  ist von klinischem Nutzen für die Diagnose, Bewertung und Monitoring von Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Erkrankung der Atemwege, aber auch von Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz, die nicht auf respiratorische Ursachen zurückzuführen ist (z. B. ZNS- oder Thoraxtrauma, Medikamentenüberdosis).

## Klinische Interpretation

Begriffe, die bei der Interpretation verwendet werden

Unter einer Hypoxie verstehen wir einen niedrigen Sauerstoffgehalt (siehe  $ctO_2$ ) in Blut (Tabelle I). Es gibt zwei Hauptursachen: eine gestörte Oxygenierung des Blutes in der Lunge und eine Anämie. Auf erstere weist ein niedriger  $pO_2$  hin, auf zweitere ein niedriger Hämoglobinwert. Wichtig: Obwohl eine Hypoxie normalerweise mit einem erniedrigten  $pO_2$  assoziiert ist, kann sie auch bei Patienten mit z. B. schwerer Anämie, Kohlenmonoxidvergiftung oder Methämoglobinämie auftreten, selbst wenn  $pO_2$  normal ist [8, 9].

Unter einer Hypoxie [10] verstehen wir den potenziell lebensbedrohlichen Zustand, in dem die Sauerstoffversorgung der Zellen des Gewebes nicht ausreichend ist, um einen normalen aeroben Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. Die betroffenen Gewebezellen bilden überschüssige Milchsäure, wodurch die Lactatkonzentration im Blut steigt und eine metabolischen Azidose entsteht (siehe Lactat). Vier Typen von Hypoxie sind bekannt:

**Hypoxämische Hypoxie:** Fehlerhafter Oxygenierungsmechanismus in der Lunge, der zu einem ungenügenden Sauerstoffgehalt im Blutes ( $ctO_2(a)$ ) führt; niedrig aufgrund niedrigem  $pO_2(a)$

**Ischämische Hypoxie:** Unzureichender Transport von Sauerstoff ins Gewebe aufgrund einer mangelhaften Durchblutung

**Anämische Hypoxie:** Unzureichender Sauerstoffgehalt im Blut aufgrund einer verminderten Kapazität des Hämoglobins, Sauerstoff zu transportieren

**Histotoxische Hypoxie:** Eingeschränkte Nutzung des Sauerstoffs im Gewebe

Ganz gleich, welcher Mechanismus vorliegt – wenn er schwerwiegend ist, kann er zu einer Anoxie (Unterbrechung der Sauerstoffversorgung) und damit zu einem Absterben der Gewebezellen führen. Ein Beispiel für eine potenziell tödliche lokale Gewebhypoxie, die nicht durch eine Hypoxie verursacht wird, ist der Myokardinfarkt. Dieser wird von einer Ischämie aufgrund einer Thrombose in einer Koronararterie hervorgerufen [11].

Bei einer Hyperoxie ist  $pO_2$  im Blut erhöht, d. h.  $pO_2(a) > 16,0$  kPa (120 mmHg) (Tabelle I). Dies kann nur im klinischen Setting bei Sauerstoffsupplementation eintreten. In der Folge kann eine Hyperoxie eintreten (erhöhter Sauerstoffgehalt im Gewebe). Eine Hyperoxie wiederum kann eine Sauerstofftoxizität bedingen; besonders Frühgeborene sind anfällig für die toxischen Wirkungen von Sauerstoff [12].

Unter einer respiratorischen Insuffizienz versteht man das Unvermögen der Lungen, den Lungengasaustausch angemessen durchzuführen. Sie ist definiert durch  $pO_2(a) < 8$  kPa (60 mmHg). Unterhalb dieses Grades der Hypoxie, die dieser Wert repräsentiert, gibt es ein erhöhtes Risiko einer Hypoxie, selbst wenn das Herzminutenvolumen nicht eingeschränkt ist. Bei diesem Grad von Hypoxie ist in der Regel eine

unterstützende Sauerstofftherapie indiziert, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung sicherzustellen (siehe  $CO_2$ -Definition von respiratorischer Insuffizienz Typ I und Typ II).

| Begriff                | $pO_2(a)$ |      | $sO_2(a)$ |
|------------------------|-----------|------|-----------|
|                        | kPa       | mmHg | ca. %     |
| Normoxie               | 10,6      | 80   | ~96       |
|                        | 13,3      | 100  | ~98       |
| Hypoxie (leicht)       | 9,3       | 70   | ~94       |
| Hypoxie (moderat)      | 8,0       | 60   | ~91       |
| Hypoxie (schwer)       | 6,0       | 45   | ~80       |
| Hyperoxie              | 16,0      | 120  | ~98       |
| Hyperoxie (ausgeprägt) | 20,0      | 150  | ~99 – 100 |

TABELLE I: Übersicht von  $pO_2(a)$  und den entsprechenden  $sO_2(a)$ -Werten, die für einen normalen Blutsauerstoff (Normoxie), Hypoxie und Hyperoxie charakteristisch sind [11]. a: arteriell

**Ursachen einer Hypoxie [13]**

- Mechanische Ursachen (z. B. Atemwegsobstruktion, Thoraxtrauma)
- Neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis)
- Medikamente mit hemmender Wirkung auf das Atemzentrum (z. B. Opioide)
- Pneumonie
- Lungenembolie
- Lungenödem
- Akutes Asthma
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

- Lungenerkrankungen (z. B. Fibrose)
- Pneumothorax

### Mit Hypoxie assoziierte Symptome [14]

- Atemlosigkeit bei geringer körperliche Belastung
- Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten/Atemnot (Dyspnoe)
- Erhöhte Atemfrequenz (Tachypnoe)
- Zyanose
- Beben der Nasenflügel
- Pfeifendes/knackendes Ausatmen bei der Auskultation
- Verstärktes Schwitzen (Diaphoresis)
- Verwirrung, Desorientierung, Somnolenz
- Koma
- Niedriger  $SpO_2$  (gemessen durch Pulsoxymetrie)
- Erhöhte Erythrozytenzahl (Polyzythämie) bei prolongierter chronischer Hypoxie

### Ursachen einer Hyperoxie

#### Sauerstofftherapie und $pO_2$

Zu viel Sauerstoff kann toxisch wirken und zu einer Schädigung der Endothelzellen in Lunge und anderen Geweben führen. Ein erhöhter  $pO_2$  kann nur dann auftreten, wenn die Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs ( $FO_2(I)$ ) und daher der  $pO_2$  der alveolären Luft erhöht ist. Die einzige klinische Ursache eines erhöhten  $pO_2(a)$  ist eine unterstützende Sauerstofftherapie [15].

Der  $FO_2(I)$  der Umgebungsluft beträgt 21 %. Je nach Applikationsart können bei einer Sauerstofftherapie bis zu 100%  $FO_2(I)$  (reiner Sauerstoff) zugeführt werden. Die Sauerstofftherapie ist daher problematisch für die Interpretation von  $pO_2$ , z. B. bei der Entscheidung, ob der  $pO_2$  ausreichend hoch ist für den erhöhten  $FO_2(I)$ . Als Faustregel gilt: Die Differenz zwischen  $FO_2(I)$  (%) und  $pO_2$  gemessen in kPa, sollte 10 nicht überschreiten [16]. Beträgt diese Differenz erheblich mehr als 10, ist die Oxygenierung eingeschränkt.

### Beispiel

Zwei erwachsene Patienten werden einer Sauerstofftherapie mit einem  $FO_2(I)$  von 30 % unterzogen. Der  $pO_2(a)$  beim ersten Patienten beträgt 13 kPa, der  $pO_2(a)$  beim zweiten 22 kPa. Bei Anwendung der Faustregel zeigt sich, dass beim ersten Patienten die Oxygenierung trotz des normalen  $pO_2(a)$  eingeschränkt ist. Nicht hingegen beim zweiten Patienten; der  $pO_2(a)$  ist angemessen hoch für eine Sauerstoffgabe.

# Hämoglobin – Hb

Die Konzentration des Gesamthämoglobins (ctHb) im Blut schließt auch Oxyhämoglobin (cO<sub>2</sub>Hb), Desoxyhämoglobin (cHHb), und die dysfunktionalen Hämoglobine ein, die nicht in der Lage sind, Sauerstoff zu binden: Carboxyhämoglobin (cCOHb) (siehe COHb), Methämoglobin (cMetHb) (siehe MetHb) und Sulfhämoglobin (cSulfHb). Deshalb:

**ctHb = cO<sub>2</sub>Hb + cHHb + cCOHb + cMetHb + cSulfHb**

Das seltene sulfHb ist nicht in den berichteten ctHb-Ergebnissen der meisten Oxymeter enthalten.

## Referenzbereich Hb – Beispiele

|                           | mmol/L     | g/dL        |
|---------------------------|------------|-------------|
| Erwachsener, männlich     | 8,4 – 10,9 | 13,5 – 17,5 |
| Erwachsener, weiblich     | 7,1 – 9,6  | 11,4 – 15,5 |
| Kind                      | 6,8 – 8,7  | 11,0 – 14,0 |
| Neugeborenes (bei Geburt) | 8,7 – 14,9 | 14,0 – 24,0 |

[17]

## Hämoglobin : Struktüre und Funktion

Ein geringer Anteil (<2 %) des im Blut transportierten Sauerstoffs ist im Blutplasma gelöst, der größte Teil jedoch (>98 %) wird gebunden an das Protein Hämoglobin innerhalb der Erythrozyten transportiert. Das Hämoglobinmolekül (~280 Millionen pro Erythrozyt) besteht aus vier Polypeptidketten, dem „Globin“-Anteil des Moleküls. An jede dieser Ketten ist ein flaches Ringmolekül namens Häm gebunden. In der Mitte jeder Hämgruppe befindet sich ein Eisenatom (Fe<sup>2+</sup>) [18], das eine reversible Verbindung mit einem Sauerstoffmolekül [19] bildet.

Dies führt zu einer Strukturveränderung des Hämoglobinmoleküls und somit zu einer Erhöhung der Hämoglobinaffinität für Sauerstoff an den verbleibenden Bindungsstellen. Jedes Hämoglobinmolekül hat die Kapazität, bis zu vier Sauerstoffmoleküle zu binden, und kann theoretisch zu 0, 25, 50, 75 oder 100 % mit Sauerstoff gesättigt sein. Die Bindung von Hämoglobin an Sauerstoff (siehe sO<sub>2</sub>) erfolgt in den Kapillaren der Lunge, so dass das Blut, das die Lunge ins arterielle System verlässt, normalerweise zu annähernd 100 % mit Sauerstoff gesättigt ist. Jedes Gramm Hämoglobin kann bis zu 1,34 ml Sauerstoff transportieren. Ausgehend von einer normalen Hämoglobinkonzentration von 150 g/l und einem normalen sO<sub>2</sub> von 98 %, beträgt die Kapazität von Hämoglobin, Sauerstoff zu transportieren, in arteriellem Blut (1,34 × 0,98 × 150) ~200 ml O<sub>2</sub>/L Blut. Aufgrund der geringen Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser können nur maximal 3 ml O<sub>2</sub>/L Blut gelöst in Blutplasma transportiert werden.

Auf diese Weise steigert Hämoglobin die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu transportieren, von ca. 3 auf ~200 mL O<sub>2</sub>/L Blut, und eine adäquate Oxygenierung der Gewebezellen hängt elementar von der Aufrechterhaltung einer repräsentativen Hämoglobinkonzentration im Blut ab.

Bei Menschen mit einem allgemein guten Gesundheitszustand liegt der kritische ctHb-Wert, unter dem eine (anämische) Gewebehypoxie zwangsläufig eintritt, bei <3,1 mmol/l (5,0 g/dl) [20]; dieser kritische ctHb liegt bei Patienten mit kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankungen höher, da bei diesen die Fähigkeit, einen niedrigen ctHb [20] zu kompensieren, beeinträchtigt ist.

Es gibt im Mikrolutkreislauf des Gewebes Faktoren (pH, pCO<sub>2</sub>, Temperatur etc.), die das Freisetzen von Sauerstoff aus O<sub>2</sub>Hb in die Zellen begünstigen, so dass venöses Blut, welches aus dem Gewebe in die Lunge zurückfließt, typischerweise bis zu ~75 % mit Sauerstoff

gesättigtes Hämoglobin enthält (ctHb in venösem Blut komprimiert ~75 % O<sub>2</sub>Hb und ~25 % HHb) [21].

Zusätzlich zu seiner primären Aufgabe, Sauerstoff zu transportieren, spielt Hämoglobin auch eine untergeordnete Rolle beim Transport von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) im Blut [22]. HHb kann auch Hydrogenionen binden. Durch diese Pufferfunktion kommt Hämoglobin die Aufgabe zu, den pH-Wert des Blutes innerhalb der Normgrenzen zu halten.

### Dyshämoglobin

Nur etwa 1 – 3 % des gemessenen ctHb kann keinen Sauerstoff transportieren; daran erkennt man, wie wenig COHb (siehe COHb) und MetHb vorhanden sind. Der funktionelle Mangel spiegelt sich auch in der Bezeichnung wider: Dyshämoglobine [8, 9]. Angesichts der Tatsache, dass MetHb und COHb normalerweise weniger als 3 % des ctHb bei gesunden Personen ausmacht, ist ihre Auswirkung auf die Kapazität des Hämoglobins, Sauerstoff zu transportieren, minimal. Dennoch vermindert ein pathologischer Anstieg von MetHb oder COHb die Kapazität des Blutes, Sauerstoff zu transportieren, unter Umständen erheblich. Bei einem entsprechend starken Anstieg sind die daraus resultierende Beeinträchtigung der Kapazität des Blutes, Sauerstoff zu transportieren, sowie die daraus resultierende Gewebhypoxie möglicherweise fatal.

Ein normaler ctHb ist ein Indikator dafür, dass die Sauerstofftransportkapazität des Blutes ausreichend ist, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken; bei einem Anstieg der Dyshämoglobinkonzentration ist dies nicht gegeben.

### Warum bestimmen wir ctHb?

- Zur Diagnose einer Anämie und zur Bestimmung ihres Schweregrades

- Es ist ein erforderlicher Parameter für die Berechnung der Konzentration des Gesamtsauerstoffs im Blut (siehe ctO<sub>2</sub>) und somit für die Risikostratifizierung einer Gewebhypoxie
- ctHb ist das wichtigste Beurteilungskriterium bei der Entscheidung, ob eine Erythrozytentransfusion klinisch indiziert ist

### Ursachen eines niedrigen ctHb

Die klinische Folge eines niedrigen ctHb ist die Anämie. Eine Anämie liegt bei Frauen dann vor, wenn der ctHb <7,1 mmol/L (11,4 g/dL) liegt, und bei Männern, wenn ctHb <8,3 mmol/L (13,4 g/dL) beträgt [17].

### Zu den vielen Ursachen einer Anämie zählen:

- Blutverlust (Hämorrhagie)
- Eisenmangel
- Vitamin-B12- und/oder Folsäuremangel
- Verstärkter Abbau der Erythrozyten (hämolytische Anämie)
- Chronisch-entzündliche Erkrankung, Tumorerkrankung, chronisches Nierenleiden
- Eingeschränkte Erythrozytenproduktion im Knochenmark (aplastische Anämie, Leukämie)
- Frühgeburt (einer der größten Risikofaktoren für eine Anämie in der Neugeborenenphase)
- Hämoglobinopathien (z. B. Sichelzellenanämie oder Thalassämie)

### Symptome eines niedrigen ctHb

In erster Instanz wirkt sich eine Anämie pathologisch durch eine beeinträchtigte Sauerstoffversorgung der Gewebezellen und durch das Risiko einer Gewebhypoxie (anämische Hypoxie) aus. Das Ausmaß der Symptome ist von mehreren Faktoren [17] abhängig, z. B.:

**Schweregrad der Anämie:**

Patienten mit einer leichten Anämie (ctHb >6,2 mmol/L (10,0 g/dL)) zeigen normalerweise keine Symptome, eine schwere Anämie dagegen (ctHb <3,7 mmol/L (6,0 g/dL)) ist fast immer symptomatisch

**Begleiterkrankungen:**

Die normale physiologische (kompensierende) Reaktion auf eine Anämie, die, soweit möglich, eine lückenlose Sauerstoffversorgung des Gewebes trotz niedrigem ctHb sicherstellen soll, kann nur erfolgen, wenn das respiratorische und das kardiovaskuläre System reibungslos funktionieren

Patienten mit respiratorischen und/oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen sind besonders anfällig für die Auswirkungen einer Anämie und zeigen daher mit noch höherer Wahrscheinlichkeit Symptome.

**Mögliche Symptome sind:**

- Blässe
- Erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie), Palpitationen
- Kurzatmigkeit, besonders bei körperlicher Belastung
- Müdigkeit und Lethargie
- Schwindelgefühl, Ohnmacht
- Kopfschmerzen

**Ursachen eines erhöhten ctHb**

Hämoglobin in Konzentrationen über dem Normwert kann bei Menschen festgestellt werden, die in hohen Ortshöhen leben [23].

**Andere seltene Ursachen:**

- Polycythemia vera
- Chronische Lungenerkrankungen (z. B. Lungenemphysem)
- Bestimmte Tumoren
- Dehydration
- Medikamentenmissbrauch (z. B. Erythropoetin (EPO) bei Athleten)
- Rauchen

**Symptome eines erhöhten ctHb**

- Schwächegefühl
- Erschöpfung
- Kopfschmerzen
- Juckreiz
- Hämatombildung
- Gelenkschmerz
- Schwindelgefühl
- Bauchschmerzen
- Kurzatmigkeit
- Chronischer Husten
- Schlafstörungen (Schlafapnoe)
- Schwindel
- Schlechte körperliche Kondition

## Sauerstoffsättigung – $sO_2$

Als Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) bezeichnen wir den prozentualen Anteil des oxygenierten Hämoglobins ( $O_2Hb$ ) bezogen auf das Hämoglobin, das Sauerstoff transportieren kann. Daher [24]:

$$sO_2\% = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb + cMetHb + cCOHb} \times 100$$

$sO_2$  spiegelt die Nutzung der aktuell verfügbaren Sauerstofftransportkapazität wider.

In arteriellem Blut werden 98 – 99 % des Sauerstoffs gebunden an Hämoglobin in den Erythrozyten transportiert. Die übrigen 1 – 2 % des im Blut transportierten Sauerstoffs liegen gelöst im Blutplasma vor – das ist der Anteil, der als Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) [6] (siehe  $pO_2$ ).

### Referenzbereich $sO_2$ – Beispiele

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Erwachsener/Kind (VB, a): | 94 – 98 % |
| Neugeborenes (VB, a):     | 40 – 90 % |

[4] VB: Vollblut, a: arteriell

Ein  $sO_2$  unter 80 % bei Erwachsenen gilt als lebensbedrohlich [25].

### Physiologische Hintergründe – $sO_2$

Jedes Hämoglobinmolekül kann maximal vier Sauerstoffmoleküle binden, um  $O_2Hb$  (siehe Hb,  $O_2Hb$ ). Die Sauerstofftransportfunktion von Hämoglobin, d. h. seine Fähigkeit, in den Lungenkapillaren Sauerstoff „aufzunehmen“, diesen im arteriellen Blut zu transportieren und schließlich in den Kapillaren der Gewebezellen abzugeben, wird erst durch eine reversible Strukturveränderung von Hämoglobin möglich. Dadurch ändert Hämoglobin seine Affinität zu Sauerstoff (siehe Hb) [18].

Ein bedeutender Faktor, der die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin bestimmt, ist der  $pO_2$  im Blut. Das Verhältnis zwischen  $pO_2$  und  $sO_2$  wird in der Oxyhämoglobindissoziationskurve (ODC) (Abb. 5) beschrieben. Diese zeigt: Je höher  $pO_2$ , desto höher ist die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin, was sich im steigenden  $sO_2$  zeigt [21].

Aufgrund der Diffusion des eingeatmeten Sauerstoffs durch die alveolären Membranen der Alveolen ins Blut ist die Konzentration von  $pO_2$  am höchsten in arteriellem Blut in der Lunge (Abb. 3). Dementsprechend weist hier auch das Hämoglobin die höchste Sauerstoffaffinität auf und bindet den Sauerstoff in kürzester Zeit, so dass das Blut eine Hämoglobinsättigung von ~100 % aufweist ( $sO_2(a)$ ). Im Gegensatz dazu hat Hämoglobin im Gewebe, wo  $pO_2$  niedriger ist, eine entsprechend niedrigere Sauerstoffaffinität, so dass der Sauerstoff hier in die Gewebezellen abgegeben wird. Der  $sO_2$  venösen Blutes ( $sO_2(v)$ ) das aus dem Gewebe in die Lunge zurückkehrt, ist ebenfalls entsprechend niedrig (~75 %) [21] (siehe Abb. 5).

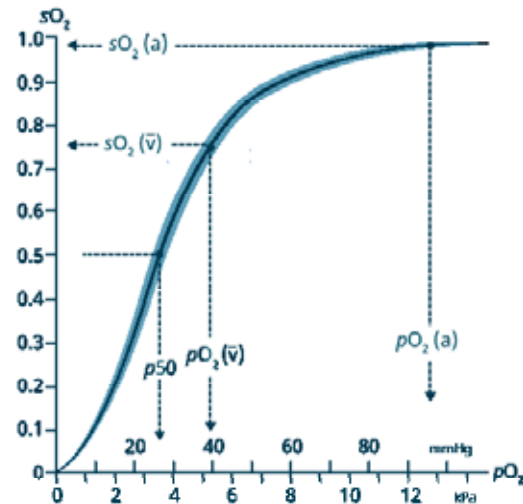


Abb. 5: Oxyhämoglobindissoziationskurve.

Weitere Informationen zur ODC finden Sie in Kapitel  $p50$  a: arteriell; v: venös

## Warum bestimmen wir $sO_2$ ?

Gemeinsam mit  $pO_2$  ermöglicht uns  $sO_2$  die Blutoxygenierung zu bestimmen. Aufgrund der S-Form der ODC ist  $sO_2$  weniger aussagekräftig als  $pO_2$ , wenn das Blut ausreichend oxygeniert ist. Im oberen, flachen Teil der Kurve spiegeln sich große Veränderungen im  $pO_2$  in viel kleineren Veränderungen im  $sO_2$  wider. Bei Hyperoxie (siehe  $pO_2$ ) kann  $sO_2$  100 % erreichen, und jeglicher zusätzliche Sauerstoff wird im Blutplasma gelöst. Hier stellt  $pO_2$  die einzige Möglichkeit dar, die Blutoxygenierung zu bestimmen.

$sO_2$  ist eine wichtige Determinante für den Gesamtsauerstoffgehalt (siehe  $ctO_2$ ).

$sO_2$  ist ein nützlicher Parameter für das Monitoring einer unterstützenden Sauerstofftherapie.

## Wann sollte $sO_2$ bestimmt werden?

Die Bestimmung von  $sO_2$  ist von klinischem Nutzen für die Diagnose, Bewertung und das Monitoring von Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Erkrankung der Atemwege, aber auch von Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz, die nicht auf respiratorische Ursachen zurückzuführen ist (z. B. ZNS- oder Thoraxtrauma, Medikamentenüberdosis).

Die Ursachen eines gestörten  $sO_2$  sind identisch mit denen für  $pO_2$ ,  $ctHb$  oder  $ctO_2$  (siehe  $pO_2$ ).

## Ursachen eines niedrigen $sO_2$

Ein niedriger  $sO_2$  weist auf eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme hin. Ursachen können sein [14]:

- Mechanische Ursachen (z. B. Atemwegsobstruktion, Thoraxtrauma)

- Neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis)
- Medikamente mit hemmender Wirkung auf das Atemzentrum (z. B. Opioide, Heroin, Morphine)
- Schwere Pneumonie
- Lungenembolie
- Lungenödem
- Akutes Asthma
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Lungenerkrankungen (z. B. Fibrose)
- Pneumothorax
- Zyanotische kongenitale Herzerkrankung

## Mit niedrigem $sO_2$ assoziierte Symptome

Symptome, die im Zusammenhang mit Hypoxämie und respiratorischer Insuffizienz stehen, bei denen eine  $sO_2$ -Messung angezeigt ist, sind z. B. [14]:

- Atemlosigkeit bei geringer körperliche Belastung
- Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten/ Atemnot (Dyspnoe)
- Erhöhte Atemfrequenz (Tachypnoe)
- Zyanose
- Beben der Nasenflügel
- Pfeifendes/knackendes Ausatmen bei Auskultation
- Verstärktes Schwitzen (Diaphoresis)
- Verwirrung, Desorientierung, Somnolenz
- Koma
- Erhöhte Erythrozytenzahl (Polyzythämie) bei prolongierter chronischer Hypoxämie

**Drei Möglichkeiten, den sO<sub>2</sub> bei kritisch kranken Patienten zu bestimmen**

sO<sub>2</sub> kann auf dreierlei Art bestimmt werden: Mittels Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>), abgeleitet vom pO<sub>2</sub> oder durch Analyse direkt am Blutgasanalysator. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass für kritisch kranke Patienten zur Vermeidung einer Fehlbehandlung sich die Messung von sO<sub>2</sub> mehr eignet als von SpO<sub>2</sub> oder die Berechnung von sO<sub>2</sub> [26, 27, 28, 31]. Gemessener sO<sub>2</sub> wird für Berechnungen wie z. B. des Shunts oder des Sauerstoffgehalts bevorzugt, wenn es um die Vermeidung kritischer Fehler geht, die aus einem abgeleiteten sO<sub>2</sub> resultieren könnten [29, 30]. Für Intensivpatienten, bei denen ein hohes Risiko einer Gewebhypoxie besteht – sei es aufgrund einer Lungeninsuffizienz, einer kardialen Dekompensation, eines unzureichenden Sauerstofftransports oder aufgrund von Störungen auf Zellebene – ist eine präzise Bestimmung von sO<sub>2</sub> insbesondere im Hinblick auf die Therapieplanung von elementarer Bedeutung [32, 33]. In den Leitlinien des Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI)[24] heißt es hinsichtlich des durch Blutgasanalysatoren abgeleiteten sO<sub>2</sub>:

“Klinisch signifikante Fehler können aus der Übernahme eines solchen ermittelten Wertes für sO<sub>2</sub> in weitergehenden Berechnungen wie z. B. der Shuntfraktion resultieren oder durch die Annahme, dass der ermittelte Wert mit der Oxyhämoglobinfraktion gleichzusetzen ist.”

**Oxyhämoglobin – O<sub>2</sub>Hb**

FO<sub>2</sub>Hb ist die Fraktion des Gesamthämoglobins (ctHb) das als Oxyhämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) vorliegt. Durch Umwandlung wird die Fraktion in Prozent (%) ausgedrückt. Daher [24]:

$$O_2Hb\% = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb + cMetHb + cCOHb} \times 100$$

- wobei
- cO<sub>2</sub>Hb = Konzentration von Oxyhämoglobin
  - cHHb = Konzentration von Desoxyhämoglobin
  - cMetHb = Konzentration von Methämoglobin
  - cCOHb = Konzentration von Carboxyhämoglobin

Der O<sub>2</sub>Hb spiegelt in erster Instanz die potenzielle Sauerstofftransportkapazität wider.

**Referenzbereich O<sub>2</sub>Hb – Beispiele**

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Erwachsener (VB): | 90 – 95 % |
|-------------------|-----------|

[4] VB: Vollblut

**Was ist O<sub>2</sub>Hb?**

Der Prozess der Sauerstoffversorgung beginnt in den Kapillaren der Lunge, wo der Sauerstoff aus der Einatemsluft in die Erythrozyten diffundiert und dort umgehend an Hämoglobin gebunden wird. Bei diesem Bindungsprozess entsteht O<sub>2</sub>Hb. Das jetzt oxygenierte Blut – wobei O<sub>2</sub>Hb praktisch das gesamte enthaltene Hämoglobin (~97 %) einschließt – verlässt die Lunge. In den Kapillaren des Gewebes wird der Sauerstoff aus O<sub>2</sub>Hb ins Gewebe freigesetzt. In der Praxis werden nur ca. 25 % des im arteriellen Blut an Hämoglobin gebundenen

Sauerstoffs vom Gewebe aufgenommen, so dass das aus dem Gewebe in die Lunge zurückfließende venöse Blut sowohl HHb als auch O<sub>2</sub>Hb, enthält, obwohl der O<sub>2</sub>-Gehalt im Vergleich zu dem des arteriellen Blutes vermindert und der HHb-Gehalt erhöht ist.

### Ursachen eines niedrigen FO<sub>2</sub>Hb

Wenn keine Anämie vorliegt, gilt ein normaler FO<sub>2</sub>Hb als objektiver Nachweis für eine adäquate Blutoxygenierung; er impliziert, dass der Sauerstoff aus der Einatemungsluft bei einer angemessenen Rate aus der Lunge ins Blut diffundiert. Darüber hinaus beweist es, dass die Dyshämoglobine, COHb und MetHb, innerhalb der normalen Referenzbereiche liegen.

Der FO<sub>2</sub>Hb ist dann zu niedrig, wenn die Passage des Sauerstoffs aus der Lunge ins Blut gestört ist. Die Ursachen sind identisch mit denen für einen niedrigen pO<sub>2</sub> (siehe pO<sub>2</sub>).

Ein erniedrigter FO<sub>2</sub>Hb kann auch die Folge von erhöhten Dyshämoglobinkonzentrationen sein. Erhöhte Konzentrationen von Dyshämoglobinen können zu einer symptomatischen Anämie führen, obwohl die Konzentration des Gesamthämoglobins nicht erniedrigt ist (siehe Hb). Mögliche Ursachen können sein:

- Kohlenmonoxidvergiftung
- Medikamenten-/chemikalieninduzierte Methämoglobinämie
- Angeborene Methämoglobinämie
- Hämoglobin-M-Erkrankung

### FO<sub>2</sub>Hb versus Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>)

FO<sub>2</sub>Hb dient der Bestimmung der Sauerstofftransportkapazität im arteriellen Blut und ähnelt diesbezüglich einem anderen Parameter: sO<sub>2</sub> (siehe sO<sub>2</sub>). Die beiden Parameter können leicht verwechselt

werden, da sO<sub>2</sub> manchmal fälschlicherweise als FO<sub>2</sub>Hb bezeichnet wird [34]. Aus diesem Grund ist es wichtig, den Unterschied zwischen den beiden Parametern zu kennen. sO<sub>2</sub> ist das Verhältnis der O<sub>2</sub>Hb-Konzentration zur Konzentration des funktionellen Hämoglobins (d. h. O<sub>2</sub>Hb + HHb). FO<sub>2</sub>Hb hingegen ist das Verhältnis der O<sub>2</sub>Hb-Konzentration zur Konzentration des Gesamthämoglobins, einschließlich der funktionellen und nicht funktionellen Hämoglobine (d. h. O<sub>2</sub>Hb + HHb + COHb + MetHb). Nur wenn keine Dyshämoglobine – COHb (siehe COHb) und MetHb (siehe MetHb) – vorhanden sind, entspricht sO<sub>2</sub> dem FO<sub>2</sub>Hb. Da die Dyshämoglobine normalerweise in kleinen Mengen vorliegen und weniger als 3 % des Gesamthämoglobins ausmachen, unterscheiden sich sO<sub>2</sub> und FO<sub>2</sub>Hb bei gesunden Menschen und bei den meisten pathologischen Zuständen nur minimal (klinisch nicht signifikant), wobei sO<sub>2</sub> leicht (1 – 3 %) höher ist als FO<sub>2</sub>Hb. Pathologische Zustände im Zusammenhang mit erhöhtem COHb bzw. MetHb führen zu einem stark erniedrigten FO<sub>2</sub>Hb, wohingegen sO<sub>2</sub> unverändert bleibt. Ein niedriger sO<sub>2</sub> ist ein Indikator dafür, dass eine Verbesserung der Sauerstoffaufnahme eingetreten sein kann, während ein niedriger FO<sub>2</sub>Hb, (bei anhaltend normalem sO<sub>2</sub>), einer weiteren Abklärung bedarf, z. B. von MetHb und COHb. Selbst wenn es für FO<sub>2</sub>Hb eine klare analytische Definition gibt, hat es doch keine klare physiologische Bedeutung und es ist ein weniger spezifischer Parameter als sO<sub>2</sub> [34].

# Sauerstoffgehalt – ctO<sub>2</sub>

Die Konzentration des Gesamtsauerstoffs (ctO<sub>2</sub>) bezeichnet die Gesamtmenge des Sauerstoffs im Blut und die Summe sowohl des im Blutplasma gelösten als auch des an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs. ctO<sub>2</sub> wird auch als Sauerstoffgehalt bezeichnet. Dieser berechnete Parameter wird vom Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>), der Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>) und dem Gesamthämoglobin im Blut (ctHb) abgeleitet, wobei zur Ermittlung des funktionellen Hämoglobins die Dyshämoglobine (Carboxyhämoglobin [COHb] und Methämoglobin [MetHb]) abgezogen werden. Daher [35]:

$$ctO_2 = \alpha O_2 \times pO_2 + (sO_2 \times ctHb \times (1 - FCOHb - FMetHb))$$

Wobei αO<sub>2</sub> (Löslichkeitskoeffizient von Sauerstoff im Blut) = 0,0105 mmol/L/kPa (0,00314 mL/dL/mmHg) [24]

| Referenzbereich ctO <sub>2</sub> – Beispiele |           |             |
|----------------------------------------------|-----------|-------------|
|                                              | mmol/L    | mL/dL       |
| Männlich (a):                                | 8,4 – 9,9 | 18,8 – 22,2 |
| Weiblich (a):                                | 7,1 – 8,9 | 15,9 – 19,9 |

[36] a: arteriell

## Sauerstofftransport in die Gewebezellen

Bei kritisch kranken Patienten besteht besonders häufig der Verdacht auf eine Gewebhypoxie, daher ist die Bestimmung der Gewebeoxygenierung in der Intensivmedizin außerordentlich wichtig [37, 38]. Die Sauerstoffversorgung (DO<sub>2</sub>) wird definiert als Produkt aus dem Herzminutenvolumen (Q) und ctO<sub>2</sub> im arteriellen Blut. Daher:

$$DO_2 = Q \times ctO_2$$

Dieses Verhältnis spiegelt die wichtige Synergie zwischen Herzminutenvolumen und ctO<sub>2</sub> im arteriellen Blut für eine ausreichende Gewebeoxygenierung wider. Hier wird noch einmal deutlich, wie stark die Sauerstoffversorgung von der kombinierten Funktion von Blut, Herz und Lungen abhängt (siehe Sauerstoffstatus).

Ein normaler ctO<sub>2</sub> im Blut z. B. garantiert noch lange keine adäquate Gewebeoxygenierung, wenn das Herzminutenvolumen zu niedrig ist. Andererseits kann der negative Effekt eines niedrigen ctO<sub>2</sub> auf die Gewebeoxygenierung durch ein erhöhtes Herzminutenvolumen ausgeglichen werden. Das Verhältnis zwischen ctO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> bei zwei ctHb-Konzentrationen wird graphisch in Abb.6 dargestellt.

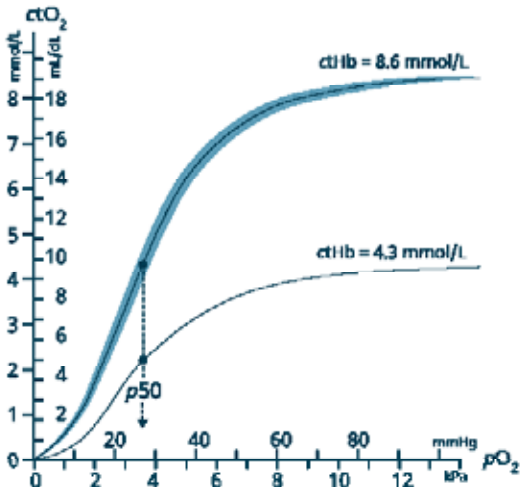


ABB. 6: Die Sauerstoffbindungskurve [39].  
p50: Wert, bei dem Hämoglobin ist 50 % mit Sauerstoff gesättigt (siehe p50)

Warum bestimmen wir ctO<sub>2</sub>?

ctO<sub>2</sub> gibt die Menge von Sauerstoff im Blut an. Es wird genutzt, um das Risiko einer Gewebhypoxie einzuschätzen, einem großen Risikofaktor in der Pathogenese von Organdysfunktion und -versagen. Entsprechend dient es als Hinweis darauf, ob eine unterstützende Sauerstofftherapie und/oder eine Erythrozytentransfusion indiziert ist.

Ursachen eines erniedrigten ctO<sub>2</sub>

Mögliche Ursachen eines erniedrigten ctO<sub>2</sub>:

- Niedriger pO<sub>2</sub>
- Niedriges ctHb
- Niedrige sO<sub>2</sub>

Niedriger pO<sub>2</sub> und sO<sub>2</sub> führen zu einer verringerten Oxygenierung des Blutes in der Lunge, d. h. einer eingeschränkten Diffusion des Sauerstoffs aus den Alveolen durch die alveoläre Membran ins Blut.

Ursachen, die im Zusammenhang mit einer solchen Störung stehen, sind identisch mit denen für eine Störung von pO<sub>2</sub> (siehe pO<sub>2</sub>), ctHb oder sO<sub>2</sub>.

p50

p50 wird definiert als Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) im Blut bei 50 % Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>). Dieser berechnete Parameter wird durch Extrapolation entlang der Oxyhämoglobindissoziationskurve von pO<sub>2</sub> und sO<sub>2</sub> abgeleitet [40]. Wir unterscheiden zwischen „aktuellem *in vivo*“ p50 und "Standard"-p50 (p50(st)). p50(st) ist der „aktuelle *in vivo*“ p50, korrigiert auf einen pH von 7,4 bei einem pCO<sub>2</sub> von 5,3 kPa (40 mmHg) und 37 °C [24]. p50(st) setzt die Wirkung von lokalem pH, pCO<sub>2</sub> und Temperatur außer Kraft, so dass ein abnormer p50(st) nur aufgrund entweder einer abnormen Konzentration von 2,3-DPG (Abb. 7) oder aufgrund einer strukturellen Anomalie des Hämoglobins vorliegen kann, die seine Sauerstoffaffinität beeinträchtigt. Aus Sicht der Sauerstoffaufnahme und -abgabe ist der *in vivo*-p50 entscheidend [72]. Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich daher die Bezeichnung p50 auf den *in vivo*-p50.

Interpretation von p50-Werten

Ein erhöhter p50 impliziert eine verringerte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit eine verstärkte Sauerstoffabgabe an das Gewebe – potenziell auf Kosten einer verringerten Sauerstoffaufnahme von Hämoglobin in der Lunge.

Ein erniedrigter p50 impliziert eine erhöhte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit eine eingeschränkte Sauerstoffabgabe ans Gewebe.

|                                    | Erhöhter p50 | Erniedrigter p50 |
|------------------------------------|--------------|------------------|
| Sauerstoffaffinität von Hämoglobin | ↓            | ↑                |
| Sauerstoffabgabe ans Gewebe        | ↑            | ↓                |

## Referenzbereich p50 – Beispiele

|               | kPa       | mmHg    |
|---------------|-----------|---------|
| Männlich (a): | 3,2 – 3,8 | 24 – 28 |
| Weiblich (a): | 3,2 – 3,7 | 24 – 28 |
| Männlich (v): | 3,4 – 4,1 | 25 – 30 |
| Weiblich (v): | 3,4 – 4,1 | 26 – 31 |
| Neugeborenes: | 2,5 – 3,2 | 19 – 24 |

[36, 41] a: arteriell; v: venös

## Die Oxyhämoglobinbindissoziationskurve (ODC) und das Konzept von p50

Die Sauerstofftransportfunktion von Hämoglobin, d. h. seine Fähigkeit, Sauerstoff in den Lungenkapillaren aufzunehmen und in den Gewebekapillaren freizusetzen, wird zum Teil ermöglicht durch eine reversible Strukturveränderung des Hämoglobinmoleküls, das seine Sauerstoffaffinität verändert und so entweder Sauerstoff bindet oder freisetzt.  $pO_2$  (siehe  $pO_2$ ) ist einer von vielen externen Faktoren, die die relative Sauerstoffaffinität von Hämoglobin bestimmen. Blut, das der sauerstoffreichen alveolären Luft ausgesetzt ist, hat den höchsten  $pO_2$ . Dieser hohe  $pO_2$  begünstigt die schnelle Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin, die dazu führt, dass  $sO_2$  annähernd 100 % erreicht. Im Gegensatz dazu ist  $pO_2$  im Gewebe viel niedriger und erleichtert so die Lösung des Sauerstoffs vom Hämoglobin und die Abgabe ans Gewebe. Das Verhältnis zwischen  $pO_2$  und  $sO_2$  wird graphisch in der ODC beschrieben (Abb.7).  $p50$  wird von dieser Kurve definiert; er ist der  $pO_2$  bei dem Hämoglobin zu 50 % mit Sauerstoff gesättigt ist [42].

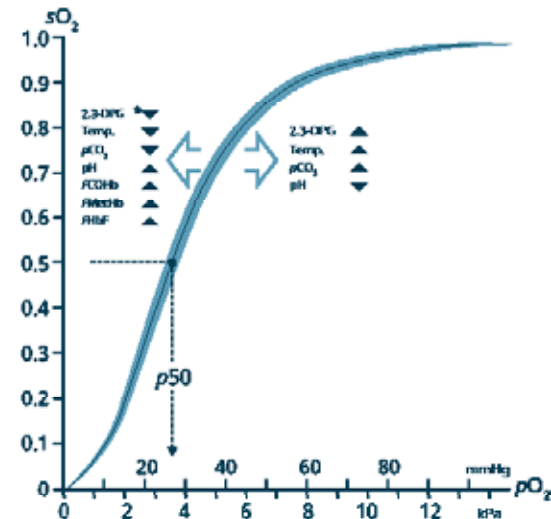


ABB. 7: Oxyhämoglobinbindissoziationskurve, einschließlich externer Faktoren, die eine Links- bzw. Rechtsverschiebung der Kurve bewirken. \*2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-DPG) ist ein hochanionisches organisches Phosphat, das in den menschlichen Erythrozyten ungefähr im selben Molarverhältnis vorliegt wie Hämoglobin. Es bindet Desoxyhämoglobin, jedoch nicht die Oxyhämoglobinform. Deshalb vermindert sich die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins um das bis zu 26-Fache. Dies spielt bei der Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff in die Gewebekapillaren abzugeben, eine essenzielle Rolle [43].

Als Referenzpunkt auf der ODC gilt,  $p50$  als Hinweis auf die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin und spiegelt den Grad der Rechts- bzw. der Linksverschiebung der Kurve wider.

### Faktoren, die p50 beeinflussen

Die ODC, und somit auch p50, wird von lokalen Faktoren beeinflusst, die die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin entweder erhöhen oder senken [42]. Diese Faktoren sind in Abb.7 aufgeführt.

### Erniedrigter p50

Bei erhöhtem pH (Alkalose), niedrigem  $p\text{CO}_2$ , niedriger Temperatur oder niedrigem 2,3-DPG, verschiebt sich die Kurve nach links (Abb.7). In der Lunge, wo einige dieser Zustände physiologisch vorherrschen, erleichtern der niedrige p50 und die damit einhergehende erhöhte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins die Bindung des Sauerstoffs.

### Erhöhter p50

Im Gegensatz dazu manifestieren sich ein niedriger pH (Azidose), ein erhöhter  $p\text{CO}_2$ , eine erhöhte Temperatur und ein erhöhter 2,3-DPG, in einer Rechtsverschiebung der ODC (Abb.7). Im Gewebe, wo einige dieser Zustände physiologisch vorherrschen, erleichtern der erhöhte p50 und die damit einhergehende verminderte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins die Abgabe des Sauerstoffs ins Gewebe.

Bei kritischen Krankheiten können viele Faktoren, die p50 beeinflussen, gleichzeitig auftreten. Durch eine Azidose steigt der p50, gleichzeitig sinkt jedoch die 2,3-DPG-Bildung, wodurch wiederum der p50 sinkt. Eine Alkalose wirkt genau gegensätzlich. Durch eine prolongierte Hypoxämie erhöht sich die 2,3-DPG-Konzentration und damit auch der p50.

### Warum bestimmen wir p50

- Unklare Erythrozytose (verstärkte Erythrozytenproduktion)
- Unklare Zyanose mit oder ohne Anämie
- Nützlich für die Bewertung der Sauerstoffversorgung des Gewebes bei kritischen Erkrankungen

- Diagnose einer Gewebshypoxie (verursacht durch hohe Sauerstoffaffinität des Hämoglobins)
- Abklärung einer offensichtlichen Disharmonie zwischen den beiden routinemäßig bestimmten Parametern der Blutoxygenierung:  $p\text{O}_2$  und  $s\text{O}_2$ .

### Ursachen eines erhöhten p50 [48]

- Akute Azidose
- Hyperkapnie
- Fieber
- Hämoglobinopathien (angeborene Hämoglobinvariante mit geringer Sauerstoffaffinität)
- Sepsis

### Ursachen eines niedrigen p50 [48]

- Akute Alkalose
- Hypokapnie
- Hypothermie
- Vorhandensein von fetalem Hämoglobin (HbF)
- Carboxyhämoglobinämie (Kohlenmonoxidvergiftung)
- Methämoglobinämie
- Hämoglobinopathien
- Angeborener 2,3-DPG-Mangel

### Diagnostischer Nutzen von p50 – Beispiele

Kritisch kranke Patienten können aufgrund diversen Kombinationen eines geringen Herzminutenvolumens und einer Anämie an einer eingeschränkten Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff leiden. Eine größere Gefäßobstruktion kann eine schwere lokale Ischämie verursachen. In diesen Szenarien kann durch eine Erhöhung

des  $p_{50}$  die Sauerstoffextraktion für einen gegebenen venösen Sauerstoffpartialdruck verbessert werden.

