

Kaliumchlorid vermindert Elektrolytverschiebungen nach Gabe von Natriumsulfat bei primären Colon- und Caecumobstipationen

Torben Latki¹, Nora Gembicki Rebelo², Klaus Failing³ und Kerstin Fey²

¹ Tierärztliche Gemeinschaftspraxis für Pferde, Delbrück

² Klinik für Pferde mit Lehrschmiede, Innere Medizin, des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

³ Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zusammenfassung: Ziel dieser prospektiven, verblindeten, randomisierten und kontrollierten Studie war es, durch die zeitgleiche Verabreichung von Kaliumchlorid bei der intragastralen Abführtherapie mit wasserfreiem Natriumsulfat die bekannterweise auftretenden Absenkungen der Blutkaliumspiegel zu verhindern. In die Studie gingen 33 Patienten mit gering- bis mittelgradig eingestuftem Obstipationen des Dickdarmes ein. Alle Pferde erhielten wasserfreies Natriumsulfat in einer Dosierung von 0,44 g/kg KGW, da somit eine Natriumsulfatmenge verabreicht wird, die in 1g/kg KGW Glaubersalz enthalten wäre. Nach Diagnose und Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten randomisiert einer von drei Gruppen zugeordnet: Die Kontrollgruppe K0 erhielt kein Kalium, während den Therapiegruppen Kaliumchlorid (E 508), in einer Dosierung von entweder 25 mg/kg KGW (K25) oder 50 mg/kg KGW (K50) verabreicht wurde. Alle Salze wurden gemeinsam in 1,225 Liter/100 kg KGW Wasser gelöst und per Nasenschlundsonde verabreicht. Klinische Untersuchungen und Blutkontrollen wurden alle zwei Stunden über die nächsten 24 Stunden durchgeführt, ohne dass der Untersucher Kenntnis davon hatte, in welcher Behandlungsgruppe sich der Patient befand. Bei den Probanden wurden mittels rektaler Untersuchung 15 Verstopfungen im Colon ascendens, 12 Caecumobstipationen sowie 6 Obstipationen im Colon und Caecum diagnostiziert. Alle Pferde konnten geheilt entlassen werden. Eine Stute verblieb nur bis 18 Stunden nach der Abführtherapie in der Studie, da sie zu diesem Zeitpunkt Koliksymptome zeigte und eine verstärkte Colonobstipation aufwies. Daher wurde sie mit Analgetika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr behandelt. Bei zwei Patienten mit Caecumobstipation und einem mit einer Verstopfung im Colon hatte sich das Obstipat nach Studienende nicht genügend gelöst. Bei diesen drei Probanden wurde die Abführtherapie komplikationslos wiederholt, was zum Therapieerfolg führte. Hinsichtlich der Lösung der Obstipationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch für die klinischen Parameter wie Herz- und Atemfrequenz sowie Darmperistaltik ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0,04$) wurde für die Kaliumkonzentration ermittelt. Allerdings wiesen alle drei Gruppen weiterhin Abfälle in den Blutkaliumkonzentrationen innerhalb der ersten 6–8 Stunden nach der Natriumsulfatgabe auf, wobei die Werte der mit 50 mg/kg KCl substituierten Gruppe rascher wieder in ihre Ausgangsbereiche zurückzukehren schienen. Ebenso erwiesen sich die Unterschiede der pH-Werte zwischen den Gruppen als statistisch signifikant ($p < 0,02$). Hier zeigte K0 die stärkste Alkalose 6 Stunden nach der Na_2SO_4 -Gabe und auch die pH-Werte schienen KCl-dosisabhängig rascher wieder ihre Ausgangsbereiche zu erreichen. Die metabolische Alkalose ist am Ehesten durch die bei der Abführtherapie zugeführten Natriumionen zu erklären, da Natrium als stark basisches Kation wirkt. Der zeitgleich zur Alkalose beobachtete Abfall des Kaliums entstand wahrscheinlich, weil Protonen im Austausch mit Kaliumionen in den Intrazellularräumen verschoben wurden. Ebenfalls zeitlich parallel zur Alkalose war ein Abfall der Werte des ionisierten Kalziums festzustellen. Dies mag mit dem Freiwerden von zuvor durch H^+ -Ionen besetzte Bindungsstellen an Bluteiweißen zusammenhängen. Die labor diagnostisch festzustellenden Veränderungen der Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushaltes wurden als eher geringgradig eingestuft, hatten dementsprechend keine klinisch wahrnehmbaren Konsequenzen und waren ganz überwiegend am Studienende nach 24 Stunden ohne therapeutische Maßnahmen wieder ausgeglichen. Trotz der Zugabe von Kaliumchlorid kam es 6–8 Stunden nach Abführtherapie mit Natriumsulfat zur Absenkung der Kalium- und Kalzium-Blutspiegel bei Anstieg der Natriumkonzentrationen, pH- und Bikarbonat-Werte. Die zusätzliche Gabe von Kaliumchlorid schien dosisabhängig diese labor diagnostisch erkennbaren Veränderungen zu verringern. Daher empfehlen wir einen Kaliumzusatz von mindestens 50 mg/kg KGW bei der Abführtherapie mit Natriumsulfat. Ob die Zugabe von Kaliumchlorid (E 509) weitere Verbesserungen erbringt müssten künftige Studien zeigen. Insgesamt liegen die Störungen im Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushalt nach Abführtherapie primärer, gering- bis mittelgradiger Obstipationen des Dickdarmes mit Natriumsulfat nach Meinung der Autoren in einem Größenbereich, der deutlich aufwändigere Therapieverfahren wie die stündliche Flüssigkeitszufuhr per Sonde bzw. intravenöse Infusionen nicht zu rechtfertigen vermag.

Schlüsselwörter: Pferd, Glaubersalz, Natriumsulfat, primäre Obstipation, Hypokaliämie, Alkalose, Kolik, Na_2SO_4

Potassium chloride ameliorates electrolyte derangements after treatment of primary colonic and caecal constipations with sodium sulfate

In order to soften primary constipations in the equine caecum or large colon, osmotic laxatives are used traditionally. An adverse effect of one of these, sodium sulfate, is hypokalaemia, which is seen in about 45% of equine patients. A mean decrease in potassium blood levels of 0.7 mmol/l was previously shown by Gembicki (2011). The aim of this prospective, randomized, controlled and blinded study was to avoid decreases in constipated patients by adding potassium chloride to the intragastrally applied laxative sodium sulfate. Thirtythree patients were included into the study. After diagnosis and inclusion, the patients were allocated – according to a randomisation list – to one of three groups: a control group (K0) which received no additional potassium, a group which received 25 mg/kg bw of potassium chloride (K25) or to a group which got 50 mg/kg bw potassium chloride (K50). All patients were treated with 0.44 mg/kg desiccated sodium sulfate in a 3.6% solution via stomach tube. The dose was calculated from the traditionally given dose of salt of glauber (1g/kg bw). This contains 10 water molecules per Na_2SO_4 -molecule. In order to apply the same amount of sodium sulfate and according to the molecular weights of desiccated Na_2SO_4 and the salt of glauber, the dosing of the desiccated Na_2SO_4 needs to be reduced by the factor 2.27. In our study, potassium chloride was applied simultaneously with the Na_2SO_4 solution. All salts were dissolved in 1.225 L water per 100 kg bw. The patients were evaluated clinically and by laboratory measurements every two hours for 24 hours. The examiner was blinded