Eine chronische Anämie geht mit einer erhöhten Konzentration von 2,3-DPG [17] und einer darauf folgenden Rechtsverschiebung der ODC ( $p_{50}$  erhöht) einher. Dabei handelt es sich um einen Schutz- und Anpassungsmechanismus, der den potenziell schädlichen Effekt der Anämie auf die Sauerstoffversorgung mildern soll; eine verringerte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, die sich in einem erhöhten  $p_{50}$  manifestiert, führt zu einer erhöhten Sauerstoffversorgung der Gewebezellen.

Fetales Hämoglobin (HbF), d. h. das Hämoglobin, das während der Fötusentwicklung vorhanden ist, persistiert noch 3 – 6 Monate nach der Geburt. HbF weist verglichen mit Hämoglobin A (HbA) eine erhöhte Affinität zu Sauerstoff auf, was sich in einer Linksverschiebung von HbF gegen HbA auf der ODC-Kurve zeigt. Aus diesem Grunde ist bei Neugeborenen der Referenzbereich für  $p_{50}$  niedriger [44].

$p_{50}(\text{st})$  ist von Nutzen in der Diagnostik bei Patienten mit Erythrozytose [45]. Eine der vielen möglichen Ursachen für eine Erythrozytose sind angeborene Hämoglobinvarianten mit abnorm hoher Sauerstoffaffinität. Es sind bislang ca. 100 Hämoglobinvarianten mit hoher Affinität beschrieben [46]; jede von ihnen tritt selten auf, aber alle sind mit einem niedrigen  $p_{50}$  assoziiert.

Es kann jedoch auch umgekehrt sein, dass angeborene Hämoglobinvarianten eine abnorm niedrige Sauerstoffaffinität zeigen. Diese stellen eine seltene Ursache für eine Anämie und/oder Zyanose dar [47]. Bei betroffenen Patienten wird Sauerstoff viel effektiver als normal an das Gewebe abgegeben. Die Folge ist eine reduzierte Produktion von Erythropoetin in den Nieren, welche in einer verringerten Erythrozytenzahl und einer verringerten

Hämoglobinkonzentration (Anämie) resultiert. Obwohl der arterielle  $p_{O_2}$  normal ist, führt die reduzierte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins zu einem niedrigen arteriellen  $sO_2$  und einer erhöhten Desoxyhämoglobinkonzentration (HHb), welche zu einer Zyanose führt. Diese Hämoglobinvarianten mit niedriger Affinität werden mit einem erhöhten  $p_{50}(\text{st})$  assoziiert, der von diagnostischem Nutzen ist [47].

# Carboxyhämoglobin – COHb

FCOHb ist die in Form von Carboxyhämoglobin (COHb) vorliegende Fraktion des Gesamthämoglobins (ctHb). Diese Fraktion wird für gewöhnlich in Prozent (%) ausgedrückt. Daher [24]:

$$\text{COHb}(\%) = \frac{\text{cCOHb}}{\text{ctHb}} \times 100$$

Im Bereich 0 – 60 % liegt COHb in arteriellem (COHb(a)) und venösem Blut (COHb(v)) gleichermaßen vor, d. h. sowohl venöses als auch arterielles Blut kann analysiert werden [49]. In den meisten medizinischen Texten wird FCOHb(a) einfach als COHb bezeichnet. Diese Bezeichnung verwenden wir auch im folgenden Text.

## Referenzbereich COHb – Beispiele

Der Referenzbereich hängt vom Ausmaß der Kohlenmonoxidexposition ab (CO) [8, 107]

|                              |                                                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsener Nichtraucher:    | 0,5 – 1,5 %                                                                                                                   |
| Erwachsener Raucher:         | 1,5 – 5,0 %                                                                                                                   |
| Erwachsener starker Raucher: | Bis zu 10 %                                                                                                                   |
| Neugeborenes:                | 10 – 12 % aufgrund eines erhöhten Hämoglobinabbaus in Kombination mit einem noch schwach entwickelten respiratorischen System |

## Was ist COHb?

Carboxyhämoglobin entsteht bei der Bindung von CO an Hämoglobin. CO passiert die Alveolenmembran ganz leicht und bindet mit

einer höheren Affinität (~250 Mal) an Hämoglobin als Sauerstoff [50]. Da COHb keinen Sauerstoff binden kann, fällt es unter die Dyshämoglobine (siehe Hb).

Die COHb-Konzentration im Blut wird bestimmt von der CO-Menge im Blut. Bei gesunden Personen liegen <2 % des Gesamthämoglobins in Form von COHb vor; das liegt daran, dass während des normalen Hämatabolismus zu Bilirubin endogen nur sehr wenig CO gebildet wird [51] und normalerweise in Einatemungsluft wenig CO vorhanden ist. Die Sauerstofftransportkapazität des Blutes wird durch das Vorhandensein von COHb verringert, während bei einer hohen COHb-Konzentration das Risiko einer unzureichenden Sauerstoffversorgung und einer daraus resultierenden Gewebehypoxie besteht.

## Wann sollte COHb bestimmt werden?

Der wichtigste klinische Nutzen dieses Tests liegt in Diagnose und Monitorin einer Kohlenmonoxidvergiftung [52]. Die damit einhergehenden Symptome sind in Tabelle II aufgeführt.

| COHb (%) | Wirkungen/Symptome                                                                                     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10       | Keine nennenswerte Auswirkung außer einer zunehmenden Kurzatmigkeit bei starker körperlicher Belastung |
| 20       | Kurzatmigkeit bei moderater körperlicher Belastung, intermittierende Kopfschmerzen                     |
| 30       | Persistierende Kopfschmerzen, Erschöpfung, Schwindelgefühl, getrübbtes Urteilsvermögen                 |
| 40 – 50  | Verwirrung, Ohnmachtsanfälle, Kollaps                                                                  |
| 60 – 70  | Krämpfe, Koma, Atemversagen, potenziell tödlich                                                        |
| 80       | Unmittelbar letal                                                                                      |

TABELLE II: Hypoxische Wirkung von erhöhtem COHb [56].

Eine kirschrote Färbung der Haut ist aufgrund der Farbe von COHb ein bekanntes und spezifischeres Anzeichen für eine Kohlenmonoxidvergiftung, es ist allerdings erst post mortem sichtbar [52].

### Ursachen für einen erhöhten COHb

Ein erhöhter COHb ist die Folge einer erhöhten CO-Konzentration im Blut. Die Ursache dieses erhöhten COs kann exogen, endogen oder eine Kombination aus beiden sein; wobei exogene Ursachen häufiger sind als endogene.

Exogene Ursachen eines erhöhten d. h. eine beabsichtigte oder unbeabsichtigte Kohlenmonoxidvergiftung, kann in einer Reihe von Szenarien entstehen [52]; die wichtigsten sind u. a.:

- Exposition gegenüber Autoabgasen
- Exposition gegenüber Rauch bei Hausbränden oder Feuerwerken
- Exposition gegenüber Gasen bei lecken Gasheizungssystemen im Haushalt
- Exposition gegenüber Gasen aus Kerosin-/Paraffinkochern

Das Risiko einer Kohlenmonoxidvergiftung und eines erhöhten COHb steigt noch weiter, wenn diese Szenarien in geschlossenen oder schlecht belüfteten Räumen eintreten.

COHb-Konzentrationen in Fällen einer Kohlenmonoxidvergiftung sind im Allgemeinen viel höher als solche bei endogenen Ursachen – typischerweise zwischen 15 – 30 % - können aber auch auf 50 – 70 % ansteigen, wenn die Kohlenmonoxidkonzentration der eingeatmeten Luft besonders hoch ist [54].

Endogene Ursachen eines erhöhten beschränken sich auf pathologische Zustände im Zusammenhang mit einem erhöhten Hämatabolismus [53] wie:

- Hämolytische Anämien
- Schwere Entzündungskrankheiten, kritische Krankheiten, z. B. Sepsis

In diesen Szenarien können die COHb-Spiegel um ca. 3 – 10 % erhöht sein [53].

### Kombinierte Ursachen – exogen und endogen

In seltenen Fällen kann eine Methylenchlorid (Dichlormethan)-Vergiftung Ursache für einen klinisch signifikanten Anstieg der COHb-Konzentration sein. Die Konzentration steigt, weil der Methylenchlorid-Stoffwechsel in der Leber mit einer verstärkten endogenen CO-Bildung einhergeht [55]. Nur in diesem Fall hat ein COHb-Anstieg eine exogene und endogene Ursache.

### Interpretation von COHb in Fällen verzögerter Messung

COHb hat eine Halbwertszeit von 3 – 4 Stunden, wenn Raumluft eingeatmet wird; sie verringert sich auf 30 – 90 Minuten, wenn 100%iger Sauerstoff eingeatmet wird [52]. Die relativ kurze Halbwertszeit von COHb bewirkt, dass der COHb-Messwert eine falsch niedrige CO-Exposition vermitteln kann, wenn zwischen dem Entfernen des Patienten von der Rauch-/Gasquelle und der Probenentnahme zu viel Zeit vergeht. So kann sich beispielsweise die höchste COHb-Konzentration innerhalb von 6 Stunden von 30 % am Expositionsort auf 7 % verringern, wenn Raumluft eingeatmet wird. Eine ähnliche Reduktion der Konzentration kann in nur 2 Stunden auftreten, wenn dem Patienten 100 %iger Sauerstoff zugeführt wird. Bei der Interpretation von COHb-Messergebnissen ist es wichtig, diesen physiologischen Aspekt zu berücksichtigen. Während ein erhöhter COHb-Messwert (>10 %) fast immer auf eine Kohlenmonoxidvergiftung hinweist, reicht ein normaler COHb-Messwert aber längst nicht aus, um diese Diagnose auszuschließen, wenn die Blutprobe verzögert gemessen wurde, insbesondere dann nicht, wenn Sauerstoff zugeführt wurde.

Blutoxygenierung bei Kohlenmonoxidvergiftung

Die wichtigste Auswirkung einer Kohlenmonoxidvergiftung und der daraus resultierenden Carboxyhämoglobinämie sind die reduzierte Gesamtsauerstoffkonzentration (ctO<sub>2</sub>) im Blut und die darauf folgende Gewebehypoxie. Trotz der reduzierten Konzentration bleibt der Oxygenierungsstatus – gemessen mittels Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>) und Blutgasanalyse (pO<sub>2</sub> und sO<sub>2</sub>) – scheinbar normal. SpO<sub>2</sub> erscheint im Kontext einer Kohlenmonoxidvergiftung falsch normal, da die (meisten) Pulsoxymeter COHb und O<sub>2</sub>Hb [57] nicht unterscheiden können. pO<sub>2</sub> wird durch eine Kohlenmonoxidvergiftung nicht beeinträchtigt.

Methämoglobin – MetHb

FMetHb ist die als Methämoglobin (MetHb) vorliegende Fraktion des Gesamthämoglobins (ctHb). Konventionell wird die Fraktion in Prozent (%) ausgedrückt. Daher [24]:

$$\text{MetHb(\%)} = \frac{c\text{MetHb}}{c\text{Hb}} \times 100$$

In den meisten medizinischen Texten wird MetHb(a) einfach als Methämoglobin (MetHb) bezeichnet. Diese Bezeichnung verwenden wir auch im folgenden Text.

Referenzbereich MetHb – Beispiel

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| Erwachsener (VB): | 0,04 – 1,52 % |
|-------------------|---------------|

[4] VB: Vollblut

Was ist MetHb?

Die sauerstoffbindende Eigenschaft von Hämoglobin beruht auf vier Eisenatomen in der Hämoglobinstruktur (siehe ctHb). Liegen die Eisenionen im reduzierten Eisenstatus (Fe<sup>2+</sup>) vor, kann eine reversible Bindung mit Sauerstoff eingegangen werden. MetHb unterscheidet sich darin von anderen Hämoglobinen, dass ein oder mehrere der vier Eisenionen eher im oxidierten Eisenstatus (Fe<sup>3+</sup>) vorliegen als im reduzierten Eisenstatus (Fe<sup>2+</sup>) weshalb MetHb nicht in der Lage ist, Sauerstoff zu binden [58]. Aus diesem Grunde zählt MetHb zu den Dyshämoglobinen. Bei einem normalen Erythrozytenstoffwechsel wird kontinuierlich MetHb aus Hämoglobin gebildet; dennoch gibt es in den Erythrozyten auch den umgekehrten Prozess, d. h. die Umwandlung von MetHb zurück in Hämoglobin. Dadurch wird sichergestellt, dass bei gesunden Menschen nie mehr als 1 – 2 %

des Gesamthämoglobins in Form von MetHb vorliegt. Die Reduktion der Eisen-III-Verbindung ( $\text{Fe}^{3+}$ ) zur Eisen-II-Verbindung ( $\text{Fe}^{2+}$ ), die für die Umwandlung von MetHb in Hämoglobin erforderlich ist, ist eine Folge der Aktion des Enzyms Cytochrom-b5-Reduktase [9].

Die Sauerstofftransportkapazität des Blutes wird durch MetHb verringert. Bei einem erhöhten MetHb-Spiegel besteht das Risiko einer unzureichenden Sauerstoffversorgung und damit einer Gewebhypoxie. Eine schwere Hypoxie infolge eines erhöhten MetHb kann tödlich sein.

Eine erhöhte MetHb-Konzentration wirkt sich auf die  $\text{FO}_2\text{Hb}$ -Werte aus (siehe  $\text{O}_2\text{Hb}$ ); die Parameter  $p\text{O}_2$ ,  $s\text{O}_2$  und  $Sp\text{O}_2$  (Pulsoxymetrie) hingegen sind von einem MetHb-Anstieg nicht betroffen.

### Wann sollte MetHb bestimmt werden?

Der häufigste Grund für eine MetHb-Bestimmung ist die Abklärung bei Patienten mit unklarer Zyanose und Patienten mit Verdacht auf toxische Wirkung von diversen Chemikalien/verordneten Medikamenten.

### Ursachen eines erhöhten MetHb

Einer Methämoglobinämie liegt ein Anstieg der MetHb-Konzentration zugrunde. Diese kann angeboren oder erworben sein. Eine erworbene Methämoglobinämie ist erheblich häufiger als eine angeborene.

Eine erworbene Methämoglobinämie (akut) ist die Folge einer Exposition mit oxidativen und toxischen Chemikalien/Medikamenten (siehe nachstehende Liste) [59, 60, 61]. Das oxidative Potenzial dieser Substanzen führt zu einer abnorm hohen Produktion von MetHb, bei der MetHb schneller gebildet wird, als es wieder in Hämoglobin zurückkonvertiert werden kann.

Eine angeborene Methämoglobinämie (chronisch) resultiert aus einem Mangel des Enzyms Cytochrom-b5-Reduktase und dadurch aus einer eingeschränkten Fähigkeit, MetHb in Hämoglobin umzuwandeln [62, 63]. Eine Methämoglobinämie ist auch ein Merkmal der Hämoglobin-M-Erkrankung, die sich durch einen angeborenen Defekt der Hämoglobinstruktur auszeichnet, die die Konversion von MetHb in Hämoglobin hemmt [64].

Die folgende Liste von Medikamenten/Chemikalien, die eine Methämoglobinämie induzieren können, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit [58, 65, 66]:

- Dapson
- Amylnitrat
- Anilin
- Benzocain
- Chloroquinon
- Lidocain
- Mafenidacetat
- Naphthalen
- Stickstoffmonoxid
- Nitrobenzen
- Nitroglyzerin
- Paraquat
- Primaquin
- Sodiumvalproat
- Sulphonamide

### Symptome einer Methämoglobinämie

Die Ausprägung der Symptome hängt vom Schweregrad ab und davon, ob der Zustand chronisch oder akut ist. Im Allgemeinen übersteigt MetHb bei einer angeborenen Methämoglobinämie selten eine Konzentration von 30 %; höhere Konzentrationen (bis zu 50 – 70 %) finden sich bei Patienten mit erworbener Methämoglobinämie [65, 66].

- Ein leichter Anstieg (MetHb im Bereich 2 – 10 %) ist normalerweise asymptomatisch
- Ein moderater Anstieg (10 – 30 %) geht fast immer mit einer gewissen Zyanose einher. Atemlosigkeit bei geringer körperlicher

Belastung kann ein Symptom sein.

- Ein stärkerer Anstieg (30 – 50 %) kann zu Zyanose, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Schwindelgefühl, Lethargie und Erschöpfung führen.
- Ein starker Anstieg (50 – 70 %) kann eine Zyanose, Herzrhythmusstörungen, Verwirrung, Krämpfe, Schwindelgefühl, Koma und eine Lactatazidose verursachen.
- MetHb >70 % geht mit einer schweren Gewebshypoxie mit daraus resultierendem Organversagen einher und hat häufig einen letalen Verlauf.

**Zyanose bei Methämoglobinämie**

Bei Patienten mit Methämoglobinämie liegt meist auch eine Zyanose vor; sie resultiert aus der dunkelblauen/-braunen Farbe des MetHb. Anders als bei Zyanosen, die bei respiratorischen und kardialen Erkrankungen infolge erhöhter Konzentrationen an Desoxyhämoglobin (HHb) auftreten können, wird die Methämoglobin-induzierte Zyanose nicht durch eine zusätzliche Sauerstoffgabe gemindert und geht auch nicht mit einem niedrigen  $pO_2$  einher. Entnommenes venöses Blut mit erhöhten MetHb-Konzentrationen hat eine charakteristisch dunkle Farbe, die oft als „schokoladenbraun“ beschrieben wird [67].

**Shunt**

Die Shuntfraktion ( $F_{Shunt}$ ) bezeichnet den Teil des Blutes, der die Lunge passiert, ohne in den Alveolen vollständig oxygeniert zu werden.  $F_{Shunt}$  wird definiert als das Verhältnis zwischen geshuntetem Herzminutenvolumen ( $Q_s$ ) und Gesamtherzminutenvolumen ( $Q_t$ ). Er kann berechnet werden als Verhältnis zwischen der Differenz des aveolär-arteriellen Gesamtsauerstoffgehalts und der Differenz des arteriell gemischtvenösen Gesamtsauerstoffgehalts. Daher gilt [35]:

$$F_{Shunt} = \frac{Q_s}{Q_t} = \frac{ctO_2(A) - ctO_2(a)}{ctO_2(A) - ctO_2(v)}$$

- wobei
- $ctO_2(A)$ : Gesamtsauerstoffgehalt in alveolärem Blut
  - $ctO_2(a)$ : Gesamtsauerstoffgehalt in arteriellem Blut
  - $ctO_2(v)$ : Sauerstoffgehalt in gemischtvenösem Blut

Beispiel:  $F_{Shunt}$  von 0,1 bedeutet, dass 10 % des venösen Bluts die Lunge ohne Oxygenierung passieren, wonach sie mit voll oxygeniertem Blut gemischt werden.

$F_{Shunt}$  kann anhand von Messergebnissen gleichzeitig entnommener arterieller und gemischtvenöser Proben berechnet werden. Die gemischtvenöse Probe muss aus der Lungenarterie (Arteria pulmonalis) entnommen werden. Wenn keine Blutproben aus der Lungenarterie verfügbar sind, kann,  $F_{Shunt}$  unter Verwendung eines festen alveolär-gemischtvenösen Sauerstoffgehaltswerts ( $ctO_2(A) - ctO_2(v)$ ) von 2,3 mmol/l (5,1 ml/dl) aus einer einzigen arteriellen Probe bestimmt werden [39].

**Referenzbereich – Beispiel**

|             | %      | Fraktion    |
|-------------|--------|-------------|
| Erwachsener | 4 – 10 | 0,04 – 0,10 |

[39]

## Ventilations-Perfusions-Quotient, Totraum und Shunt

Das Verhältnis zwischen dem Luftvolumen, das die Alveolen erreicht, und dem Blutvolumen, das die Alveolen erreicht, wird als Ventilations-Perfusions-Quotient ( $V/Q$ ) bezeichnet. Ein Ventilations-Perfusions-Quotient von 1 entspricht einer normalen Ventilation und einer normalen Perfusion (Abb.8).

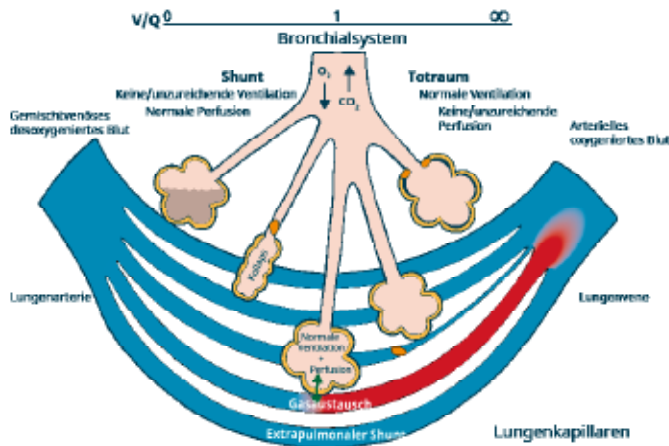


ABB. 8: Illustration von Shunt und Totraum, siehe Beschreibung im Text unten.

Blau: desoxygeniertes Blut; Rot: oxygeniertes Blut; Orange: Obstruktion

Ein erhöhter Ventilations-Perfusions-Quotient liegt bei einer Lungenembolie vor, bei der die Perfusion im Verhältnis zur Ventilation gestört ist. In diesem Fall ist die alveoläre Ventilation physiologisch nicht effektiv, weil die Kapillarversorgung gestört ist und daher keine Perfusion stattfindet. Diese Änderung des Ventilations-Perfusions-Quotienten bezeichnet man als Totraum

Ein niedriger Ventilations-Perfusions-Quotient liegt bei den meisten Lungenerkrankungen vor, bei denen die Ventilation im Verhältnis zum normalen Blutfluss gestört ist. Mit sinkendem Ventilations-Perfusions-Quotienten sinkt generell auch der arterielle  $pO_2$ , und der arterielle  $pCO_2$  steigt. Hier ist die alveoläre Perfusion physiologisch nicht effektiv, da der Bereich nicht ventiliert wird. Dies bezeichnet man als Shunt.

Ein Shunt kann auftreten, wenn das Blut von rechts nach links durch eine kardiale Öffnung fließt (extrapulmonaler Shunt) oder bei pulmonalen arteriovenösen Malformationen (intrapulmonaler Shunt). Beim extrapulmonalen Shunt ist es einem großen Anteil des desoxygenierten Blutes möglich, den Lungenkreislauf komplett zu umgehen. Beim intrapulmonalen Shunt findet kein Gasaustausch statt, da die Ventilation den perfundierten Bereich nicht erreicht [218].

Wenn der Ventilations-Perfusions-Quotient Null beträgt, wird dem Patienten ein echter Shunt bestätigt, da das Blut keine Gelegenheit zum Gasaustausch hatte. Bei dieser Art intrapulmonalen Shunt kann das desoxygenierte Blut die linksseitige systemische Blutzirkulation erreichen - wie beim extrapulmonalen Shunt. Patienten mit echtem Shunt sprechen nicht auf eine zusätzliche Sauerstofftherapie (100 %) an [218].

Bei gesunden Menschen beträgt der normale Links-Rechts-Shunt ca. 3 % des Herzminutenvolumens [220].

Zustände, bei denen die Lungenkapillarperfusion die alveoläre Ventilation überschreitet, werden als relativer Shunt oder als shuntähnlicher Effekt bezeichnet. Diese Zustände können leicht durch eine Sauerstofftherapie korrigiert werden [220].

## Warum bestimmen wir FShunt?

FShunt dient zur Bestimmung der Sauerstoffaufnahme in den Lungen. Er zeigt, in welchem Maße das pulmonale System zur Hypoxämie beiträgt. Bei kritisch kranken Patienten gibt die Berechnung des FShunt zuverlässige Hinweise zur Beurteilung und Quantifizierung des pulmonalen Sauerstofftransferdefizits [219].

## Wann sollte FShunt bestimmt werden?

Die Bestimmung von FShunt dient der Diagnose, Beurteilung und dem Monitoring kritisch kranker Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen oder respiratorischer Insuffizienz mit einer anderen Ursache als einer respiratorischen Erkrankung (z.B. kardiale Erkrankungen).

## Interpretationsleitfaden für FShunt bei kritisch kranken Patienten mit Pulmonalkatheter

Kritisch kranke Patienten mit Pulmonalkatheter bedürfen bei einem FShunt zwischen 10 – 19 % selten einer wesentlichen Unterstützung. Ein FShunt zwischen 20 – 29 % hingegen kann bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion lebensbedrohlich sein. Übersteigt der FShunt in dieser Patientengruppe 30 %, bedarf der Patient einer erheblichen kardiovaskulären Unterstützung [219].

## Ursachen eines erhöhten FShunt

### Intrapulmonaler Shunt [220]

- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Asthma
- Lungenerkrankungen mit Entzündungen oder Ödemen, die zur Membranverdickung führen
- Pneumonie
- Zystische Fibrose

- Rippenserienfraktur
- Pleuraerkrankungen
- Atelektase
- Tuberkulose
- Rauchinhalation

### Extrapulmonaler Shunt [220]

- Kongenitale Herzerkrankungen
- Arteriovenöse Fisteln (intra- oder extrapulmonal, z. B. im Gehirn)

### Relativer Shunt [220]

- Hyperventilation
- Pneumokoniose
- Chronische Bronchitis
- Asthma
- Emphysem
- Zystische Fibrose
- Medikamente, die das Herzminutenvolumen erhöhen können

## Mit erhöhtem FShunt assoziierte Symptome

Die Symptome, die mit einem erhöhten FShunt einhergehen, sind identisch mit den Symptomen eines niedrigen  $pO_2$  (siehe  $pO_2$ ).

# Säure-Basen-Haushalt

Voraussetzung für eine normale Zellfunktion ist die Aufrechterhaltung des pH-Werts der Extrazellularflüssigkeit bei etwa 7,4. Der dafür verantwortliche physiologische Prozess wird als Säure-Basen-Hämostase (oder Säure-Basen-Balance) bezeichnet und umfasst die kontinuierliche Regulierung der Ausscheidung von Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) über die Lunge sowie die Regulierung der Elimination anderer Säuren als Kohlendioxid und der Regeneration des Bicarbonatpuffers ( $\text{HCO}_3^-$ ) in den Nieren. Eine Störung der Säure-Basen-Homöostase manifestiert sich in einem oder mehreren der folgenden drei Parameter: pH,  $p\text{CO}_2$  and  $\text{HCO}_3^-$ . Liegen diese Parameter innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche, kann davon ausgegangen werden, dass die zur Aufrechterhaltung eines pH-Werts innerhalb gesunder Grenzen eingesetzten Mechanismen adäquat funktionieren und dass ein physiologischer Säure-Basen-Status gewährleistet ist.

Ein Ungleichgewicht im Säure-Basen-Haushalt kann durch eine primäre Störung der  $\text{CO}_2$ -Elimination (respiratorisch) oder durch eine primäre Störung der Elimination anderer Säuren als Kohlendioxid bzw. der  $\text{HCO}_3^-$ -Regeneration (metabolisch) verursacht werden. Es können auch respiratorische und metabolische Störungen gleichzeitig vorliegen (gemischte Ursache). Diese Anomalien können durch den Säure-Basen-Regulationsmechanismus des Organismus angepasst werden (Abb.9).

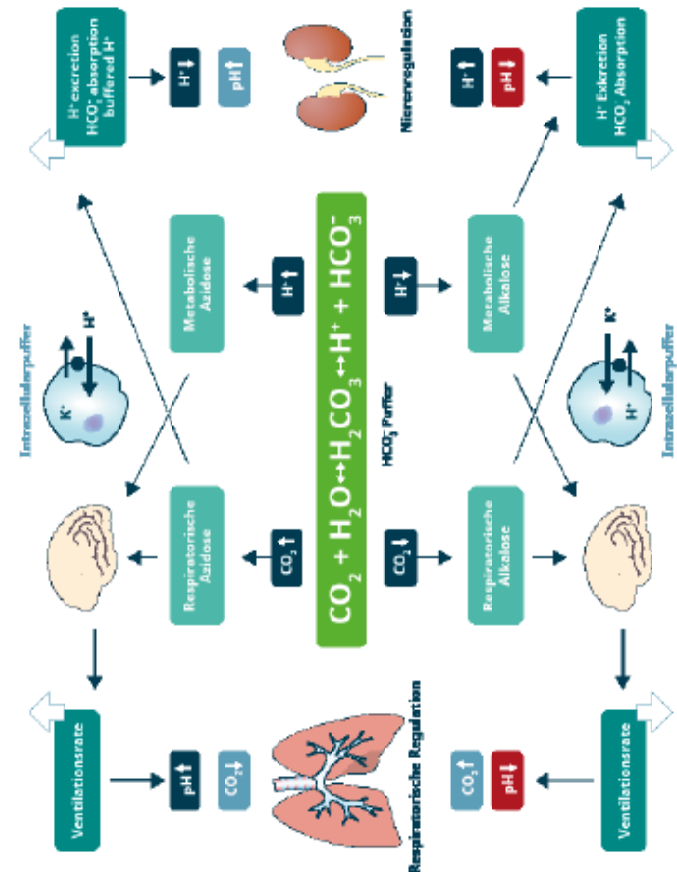


ABB.9: Mechanismen zur Regulierung des Extrazellular-pH (Säure-Basen-Haushalt).

## Das Säure-Basen-Diagramm nach Siggaard-Andersen

Das Säure-Basen-Diagramm nach Siggaard-Andersen [68] (Abb. 10) und das Säure-Basen-Flussdiagramm (Abb. 11) dienen der Beschreibung/ Interpretation des Säure-Basen-Status im Blut.

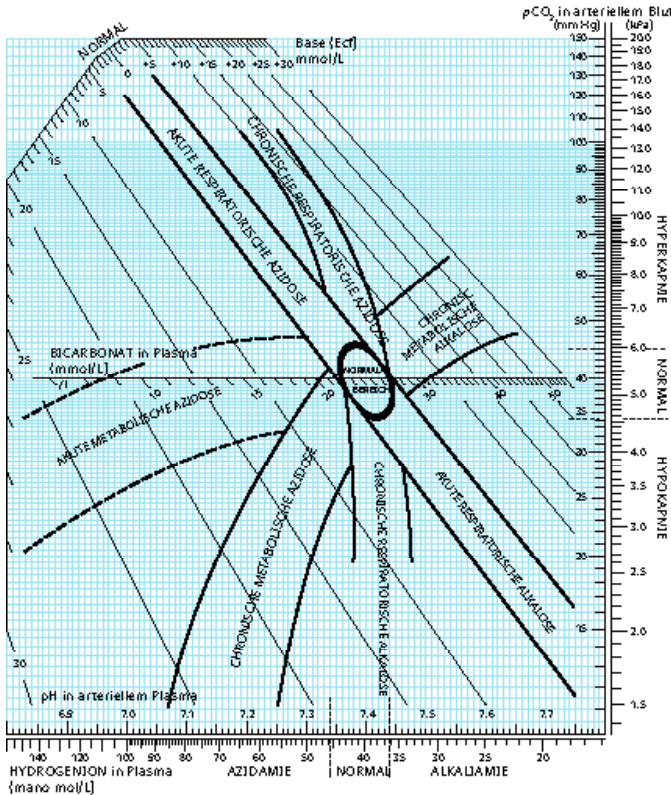


ABB. 10: Das Siggaard-Andersen-Diagramm zeigt die normalen Werte und die bei typischen Störungen des Säure-Basen-Status zu erwartenden Werte, d. h. bei einer akuten oder chronischen Azidose bzw. Alkalose. X-Achse: pH, Y-Achse:  $p\text{CO}_2$ , Schräge Linie:  $\text{cBase(Ecf)}$ . Der  $\text{HCO}_3^-$  wird in der Skala in der Mitte des Diagramms angezeigt.

## Begriffe, die zur Interpretation des Säure-Basen-Status verwendet werden [6, 23, 68, 69, 70]

**Azidämie:** Erhöhte Konzentration von Hydrogenionen ( $\text{H}^+$ ) im Blut, reduzierter Blut-pH; üblicherweise definiert als  $\text{pH} < 7,35$ .

**Azidose:** Klinischer Begriff für den Prozess, der einer Azidämie vorangeht. Eine Azidose geht zu Beginn mit einem  $\text{pH} < 7,35$  einher, der Prozess kann aber eine Kompensationsreaktion beinhalten, die zu einer Normalisierung des pH führt.

**Alkaliämie:** Niedrige  $\text{H}^+$ -Konzentration im Blut, erhöhter Blut-pH; üblicherweise definiert als  $\text{pH} > 7,45$ .

**Alkalose:** Klinischer Begriff für den Prozess, der einer Alkaliämie vorangeht. Eine Alkalose geht zu Beginn mit einem  $\text{pH} > 7,45$  einher, der Prozess kann aber eine Kompensationsreaktion beinhalten, so dass sich der pH normalisiert.

**Metabolische Azidose:** Störung des Säure-Basen-Haushalts infolge eines niedrigen  $\text{HCO}_3^-$ . Geht immer mit einem niedrigen pH einher. Die normale physiologische Reaktion auf eine metabolische Azidose ist eine verstärkte Ventilation und dadurch ein sinkender  $p\text{CO}_2$ . Durch diesen Kompensationsmechanismus des respiratorischen Systems steigt der pH wieder in den Normalbereich, d. h. der Schweregrad der Azidose wird gemildert.

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolische Alkalose:</b>              | Störung des Säure-Basen-Haushalts infolge eines erhöhten $\text{HCO}_3^-$ . Geht mit einem hohen pH einher. Die normale physiologische Reaktion auf eine metabolische Alkalose ist eine verringerte Ventilation und dadurch ein erhöhter $p\text{CO}_2$ . Durch diesen Kompensationsmechanismus des respiratorischen Systems sinkt der pH wieder in den Normalbereich, d. h. der Schweregrad der Alkalose wird gemildert. |
| <b>Hyperkapnie:</b>                        | Erhöhter $p\text{CO}_2$ , d. h. $>6,0$ kPa (45 mmHg). Es ist zu unterscheiden zwischen akuter und chronischer Hyperkapnie. Letztere ist ein Merkmal chronischer respiratorischer Erkrankungen.                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hypokapnie:</b>                         | Niedriger $p\text{CO}_2$ , d. h. $<4,5$ kPa (34 mmHg).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Permissive Hyperkapnie:</b>             | Pragmatische klinische Entscheidung für Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, die einer mechanischen Ventilation bedürfen. Die Ventilation wird angepasst, um das Risiko einer ventilatorinduzierten Lungenschädigung zu minimieren. Diese Ventilatoreinstellungen führen oft zu einer Hyperkapnie. In diesem Fall ist eine (leichte) Hyperkapnie die gewünschte Folge einer therapeutischen Maßnahme.             |
| <b><math>\text{CO}_2</math>-Retention:</b> | Pathologische Akkumulation von $\text{CO}_2$ im Blut infolge einer reduzierten $\text{CO}_2$ -Ausscheidung über die Lunge. Diese führt zu einer Hyperkapnie und zu einer respiratorischen Azidose.                                                                                                                                                                                                                        |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Respiratorische Azidose:</b>      | Störung des Säure-Basen-Haushalts infolge eines erhöhten $p\text{CO}_2$ . Sie geht immer mit niedrigem pH einher (ohne metabolische Kompensation) und meist mit alveolärer Hypoventilation. Oft, aber nicht zwangsläufig, entsteht sie infolge einer respiratorischen Erkrankung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Respiratorische Alkalose:</b>     | Störungen des Säure-Basen-Haushalts infolge eines niedrigen $p\text{CO}_2$ . Sie ist immer assoziiert mit erhöhtem pH (ohne metabolische Kompensation) und alveolärer Hyperventilation und kann resultieren aus respiratorischen und nicht respiratorischen Erkrankungen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Respiratorische Kompensation:</b> | Physiologische Reaktion auf eine nicht respiratorisch induzierte Störung des Säure-Basen-Haushalts (metabolische Azidose und metabolische Alkalose), die auf eine pH-Normalisierung abzielt. Sie umfasst eine Anpassung der alveolären Ventilation und eine darauf folgende Veränderung des $p\text{CO}_2$ . Eine Kompensation der metabolischen Azidose beinhaltet eine verstärkte Ventilation und einen daraus resultierenden reduzierten $p\text{CO}_2$ , wohingegen die Kompensation einer metabolischen Alkalose eine verringerte Ventilation und einen erhöhten $p\text{CO}_2$ beinhaltet. |

## Säure-Basen-Flussdiagramm

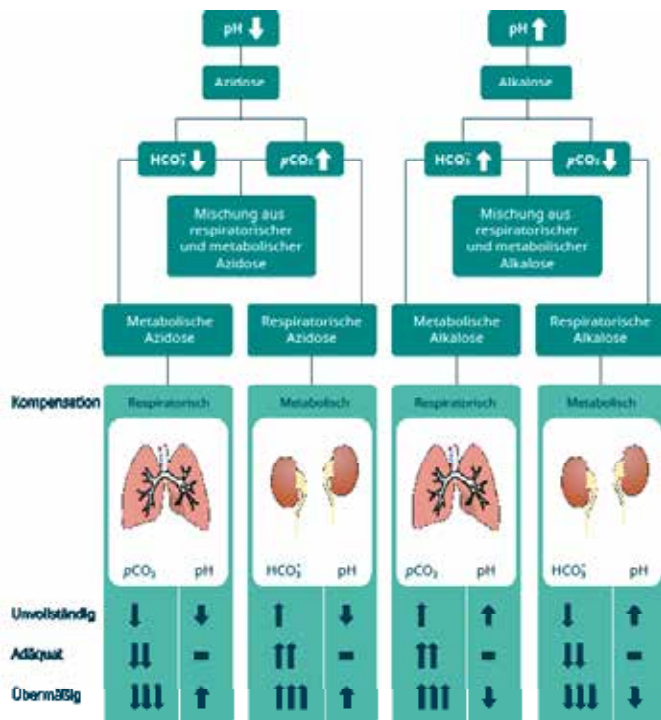


ABB. 11: Säure-Basen-Flussdiagramm.

↑ : Steigender Wert

↓ : Sinkender Wert

= : Im normalen Referenzbereich

## pH

Der Grad der Azidität oder Alkalinität einer Flüssigkeit (einschließlich Blut) bezieht sich auf ihre Hydrogenionenkonzentration [H<sup>+</sup>], und die Bestimmung des pH-Werts ist eine Möglichkeit, die Hydrogenionenaktivität anzugeben. Das Verhältnis zwischen pH und Hydrogenionenkonzentration wird wie folgt beschrieben [24]:

$$\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$$

wobei  $a_{\text{H}^+}$  die Hydrogenionenaktivität ist

Ein niedriger pH-Wert liegt bei Azidose vor, ein hoher pH-Wert bei Alkalose.

### Referenzbereich pH – Beispiele

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| Erwachsener, Kind (a):         | 7,35 – 7,45 |
| Erwachsener, Kind (v):         | 7,32 – 7,43 |
| Erwachsener 60 – 90 Jahre (a): | 7,31 – 7,42 |
| Erwachsener >90 Jahre (a):     | 7,26 – 7,43 |

Neugeborene

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Frühgeborenes 48 Stunden (a): | 7,35 – 7,50 |
| Termingerecht 24 Stunden (a): | 7,29 – 7,45 |
| Nabelschnurblut (a):          | 7,18 – 7,38 |
| Nabelschnurblut (v):          | 7,25 – 7,45 |

[4] a: arteriell; v: venös

### Warum bestimmen wir pH?

Bei einem normalen Stoffwechsel werden kontinuierlich H<sup>+</sup> und CO<sub>2</sub> gebildet, die beide zu einem sinkenden pH beitragen. Trotz

dieser normalen Tendenz in Richtung Azidose bleibt der pH-Wert normalerweise innerhalb der sehr engen Grenzen (7,35 – 7,45). Doch schon eine geringe Abweichung über die Grenzen dieses Bereichs hinaus kann zahlreiche nachteilige Auswirkungen auf den Zellmetabolismus haben, die sich in einer Gewebe-/Organdysfunktion niederschlägt. Ein pH unter 6,8 oder über 7,8 ist nicht mit dem Leben vereinbar. Aus diesem Grunde ist es essenziell, dass ein abnormer pH-Wert erkannt und die Ursache identifiziert wird. Nur so kann die notwendige medizinische Behandlung erfolgen. Die Aufrechterhaltung eines normalen pH-Werts (Säure-Basen-Haushalt) ist ein Komplex synergetischer Handlungen, von dem Lunge, Nieren, ZNS und chemische Puffer im Blut betroffen sind (Abb. 9) [6]. Der pH lässt die Aussage zu, ob dieser homöostatische Mechanismus normal funktioniert oder in irgendeiner Weise gestört ist. Obwohl der pH-Wert für die Bestimmung des Säure-Basen-Status (siehe Säure-Basen-Status) des Patienten von großer Bedeutung ist, reicht er allein jedoch noch nicht aus; zwei andere Parameter,  $p\text{CO}_2$  und Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) sind für die zuverlässige Erkennung einer Störung des Säure-Basen-Haushalts sowie für die Einleitung einer effektiven Therapie ebenso wichtig (siehe  $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$ ).

### Wann sollte der pH ( $p\text{CO}_2$ und $\text{HCO}_3^-$ ) bestimmt werden?

Der pH (mit  $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$ ) wird zur Diagnose und zum Monitoring von Säure-Basen-Störungen verwendet [73]. Angesichts der Komplexität der Säure-Basen-Hämostase mit ihrem Einfluss auf mehrere Organsysteme wird die Bestimmung des pH-Werts ( $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$ ) klinisch im Kontext vieler schwerer akuter und kritischer Krankheiten sowie schwerer Verletzungen (Traumata) angesiedelt. pH-Bestimmungen werden daher normalerweise im klinischen Setting, d. h. in der Notaufnahme, dem OP, der Intensivstation etc. durchgeführt. Allgemein gesprochen können alle Störungen des Säure-Basen-Haushalts einer der folgenden drei Hauptursachen zugeordnet werden:

- Erkrankung oder Schädigung eines der Organe (Lunge, Nieren, Gehirn), deren Funktion für einen pH-Wert innerhalb physiologischer Grenzen sorgt
- Erkrankung oder Zustand, die/der zu einer so stark erhöhten Produktion von Stoffwechselsäuren (z. B. Milchsäure, Ketosäuren) führt, dass der homöostatische Mechanismus zur Aufrechterhaltung eines normalen pH außer Kraft gesetzt wird
- Medizinische Intervention (mechanische Beatmung wie auch eine Vielzahl an Medikamenten, die Störungen des Säure-Basen-Haushalts verursachen oder dazu beitragen können)

### Ursachen von Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Die folgende Liste von Krankheiten oder Zuständen, in denen der Säure-Basen-Haushalt gestört ist und pH-Messungen ( $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$ ) für Diagnose und/oder Überwachung nützlich sind, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit [74]:

- Respiratorische Insuffizienz/Atemnot (z. B. COPD, Pneumonie, Lungenödem, Lungenembolie, Asthma, Acute Respiratory Distress Syndrome, Guillain-Barré-Syndrom und Thoraxtrauma)
- Akutes/chronisches Nierenversagen
- Diabetische Ketoazidose
- Kreislaufversagen/Schock (z. B. Hämorrhagie, Verbrennungen, Sepsis, Herzstillstand und andere Zustände mit erhöhter Milchsäureproduktion)
- Leberversagen (assoziiert mit vermindertem Abbau von Milchsäure)
- Fetalen Disstress
- Medikamentenüberdosis/toxische Vergiftung (z. B. Salicylate, Antazida, Opiate, Barbiturate, Diuretika, Methanol, Ethanol und Ethylenglykol).

## Symptome von Säure-Basen-Störungen

Symptome, die auf eine Störung des Säure-Basen-Haushalts und eine unmittelbare Bestimmung von pH,  $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$  hinweisen:

- Bewusstseins Einschränkung, Benommenheit, Verwirrung
- Zuckungen/Krämpfe
- Erniedrigter Blutdruck
- Herabgesetzte oder erhöhte Atemfrequenz
- Herzrhythmusstörungen
- Anurie/Polyurie
- Muskelspasmen/Tetanie
- Elektrolytstörung
- Hyperglykämie
- Anämie/Hämorrhagie
- Hypoxämie

## Klinische Interpretation

Siehe Kapitel Säure-Basen-Haushalt, Abb.9 und Abb.11.

Obwohl der pH-Wert auf eine Störung des Säure-Basen-Haushalts – d.h. auf eine Azidose oder eine Alkalose – hinweisen kann und Rückschlüsse auf deren Ausmaß zulässt, liefert sie keinen Hinweis zur Ursache. Um die Ursache zu identifizieren, benötigen wir zwei weitere Parameter:  $p\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$ , die folgendermaßen in Beziehung zum pH stehen:

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Diese Beziehung erlaubt eine Unterscheidung zwischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts, die von respiratorischen Erkrankungen (in denen vorwiegend  $p\text{CO}_2$  gestört ist) verursacht werden, und solchen, die durch Stoffwechselerkrankungen (nicht respiratorisch) verursacht werden (bei denen vorwiegend  $\text{HCO}_3^-$  gestört ist).