to the treatment group. For statistical analysis, a two-way ANOVA with repeated measures was performed. Within 26 months, 22 warm-bloods and 11 ponies were included. 15 constipations were localised in the large colon, 12 in the caecum and 6 patients showed increased filling in both areas. All equines were discharged sound from the clinic. However, one mare showed colic and more severe rectal findings at 18 h. She received analgetics and intravenous fluids. Her data remained in the evaluation until 18 hours of the study. Two patients with caecal constipations and one within the large colon did not respond sufficiently to the first laxative therapy. The procedure was repeated once in all three of them and the constipations resolved without complications. Concerning therapeutic efficiency, there were no statistically significant differences between the groups. The same was shown for clinical parameters like heart rate, breathing frequency and grading of borborygmy. A significant difference ($p < 0.04$) was detected in potassium levels between groups. However, all groups still showed decreases in their blood potassium levels within the first 6 to 8 hours. K50 seemed to be affected to a lesser extent to the potassium decrease and showed a faster return to the initial values. Furthermore, statistically significant group differences were found for pH-values ($p < 0.042$). K0 showed a spike in pH 6 h after Na_2SO_4 dosing, whereas K25 and K50 remained more levelled and again – returned to their basic values faster. The metabolic alkalosis was supposed to be based on the high levels of absorbed sodium ions. This strong ion probably leads to a shift of protons into the gut lumen. Alkalosis and sodium increase explain the concurrent decrease in potassium as well as decreasing calcium blood levels. With the higher dose of potassium chloride, increases in sodium blood level and alkalosis seemed less severe. Parallel to the alkalosis, a decrease in calcium levels was noticed. This may be explained by shifting H^+ ions from binding sites of proteins in the blood, now available for the calcium ions. The magnitude of laboratory changes was judged to be of minor importance, albeit not clinically relevant and was shown to be self-limiting. Despite the addition of potassium chloride to sodium sulfate therapy, mean potassium blood levels decreased within the first 6–8 hours and hypokalaemia was not avoided in all patients. However, the potassium substitution resulted in a faster recovery of blood levels. Therefore, we recommend to add at least 50 mg/kg bw potassium chloride to every sodium sulfate application. If higher doses or more frequent potassium applications or an addition of calcium chloride may ameliorate the laboratory changes further, needs future evaluation. From the perspective of the authors, the magnitude of laboratory changes after the overall very efficient sodium sulfate therapy of primary constipations of the equine large colon and/or caecum cannot justify much more costly, laborious and possibly irksome therapies like giving enteral fluids over several hours or intravenous infusions.

Keywords: Equine, colic, salt of Glauber, sodium sulfate, large colon and caecal constipation, hypokalaemia, alkalosis, Na_2SO_4

Zitation: Torben Latki, Nora Gembicki Rebelo, Klaus Failing, Kerstin Fey (2017) Kaliumchlorid vermindert Elektrolytverschiebungen nach Gabe von Natriumsulfat bei primären Colon- und Caecumobstipationen. *Pferdeheilkunde* 33, 72-80; DOI 10.21836/PEM20170110

Korrespondenz: Prof. Dr. Kerstin Fey, Klinik für Pferde, Innere Medizin, der JLU Gießen, Frankfurter Str. 126, 35392 Gießen; E-mail: kerstin.fey@vetmed.uni-giessen.de

Einleitung

Primäre Obstipationen des Dickdarms gelten nach der spastischen Kolik als zweithäufigste Kolikform beim Pferd (*Dabareiner* und *White* 1995, *Cohen* 1999, *Lopes* and *Walker* 2002, *Spallek* et al. 2007, *Monreal* et al. 2010). Die Prävalenz für Colonobstipationen (Obstipatio coli ascendens) wird von 13,4% (*Dabareiner* und *White* 1995, *Moore* 2005) bis 18% angegeben (*Grevenmeyer* 1996). Dabei liegt in rund 70% eine Verstopfung der Beckenflexur vor. Ein geringerer Anteil an Obstipationen findet sich – evtl. zusätzlich – in der linken ventralen Lage oder der magenähnlichen Erweiterung (*Dabareiner* und *White* 1995).

Zur Lösung der Verstopfung werden intravenöse Infusionen oder intragastrale Flüssigkeitszufuhr eingesetzt. Die Flüssigkeitseingabe in den Magen stellt eine schnelle, einfache und nicht zuletzt kostengünstige Therapieform dar. Allerdings ist zu erwähnen, dass es nach Fehlplatzierung der Sonde in die Trachea und Eingabe von Flüssigkeit zu schweren Bronchopneumonien kommen kann. Zudem könnten beim Einführen der sogenannten Nasenschlundsonde Verletzungen entstehen. Insgesamt wird das Risiko dieser Maßnahme aber als sehr gering eingeschätzt, so dass das Legen einer Sonde in den Magen grundsätzlich zur Untersuchung eines Kolikers gehört (*Bienert-Zeit* et al. 2012).