Mit diesen beiden zusätzlichen Parametern ist es möglich, die Störung im Säure-Basen-Haushalt einem der vier folgenden Typen zuzuordnen [6]:

**Respiratorische Azidose:** Charakterisiert durch niedrigen pH, erhöhten  $p\text{CO}_2$  und normales  $\text{HCO}_3^-$

**Respiratorische Alkalose:** Charakterisiert durch erhöhten pH, niedrigen  $p\text{CO}_2$  und normales  $\text{HCO}_3^-$

**Metabolische Azidose:** Charakterisiert durch niedrigen pH, niedrigen  $\text{HCO}_3^-$  und normalen  $p\text{CO}_2$

**Metabolische Alkalose:** Charakterisiert durch erhöhten pH, erhöhtes  $\text{HCO}_3^-$  und normalen  $p\text{CO}_2$

Weil es physiologisch so wichtig ist, den pH innerhalb der normalen Grenzen zu halten, spielt die Kompensationsleistung bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts eine große Rolle. Diese zielt darauf ab, den pH zu normalisieren (Abb.11).

Stoffwechselstörungen, bei denen ein abnormer pH in erster Linie durch eine abnorme  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration bestimmt wird, steht im Zusammenhang mit einer respiratorischen Kompensationsreaktion, die so auf  $p\text{CO}_2$  einwirkt, dass das Verhältnis zwischen  $\text{HCO}_3^-$  und  $p\text{CO}_2$  ausgeglichen wird und sich der pH dem Normalwert annähert. Auf ähnliche Weise ruft eine respiratorische Störung eine Kompensationsreaktion hervor, durch die die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration verändert wird. In der Praxis wird der pH-Wert durch die Kompensationsreaktion in Richtung Normalbereich gerückt. Er kann den Normalbereich erreichen, dies ist jedoch nicht die Regel. Wichtig ist: Nur weil ein pH-Wert innerhalb der Referenzbereiche liegt, heißt das nicht zwangsläufig, dass eine Störung des Säure-Basen-Haushalts

ausgeschlossen werden kann; es zeigt unter Umständen nur diese Kompensationsreaktion an. Patienten mit einer gemischten Störung des Säure-Basen-Haushalts (Alkalose und Azidose) beispielsweise haben oft einen normalen pH. In derartigen Fällen wird der eigentlich mit einer Alkalose assoziierte abnorm hohe pH-Wert vom mit einer Azidose assoziierten abnorm niedrigen pH-Wert überdeckt.

### **pH-Bestimmung aus Fetalkopfhaut und Nabelschnur**

In der Geburtshilfe wird bei Hochrisiko-Schwangerschaften der Wert des pHs aus der Fetalkopfhaut oft als einziger Parameter für eine klinische Entscheidung unter der Geburt verwendet, wenn aufgrund des elektronischen fetalen Monitorings (EFM) der Verdacht auf ein fetales Hypoxierisiko besteht. Ein niedriger Fetal-pH (Azidose) ist ein Indikator für eine Hypoxie, einen Zustand, der die Funktion zahlreicher fetaler Organsysteme wie z. B. des ZNS und des kardiovaskulären Systems erheblich beeinträchtigen kann [75]. Da ein niedriger pH (Azidose) mit dem Risiko einer Geburtsasphyxie und daraus resultierenden neurologischen Defiziten assoziiert ist [76], ist in diesem Fall eine Sectio dringend indiziert. Diese Indikation stützt sich auf die Richtlinien der NICE (National Institute for Clinical Excellence) [77], die empfohlen, den pH-Wert Fetalkopfhaut wann immer möglich zu nutzen, um einen auf EFM beruhenden Verdacht ggfs. zu bestätigen, bevor ein Kaiserschnitt gemacht wird. Ein Fetal-pH von 7,25 oder höher wird als normal erachtet und liefert die Sicherheit, dass kein fetaler Disstress vorliegt. Ein Fetal-pH von unter 7,20 hingegen gilt als klarer Nachweis einer Azidose und somit dafür, dass der Fötus gefährdet ist und eine Geburt sofort eingeleitet werden sollte [78]. Trotz allem jedoch sollte der aus der Fetalkopfhaut bestimmte pH-Wert immer im Kontext der individuellen Geburt interpretiert werden.

So wie der pH aus der Fetalkopfhaut zur Erkennung einer

Fetalazidose und einem damit verbundenen Hypoxierisiko unter der Geburt verwendet wird, so nutzen wir den arteriellen pH aus der Nabelschnur für den gleichen Zweck bei Neugeborene zum Zeitpunkt der Geburt. Eine schwere Azidämie zum Zeitpunkt der Geburt ist ein Indikator für eine Hypoxie und für das Risiko hypoxiebedingter schwerer neurologischer Langzeitdefizite – einschließlich infantiler Zerebralparese. Der Nabelschnur-pH wird bei der Geburt bestimmt, wenn bei dem Baby der Verdacht auf ein Hypoxierisiko entweder aufgrund von Komplikationen unter der Geburt oder aufgrund vorliegender Hinweise für fetalen Disstress (z. B. niedriger Kopfhaut-pH) unter der Geburt besteht. NICE empfiehlt, den Nabelschnur-pH bei allen Babys zu messen, die aufgrund einer Sectio mit fetalem Disstress auf die Welt kommen. So können eine Geburtsasphyxie und neurologische Schäden vermieden werden [77]. Die Bestimmung des Nabelschnur-pH bei allen Neugeborenen wird in einem Review-Artikel diskutiert [332].

### **pH in Pleuraflüssigkeit**

Die Bestimmung des pH-Werts in der Pleuraflüssigkeit kann für die Beurteilung von Patienten mit Pleuraerguss nützlich sein. Normalerweise hat Pleuraflüssigkeit einen pH von 7,60 – 7,66. Die häufigste Indikation ist wahrscheinlich das Management von Patienten, deren Pleuraerguss auf eine Pneumonie zurückzuführen ist. Bei diesen Patienten weist ein Pleuraflüssigkeits-pH  $<7,2$  auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin. Dann ist eine Drainage des Pleuraraums dringend indiziert.

Der klinische Nutzen der Bestimmung des Pleuraflüssigkeits-pH, der nicht auf diese Patientengruppe beschränkt ist, wird in einem Review-Artikel eingehend diskutiert [79].

# Kohlendioxidpartialdruck – $p\text{CO}_2$

Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) ist ein säurebildendes Gas; der  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Blutes wird weitestgehend durch die Rate und Tiefe von Atmung bzw. Ventilation bestimmt.  $p\text{CO}_2$  ist der Partialdruck von  $\text{CO}_2$  im Blut. Es ist der gemessene Druck, der vom Anteil (~5 %) des Gesamt- $\text{CO}_2$  abgegeben wird, welcher in Gasform im Blutplasma verbleibt [22].  $p\text{CO}_2$  ist die respiratorische Komponente des Säure-Basen-Gleichgewichts und zeigt, ob die pulmonale Ventilation ausreichend ist. Schweregrad und Chronizität einer ventilatorischen Insuffizienz können anhand entsprechender Änderungen im Säure-Basen-Haushalt (siehe Säure-Basen-Status) beurteilt werden.

## Referenzbereich $p\text{CO}_2$ – Beispiele

|                            | kPa         | mmHg    |
|----------------------------|-------------|---------|
| Erwachsener, weiblich (a): | 4,26 – 5,99 | 32 – 45 |
| Erwachsener, männlich (a): | 4,66 – 6,38 | 35 – 48 |
| Kleinkind (a):             | 3,59 – 5,45 | 27 – 41 |
| Neugeborenes (a):          | 3,59 – 5,32 | 27 – 40 |
| Säugling (c):              | 3,80 – 6,50 | 29 – 49 |

[4, 80] a: arteriell; c: kapillär

## Physiologische Bedeutung des $p\text{CO}_2$

Beim Zellstoffwechsel wird kontinuierlich  $\text{CO}_2$  gebildet, das aus der Lunge über die Ausatemungsluft aus dem Körper befördert werden muss.  $\text{CO}_2$  gelangt über das venöse Blut in die Lunge. Der Großteil (90 %) des im Körper gebildeten  $\text{CO}_2$  wird in Form von Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) im Blut transportiert (siehe  $\text{HCO}_3^-$ ).  $\text{HCO}_3^-$  ist nicht in der  $p\text{CO}_2$ -Messung enthalten.  $\text{CO}_2$  diffundiert durch die alveolär-kapilläre Membran aus dem Blut in die alveoläre Luft, und die Rate der alveolären Ventilation bestimmt, wie viel  $\text{CO}_2$  ausgeatmet wird.

Die Menge des im Blut gelösten  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2$ ) bestimmt den pH gemäß des nachstehenden Verhältnisses, abgeleitet von der Henderson-Hasselbalch-Gleichung [6]:

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Um den pH in normalen, gesunden Grenzen zu halten, muss die Menge des über die Lunge ausgeschiedenen  $\text{CO}_2$  kontinuierlich der Menge des vom Gewebe gebildeten  $\text{CO}_2$  angepasst werden. Dies wird durch die Regulierung der alveolären Ventilation [21] erreicht;  $\text{CO}_2$  spielt bei dieser Regulierung eine zentrale Rolle. Die Chemorezeptoren von Aorta und Arteria carotis reagieren auf  $\text{CO}_2$ -Veränderungen und übermitteln Signale an das Atemzentrum im Gehirn, was zu einer kompensatorischen Veränderung der Ventilation führt (Abb.9).

## Warum bestimmen wir $p\text{CO}_2$ ?

Die Bestimmung von  $p\text{CO}_2$ :

- Ist gemeinsam mit pH und  $\text{HCO}_3^-$  elementar wichtig für die Diagnose und das Monitoring von Störungen des Säure-Basen-Haushalts [73].  $p\text{CO}_2$  spiegelt den „respiratorischen“ Beitrag zum Säure-Basen-Status wider
- Liefert den Beweis für eine angemessene alveoläre Ventilation
- Liefert das Mittel zur Unterscheidung zwischen respiratorischer Insuffizienz Typ I und Typ II (siehe Abschnitt Respiratorische Insuffizienz unten)
- Wird für die Überwachung der Sicherheit/Effizienz einer Sauerstofftherapie und einer mechanischen Ventilation bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz Typ II verwendet

## Wann sollte $p\text{CO}_2$ (pH und $\text{HCO}_3^-$ ) bestimmt werden?

Angeichts der Komplexität der Säure-Basen-Hämostase – der

Voraussetzung für eine adäquate Organfunktion – ist die Bestimmung von  $p\text{CO}_2$ , neben dem pH und  $\text{HCO}_3^-$ , von großer Bedeutung bei der Bewertung einer schweren akuten oder kritischen Erkrankung sowie einer signifikanten Verletzung (Trauma).  $p\text{CO}_2$  wie auch pH- sowie  $\text{HCO}_3^-$ -Bestimmungen werden oft in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation durchgeführt.

Alle Störungen des Säure-Basen-Haushalts können einer der folgenden drei Ursachen zugeordnet werden:

- Erkrankung oder Zustand mit gestörter Lungen- und Nierenfunktion
- Erkrankung oder Zustand mit vermehrter Produktion organischer Säuren (z. B. Milchsäure, Ketonsäuren) oder Akkumulation toxischer Säuren (z. B. Methanol)
- Medizinische Intervention (z.B. mechanische Ventilation, Medikation)

### Ursachen eines erhöhten $p\text{CO}_2$

Zu einer respiratorischen Azidose können führen [74]

- COPD – Emphysem und chronische Bronchitis
- Schweres Asthma
- Lungenödem
- Suppression des Atemzentrums im ZNS durch Medikamente (z. B. Opiate, Barbiturate)
- ZNS-Trauma/Apoplex
- Guillain-Barré-Syndrom
- Ungenügende mechanische Ventilation (beabsichtigt bei permissiver Hyperkapnie)
- Morbide Adipositas (kann Hypoventilation verursachen)
- Metabolische Alkalose (kompensatorische Reaktion zur Aufrechterhaltung eines normalen pH)

### Ursachen eines erniedrigten $p\text{CO}_2$

Zu einer respiratorischen Alkalose können führen [74]

- Stressbedingte Hyperventilation aufgrund von Schmerz oder Angst
- Lungenembolie
- Hypoxie, Hypoxämie (kann eine erhöhte alveoläre Hyperventilation induzieren)
- Schwere Anämie
- Salicylat-Überdosis (Salicylat stimuliert das Atemzentrum)
- Übermäßige mechanische Ventilation
- Metabolische Azidose (kompensatorische Reaktion zur Aufrechterhaltung des Blut-pH)

### Symptome eines gestörten $p\text{CO}_2$

Die Symptome sind identisch mit Störungen des Säure-Basen-Haushalts für pH (siehe pH) und  $\text{HCO}_3^-$ .

Ein abnormer  $p\text{CO}_2$  wirkt sich auf das Herz-Kreislauf- und auf das zentrale Nervensystem aus, so dass folgende Symptome auftreten können und die Bestimmung von  $p\text{CO}_2$  angezeigt ist.

### Symptome von erhöhtem bzw. erniedrigtem $p\text{CO}_2$

| Erhöhtes $p\text{CO}_2$ | Erniedrigtes $p\text{CO}_2$ |
|-------------------------|-----------------------------|
| >6,5 kPa (49 mmHg)      | <2,7 kPa (20 mmHg)          |

- 
- |                               |                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| · Unregelmäßiger Puls         | · Schwindelgefühl/Benommenheit                        |
| · Warme, gerötete Haut        | · Muskelkrämpfe                                       |
| · Schwitzen                   | · Parästhesie (Kribbeln/Taubheit) in Händen und Füßen |
| · Kopfschmerzen               | · Tetanie                                             |
| · Verwirrung                  |                                                       |
| · Flattertremor (Asterixis)   |                                                       |
| · Herzrhythmusstörungen       |                                                       |
| · Herzrhythmusstörungen       |                                                       |
| · Abgeschwächte Sehnenreflexe |                                                       |
| · Anfall                      |                                                       |
| · Stupor, Koma                |                                                       |
- 

[74, 81]

## Klinische Interpretation

Siehe Kapitel Säure-Basen-Status und pH

### Respiratorische Insuffizienz Typ I und II

Das respiratorische System besteht aus dem Gasaustauschorgan Lunge und der ventilatorischen Pumpe (respiratorische Muskeln und Thorax) (siehe Sauerstoffstatus). Unter dem pulmonalen Gasaustausch versteht man den Prozess, bei dem Sauerstoff aus der Einatemungsluft ins Blut extrahiert und gleichzeitig  $\text{CO}_2$  aus dem Blut eliminiert und ausgeatmet wird. Einen gestörten Gasaustausch nennt man respiratorische Insuffizienz. Es gibt zwei Typen von respiratorischer Insuffizienz [74]:

#### Typ I:

Respiratorische Insuffizienz nennen wir eine beeinträchtigte Oxygenierung des Blutes bei unveränderter Ventilation. Sie liegt vor, wenn  $p\text{O}_2(\text{a}) < 8,0 \text{ kPa}$  (60 mmHg)) (Hypoxie) und  $p\text{CO}_2$  normal bzw.  $p\text{CO}_2(\text{a})$  aufgrund einer durch eine Hypoxie verstärkten Ventilation verringert ist.

#### Typ II:

Respiratorische Insuffizienz (hyperkapnische respiratorische Insuffizienz) nennt man eine beeinträchtigte Oxygenierung des Blutes bei unzureichender Ventilation. Sie liegt vor, wenn  $p\text{O}_2(\text{a}) < 8,0 \text{ kPa}$  (60 mmHg) (Hypoxämie) in Verbindung mit  $p\text{CO}_2(\text{a}) > 6,6 \text{ kPa}$  (50 mmHg) (Hyperkapnie) ist.

## Bicarbonat – $\text{HCO}_3^-$

Aktuelles ( $\text{cHCO}_3^-(\text{P})$ ) und Standard- ( $\text{cHCO}_3^-(\text{P,st})$ )  $\text{HCO}_3^-$

Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) ist ein Indikator für die Pufferkapazität des Blutes. Der Plasma-pH hängt vom Verhältnis des  $\text{HCO}_3^-$  zur Konzentration des Kohlendioxidpartialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ) ab. Ziel des Bicarbonat-Kohlensäure-Systems ist die „Neutralisierung“ überschüssiger Säuren bzw. Basen und die Aufrechterhaltung des Plasma-pHs innerhalb der Grenzen (Abb. 9).  $\text{HCO}_3^-$  wird als metabolische Komponente (nicht respiratorisch) des Säure-Basen-Haushalts bezeichnet. Nach Chlorid ist  $\text{HCO}_3^-$  das zweithäufigste Anion im Plasma und somit von Bedeutung für die Aufrechterhaltung der elektrochemischen Neutralität des Plasmas.

Die Konzentration von  $\text{HCO}_3^-$  im Blutplasma wird aus dem gemessenen  $p\text{CO}_2$  und pH berechnet. Dafür wird folgende von der Henderson-Hasselbalch-Formel abgeleitete Formel verwendet. Daher gilt [24]:

$$\text{cHCO}_3^-(\text{P}) = 0,23 \times p\text{CO}_2 \times 10^{(4,68 - \text{pH})}$$

Es gibt zwei Typen von Bicarbonat: Aktuelles Bicarbonat ( $\text{cHCO}_3^-(\text{P})$ ) ist das Ergebnis der oben beschriebenen  $\text{HCO}_3^-$ -Formel, und Standardbicarbonat ( $\text{cHCO}_3^-(\text{P,st})$ ) ist das  $\text{cHCO}_3^-(\text{P})$  im Plasma des Blutes, das mit einem Gasgemisch von  $p\text{CO}_2 = 5,3 \text{ kPa}$  (40 mmHg) und  $p\text{O}_2 \geq 13,3 \text{ kPa}$  (100 mmHg) bei 37 °C während der Messung ausbalanciert wurde [85].

## Referenzbereich $\text{HCO}_3^-$ – Beispiele

|                                   | mmol/L, meq/L |
|-----------------------------------|---------------|
| Erwachsener, männlich:            | 22,2 – 28,3   |
| Erwachsener, weiblich :           | 21,2 – 27,0   |
| Neugeborenes:                     | 17,5 – 28,7   |
| Neugeborenes, Nabelschnur (a, c): | 22 – 31       |

[82 – 84] a: arteriell; c: kapillär

## Die physiologische Bedeutung von $\text{HCO}_3^-$

Beim Zellstoffwechsel wird kontinuierlich  $\text{CO}_2$  gebildet, das über die Ausatemungsluft aus dem Körper ausgeschieden werden muss. Etwa 70 – 80 % des  $\text{CO}_2$  wird in Form von  $\text{HCO}_3^-$  [22]. Aufgrund seines Partialdruckgradienten diffundiert  $\text{CO}_2$  aus den Gewebezellen, wo es gebildet wird, in die Interzellularflüssigkeit und von dort in das Blutplasma der Gewebekapillaren. Ein geringer Anteil (~5 %) ist im Plasma gelöst, aber der Großteil (~90 %) diffundiert vom Plasma in die Erythrozyten. Hier wird ein geringer Prozentsatz (2 – 5 %) mit Desoxyhämoglobin gemischt, wobei Carbaminohämoglobin entsteht. Bei dieser Umwandlung wird zuerst  $\text{CO}_2$  mithilfe des Enzyms Carboanhydrase in Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) hydratisiert. Unmittelbar danach erfolgt eine fast vollständige Dissoziation der Kohlensäure in  $\text{H}^+$  und  $\text{HCO}_3^-$ . Daher gilt:



Die Hydrogenionen ( $\text{H}^+$ ) werden durch Hämoglobin gepuffert, und das  $\text{HCO}_3^-$  passiert im Austausch mit den Chloridionen von den Erythrozyten ins Plasma (Chloridverschiebung). In den Alveolarkapillaren kehrt sich der Prozess um:  $\text{HCO}_3^-$  passiert vom Plasma in die Erythrozyten (im Austausch mit Chloridionen), wo es wiederum in  $\text{CO}_2$  zurückverwandelt wird. Daher gilt:



Dieses  $\text{CO}_2$  diffundiert dem abfallenden Partialdruckquotienten entlang von den Erythrozyten ins Blutplasma und durch die alveolären Membranen in die alveoläre Luft, bis es schließlich über die Ausatemungsluft aus dem Körper ausgeschieden wird.

$\text{HCO}_3^-$  ist das wichtigste chemische Puffersystem des Bluts. Die Gewährleistung eines normalen Blut-pHs trotz kontinuierlicher Produktion von Hydrogenionen aus der Nahrung und anderen Stoffwechselprozessen hängt wesentlich von einer angemessenen  $\text{HCO}_3^-$ -Menge im Blutplasma ab. Die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration im Blut bestimmt dessen pH gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung [6].

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Die renale Regulation eines  $\text{HCO}_3^-$ -Verlusts des Körpers über den Urin und die Regeneration von  $\text{HCO}_3^-$  durch die Zellen der Nierentubuli tragen dazu bei, dass die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration im Plasma und somit der Blut-pH innerhalb der normalen Referenzbereiche bleibt.

### Warum bestimmen wir $\text{HCO}_3^-$ ?

Die Bestimmung von  $\text{HCO}_3^-$ :

- Ist zusammen mit dem pH und  $p\text{CO}_2$  von elementarer Bedeutung für die Diagnose und das Monitoring von Störungen des Säure-Basen-Haushalts [73].  $\text{HCO}_3^-$  spiegelt den „nicht respiratorischen“ bzw. den „metabolischen“ Beitrag zum Säure-Basen-Haushalt wider.
- Ist elementar wichtig für die Berechnung der Anionenlücke (siehe AG), einem Parameter, der vorrangig bei der Untersuchung von Patienten mit z. B. metabolischer Azidose von diagnostischem Nutzen ist.

### Wann sollte $\text{HCO}_3^-$ (pH und $p\text{CO}_2$ ) bestimmt werden?

$\text{HCO}_3^-$  (zusammen mit pH und  $p\text{CO}_2$ ) wird sowohl zur Diagnose als auch zum Monitoring von Störungen des Säure-Basen-Haushalts bestimmt [73].

Aufgrund der Komplexität der Säure-Basen-Homöostase, die auch die Funktion mehrerer Organsysteme bestimmt, hat die Bestimmung von  $\text{HCO}_3^-$  (pH und  $p\text{CO}_2$ ) hohen klinischen Wert im Kontext vieler schwerer akuter oder kritischer Erkrankungen sowie schweren Verletzungen (Traumata).  $\text{HCO}_3^-$ -Bestimmungen werden normalerweise in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation durchgeführt.

### Klinische Interpretation

Siehe Kapitel „Säure-Basen-Status“ und „pH“.

### Ursachen eines erniedrigten $\text{HCO}_3^-$

Die meisten Ursachen eines erniedrigten  $\text{HCO}_3^-$  (mit metabolischer Azidose als Folge) können in drei Kategorien gefasst werden [86]:

Verbrauch von  $\text{HCO}_3^-$  als Puffer überschüssiger Milchsäure, Ketonsäuren:

- Hämorrhagischer Schock bei traumatischem Blutverlust
- Kardiogener Schock/Herzstillstand
- Sepsis/septischer Shock
- Leberversagen
- Diabetische Ketoazidose (DKA)
- Fasten
- Alkoholvergiftung
- Salicylat-Überdosis

$\text{HCO}_3^-$ -Verlust des Körpers:

- Anhaltende Diarrhoe, Pankreas-/Intestinalfisteln ( $\text{HCO}_3^-$ -Verlust über den Gastrointestinaltrakt)
- Nierenversagen ( $\text{HCO}_3^-$ -Verlust über den Urin)

Unvermögen zur renalen  $\text{HCO}_3^-$ -Regeneration:

- Nierentubulusazidose

Die normale physiologische (kompensatorische) Reaktion auf eine respiratorische Alkalose geht mit einer verringerten Regeneration von  $\text{HCO}_3^-$  in den Nieren und somit mit reduziertem  $\text{HCO}_3^-$  einher. Daher ist ein niedriger  $\text{HCO}_3^-$  nicht zwangsläufig ein Indikator für eine metabolische Azidose; er kann die Kompensation einer respiratorischen Alkalose anzeigen. In diesem Fall ist der pH-Wert eher erhöht als erniedrigt [96].

### Ursachen eines erhöhten $\text{HCO}_3^-$

Die meisten Ursachen eines erhöhten  $\text{HCO}_3^-$  mit metabolischer Alkalose als Folge können in zwei Gruppen klassifiziert werden [23]:

Übermäßiger Verlust von  $\text{H}^+$  und/oder Chloridionen

- Über den Gastrointestinaltrakt durch prolongiertes Erbrechen, Magenaspersion, Pylorusstenose
- Über den Urin infolge Diuretika, Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom (Hyperaldosteronismus)
- Hypokaliämie

Übermäßige Applikation/Aufnahme von  $\text{HCO}_3^-$

- Übermäßige Einnahme von rezeptfrei erhältlichen Antazida
- Übermäßige intravenöse  $\text{HCO}_3^-$ -Gabe

Die normale physiologische (kompensatorische) Reaktion auf eine respiratorische Azidose geht mit einer verstärkten  $\text{HCO}_3^-$ -

Regeneration über die Nieren und einem daraus resultierenden  $\text{HCO}_3^-$ -Anstieg einher. Daher ist ein erhöhter  $\text{HCO}_3^-$  nicht zwangsläufig ein Indikator für eine metabolische Alkalose; er kann die Kompensation einer respiratorischen Azidose anzeigen. In diesem Fall ist der pH-Wert eher erniedrigt als erhöht.

### Symptome einer $\text{HCO}_3^-$ -Dysbalance

Die Symptome einer  $\text{HCO}_3^-$ -Dysbalance sind identisch mit denen von Störungen im Säure-Basen-Haushalt für pH (siehe pH) und  $p\text{CO}_2$ .

### Unterscheidung von aktuellem und Standard- $\text{HCO}_3^-$

Traditionell wird in der Säure-Basen-Theorie zwischen „aktuellem“ und „Standard“- $\text{HCO}_3^-$  unterschieden. Bei normalem Säure-Basen-Status sind die beiden identisch. Bei Patienten mit einem aufgrund einer ausschließlich metabolischen (nicht respiratorischen) Ursache gestörten Säure-Basen-Haushalts sind der „aktuelle“ und der Standard- $\text{HCO}_3^-$  identisch, aber abnormal (beide sind theoretisch gleichermaßen erhöht bei Patienten mit metabolischer Alkalose und gleichermaßen reduziert bei Patienten mit metabolischer Azidose). Eine Differenz zwischen „aktuellem“ und „Standard“- $\text{HCO}_3^-$  weist darauf hin, dass die respiratorische Komponente ( $p\text{CO}_2$ ) Teil der Ursache einer Störung des Säure-Basen-Status ist. Daher gilt:

- Ein Element einer respiratorischen Azidose ist indiziert, wenn das aktuelle  $\text{HCO}_3^-$  höher ist als das Standard- $\text{HCO}_3^-$
- Ein Element einer respiratorischen Alkalose ist indiziert, wenn der aktuelle  $\text{HCO}_3^-$  niedriger ist als der Standard- $\text{HCO}_3^-$

Der Standard- $\text{HCO}_3^-$  wird als der genauere Messparameter der metabolischen (nichtrespirativen) Komponente erachtet als das aktuelle  $\text{HCO}_3^-$ , weil der Standardisierungsprozess auf die Eliminierung aller Effekte der respiratorischen  $\text{HCO}_3^-$ -Komponente abzielt [3].

# Basenüberschuss – BE

Aktueller Basenüberschuss (cBase(B) oder ABE)  
Standardbasenüberschuss (cBase (Ecf) oder SBE)

## Das Konzept des BE

Der BE ist die theoretische Menge von Säure, die Blut mit normalem Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) hinzugefügt bzw. daraus entfernt werden muss, damit wieder ein normaler pH hergestellt werden kann. Bei  $p\text{CO}_2$  und pH im Normalbereich beträgt der BE Null bzw. er liegt zumindest innerhalb des Referenzbereichs. Der klinische Wert des Basenüberschusses besteht darin, dass er ein Mittel darstellt zur Quantifizierung der metabolischen (nicht respiratorischen) Komponente des Säure-Basen-Gleichgewichts,  $p\text{CO}_2$ . Grundsätzlich liefert er die gleiche Information wie Standardbicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) (siehe  $\text{HCO}_3^-$ ), der zur Bewertung der metabolischen (nicht respiratorischen) Komponente weit häufiger verwendete Parameter. Das Konzept des BE lautet: Obwohl  $\text{HCO}_3^-$  der Hauptpuffer im Blutplasma ist, gibt es auch noch andere, und jeder trägt zur Gesamtpufferbase und damit zur nicht respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Status bei. Da der BE den  $\text{HCO}_3^-$  ebenso einbezieht wie andere Nicht-Kohlensäuren und Puffer, die die metabolische Komponente beeinflussen können, ist er zumindest theoretisch ein mehr brauchbarer Parameter zur Bestimmung der metabolischen Komponente als  $\text{HCO}_3^-$ .

## Referenzbereich cBase (Ecf) – Beispiele

|                        | mmol/L        |
|------------------------|---------------|
| Erwachsener, weiblich: | - 2,3 bis 2,7 |
| Erwachsener, männlich: | - 3,2 bis 1,8 |
| Neugeborenes (VB):     | - 10,0 bis -2 |
| Kleinkind (VB):        | - 7,0 bis -1  |
| Kind (VB):             | - 4,0 bis 2   |

[82, 84] VB: Vollblut; Ecf: Extrazellulärflüssigkeit.

## Aktueller Basenüberschuss (cBase(B) oder ABE)

Unter dem aktuellen Basenüberschuss versteht man die Konzentration titrierbarer Base, wenn das Blut mit einer starken Base oder Säure *in vitro* auf einen Plasma-pH von 7,40 bei einem  $p\text{CO}_2$  von 5,3 kPa (40 mmHg) und 37°C bei aktueller Sauerstoffsättigung titriert wird [87, 88]. Er wird aus drei Variablen berechnet: pH,  $\text{HCO}_3^-$  und ctHb unter Verwendung der Van-Slyke-Formel [24]. Daher gilt [89]:

$$\text{cBase(B)} = \{[\text{HCO}_3^-] - 24,8 + (1,43 \times \text{ctHb} + 7,7) \times (\text{pH} - 7,4)\} \times (1 - 0,014 \times \text{ctHb})$$

## Standardbasenüberschuss (cBase(Ecf) oder SBE)

Wenn  $p\text{CO}_2$  ansteigt, sinkt der pH in der schlecht gepufferten Interzellularflüssigkeit tendenziell stärker ab als im gut gepufferten Blut.  $\text{H}^+$  neigt daher dazu, aus der Interzellularflüssigkeit ins Blut zu diffundieren, wodurch der BE im Blut fällt. Eine Unabhängigkeit von  $p\text{CO}_2$  wird erreicht durch die Verwendung des *in vivo*-Standardbasenüberschusses extrazellulärer Flüssigkeit (Ecf) (cBase(Ecf)), bei dem Blut ca. ein Drittel ausmacht. Der cBase(Ecf)-Wert wird beruhend auf dem Prinzip berechnet, dass Bluthämoglobin das Plasma genauso effektiv puffert wie der viel größere Ecf, d. h. das Verhalten entspricht dem anämischen Bluts ( $\text{Hb} = 3 \text{ mmol/l}$  [5 g/dl]). Das Bluthämoglobin wird im größeren Ecf-Volumen zu ctHb/3 verdünnt [90]. Daher gilt [91]:

$$\text{cBase(Ecf)} = \text{cHCO}_3^- - 24,8 + 16,2 \times (\text{pH} - 7,4)$$

Der cBase(Ecf) sagt die Quantität von Säuren und Basen vorher, die für die Rückkehr des Plasmas *in vivo* zu einem normalen pH unter Standardbedingungen benötigt werden.

Die Pufferkapazitäten variieren in Extrazellularräumen, wodurch der cBase(Ecf) verglichen mit cBase(B) einen repräsentativeren

Teil des *in vivo*-BE ausmacht und ein besserer Indikator einer nicht respiratorischen Störung des Säure-Basen-Haushalts ist [82].

Viele Experten [88, 92, 93] empfehlen die Verwendung von  $c\text{Base}(\text{Ecf})$  gegenüber  $c\text{Base}(\text{B})$  und  $c\text{Base}(\text{Ecf})$  ist inzwischen fast synonym mit dem BE [94]. Im folgenden Text wird der BE verwendet. Damit kann sowohl BE in Blut als auch BE in Extrazellulärflüssigkeit gemeint sein [91].

### Warum bestimmen wir den BE?

Mithilfe des BE können Störungen im Säure-Basen-Haushalt erkannt werden. Von besonderem Wert ist er für die Beurteilung des Schweregrads von metabolischer Azidose und metabolischer Alkalose sowie zur Erkennung einer Stoffwechselkompensation bei Patienten mit primär respiratorisch bedingter Säure-Basen-Störung.

### Klinische Interpretation

Der BE kann einen negativen oder positiven Wert haben, je nachdem, ob die Pufferbase erhöht oder erniedrigt ist. Das Ausmaß der Abweichung von Null zeigt den Schweregrad der Stoffwechselstörung (Abb. 10) an. Ein abnorm negativer Wert – auch als Basendefizit bezeichnet – weist auf eine erniedrigte Basenkonzentration (vorwiegend  $\text{HCO}_3^-$ ) bzw. eine relative Erhöhung der Nicht-Kohlensäuren und auf die Diagnose einer metabolischen Azidose hin. Ein abnorm positiver Wert ist ein Indikator für eine erhöhte Basenkonzentration (hauptsächlich  $\text{HCO}_3^-$ ) bzw. eine erniedrigte Konzentration von Nicht-Kohlensäuren und daraus resultierend die Diagnose metabolische Alkalose [82]. Der BE ist sowohl bei nicht kompensierter respiratorischer Azidose als auch bei nicht kompensierter respiratorischer Alkalose normal. Ein abnormer BE bei Patienten mit respiratorischer Azidose sowie bei Patienten mit respiratorischer Alkalose gilt als Nachweis einer metabolischen Kompensation über die Nieren; bei Patienten mit kompensierter

respiratorischer Azidose ist er abnorm positiv ( $>+2$ ), bei Patienten mit kompensierter respiratorischer Alkalose abnorm negativ ( $<-2$ ). Der BE kann bei komplexen Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei Alkalose und Azidose normal sein, wenn der alkalisierende Effekt der einen Störung den azidierenden Effekt der anderen aufhebt. Der BE sollte immer in Relation zu  $p\text{CO}_2$  und pH interpretiert werden. Im Allgemeinen besteht eine gute Korrelation zwischen BE und  $\text{HCO}_3^-$ , wobei der BE bei Patienten mit erniedrigtem  $\text{HCO}_3^-$  abnorm negativ und bei Patienten mit erhöhtem  $\text{HCO}_3^-$  abnorm positiv ist [95].

### Ursachen eines abnorm negativen

Die meisten Ursachen eines negativen BE (mit metabolischer Azidose als Folge) können in drei Gruppen gefasst werden [23, 86]:

#### Verbrauch von $\text{HCO}_3^-$ als Puffer überschüssiger Milchsäure, Ketonsäuren:

- Hämorrhagischer Schock bei traumatischem Blutverlust
- Hypoxie
- Kardiogener Schock/Herzstillstand
- Sepsis/septischer Schock
- Leberversagen
- Diabetische Ketoazidose (DKA)
- Fasten
- Alkoholvergiftung
- Salicylat-Überdosis

#### $\text{HCO}_3^-$ -Verlust des Körpers:

- Anhaltende Diarrhoe, Pankreas-/ Intestinalfisteln ( $\text{HCO}_3^-$ -Verlust über den Gastrointestinaltrakt)
- Nierenversagen ( $\text{HCO}_3^-$ -Verlust über den Urin)

#### Unvermögen zur renalen $\text{HCO}_3^-$ -Regeneration:

- Nierentubulusazidose

Die normale physiologische (kompensatorische) Reaktion auf eine respiratorische Alkalose geht mit einer verringerten Regeneration von  $\text{HCO}_3^-$  in den Nieren und somit mit reduziertem  $\text{HCO}_3^-$  einher. Daher ist ein negativer BE nicht zwangsläufig ein Indikator für eine metabolische Azidose; er kann die Kompensation einer respiratorischen Alkalose anzeigen. In diesem Fall ist der pH-Wert eher erhöht als erniedrigt [96].

Ursachen eines abnorm positiven BE

Die meisten Ursachen eines abnorm positiven BE (mit metabolischer Alkalose als Folge) können in zwei Gruppen klassifiziert werden [23]:

Verstärkte Bildung von Basen ( $\text{HCO}_3^-$ ) infolge eines übermäßigen Verlusts von Hydrogenionen und/oder Chloridionen

- Über den Gastrointestinaltrakt durch prolongiertes Erbrechen, Magenaspiration, Pylorusstenose
- Über den Urin infolge Diuretika, Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom (Hyperaldosteronismus)
- Hypokaliämie

Übermäßige Applikation/Aufnahme von  $\text{HCO}_3^-$

- Übermäßige Einnahme von rezeptfrei erhältlichen Antazida
- Übermäßige intravenöse  $\text{HCO}_3^-$ -Gabe

Die normale physiologische (kompensatorische) Reaktion auf eine respiratorische Azidose geht mit einer verstärkten  $\text{HCO}_3^-$ -Regeneration über die Nieren und einem daraus resultierenden  $\text{HCO}_3^-$ -Anstieg einher. Daher ist ein abnorm positiver BE nicht zwangsläufig ein Indikator für eine metabolische Alkalose; er kann die Kompensation einer respiratorischen Azidose anzeigen. In diesem Fall ist der pH-Wert eher erniedrigt als erhöht [96].

Anionenlücke – AG

Bei der Anionenlücke (Anion Gap = AG) handelt es sich um einen berechneten Parameter, der von Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und zwei (bzw. drei) messbaren Plasma-/Serumelektrolyt-Konzentrationen abgeleitet wird: Natrium ( $\text{Na}^+$ ), Kalium ( $\text{K}^+$ ) und Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ) [97]. Es gibt zwei Gleichungen zur Berechnung der Anionenlücke; in der am häufigsten verwendeten Definition wird die Anionenlücke als Differenz zwischen der Konzentration des primären Plasmakations,  $\text{Na}^+$  und den kombinierten Konzentrationen der beiden wichtigsten Plasmaanionen,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$  betrachtet. Die zweite Gleichung schließt das Kation  $\text{K}^+$  ein. Daher gilt:

Anionenlücke =  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$

Anionenlücke ( $\text{K}^+$ ) =  $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$

Referenzbereich AG – Beispiele

|                               | mmol/L, meq/L |
|-------------------------------|---------------|
| Anionenlücke                  | 8 – 16        |
| Anionenlücke ( $\text{K}^+$ ) | 10 – 20       |

[98]

Unabhängig davon, welche Gleichung benutzt wird, treten, je nach für die Elektrolytmessung verwendetem Analysator, Variationen der Anionenlücke auf [99]. Für eine präzise Interpretation der Anionenlücke sollten daher immer die Referenzbereiche des Krankenhauses herangezogen werden.

## Konzept und klinische Bedeutung der Anionenlücke

Dem Gesetz der elektrochemischen Neutralität entsprechend muss die Gesamtkonzentration von Anionen (gemessen und nicht gemessen) im Plasma der Gesamtkonzentration der Kationen (gemessen und nicht gemessen) entsprechen. In der Anionenlücke spiegelt sich wider, dass die Konzentration des häufigsten Kations ( $\text{Na}^+$ ) im Plasma die kombinierte Konzentration der beiden häufigsten Anionen ( $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$ ) im Plasma übersteigt. Es gibt andere nicht gemessene Kationen ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) und Anionen (Proteine [z. B. Albumin], organische Säuren [z. B. Lactat], Sulfate und Phosphate) im Plasma (Abb. 12). Eine vergrößerte Anionenlücke ist ein Hinweis dafür, dass  $\text{HCO}_3^-$  sinkt, ohne dass gleichzeitig  $\text{Cl}^-$  steigt. Eine Elektroneutralität wird durch erhöhte Konzentrationen nicht gemessener Anionen aufrechterhalten, die nicht in der Berechnung der Anionenlücke enthalten sind und daher für die Anionenlücke verantwortlich sind. Einfach ausgedrückt ist die Anionenlücke die Differenz zwischen nicht gemessenen Anionen und nicht gemessenen Kationen [97].

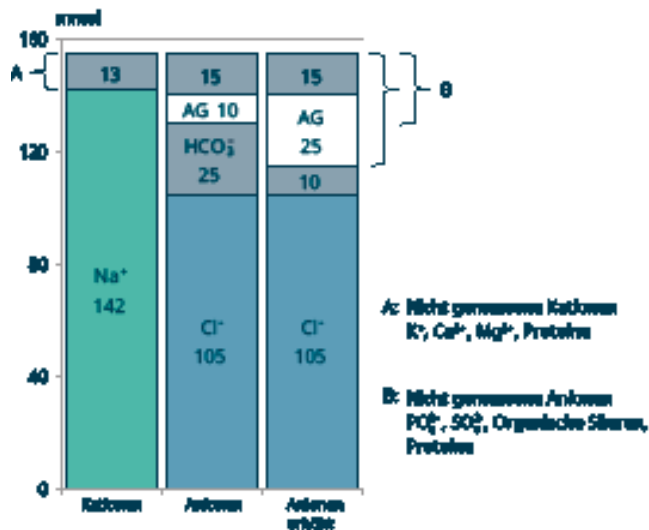


ABB. 12: Elektrolytzusammensetzung des Plasmas [97].

Organische Säuren: z. B. Lactat, Pyruvat, Keton. Proteine: z. B. Albumin, IgA, IgG

Der klinische Nutzen der Messung der Anionenlücke liegt darin, dass eine klinisch relevante Abnormität fast immer auf eine Erhöhung oder einen Abfall nicht gemessener Kationen oder Anionen zurückzuführen ist. Eine vergrößerte Anionenlücke – weitaus häufiger als eine verringerte Anionenlücke – ist in der Regel auf eine Erhöhung nicht gemessener Anionen zurückzuführen, kann theoretisch aber auch die Folge einer Erhöhung nicht gemessener Kationen sein. Eine geringe Anionenlücke hingegen ist die Folge einer erhöhten Konzentration nicht gemessener Kationen oder eines Absinkens der Konzentration nicht gemessener Anionen.

## Warum bestimmen wir die Anionenlücke?

Der primäre klinische Nutzen der Bestimmung der Anionenlücke besteht in der Erkennung und Analyse einer Säure-Basen-Störung, insbesondere einer metabolischen Azidose. Bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer metabolischen Azidose kann der Parameter Anionenlücke nützliche Informationen zur Ursache liefern. Eine Anomalie der Anionenlücke beschränkt sich nicht auf Patienten mit Säure-Basen-Störungen. Daher hat der Test eine begrenzt breitere diagnostische Signifikanz [100].

## Metabolische Azidose und Anionenlücke

Eine metabolische Azidose ist typischerweise mit einem deutlichen Anstieg der Konzentration nicht gemessener Anionen assoziiert, die bei der Dissoziation akkumulierter flüchtiger Stoffwechselsäuren entstehen. So entsteht beispielsweise die Lactatazidose – die häufigste Ursache einer metabolischen Azidose – durch eine Akkumulation des nicht gemessenen Anions Lactat. Dieser Anstieg der nicht gemessenen Anionen führt zu einer Vergrößerung der Anionenlücke. Eine primär durch abnorme Akkumulation von Stoffwechselsäuren verursachte metabolische Azidose (häufigste

Ätiologie) wird mit einer vergrößerten Anionenlücke assoziiert und als „metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke“ bezeichnet.

Es gibt andere Mechanismen, die eine metabolische Azidose verursachen können, obwohl die Anionenlücke normal ist. In diesen Fällen liegt keine Erhöhung der nicht gemessenen Anionen vor, dafür jedoch eine Anomalie der gemessenen Anionen: Das Plasma- $\text{HCO}_3^-$  ist erniedrigt (wie in allen Fällen einer metabolischen Azidose) und das Plasma- $\text{Cl}^-$  ist erhöht, um die elektrochemische Neutralität aufrechtzuerhalten. Das Ausmaß der  $\text{HCO}_3^-$ -Reduktion entspricht dem Anstieg von  $\text{Cl}^-$ , was sich in einer normalen Anionenlücke ausdrückt.

Für diese Fälle wird die Bezeichnung „metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke“ oder „hyperchlorämische metabolische Azidose“ verwendet. Die häufigste Ursache einer metabolischen Azidose mit normaler Anionenlücke ist eine schwere Diarrhoe, bei der die Azidose primär durch den  $\text{HCO}_3^-$ -Verlust verursacht wird. Eine seltenere Ursache ist beispielsweise die Nierentubulusazidose, bei der die metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke vorliegt, weil die Fähigkeit der Nierentubuluszellen, adäquat  $\text{HCO}_3^-$  zu reabsorbieren/regenerieren, vermindert ist (Tabelle III).

Beträgt die Anionenlücke  $> 30 \text{ mmol/l}$ , liegt bei dem Patienten der Zustand einer metabolischen Azidose vor; dennoch besteht nur bei zwei Drittel der Patienten mit einer Anionenlücke von  $20 - 29 \text{ mmol/l}$  tatsächlich eine metabolische Azidose [101].

| Anionenwechsel                                                                       | Auswirkung auf die Anionenlücke | Säure-Basen-Störungen                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| $\text{HCO}_3^- \downarrow$<br>$\text{Cl}^- \uparrow$                                | Gering                          | Diarrhoe<br>Hyperchlorämische metabolische Azidose<br>Nierentubulusazidose |
| $\text{HCO}_3^- \downarrow$<br>$\text{Cl}^- \downarrow$<br>Lactat $\uparrow\uparrow$ | $\uparrow\uparrow$              | Lactatazidose                                                              |
| $\text{HCO}_3^- \downarrow$<br>$\text{Cl}^- \downarrow$<br>Ketonsäuren $\uparrow$    | $\uparrow\uparrow$              | Ketoazidose                                                                |

TABELLE III: Übersicht über Veränderungen der Anionenlücke bei einigen Säure-Basen-Störungen.

Klinische Interpretation

Eine Anionenlücke  $< 20 \text{ mmol/l}$  zeigt selten eine signifikante Azidose an und ist oft eine Folge von Veränderungen in Proteinen, Phosphaten oder Äquivalenten.

Eine Anionenlücke  $> 30 \text{ mmol/l}$  wird meist verursacht durch eine leicht zu identifizierende organische Azidose (Lactatazidose oder Ketoazidose) [102, 103].

## Ursachen einer vergrößerten Anionenlücke

A – assoziiert mit einer metabolischen Azidose:

(d. h. metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke) [23, 100]

### Verstärkte Säurenbildung:

- Lactatazidose (am häufigsten)
- Diabetische Ketoazidose (DKA)
- Fasteninduzierte Ketoazidose
- Alkoholische Ketoazidose

### Reduzierte Säureexkretion:

- Nierenversagen (GFR <20 ml/min) (siehe Creatinin)
- Pyroglutamat (5-Oxoprolin)-Azidose

### Erhöhte Säurezufuhr (Toxine):

- Aspirin (Salicylsäure)-Überdosis
- Methanolvergiftung (Methanol verstoffwechselt zu Ameisensäure)
- Ethylenglykolvergiftung (Ethylenglykol verstoffwechselt zu Glykolsäure)
- Toluolvergiftung (Toluol verstoffwechselt zu Hippursäure)

### Das Kürzel KULT dient als Eselsbrücke für die vier wichtigsten Ursachen einer metabolischen Azidose mit großer Anionenlücke:

- Ketoazidose
- Urämie
- Lactatazidose
- Toxine

B – nicht assoziiert mit einer metabolischen Azidose [100]

### Erhöhtes Plasmaalbumin:

- Albumin ist negativ geladen und macht einen erheblichen Teil der Gesamtmenge nicht gemessener Anionen im Plasma aus. Pro 10 g/l

Anstieg des Plasmaalbumins vergrößert sich die Anionenlücke um 2,5 mmol/l [104].

### IgA-Myelom:

- Das Paraprotein IgA ist negativ geladen und aufgrund seiner hohen Konzentration im Plasma bei Patienten mit IgA-Myelom macht es einen erheblichen Teil der Gesamtmenge nicht gemessener Anionen im Plasma aus. Metabolische Alkalose – nur leicht erhöht (~5 mmol/L) und nur in wenigen Fällen

## Ursachen einer verringerten Anionenlücke

Eine verringerte Anionenlücke tritt weniger häufig auf als eine vergrößerte Anionenlücke [23, 105].

### Erniedrigtes Serumalbumin (häufigste Ursache):

- Pro 10 g/l Reduktion von Plasmaalbumin verringert sich die Anionenlücke um 2,5 mmol/l [104]. (Eine Serumalbumin-Anomalie sollte bei der Interpretation der Patientenanionenlücke berücksichtigt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung für kritisch kranke Patienten, die üblicherweise einen erhöhten Plasmaalbuminspiegel haben. Die durch eine Hypoalbuminämie verursachte Reduktion der Anionenlücke kann den Nachweis einer metabolischen Azidose bei diesen Patienten maskieren [105].

### IgG-Myelom:

- IgG ist positiv geladen. Aufgrund seiner hohen Konzentration im Plasma bei Patienten mit IgG-Myelom macht es einen erheblichen Teil der Gesamtmenge nicht gemessener Kationen im Plasma aus.
- Erheblicher Anstieg polyklonaler IgG

### Lithium-Überdosis:

- Lithium ist ein nicht gemessenes Kation
- Schwere Hypercalciämie oder schwere Hypermagnesiämie (Calcium und Magnesium sind nicht gemessene Kationen).

## Kalium – K<sup>+</sup>

Kalium (K<sup>+</sup>) ist das größte Kation der Zellflüssigkeit. Die intrazelluläre Konzentration ist 25– bis 37-fach höher (~150 mmol/L in den Gewebezellen, ~105 mmol/L in den Erythrozyten) als die der Extrazellulärflüssigkeit (~4 mmol/L) [4, 106]. K<sup>+</sup> übt zahlreiche Vitalfunktionen im Körper aus, z. B. reguliert es die neuromuskuläre Erregbarkeit, den Herzrhythmus, das Volumen im Intra- und im Extrazellulärraum sowie den Säure-Basen-Haushalt.

### Referenzbereich K<sup>+</sup> – Beispiele

|                                 | mmol/L, meq/L |
|---------------------------------|---------------|
| Erwachsener, männlich (P):      | 3,5 – 4,5     |
| Erwachsener, weiblich (P):      | 3,4 – 4,4     |
| Erwachsener (S):                | 3,5 – 5,1     |
| Kind (S):                       | 3,4 – 4,7     |
| Kleinkind (S):                  | 4,1 – 5,3     |
| Neugeborenes (S):               | 3,7 – 5,9     |
| Neugeborenes, Nabelschnur (S):  | 5,6 – 12,0    |
| Frühgeborenes, 48 Stunden (S):  | 3,0 – 6,0     |
| Frühgeborenes, Nabelschnur (S): | 5,0 – 10,2    |

[4] P: Plasma; S: Serum

Serumproben haben leicht höhere Werte [3 – 5 %] als Plasmaproben [108].

### Verteilung und physiologische Bedeutung von Kalium

Der menschliche Körper enthält ca. 3500 mmol (137 g) K<sup>+</sup>; der Großteil (98 %) befindet sich im Zellinneren; nur 1,5 % ist in einer Konzentration von ca. 4,0 mmol/l in der Extrazellulärflüssigkeit enthalten (Abb. 13).

Die intrazelluläre K<sup>+</sup>-Konzentration hingegen liegt bei fast 150 mmol/L [110]. Das Verhältnis zwischen intra- und extrazellulärer Konzentration (150/4) führt zu einem Gradienten des elektrischen Potenzials in der Zellmembran und spielt eine bedeutende Rolle bei der Stabilisierung des Ruhepotenzials der Zellmembran, insbesondere in Herzzellen und neuromuskulären Zellen [112]. Selbst geringe Schwankungen in der extrazellulären K<sup>+</sup>-Konzentration wirken sich erheblich auf den Potenzialgradienten der Membran und damit auf die Funktion von neuromuskulären und kardialen Geweben aus [112]. Dieser große Konzentrationsgradient entlang von Zellmembranen wird von der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Pumpe aufrechterhalten, die sich in der Zellmembran befindet [113].

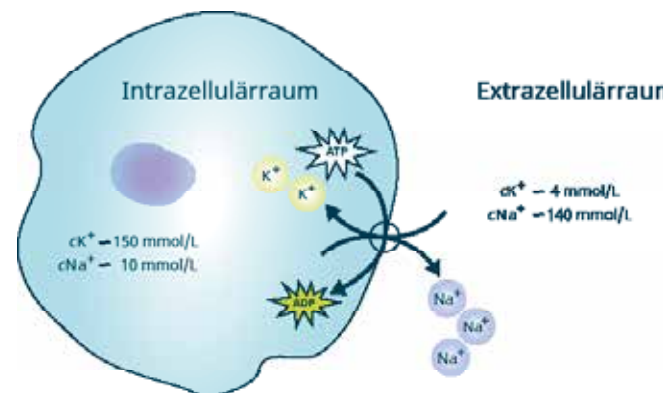


ABB. 13: Die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Pumpe in der Zellmembran [114].

Dabei handelt es sich um einen energieverbrauchenden Prozess, bei dem kontinuierlich zwei K<sup>+</sup>-Ionen im Austausch mit drei Na<sup>+</sup> [115]. Der Gradient der K<sup>+</sup>-Konzentration dient der Bestimmung des membranären Ruhepotenzials und daher der elektrischen

Eigenschaften „erregbarer“ Zellen einschließlich ihrer Fähigkeit, elektrische Signale zu übermitteln.

## Warum bestimmen wir Kalium?

Eine Störung des Kaliumhaushalts und eine daraus resultierende Anomalie der K<sup>+</sup>-Konzentration ist ein potenzielles Merkmal bei einer Vielzahl von akuten und chronischen Erkrankungen, von denen einige relativ häufig auftreten. Ein gestörter Kaliumhaushalt ist häufig auch eine unerwünschte Nebenwirkung einiger verschreibungspflichtiger Medikamente [109]. Schätzungsweise 20 – 30 % der Patienten im Krankenhaus weisen einen abnormen K<sup>+</sup>-Spiegel auf [110]. Es ist sehr wichtig, eine K<sup>+</sup>-Störung zu erkennen, da sie unbehandelt ein signifikantes Morbiditätsrisiko birgt und in schwersten Fällen zu plötzlichem Herzstillstand führen kann [111]. Aus diesen Gründen ist K<sup>+</sup> einer der am häufigsten angeforderten/gemessenen Parameter in der klinischen Labordiagnostik.

## Physiologische Kontrolle der Kaliumkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit

Die K<sup>+</sup>-Konzentration (cK<sup>+</sup>) der Extrazellulärflüssigkeit spiegelt das Gleichgewicht zwischen K<sup>+</sup>-Aufnahme und K<sup>+</sup>-Verlust wider. Eine typisch westliche Ernährung sichert eine K<sup>+</sup>-Aufnahme von ca. 40 – 200 mmol/Tag [113]. Obwohl eine geringe Menge (~5 mmol/Tag) normalerweise über den Verdauungstrakt ausgeschieden wird, ist der hauptsächliche Ausscheidungsweg über den Urin, und das K<sup>+</sup>-Gleichgewicht hängt weitgehend vom Mechanismus der Nieren ab, der den K<sup>+</sup>-Verlust über den Urin reguliert, so dass er der K<sup>+</sup>-Aufnahme entspricht [110]. Die renale Regulation der K<sup>+</sup>-Ausscheidung ist abhängig vom Nebennierenhormon Aldosteron; eine steigende cK<sup>+</sup>-Konzentration stimuliert die Synthese und Ausschüttung des Hormons [116]. Aldosteron reduziert cK<sup>+</sup> durch eine verstärkte K<sup>+</sup>-Exkretion über die Nieren.

Die internale Umverteilung von K<sup>+</sup>, d. h. die Bewegung von K<sup>+</sup> in die Zellen hinein oder aus ihnen heraus, ist ein zusätzlicher Faktor, der cK<sup>+</sup> unabhängig vom Kaliumspiegel des gesamten Körpers beeinflussen kann [110]. Insulin stimuliert die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Pumpe und damit die Bewegung von K<sup>+</sup> in die Zellen hinein; dementsprechend hat Insulin eine cK<sup>+</sup>-reduzierende Wirkung. Die reziproke Bewegung von K<sup>+</sup>- und Hydrogenionen (H<sup>+</sup>) durch die Zellmembranen bedingt, dass cK<sup>+</sup> vom Säure-Basen-Haushalt beeinflusst wird (Abb. 9). Aufgrund dieser hohen intrazellulären K<sup>+</sup>-Konzentration führt jede Pathologie, die im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Zellerstörung (Lyse) steht, zu einem massiven Austreten von K<sup>+</sup> aus den Zellen und somit zu einem cK<sup>+</sup>-Anstieg.

Die Balance der Kaliumkonzentration innerhalb des Referenzbereichs wird gewährleistet durch:

- Angemessene K<sup>+</sup>-Zufuhr über die Ernährung
- Normale Nierenfunktion
- Normale Funktion des Gastrointestinaltrakts
- Normale Produktion von Aldosteron in den Nebennieren
- Aufrechterhaltung einer normalen Säure-Basen-Balance
- Normale Funktion der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Pumpe und Integrität der Zellmembranen

Jede Störung der oben genannten Faktoren kann eine abnorme K<sup>+</sup>-Konzentration verursachen.

Eine reduzierte cK<sup>+</sup>-Konzentration (d. h. < 3,5 mmol/l) wird als Hypokaliämie bezeichnet [110].

Eine erhöhte cK<sup>+</sup>-Konzentration (d. h. >5,0 mmol/L) wird als Hyperkaliämie bezeichnet [110].

Die Hypokaliämie tritt häufiger auf und betrifft eine größere Gruppe von Patienten, während die Hyperkaliämie potenziell gefährlicher ist und fast ausschließlich bei Patienten mit renalen Störungen auftritt [112, 117].

## Ursachen einer Hypokaliämie

- Diuretikatherapie – die häufigste Ursache [110]. Beschränkt auf sogenannte "K<sup>+</sup>-verbrauchende Diuretika" (Thiazide und Schleifendiuretika), welche einen zu starken Verlust von K<sup>+</sup> über den Urin verursachen können
- Schwere/s oder chronische/s Diarrhoe/Erbrechen (erhöhter K<sup>+</sup>-Verlust über den Gastrointestinaltrakt)
- Metabolische Alkalose (Eindringen von K<sup>+</sup> in die Zellen)
- Conn-Syndrom (erhöhter Aldosteronspiegel)
- Behandlung einer diabetischen Ketoazidose (aufgrund erhöhten K<sup>+</sup>-Verlusts über den Urin)
- Unzureichende K<sup>+</sup>-Aufnahme (Hungern)
- Laxanzienmissbrauch (erhöhter Verlust von K<sup>+</sup> über den Gastrointestinaltrakt)
- Übermäßiger Lakritzverzehr (Lakritz enthält eine Substanz, die einen starken Anstieg des Aldosteronspiegels bewirkt) [118]
- Betablocker-Therapie (K<sup>+</sup> diffundiert in die Zellen)
- Insulinüberdosis (K<sup>+</sup> diffundiert in die Zellen) [111].

## Symptome einer Hypokaliämie

Eine leichte Hypokaliämie, d. h. cK<sup>+</sup> im Bereich 3,0 – 3,5 mmol/l, verläuft normalerweise asymptomatisch.

Symptome eines moderat niedrigen cK<sup>+</sup> sind z. B. [110]:

- Müdigkeit in Verbindung mit Muskelschwäche
- Obstipation aufgrund eines gestörten Muskeltonus im Gastrointestinaltrakt
- Charakteristische EKG-Veränderungen
- Hyporeflexie

Potenzielle Folgen einer schweren Hypokaliämie (cK<sup>+</sup> <2,5 mmol/L):

- Schlaffe Lähmung
- Respiratorische Insuffizienz (wenn die Atemwegsmuskulatur betroffen ist) [120]

- Herzrhythmusstörungen (einschließlich einer potenziell fatalen ventrikulären Arrhythmie)
- Herzstillstand

## Ursachen einer Hyperkaliämie [110, 116, 119]

- Chronisches Nierenleiden – häufigste Ursache (reduzierte K<sup>+</sup>-Ausscheidung über den Urin)
- Metabolische Azidose, einschließlich diabetischer Ketoazidose (Austritt von K<sup>+</sup> aus den Zellen)
- Schwere Gewebsschädigung, z. B. Rhabdomyolyse, Trauma, größere chirurgische Eingriffe (K<sup>+</sup> tritt aus verletzten Zellen aus)
- Zytotoxische Medikamententherapie bei hämatologischen Malignom (K<sup>+</sup> tritt aus medikamentenbedingt geschädigten Zellen aus)
- Morbus Addison (reduzierter Aldosteronspiegel)
- Exzessive K<sup>+</sup>-Ersatztherapie
- Einige Medikamente (ACE-Hemmer, Spironolacton und andere sogenannte "K<sup>+</sup> sparende Diuretika")

## Symptome einer Hyperkaliämie

Symptome treten nicht zwangsläufig auf und können relativ unspezifisch sein. Bei Risikopatienten ist es daher klinisch umso wichtiger cK<sup>+</sup> zu messen. Mögliche Symptome sind z. B. [110, 116, 121]:

- Muskelschwäche/Erschöpfung
- Diarrhoe/Bauchschmerzen
- Palpitationen
- Charakteristische EKG-Änderungen

Das Risiko einer potenziell fatalen ventrikulären Arrhythmie und eines Herzstillstands wächst mit steigendem cK<sup>+</sup> über 6,5 mmol/l [110, 121].

Sowohl eine schwere Hypokaliämie [111] als auch eine schwere Hyperkaliämie [110] sind medizinische Notfälle, die einer sofortigen Intervention bedürfen.

# Natrium – Na<sup>+</sup>

Natrium (Na<sup>+</sup>) gilt als dominierendes Kation in der Extrazellulärflüssigkeit. Dort liegt es in 14-fach höherer Konzentration (~140 mmol/L) vor als in der Intrazellulärflüssigkeit (~10 mmol/L). Na<sup>+</sup> trägt maßgeblich zur Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit bei, und seine Hauptfunktion liegt in der Steuerung und Regulation des Wasserhaushalts sowie der Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Außerdem ist Na<sup>+</sup> wichtig für die Übermittlung der Nervenimpulse und die Aktivierung der Muskelverdichtung.

## Referenzbereich Na<sup>+</sup> – Beispiele

|                             | mmol/L, meq/L |
|-----------------------------|---------------|
| Erwachsener:                | 136 – 145     |
| Kind:                       | 138 – 145     |
| Kleinkind:                  | 139 – 146     |
| Neugeborenes:               | 133 – 146     |
| Neugeborenes, Nabelschnur:  | 126 – 166     |
| Frühgeborenes, 48 Stunden:  | 128 – 148     |
| Frühgeborenes, Nabelschnur: | 116 – 140     |

[4]

## Verteilung und physiologische Bedeutung von Natrium

Ca. 30 % des etwa 4000 mmol (92 g) im menschlichen Körper vorhandenen Na<sup>+</sup> liegt gebunden im Knochen vor; fast das gesamte verbleibende Natrium findet sich in der Extrazellulärflüssigkeit. Als am häufigsten in der Extrazellulärflüssigkeit vorhandene Substanz bestimmt Na<sup>+</sup> die Flüssigkeitsosmolalität und Wasserverteilung zwischen dem intra- und dem extrazellulären Raum am stärksten (Abb.

13). Damit kommt Na<sup>+</sup> bei der Aufrechterhaltung des Blutvolumens und des Blutdrucks eine bedeutende Rolle zu. Eine Dysnatriämie kann infolge einer Störung des Flüssigkeitshaushalts (häufigste Ursache), einer Störung des Na<sup>+</sup>-Gleichgewichts (weniger häufig) oder infolge einer Kombination der beiden auftreten. Wenn die Na<sup>+</sup>-Konzentration (cNa<sup>+</sup>) in der Extrazellulärflüssigkeit zu niedrig ist (Hyponatriämie), tritt Wasser in die Zellen ein, um die Konzentration auszugleichen. Dadurch schwellen die Zellen an. Insbesondere bei Gehirnzellen ist dies sehr gefährlich, da deren Ausdehnung den Intrakranialdruck erhöht und damit ein Hirnödem verursacht [126].

## Warum bestimmen wir Natrium?

Störungen des Natrium- und Wasserstoffwechsels und eine daraus resultierende Anomalie des cNa<sup>+</sup> (Dysnatriämie) sind potenzielle Merkmale einer Reihe akuter und chronischer Erkrankungen, von denen einige recht häufig auftreten. Ebenfalls potenziell negativ wirken sich manche häufig verschriebene Medikamente aus [122]. Ein erniedrigtes cNa<sup>+</sup> (Hyponatriämie) tritt bei 15 – 20 % aller Krankenhauspatienten auf [123]; ein erhöhtes cNa<sup>+</sup> (Hypernatriämie) ist weniger häufig und betrifft nur ca. 1 – 2 % der Krankenhauspatienten [124]. Die Erkennung einer Dysnatriämie ist wichtig, da sie bei ausreichend starker Ausprägung unerkannt ein hohes Morbiditätsrisiko birgt und tödlich enden kann. Dysnatriämie hat sich als unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit bei kritisch kranken Patienten erwiesen [125].

Die Bestimmung von cNa<sup>+</sup> ist von großer Bedeutung für die Berechnung der Anionenlücke, einem Parameter von großem diagnostischen Nutzen insbesondere bei Patienten mit Säure-Basen-Störungen (siehe Anionenlücke).

## Natriumgleichgewicht

Der Körper hält cNa<sup>+</sup> innerhalb der normalen Grenzen, indem er die Wasserausscheidung über die Nieren (Urinvolumen) kontinuierlich anpasst, so dass der Wassergehalt der Extrazellulärflüssigkeit konstant ist, ganz gleich, wie hoch die Wasserzufuhr ist [127]. Die Durstreaktion und die angemessene Ausschüttung des antidiuretischen Hormons Argininvasopressin (AVP) sind für diese Kontrolle des Wassergehalts der Extrazellulärflüssigkeit unabdinglich.

Um eine normale Na<sup>+</sup>-Konzentration aufrechtzuerhalten, ist auch das Gesamtnatriumgleichgewicht des Körpers von Bedeutung. Täglich scheidet der Körper mindestens 10 – 20 mmol (0,23 – 0,46 g) Na<sup>+</sup> über Urin, Schweiß und Fäzes aus. Dieses muss ersetzt werden, damit das Gleichgewicht aufrechterhalten wird. Eine normale Ernährung liefert Natriummengen, die weit darüber hinausgehen. Die tägliche Na<sup>+</sup>-Zufuhr (vorwiegend in Form von Salz zur Würzung der Nahrung) beträgt in etwa 150 – 170 mmol (3,4 – 3,9 g), kann jedoch zwischen unter 100 mmol (2,3 g) und über 300 mmol (6,9 g) liegen [128]. Überschüssiges Na<sup>+</sup> wird über die Nieren durch den Urin ausgeschieden, deshalb hängt das Na<sup>+</sup>-Gleichgewicht stark von der Fähigkeit der Nieren ab, die Na<sup>+</sup>-Ausscheidung zu regulieren, so dass sie der Zufuhr entspricht. Dieser renale Prozess wiederum ist abhängig vom Nebennierenhormon Aldosteron und von einem intakten Renin-Angiotensin-Pathway für eine angemessene Freisetzung von Aldosteron [127]. Na<sup>+</sup> ist ein Bestandteil der Gastrointestinalsekrete wie der Gallenflüssigkeit und dem Pankreassekret. Insgesamt werden täglich ca. 1500 mmol (34 g) Na<sup>+</sup> in den Gastrointestinaltrakt abgesondert. Normalerweise wird fast das gesamte abgesonderte Na<sup>+</sup> reabsorbiert; nur 5 – 10 mmol (0,11 – 0,23 g) werden über den Fäzes ausgeschieden. Ein erhöhter Na<sup>+</sup>-Verlust über den Gastrointestinaltrakt, d. h. durch Erbrechen oder Diarrhoe, kann jedoch zu einem starken Na<sup>+</sup>-Ungleichgewicht (Depletion) führen.

Zusammenfassend beruht die Aufrechterhaltung von Na<sup>+</sup> innerhalb der normalen Grenzen also auf:

- einer Ernährung, die den Mindestbedarf an Na<sup>+</sup> deckt (20 mmol (0,46 g)/Tag)
- einer intakten Durstreaktion und freiem Zugang zu Wasser
- einer normalen Nierenfunktion
- einer normalen Funktion des Gastrointestinaltrakts
- einer angemessenen Freisetzung des Hormons Argininvasopressin durch die Hypophyse
- einer angemessenen Freisetzung des Hormons Aldosteron aus der Nebenniere
- einem intakten Renin-Angiotensin-Pathway

Beeinträchtigungen eines dieser Faktoren können eine cNa<sup>+</sup>-Anomalie verursachen.

## Begriffe, die bei der Interpretation von Natriumergebnissen verwendet werden

Eine niedrige cNa<sup>+</sup>-Konzentration (d. h. <135 mmol/l) wird als Hyponatriämie bezeichnet [129].

Eine hohe cNa<sup>+</sup>-Konzentration (d. h. >145 mmol/l) wird als Hypernatriämie bezeichnet [130].

Da eine Dysnatriämie infolge unterschiedlicher Kombinationen von Na<sup>+</sup> und/oder Wasserdepletion/-retention auftreten kann, ist es wichtig, dass das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit bei Patienten mit Hyponatriämie oder Hypernatriämie im Rahmen der klinischen Untersuchung bestimmt und einer der folgenden Kategorien zugeordnet wird:

- Hypovolämie (niedriges Blutkreislaufvolumen)
- Hypervolämie (erhöhtes Blutkreislaufvolumen)
- Euvolämie (normales Blutkreislaufvolumen)

Dies ermöglicht wichtige ätiologische/diagnostische Unterscheidungen zwischen folgenden Zuständen:

- Hypovolämische Hyponatriämie/Hypernatriämie
- Hypervolämische Hyponatriämie/Hypernatriämie
- Euvolämische Hyponatriämie/Hypernatriämie

### **Ursachen einer Hyponatriämie [131]**

- Herzinsuffizienz
- Zirrhose
- Hyperglykämie – diabetische Ketoazidose (DKA)
- Akutes Nierenleiden
- Chronische Nierenerkrankung
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) (einer potenzieller Nebenwirkung vieler verschreibungspflichtiger Medikamente und ein komplizierendes Merkmal vieler maligner Erkrankungen)
- Chronische/s Erbrechen/Diarrhoe
- Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz)
- Diuretische Therapie
- Flüssigkeitsersatztherapie

### **Symptome einer Hyponatriämie**

Eine leichte Hyponatriämie ( $\text{cNa}^+$  130 – 135 mmol/L) ist normalerweise asymptomatisch, obwohl sie, wenn chronisch, mit einem erhöhten Osteoporose- und Knochenfrakturrisiko assoziiert ist. Die möglichen Folgen einer moderaten Hyponatriämie ( $\text{cNa}^+$  125 – 130 mmol/L) sind [127]:

- Anorexie
- Übelkeit/Erbrechen
- Bauchkrämpfe

Eine schwere Hyponatriämie ( $\text{cNa}^+$  <125 mmol/L) kann außerdem aufgrund von Hirnschwellungen (Hirnödem) folgende neurologische Symptome zur Folge haben):

- Leichte Erregbarkeit
- Verwirrung
- Halluzinationen
- Gestörte geistige Funktionen

Hyponatriämie in ihrer stärksten Ausprägung ( $\text{cNa}^+$  <115 mmol/L) kann zu Krämpfen, Koma und zum Tode führen.

Die neurologischen Auswirkungen einer Hyponatriämie sind viel stärker, wenn sich diese akut entwickelt hat (in weniger als 48 Stunden).

### **Ursachen einer Hypernatriämie [130, 132]**

- Chronisches Nierenleiden
- Unzureichende Wasserzufuhr (häufig bei älteren Menschen)
- Keine Reaktion auf den Durstimpuls aufgrund von Bewusstlosigkeit, Kopfverletzung
- Conn-Syndrom
- Cushing-Syndrom
- Diabetes insipidus
- Übermäßige Natriumersatztherapie
- Lithiumtherapie

### **Symptome einer Hypernatriämie**

Eine leichte Hypernatriämie ( $\text{cNa}^+$  145 – 150 mmol/L) ist normalerweise asymptomatisch.

Eine schwerere Hypernatriämie kann mit folgenden Symptomen einhergehen [130,132]:

- Anorexie
- Muskelschwäche
- Übelkeit/Erbrechen

Eine schwere Hyponatriämie (cNa<sup>+</sup> >160 mmol/L), besonders wenn sie akut einsetzt, wird mit einer Dehydrierung der Hirnzellen sowie den folgenden neurologischen Symptomen assoziiert:

- Lethargie
- Reizbarkeit
- Bewusstseinsstörungen
- Koma

Eine akut einsetzende schwere Hyponatriämie kann potenziell tödlich sein.

**Ein Hinweis zu Pseudohypo- und Pseudohyponatriämie**

Falsch niedrige oder falsch hohe cNa<sup>+</sup>-Werte (Pseudohypo- oder Pseudohyponatriämie) können berichtet werden, wenn das Plasma eine besonders hohe bzw. niedrige Fett- oder Proteinkonzentration aufweist [133].

Sowohl die Pseudohypo- als auch die Pseudohyponatriämie sind Messartefakte, die von der Messmethode zur cNa<sup>+</sup>-Bestimmung abhängig sind [134].

**Chlorid – Cl<sup>-</sup>**

Chlorid (Cl<sup>-</sup>) ist das zentrale Anion der Extrazellulärflüssigkeit und eines der wichtigsten Anionen im Blut. Die Hauptfunktion von Cl<sup>-</sup> ist, den osmotischen Druck, das Flüssigkeitsgleichgewicht, die Muskelaktivität und die Ionenneutralität im Plasma aufrechtzuerhalten. Zudem unterstützt es die Erkennung von Ursachen bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts.

**Referenzbereich Cl<sup>-</sup> – Beispiele**

|                                | mmol/L, meq/L |
|--------------------------------|---------------|
| Erwachsener > 90 Jahre (P, S): | 98 – 111      |
| Erwachsener (P, S):            | 98 – 107      |
| 0 – 30 Tage (P, S):            | 98 – 113      |
| Frühgeborenes (P, S):          | 95 – 110      |
| Nabelschnurblut (P, S):        | 96 – 104      |

[4] P: Plasma; S: Serum

**Verteilung und physiologische Bedeutung von Chlorid**

Wie bei Natrium (Na<sup>+</sup>) auch, liegt der Großteil des ca. 3200 mmol (113 g) immenschlichen Körpervorhandenen Cl<sup>-</sup> in der Extrazellulärflüssigkeit vor. Die extrazelluläre Konzentration (Plasma) beträgt in etwa 100 mmol/l, während die Konzentration der Intrazellulärflüssigkeit in etwa 2 – 5 mmol/ entspricht. Als zweithäufigstes Ion nach Na<sup>+</sup> und als häufigstes Anion in der Extrazellulärflüssigkeit spielt Cl<sup>-</sup> eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer normalen Plasmaosmolarität, wobei es 100 der 300 mOsmol zur Extrazellulärtonizität beiträgt [137]. Gemeinsam mit Na<sup>+</sup> bestimmt Cl<sup>-</sup> die Wasserbewegung zwischen extrazellulärem und intrazellulärem Raum und somit die Regulation von Blutvolumen und Blutdruck. Cl<sup>-</sup> ist elementar für die

Aufrechterhaltung der elektrochemischen Neutralität des Plasmas; es macht 70 % der gesamten negativen Ladung im Plasma aus, während Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) die verbleibenden 30 % liefert.

$\text{Cl}^-$ -Ionen werden von Parietalzellen des Magens in Form von Hydrochloridsäure abgesondert, einem Bestandteil des Magensaftes, der für viele Prozesse der Verdauung und der Nahrungsabsorption erforderlich ist, ebenso wie für die Kontrolle des Bakterienwachstums im Gastrointestinaltrakt.

$\text{Cl}^-$  ist in Erythrozyten in hohen Konzentrationen ( $\sim 70 \text{ mmol/l}$ ) vorhanden – in anderen Zellen hingegen nur in geringen Konzentrationen ( $2 - 5 \text{ mmol/l}$ ). Diese hohe Konzentration erlaubt die Bewegung von  $\text{Cl}^-$  zwischen Plasma und Erythrozyten im Austausch gegen Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) [137]. Diese sogenannte „Chloridverschiebung“ ermöglicht einen effektiven Transport von Kohlendioxid aus dem Gewebe in die Lunge sowie einen normalen Blut-pH (Säure-Basen-Homöostase).

### Warum bestimmen wir Chlorid?

Der klinische Nutzen der Bestimmung der Chloridkonzentration ( $\text{cCl}^-$ ) liegt darin, die Ursache einer Störung des Säure-Basen-Haushalts zu erforschen. Abnorme  $\text{Cl}^-$ -Konzentrationen allein weisen üblicherweise auf eine schwerwiegende Stoffwechselstörung wie eine metabolische Azidose oder Alkalose hin. Außerdem wird Chlorid für die Berechnung der Anionenlücke benötigt [97] (siehe Anionenlücke), die wiederum der Abklärung von Störungen des Säure-Basen-Haushalts dient [135]. Wenn der Säure-Basen-Haushalt nicht gestört ist, entspricht  $\text{cCl}^-$  beinahe unverändert dem Natrium ( $\text{cNa}^+$ ), so dass die Bestimmung von  $\text{cCl}^-$  selten zur Beurteilung des Flüssigkeits-/Elektrolytgleichgewichts herangezogen wird; die Messung der  $\text{cNa}^+$ -Konzentration reicht hier aus, da  $\text{cCl}^-$  keine zusätzlichen Informationen liefert [136].

### Chloridgleichgewicht

Ob  $\text{Cl}^-$  innerhalb der normalen Grenzen liegt, hängt in erster Instanz von der renalen Regulation des  $\text{Cl}^-$ -Verlusts über den Urin ab. Die tägliche  $\text{Cl}^-$ -Zufuhr, überwiegend in Form von Salzen aus der Nahrung, liegt zwischen 160 und 300 mmol ( $5,7 - 10,6 \text{ g}$ ) [137]. Diese übersteigt die für den Ausgleich normaler physiologischer  $\text{Cl}^-$ -Ausscheidungen über Urin, Schweiß und Fäzes erforderlichen Mengen um ein Vielfaches, so dass der Überschuss über den Urin abgesondert werden muss, damit ein Gleichgewicht erhalten bleibt. Die renale Regulation der  $\text{Cl}^-$ -Ausscheidung hängt – wie die Natriumausscheidung auch – vom Hormon Aldosteron und vom Renin-Angiotensin-System ab. Die  $\text{Cl}^-$ -Ausscheidung steht im direkten Zusammenhang mit der  $\text{HCO}_3^-$ -Reabsorption/Regeneration, einem wichtigen Mechanismus zur renalen Regulation des Blut-pH, der für die Rolle von  $\text{Cl}^-$  in der Pathogenese von Säure-Basen-Störungen von Bedeutung ist.

Das  $\text{Cl}^-$ -Gleichgewicht ist zudem abhängig von der Fähigkeit des Gastrointestinaltrakts, annähernd das gesamte in den Gastrointestinalsäften (z. B. Magensäure, Pankreassekret, Gallensaft) vorhandene  $\text{Cl}^-$  zu absorbieren. Erbrechen und/oder Diarrhoe können zu einem  $\text{Cl}^-$ -Verlust führen.

### Begriffe, die bei der Interpretation von Chloridergebnissen verwendet werden

Eine zu niedrige  $\text{cCl}^-$ -Konzentration (d.h.  $<98 \text{ mmol/L}$ ) wird als Hypochlorämie bezeichnet [4].

Eine zu hohe  $\text{cCl}^-$  (d.h.  $\text{cCl}^- >107 \text{ mmol/L}$ ) wird als Hyperchlorämie bezeichnet [4].

## Ursachen von Hypochlorämie und Hyperchlorämie

Da Veränderungen der  $\text{cCl}^-$ -Konzentration bei Kranken und Gesunden beinahe gleich bleibend parallel zu denen von  $\text{cNa}^+$  verlaufen, sind die Ursachen einer Hypochlorämie identisch mit denen einer Hyponatriämie (siehe  $\text{Na}^+$ ). Die Ursachen einer Hyperchlorämie wiederum entsprechen denen einer Hypernatriämie (siehe  $\text{Na}^+$ ).

Der klinische Nutzen der Bestimmung von  $\text{cCl}^-$  beschränkt sich auf Störungen des Säure-Basen-Haushalts, wenn  $\text{cCl}^-$  nicht  $\text{cNa}^+$  entspricht.

## Der Nutzen von Chlorid bei der Untersuchung von Säure-Basen-Störungen

Die Bestimmung von  $\text{cCl}^-$  ist von Nutzen für Abklärung bei Patienten mit unklarer metabolischer Azidose. Sie erlaubt eine Unterscheidung zwischen einer metabolischen Azidose mit großer Anionenlücke und einer mit normaler Anionenlücke (siehe Anionenlücke) [138]. Erstere – die häufigere der beiden – zeichnet sich durch einen abnormen Anstieg der ungemessenen (Nichtchlorid-)Anionen aus (z. B. Milchsäure, Ketonsäure) aus. Zweitere hingegen zeigt sich in einem Anstieg des gemessenen Anions ( $\text{Cl}^-$ ), weshalb sie mit einer Hyperchlorämie assoziiert ist. Vereinfacht ausgedrückt: Eine metabolische Azidose mit großer Anionenlücke ist die Folge einer abnormen Akkumulation von Säuren, so dass der  $\text{HCO}_3^-$ -Puffer aufgebraucht wird. Eine chlorämische metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke hingegen ist auf den primären Verlust des  $\text{HCO}_3^-$ -Puffers des Körpers zurückzuführen, über den Gastrointestinaltrakt oder die Nieren. Die daraus resultierende niedrige Konzentration von  $\text{HCO}_3^-$  in der Extrazellulärflüssigkeit induziert eine Hyperchlorämie, um das Anionendefizit auszugleichen und die elektrochemische Neutralität der Extrazellulärflüssigkeit zu gewährleisten. In diesem Zustand entspricht  $\text{cCl}^-$  nicht  $\text{cNa}^+$ ; unabhängig von der Natriumkonzentration liegt eine relative Hyperchlorämie vor.

## Ursachen einer Azidose mit großer Anionenlücke [86]

- Laktatazidose (häufigste Ursache einer metabolischen Azidose)
- Diabetische Ketoazidose (DKA)
- Alkoholische Ketoazidose
- Fasteninduzierte Ketoazidose
- Niereninsuffizienz (akut und chronisch)
- Toxische Stoffe, die sich zu Säuren verstoffwechseln (z. B. Ethylenglykol, Methanol, Salicylate)

## Ursachen einer hyperchlorämischen Azidose bei normaler Anionenlücke [86]

- Nierentubulusazidose
- Schwere Diarrhoe
- Drainage der Pankreas- oder Gallensekretion
- Darmfisteln
- Carboanhydrase-Inhibitoren (z. B. Acetazolamid)
- Übermäßige Gabe von  $\text{HCl}$  oder  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zur Korrektur einer metabolischen Alkalose
- Flüssigkeitsreanimation (z. B. Infusion mit Kochsalzlösung)

## Andere Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei abnormer Chloridkonzentration

Eine Hypochlorämie kann eine verstärkte renale Reabsorption von  $\text{HCO}_3^-$  und eine daraus resultierende metabolische Alkalose verursachen [139]. Diese Hypochlorämie ist normalerweise die Folge eines erhöhten  $\text{Cl}^-$ -Verlusts über den Gastrointestinaltrakt durch Erbrechen, kann aber auch durch renalen  $\text{Cl}^-$ -Verlust – üblicherweise infolge einer Diuretikatherapie – bedingt sein. Die Symptome einer Hypochlorämie entsprechen denen der metabolischen Alkalose, die von ihr bedingt wird.

Die renale Kompensation einer respiratorischen Azidose verstärkt die Reabsorption von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Austausch für Cl<sup>-</sup>-, so dass eine chronische respiratorische Azidose mit einem erhöhten Cl<sup>-</sup>-Verlust über den Urin und mit einer daraus resultierenden Hypochlorämie assoziiert ist.

# Ionisiertes Calcium – Ca<sup>2+</sup>

Das Calciumion (Ca<sup>2+</sup>) ist eines der vorherrschenden Kationen des Körpers, wobei sich ca. 1 % in der Zellflüssigkeit des Bluts befindet. Ca<sup>2+</sup> spielt eine relevante Rolle bei der Knochenmineralisierung und bei vielen zellulären Prozessen, z. B. der Kontraktilität der Herz- und Skelettmuskulatur, der neuromuskulären Überleitung, bei der Hormonfreisetzung sowie bei zahlreichen Enzymreaktionen wie z. B. der Blutgerinnung.

## Referenzbereich Ca<sup>2+</sup> – Beispiel

|              | mmol/L      | mg/dL     |
|--------------|-------------|-----------|
| Erwachsener: | 1,15 – 1,33 | 4,6 – 5,3 |

[4]

## Verteilung und physiologische Bedeutung von Calcium

Praktisch das gesamte (99 %) im menschlichen Körper vorhandene Calcium von ca. 1 kg ist in den Knochen und Zähnen gelagert. Das verbleibende 1 % befindet sich in der Zellflüssigkeit aller Zellen sowie in der Extrazellulärflüssigkeit. Nur 8,7 mmol (350 mg) des Calciums zirkulieren mit einer Gesamtkonzentration von ~2,5 mmol/L (10 mg/dL). im Plasma. Von diesen 350 mg sind ca. 40 % an Protein (meist Albumin) gebunden, und 10 % bilden einen Komplex mit einer Reihe von Anionen (Bicarbonat, Lactat, Phosphat etc.). Die verbleibenden 50 % zirkulieren als „freies“ ionisiertes Calcium (Ca<sup>2+</sup>) mit einer Konzentration von ~1,25 mmol/L (5 mg/dL). Die drei Fraktionen des im Blutplasma vorhandenen Calciums sind im Gleichgewicht, aber nur die Ca<sup>2+</sup>-Fraktion ist physiologisch aktiv [142]. Ein sehr geringer Anteil des im Knochen vorliegenden Calciums ist austauschbar mit dem im Plasma vorhandenen Calcium; dieses ist wichtig für die cCa<sup>2+</sup>-

Regulation (Abb. 14). Die Aufrechterhaltung von  $\text{cCa}^{2+}$  in normalen Grenzen ist nicht nur wichtig für eine gesunde Knochenstruktur, sondern auch für eine Reihe physiologischer Funktionen wie:

- Hämostase (Calcium ist ein essenzieller Co-Faktor in der Blutgerinnungskaskade)
- Kontraktion der Herzmuskel- und Skelettmuskelzellen
- Neuromuskuläre Überleitung
- Aktion vieler Hormone (Calciumsignaltransduktion)

### Warum bestimmen wir Calcium?

Störungen des Calciumstoffwechsels und daraus resultierende abnorme Calciumkonzentrationen ( $\text{cCa}^{2+}$ ) treten häufig bei Krankenhauspatienten auf, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, bei denen die Prävalenz sogar bei ca. 85 % liegt [140]. Sowohl ein erhöhter als auch ein niedriger  $\text{cCa}^{2+}$  haben signifikante symptomatische Effekte. Bei starker Ausprägung können beide potenziell lebensbedrohlich sein. Selbst eine leichte Anomalie kann sich langfristig schädigend auf die Gesundheit auswirken, wenn sie nicht erkannt und behandelt wird. „Bei Patienten, die einer massiven Transfusion unterzogen werden, ist es elementar wichtig,  $\text{Ca}^{2+}$  häufig zu überwachen und normale Konzentrationen aufrechtzuerhalten“ [141].

### Regulation des Calciumhaushalts

Man kann sagen, dass  $\text{cCa}^{2+}$  das Gleichgewicht zwischen dem aus dem Gastrointestinaltrakt absorbierten Calcium aus der Nahrung und dem über den Körperurin ausgeschiedenen Calcium widerspiegelt. Zudem kann sich Calcium, wie oben bereits erwähnt, zwischen Plasma und Knochen bewegen. Die Ausscheidung über den Urin sowie die Bewegung von Calcium aus den Knochen wird durch das Parathormon (PTH) geregelt, und die Absorption von Calcium aus der Nahrung über den Gastrointestinaltrakt wird von dem aus Vitamin D gebildeten

Hormon Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) reguliert. Bei absinkender  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration schüttet die Nebenschilddrüse Parathormon aus (Abb. 14); dieses bewirkt, dass die Nieren die Calciumexkretion verringern und die Knochen Calcium ins Plasma freisetzen. PTH fördert die Ausschüttung von Calcitriol in den Nieren, was wiederum eine erhöhte Absorption von Calcium aus der Nahrung stimuliert. Ziel der Ausschüttung von PTH und Calcitriol ist es, eine  $\text{cCa}^{2+}$ -Konzentration sicherzustellen, die durch Feedbackmechanismen aus der PTH- und somit Calcitriol-Freisetzung aufrechterhalten werden kann. Durch die gekoppelte Aktion von PTH und Calcitriol wird,  $\text{cCa}^{2+}$  innerhalb der normalen Grenzen gehalten [143].

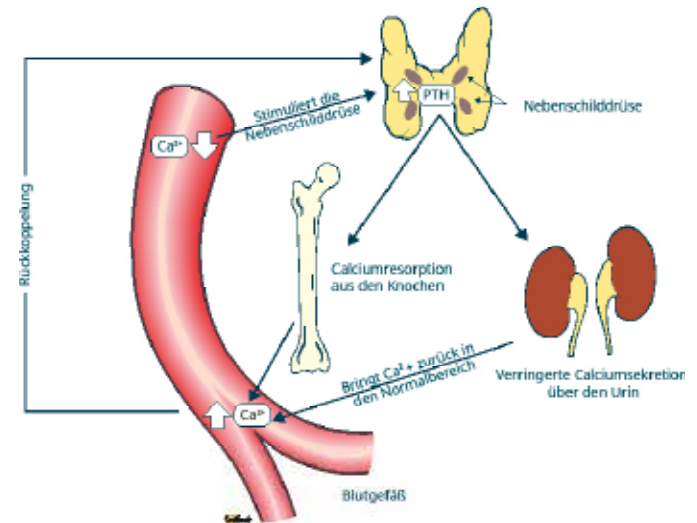


ABB. 14: Regulation der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Plasma. Modifiziert aus [144].