Traditionell werden primäre Obstipationen im Dickdarm des Pferdes mit salinischen Laxantien therapiert. Im deutschsprachigen Raum kommt vor allem Natriumsulfat (E 514) zum Einsatz (*Spallek* et al. 2007, *Gembicki* und *Fey* 2011). Heutzutage wird meist anhydriertes Na_2SO_4 (Wasserfreies Natriumsulfat, WDT Garbsen) verwendet, während früher vor

allem die hydrierte Form, das sogenannte Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10\text{H}_2\text{O}$ in einer Dosis von 1g/kg KGW) angewandt wurde. Im angloamerikanischen Bereich wird eher Magnesiumsulfat-Heptahydrat ($\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) eingesetzt, welches umgangssprachlich als Bittersalz bzw. „Epsom Salt“ bezeichnet wird (*Grevenmeyer* 1996, *Hallowell* 2015). Nach Gabe von Natriumsulfat werden regelmäßig Anstiege der Natrium- und Abfälle der Kalium- und Kalzium-Blutspiegel beobachtet. Begleitend kommt es zur metabolischen Alkalose (*Spallek* et al. 2007, *Gembicki* 2011). Erniedrigte Blutkalium- und Kalziumwerte könnten sich negativ auf die enterale, aber auch kardiale Kontraktilität auswirken und sollten daher vermieden werden (*Corley* 2009). Beim Menschen konnte mit Hilfe von Elektroenterogrammen gezeigt werden, dass bei Hypokaliämie die Darmperistaltik reduziert ist. Da Kalium wesentlich zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials an der glatten Muskulatur beiträgt, verringert sich bei Fehlen dieses Elektrolyts die spontane Depolarisation der Muskulatur und somit tritt auch weniger Peristaltik insbesondere in Form der slow waves auf (*Chen* et al. 2005).

Ziel der hier vorgestellten Studie war es daher zu untersuchen, ob durch die zeitgleiche Gabe von Kaliumchlorid bei der Abführtherapie mit Natriumsulfat hypokaliämische Zustände bei obstipierten Pferden verhindert werden können.

Material und Methoden

Probanden

In die Studie gingen Patienten der Klinik für Pferde, Innere Medizin, der Justus-Liebig-Universität Gießen ein, bei denen

eine akute und als gering- bis mittelgradig eingeschätzte, primäre Obstipation des Caecums und/oder des Colon ascendens diagnostiziert wurde. Pferde, deren Schmerzsymptomatik während oder direkt nach der Eingangsuntersuchung die Gabe von Spasmoanalgetika bzw. Analgetika erforderte, wurden nicht eingeschlossen. Ebenfalls nicht in die Studie gingen Patienten ein, die bereits klinisch oder labor diagnostisch Anzeichen einer Dehydratation (Hämatokrit $>0,42$ l/l bzw. Gesamteiweiß >75 g/l) oder Hypokalämie ($<2,8$ mmol/l) aufwiesen. Weiterhin wurden keine Pferde aufgenommen, die bis zu 16 Stunden vor der Klinikvorstellung Paraffinöl bzw. bis 8 Stunden zuvor bereits Natriumsulfat erhalten hatten.