PTH: Parathormon

Ein  $\text{cCa}^{2+}$  innerhalb des Referenzbereichs ist abhängig von:

- ausgewogener Ernährung mit ausreichender Zufuhr an Calcium und Vitamin D
- normaler Gastrointestinalfunktion zur optimalen Nährstoffabsorption beider
- Sonnenlichteinstrahlung für eine adäquate endogene Produktion von Vitamin D
- normaler Nebenschilddrüsenfunktion für eine angemessene PTH-Sekretion
- normaler Leber- und Nierenfunktion für die Konversion von Vitamin D in Calcitriol
- normaler Nierenfunktion für die Sekretion von Calcitriol und einen angemessenen Ausgleich des Calciumverlusts über den Urin
- normalem Knochenstoffwechsel für eine angemessene Calciumbewegung zwischen Blut und Knochen

Eine Beeinträchtigung jedes dieser Faktoren kann potenziell zu einer Anomalie des  $\text{cCa}^{2+}$  führen.

### **Begriffe, die bei der Interpretation von Calciumwerten verwendet werden**

Ein verringertes Plasma- $\text{cCa}^{2+}$  (d.h.  $< 1,15 \text{ mmol/l}$  ( $4,6 \text{ mg/dl}$ )) wird als Hypocalcämie bezeichnet. Klinisch gesehen steht eine Hypocalcämie nie allein; sie kann in Koexistenz mit einer Azidose, einer Hypothermie und einer Dilution auftreten [145].

Ein erhöhtes Plasma- $\text{cCa}^{2+}$  (d.h.  $> 1,30 \text{ mmol/L}$  ( $5,2 \text{ mg/dL}$ )) wird als Hypercalcämie bezeichnet.

### **Ursachen einer Hypocalcämie [146]**

- Hypoparathyreoidismus (reduziertes PTH aufgrund Erkrankung/Schädigung der Nebenschilddrüse)
- Vitamin-D-Mangel (eingeschränkte Produktion, ernährungsbedingte Defizite, Malabsorption)
- Chronische Nierenerkrankung
- Chronische Lebererkrankung
- Kritische Erkrankungen, z. B.:
  - Sepsis
  - Akute Nierenschädigung (ANV)
  - Akute Pankreatitis
  - Rhabdomyolyse
  - Schwere Verbrennungen
  - Massentransfusion
- Neonatale Frühreife (z.B. nicht ausgereifte Nebenschilddrüsen)

Der Erhalt eines normalen Plasma- $\text{cCa}^{2+}$  ist überlebenswichtiger als der Erhalt normaler Calciummengen in den Knochen. Wenn die Calciumzufuhr mangelhaft ist, „opfert“ der Körper die Knochenmineralisierung zugunsten des Plasma- $\text{cCa}^{2+}$ .

### **Symptome einer Hypocalcämie**

Eine leichte Hypocalcämie kann auch ohne Auftreten von Symptomen vorliegen.

Symptome spiegeln die Rolle des Calciums bei der Übermittlung von Nervensignalen und neuromuskulärer Übertragung wider [146]:

- Muskelzuckungen
- Karpopedalspasmen – positives Trousseau-Zeichen
- Parästhesie (Kribbeln, Taubheitsgefühl)

Folgen einer schweren Hypocalcämie können sein:

- Tetanie mit Larynxspasmus und Atembeschwerden
- Krämpfe, Anfälle
- Herzrhythmusstörungen mit charakteristischen EKG-Veränderungen

Langfristige potenzielle Folgen einer chronischer Hypocalcämie können sein:

- Neuropsychiatrische Symptome
- Katarakte
- Herzinsuffizienz

### **Ursachen einer Hypercalcämie**

Die drei häufigsten Ursachen – verantwortlich für 90 % aller Fälle, sind [147]:

- Primärer Hyperparathyreoidismus (übermäßige, unkontrollierte PTH-Sekretion)
- Maligne Erkrankungen: die meisten Tumorarten sind mit einer Hypercalcämie assoziiert, besonders Lungen-, Brust- und Speiseröhrenkrebs mit einer übermäßigen Produktion PTH-ähnlicher Peptide
- Medikamente (z. B. Thiaziddiuretika, Lithium, exzessiver Konsum von Antazida, exzessive Vitamin-D-Zufuhr)

Seltene Ursachen sind z. B.:

- Tuberkulose
- Sarkoidose
- Hyperthyreose
- Angeborene Hypercalcämie

### **Symptome einer Hypercalcämie [147]**

Eine leichte Hypercalcämie kann asymptomatisch sein.

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Muskelschwäche
- Konstipation
- Durst und Polyurie
- Müdigkeit, Erschöpfung, Depression
- Palpitationen – EKG-Veränderungen
- Nierensteine (Calcium)
- Schwere Hypercalcämie kann zu Krämpfen und Koma führen
- Chronische (Langzeit-)Hypercalcämie kann irreversibles chronisches Nierenleiden verursachen

# Glucose

Glucose, das häufigste Kohlenhydrat im menschlichen Stoffwechsel, dient als größte intrazelluläre Energiequelle (siehe Lactat). Glucose wird vorwiegend aus den Kohlehydraten unserer Nahrung gewonnen, aber auch durch den anabolischen Prozess der Glukoneogenese – primär in der Leber und den Nieren – und bei der Spaltung von Glykogen (Glykogenolyse) vom Körper selbst synthetisiert. Diese endogen gebildete Glucose trägt zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels in normalen Grenzen bei, wenn keine Glucose aus der Nahrung zur Verfügung steht, z. B. zwischen zwei Mahlzeiten oder in Hungerzeiten.

## Referenzbereich Glucose – Beispiele

|                                  | mmol/L    | mg/dL    |
|----------------------------------|-----------|----------|
| >90 Jahre, (S Fasten):           | 4,2 – 6,7 | 75 – 121 |
| >60 Jahre, (S Fasten):           | 4,6 – 6,4 | 82 – 115 |
| Erwachsener (VB):                | 3,6 – 5,3 | 65 – 95  |
| Erwachsener, (S Fasten):         | 4,1 – 5,6 | 74 – 100 |
| Kind, (S Fasten):                | 3,3 – 5,6 | 60 – 100 |
| Neugeborenes >1 Tag, (S Fasten): | 2,8 – 4,5 | 50 – 80  |
| Neugeborenes 1 Tag, (S Fasten):  | 2,2 – 3,3 | 40 – 60  |
| Säugling, (S Fasten):            | 1,7 – 3,3 | 31 – 60  |
| Frühgeborenes, (S Fasten):       | 1,1 – 3,3 | 20 – 60  |
| Nabelschnur, (S Fasten):         | 2,5 – 5,3 | 45 – 96  |

[4] S: Serum; VB: Vollblut

## Die physiologische Bedeutung von Glucose und der Blutzuckerregulation

Der Körper kann Glucose nur innerhalb der Zellen nutzen, wo sie als Hauptenergiequelle fungiert. In jeder Zelle unseres Körpers wird diese Energie bei der Oxidation von Glucose in Kohlendioxid und Wasser in zwei aufeinanderfolgenden Stoffwechselprozessen freigesetzt: durch die Glykolyse und durch den Zitronensäurezyklus. Während dieses Oxidationsprozesses wird die energiereiche Komponente Adenosintriphosphat (ATP) gebildet, wodurch wiederum eine Vielzahl chemischer Reaktionen angestoßen wird, die für Lebensfähigkeit und Funktionalität der Gewebezellen unerlässlich sind. Durch die Oxidation eines Glucosemoleküls entstehen in diesem Prozess 36 Moleküle energiereiches ATP (Abb.15).

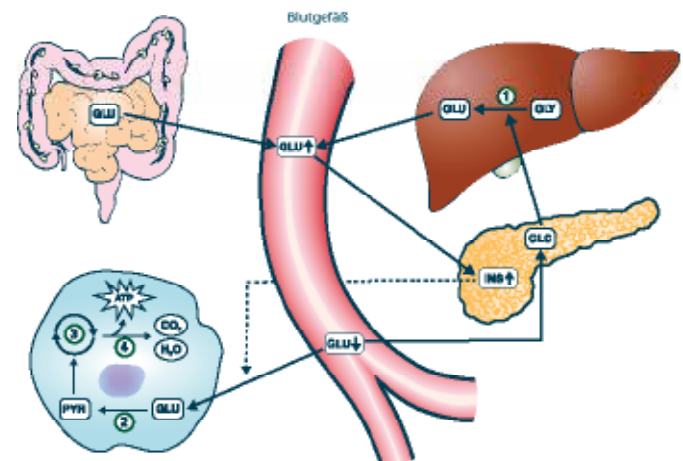


ABB. 15: Der Glucosepfad.

1: Glykogenolyse; 2: Glucose-Pathway; 3: Zitronensäurezyklus; 4:

Oxidative Phosphorylierung;

GLU: Glucose; GLY: Glykogen; GLC: Glukagon; INS: Insulin; PYR: Pyruvat;

ATP: Adenosintriphosphat

Um diese Energie erzeugende Funktion aufrechtzuerhalten, muss Glucose aus dem Darm (Nahrung) oder der Leber (Gluconeogenese, Glykogenese) über den Blutkreislauf in die Körperzellen transportiert werden und in die Gewebezellen eindringen können. Glucose gelangt nur in die Zellen, wenn Insulin vorhanden ist. Daraus erklärt sich teilweise, warum die Hyperglykämie ein Definitionsmerkmal des Diabetes ist. Außerdem wird die Rolle von Insulin bei der Regulation des Blutzuckerspiegels verdeutlicht. Die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels innerhalb der normalen Grenzen hängt von zwei Hormonen der Bauchspeicheldrüse ab: Insulin und Glucagon. Insulin wird vom Pankreas als Reaktion auf einen steigenden Blutzuckerspiegel ausgeschüttet und reduziert diesen. Glucagon hingegen wird vom Pankreas gebildet, wenn der Blutzuckerspiegel abfällt; seine Funktion ist es, diesen wieder zu heben. Durch die synergistische Wechselwirkung dieser beiden Hormone wird die Blutzuckerkonzentration innerhalb der normalen Grenzen gehalten.

### **Insulin senkt den Blutzuckerspiegel durch:**

- Eintritt von Glucose aus dem Blut in die Zellen
- Durchführung des Zellstoffwechsels (Oxidation) von Glucose über den Glykolyse-Pathway
- Förderung der Produktion von Glykogen aus Glucose in der Leber und den Muskelzellen
- Hemmung der Produktion von Glucose durch Gluconeogenese in der Leber/den Nieren

### **Glucagon erhöht den Blutzucker durch:**

- Förderung der Produktion von Glucose aus Glycogen (Glykogenolyse) in der Leber/den Muskeln
- Förderung der Produktion von Glucose aus anderen als Kohlendioxidquellen (Gluconeogenese) in der Leber/den Nieren

In Situationen, in denen die Kohlehydratversorgung aus dem Verdauungssystem reduziert ist, erweist sich die Gluconeogenese

als besonders wichtig für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels und damit der Versorgung des Gewebes mit Glucose [151].

Zu den Nichtkohlehydratquellen, aus denen Glucose durch Gluconeogenese gebildet wird, gehören:

- Proteine
- Glycerol
- Glucosestoffwechselintermediate wie Lactat und Pyruvat [152]

Selbst bei stark schwankenden Intervallen zwischen Mahlzeiten oder einer nur gelegentlichen Einnahme von Mahlzeiten mit ausreichend Kohlehydraten steigt der Blutzuckerspiegel normalerweise nicht über ungefähr 8,0 – 9,0 mmol/l (144 – 162 mg/dl); ebenso wenig sinkt er bei gesunden Menschen unter ungefähr 3,5 mmol/l (63 mg/dl) [153]. Die höchsten Werte (8,0 – 9,0 mmol/l) treten in den ersten 1 – 1,5 Stunden nach Verzehr kohlehydrathaltigen Essens und die niedrigsten vor der ersten Mahlzeit am Morgen auf (d.h. nach der Nachtruhe ohne Nahrungsaufnahme).

### **Warum bestimmen wir Blut-/Plasmaglucose?**

Die Hauptgründe für die Messung von im Blutkreislauf zirkulierendem Blutzucker sind Diagnose und Monitoring von Diabetes mellitus, einer häufigen Stoffwechselerkrankung, die charakterisiert ist durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) aufgrund eines absoluten oder relativen Defizits des Pankreashormons Insulin [148]. Die beiden wichtigsten Diabetesformen werden als Diabetes Typ 1 (insulinabhängig) und Typ 2 (insulinresistent) bezeichnet. Eine Diabetesbehandlung, die auf eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels abzielt, geht mit dem konstanten Risiko eines erniedrigten Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) einher, welcher zu einer gestörten Hirnfunktion, eingeschränkter Herzleistung

sowie Muskelschwäche führen kann und im Zusammenhang mit Glykogenabbau und verringerter Glucoseproduktion steht. Anomalien des Blutzuckerspiegels gibt es jedoch nicht nur bei Patienten mit Diabetes. Eine temporäre (stressbedingte) Hyperglykämie tritt bei kritischen Erkrankungen gleich welcher Ursache häufig in akuter Form auf. Erkennung und effektive Behandlung einer Hyperglykämie (z. B. eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels) verbessern die Überlebenschancen für kritisch Kranke mit oder ohne Diabetes [149]. Neugeborene, insbesondere Frühgeborene, haben ein hohes Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Der Referenz [150] zufolge besteht der Schlüssel für die Vermeidung von aus einem Glucosemangel resultierenden Komplikationen darin, „Risikokinder zu identifizieren, früh und häufig zu füttern, die Glucosehomöostase zu normalisieren, Glucosekonzentrationen bei Risikokindern früh und häufig zu messen und bei ausgeprägtem symptomatischen Glucosemangel unverzüglich die Behandlung zu einleiten“ [150].

### **Wann sollte Glucose bestimmt werden?**

Wenn Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie auftreten, Verdacht auf Diabetes (Hyperglykämie) oder bei kritisch kranken Patienten eine stressbedingte Hyperglykämie besteht [154].

### **Hyperglykämie und Diabetes**

Wenn keine kritische Krankheit vorliegt, gilt ein Diabetes als bestätigt, wenn die Nüchtern-glucose im Plasma  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL) beträgt oder ein beliebiger Plasmaglukosewert kontinuierlich bei  $\geq 11$  mmol/L ( $>198$  mg/dL). Bei Patienten mit einem Nüchternplasmaglukose-Wert im Bereich 5,6 – 6,9 mmol/L (101 – 124 mg/dl) besteht eine Fastenhyperglykämie, diese ist jedoch nicht so schwer, dass sie die Diagnose Diabetes rechtfertigt. Einen „gestörten Nüchtern-glucose-Wert“ haben Patienten mit stark erhöhtem

Risiko, in der Zukunft einen Diabetes zu entwickeln. Akute und chronische Langzeitkomplikationen von Diabetes werden durch die Normalisierung des Blutzuckerspiegels mittels exogenen Insulins und/oder anderer blutzuckersenkender Medikamente vermieden. Empfohlene Zielwerte für präprandiale (Nüchtern-)Plasmaglukose sollten in einem Bereich von 3,9 – 7,2 mmol/L (70 – 130 mg/dl) gehalten werden. Zu Spitzenzeiten (1 – 2 Stunden postprandial) sollte Plasmaglukose 10,0 mmol/L (180 mg/dl) nicht überschreiten [155].

### **Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten**

Bei kritisch kranken Patienten treten Hyperglykämien häufig auf, sei es in Folge von Diabetes oder stressbedingt (nicht diabetisch) [156]. Der Körper steigert die Produktion von Glucose und kann gegen die Wirkung von Insulin resistent werden – daraus entwickelt sich dann eine Hyperglykämie. In einer Studie an Patienten einer vorwiegend chirurgischen Intensivstation führte eine intensive Insulintherapie mit dem Ziel, arterielle Blutzuckerwerte von 4,4 – 6,1 mmol/L (79 – 110 mg/dl) zu erzeugen, zu einer signifikanten Abnahme von Morbidität und Mortalität [154]. Eine aggressiv intensive Insulintherapie kann jedoch zu einer Hypoglykämie führen [157]. Die American Diabetes Association (ADA) [155] empfiehlt für die Mehrheit der kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, Insulininfusionen zur Kontrolle einer Hyperglykämie einzusetzen, wenn der Blutzuckerspiegel 10 mmol/L (180 mg/dl) übersteigt. Ziel einer solchen Therapie ist es, den Glucosewert in einem Bereich von 7,8 – 10 mmol/L (141 – 180 mg/dl) zu halten. Bei ausgewählten Patienten können niedrigere Grenzen wie 6,1 – 7,8 mmol/L (110 – 141 mg/dl) geeignet sein, solange diese nicht zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Der ADA zufolge ist ein Wert von  $< 6,1$  mmol/L (110 mg/dl) nicht empfehlenswert [155].

### Ursachen einer Hyperglykämie [23]

- Trauma
- Schlaganfall/Myokardinfarkt
- Chirurgischer Eingriff
- Diabetes mellitus
- Akute Pankreatitis
- Endokrine Überfunktion
- Hämochromatose
- Gestörte Glucosetoleranz/gestörte Nüchtern-glucose
- Medikamente

### Symptome einer Hyperglykämie

- Kopfschmerzen
- Dehydrierung
- Palpitationen
- Respiratorische Anomalien
- Häufiges Wasserlassen
- Erschöpfungszustände
- Gewichtsverlust
- Durst
- Gastrointestinale Störungen
- Veränderter Geisteszustand und/oder Stimulation des sympathischen Nervensystems
- Ketonämie/-urie
- Pseudohyponaträmie
- Metabolische Azidose

Mögliche Ursachen eines Anstiegs des Blutzuckerspiegels bei kritisch kranken Patienten können sein:

- Auslösendes Trauma
- Chirurgischer Eingriff

- Inhalationsanästhetikum
- Medikation, insbesondere Kortikosteroide
- Intravenöse Lösungen für die Medikamenten- und Flüssigkeitszufuhr
- Dialyselösungen
- Infektionen, insbesondere Sepsis

### Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie wird als erniedrigter Blutzuckerspiegel definiert. Der Blutzuckerspiegel, bei dem ein Individuum symptomatisch wird, variiert stark; daher hat sich kein bestimmter Blutzuckerspiegel etabliert, durch den sich eine Hypoglykämie kategorisch definieren ließe [158]. Auf manchen Intensivstationen wird eine Hypoglykämie als Blutglucose < 2,2 mmol/l (40 mg/dl) definiert (40 mg/dL) [156].

### Ursachen einer Hypoglykämie [23]

- Diabetesbehandlung (häufigste Ursache)
- Insulinom, Lebererkrankung
- Postgastrektomie
- Insulinmissbrauch

### Symptome einer Hypoglykämie

Hypoglykämiesymptome können entweder von einer adrenergischen Entladung oder von einer Neuroglykopenie herrühren.

---

Adrenergische Entladung

Neuroglykopenie

---

- 
- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| • Ängstlichkeit        | • Kopfschmerzen             |
| • Nervosität           | • Schwächegefühl            |
| • Zittern              | • Erschöpfung               |
| • Schwitzen            | • Verwirrung                |
| • Hunger               | • Benommenheit              |
| • Palpitationen        | • Kälteempfinden            |
| • Leichte Erregbarkeit | • Unbeholfene oder schwer-  |
| • Übelkeit             | fällige Bewegungen          |
| • Rötungen             | • Altersdemenz              |
| • Angina               | • Amnesie                   |
|                        | • Abnorme mentale Aktivität |
|                        | • Stimulierung des sympath- |
|                        | ischen Nervensystems        |
|                        | • Anfälle                   |
|                        | • Koma                      |
- 

### Hypoglykämie bei Neugeborenen

Die Hypoglykämie ist ein bei Neugeborenen verbreitetes Stoffwechselproblem. Dennoch gibt es keinen Konsens hinsichtlich eines konkreten Wertes für den Blutzuckerspiegel, der eine Definition von Hypoglykämie in dieser Population liefert. Experten sind sich einig, dass neurologische Unzulänglichkeiten, die im Zusammenhang mit einer neonatalen Hypoglykämie stehen, vom Gestations - und vom chronologischen Alter sowie den entsprechenden Risikofaktoren wie hypoxisch-ischämische Enzephalopathie abhängig sind, und dass sie oft nach dauerhafter und schwerer Hypoglykämie auftreten [159, 160].

Obwohl es keinen Konsens gibt, unterstützen die meisten Expertenautoren einen Cut-off-Wert von 2 mmol/l (36 mg/dl) für asymptomatische gesunde Neugeborene. Werte von nur 1,7 mmol/l (31 mg/dl) wurden für ein ansonsten termingerecht geborenes gesundes Baby vorgeschlagen [161]. Interventionsgrenzen

< 2,2 mmol/l (<40 mg/dl) während der ersten 24 Stunden und < 2,8 mmol/l (< 50 mg/dl) danach werden vorgeschlagen [162]. Viele neonatologische Stationen streben für kranke Neugeborene oder solche mit einem geringen Geburtsgewicht einen Blutzuckerspiegel über 2 – 3 mmol/l (26 – 54 mg/dl) und unter 10 – 15 mmol/l (180 – 270 mg/dl) an [163].

### Ursachen einer Hypoglykämie bei Neugeborenen [164]:

- Unangemessene Veränderungen der Hormonsekretion
- Unangemessene Substratreserve in Form von hepatischem Glykogen
- Unangemessene Nährstoffspeicher in den Muskeln als Quelle von Aminosäuren für die Glukoneogenese
- Unangemessene Fettspeicher für die Freisetzung von Fettsäuren

# Lactat

Lactat ist ein Anion, das bei der Dissoziation von Milchsäure entsteht, sowie ein intrazellulärer Metabolit von Glucose. Es wird von den Skelettmuskelzellen, den roten Blutkörperchen (Erythrozyten), im ZNS und anderem Gewebe während der anaeroben Energiegewinnung (Glykolyse) produziert. Lactat entsteht in der Intrazellulärflüssigkeit aus Pyruvat; die Reaktion wird durch das Enzym Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert [165].

## Referenzbereich Lactat – Beispiele

|                                | mmol/L      | mg/dL   |
|--------------------------------|-------------|---------|
| Erwachsener (Bettruhe, VB, a): | 0,36 – 0,75 | 3 – 7   |
| Erwachsener (Bettruhe, VB, v): | 0,56 – 1,39 | 5 – 12  |
| Kind 7 – 15 Jahre:             | 0,6 – 0,9   | 5 – 8   |
| Kind 1 – 7 Jahre:              | 0,8 – 1,5   | 4 – 17  |
| Kleinkind 1 – 12 Monate:       | 1,1 – 2,3   | 10 – 21 |

[4, 84] VB: Vollblut, a: arteriell, v: venös

Die normale Lactatkonzentration im Blut nicht gestresster Patienten liegt bei 1 – 1,5 mmol/l (9 – 14 mg/dl). Bei kritisch kranken Patienten wird von normalen Lactatkonzentrationen < 2 mmol/l (< 18 mg/dl) ausgegangen.

## Die physiologische Bedeutung von Lactat

Die Umwandlung von Glucose in Pyruvat in einer Sequenz von 13 enzymatischen Reaktionen wird als Glykolysepfad bezeichnet. In gut oxygenierten Gewebezellen, die Mitochondrien enthalten, diffundiert das Pyruvat in die Mitochondrien und wird im Zitronensäurezyklus

und der oxidativen Phosphorylierung zu Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), Wasser und Adenosintriphosphat (ATP), der primären Energiequelle des Körpers, verstoffwechselt. Der Körper nutzt erst dann die weniger effiziente anaerobe Glykolyse für die Verstoffwechselung von Glucose und zur Bildung von ATP, wenn der Sauerstoffgehalt in der Zelle sinkt und/oder die Mitochondrien nicht ordentlich arbeiten. Als Nebenprodukt entsteht bei diesem Prozess Lactat, das schneller kumuliert, als die Leber es abbauen kann. In der aeroben Glykolyse hat die Umwandlung eines Glucosemoleküls in CO<sub>2</sub> und Wasser einen hohen Energiegehalt von 36 ATP-Molekülen, während die Umwandlung mittels anaerober Glykolyse eines Glucosemoleküls in Lactat nur zwei ATP-Moleküle hervorbringt (Abb.16) [167].

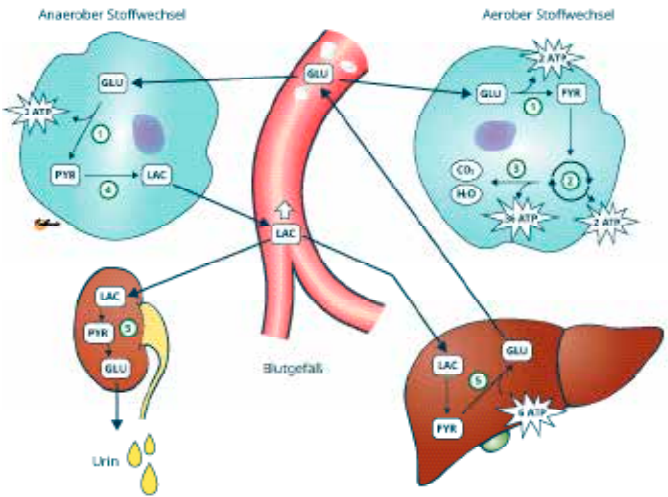


ABB. 16: Der Lactat-Pathway.

1: Glykolyse; 2: Zitronensäurezyklus; 3: Oxidative Phosphorylierung;  
4: Milchsäurefermentierung; 5: Glukoneogenese  
GLU: Glucose; LAC: Lactat; PYR: Pyruvat; ATP: Adenosintriphosphat

Erythrozyten enthalten keine Mitochondrien, so dass das in ihnen gebildete Lactat nicht weiter verstoffwechselt werden kann und in den Blutkreislauf freigesetzt wird. In einigen Gewebearten (z. B. im Skelettmuskel) kann Lactat viel schneller gebildet werden, als es abgebaut wird; auch in diesem Fall gelangt es in den Blutkreislauf. Die normale tägliche Lactatbildung dieser beiden Quellen beträgt ca. 1300 – 1500 mmol (117 – 135 g), und solange wie Leber und Nieren eine normale Abbaurate gewährleisten, liegt Lactat in normalen Konzentrationen vor. Blutlactatkonzentrationen spiegeln daher das Gleichgewicht zwischen der Ausschüttung von Lactat aus den Erythrozyten und anderen Gewebezellen (hauptsächlich arbeitenden Muskelzellen) ins Blut und der Lactatabbaurate wider.

Weniger als 2 % Lactat werden unverändert über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich erfolgt die Clearance jedoch über Leber, Nieren und die Umwandlung in Pyruvat in der Zellflüssigkeit dieser Gewebezellen (Abb. 16). Das Pyruvat kann zweierlei Bestimmung zugeführt werden: die aerobe Verstoffwechselung in  $\text{CO}_2$  und ATP in den Mitochondrien oder die Umwandlung in Glucose in der Zellflüssigkeit, einem Prozess, den wir als Gluconeogenese bezeichnen [168] (siehe Glucose). Die Fähigkeit der Leber, Lactat zu verbrauchen und in Glucose umzuwandeln, ist konzentrationsabhängig und sinkt mit steigender Blutlactatkonzentration zunehmend. Die Lactataufnahme der Leber wird durch verschiedene andere Faktoren beeinträchtigt, z. B. Azidose, Hypoperfusion und Hypoxie.

### Warum bestimmen wir Lactat?

Der Anstieg der Lactatkonzentration ist ein sensitiver Frühindikator für ein Ungleichgewicht zwischen benötigter Gewebeoxygenierung und tatsächlicher Sauerstoffversorgung [23]. Lactatmessungen dienen:

- als prognostischer Indikator für das Patientenergebnis
- als Marker für eine Gewebehypoperfusion bei Patienten mit

### Herz-Kreislauf-Versagen

- als Index für den Erfolg einer Reanimation nach einem Schock
- als Marker für das Monitoring von Reanimationstherapien

Der klinische Nutzen der Lactatmessung hängt von der klinischen Situation ab [166]. Lactatmessungen sind besonders nützlich bei der Überwachung des Behandlungseffekts bei kritisch kranken Patienten, da erhöhte Lactatkonzentrationen bei dieser Personengruppe stark mit Morbidität und Mortalität assoziiert sind [1].

### Wann sollte Lactat bestimmt werden?

Lactat sollte gemessen werden, wenn Anzeichen und Symptome wie Kurzatmigkeit, Schwindel, Hypotonie, Hypovolämie und Schwitzen den Verdacht auf eine eingeschränkte Gewebeoxygenierung oder ein Ungleichgewicht des Säure-Basen-Haushalts nahelegen. Das Gleiche gilt, wenn Verdacht auf eine angeborene Stoffwechsel- oder Mitochondrienstörung besteht.

### Klinische Interpretation

Wenn die Lactatkonzentration über 3 – 4 mmol/l (27 – 36 mg/dl) ansteigt [71], besteht ein zunehmendes Risiko einer damit assoziierten Azidose (siehe Säure-Basen-Status und AG). Die Kombination von Hyperlactatämie und Azidose wird als Lactatazidose bezeichnet und ist eine Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts. Lactatazidosen treten in ~1 % aller im Krankenhaus aufgenommenen Patienten auf, und die Mortalität kann bei >60 % liegen, insbesondere in Kombination mit Hypoxämie [4]. Eine Lactatazidose kann sich in Symptomen wie Muskelschwäche, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen bis hin zu Koma äußern.

### Hyperlactatämie

Eine Hyperlactatämie wird typischerweise als erhöhte Blutlactatkonzentration (> 2,0 mmol/l [> 18 mg/dl]) definiert. Sie tritt

auf, wenn die Rate, mit der Lactat aus den angrenzenden Gewebezellen in den Blutkreislauf abgegeben wird, die Rate übersteigt, mit der es von Leber und Nieren wieder abgebaut wird.

**Lactatazidose**

Es gibt keinen universell gültigen Konsens für eine Definition der Lactatazidose, aber die Lactatazidose wird charakterisiert durch eine persistierende Hyperlactatämie (i.d.R. > 5 mmol/l [45 mg/dl]) in Kombination mit erniedrigtem Blut-pH (< 7,25) [171]. Die Lactatazidose ist die häufigste Ursache einer metabolischen Azidose [172].

Die Entwicklung einer Lactatazidose hängt vom Ausmaß der Hyperlactatämie, der Pufferkapazität des Körpers sowie der Koexistenz anderer Zustände ab, die Tachypnoe und Alkalose hervorrufen (z. B. Lebererkrankungen, Sepsis).

**Klassifizierung von Lactatazidosen:**

Typ A (hypoxisch) – mögliche Ursache: mangelhafte Sauerstoffaufnahme in der Lunge und/oder verringerter Blutfluss führen zu einem eingeschränkten Transport von Sauerstoff ins Gewebe.

Typ B (metabolisch) – Ursache: Zustände, durch die die Lactatkonzentration im Blut erhöht wird, die aber nicht auf eine verringerte Sauerstoffverfügbarkeit zurückzuführen sind (normale Gewebsperfusion und adäquate Gewebeoxygenierung).

**Ursachen von Typ A: Nicht adäquate Gewebeoxygenierung [173, 174, 175]:**

- Schock aufgrund von Blutverlust/Sepsis
- Myokardinfarkt/Herzstillstand
- Kongestives Herzversagen
- Lungenödem
- Schwere Anämie

- Schwere Hypoxämie
- Kohlenmonoxidvergiftung

**Ursachen von Typ B: Stoffwechselstörungen [176 – 181]:**

- Lebererkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Diabetische Ketoazidose
- Leukämie
- HIV
- Glycogenspeichererkrankungen (z. B. Glucose-6-Phosphatase-Mangel)
- Schwere Infektionen – sowohl systemische Sepsis als auch Meningitis
- Kongenitale Lactatazidose: Eine Reihe angeborener Stoffwechsel- und Mitochondrienstörungen, welche Formen von Muskeldystrophie sind und die normale ATP-Bildung beeinträchtigen
- Medikamente und Toxine sind die bei Weitem häufigsten Ursachen für eine Laktatazidose des Typs B (Tabelle IV)
- Anstrengendes körperliches Training

---

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| · Biguanide (z. B. Metformin) | · Simvastatin                 |
| · Ethanol                     | · Salicylate                  |
| · Methanol                    | · Paracetamol (Acetaminophen) |
| · Antiretrovirale Medikamente | · Lactulose                   |
| · Zyanid                      | · Propylenglycol              |
| · Theophyllin                 | · Epinephrin, Norepinephrin   |
| · Kokain                      |                               |

---

TABELLE IV: Beispiel für Medikamente und Gifte, die eine Laktatazidose verursachen können.

Erhöhte Lactatkonzentrationen werden mit Mortalität sowohl von Patienten in der Notaufnahme als auch von stationären Patienten

assoziiert [1, 182, 183,184]. Die „Surviving Sepsis Campaign“ empfiehlt unter anderem, Lactat innerhalb von 3 Stunden nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus zu messen. Ist der erste Lactatwert erhöht, sollte innerhalb von 6 Stunden eine zweite Messung erfolgen [185].

**L- und D-Lactat**

Milchsäure existiert in zwei optischen Isomer-Formen, L-Lactat und D-Lactat. Praktisch jegliches im menschlichen Körper synthetisierte Lactat ist L-Lactat, und diese Form ist pathophysiologisch die bedeutendste [169]. D-Lactat ist ein Nebenprodukt des Bakterienstoffwechsels und kann bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom oder solchen mit einem gastrischen Bypass oder Dünndarmresektion akkumulieren, was zu einer D-Lactat-Azidose führt [170].

**Bilirubin**

Bilirubin ist ein gelbes Abbauprodukt des Häm-Anteils von Hämoglobin. Es wird vom Ort seiner Produktion – dem retikuloendothelialen System – zur Leber transportiert, wo es vor der Ausscheidung in Gallenflüssigkeit transformiert wird (Biotransformation). Ikterus, die pathologische gelbe Verfärbung der Haut, entsteht bei einer abnormen Akkumulation von Bilirubin im Gewebe und ist immer mit einer erhöhten Bilirubinkonzentration im Blut (Hyperbilirubinämie) assoziiert.

**Referenzbereich Bilirubin – Beispiele**

|                       | µmol/L    | mg/dL       |
|-----------------------|-----------|-------------|
| Erwachsener:          | 0 – 34    | 0 – 2,0     |
| 3 – 5 Tage (Rg):      | 68 – 137  | 4,0 – 8,0   |
| 3 – 5 Tage (Rg):      | 171 – 240 | 10,0 – 14,0 |
| 1 – 2 Tage (Fb):      | 103 – 171 | 6,0 – 10,0  |
| 1 – 2 Tage (Fg):      | 103 – 205 | 6,0 – 12,0  |
| 0 – 1 Tag (Rg):       | 34 – 103  | 2,0 – 6,0   |
| 0 – 1 Tag (Fg):       | 17 – 137  | 1,0 – 8,0   |
| Nabelschnurblut (Rg): | <34       | <2,0        |
| Nabelschnurblut (Fg): | <34       | <2,0        |

[4] Rg: Reifgeborenes; Fg: Frühgeborenes

**Der Bilirubinstoffwechsel**

Der Großteil des Bilirubins entsteht beim Häm-Katabolismus von Hämoglobin in alternden Erythrozyten, die in den Organen des retikuloendothelialen Systems, Milz, Leber und Knochenmark, aus dem Blutkreislauf entsorgt werden (Abb. 17). Das restliche Bilirubin entstammt einer ineffizienten Erythropoese und dem Katabolismus

anderer hämhaltiger Proteine wie Myoglobin, Katalasen und Cytochromen. Dieses unkonjugierte Bilirubin wird in den Blutkreislauf freigesetzt, wo es schnell an Albumin bindet und mit diesem in die Leber transportiert wird. Dieses unkonjugierte Bilirubin wird in den Blutkreislauf freigesetzt, wo es schnell an Albumin bindet und mit diesem in die Leber transportiert wird. Nach der Ablösung von Albumin wird das unkonjugierte Bilirubin in die Hepatozyten transportiert, wo es enzymatisch an Glucuronsäure gebunden wird und so die Bilirubinglucuronide bildet (d. h. konjugiertes Bilirubin). Dieses wird in der Gallenflüssigkeit über den Darm ausgeschieden. Die Darmbakterien dekonjugieren Bilirubin und wandeln das entstandene unkonjugierte Bilirubin in das endgültige Ausscheidungsprodukt, Urobilinogen, um, welches mit den Fäzes aus dem Körper ausgeschieden wird. Ein kleiner Teil des Urobilinogen wird in den Blutkreislauf reabsorbiert, um in der Leber (enterohepatischer Bilirubinkreislauf) oder in den Nieren über den Urin ausgeschieden zu werden.

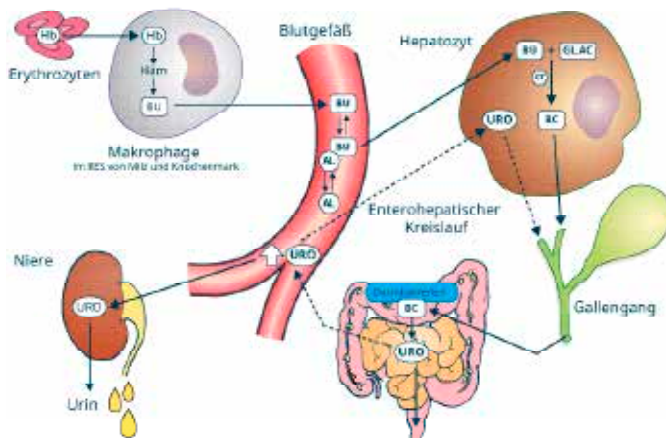


ABB. 17: Der Bilirubin-Pathway.

BC: Konjugiertes Bilirubin; BU: Unkonjugiertes Bilirubin; Hb: Hämoglobin; RES: Retikuloendotheliales System; AL: Albumin; GL.AC: Glucuronsäure; GT: Glucuronosyltransferase; URO: Urobilirubin

Es gibt in der neonatalen Physiologie mehrere spezifische Faktoren, die zu Ikterus beitragen [188]:

- Eine erhöhte Zerstörung der roten Blutkörperchen und somit eine gesteigerte Bilirubinbildung
- Eine noch nicht voll ausgebildete Leber und somit eine reduzierte Fähigkeit, Bilirubin zu konjugieren
- Eine erhöhte enterohepatische Zirkulation von Bilirubin
- Die Unfähigkeit der Darmflorabakterien, Bilirubin in Ausscheidungsprodukte umzuwandeln
- Bei Neugeborenen wird im Darm viel konjugiertes Bilirubin in unkonjugiertes Bilirubin hydrolisiert. Dieses unkonjugierte Bilirubin wird reabsorbiert und gelangt über den enterohepatischen Bilirubinkreislauf in den Blutkreislauf. So wird die ohnehin gestresste Leber durch zusätzliches Bilirubin weiter belastet [188].

### Bilirubintypen im Plasma

- Unkonjugiertes (indirektes) Bilirubin (gebunden an Albumin); wasserlöslich und nicht toxisch. Diese Fraktion macht normalerweise ca. 90 % des Gesamtbilirubins aus
- Unkonjugiertes (indirektes) freies Bilirubin (d. h. nicht an Albumin gebunden). Es ist schwer löslich in Wasser und potenziell toxisch, da es die Lipidmembranen durchdringen und Kernikterus verursachen kann. Diese Fraktion umfasst normalerweise < 0,1 % des gesamten unkonjugierten Bilirubins
- Konjugiertes (direktes) Bilirubin (gebunden an Glucuronsäure); wasserlöslich und nicht toxisch. Diese Fraktion umfasst normalerweise ca. 10 % des Gesamtbilirubins
- Delta(δ)-Bilirubin ist kovalent gebunden an Plasmaproteine und bildet so einen Komplex aus konjugiertem Bilirubin und Protein. Es ist wasserlöslich, nicht toxisch und findet sich in Serum, wenn die hepatische Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen gestört ist [187].

Gesamtbilirubin wird definiert als unkonjugiertes plus konjugiertes Bilirubin. Da  $\delta$ -Bilirubin normalerweise nur in geringer Konzentration (0 – 2 % des Gesamtbilirubins) vorliegt und schwer zu bestimmen ist, wird es meistens nicht in die Berechnung des Gesamtbilirubins einbezogen.

### Warum bestimmen wir Bilirubin?

Das Monitoring des Neugeborenenikterus ist einer der häufigsten Gründe für die Bestimmung der Bilirubinkonzentration. Die meisten Neugeborenen weisen zu einem gewissen Grad eine Gelbsucht auf, obwohl diese normalerweise leicht verläuft und ohne Behandlung innerhalb der ersten beiden Lebenswochen wieder abklingt. Die potenziell neurale Toxizität von Bilirubin macht es aber erforderlich, Neugeborene mit Gelbsucht zu überwachen, um Patienten zu erkennen, die ohne Behandlung eine schwere Hyperbilirubinämie entwickeln könnten. Eine Hyperbilirubinämie birgt das Risiko einer akuten Bilirubinenzephalopathie oder eines Kernikterus (siehe Hinweis am Ende dieses Kapitels) [186].

Bei älteren Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen sollte Bilirubin bestimmt werden, wenn der Verdacht auf einen Ikterus und/oder eine Erkrankung der Leber oder des biliären Trakts besteht.

### Wann sollte Bilirubin bestimmt werden?

Bei Neugeborenen, wenn Anzeichen und Symptome einer Hyperbilirubinämie vorliegen [23, 186] wie:

- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Erbrechen
- Dunkler Urin
- Schwacher Saugreflex/mangelnde Motivation zu trinken
- Lethargie

- Hypo-/Hypertonie
- Schreien in auffällig hoher Frequenz
- Reizbarkeit
- Fieber

Bei Erwachsenen ist die Bestimmung von Bilirubin angezeigt, wenn Verdacht auf eine Erkrankung der Leber oder des biliären Trakts, hämolytische Anämie oder Gelbsucht besteht.

### Interpretation von Bilirubinwerten

Ein erhöhter Bilirubinspiegel und der daraus resultierende Ikterus können auf Störungen jedes einzelnen Schrittes des oben beschriebenen metabolischen Prozesses zurückgeführt werden. In der Differenzialdiagnose eines Ikterus ist es sinnvoll zu wissen, ob der Anstieg des Gesamtbilirubins auf eine vorherrschende Erhöhung des konjugierten oder des unkonjugierten Bilirubins zurückzuführen ist.

So weist ein Anstieg des unkonjugierten Bilirubins darauf hin, dass der Ikterus entweder die Folge einer verstärkten Bilirubinproduktion des Häm-Anteils oder einer beeinträchtigten Fähigkeit der Leberzellen, Bilirubin zu konjugieren, ist. Diese beiden Mechanismen sind bei der physiologischen Gelbsucht bei Neugeborenen relevant. Eine verstärkte Bilirubinproduktion erklärt auch die Gelbsucht, welche bei Patienten auftreten kann, die an einer Form einer hämolytischen Anämie leiden (sogenannte hämolytische Gelbsucht). Auch im Zusammenhang mit dem Gilbert-Syndrom, einer genetischen Störung mit angeborenem Defekt des Enzyms, das für die Bilirubinkonjugation erforderlich ist, kann eine Gelbsucht auftreten. Ursache dieser Gelbsucht ist die beeinträchtigte Fähigkeit der Leberzellen, Bilirubin zu konjugieren. [189].

Dagegen deutet eine Erhöhung des konjugierten Bilirubinspiegels darauf hin, dass das konjugierte Bilirubin nicht so effektiv wie

normal in die Galle ausgeschieden wird, sondern stattdessen ins Blut austritt. Dies kann aufgrund einer gestörten Zufuhr konjugierten Bilirubins aus Hepatozyten in die Gallenkanälchen oder aufgrund eines verminderten Gallenflusses (Cholestase) innerhalb der Leber (sogenannte hepatozelluläre oder cholestatische Gelbsucht) oder aufgrund einer Obstruktion des Gallenflusses durch den biliären Trakts (sogenannte obstruktive Gelbsucht) geschehen.

### Physiologische Klassifizierung von Ikterus

Unkonjugierte Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen [4, 23]

Verstärkte Produktion unkonjugierten Bilirubins aus dem Häm-Anteil von Hämoglobin:

- **Hämolytische Erkrankungen:**
  - Erythrozyteninkompatibilität
  - Aufgrund von Rhesusinkompatibilität; z. B. Mutter mit Rh(-), Fötus mit Rh(+) und ABO-Blutgruppeninkompatibilität; Mutter Blutgruppe (O) und Kind mit Blutgruppe (A oder B)
- **Stillgelbsucht:**
  - Aufgrund der  $\alpha$ -Glucuronidase in der Muttermilch, die das konjugierte Bilirubin im Intestinum zu unkonjugiertem Bilirubin hydrolysiert
- **Ineffektive Erythropoese:**
  - Schneller Durchsatz der erhöhten Menge von Erythrozyten bei Neugeborenen

Verminderte Aufnahme unkonjugierten Bilirubins durch die Hepatozytenmembran:

- **Kompetitive Hemmung**
  - Medikamente
  - Gilbert-Syndrom
  - Sepsis, Fasten

### Verminderte Biotransformation (Konjugation):

- Physiologischer Ikterus
- Hemmung (durch Medikamente)
- Angeboren (Crigler-Najjar-Syndrom)
- Hepatozelluläre Dysfunktion
- Gilbert-Syndrom

Konjugierte Hyperbilirubinämie (Cholestase) [4, 23]

Verringerte Sekretion konjugierten Bilirubins in die Gallenkanälchen:

- **Hepatozelluläre Erkrankung:**
  - Hepatitis
  - Cholestase (intrahepatisch)
  - Extrahepatische Obstruktion
- Dubin-Johnson-Syndrom
- Roter-Syndrom
- Medikamente

### Verminderte Ableitung:

- Extrahepatische Obstruktion:
  - Steine
  - Karzinome
  - Stenose
  - Atresie
- **Intrahepatische Obstruktion:**
  - Medikamente:
    - Granulome
    - Primär biliäre Zirrhose
    - Verringerte Anzahl der Gallengänge
  - Tumoren

## Physiologischer Neugeborenenikterus

Aufgrund ihres erhöhten Hämoglobinabbaus und der eingeschränkten hepatischen Funktion haben Neugeborene eine Disposition für Gelbsucht. Durch eine geringe Albuminkonzentration steigt das Risiko vermehrten unkonjugierten Bilirubins, wodurch wiederum das Risiko der Neurotoxizität wächst. Die Folge ist eine akute Bilirubinzephalopathie (Kernikterus) [186, 188] (siehe Hinweis am Ende dieses Kapitels).

Bei reifgeborenen Kindern entwickelt sich die Gelbsucht normalerweise 24 Stunden nach der Geburt und erreicht ihren Höhepunkt am 3. oder 4. Lebenstag [23]. Sie äußert sich in einer Gelbfärbung der Skleren bei einer Ausprägung von ca. 34 – 51  $\mu\text{mol/L}$  (2 – 3 mg/dL) [190] und in einer hochgradigeren Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht).

Frühgeborene entwickeln eher eine Gelbsucht als reifgeborene Babys. Bei Letzteren entwickelt sich diese normalerweise 48 Stunden nach der Geburt und erreicht ihren Höhepunkt an Tag 5 und kann 2 Wochen andauern [23]. Neugeborene bedürfen dann einer Behandlung, wenn die Gesamtbilirubinkonzentration zu hoch ist oder zu schnell ansteigt.

Die physiologische Gelbsucht verläuft im Allgemeinen leicht und ungefährlich. Bilirubinkonzentrationen über 170  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL) verbunden mit einer Unreife des Neugeborenen, geringem Serumalbumin, einer Azidose und Substanzen, die um die Albuminbindungsstellen konkurrieren (z. B. Aspirin), können das Risiko für einen Kernikterus erhöhen [4].

## Behandlung von Hyperbilirubinämie/Neugeborenenikterus

Phototherapie zur Umwandlung von Bilirubin in Produkte, die das Konjugationssystem der Leber umgehen können, so dass sie ohne weitere Metabolisierung über Gallenflüssigkeit oder Urin ausgeschieden werden können [191]

- Austauschtransfusion zur mechanischen Elimination von Bilirubin
- Pharmakologische Stoffe, die in den Häm-Abbau und die Bilirubinproduktion eingreifen, die normalen Stoffwechselwege für Bilirubin beschleunigen oder die enterohepatische Zirkulation von Bilirubin unterdrücken

## Wo liegen die Grenzen der Behandlung eines Neugeborenenikterus?

Leitlinien für den Einsatz der Phototherapie und der Austauschtransfusion bei reif und fast reif geborenen Babys mit einem Gestationsalter von mindestens 35 Wochen liefert die American Academy of Pediatrics [186]. Diese Leitlinien sind zwar nicht evidenzbasiert, wurden aber von Experten entwickelt. Der Einsatz der Phototherapie bei Babys mit geringem Geburtsgewicht erfolgt prophylaktisch und basiert entweder auf dem Geburtsgewicht oder auf dem Gestationsalter [192]. Die bewährte Bilirubinkonzentration von 340  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dL), die bisher als kritisch erachtet wurde und daher einer Intervention bedurfte (intensive Phototherapie, Austauschtransfusion), wird jetzt aufgegeben und ersetzt [4]. Heute wird das Monitoring des Anstiegs der Gesamtbilirubinkonzentration von der Geburt bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (36 – 73 Stunden) empfohlen. Für die Durchführung einer Phototherapie soll die Gesamtbilirubinkonzentration in einer Skala in Relation zur Zeit (Stunden) gesetzt und mit der in der Leitlinie der American Academy of Pediatrics, Subcommittee of Hyperbilirubinemia [186] aufgeführten Skala abgeglichen werden.

Hinweis: Die American Academy of Pediatrics, Subcommittee of Hyperbilirubinemia [186] empfiehlt, bei Babys den Begriff „akute Bilirubinzephalopathie“ zu verwenden, um akute Manifestationen der Bilirubintoxizität zu beschreiben, die in den ersten Wochen nach der Geburt auftreten. Der Begriff „Kernikterus“ sollte chronischen und permanenten klinischen Folgeerkrankungen von Bilirubintoxizität vorbehalten sein.

# Creatinin

Creatinin ist ein endogenes Abfallprodukt des Muskelstoffwechsels, das aus Creatin entsteht. Creatin ist ein Molekül, das bei der Energieproduktion in Muskelzellen eine große Rolle spielt. Creatinin wird aus dem Körper über den Urin ausgeschieden. Seine Konzentration im Blut spiegelt die glomeruläre Filtrationsrate und somit die Nierenfunktion wider.

## Referenzbereich Creatinin – Beispiele

|                            | µmol/L  | mg/dL       |
|----------------------------|---------|-------------|
| Erwachsener, männlich (S): | 55 – 96 | 0,62 – 1,10 |
| Erwachsener, weiblich (S): | 40 – 66 | 0,45 – 0,75 |
| 10 Jahre (S):              | 19 – 52 | 0,22 – 0,59 |
| 6 – 9 Jahre (S):           | 18 – 46 | 0,20 – 0,52 |
| 2 – 5 Jahre (S):           | 4 – 40  | 0,04 – 0,45 |
| 0 – 1 Jahr (S):            | 4 – 29  | 0,04 – 0,33 |

[4] S: Serum

Creatininwerte für Serum (S) und Plasma (P) gelten als äquivalent [193].

## Biochemie und Physiologie von Creatinin

Creatinin ist ein Abfallprodukt des Creatinmetabolismus; eine geringe Menge entstammt Nahrungsmittelquellen, vorwiegend gekochtem Fleisch [195]. Creatin wird in Nieren, Leber und Pankreas durch zwei enzymatisch miteinander verknüpfte Reaktionen synthetisiert und vom Blut in den Muskel transportiert (Abb. 18). Hier wird es zu Creatinphosphat phosphoryliert, wobei das Phosphat dem Adenosintriphosphat (ATP) entstammt. Eine gegenseitige

Umwandlung von Creatinphosphat und Creatin sowie die parallele gegenseitige Umwandlung von ADP und ATP liefern die Energiequelle für die Muskelkontraktion. Täglich werden etwa 1 – 2 % des Creatins im Muskel in das Abfallprodukt Creatinin umgewandelt, welches dann aus den Muskelzellen in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Wie viel Creatinin gebildet wird, hängt von der Gesamtmuskelmasse ab und variiert daher erheblich; es beträgt in etwa 0,5 g/Tag bei Kindern, 1,5 g/Tag bei erwachsenen Frauen und 2,0 g/Tag bei erwachsenen Männern [196]. Trotz der großen Variabilität zwischen einzelnen Personen bleibt die tägliche Creatininproduktion beim einzelnen Individuum weitestgehend konstant, solange die Muskelmasse unverändert bleibt. Die Clearance von Creatinin aus dem Blut erfolgt in den Nieren, vorwiegend während der glomerulären Filtration; ein geringer Teil (7 – 10 %) wird über die tubuläre Sekretion ausgeschieden [197].

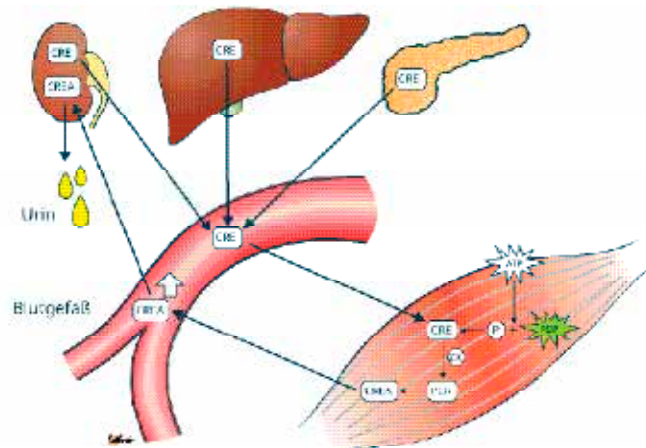


ABB. 18: Der Creatinin-Pathway.

CRE: Creatin; PCR: Creatinphosphat; CREA: Creatinin; CK: Creatinkinase;  
P: Phosphat; ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat

## Warum bestimmen wir Creatinin?

Die Bestimmung von Creatinin erfüllt den Zweck, eine Nierendysfunktion zu erkennen, d. h. chronisches Nierenversagen (CNV) und/oder akutes Nierenversagen (ANV) zu identifizieren und zu überwachen. Mit Hilfe der Creatininbestimmung können Patienten mit einer gestörten Nierenfunktion erkannt werden, bevor sie sich einer diagnostischen Untersuchung mit potenziell nephrotoxischem Kontrastmittel zur Optimierung bildgebender Methoden unterziehen müssen.

Die wichtigste Funktion der Nieren ist, aus gefiltertem Blut Urin zu bilden. Über den Urin werden nicht nur viele toxische und Stoffwechselabfallprodukte – einschließlich Creatinin – ausgeschieden, sondern auch Substanzen (Wasser, Natrium, Kalium etc.), die lebensnotwendig sind, jedoch den unmittelbaren Bedarf des Körpers überschreiten. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Volumen, chemische Zusammensetzung und pH des Urins kontinuierlich und breitflächig zu variieren, spielen die Nieren eine wichtige Rolle dabei, den normalen Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt zu erhalten.

Der Prozess der Urinbildung beginnt mit der Filtration des Blutes. Der Parameter glomeruläre Filtrationsrate (GFR) spiegelt die Rate wider, mit der das Blut in den Nieren gefiltert wird und ist daher klinisch bedeutsam. Nierenerkrankungen/-dysfunktionen gehen mit einer verringerten GFR einher, und diese korreliert negativ mit dem Schweregrad des zugrundeliegenden Zustandes.

Der Wert von Creatinin als Marker der Nierenfunktion basiert auf einer konstanten endogenen Creatininproduktion und der Tatsache, dass Creatinin fast ausschließlich mittels der glomerulären Filtration aus dem Blut in den Urin ausgeschieden wird. Aufgrund dieser Faktoren spiegelt die Creatininkonzentration weitestgehend die GFR wider und kann zur Bewertung dieses Wertes herangezogen werden. Das National Kidney Disease Education Program (NKDEP)

ermutigt zur routinemäßigen Bestimmung der GFR mit jeder Creatininmessung bei Patienten von 18 Jahren oder älter, da eine ausschließliche Creatininmessung zur Erkennung leichter und moderater Nierenschäden nicht ausreicht [194].

### **Wann sollte Creatinin bestimmt werden?**

- Bei klinischer Evidenz oder anamnestischer Nierenerkrankung/-dysfunktion
- Bei akuten/kritischen Erkrankungen, d. h. Patienten mit Verdacht auf ANV-Risiko
- Bei chronischen Zuständen, z. B. Diabetes, verbunden mit dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Hier wird Creatinin zum Monitoring in regelmäßigen Abständen gemessen.  
Vor und nach Gabe nephrotoxischer Kontrastmittel, z. B. bei Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)
- Vor und nach Verschreibung jeglicher potenziell nephrotoxischer Medikamente
- Vor und in Intervallen während der Einnahme von Medikamenten, die vorrangig über die Nieren ausgeschieden werden

### **Klinische Interpretation**

Unabhängig von der Ursache ist eine verminderte Nierenfunktion mit einer erhöhten Creatininkonzentration assoziiert, obwohl die Creatininkonzentration kein sehr sensibler Marker eines frühen asymptomatischen CNV ist.

Der Hauptunterschied zwischen CNV und ANV ist die Geschwindigkeit, mit der die Krankheit fortschreitet, und damit die Rate des Abfalls der GFR. Ein ANV entwickelt sich rapide innerhalb von Stunden und Tagen und ist potenziell reversibel, während sich ein CNV

über einen Zeitraum von Monaten, Jahren oder sogar Jahrzehnten entwickelt und irreversibel ist, auch wenn man das Fortschreiten durch medikamentöse Intervention verlangsamen kann. Die Art und Weise, in der die Creatininkonzentration für die Erkennung und das Monitoring eines ANV eingesetzt wird, weicht geringfügig von der Art und Weise ab, in der sie für die Diagnose und das Monitoring eines CNV genutzt wird (Tabelle V).

Sowohl ANV als auch CNV können in eine terminale Nierenerkrankung münden. Bei Patienten, für die eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) überlebensnotwendig ist, übersteigt der Creatininwert typischerweise 600  $\mu\text{mol/l}$  (6,8 mg/dl) und kann sogar bis 1000  $\mu\text{mol/L}$  (11,3 mg/dL) betragen [198].

### **Ursachen von Creatininspiegel oberhalb des Normbereichs [199]:**

- Akute Tubulusnekrose
- Dehydrierung
- Diabetische Nephropathie
- Glomerulonephritis
- Niereninsuffizienz
- Muskeldystrophie
- Präeklampsie (schwangerschaftsinduzierter Hypertonus)
- Pyelonephritis
- Reduzierte Durchblutung der Nieren (Schock, kongestive Herzinsuffizienz)
- Rhabdomyolyse
- Harnwegsobstruktion

### **Ursachen von Creatininspiegeln unterhalb des Normalbereichs [199]:**

- Muskeldystrophie (spätes Stadium)
- Myasthenia gravis

Wie wird Creatinin für Diagnose und Bewertung des ANV genutzt?

Unter einem ANV verstehen wir das schnelle Nachlassen der Nierenfunktionen – einem potenziell lebensbedrohlichen Prozess. Er wurde von KDIGO (International Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert und liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [200]:

“Anstieg von Scr um  $\geq 26 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ) innerhalb von 48 Stunden oder Anstieg von Scr das  $\geq 1,5$ -Fache des Basiswertes, von dem man weiß oder annimmt, dass er innerhalb der letzten 7 Tage vorlag; oder Urinvolumen  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  für 6 Stunden.”

“Das ReferenzserumCreatinin ( $S_{cr}$ ) sollte der niedrigste Creatininwert innerhalb von 3 Monaten nach Ereignis sein”

Außerdem empfiehlt die KDIGO, die folgende Stadienklassifikation\* des ANV zu übernehmen [200].

| Stadium | Kriterien Serumcreatinin ( $S_{cr}$ )                                                                                                                                         | Kriterien Urin                                                                  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Anstieg $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ ( $0,3 \text{ mg/dL}$ ) innerhalb von 48 Stunden oder Anstieg $\geq 1,5$ auf $1,9 \times$ Referenz $S_{cr}$                                 | $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ für $> 6$ Stunden in Folge                              |
| 2       | Anstieg $\geq 2,0$ auf $2,9 \times$ Referenz $S_{cr}$                                                                                                                         | $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ für $\geq 12$ Stunden                                   |
| 3       | Anstieg $\geq 3,0 \times$ Referenz $S_{cr}$ oder Anstieg $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ( $4 \text{ mg/dL}$ ) oder begonnen bei Nierenersatztherapie (RRT) unabhängig vom Stadium | $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ für $\geq 24$ Stunden oder Anurie für $\geq 12$ Stunden |

TABELLE V: ANV-Klassifikation

\*Muss erste Kriterien für ANV-Definition erfüllt haben

Bei einem ANV kann sich der Progress von einer normalen Nierenfunktion zur terminalen Nierenerkrankung über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen erstrecken. Der Verlust der Nierenfunktion erfolgt so rapide, dass Creatinin fast unveränderlich erhöht ist, und eine dauerhaft normale Creatininkonzentration schließt die Diagnose eines ANV aus. Ein ANV kommt besonders häufig (Prävalenz von  $> 40 \%$ ) bei kritisch kranken Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation vor, wenn eine Sepsis vorliegt [201]. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation kann die Prävalenz des ANV auf  $> 60 \%$  ansteigen [202, 203]. Nephrotoxische Medikamente tragen bei ca.  $20 \%$  der Patienten zu einem ANV bei, insbesondere bei kritisch Kranken [204, 205].

Wie werden Creatinin/GFR für Diagnose und Beurteilung der Nierenfunktion bei CKD genutzt?

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) sind ein weltweites Problem, die ein erhebliches Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bergen [206]. Sie werden definiert als [207, 208]:

“Nierenschädigung über 3 oder mehr Monate, definiert durch strukturelle oder funktionelle Anomalien der Niere mit oder ohne verringerte GFR, die sich entweder in pathologischen Anomalien oder in Markern einer Nierenschädigung, einschließlich Anomalien der Blut- oder Urinzusammensetzung oder Anomalien in bildgebenden Verfahren manifestiert.”

“GFR  $< 60 \text{ mL pro Minute pro } 1,73 \text{ m}^2$  für mindestens 3 Monate mit oder ohne Nierenschädigung.”

Creatinin kann in den frühen asymptomatischen CNV-Stadien innerhalb des Referenzbereiches verbleiben, so dass fälschlicherweise kein Verlust der Nierenfunktion angezeigt wird. Die bevorzugte Methode für Diagnose und Stadieneinteilung der Nierenfunktion bei CKD (die sich als sensitiver erwiesen hat als die

Creatininkonzentration) ist die Bestimmung der GFR (e-GFR) aus der Creatininkonzentration (Tabelle VI).

Symptome einer CKD

Veränderungen in der Urinierung; Schwellungen der Füße, Fußgelenke, Hände oder des Gesichts; Erschöpfung oder Schwäche; Kurzatmigkeit, Ammoniakgeruch des Atems oder ein Ammoniak- bzw. metallischer Geschmack im Mund; Rücken- oder Flankenschmerzen; Juckreiz; Appetitverlust; Übelkeit und Erbrechen; und bei Diabetikern zunehmende hypoglykämische Episoden.

Ursachen einer CKD

- Diabetes
- Hypertonus
- Glomeruläre Erkrankungen (Autoimmunkrankheiten, Infektionen)
- Erblich bedingte und kongenitale Nierenerkrankungen
- Vergiftungen
- Traumata
- Medikationen

| CKD Stadium | Beschreibung                                                           | e-GFR mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1           | Nierenschäden mit normaler oder erhöhter GFR (z. B. Proteinurie)       | ≥90                              |
| 2           | Nierenschäden mit leichtem GFR-Abfall (z. B. Proteinurie)              | 60 – 89                          |
| 3           | Moderater GFR-Abfall (z. B. chronische/ beginnende Niereninsuffizienz) | 30 – 59                          |

|   |                                                                                                                                               |         |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 4 | Starker GFR-Abfall (z. B. chronische/späte Niereninsuffizienz, Nierenerkrankung Präfinalstadium)                                              | 15 – 29 |
| 5 | Nierenerkrankung im Finalstadium (terminale Niereninsuffizienz). Patienten benötigen eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) | <15     |

TABELLE VI: Klassifizierung des chronischen Nierenversagens mittels e-GFR [207].

CKD kann stabil oder progredient sein. Progredienz wird definiert als e-GFR > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 1 Jahr oder >10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in 5 Jahren

Nephrotoxische Medikamente

Radiographische Kontrastmittel für Röntgenaufnahmen, CT oder MRT können nephrotoxisch sein.

Die Bestimmung von Creatinin und die Berechnung der e-GFR können die Identifikation von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterstützen, bevor diese sich einer diagnostischen Untersuchung unterziehen müssen, zu deren Vorbereitung Kontrastmittel verwendet werden, z. B. Röntgenaufnahmen, CT oder MRT. Durch diese Bestimmung/Berechnung wird das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) und einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN) vermieden.

NSF

Gadolinium enthaltende Kontrastmittel können bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, insbesondere solchen im CKD-Stadium 5 (e-GFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) die eine Dialyse erhalten, eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) verursachen. Die Faktoren zur Bestimmung eines Verdachts auf NSF bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung sind nicht bekannt. Daher muss bei all diesen Patienten ein gleichwertiges Risiko erwogen werden [198].

KIN

JodierteKontrastmittel(IKM)könnenkontrastinduzierteNephropathie (KIN) verursachen – in erster Linie bei Patienten mit CKD und Diabetes. Die KIN ist nicht vollständig verstanden; die negativen Auswirkungen sind aufgrund des vorübergehenden Anstiegs des Creatininspiegels (Absinken der e-GFR) im Zusammenhang mit einem ANV in den Tagen nach Applikation jedoch erwiesen [209]. Der klinische Verlauf einer KIN ist durch einen erhöhten Creatininspiegel innerhalb von 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe charakterisiert. Den Höhepunkt erreicht er innerhalb von 3-7 Tagen und sinkt innerhalb von 14 Tagen wieder auf die Basislinie ab [210]. Die KIN wird mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert. Bei Patienten, die sich einer kardiovaskulären Angiographie unterziehen, wird dringend die routinemäßige Bestimmung der e-GFR zur Erkennung von Patienten mit KIN-Risiko empfohlen [211].

Patienten mit KIN-Risiko [209]

- Patienten mit CKD
- Patienten mit Diabetes
- Patienten, denen potenziell nephrotoxische Medikamente verabreicht wurden, bzw. Patienten mit anamnestischer Chemotherapiegabe
- Patienten mit Schock/Hypotonus (Volumendepletion)
- Patienten fortgeschrittenen Alters (> 75 Jahre)
- Patienten mit fortgeschrittenem kongestiver Herzinsuffizienz
- Akut/kritisch Kranke (z. B. Sepsis)
- Patienten, die ein Nierentransplantat erhalten

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die Creatininkonzentration kann zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet werden [212]. Der Parameter GFR eignet sich am besten zur Beurteilung der Nierenfunktion. Er gilt als

sensitiver Indikator einer frühen chronischen Nierenerkrankung (CKD) (Tabelle VI). Die geschätzte GFR (e-GFR) basiert auf Creatininkonzentration, Alter, Geschlecht und Ethnie und hat sich zur Bewertung der Nierenfunktion und der Identifizierung von CKD-Patienten in den letzten Jahren aufgrund internationaler Empfehlungen etabliert [8 – 10]. Mehr als 25 verschiedene Formeln zur Berechnung der e-GFR bei Erwachsenen und Kindern sind in der Literatur beschrieben. In allen wird Creatinin – teils oder komplett korrigiert für Geschlecht, Körpergröße, Rasse und Alter – verwendet [208, 213].

Die GFR wird als das Volumen von Blut definiert, das minütlich durch die Nieren gefiltert wird. Sie wird in ml/min ausgedrückt. Eine normale GFR steigt mit wachsender Körpergröße an; es wird normalerweise ein Korrekturfaktor für den Bereich der Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) angewendet. Die BSA eines angenommenen Durchschnittserwachsenen beträgt 1,73 m². Die Ergebnisse der angepassten GFR werden dann in mL/min/1,73 m² ausgedrückt.

Mittlerer Referenzbereich e-GFR versus Alter – Beispiele [194]

| Jahre   | mL/min/1,73 m² |
|---------|----------------|
| 20 – 29 | 116            |
| 30 – 39 | 107            |
| 40 – 49 | 99             |
| 50 – 59 | 93             |
| 60 – 69 | 85             |
| 70+     | 75             |

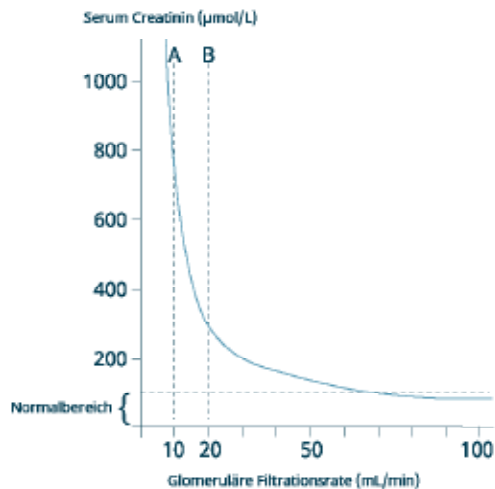


ABB. 19: Verhältnis zwischen Creatinin und GFR. Bis Creatinin oberhalb des Normbereichs gestiegen ist (gestrichelte horizontale Linie), kann der GFR-Wert schon auf die Hälfte seines Normwerts abgesunken sein (modifiziert aus [212]).

### Bewertung der von der NKDEP empfohlenen GFR-Formeln

Formel der MDRD-Studie für erwachsene Patienten  $\geq 18$  Jahre  
Die Formel der Studie „Modifikation of Diet in Renal Diseases“ (MDRD) [212] kann zur Erkennung von CKD bei Patienten mit Risikofaktoren verwendet werden (Diabetes, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Familienhistorie mit Nierenerkrankungen) oder bei Patienten, bei denen bereits CKD diagnostiziert wurde.

Für die Formel der IDMS (massenspektrometrischen Isotopenverdünnungsanalyse) - rückführbaren MDRD-Studie werden die Variablen „Größe“ oder „Gewicht“ nicht benötigt, da die Ergebnisse normalisiert auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche bezogen werden.

$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2) = 175 \times (S_{\text{cr}}/88,4)^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ wenn weiblich}) \times (1,212 \text{ wenn afroamerikanisch})$  (SI-Einheiten)

$S_{\text{cr}}$  zeigt SerumCreatinin gemessen in  $\mu\text{mol/L}$ .

Das NKDEP hat einen Kalkulator zur Verfügung gestellt [214]

Die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel für Patienten  $\geq 18$  Jahre

Die CKD-EPI-Formel basiert auf den gleichen vier Variablen wie die Gleichung der MDRD-Studie, stellt jedoch das Verhältnis zwischen GFR und SerumCreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse dar. Die Formel wurde speziell zur Ableitung einer genaueren Formel als der MDRD-Formel bei aktueller GFR  $> 60 \text{ mL/min pro } 1,73 \text{ m}^2$  entwickelt [215].

Die CKD-EPI-Formel, ausgedrückt als eine Einzelformel, lautet:

$\text{GFR} = 141 \times \min(S_{\text{cr}}/k, 1)^{\alpha} \times \max(S_{\text{cr}}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018$  (wenn weiblich)  $\times 1,159$  (wenn afroamerikanisch)

wobei  $S_{\text{cr}}$  SerumCreatinin (mg/dL) ist,  $k$  ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer,  $\alpha$  ist  $-0,329$  für Frauen und  $-0,411$  für Männer,  $\min$  zeigt das Minimum von  $S_{\text{cr}}/k$  oder 1 an, und  $\max$  das Maximum von  $S_{\text{cr}}/k$  oder 1 [215, 217].

“Das National Kidney Disease Education Program (NKDEP) hat keine Empfehlung zur generellen Implementierung dieser Formel ausgesprochen.

Die Formel befindet sich noch in der Validierung. Während sie noch eine Verbesserung für die e-GFR zwischen  $60$  und  $120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , anbietet, ist es noch unklar, ob die Implementierung der CKD-EPI-Formel anstelle der MDRD-Formel die klinische Erkennung oder das

Management von Patienten mit CKD beeinflussen würde.“ [194].

Die National Kidney Foundation hat einen Kalkulator zur Verfügung gestellt [216]

Die Bedside-Schwartz-Formel für Patienten <18 Jahre

NKDEP empfiehlt, die Bedside-IDMS-rückführbare Schwartz-Formel [193] bei Babys, Kleinkindern, Kindern und Teenagern unter 18 Jahren zu verwenden [194].

$GFR (mL/min/1,73 m^2) = (36,2 \times \text{Größe in cm}) / \text{Creatinin in } \mu\text{mol/L}$

Die NKDEP hat einen Kalkulator zur Verfügung gestellt [214]

## Kardiale Troponine – cTnI und cTnT

Kardiales Troponin I (cTnI) und kardiales Troponin T (cTnT) sind Proteine der Herzmuskelzellen (kardiale Myozyten), die normalerweise kaum oder überhaupt nicht in Blut nachweisbar sind. Eine Schädigung der Herzmuskelzellen (sogenannte Myokardnekrose) hingegen führt zur Freisetzung des Zellinhalts – einschließlich cTnI und cTnT – in den Blutkreislauf und damit zu einem Anstieg der Konzentration dieser Marker im Blut. cTnI und cTnT sind daher sensitive und spezifische Blutmarker einer Myokardnekrose. Eine Vielzahl kardialer und nichtkardialer Erkrankungen steht im Zusammenhang mit Myokardnekrose, die häufigste Ursache einer akuten Myokardnekrose ist der Myokardinfarkt (Herzinfarkt). Der primäre klinische Nutzen des cTnI-Tests und des cTnT-Tests ist die Unterstützung der Diagnose eines Myokardinfarkts (MI) und die Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in Hinblick auf ihr relatives Mortalitätsrisiko. Beide Tests sind von vergleichbarer Aussagekraft hinsichtlich der Erkennung einer Myokardnekrose [221].

### Physiologische Bedeutung von Troponin

Beim Troponinkomplex handelt es sich um eine Proteinkomponente der quergestreiften Muskelzellen, die sich sowohl im Skelett- als auch im Herzmuskel (Myokard) der Herzwand befinden. Spezifischer ist der Troponinkomplex als strukturelle Komponente des intrazellulären, kontraktilen Elements (Myofibrillen) zu bezeichnen, die eine Muskelkontraktion ermöglicht [222]. Darin sind drei Proteinuntereinheiten enthalten, jede verschlüsselt durch separate Gene. Die drei Untereinheiten sind: Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT). Der gesamte Troponinkomplex wird mittels

TnT an die Aktinfaser der Myofibrille gebunden. Die Interaktion zwischen Aktin- und Myosinfilamenten, die in einer koordinierten Muskelzellkontraktion resultiert, wird durch an TnC gebundene Calciumionen ausgelöst. Die TnI-Bindung von Aktin unterbindet eine Kontraktion. Durch diese beiden gegenläufigen Effekte – Auslösung und Unterdrückung einer Myofibrillenkontraktion – spielt der Troponinkomplex eine zentrale Rolle bei der Regulation von Kontraktionen sowohl der Skelett- als auch der Herzmuskulatur [222].

Troponin I und Troponin T (TnI und TnT) aus dem Skelettmuskel unterscheiden sich in ihrer Struktur von denen im Herzmuskel. Die Gewebespezifität von kardialen Troponin I (cTnI) und kardialen Troponin T (cTnT) sichert die klinische Nutzbarkeit der Messung der Konzentration dieser Marker im Blut zur Erkennung einer Myokardnekrose und zur Diagnose eines Myokardinfarkts [223].

## Kardiale Troponine und Myokardinfarkt

Als Myokardinfarkt (MI) wird das Absterben der myokardialen Zellen (Myokardnekrose) durch eine Ischämie (verringerte Blutzufuhr) bezeichnet. Beim klassischen Myokardinfarkt (Typ 1) wird die komplexbildende Ischämie von einer plötzlichen thrombotischen Blockade der Koronararterie infolge des Loslösens arteriosklerotischer Plaques verursacht [224]. Auch andere Mechanismen können einen Myokardinfarkt auslösen – daher die Klassifizierung in die MI-Typen 2, 4 und 5 (Patienten des Typs 3 versterben, bevor kardiale Bluttests überhaupt durchgeführt werden können). Im Vergleich mit Typ-1-MI treten diese seltener auf [224]. Eine frühe Infarktdiagnose und die Einleitung einer Notfallreperfusionstherapie können der kardialen Schaden eingrenzen und Leben retten [227].

Da die Messung kardialer Troponine (cTnI oder cTnT) in Plasma eine frühe und schnelle Erkennung einer Myokardnekrose infolge einer

kardialen Ischämie ermöglicht, spielen diese Tests eine anerkannte Rolle bei der Diagnose eines Myokardinfarkts [224, 225]. Eine erhöhte Troponinkonzentration ist ein spezifischer Marker des Myokardinfarkts.

Die folgenden Kriterien dienen der Diagnose eines akuten, eines sich entwickelnden oder eines kürzlich erfolgten Myokardinfarkts [224]:

- Nachweis eines Anstiegs bzw. Abfalls des kardialen Biomarkers (vorzugsweise cTnI oder cTnT) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des Referenzbereichs einer gesunden Personengruppe und mindestens einem der folgenden Kriterien
- EKG-Veränderungen, die auf eine neuere Ischämie hinweisen
- Nachweis eines neuen Verlustes vitalen Myokards durch bildgebende Verfahren
- Identifikation eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie

## Wann sollten cTnI/cTnT bestimmt werden?

Es wird empfohlen, nur Troponin-Assays mit optimalen Werten der analytischen Unpräzision an der 99. Perzentile zu verwenden; dieser optimale Wert wurde als Variationskoeffizient (VK) von möglichst unter 10 % und keinesfalls höher als 20 % [224, 226] definiert.

Der dynamische Anstieg von cTnI und cTnT in Verbindung mit einem Myokardinfarkt ist normalerweise erst innerhalb von 4 – 8 Stunden nach Einsetzen des Brustschmerzes nachweisbar; die höchste Konzentration erreicht er nach 12 – 48 Stunden. cTnI- und cTnT-Konzentrationen in Plasma bleiben noch mehrere Tage nach einem schweren MI erhöht: 4 – 7 Tage im Falle von cTnI, 10 – 14 Tage bei cTnT [225]. Um den Myokardinfarkt als sichere Ursache für den Anstieg der Troponinkonzentration zu identifizieren, ist der Anstieg und/oder Abfall von cTnI bzw. cTnT nachzuweisen. Deshalb sind serielle Messungen notwendig. Es wird empfohlen, dem Patienten direkt bei

der Aufnahme Blut für den Troponintest zu entnehmen und dann 3 – 6 Stunden später erneut zu messen [224, 227]. Möglicherweise muss nach 6 – 12 Stunden erneut getestet werden, um die Diagnose Myokardinfarkt sicher ausschließen zu können, falls nach der ersten Messung und der klinischen Beurteilung Zweifel bestehen bleiben. Die Diagnose eines MI kann üblicherweise ausgeschlossen werden, wenn der Troponintest über eine Zeitspanne von 6 – 12 Stunden nach Einsetzen der Symptome negativ bleibt. Ebenfalls kann ein Myokardinfarkt ausgeschlossen werden, wenn ein abnormes Ergebnis mehrere Stunden nach Einsetzen der Symptome unverändert bleibt (Veränderung < 20 %).

In der Praxis erhalten Patienten, die sich mit typischen Symptomen einer kardialen Ischämie sowie einem eindeutigen EKG der akuten Ischämie (ST-Strecken-Hebung) präsentieren, die Diagnose eines ST-Strecken-Hebungs-Infarkts (STEMI), auch wenn kein Anstieg von cTnI oder cTnT verzeichnet wird [228]. Grund dafür ist, dass die Kombination eines typischen ischämischen Brustschmerzes und einer ST-Strecken-Hebung aussagekräftig genug ist, um die Diagnose eines Myokardinfarkts zu stellen; eine Reperusionsbehandlung dieser Patienten braucht nicht und sollte auch nicht unnötig durch serielle Troponintests hinausgezögert werden [225, 228]. Der Wert der Troponinmessung im Zusammenhang mit STEMI ist weniger in der Diagnostik zu suchen (obwohl ein bestätigender diagnostischer Nachweis geliefert werden kann), sondern mehr prognostisch: Je höher die Troponinkonzentration bei Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus, desto schlechter ist die Prognose für Patienten mit STEMI [229].

Wenn das EKG nicht eindeutig auf einen MI hinweist, haben serielle Troponintests den größten diagnostischen Nutzen. Die Diagnose eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) basiert auf dem Nachweis des Anstiegs (oder Abfalls) von cTnI oder cTnT [227].

## Klinische Indikationen für die Anforderung eines cTnI- oder cTnT-Tests

Da der elementare klinische Nutzen für Troponinmessungen in der Unterstützung der Diagnose des MI liegt, sollten diese Tests Patienten mit Symptomen und einer medizinischen Anamnese vorbehalten sein, welche auf ein akutes Koronarsyndrom/MI hinweist. Die wichtigsten Symptome [224, 230] beinhalten:

- Akutes Einsetzen starker Brustschmerzen über mehr als 20 Minuten, die auf Nacken, Schulter, Arm, Kiefer oder Rücken ausstrahlen
- Unnachgiebige Brustwand (bei Palpation)
- Atemlosigkeit
- Schwitzen
- Übelkeit/Erbrechen
- EKG-Veränderungen, die auf eine kardiale Ischämie hinweisen [224]

Es gibt geschlechtliche Unterschiede; die folgenden Symptome zeigen sich häufiger bei Frauen [231]:

- Linksseitiger Schmerz in Schulter, Hals, Kiefer und zwischen den Schulterblättern
- Erbrechen
- Übelkeit
- Dyspnoe

## Interpretation der Testergebnisse Messeinheit

Obwohl für Troponinmessungen die Einheit ng/l empfohlen wird [221], wird sie nicht zwangsläufig in allen Einrichtungen des Gesundheitswesens verwendet. Dadurch kann die Interpretation der Ergebnisse erschwert werden. Am häufigsten werden folgende Einheiten verwendet: ng/mL, µg/L und pg/mL.

Beispiel: 20 ng/L = 0,02 ng/mL = 0,02 µg/L = 20 pg/mL.

### Definition eines positiven Troponinergebnisses

Aufgrund mangelnder Standardisierung bei cTnI-Assays kann kein universeller Referenzbereich für cTnI definiert werden. Die Grenzwerte des Labors, das den Test durchführt, sollten daher unbedingt für die Interpretation der Patientenergebnisse verwendet werden. Eine erhöhte Troponinkonzentration (d.h. ein positives Troponinergebnis) wird definiert als ein Ergebnis, dass an oder oberhalb der 99 Perzentile eines gesunden Personenkollektivs liegt. Für die 18 aktuell auf dem Markt verfügbaren cTnI-Assays reicht diese 99 Perzentile von 13 bis 392 ng/l [232]. Abhängig vom Assay wird ein positives cTnI-Ergebnis als jeder Wert zwischen  $\geq 13$  ng/L und  $\geq 392$  ng/L definiert.

Für cTnT gibt es weniger Variationen für die 99 Perzentile, da cTnT-Hersteller aus Lizenzgründen ähnliche analytische und klinische Leistung vorweisen müssen. Der Wert der 99-Perzentile für aktuell erhältliche hochsensitive Troponin-T(hs-cTnT)-Assays liegt bei 14 ng/l [233, 234].

In Abb. 20 finden Sie eine Übersicht über die Indikationen, die im Zusammenhang mit positiven Troponinergebnissen stehen. Bei der Diagnosestellung eines Myokardinfarkts ist es von größter Bedeutung, die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt zu bedenken. Unter Berücksichtigung dieser Wahrscheinlichkeit zeigt das Beispiel des Entscheidungsalgorithmus in den Abbildungen 21 und 22 einen fundierten, praktischen Ansatz. Derzeit gibt es keinen Expertenkonsens für ein Verfahren zur Einrichtung oder Bestätigung von Deltawerten. Bis es einen solchen gibt, sollten sich medizinische Einrichtungen auf einen Deltawert einigen, der auf verfügbaren Daten (von Experten geprüfte Fachzeitschriften, Herstellerdokumentation) basiert, und diesen dann auf Grundlage ihrer Erfahrung und der Rückmeldungen anpassen.



ABB. 20: Definition eines positiven Troponinergebnisses. Modifiziert von [221].

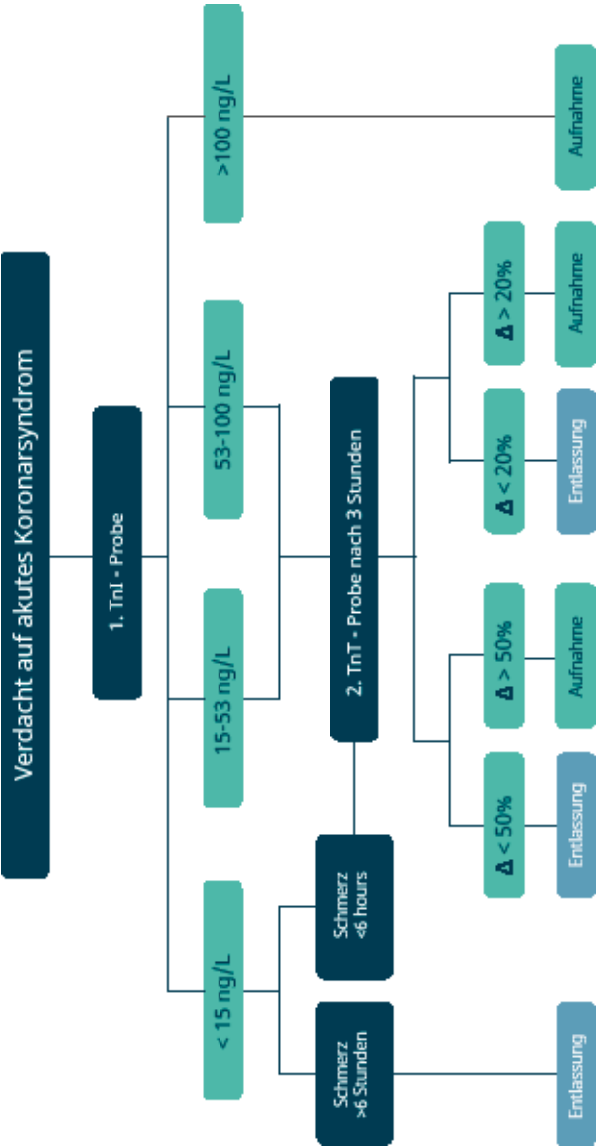


ABB. 21: Beispiel eines Algorithmus für die Interpretation der Troponin-T-Ergebnisse.  
□: Anstieg oder Abfall Proben 1 und 2. Modifiziert aus [235].

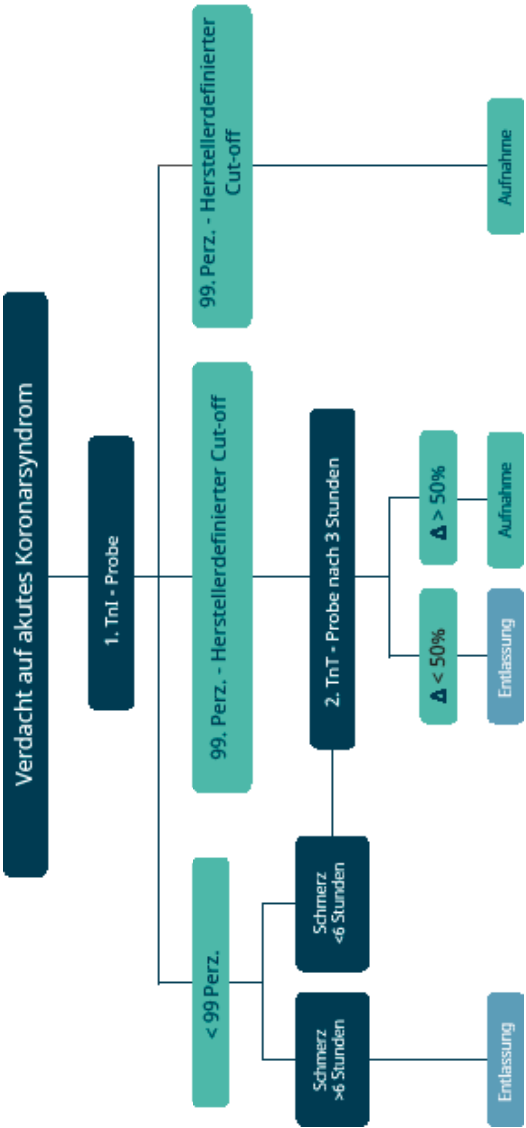


ABB. 21: Beispiel eines Algorithmus für die Interpretation der Troponin-T-Ergebnisse.  
□: Anstieg oder Abfall Proben 1 und 2. Modifiziert aus [235].

## **Troponinkonzentrationen bei Myokardinfarktpatienten**

Troponinkonzentrationen bei Patienten mit einem Myokardinfarkt sind abhängig vom Ausmaß der myokardialen Schädigung. Im Falle einer minimalen Schädigung (auch als Mikroinfarkt bezeichnet) übersteigt die maximale Troponinkonzentration 50 – 100 ng/l nicht, während die meisten schweren Myokardinfarkte einen Anstieg der Troponinkonzentration auf 100 000 ng/l verursachen können [236].