Studienablauf

Es wurde eine dreiarmlige, randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie durchgeführt. Hauptzielparameter war die Kaliumkonzentration im Vollblut. Anhand der Ergebnisse von *Gembicki* (2011) wurde bei mit Natriumsulfat abgeführten Tieren eine mittlere Kalium-Abnahme um $0,7$ mmol/l erwartet. Für die Berechnung der Probandenanzahl wurde postuliert, dass die Gabe von Kaliumchlorid diese Abnahme komplett aufheben sollte. Mittels der Software BiAS nach *Ackermann* (2010) wurde ein Stichprobenumfang von 10 Probanden pro Gruppe errechnet, um mit 80%-iger Wahrscheinlichkeit Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch feststellen zu können. Um dies zu erreichen wurde für 33 Probanden ein Tierversuchsantrag vom Regierungspräsidium Gießen genehmigt. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Diagnose einer primären, gering- bis mittelgradigen Dickdarm- bzw. Caecumobstipation. Durch transrektale Untersuchung wurde die Verstopfung erfasst und Lokalisation, Umfang sowie Konsistenz beurteilt. Subjektiv erfolgte eine Einteilung der Obstipation in gering-, mittel- oder hochgradig, wobei letztgenannte extrem großlumig, nach kranial nicht abgrenzbar und nicht eindrückbar sein musste. Als hochgradig obstipiert eingestufte Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, da sie u.a. intravenöse Druckinfusionen erhielten. Waren alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, erfolgte die Aufklärung der Besitzer über die Studie. Waren die Besitzer einverstanden, so wurde der Patient anhand einer vorab erstellten Randomisierungsliste einer von drei Gruppen zugeordnet: Während die Kontrollgruppe (K0) kein zusätzliches Kaliumchlorid (KCl, Fagron Barsbüttel) erhielt, wurde den Therapiegruppen entweder 25 mg/kg (K25) oder 50 mg/kg KCl (K50) zusätzlich verabreicht. Alle Patienten erhielten zudem $0,44$ g/kg Natriumsulfat (Na_2SO_4 sicca, WDT Garbsen). Die Salze wurden in $1,225$ l Wasser pro 100 kg Körpergewicht gelöst und per Nasenschlundsonde eingegeben.

Verlaufsuntersuchungen erfolgten alle zwei Stunden über 24 Stunden: Verhalten, Herz- und Atemfrequenz, Körpertemperatur, Darmperistaltik, Kotabsatz und Wasseraufnahme wurden protokolliert. Um Darmgeräusche semiquantitativ zu erfassen, wurden die vier Quadranten des Abdomens für jeweils ca. 30 s abgehört und jeweils mit Punkten zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (deutlich gesteigert) bewertet, wobei 2 Punkte bei als physiologisch angesehener Peristaltik vergeben wurden. Die Blutentnahmen erfolgten aus einem Venenverweilkatheter. Vor jeder Probenahme wurden ca. 2 ml verworfen, bevor das Blut in Heparin-Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) aufgefangen wurde. Eine Aspiration mittels Spritze erfolgte nicht,

um dadurch bedingte Hämolysen mit dann falsch zu hohen Kaliumwerten zu vermeiden. Hämatokrit, Gesamteiweiß (Refraktometer) sowie pH, Bikarbonat, Base Excess, Natrium, Kalium, ionisiertes Kalzium, Chlorid, Laktat und Glukose wurden direkt nach jeder Entnahme bestimmt (Cobas b221; Roche, Basel/CH).

Während des Untersuchungszeitraumes erhielten die Patienten alle 4 Stunden 30 g Heu/ 100 kg Körpergewicht; Wasser stand den Patienten frei zur Verfügung. Sie wurden zweimal täglich geführt sowie für ca. 20 Minuten leicht longiert. Es wurde darauf geachtet, dass die Bewegung unmittelbar nach einer Messung durchgeführt wurde, damit genügend Zeit für den Probanden bestand, sich bis zum nächsten Untersuchungszeitpunkt zu beruhigen. Bei Obstipationen des Colon ascendens erfolgte die transrektale Kontrolluntersuchung 24 Stunden nach der Abführtherapie, während Patienten mit Verstopfungen im Caecum nach 30 bis 36 Stunden nachuntersucht wurden.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm BMDP (*Dixon* 1993). Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Höhe und Verlauf von Puls- und Atemfrequenz, Darmperistaltik, Körpergewicht, Hämatokrit, Gesamteiweiß, pH-Wert, Bikarbonat, Base Excess, Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholungen bezüglich der Zeit geprüft (Programm BMDP2V). Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Therapieerfolges (Auflösung der Obstipation) wurden mit dem exakten Fisher-Freeman-Halton Test und dem Programm BMDP4F berechnet. Wie üblich wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Patientendaten

Bei den Patienten handelte sich um 23 Warmblüter, 2 Quarter Horses, 2 Haflinger und je einen Kaltblüter, Friesen, Andalusier, Fjordpferd, Isländer und deutsches Reitpony. Das Alter variierte zwischen 2 und 30 Jahren und unterschied sich zwischen K0 ($12,8 \pm 6,8$ Jahre) und K50 ($12,3 \pm 7,4$) nicht. Die Patienten in K25 erschienen mit $8,9 \pm 4,3$ Jahren etwas jünger, signifikante Unterschiede lagen aber nicht vor – ebenso wenig wie beim Körpergewicht oder den initialen Herz- und Atemfrequenzen (Tab. 1).

$15/33$ (45%) der Obstipationen befanden sich im Colon ascendens, $13/33$ (36%) im Caecum und 6 (18%) wurden als sowohl im Colon als auch im Caecum vorliegend befundet. 10 der 14 Colonobstipationen, $12/13$ Caecumobstipationen und $5/6$ in beiden Darmanteilen vorliegenden Verstopfungen wurden als mittelgradig eingestuft, die weiteren sechs Patienten zeigten geringgradige Anschoppungen.

Outcome

Alle Patienten konnten letztlich die Klinik als geheilt verlassen. Bei $30/33$ Probanden traten während der 24-stündigen Stu-

diendauer keine Koliksymptome mehr auf. Eine Warmblutstute (K25) mit initial als mittelgradig befundeter Colonobstipation musste auf Grund deutlicher Kolik sowie einer als verstärkt befundenen Obstipation nach 18 Stunden aus der Studie genommen werden. Sie erhielt Spasmoanalgetika sowie eine Druckinfusion, woraufhin sich die Symptomatik legte. Je ein weiterer Patient aus K0 bzw. K25 erhielt aufgrund milder Kolik 6 bzw. 11,5 Stunden nach der Abführtherapie einmalig Metamizol (50 mg/kg) bzw. Buscopan® comp. (25 mg/kg Metamizol und 0,2 mg/kg Butylscopolamin), wonach die Symptome sistierten. Ihre Werte gingen vollständig in die statistische Auswertung ein.

Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lösung der Obstipationen zwischen den unterschiedlich hoch mit Kalium substituierten Gruppen. Bei 29 der 33 Patienten (87,9%) war in der rektalen Kontrolluntersuchung keine Obstipation mehr erreichbar. Entsprechend wiesen noch drei (alle K50) der 32 Patienten, die die Studie beendeten, weiterhin eine therapiepflichtige Obstipation auf. Initial zeigten zwei dieser Pferde eine Caecum- und eines eine Colonobstipation. Sie wurden erneut mit Natriumsulfat abgeführt und verließen die Klinik als geheilt.

Klinische Untersuchungsergebnisse

Während der 24 Stunden nach Abführtherapie lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen K0, K25 und K50 (also keine globalen Gruppenunterschiede) in Herz- und

Atemfrequenz, Körperinnentemperatur sowie Darmperistaltik vor. Über die Zeit erwiesen sich die klinisch als geringfügig bewerteten Verringerungen der Herzfrequenz sowie der Darmperistaltik als statistisch hoch signifikant. In K0 und K50 wiesen je 8 der 11 Patienten zu Beginn der Studie eine als physiologisch bewertete Darmmotorik auf, in K25 waren dies 9 der 11 Patienten. 24 Stunden nach der Abführtherapie zeigte in K0 nur noch ein Patient, in K25 zwei Patienten und in K50 fünf Patienten als physiologisch bewertete Darmgeräusche.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich auch hinsichtlich der Wasseraufnahme oder des Gewichtsverlustes. Während des 24-stündigen Beobachtungszeitraumes nahmen 17 der 33 Probanden (51,5%) weniger als 7 Liter Wasser auf; bei 15 (45,5%) waren es bis zu 15 Liter und eine 5jährige Warmblutstute trank 36 Liter. Diese Stute war einer von zwei Probanden, deren Körpergewicht nahezu konstant blieb. Von 26 Patienten, bei denen das Körpergewicht vor und 24 Stunden nach Abführtherapie mittels Waage bestimmt werden konnte, nahmen 24 mindestens 5 kg und maximal 38 kg ab, im Schnitt verloren die Patienten innerhalb der 24 Stunden $3,4 \pm 2,2\%$ ihres Ausgangsgewichtes.