## **Erhöhtes cTnI und cTnT ohne myokardiale Ursachen**

Obwohl cTnI und cTnT hochgradig spezifische Marker für eine Myokardnekrose sind, gilt doch keiner der beiden als 100%ig spezifischer Myokardinfarktmarker. Es gibt eine Reihe anderer Erkrankungen als den Myokardinfarkt, die im Zusammenhang mit einer Myokardnekrose stehen und aus diesem Grunde eine erhöhte cTnT- und cTnI-Konzentration verursachen [221, 236, 237]. Aus diesem Grunde kann ein Myokardinfarkt nicht allein auf Basis eines erhöhten cTnI oder cTnT diagnostiziert werden; es muss zusätzliche klinische Hinweise (z. B. Symptome) für eine kardiale Ischämie geben. Ein typischer akuter Anstieg der Troponinwerte im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt lässt sich von einem Anstieg aufgrund anderer Ursachen abgrenzen. Eine leichte und relativ stabile Erhöhung der Troponinkonzentration beispielsweise weist oft auf eine chronische kardiale Erkrankung hin, entspricht jedoch nicht dem akuten Verlauf eines Myokardinfarkts.

Andere Ursachen als einem MI, die erhöhte cTnI- und cTnT-Werte verursachen können:

- Herzinsuffizienz
- Tachyarrhythmie
- Kardiomyopathie
- Myokarditis, Perikarditis

- Nierenversagen (ESRD)
- Stumpfes Thoraxtrauma
- Lungenembolie
- Sepsis/septischer Schock
- Erkrankungen der Aortenklappe
- Zerebralkuläres Ereignis (Apoplex)
- Kardiotoxische Medikamente
- Extremsport (z. B. Marathonlauf)

Der klinische Nutzen der Troponinmessung ist für diese Ursachen nicht hinreichend belegt. Dennoch ist eine erhöhte Troponinkonzentration für einige davon ein Hinweis auf eine schlechte Prognose [221].

# Natriuretische Peptide – BNP und NT-proBNP

B-Typ Natriuretisches Peptid (Brain = Hirn) (BNP) und B-Typ N-terminales natriuretisches Peptid (NT-proBNP) werden bei gesunden Menschen in sehr geringen Mengen in den Muskelzellen des Herzens produziert. Erhöhte Konzentrationen sind mit vielen kardialen und nicht kardialen Erkrankungen assoziiert. Klinisch betrachtet dient die Messung von BNP und NT-proBNP unterstützend der Diagnose einer Herzinsuffizienz. Beide Tests sind diagnostisch gleichwertig [238], obwohl NT-proBNP Studien zufolge eine höhere *in-vitro*-Stabilität zugesprochen wird als BNP [239].

## BNP und NT-proBNP – Physiologische Hintergründe

BNP ist ein kardiales Hormon, das von einem größeren Peptid (Prohormon), genannt proBNP, freigesetzt wird [240]. Dieses Prohormon wird primär in den Muskelzellen des Herzens (Myozyten) gebildet [241]. proBNP, ein aus 108 Aminosäuren bestehendes Peptid, wird enzymatisch gespalten: Daraus entstehen das aktive Hormon BNP (bestehend aus 32 Aminosäuren) und NT-proBNP (bestehend aus 76 Aminosäuren) (Abb.23). Der physiologische Auslöser der proBNP-Synthese in den kardialen Myozyten und die Freisetzung von BNP und NT-proBNP in den Blutkreislauf ist eine erhöhte Wandspannung durch Volumen- oder Drucküberlastung des Herzens [240].

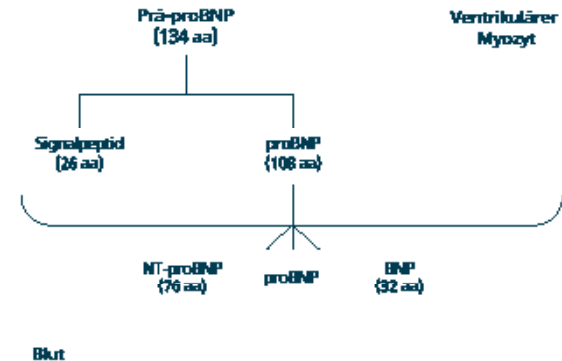


ABB. 23: Entstehung von BNP und NT-proBNP.  
aa: Aminosäure.

BNP hat eine Vielzahl hormoneller Auswirkungen, die in Summe zu einer kardiovaskulären Homöostase, einschließlich der Regulation von Blutvolumen und Blutdruck, beitragen [242, 243]. So verursacht BNP ein vermehrtes Ausscheiden von Natrium und Wasser in der Niere (Natriurese und Diurese) und führt zu einer Vasodilatation. Es hat einen hemmenden Effekt auf die Renin-Aldosteron-Achse. Zusätzlich zu diesen endokrinen Wirkungen hat BNP auch einen direkten parakrinen Effekt auf das Herz und schützt es so vor zwei pathologischen Prozessen (Fibrose und Hypertrophie) [244]. Im Gegensatz zu BNP hat NT-proBNP keine bekannte Funktion; anscheinend ist es ein biologisch inaktives Peptid [243].

Obwohl BNP und NT-proBNP in äquimolaren Mengen sekretiert sind, ist die Konzentration zirkulierenden BNPs aufgrund unterschiedlicher Abbauraten erheblich geringer als die von NT-proBNP; die Halbwertszeit von BNP beträgt 20 Minuten verglichen mit der von NT-proBNP mit 120 Minuten [245]. Der einzige Eliminationsweg von NT-proBNP sind die Nieren, während BNP sowohl über die Nieren als auch auf anderen Wegen ausgeschieden wird. Eine Nierendysfunktion

wird daher an einem NT-proBNP-Anstieg erkannt – während BNP in diesem Fall nicht so stark ansteigt [246].

**Probenentnahme für die Messung von BNP und NT-proBNP**

Für die Messung von BNP muss das Blut mit dem Gerinnungshemmer EDTA versetzt werden; die Analyse kann entweder anhand des aus dieser EDTA-Probe gewonnenen Plasmas oder unmittelbar aus der Vollblutprobe durchgeführt werden [247].

Für eine NT-proBNP-Messung sind Serum oder Plasma (mit Gerinnungshemmer EDTA oder Heparin) geeignet. Es können heparinisiertes oder mit EDTA versetztes Vollblut verwendet werden [247].

**Interpretation der Testergebnisse**

**Messeinheiten**

BNP und NT-proBNP werden entweder in pg/ml, ng/l oder in pmol/l angegeben.

1 pg/mL (oder ng/l) BNP entspricht 0,289 pmol/l BNP.

1 pg/ml (oder ng/l) NT-proBNP entspricht 0,118 pmol/l NT-proBNP.

**BNP und NT-proBNP bei gesunden Personen [248, 249, 250]**

Mit zunehmendem Alter steigen BNP und NT-proBNP ohne signifikante geschlechtliche Unterschiede an. Diese Entwicklung zeigt sich in den nachstehenden Tabellen [248, 249].

| Durchschnittliches BNP pg/ml (25 – 75 Perzentile) |                  |                   |                  |                    |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                                                   | 45 – 54<br>Jahre | 55 – 64<br>Jahre  | 65 – 74<br>Jahre | 75 – 83<br>Jahre   |
| Männlich                                          | 12<br>(3 – 34)   | 21<br>(5 – 49)    | 23<br>(7 – 58)   | 29<br>(17 – 44)    |
| Weiblich                                          | 23<br>(10 – 55)  | 29.5<br>(15 – 68) | 37<br>(19 – 111) | 62.5<br>(26 – 172) |

| Durchschnittliches NT-proBNP pg/ml (obere Referenzgrenze 97,5 Perzentile) |               |           |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|
|                                                                           | 45 – 59 Jahre | ≥60 Jahre |
| Männlich                                                                  | 20 (100)      | 40 (172)  |
| Weiblich                                                                  | 49 (164)      | 78 (225)  |

| NT-proBNP-Referenzbereich für Kleinkinder und Kinder |                                                             |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Altersintervall                                      | Durchschnittliches NT-proBNP pg/ml<br>(5 – 97,5 Perzentile) |

|                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| 0 – 2 Tage           | 3183 (321 – 13222) |
| 3 – 11 Tage          | 2210 (263 – 6502)  |
| > 1 Monat bis 1 Jahr | 141 (37 – 1000)    |
| > 1 bis 2 Jahre      | 129 (39 – 675)     |
| > 2 bis 6 Jahre      | 70 (23 – 327)      |
| > 6 bis 14 Jahre     | 52 (10 – 242)      |
| > 14 bis ≤ 18 Jahre  | 34 (6 – 207)       |

### **BNP und NT-proBNP bei der Diagnose einer Herzinsuffizienz**

Eine Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, bei dem – üblicherweise aufgrund einer ventrikulären Dysfunktion – das Herz nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Blutvolumen zu pumpen [251]. Patienten mit einem verringerten Herzminutenvolumen klagen über Kurzatmigkeit (Dyspnoe) bei körperlicher Belastung und im Ruhezustand sowie über Erschöpfung. Das ist eine typische, chronische und zunehmend schwächende Kondition, die insbesondere ältere Menschen betrifft. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,8 – 2,0 %, bei den 70- bis 80-jährigen hingegen bei 10 – 20 % [251]. Eine bereits vorliegende koronare Herzerkrankung (z. B. Myokardinfarkt in der Anamnese) ist die bei weitem häufigste Ursache; andere Ursachen sind beispielsweise chronischer Hypertonus und Diabetes. Die Symptome in Verbindung mit den Ergebnissen einer klinischen Untersuchung, dem EKG und der Röntgen-Thorax-Aufnahmen legen vielleicht die Diagnose Herzinsuffizienz nahe, diese Arten der klinischen Bewertung sind einzeln jedoch relativ unspezifisch für eine Herzinsuffizienz oder sie sind nicht sensitiv genug. Außerdem ist der diagnostische „Goldstandard“ letztlich von einer Aufnahme des Herzens, üblicherweise durch Echokardiographie, abhängig [251].

Eine Herzinsuffizienz geht mit einer erhöhten Spannung der Gefäßwand und dauerhaft erhöhten zirkulierenden Konzentrationen von BNP und NT-proBNP [245] einher; diese Konzentrationen korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Deshalb kann – in Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen – bei Verwendung eines diagnostisch geeigneten Cut-offs ein Test zum Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz herangezogen werden, in manchen Fällen auch ohne Einsatz einer Echokardiographie [252, 253, 254].

#### **Cut-off-Werte**

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt Cut-off-Werte zum Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz in der Notfalldiagnostik für Patienten mit akuten oder sich rapide verschlechternden Symptomen [251]:

- BNP <100 pg/ml
- NT-proBNP <300 pg/ml
- Für Patienten mit nicht akuten Symptomen liegen die empfohlenen Cut-off Werte niedriger:
- BNP <35 pg/ml
- NT-proBNP <125 pg/ml

Britische Leitlinien [252] unterscheiden nicht zwischen akuten und nicht akuten Symptomen und empfehlen folgende Cut-off-Werte zum Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz für alle Patienten:

- BNP <100 pg/ml
- NT-proBNP <400 pg/ml

Obwohl ein "normales" BNP- oder NT-proBNP-Ergebnis zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz verwendet werden kann (hoher negative Vorhersagewert), ist er als positiver Prädiktor für die Herzinsuffizienz weniger nützlich, denn andere Bedingungen sind ebenfalls assoziiert mit erhöhten Konzentrationen von BNP und NT-proBNP [255 – 263]:

- Hypertonus
- Myokardinfarkt
- Angina (stabil und instabil)
- Myokarditis
- Herzrhythmusstörungen
- Primärer Lungenhochdruck
- Lungenembolie
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Niereninsuffizienz
- Sepsis/septischer Schock
- Anämie
- Zirrhose
- Schlaganfall
- Hyperthyreose

Für gewöhnlich stehen diese Bedingungen im Zusammenhang mit einer weniger signifikanten Erhöhung als der, die wir bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz beobachten. Je höher die zirkulierende Konzentration von BNP oder NT-proBNP, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ursächlich eine Herzinsuffizienz diese Erhöhung bedingt. Die nachstehenden Werte werden als Cut-off-Werte für BNP und NT-proBNP empfohlen; bei Werten oberhalb dieses Cut-offs liegt höchstwahrscheinlich eine Herzinsuffizienz vor [264]:

|           | Jahre   | pg/ml |
|-----------|---------|-------|
| BNP       |         | >400  |
| NT-proBNP | <50     | >450  |
|           | 50 – 75 | >900  |
|           | >75     | >1800 |

Die durchschnittliche Gesamtsensitivität und Spezifität für diese Werte als Einschlusskriterium einer Herzinsuffizienz liegt bei 92 % bzw. 84 % [265].

Abbildung 24 zeigt den diagnostischen Algorithmus für die Herzinsuffizienz, der diese Cut-off-Werte enthält. Für Patienten, deren BNP- bzw. NTproBNP-Werte in die Grauzone (zwischen Einschluss- und Ausschlusswerten) fallen, liefert die Messung natriuretischer Peptide nur begrenzt diagnostisch relevante Informationen. Dies trifft allerdings nur auf eine Minderheit von Patienten (~ 25 %) zu, bei denen die klinische Einschätzung auf eine Herzinsuffizienz hinweist [265]. Ein größerer Anteil (~ 70 %) der Patienten, deren klinische Einschätzung auf eine Herzinsuffizienz hinwies und deren primäre BNP- bzw. NT-proBNP-Werte innerhalb der unbestimmten Grauzone lagen, hat nach weiteren Untersuchungen (z.B. Echokardiogramm) tatsächlich eine Herzinsuffizienz erlitten [265].

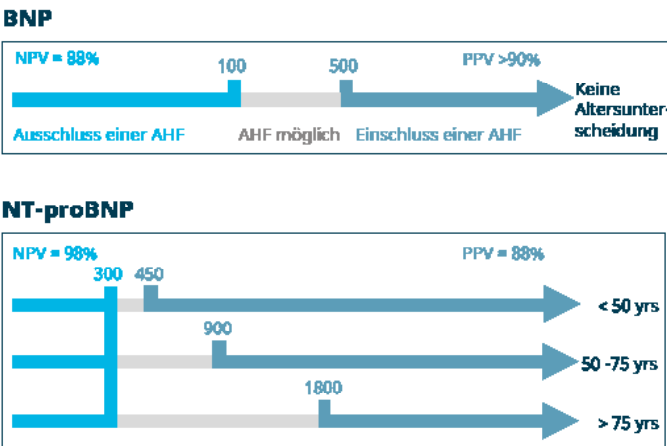


ABB. 24: Die Cut-off-Werte für BNP und NT-proBNP.  
NPV: Negativer Vorhersagewert; PPV: Positiver Vorhersagewert; AHF: Akute Herzinsuffizienz

**Der prognostische Nutzen von BNP und NT-proBNP bei Herzinsuffizienz**

Sowohl BNP- [266] als auch NT-proBNP- [264] Konzentrationen korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA(New York Heart Association)-Klassifikation. Die NYHA führt vier Stadien funktioneller Störungen auf (Stadium I: asymptomatische, milde Herzinsuffizienz; Stadium IV: schwerste Herzinsuffizienz mit Bettlägerigkeit).

| NYHA-Stadium               | Durchschnitt BNP<br>pg/ml |  |
|----------------------------|---------------------------|--|
| Stadium I (asymptomatisch) | 244 ± 286                 |  |
| Stadium II (mild)          | 389 ± 374                 |  |
| Stadium III (moderat)      | 640 ± 447                 |  |
| Stadium IV (schwer)        | 817 ± 435                 |  |

| NYHA-Stadium | Durchschnitt<br>NT-proBNP pg/ml | Interquartilsbereich<br>pg/ml |
|--------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Stadium II   | 3512                            | 1395 – 8588                   |
| Stadium III  | 5610                            | 2260 – 11001                  |
| Stadium IV   | 6196                            | 2757 – 13295                  |

Die prognostische Bedeutung von BNP- und NT-proBNP-Messungen wurde in der „Valsartan Heart Failure“-Studie [267] demonstriert. Das adjustierte Hazard Ratio für Sterblichkeit bei Patienten mit dem höchsten BNP (>442 pg/ml) und dem höchsten NT-proBNP (>3863 pg/ml) lag 4-mal über dem derer mit dem niedrigsten BNP (<31 pg/ml) und dem niedrigsten NT-proBNP (<304 pg/ml). Ein Anstieg der Basislinie für NT-proBNP von 500 pg/ml und/oder der Basislinie für BNP von 50 pg/ml entsprechen einem Anstieg des Sterblichkeitsrisikos von

3,8 % bzw. 5,7 %. An anderer Stelle wurde eine positive Korrelation zwischen BNP/NT-proBNP-Konzentrationen und dem Risiko einer Myokardinfarkt-bedingten Morbidität festgestellt. Damit wurde die Rolle dieser Marker als wertvolle Prädiktoren für Mortalität und Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz noch untermauert.

Serielle BNP- oder NT-proBNP-Messungen können für die Begleitung einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz sinnvoll sein [268 – 270], da eine medikamenteninduzierte Verbesserung der Herzfunktion mit einer Verringerung zirkulierender natriuretischer Peptide im Blut assoziiert ist. Ob eine Medikamentendosis mit dem Ziel, eine „optimale“ BNP- oder NT-proBNP-Konzentration zu erreichen, sinnvoll ist, wird noch erforscht [268].

# D-Dimere

Eine erhöhte Konzentration von D-Dimeren im Blut weist auf eine fortschreitende Fibrinspaltung und damit auf das Vorhandensein von Gerinnseln hin und ist kennzeichnend für alle Erkrankungen, die im Zusammenhang stehen mit einer Thrombose oder anderen Zuständen, die mit einer erhöhten Koagulation einhergehen. Der größte klinische Nutzen eines D-Dimere-Tests liegt in der Bewertung von Patienten, bei denen ein Verdacht auf zwei thrombotische Zustände besteht: tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), in Kombination als venöse Thromboembolie (VTE) bekannt.

## Was sind D-Dimere?

D-Dimere sind Spaltprodukte von Fibringerinnseln, die bei gesunden Menschen zum Schutz vor einem Blutverlust infolge einer Verletzung eines Blutgefäßes gebildet werden. Das in einem Fibringerinnsel enthaltene Fibrin ist das Produkt eines komplexen Prozesses, der als Blutgerinnungskaskade bezeichnet wird [273]. In der letzten Phase dieser Kaskade wird aus Fibrinogen Fibrin gebildet, ein lösliches Plasmaprotein, das über sogenannte D-Domänen in sich vernetzt ist. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade führt zur Bildung von Thrombin, einem Enzym, welches Fibrinogen spaltet [273]. Das Produkt dieser Spaltung sind Fibrinmonomere, die die D-Domäne aufrechterhalten. Die Fibrinmonomere schließen sich spontan zu langen, doppelsträngigen Protofibrillen zusammen. Thrombin aktiviert außerdem ein anderes Enzym, den Blutgerinnungsfaktor XIII, welcher die Quervernetzung zwischen den D-Domänen der Fibrinmonomere in den Fibrinprotofibrillen katalysiert. Diese Fibrinpolymerbündel und -netzwerke bilden schließlich ein unlösliches Gel, das Fibringerinnsel. Die Fibrinolyse, der Prozess des Fibringerinnselabbaus, ist Teil des Heilungsprozesses, der auf

die Verletzung des Blutgefäßes folgt. Sie sorgt außerdem dafür, dass die Gerinnsel innerhalb der Blutgefäße nicht zu stark anwachsen. Eine wichtige Komponente des fibrinolytischen Systems ist das Enzym Plasmin. Es spaltet Verbindungen innerhalb von Fibrinogen und Fibrin einschließlich des quervernetzten Fibrins innerhalb des Fibringerinnsels [274]. Resultat dieses Spaltungsprozesses ist eine heterogene Ansammlung von Peptiden, die kollektiv als Fibrin(ogen) spaltprodukte (FSP) bezeichnet werden. D-Dimere sind eine spezifische Gruppe von FSP, die von den quervernetzten Polymeren in einem Fibringerinnsel abgespalten wurden; die vom Faktor XIII aktivierte Quervernetzung der D-Domänen bleibt erhalten – dieses strukturelle Detail, das sogenannte D-Dimere-Motiv, definiert die D-Dimere und unterscheidet sie von anderen FSP. Da D-Dimere Spaltprodukte der quervernetzten Fibrine eines Fibringerinnsels sind, werden sie als Marker für eine fortschreitende Fibrinolyse und somit der Gerinnungsaktivierung genutzt [274].

## D-Dimere und venöse Thromboembolie (VTE)

Zu den venösen Thromboembolien zählen auch die tiefe Venenthrombose und ihre lebensbedrohliche Folgeerkrankung, die Lungenembolie [275]. Der Thrombus (Blutgerinnsel), der für die tiefe Venenthrombose verantwortlich ist, entsteht üblicherweise in den tiefen Venen des Beins oder des Beckens. Wir unterscheiden zwischen der distalen tiefen Venenthrombose (der Thrombus in den Unterbeinvenen passiert den Wadenmuskel) und der proximalen tiefen Venenthrombose (der Thrombus befindet sich in der tiefen Vene oberhalb des Knies) [276]. Ein Aufwärtswachstum (Ausbreitung) der distalen tiefen Venenthrombose kann zu einer proximalen tiefen Venenthrombose führen. Eine Lungenembolie tritt vorwiegend bei Patienten mit proximaler tiefer Venenthrombose auf, wenn sich ein Thrombus oder ein Thrombusfragment löst, über das venöse System

in die rechte Herzhälfte und anschließend über die Lungenarterie transportiert wird und schließlich in die Lungengefäße gelangt. Die Folge ist eine eingeschränkte Durchblutung in einem Bereich der Lunge. Dadurch wiederum wird die Lungenfunktion herabgesetzt (siehe Kapitel Sauerstoffstatus) und der Widerstand in den Lungengefäßen erhöht. Dies führt zu einer Belastung der rechten Herzhälfte. Wird der Blutfluss nicht wieder hergestellt, entwickelt sich schlussendlich ein Lungen- und/oder Herzinfarkt.

Der embolisierte Thrombus kann groß genug sein, um ein großes Blutgefäß in der Lunge zu blockieren und damit eine plötzliche, akute Durchblutungs- und respiratorische Insuffizienz zu verursachen (siehe Abschnitte  $pO_2$  und  $pCO_2$ ). Er kann den Tod des Patienten verursachen, bevor eine thrombolytische Behandlung eingeleitet werden kann; in schätzungsweise 10 % aller Fälle verläuft eine Lungenembolie akut tödlich [277]. Die Konzentration von D-Dimeren im Blut ist bei fast allen Patienten, die an venöser Thromboembolien (TVT und LE) leiden, erhöht. Der diagnostische Wert des D-Dimere-Tests mit seiner impliziert hohen Sensitivität für VTE (90 – 98 % je nach Test) ist durch seine niedrige Spezifität für VTE (< 50 %) begrenzt; es gibt viele Erkrankungen/Zustände, die nicht im Zusammenhang mit einer venösen Thromboembolie stehen, aber dennoch mit erhöhten D-Dimeren [278] einhergehen:

## Ursachen einer D-Dimere-Erhöhung

### Arterielle thrombotische Erkrankungen:

- Myokardinfarkt (MI)
- Schlaganfall
- Extremitätenischämie
- Vorhofflimmern (AF)

### Venöse thrombotische Erkrankungen:

- Tiefe Venenthrombose (TVT)
- Lungenembolie (PE)

### Andere:

- Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)
- Aortenaneurysma
- Schwere Infektion/Sepsis
- Schwere Entzündung
- Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)
- Chirurgischer Eingriff/Trauma
- Sichelzellenkrise
- Krebs
- Akute Nierenschädigung (ANV)
- Terminale Niereninsuffizienz (End-stage renal disease, ESRD)
- Herzinsuffizienz (HI)
- Schwere Lebererkrankung (Zirrhose)
- Präeklampsie und Eklampsie
- Normale Schwangerschaft
- Einnahme thrombolytischer Medikamente

## Warum bestimmen wir D-Dimere?

Auf Grundlage einer erhöhten D-Dimere-Konzentration kann keine sichere Diagnose einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie gestellt werden. Ein normales D-Dimere-Ergebnis wiederum dient jedoch dem Ausschluss der Diagnose.

Die Diagnose TVT und LE hängt von bildgebenden Verfahren der Venen ab – bei Verdacht auf tiefe Venenthrombose üblicherweise von einer Kompressionssonographie der Beine [275, 279]; und einer CT-Thorax-Angiographie bei Verdacht auf Lungenembolie [275, 277, 279]. Primär ist der D-Dimere-Test von Nutzen für Patienten

mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit für eine venöse Thromboembolie (TVT oder LE). In solchen Fällen kann die Diagnose einer venösen Thromboembolie zuverlässig ausgeschlossen werden, wenn die D-Dimere-Konzentration unterhalb des vorbestimmten diagnostischen Cut-off-Werts liegt [275, 277, 279].

Das bedeutet, dass eine Vielzahl von Patienten keinen kosten- und zeitintensiven bildgebenden Untersuchungen unterzogen werden müssen. Die Details zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine TVT und eine LE mithilfe der klinischen Kriterien nach Wells [280, 281] sowie einen diagnostischen Algorithmus für die beiden Zustände finden Sie in Abb. 25.

D-Dimere sind nicht nur als Ausschlusskriterium venöser Thromboembolien anerkannt, der Test kann auch für die Identifikation von Patienten nützlich sein, bei denen ein hohes Risiko eines venösen Thromboembolie-Rezidivs besteht und die daher eine Langzeitantikoagulation benötigen. Ein negativer D-Dimere-Test nach Ende der Antikoagulationstherapie zeigt das geringe Risiko dieses Patienten, erneut zu erkranken, an [282].

#### WELLS-SCORE FÜR TVT

|                                                                      | Punkte |
|----------------------------------------------------------------------|--------|
| Aktive Tumorerkrankung                                               | +1     |
| Lähmung oder aktuelle Immobilisation                                 | +1     |
| Bettruhe > 3 Tage oder chirurgischer Eingriff < 4 Wochen zuvor       | +1     |
| Schmerzen bei Palpation der tiefen Venen                             | +1     |
| Schwellung des gesamten Beins                                        | +1     |
| Schwellung der Wade > 3 cm Unterschied bei der betroffenen Gliedmaße | +1     |
| Eindrückbares Ödem an der betroffenen Gliedmaße                      | +1     |
| Erweiterte oberflächliche Venen in der betroffenen Gliedmaße         | +1     |
| Zuvor dokumentierte TVT                                              | +1     |
| Differenzialdiagnose mindestens so wahrscheinlich wie TVT            | -2     |

2 Punkte und mehr; hohe TVT-Wahrscheinlichkeit  
1 Punkt oder weniger; geringe TVT-Wahrscheinlichkeit

#### WELLS-SCORE FÜR LE

|                                                             | Punkte |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| Frühere LE oder TVT                                         | +1,5   |
| Herzfrequenz > 100 Herzschläge/min                          | +1,5   |
| Aktueller chirurgischer Eingriff oder Immobilisation        | +1,5   |
| Klinische Anzeichen einer TVT (schmerzhafte Beinschwellung) | +3     |
| Differenzialdiagnose weniger wahrscheinlich als LE          | +3     |
| Hämoptyse (blutiger Husten)                                 | +1     |
| Tumorerkrankung                                             | +1     |

Mehr als 4 Punkte; hohe LE-Wahrscheinlichkeit  
4 Punkte oder weniger; geringe LE-Wahrscheinlichkeit

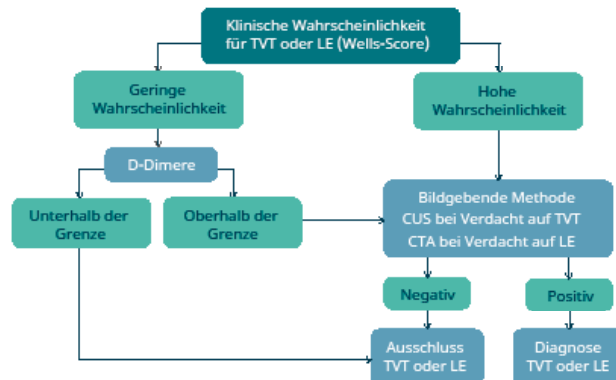


ABB. 25: Wells klinische Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für eine TVT/LE und (s. unten) Verwendung des Systems für Diagnose/Ausschluss von TVT/LE basierend auf D-Dimere-Tests und bildgebenden Methoden. Modifiziert von [275, 279].

DVT: Tiefe Venenthrombose; PE: Lungenembolie

CUS: Sonographisch gesteuerte Kompression; CTA: CT-Angiographie

## Klinischer Nutzen von D-Dimere-Tests ohne VTE-Assoziation

Eine disseminierte, intravasale Koagulopathie (DIC) stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation vieler kritischer Erkrankungen dar, die mit einer unangemessenen Fibringerinnungsbildung innerhalb der Blutgefäße, einer erhöhten Fibrinolyse und dadurch einer erhöhten D-Dimere-Konzentration im Blut assoziiert ist. Die Diagnose einer DIC orientiert sich an einem System der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), bei der die Ergebnisse einer Reihe von Labortests (einschließlich D-Dimere) berücksichtigt werden [283].

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass D-Dimere-Tests eine Rolle bei der Diagnose von Patienten mit Verdacht auf akute Aortadissektion spielen können; annähernd 100 % der Patienten mit diesem Zustand weisen eine erhöhte D-Dimere-Konzentration auf. Ein negativer D-Dimere-Test genügt als Ausschlusskriterium der Diagnose, obwohl diese Ansicht noch kontrovers diskutiert wird [284].

## Wann ist die Messung von D-Dimeren indiziert?

Auf eine mögliche TVT hinweisende Symptome [285], bei denen D-Dimere gemessen werden:

- Lokalisierte Schmerzen/Schweregefühl im Bein
- Beinschwellung – eindrückbares Ödem
- Rötung/bläulich-rote Verfärbung der Haut des betroffenen Beins
- Niedriggradige Pyrexie

Auf eine mögliche Lungenembolie hinweisende Symptome [285], bei denen D-Dimere gemessen werden:

- Plötzlich einsetzende Dyspnoe
- Schmerzen im Brustraum
- Husten (mit oder ohne Hämoptyse)

- Hypoxie ( $pO_2(a) < 80$  mmHg,  $SpO_2 < 95$  %)
- Erhöhte Herzfrequenz  $> 100$  bpm
- Symptome einer TVT

Keines dieser Symptome alleine ist spezifisch für eine TVT/LE, und sowohl TVT als auch LE können asymptomatisch sein. Ein Verdacht auf TVT/LE sowie die daraus resultierende Notwendigkeit einer D-Dimere-Messung sind erhöht, wenn folgende Kriterien in der Patientenanamnese erfüllt sind [285]:

- Aktive Tumorerkrankung
- Aktueller größerer chirurgischer Eingriff/Trauma
- Längere Immobilisation (z.B. Bettruhe/Langstreckenflug)
- Hormontherapie
- Schwangerschaft/kürzlich zurückliegende Schwangerschaft
- Anamnestisch bekannte VTE

Die Kernaussage ist, dass D-Dimere nur angefordert werden sollten, wenn ein Verdacht auf eine TVT oder LE besteht und bei Anwendung der Wells-Kriterien die Wahrscheinlichkeit für die beiden Zustände nur gering ist (Abb. 25).

Messungen von D-Dimeren können auch bei kritisch kranken Patienten mit starker Blutung und einer Thrombozytopenie, einem Anzeichen möglicher DIC, angezeigt sein.

## Interpretation von D-Dimere-Testergebnissen

Die Assays zur Messung von D-Dimeren variieren stark, und es gibt keinen Standard für die Kalibrierung dieser Tests [286]. Das bedeutet, dass Referenzbereiche und diagnostische Cut-off-Werte für D-Dimere zum Ausschluss einer VTE Assay-spezifisch sind. Es gibt aktuell keinen universellen Referenzbereich oder diagnostischen Cut-offs für D-Dimere zum Ausschluss einer VTE. Ebenso gibt es

hinsichtlich der Messeinheiten starke Variationen in der Literatur sowie bei den unterschiedlichen Herstellern von D-Dimere-Tests. Die Ergebnisse werden entweder als Fibrinogen-äquivalente Einheiten (FEU) oder D-Dimere-Einheiten (DDU) unter Verwendung unterschiedlicher Konzentrationsmodalitäten ausgedrückt: ng/ml; µg/ml; µg/l und mg/l. Tatsächlich sind in FEU ausgedrückte D-Dimere-Konzentrationen doppelt so hoch wie solche, die in DDU ausgedrückt werden (z. B. D-Dimere 100 ng/ml FEU = D-Dimere 50 ng/ml DDU). Dennoch wird eine Konvertierung von Ergebnissen aus FEU in DDU oder umgekehrt nicht empfohlen.

Beispiel: 500 ng/ml = 0,5 µg/ml = 500 µg/l = 0,5 mg/l.

Angesichts dieser Assay-, Standardisierungs- und Einheitenvariation ist es unerlässlich, ausschließlich die diagnostischen Cut-offs/Referenzbereiche für die Interpretation von Patiententestergebnissen zu verwenden, die der Hersteller des Tests veröffentlicht hat.

Die in diesem Abschnitt behandelten Problematiken sind detaillierter in einer Online-Präsentation verfügbar [287].

## C-reaktives Protein – CRP

C-reaktives Protein (CRP) ist ein relativ großes Protein (Molekulargewicht ~120 000), das aus fünf identischen Polypeptidketten besteht. Diese werden in den Leberparenchymzellen (Hepatozyten) synthetisiert. Bei gesunden Personen liegen die Plasmakonzentrationen von CRP normalerweise bei unter 5,0 mg/l, im Falle einer immanenten Immunreaktion auf eine Infektion oder eine größeren Gewebeverletzung jedoch steigt die hepatische Synthese an und die Plasmakonzentration erhöht sich. In diesem Zusammenhang gilt CRP in Verbindung mit dem Test zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) als unspezifischer Blutmarker für organische Erkrankungen. Die Messung der CRP-Plasmakonzentration hat sich als klinisch nützlich bei der Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten sowie beim Management vieler nicht infektiöser inflammatorischer Erkrankungen erwiesen. In den letzten Jahren hat sich der Nutzen der CRP-Messung zur Bestimmung des individuellen Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung etabliert – allerdings ist dafür ein hochsensitiver CRP-Test erforderlich [288].

### Pathophysiologischer Hintergrund

Erstmals erwähnt wurde CRP im Jahre 1930, nachdem es im Blut von mit Streptokokken infizierten Patienten entdeckt wurde.

Es wurde nachgewiesen, dass CRP die Fähigkeit besitzt, den Polysaccharidteil der Streptokokkenbakterienwand zu binden [289]. CRP ist das archetypische Akute-Phase-Protein. Die Akute-Phase-Reaktion bezeichnet dabei ein Element der komplexen physiologischen Reaktion auf eine Infektion, eine Entzündung, eine Gewebeverletzung oder eine maligne Neoplasie [290]. Stimuliert

wird die hepatische CRP-Synthese vom Cytokin Interleukin-6 (IL-6), welches von aktivierten Makrophagen am Ort der Infektion, Verletzung oder Entzündung freigesetzt wird. CRP wird deshalb auch als „Surrogatmarker“ von IL-6 bezeichnet. Innerhalb der ersten Stunden nach dem Ereignis, das die Akute-Phase-Reaktion auslöst, steigt die CRP-Konzentration im Plasma rapide an und erreicht ihr Plateau nach 24 – 48 Stunden. Die Werte der CRP-Konzentrationspeaks variieren je nach Art und Schweregrad des Stimulus, der die Akute-Phase-Reaktion auslöst, sehr stark. Nach einem starken Stimulus, wie z. B. einer Sepsis oder einem akuten Myokardinfarkt, kann der Anstieg das 1000-Fache des Normwerts betragen [291]. Wird der Stimulus entfernt oder aufgelöst, sinkt die CRP-Konzentration im Plasma rapide ab und verringert sich alle 19 Stunden um die Hälfte [289].

Die genaue Funktion von CRP bleibt unbestimmt, es wird aber angenommen, dass CRP die Abwehr einer mikrobiellen Invasion unterstützt bzw. die Auswirkungen einer mikrobiellen Invasion lindert. Seine Liganden-bindenden Eigenschaften lassen vermuten, dass es eine Rolle beim Abbau geschädigten Zellmaterials spielt [291].

### **CRP-Referenzwerte – was ist normal?**

Die Verteilung der CRP-Konzentration bei augenscheinlich gesunden Personen ist stark nach rechts verschoben, wobei die durchschnittliche Konzentration annähernd bei 0,8 mg/l liegt, mit einem Interquartilsbereich von 0,3 – 1,7 mg/l [292]. Nur ca. 1 % anscheinend gesunder Erwachsener weisen einen CRP > 10 mg/l auf, und bei den meisten Menschen (90 – 95 %) liegt der CRP-Wert bei unter 5,0 mg/l. Vermutlich ist eine subklinische Erkrankung die Ursache für die rechtsgelagerte Verteilung [292]. CRP in einem Bereich von 5,0 – 10,0 mg/l weist wahrscheinlich auf eine leichte (subklinische) Entzündung/Infektion hin [293], und ein CRP

> 10,0 mg/l ist vereinbar mit einer klinisch nachweisbaren Akute-Phase-Reaktion. Der Cut-off-Wert zur Differenzierung normaler und abnormer CRP-Werte variiert von Labor zu Labor, liegt jedoch im Bereich zwischen 5 und 10 mg/l [289].

### **CRP-Messung – Unterscheidung zwischen CRP- und hsCRP-Assays**

Die analytische Sensitivität von CRP-Assays variiert. Der Begriff „high sensitivity CRP“ (hsCRP) bezieht sich auf Assays, die ausreichend sensitiv sind, um CRP-Konzentrationen im gesamten Referenzbereich („normal“ von 0,1 bis > 10 mg/l) verlässlich zu erkennen [291]. Weniger sensitive Assays (als einfache CRP-Assays bezeichnet) messen CRP im dem Bereich 2 – 10 mg/l. Während diese weniger sensitiven Assays zwar in der Lage sind, den mit einer Akute-Phase-Reaktion verbundenen CRP-Anstieg zu erkennen, können sie sehr geringe Konzentrationen nicht zuverlässig messen und sind nicht zur Einschätzung des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung geeignet. Beide, hsCRP- und CRP-Assays messen jedoch dieselbe Substanz, CRP.

### **Ursachen eines erhöhten CRP [299, 294 – 296]**

- Bakterieller Infekt
- Viraler Infekt
- Pilzinfektion
- Sepsis
- Rheumatoide Arthritis
- Chronische juvenile Arthritis
- Spondylitis ankylosans
- Reiter-Syndrom
- Systemische Vaskulitis (z. B. Morbus Behçet)
- Polymyalgia rheumatica
- Morbus Crohn

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Systemische Sklerose
- Dermatomyositis
- Colitis ulcerosa
- Sjögren-Syndrom
- Myokardinfarkt
- Akute Pankreatitis
- Schweres Trauma
- Verbrennungen
- Frakturen
- Chirurgischer Eingriff
- Tumorerkrankungen

### Klinischer Nutzen von CRP

Da die Akute-Phase-Reaktion und der darauffolgende Anstieg von CRP unspezifisch sind, kann CRP nicht als alleiniges Diagnostikum irgendeiner Krankheit fungieren. Es kann jedoch unterstützende Hinweise auf die Diagnose der oben genannten Ursachen liefern, und bei vielen dieser Ursachen spiegelt die CRP-Konzentration die Krankheitsaktivität bzw. das Ausmaß der Gewebeschädigung präzise wider [296].

Infektionskrankheiten werden oft durch Bakterien hervorgerufen und gehen üblicherweise mit einem höheren CRP-Anstieg einher als Virusinfektionen [292]. Dieser Unterschied ist diagnostisch wertvoll. Spezifische Anwendungen von CRP-Messungen bei Infektionskrankheiten umfassen [297 – 310]:

- Bakteriämie und Septikämie bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen
- Diagnose von bakteriellen und anderen Infektionen bei immunsupprimierten Patienten
- Diagnose postoperativer Infektionen
- Diagnose von Infektionen bei Kindern mit unklarem Fieber

- Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Meningitis/Pneumonie
- Diagnose einer perforierten akuten Appendizitis
- Vorhersage des Schweregrades einer Infektion bei kritisch kranken Patienten
- Vorhersage bakterieller Infektionen bei Patienten mit Grippesymptomen
- Leitfaden für die verantwortungsvolle ambulante Antibiotikagabe bei Atemwegsinfektionen
- Serielle Messung zum Monitoring der Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie bei einer Vielzahl schwerer Infektionskrankheiten

Wie oben gezeigt, spiegelt die CRP-Konzentration Aktivität und Schweregrad einer Entzündungserkrankung präzise wider; der klinische Nutzen dieser allgemeinen Beobachtung wird breitgefächert in der Diagnose und dem Monitoring der rheumatoiden Arthritis angewandt [296]. Während die CRP-Konzentrationen bei Patienten mit einer offenkundig ähnlich stark aktiven Arthritis variieren, werden die Veränderungen bei dem einzelnen Patienten jedoch sehr genau dargestellt, so dass CRP gut geeignet ist für die Bestätigung der Therapiewirksamkeit (CRP-Abfall) oder Krankheitsprogress (CRP-Anstieg) [311].

Andere spezifische Indikationen der CRP-Messung bei Entzündungskrankheiten umfassen:

- Bestimmung des Schweregrades bei Diagnosestellung und Therapieansprechen bei Morbus Crohn [312]
- Differenzierung von Morbus Crohn (leichter CRP-Anstieg) und Colitis ulcerosa (CRP normal oder leicht erhöht) bei Patienten mit Symptomen entzündlicher Darmerkrankungen [313]
- Monitoring der Krankheitsaktivität/des Therapieansprechens bei Polymyalgia rheumatica [314]

# Humanes Choriongonadotropin – hCG

Humanes Choriongonadotropin (hCG; auch bekannt als  $\beta$ -hCG oder Gesamt-hCG) ist ein Hormon, das normalerweise während der Schwangerschaft in einer signifikant messbaren Konzentration gebildet wird. Der primäre klinische Nutzen der hCG-Messung liegt in der Früherkennung einer Schwangerschaft sowie in der Diagnose und Behandlung schwangerschaftsbedingter Störungen wie Spontanabort oder ektoper Schwangerschaft [316]. Auch bei manchen seltenen Plazentatumoren und manchen Keimzelltumoren des Hodens wird hCG ausgeschüttet. hCG gilt als anerkannter „Tumormarker“ bei der Diagnose und dem Monitoring dieser seltenen malignen oder potenziell malignen Erkrankungen. Nachdem bei Schwangeren, die ein Kind mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) austrugen, ebenfalls eine erhöhte hCG-Konzentration beobachtet wurde, wird hCG auch beim pränatalen Screening für das Down-Syndrom verwendet [315].

## hCG und seine Varianten

hCG ist ein Glykoprotein mit 237 Aminosäuren, bestehend aus zwei hochgradig glykosylierten verschiedenen Subeinheiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ) [316]. Die  $\alpha$ -Subeinheit ähnelt drei anderen verwandten Glykoproteinhormonen, die in der Hypophyse gebildet werden: das luteinisierende Hormon (LH); das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH). Obwohl für die vollständige biologische Aktivität beide Subeinheiten erforderlich sind, gilt doch das  $\beta$ -hCG als bedeutsamste Komponente des Moleküls und definiert somit die biologische und immunologische Spezifität von hCG.

Eine Reihe von Varianten (Isoformen) von hCG zirkulieren im Plasma und im Urin [317, 318]. Dazu gehören:

- Intaktes, aktives hCG, die reguläre hCG-Isoform. Dieses wird während der Schwangerschaft in den Synzytiotrophoblasten der Chorionzotten gebildet und gilt daher als „Schwangerschaftshormon“
- Hyperglykosyliertes hCG (h-hCG) – intaktes, aktives hCG mit längeren Zuckerseitenketten. Diese Isoform wird physiologisch nur in der ganz frühen Schwangerschaft (3.-5. Gestationswoche) von den Zytotrophoblasten der Chorionzotten gebildet. In dieser kurzen Phase der Schwangerschaft liegt diese hCG-Form im Plasma vorrangig vor. Im Blut ist sie bei Schwangeren mit einigen malignen Gestationserkrankungen (z. B. Choriokarzinomen) nachweisbar, wo es bis zu 60 % des Gesamt-hCG ausmachen kann [319].
- Sulfatiertes hCG, nicht im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft (gebildet in der Hypophyse). Diese Form macht die sehr geringe (oft nicht nachweisbare) Konzentration des Gesamt-hCG im Blut gesunder nicht schwangerer Frauen und gesunder Männer aus.
- „Nicked“ hCG ist teilweise abgebautes hCG, das Ergebnis der Enzymspaltung an einer spezifischen Stelle der  $\beta$ -Subeinheit (Aminosäure 47 – 48); es ist biologisch inaktiv.
- Freie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten ( $\alpha$ -hCG und  $\beta$ -hCG); beide sind physiologisch inaktiv.
- $\beta$ -hCG erlaubt Rückschlüsse über die Größe eines Tumors und ist eine Form von hCG, das im Blut von Patienten mit malignen Gestations- und Nichtgestationserkrankungen auftritt. Es betrifft weniger als 1 % des Gesamt-hCG während einer normalen Schwangerschaft [320].
- Andere inaktive hCG-Abbauprodukte sind z.B.: "Nicked"  $\beta$ -hCG-Subeinheit; „nicked“ h-hCG; „nicked“ hCG fehlendes C-terminales Peptid; und  $\beta$ -Kern-Fragment (das erste hCG-Abbauprodukt im Urin

- es macht 80 % des hCG im Urin in der Schwangerschaft aus [320]).
- Die unterschiedliche Fähigkeit von hCG-Assays, andere Isoformen als die intakten, aktiven hCGs vollständig zu erkennen, sowie die klinische Bedeutung dieser Variabilität werden derzeit untersucht [318]. Es ist von elementarer Bedeutung anzuerkennen, dass hCG-Assays, die zur Erkennung einer Schwangerschaft bzw. einer schwangerschaftsassozierten Erkrankung dienen, nicht zwangsläufig auch für die Erkennung und das Monitoring von Tumoren geeignet sind, die mit erhöhten hCG-Konzentrationen einhergehen (siehe Abschnitt „Nicht schwangerschaftsassozierte Ursachen erhöhter hCG-Konzentrationen“).