Labordiagnostische Ergebnisse

Hauptzielparameter Kalium

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse erwies sich zwischen den Gruppen als einziges Elektrolyt das Kalium als schwach

Tab. 1 Zusammenfassung der Daten der je 11 Patienten in K0 (kein KCl-Zusatz), K25 bzw. K50 (mit 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl-Zusatz) | Summary of patient data (n = 11) in group K0 (no added potassium), K25 (25 mg/kg bw) and K50 (50 mg/kg bw) added potassium chloride.

	K0	K25	K50
Geschlecht Stuten/Wallache/Hengste	6/5/0	4/6/1	6/4/1
Rasse Warmblut/andere	7/4	8/3	7/4
Körpergewicht (kg) MW ± SD (Min – Max)	535 ± 48 (464 - 628)	514 ± 100 (320 - 680)	503 ± 71 (368 - 620)
Alter (Jahre) MW ± SD (Min – Max)	12,8 ± 6,8 (4 – 29)	12,3 ± 7,4 (2 – 30)	8,9 ± 4,3 (4 – 18)
Herzfrequenz (/min) MW ± SD (Min – Max)	39,6 ± 4,2 (32 – 48)	38,5 ± 4,8 (32 – 48)	37,5 ± 3,7 (32 – 44)
Atemfrequenz (/min) MW ± SD (Min – Max)	14,5 ± 3,7 (12 – 24)	14,2 ± 2,8 (12 – 20)	14,2 ± 5,2 (8 – 28)
Körpertemperatur (°C) MW ± SD (Min – Max)	37,6 ± 0,2 (37,3 – 37,9)	37,6 ± 0,5 (36,7 – 38,3)	37,6 ± 0,5 (37,0 – 38,5)

Tab 2 Blut-Kaliumwerte (mmol/l) direkt vor (0) sowie 8 und 24 Stunden nach der Abführtherapie. K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KCl. Angaben als MW ± SD (Minimum – Maximum) | Potassium blood levels (mmol/l) directly before (0) as well as 8 and 24 hours after intragastric Na_2SO_4 therapy (0.44 g/kg bw). K0: no additional potassium; K25 or K50: addition of 25 or 50 mg/kg bw KCl. Data are given as mean ± standard deviation (minimum – maximum).

	0 Stunden	nach 8 Stunden	nach 24 Stunden
K0	3,54 ± 0,40 (2,88 – 4,17)	2,91 ^{hs} ± 0,32 (2,38 – 3,64)	3,22 ^{ss} ± 0,38 (2,50 – 3,71)
K25	3,78 ± 0,30 (3,20 – 4,26)	3,07 ^{hs} ± 0,42 (2,35 – 3,83)	3,55 ± 0,40 (2,85 – 4,19)
K50	3,68 ± 0,31 (3,28 – 4,29)	3,18 ^s ± 0,42 (2,50 – 4,05)	3,55 ± 0,24 (3,22 – 3,99)

Gepaarte t-Tests zur Berechnung von Unterschieden zum 0 Stunden-Wert: ^{hs}: hoch signifikant ($p < 0,001$); ^s: signifikant ($p < 0,01$) ^{ss}: schwach signifikant ($p < 0,05$)
Paired t-test for assessing differences in comparison to the initial (0 h) values: ^{hs}: highly significant ($p < 0,001$); ^s: significant ($p < 0,01$); ^{ss}: lowly significant ($p < 0,05$)

signifikant ($p=0,04$) unterschiedlich, während Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten für alle Elektrolyte als hoch signifikant berechnet wurden.