### Physiologische Hintergründe – Schwangerschaft und hCG

Nach der Empfängnis durchläuft die einzellige, befruchtete Eizelle (Zygote) alle 20 Stunden eine Reihe von mitotischen Zellteilungen, während sie durch den Eileiter in den Uterus wandert. Der aus 100 identischen Zellen bestehende Zellklumpen, Blastozyste genannt, differenziert sich ungefähr am 4./5. Tag nach der Empfängnis entweder in trophoblastische Zellen auf der äußeren Oberfläche der Blastozyste oder in Embryoblastzellen. Embryoblastzellen sind die pluripotenten Zellen, die sich wiederum differenzieren und den sich entwickelten Embryo bilden, während die Trophoblasten zur Plazenta entwickeln. Trophoblastzellen leiten die Einnistung der Blastozyste in das Endometrium der Uteruswand, etwa 8-10 Tage nach der Empfängnis [321]. Die Typen der Trophoblastzellen sind in dieser Phase klar zu unterscheiden: Zytotrophoblasten; und ein differenzierter hormonproduzierender Zelltyp aus Zytotrophoblasten, die sogenannten Synzytiotrophoblasten [322].

Zur Zeit der Implantation beginnen beide Zelltypen mit der Produktion von hCG. Im Falle der Zytotrophoblasten handelt es sich um die hyperglykosylierte hCG-Isoform (h-hCG); Synzytiotrophoblasten

bilden das regulär intakte aktive Hormon hCG. In der ersten Woche der hCG-Produktion herrscht die Bildung hyperglykosylierten hCGs durch die Zytotrophoblasten vor, angesichts des rapiden Wachstums der Synzytiotrophoblasten aus der Fusion der Zytotrophoblasten steigt die Konzentration der regulären hCG-Form rasant an, und bald schon sind die Synzytiotrophoblasten die einzige Quelle von hCG in der Schwangerschaft [322].

Vor Implantation beträgt die Plasma-hCG-Konzentration  $< 5$  I.U./l, danach jedoch verdoppelt sie sich ca. alle 2 Tage und erreicht in der 8. – 10. Gestationswoche einen Peak von ca. 120 000 I.U./l (d. h. 8 – 10 Wochen nach Einsetzen der letzten Monatsblutung). Zwischen der 10. und 20. Gestationswoche sinkt hCG allmählich auf ca. 20 000 I.U./l ab und bleibt für den Rest der Schwangerschaft auf diesem Level [322]. Wie die Referenzbereichswerte unten zeigen, kann es erhebliche Abweichungen von dieser durchschnittlichen Plasma-hCG-Konzentration geben.

Die hauptsächliche und zuerst beschriebene Funktion von hCG während der Schwangerschaft ist die Stimulation des Corpus luteum im Ovar, damit es Progesteron sezerniert, bis ausreichend Synzytiotrophoblasten in der Plazenta vorhanden sind, die dann ab der 4. Schwangerschaftswoche die Progesteronbildung übernehmen [323].

Andere erst kürzlich entdeckte Funktionen, die für die hCG-Sekretion in der Schwangerschaft verantwortlich sind – und zwar ausschließlich in den ersten 4 Wochen – sind u. a. [323]:

- Förderung einer uterinen Angiogenese/Vaskulogenese zur Sicherstellung der Versorgung des sich entwickelnden Fötus durch die Plazenta
- Einfluss auf den Immunprozess zum Schutz vor der Abstoßung der „fremden“ fetoplazentaren Einheit
- Wachstum und Entwicklung der Nabelschnur

- Förderung der Differenzierung von Zytotrophoblasten in Synzytiotrophoblasten und damit Wachstum der Chorionzotten der Uteruswand während der Plazentation

Hyperglykosyliertes hCG hat eine Funktion im Prozess der Blastozystenimplantation, die Funktion des Hypophyse-hCG (sulfatiertes hCG) hingegen ist weiterhin unklar [323].

Referenzwerte für Plasma-hCG

- Prämenopausale, nicht schwangere sowie Männer: 0 – 5 I.U./l [320]
- Frauen in der Postmenopause: 0 – 14 I.U./l [322]

Werte in der Schwangerschaft je nach Gestation (Woche seit Einsetzen der letzten Menstruation) [322, 324]:

| Wochen  | hCG Durchschnittswerte IU/l, mIU/ml [322] |
|---------|-------------------------------------------|
| 3       | 22                                        |
| 4       | 239                                       |
| 5       | 3.683                                     |
| 6       | 16.850                                    |
| 7       | 32.095                                    |
| 8       | 95.282                                    |
| 9       | 128.300                                   |
| 10      | 102.750                                   |
| 11 – 13 | 95.600                                    |
| 14 – 17 | 32.275                                    |
| 18 – 26 | 21.250                                    |
| 27 – 40 | 21.025                                    |

| Wochen  | hCG Durchschnittswerte IU/l, mIU/ml [324] |
|---------|-------------------------------------------|
| 4       | 5 – 100                                   |
| 5       | 200 – 3000                                |
| 6       | 10.000 – 80.000                           |
| 7 – 14  | 90.000 – 500.000                          |
| 15 – 26 | 5.000 – 80.000                            |
| 27 – 40 | 3.000 – 15.000                            |

hCG-Assays zur Früherkennung von Schwangerschaft und Frühabort

Ein Plasma-hCG in einer Konzentration < 5 I.U./l schließt eine Schwangerschaft aus. Aufgrund des rapiden (exponentiellen) Anstiegs von hCG ab Tag 6 – 8 nach der Empfängnis (d. h. vor dem erwarteten Tag des Einsetzens der nächsten Menstruation und bevor eine Schwangerschaft sonographisch festgestellt werden kann) ist eine hCG-Messung der früheste objektive Nachweis einer Schwangerschaft. Ein Frühabort während des 1. Trimesters betrifft 20 – 30 % aller Schwangerschaften [325]. Daher ist der Nachweis von hCG > 5 I.U./l kein Garant für eine überlebensfähige Schwangerschaft. Deshalb gilt erst ein hCG-Spiegel von ≥25 I.U./l als zuverlässiger Indikator für eine Schwangerschaft [324]. Wird ein Grenzwert berichtet, sollte nach 48 Stunden eine neue Patientenprobe entnommen werden. Der Begriff „biochemische Schwangerschaft“ wird zur Beschreibung einer Schwangerschaft verwendet, die nicht bis zu dem Punkt fortschreitet, an der sie sonographisch sichtbar wird, unabhängig von einem initialen, auf eine Implantation der befruchteten Eizelle hinweisenden hCG-Anstiegs.

Mit der Messung des Plasma hCG wird eine überlebensfähige Schwangerschaft nach einer assistierten künstlichen Befruchtung vorhergesagt. Eine mittlere hCG-Konzentration an Tag 12 nach dem

Embryotransfer erreicht 126 I.U./l (Bereich 5 – 683 I.U./l) bei Frauen mit fortgeschrittener Schwangerschaft, jedoch nur 31 I.U./l (Bereich 5 – 268 I.U./l) bei Frauen mit Fehlgeburt im 1. Trimester. Ein hCG von 76 I.U./l an Tag 12 hat sich als geeignetster Cut-off-Wert für die Vorhersage einer überlebensfähigen Schwangerschaft erwiesen [327].

Serielle hCG-Messungen sind nützlich für die Beurteilung schwangerer Frauen, die vaginale Blutungen haben oder während des 1. Trimesters „zeichnen“, was bei ca. 25 % aller Schwangerschaften auftritt [328]. Eine normale Schwangerschaft geht mit einer Verdoppelung des Plasma-hCG alle 48 Stunden einher. Dieser Wert kann aber erheblich variieren; der Mindestanstieg von hCG im Zeitraum von 48 Stunden für eine überlebensfähige Schwangerschaft liegt bei 53 % [326]. Steigt hCG normal schnell an, bestätigt dies zuverlässig, dass die Blutung keine Bedrohung für die Schwangerschaft darstellt. Eine Anstiegsrate von < 53 % hingegen ist ein Indikator entweder für eine fehlgeschlagene intrauterine Schwangerschaft (Fehlgeburt) oder für eine ektope Schwangerschaft [328, 329].

### **hCG-Messung für die Diagnose einer ektope Schwangerschaft**

Eine ektope Schwangerschaft (d. h. die Einnistung des befruchteten Eis außerhalb des Uterus, in der Regel im Eileiter) tritt in ca. 1 – 2 % aller Schwangerschaften auf [330]. Die Ruptur einer ektope Schwangerschaft ist ein potenziell lebensbedrohlicher klinischer Notfall. Die Diagnose einer ektope Schwangerschaft basiert auf einer Studie, in der die hCG-Konzentration oberhalb derer Konzentration zu einem Zeitpunkt liegt, zu dem eine normale uterine Schwangerschaft durch Vaginalsonographie sichtbar ist. Dieser sogenannte diskriminatorische Wert liegt im Bereich 1500 – 3000 I.U./l.

Wenn bei einem hCG über 1500 I.U./l sonographisch keine uterine Schwangerschaft bestätigt werden kann, handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine ektope Schwangerschaft;

je weiter hCG oberhalb von 1500 I.U./l liegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer ektope Schwangerschaft [330]. Bei Patientinnen mit einem hCG unter 1500 I.U./l lässt sich der Ort der Schwangerschaft nicht mit Sicherheit feststellen; es könnte sich um eine normal fortschreitende uterine Schwangerschaft, aber auch um eine ektope Schwangerschaft handeln. Zur Unterscheidung der beiden können serielle hCG-Messungen nützlich sein, da hCG bei ektope Schwangerschaften langsamer ansteigt als bei normalen uterinen Schwangerschaften, auf einem Level bleiben oder sogar abfallen kann [329].

### **hCG zur Monitoring nach Abort und ektope Schwangerschaft**

Nach einer Fehlgeburt, einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch und der Behandlung einer ektope Schwangerschaft sinkt hCG bei vorhersehbaren Anstiegsraten auf Konzentrationen Nichtschwangerer ab (<5 IU/l) so dass eine serielle hCG-Messung der Überwachung beider Zustände dient. Wenn hCG nach einer Fehlgeburt oder einem Abbruch nicht absinkt, weist dies beispielsweise auf verbliebenes Trophoblastengewebe hin, das einer weiteren Behandlung bedarf.

### **Nicht schwangerschaftsassozierte Ursachen erhöhter hCG-Konzentrationen**

Obwohl eine Schwangerschaft die häufigste Ursache für erhöhtes hCG ist, gibt es auch andere Ursachen. Diese lassen sich in drei Kategorien fassen:

- Gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie (GTN)
- Andere Malignome
- Falsch erhöhtes hCG

#### **GTN**

Die häufigste GTN ist die Blasenmole, ein normalerweise nicht

maligner Uterustumor, dessen Ursprung entweder die Verschmelzung eines Spermiums mit einer Eizelle ohne Chromosomenmaterial (vollständige Mole) ist oder die Verschmelzung zweier Spermien mit einer normalen (haploiden) Eizelle (partielle Blasenmole) [331]. Die vollständige Blasenmole geht mit einem massiven Anstieg von Plasma-hCG einher (durchschnittlicher Wert ~ 200 000 I.U./l; Bereich 25 000 – >3 000 000 I.U./l). Eine partielle Blasenmole wird mit einem weniger steilen Anstieg (durchschnittliches hCG ~ 50 000 I.U./l; Bereich 11 000 – 220 000) [322].

Einer operativen Entfernung der Blasenmole folgt das vorhersehbare Absinken des hCG auf normale Werte (nicht schwangerer Personen).

Aus diesem Grunde liefern serielle hCG-Messungen die Grundlage für den Wirksamkeitsnachweis solcher Behandlungen.

### **Maligne Erkrankungen**

Das Chorionkarzinom ist eine aggressive Form von Zellveränderungen in den Plazentazellen (Zytotrophoblasten), die in Folge einer Blasenmole oder, in selteneren Fällen, in einer normalen Schwangerschaft (1 von 20 000 Lebendgeburten ziehen ein Chorionkarzinom nach sich). hCG ist ein nützlicher Tumormarker für ein Chorionkarzinom, deren Konzentrationen direkt die Tumormasse widerspiegeln [322]. Bei fortgeschrittener Erkrankung, vor Behandlung, kann das Plasma-hCG Konzentrationen von 5 000 000 I.U./l erreichen. Mehr als die Hälfte dieses hCG (60 %) ist die hyperglykosylierte Isoform. Das Ansprechen auf eine Chemotherapie wird anhand eines sinkenden Plasma-hCG überwacht, wobei bevorzugt ein Assay verwendet wird, der 100 % jeder vorhandenen hyperglykolysierten Isoform erkennt [322].

Eine falsch niedrige hCG-Konzentration kann bei Patientinnen mit Chorionkarzinomen und vollständiger Blasenmole aufgrund des hohen "High-Dose-Hook"-Effekts auftreten. Dies passiert, wenn die

hCG-Konzentration der Patientin den Messbereich des hCG-Assays (üblicherweise >1 000 000 I.U./l) überschreitet IU/L) [331].

Einige Arten von Hodenkrebs sezernieren hCG, und bei diesen Tumoren dienen serielle hCG-Messungen der Überwachung der Wirksamkeit einer Chemotherapie [320].

Andere häufige Malignome (nicht im Zusammenhang mit der Plazenta), die mit einem moderat erhöhten Plasma-hCG einhergehen (vorwiegend mit der freien  $\beta$ -Subeinheit), sind u.a.: Uteruskarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom und Bronchialkarzinom [320, 322].

### **Falsch erhöhte hCG-Konzentration**

Ein falscher Anstieg von hCG ist eine recht häufige Ursache eines moderat erhöhten hCG außerhalb einer Schwangerschaft und macht 42 % dieser Ereignisse in einem einzigen Survey aus [333]. Diese „falsch Positiven“ sind auf das Vorhandensein heterophiler Antikörper im Plasma zurückzuführen, welche immunologische hCG-Assays beeinträchtigen. In diesen Fällen ist hCG im Urin nicht erhöht, da die beeinträchtigenden Antikörper nicht im Urin auftreten [333].

# Literatur

1. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF *et al.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and stock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-77.
2. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH, Larsen VH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med* 1995; 23, 7: 1284-93.
3. Wettstein R, Wilkins R. Interpretation of blood gases. In: *Clinical assessment in respiratory care*, 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 2010.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012.
5. Klastrup E, Trydal T, Pederson J. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1495-1500.
6. Higgins C. Why measure blood gases ? A three-part introduction for the novice. Part 1. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jan 2012.
7. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol* 2009; 10: 598-605.
8. Higgins C. Causes and clinical significance of increased carboxyhemoglobin. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2005.
9. Higgins C. Methemoglobin. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2006.
10. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gøthgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39,107: 137-42.
11. Higgins C. Why measure blood gases ? A three-part introduction for the novice. Part 3. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Apr 2013.
12. Sola A, Rogido M, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 801-12.
13. White A. The evaluation and management of hypoxemia in the chronic critically ill patient. *Clin Chest Med* 2001; 22: 123-34.
14. Walshaw M, Hind C. Chest disease. In: Axford J, Callaghan CO, eds. *Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford UK: Wiley-Blackwell, 2004.
15. Malley W. *Clinical Blood gases: assessment and intervention*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders, 2004.
16. Hennessey I, Japp A. *Arterial blood gases made easy*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2007.
17. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Erythropoiesis and general aspects of anaemia. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, eds. *Essential haematology*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2006: 12-28.
18. Ranney H, Aharma V. Structure and function of haemoglobin. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William's hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York City: McGraw-Hill Professional, 2000: 345-53.
19. Higgins C. Hemoglobin and its measurement. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2005.
20. McLellan SA, Walsh TS. Oxygen delivery and haemoglobin. *CEACCP* 2004; 4: 123-26.
21. West B. *Respiratory physiology: the essentials*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2012: 36-56.
22. Higgins C. Parameters that reflect the carbon dioxide content of blood. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2008.
23. Bakerman S. *ABC's of interpretive laboratory data*. 4<sup>th</sup> ed. Scottsdale: Interpretive Laboratory Data, 2002.
24. CLSI. *Blood gas and pH analysis and related measurements; Approved Guidelines*. CLSI document CA46-A2, 29, 8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2009.
25. Thomas L. Critical limits of laboratory results for urgent clinician notification. *eJIFCC* 2003; 14,1: 1-8. <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/140103200303.pdf> (Accessed Aug 2013).
26. Wilson B, Cowan H, Lord J. The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *BMC Emergency Medicine* 2010; 10: 9.
27. Gøthgen IH, Siggaard-Andersen O, Kokholm G. Variations in the haemoglobin-oxygen dissociation curve in 10079 arterial blood samples. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 87-90.
28. Kokholm G. Simultaneous measurements of blood pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  and concentrations of haemoglobin and its derivatives – a multicentre study. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 75-86.
29. Breuer HWM, Groeben H, Breuer J, Worth H. Oxygen saturation

- calculation procedures: a critical analysis of six equations or the determination of oxygen saturation. *Intensive Care Med* 1989; 15: 385-89.
30. Hess D, Elser RC, Agarwal NN. The effects on the pulmonary shunt value of using measured versus calculated hemoglobin oxygen saturation and of correcting for the presence of carboxyhemoglobin and methemoglobin. *Respir Care* 1984; 29: 1101-05.
  31. Shappell SD. Hemoglobin affinity for oxygen, 2,3-DPG, and cardiovascular disease. *Cardiology Digest* 1972; 9-15.
  32. Kosanin R, Stein ED. Measured versus calculated oxygen saturation of arterial blood: a clinical study. *Bull N Y Acad Med* 1978; 54: 951-55.
  33. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63, Suppl VI: 1-68.
  34. Toffaletti J, Zijlstra W. Misconceptions in reporting oxygen saturation. *Anesth Analg* 2007; 105: S5-S9.
  35. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48, Suppl 189: 7-15.
  36. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Arterial oxygen status determined with routine pH/blood gas equipment and multi-wavelength hemoximetry: reference values, precision and accuracy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 57-66.
  37. Gutierrez J, Theodorou A. Oxygen delivery and oxygen consumption in pediatric critical care. In: Lucking SE, Maffei FA, Tamburro RF, Thomas NJ, eds. *Pediatric critical care study guide: text and review*. London: Springer-Verlag, 2012:19-38.
  38. Hameed S, Aird W, Cohn S. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; 31, Suppl 12: S658-S667.
  39. Siggaard-Andersen O, Gøthgen IH, Wimberley PD, Fogh-Andersen N. The oxygen status of the arterial blood revised: relevant oxygen parameters for monitoring the arterial oxygen availability. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 17-28.
  40. Burnett R. Minimizing error in the determination of *p*50. *Clin Chem* 2002; 48: 567-70.
  41. Banak T. Fetal blood gas values. In: Modak RK, ed. *Anesthesiology Keywords Review*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 212.
  42. Hsia C. Respiratory function of hemoglobin. *New Eng J Med* 1998; 338: 239-46.
  43. Stryer L. *Biochemistry*. 3<sup>th</sup> ed. New York: W.H. Freeman and company, 1988: 143-76.
  44. Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F146-48.
  45. Rumi E, Passamoniti F, Pagan L *et al*. Blood *p*50 evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. *J Intern Med* 2009; 265: 266-74.
  46. Percy M, Butt M, Crotty G *et al*. Identification of high oxygen affinity hemoglobin variants in the investigation of patients with erythrocytosis. *Hematologica* 2009; 94: 1321-22.
  47. Steinberg M. Hemoglobins with altered oxygen affinity. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, eds. *Wintrob's Clinical Hematology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
  48. Morgan T. The oxyhaemoglobin dissociation curve in critical illness. *Critical Care and Resuscitation* 1999; 1: 93-100.
  49. Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE Jr. Relationship between arterial, mixed venous and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. *Crit Care Med* 2000; 28: 1998-2001.
  50. Coburn RF, Williams WJ, Foster RE. Effect of erythrocyte destruction on carbon monoxide production in man. *J Clin Invest* 1964; 43: 1098-103.
  51. Breimer L, Mikhailidis D. Could carbon monoxide and bilirubin be friends as well as foes of the body? *Scand J Clin and Lab Invest* 2010; 70: 1-5.
  52. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45: 1278-85.
  53. Owens E. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clin*

- Biochem 2010; 43: 1183-88.
54. Kao L, Nanagas K. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Clin N America* 2004; 22: 985-1018.
  55. Shusterman D, Quninlan P, Lowengaart R, Cone J. Methylene chloride intoxication in a furniture refinisher. A comparison of exposure estimates utilizing workplace air sampling and carboxyhemoglobin measurements. *J Occup Med* 1990; 32: 451-54.
  56. Widdop B. Analysis of carbon monoxide. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 378-91.
  57. Hampson N. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest* 1998; 114: 1036-104.
  58. Price DP. Methemoglobin inducers. In: Goldfrank's toxicological emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York City: McGraw Hill, 2011: 1698-1707.
  59. Kusin S, Tesar J, Hatten B *et al.* Severe methemoglobinemia and hemolytic anemia from aniline purchased as 2C-E, a recreational drug, on the internet – Oregon, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 85-88.
  60. Modarai B, Kapadia Y, Kerins *et al.* Methylene Blue: a treatment for severe methaemoglobinaemia secondary to misuse of amyl nitrite. *Emerg Med J* 2002; 19: 270-71.
  61. Saxena H, Saxena A. Acute methaemoglobinaemia due to ingestion of nitrobenzene (paint solvent). *Indian J Anaesth* 2010; 54: 160-62.
  62. Hamirani YS, Franklin W, Grifka RG, Stainback RF. Methemoglobinemia in a young man. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 76-77.
  63. Percy M, Lappin T. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b5 reductase deficiency. *Br J Haem* 2008; 141: 298-308.
  64. Kedar P, Nadkarni A, Phanasgoanker S *et al.* Congenital methemoglobinemia caused by Hb-M<sub>Ratnagiri</sub> ( $\beta$ -63CAT→TAT, His→Tyr) in an Indian family. *Am J Hematol* 2005; 79: 168-70.
  65. Choi A, Sarang A. Drug induced methaemoglobinaemia following elective coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia* 2007; 62: 737-40.
  66. Rehman H. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001; 175: 193-96.
  67. Wolak E, Byerly F, Mason T, Cairns B. Methemoglobinemia in critically ill burned patients. *Am J Crit Care* 2005; 14: 104-08.
  68. Siggaard-Andersen O. An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 27: 239-45.
  69. Higgins C. An introduction to acid-base balance in health and disease. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jun 2004.
  70. Higgins C. Why measure blood gases ? A three-part introduction for the novice. Part 2. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Apr 2012.
  71. Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA* 1990; 263: 704-07.
  72. Morgan TJ. What is p50. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) March 2003.
  73. Kellum J. Determinants of blood pH in health and disease. *Critical Care* 2000; 4: 6-14.
  74. Cohen R, Woods H. Disturbance of acid-base homeostasis. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2010.
  75. Nageotte MP, Gilstrap LC III. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, eds. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine. Principles and practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 397.
  76. Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG *et al.* Shoulder dystocia: The unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 657-72.
  77. Moody J. UK's National Institute of Clinical Excellence (NICE). Caesarean section clinical guideline. London: RCOG Press, 2004.
  78. Tuffnell D, Haw W, Wilkinson K. How long does a fetal scalp blood sample take. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 332-34.
  79. Higgins C. Clinical aspects of pleural fluid pH. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2009.
  80. Cousineau J, Ancil S, Carceller A, Gonthier M, Delvin EE. Neonate capillary blood gas reference values. *Clin Biochem* 2005; 38: 905-07.
  81. Marshall W, Bangert S. Hydrogen ion homeostasis and blood gases. In: *Clinical chemistry*. 5<sup>th</sup> ed. London: Mosby Elsevier, 2004.
  82. Siggaard-Andersen O. Textbook on acid-base and oxygen status of the blood. <http://www.siggaard-andersen.dk/OsaTextbook.htm> (Accessed May 2013).
  83. Gregg A, Weiner C. "Normal" umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 1993, 36: 24-32.

84. Soldin SJ, Wong EC, Brugnara C *et al.* Pediatric reference intervals. 7<sup>th</sup> ed. Washington DC: AACC Press, 2011.
85. Siggaard-Andersen O. The acid-base status of blood. 4<sup>th</sup> rev ed. Copenhagen: Munksgaard, 1976.
86. Kraut J, Madias N. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274-85.
87. Kellum J. Clinical review: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 2005; 9: 500-07.
88. Kofstad J. All about base excess – to BE or not to BE. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2003.
89. Siggaard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 15-20.
90. Siggaard-Andersen O. FAQ concerning the acid-base status of the blood. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2010.
91. Kofstad J. Base excess: a historical review – has the calculation of base excess been standardized the last 20 years? *Clin Chim Acta* 2001; 307: 193-95.
92. Morgan T. The Stewart approach – One clinician's perspective. *Clin Biochem Review* 2009; 30: 41-54.
93. Roemer V. The significance of bases excess ( $BE_b$ ) and base excess in the extracellular fluid compartment ( $BE_{eff}$ ). [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2010.
94. Juern J, Khatri V, Weigelt J. Base excess: a review. *J Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 73: 27-32.
95. Toffaletti JG. Blood gases and electrolytes. 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: AACC press, 2009: 1-39.
96. Verma A, Roach P. Interpretation of arterial blood gases. *Australian Prescriber* 2010: 124-29.
97. Higgins C. Clinical aspects of the anion gap. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2009.
98. Wallach JB. Handbook of interpretation of diagnostic tests. 6<sup>th</sup> ed. United States of America: Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 1996.
99. Paulson WD, Roberts WL, Lurie AA, Koch DD, Butch AW, Aguanno JJ. Wide variation in serum anion gap measurements by chemistry analyzers. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 735-42.
100. Kraut J, Madias N. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-74.
101. Brandis K. Acid-base physiology: the anion gap. [www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook](http://www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook) (Accessed Dec 2012).
102. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med* 1980; 303: 854-58.
103. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27: 472-83.
104. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Clin Lab Med* 2005; 146: 317-20.
105. Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anesth* 2009; 56: 247-56.
106. Engquist A. Fluids/Electrolytes/Nutrition. 1<sup>st</sup> ed. Copenhagen: Munksgaard, 1985.
107. Galindo S. Arterial blood gases (ABGs). SOP number CH010, Version 1. 2010; Aug 23. <http://www.isu.edu/~galisusa/BloodGasSOP.html> (Accessed Jan 2014).
108. Miles R, Roberts M, Putnam A *et al.* Comparison of serum and heparinized plasma samples of measurement of chemistry analytes. *Clin Chem* 2004; 50: 1704-06.
109. Horn J, Hansten P. Hyperkalemia due to drug interactions. *Parmacy Times* 2004; January: 66-67.
110. Firth JD. Disorders of potassium homeostasis. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2010: 3831-45.
111. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15: e96-99.
112. Zull DN. Disorders of potassium metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 1989, 7, 4: 771-94.
113. Nyirenda M, Tang J, Padfield P, Seckl J. Hyperkalaemia. *BMJ* 2009; 339: 1019-24.
114. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: electrolytes. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2003.

115. Narins RG. Maxwell and Kleemann's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1994.
116. Evans K, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 272-90.
117. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am* 1997; 81, 3: 611-39.
118. Van den Bosch A, Van der Klooster J, Zuidgeest D *et al.* Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med* 2005; 63: 146-48.
119. Stankovic A. Elevated serum potassium values – the role of preanalytic variables. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: S105-11.
120. Vendeloo M, Aarnoudse A, van Bommel E. Life-threatening hypokalemic paralysis associated with distal renal tubular acidosis. *Netherlands J Medicine* 2011; 69: 35-38.
121. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology Journal* 2011; 18: 233-45.
122. Liamis G, Milliliou H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kid Dis* 2008; 52:144-49.
123. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we manage it. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: S4-12.
124. Palevsky P, Bhargava R, Greenberg G. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203.
125. Funk GC, Lindner G, Druml W *et al.* Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Medicine* 2010; 36: 304-11.
126. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: Clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-58.
127. Smith D, McKenna K, Thompson C. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 667-78.
128. Brown I, Tzulaki I, Candais V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791-813.
129. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostics approach to the patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based options. *Q J Med* 2005; 98: 529-40.
130. Bhattacharjee D, Page S. Hyponatraemia in adults: a clinical review. *Acute Medicine* 2010; 9: 60-65.
131. Reddy P, Mooradian A. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1494-1508.
132. Adrogue H, Madias N. Hypernatremia. *New Eng J Med* 2000; 342: 1493-99.
133. Fortgens P, Pillay T. Pseudohyponatremia revisited – a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 516-19.
134. Higgins C. Pseudohyponatremia. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jan 2007.
135. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F *et al.* The Incidence and prognostic value of hyponatremia in critically ill patients. *The Scientific World Journal* 2012; 2012: 1-7.
136. Becket G, Walker S, Rae P, Asby P. Lecture notes: clinical biochemistry. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
137. Berend K, Hulsteijn L, Gans R. Chloride: the queen of electrolytes. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 203-11.
138. Charles J, Heliman R. Metabolic acidosis. *Hospital Physician* 2005; March: 37-42.
139. Galla J. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-75.
140. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1264-69.
141. Lier H, Maegele M. Incidence and significance of reduced ionized calcium in massive transfusion. *International Journal of Intensive Care* 2012; 77-80.
142. Ramasamy I. Recent advances in physiological calcium homeostasis. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 237-73.
143. Marshall W, Bangert S, Lapsley M. Calcium phosphate and magnesium. In: *Clinical chemistry*. 7<sup>th</sup> ed. London: Mosby Elsevier, 2012.
144. Higgins C. Ionized calcium. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2007.
145. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort-study. *Anaesth Intensive care* 2011; 39: 46-54.
146. Cooper M, Gittoes N. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-302.
147. Assadi F. Hypercalcemia – an evidence-based approach to clinical

- cases. Iranian J Kidney Disease 2009; 3: 71-79.
148. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1994; 331: 1428-36.
  149. Mulligan, M. Hyperglycemic control in the ICU. *www.acutecaretesting.org* Apr 2010.
  150. Rozance PJ, Hay Jr WW. Describing hypoglycemia – definition or operational threshold. *Early Hum Dev* 2010; 86: 275-80.
  151. Young JW. Gluconeogenesis in cattle: significance and methodology. *J Dairy Sci* 1977; 60: 1-15.
  152. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. Human physiology: the mechanisms of body function. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1990.
  153. Biswajit S. Post prandial plasma glucose level less than the fasting level in otherwise healthy individuals during routine screenings. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21, 2: 67-71.
  154. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345,19: 1359-67.
  155. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35, Suppl 1: S11-S63.
  156. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1769-76.
  157. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
  158. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94,3: 709-28.
  159. Eggert L. Guidelines for management of neonatal hypoglycemia. Intermountain healthcare. Patient and provider publications 801.442.2963 CPM011, 2012; 1-2.
  160. Fernández BA, Pérez IC. Neonatal hypoglycemia – current concepts. In: Rigobelo E, ed. Hypoglycemia – causes and occurrences. InTech, 2011. <http://www.intechopen.com/books/hypoglycemia-causes-and-occurrences/neonatalhypoglycemia-current-concepts> (Accessed Feb 2013).
  161. Fugelseth D. Neonatal hypoglycemia. *Dsskr Nor Laegeforen* 2001; 121,14: 1713-16.
  162. Chan SW. Neonatal hypoglycemia. Up to date reviews 2011. [www.uptodate.com/contents/neonatal-hypoglycemia](http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypoglycemia) (Accessed Mar 2013).
  163. Hawdon JM. Glucose and lactate in neonatology (clinical focus). *www.acutecaretesting.org* Jun 2002.
  164. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal hypoglycemia, part II: pathophysiology and therapy. *Clin Pediatr* 1998; 37: 11-16.
  165. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R502-16.
  166. Shirey TL. POC lactate: A marker for diagnosis, prognosis, and guiding therapy in the critically ill. *Point of Care* 2007; 6: 6192-200.
  167. Mordes JP, Rossini AA. Lactic acidosis. In: Irwin R, Cera FB, Rippe JM, eds. Irwin and Rippe's intensive care medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
  168. Yudkin J, Cohen RD. The contribution of the kidney to the removal of lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48: 121-31.
  169. Higgins C. L-lactate and D-lactate – clinical significance of the difference. *www.acutecaretesting.org* Oct 2011.
  170. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77: 73-82.
  171. Mizock B. Controversies in lactic acidosis: implications in critically ill patients. *JAMA* 1987; 258: 497-501.
  172. Casaletto J. Differential diagnosis of metabolic acidosis. *Emerg Med Clin N Amer* 2005; 23: 771-87.
  173. Essex DW, Jun DK, Bradley TP. Lactic acidosis secondary to severe anemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1998; 55: 110-11.
  174. Aberman A, Hew E. Lactic acidosis presenting as acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 961-63.
  175. Foster M, Goodwin SR, Williams C, Loeffler J. Recurrent life-threatening events and lactic acidosis caused by chronic carbon monoxide poisoning in an infant. *Pediatrics* 1999; 104: e34-35.
  176. Freidenburg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as

- a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine*, 2007; 86: 225-32.
177. John M, Moore CB, James IR *et al.* Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 717-23.
  178. Bonnet F, Bonarek M, Abridj A *et al.* Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated by nucleoside reverse-transcriptase analogs: a report of 9 cases. *Rev Med Interne* 2003; 24: 11-16.
  179. Farrell DF, Clark AF, Scott CR, Wennberg RP. Absence of pyruvate decarboxylase in man: A cause of congenital lactic acidosis. *Science* 1975; 187: 1082-84.
  180. Rallison ML, Meikle AW, Zigrang WD. Hypoglycemia and lactic acidosis associated with fructose-1,6 diphosphatase deficiency. *J Pediatrics* 1979; 94: 933-36.
  181. Bianco-Barca O, Gomez-Lado C, Rodrige-Saez E *et al.* Pyruvate dehydrogenase deficit associated to the C515T mutation in exon 6 of the E1alpha gene. *Rev Neurol* 2006; 43: 341-45.
  182. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D *et al.* Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-28.
  183. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME *et al.* Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intens Care Med* 2007; 33: 970-77.
  184. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009; 37: 2827-39.
  185. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
  186. American Academy of Paediatrics. Subcommittee of Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 296-316.
  187. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier health science, 2007.
  188. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 2006; 27: 443-54.
  189. Bancroft JD, Kreamer B, Gourlev GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998; 32,4: 656-60.
  190. Herrine SK. Jaundice. The Merck manuals online medical library for healthcare professionals. 2009. <http://www.merckmanuals.com/professional/search.html?qt=jaundice&start=1&context=%2Fprofessional> (Accessed May 2013).
  191. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl Med* 2008; 358,9: 920-28.
  192. Maisels MJ, Watchko J. Treatment of jaundice in low birth weight infants. *Arch Dis Child fetal neonatal Ed* 2003; 88: F459-63.
  193. Myers GL, Miller WG, Coresh J *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program (NKDEP). *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
  194. US recommendations. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). [www.nkdep.nih.gov](http://www.nkdep.nih.gov), (Accessed Jan 2013).
  195. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 35-42.
  196. Valtin H. *Renal dysfunction: mechanisms involved in fluid and solute imbalance*. Boston: Little Brown and Company, 1979.
  197. Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man: comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest*, 1938; 17: 31-40.
  198. Higgins C. Creatinine measurement in the radiology department 1. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Apr 2010.
  199. National Institutes of Health (NIH). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003475.htm> (Accessed Jan 2013).
  200. Kellum JA, Aspin P, Barsoum RS *et al.* KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 19-36.
  201. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12,2: R47.
  202. Hoste EA, Clermont G, Kersten A *et al.* RIFLE criteria for acute kidney

- injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73.
203. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. *JAMA* 2005; 17,294: 813-18.
  204. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S216-23.
  205. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010; 38: S169-74.
  206. Vanholder R, Massy Z, Argiles A *et al.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-56.
  207. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-100.
  208. Levey AS, Coresh J, Bolton K *et al.* National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation classification and stratification. *Am J kidney Dis* 2002; 39: S1-266. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf)
  209. Higgins C. Creatinine measurement in the radiology department 2. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2010.
  210. Cronin R. Contrast induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 191-204.
  211. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 69: 135-40.
  212. Levey A, Bosch J, Lewis J *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new predictive equation. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
  213. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ *et al.* Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
  214. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml>. (Accessed Jan 2013).
  215. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GRF in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1832-43.
  216. National kidney foundation. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm) (Accessed Feb 2013).
  217. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150,9: 604-12.
  218. Peruzzi WT. Setting the record on shunt. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) 2004.
  219. Wandrup JH. Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 2744.
  220. Jardins TD, Burton GG. Clinical manifestations and assessment of respiratory disease. 6<sup>th</sup> edition. Mosby Elsevier 2011.
  221. Newby LK, Jesse RL, Babb JD *et al.* ACCF 2012 Expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2427-63.
  222. Christenson R, Azzazy H. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44: 1855-64.
  223. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987-93.
  224. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-67.
  225. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-99.
  226. Apple F. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303-06.
  227. Hamm C, Bassand JP, Agewall S *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
  228. Steg PG, James SK, Atar D *et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
  229. Kurz K, Schild C, Isfort P, Katus HA, Giannitsis E. Serial and single time-point measurement of cardiac troponin T for prediction of

- clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 94-100.
230. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 105-11.
  231. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patient-reported symptoms associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1585-89.
  232. Apple F, Ler R, Murakami M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99<sup>th</sup> percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012; 58: 1574-81.
  233. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254-61.
  234. Saenger A, Beyrau R, Braun S *et al.* Multicenter analytical evaluation of a high- sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 748-54.
  235. Jardine RM, Dalby AJ, Klug EG *et al.* Consensus statement on the use of high sensitivity cardiac troponins. *SAHeart* 2012; 9: 210-15.
  236. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus HA. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404-11.
  237. McClean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 1-11.
  238. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007; 53: 813-22.
  239. Yeo KT, Wu AH, Apple FS *et al.* Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-15.
  240. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-60.
  241. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocr J* 2010; 57: 555-65.
  242. La Villa G, Stefani L, Lazzeri C *et al.* Acute effects of physiological increments of brain natriuretic peptide in humans. *Hypertension* 1995; 26: 628-33.
  243. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507-14.
  244. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 318-28.
  245. Kim H-N, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011; 123: 2015-19.
  246. DeFilippi, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82-88.
  247. Apple FS, Wu HA, Jaffe AS *et al.* National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007; 116: e95-98.
  248. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
  249. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26: 2269-76.
  250. Nir A, Lindinger A, Rauh M *et al.* NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3-8.
  251. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
  252. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE CG108 2010. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>
  253. Cowie MR, Collinson PO, Dargie H *et al.* Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP)

- in the UK and Ireland. *Br J Cardiol* 2010; 17: 76-80.
254. Mozid AM, Papadopoulou SA, Skippen A, Khokhar AA. Audit of the NT-ProBNP guided transthoracic echocardiogram service in Southend. *Br J Cardiol* 2011; 18: 189-92.
  255. Zkynthinos E, Kiropoulos T, Gourgoulis K, Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac diseases. *Heart Lung* 2008; 37: 275-85.
  256. Freitag MH, Larson MG, Levy D *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham heart study. *Hypertension* 2003; 41: 978-83.
  257. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264-72.
  258. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J* 2008; 16: 73-78.
  259. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism. *Thorax* 2009; 64: 869-75.
  260. Bozkanet E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537-44.
  261. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw H-Y, Chan Y-H, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *CJASN* 2008; 3: 1644-61.
  262. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Roukonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1277-83.
  263. Desai AS, Ribbins-Domingo K, Shilipak MG, Wu AH, Ali S, Whooley MA. Association between anaemia and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): findings from the heart and soul study. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 886-91.
  264. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-37.
  265. Maisel A, Mueller C, Adams K *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-39.
  266. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Eng J Med* 2002; 347: 161-67.
  267. Masson S, Latini R, Anand IS *et al.* Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: The valsartan heart failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
  268. Richards AM, Troughton RW. The use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clin Chem* 2012; 58: 62-71.
  269. Jourdain P, Jondeau G, Funck F *et al.* Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 24: 1733-39.
  270. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA *et al.* Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1881-89.
  271. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101: 3-8.
  272. Mehra MR, Maisel A. B-type natriuretic peptide in heart failure: diagnostic, prognostic, and therapeutic use. *Crit Pathw Cardiol* 2005; 4: 10-20.
  273. Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2507-13.
  274. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878-87.
  275. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-46.
  276. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K *et al.* Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11086 patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2028-34.
  277. Takach Lapner S, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary

- embolism. *BMJ* 2013; 346: f757.
278. Chopra N, Doddamreddy P, Grewal H, Kumar PC. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals. *Int J Gen Med* 2012; 5: 87-92.
  279. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE CG144 2012. London: National Institute for Health and Care Excellences. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg144>
  280. Wells PS, Anderson DR, Rodger M *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
  281. Wells PS, Anderson DR, Rodger M *et al.* Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
  282. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A *et al.* Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010; 115: 481-88.
  283. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
  284. Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of D-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1227-34.
  285. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 243-51.
  286. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256-62.
  287. Raby A. D-dimer assay issues and standardization: QMP-LS studies. Conference: Mayo/NASCOLA coagulation testing quality conference april 17<sup>th</sup>, 2009.
  288. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, *et al.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-20.
  289. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12. Correction in: *J Clin Invest*. 2003; 112, 2: 299.
  290. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6: 1045-56.
  291. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264: 295-314.
  292. Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74-76.
  293. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119: 166.e17-28.
  294. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 155-70.
  295. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824-33.
  296. Pepys M. The acute phase response and C-reactive protein. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford textbook of medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010: 1752-59.
  297. McCabe RE, Remington JS. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 317-19.
  298. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25-36.
  299. Grønn M, Slørdahl SH, Skrede S, Lie SO. C-reactive protein as an indicator of infection in the immunosuppressed child. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 18-21.
  300. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA *et al.* C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4168-77.
  301. Hautemanière A, Florentin A, Hunter PR, Bresler L, Hartemann P. Screening for surgical nosocomial infections by crossing databases. *J Infect Public Health* 2013; 6: 89-97.

302. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011; 96: 440-46.
303. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1776-80.
304. De Cauwer HG, Eykens L, Hellinckx J, Mortelmans LJ. Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children. *Eur J Emerg Med* 2007; 14: 343-47.
305. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2013; 83: 79-83.
306. Devran O, Karakurt Z, Adigüzel N *et al.* C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 47.
307. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care* 2013; 28: 291-95.
308. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 137-44.
309. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010; 8: 124-33.
310. Póvoa P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 32.
311. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
312. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
313. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? *Gut* 1994; 35: 5-7.
314. Leeb BF, Bird HA. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1279-83.
315. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. NICE CG62 2008. London: National Institute for Health and Care Excellences. Available from: <http://nice.org.uk/CG062>
316. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1515-20.
317. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 24.
318. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2216-22.
319. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 663-72.
320. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 769-84.
321. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1796-99.
322. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 8.
323. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 102.
324. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2006: 2153-206.
325. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF *et al.* Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
326. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 50-55.
327. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: 1901-05.
328. Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. *Am Fam Physician* 2009; 79: 985-94.

329. Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 98: 1074-77.
330. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 379-87.
331. Yoo A, Zacarro J. Falsely low serum hCG level in a patient with hydatidiform mole caused by the "High-Dose Hook Effect". *Laboratory Medicine* 2000; 31: 431-35.
332. Malin GL *et al.* Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471.
333. Olsen TG, Barnes AA, King JA. Elevated HCG outside of pregnancy – diagnostic considerations and laboratory evaluation. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 669-74.

## **Whatever comes next, we make sure life comes first**

Radiometer Produkte und Lösungen werden in Krankenhäusern, Arztpraxen und Laboren in über 130 Ländern genutzt. Sie liefern Informationen zu wichtigen Parametern der Notfalldiagnostik. Wir unterstützen medizinisches Fachpersonal mit vernetzten Lösungen, Expertenwissen und zuverlässiger Partnerschaft dabei, diagnostische Entscheidungen zu treffen, die Patientenversorgung.

Kontaktieren Sie uns noch heute  
Sie interessieren sich für eine Demostellung?  
Besuchen Sie unsere Website.

**Deutschland: [www.radiometer.de](http://www.radiometer.de)**

**Schweiz: [www.radiometer.ch](http://www.radiometer.ch)**

**Österreich: [www.drott.at](http://www.drott.at)**

Radiometer, the Radiometer logo, ABL, AQT, TCM, RADIANCE, AQUIRE, PICO, CLINITUBES and QUALICHECK are trademarks of or used under license by Radiometer Medical ApS.

© Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark, 2020. All Rights Reserved.  
MAPSSS 000xxx Rx.