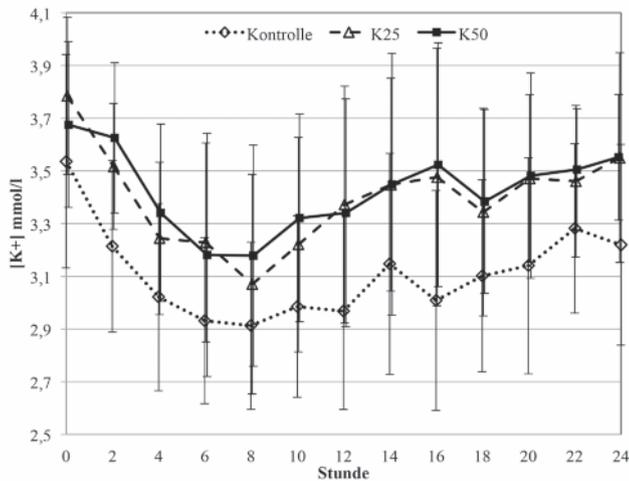


Abb. 1 Kaliumkonzentration im Blut (Referenzbereich 2,80–4,5 mmol/l) nach Gabe von 0,44 g/kg Na_2SO_4 und Kaliumsubstitution per Nasenschlundsonde (MW \pm SD). K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl zusammen mit der 3,6%-igen Natriumsulfat-Lösung. Unterschiede zwischen den Gruppen schwach signifikant ($p=0,04$), Veränderung über die Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) mittels zweifaktorieller Varianzanalyse

Potassium concentrations (reference range: 2.80–4.5 mmol/l) after giving 0.44 g/kg Na_2SO_4 in a 3.6% solution and potassium substitution via stomach tube (mean \pm sd). K0: no added KCl; K25: 25 mg/kg bw KCl added; K50: 50 mg/kg bw added. Differences between groups slightly significant ($p=0.04$), differences between time points highly significant ($p < 0.0001$) by two way ANOVA with repeated measures.

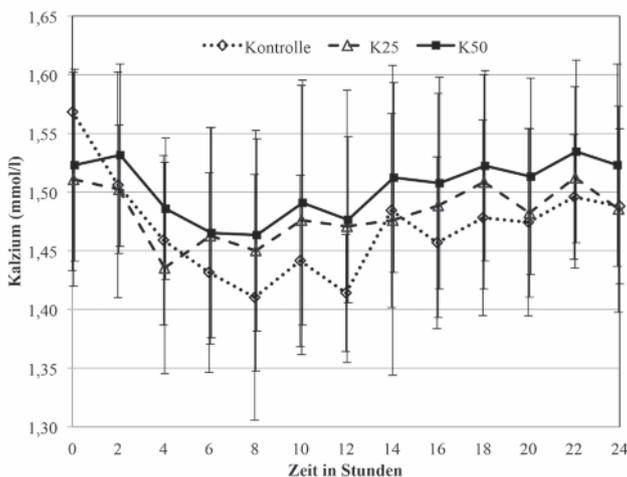


Abb. 2 Ionisierte Kalziumkonzentrationen im Blut (unterer Grenzwert 1,52 mmol/l) nach Gabe von 0,44 g/kg Na_2SO_4 und Kaliumsubstitution per Nasenschlundsonde (MW \pm SD). K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl zusammen mit der 3,6%-igen Natriumsulfat-Lösung. Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant, Veränderung über die Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) mittels zweifaktorieller Varianzanalyse. Ionized calcium concentrations (lower reference: 1.52 mmol/l) after giving 0.44 g/kg Na_2SO_4 in a 3.6% solution and potassium substitution via stomach tube (mean \pm sd). K0: no added KCl; K25: 25 mg/kg bw KCl added; K50: 50 mg/kg bw added. Differences between groups not significant, differences between time points highly significant ($p < 0.0001$) by two way ANOVA with repeated measures.

Die Kaliumkonzentrationen sanken in den ersten Stunden in allen drei Gruppen deutlich und fast parallel (Abb. 1). Die Minimalwerte wurden nach 6–8 Stunden erreicht. Die Rückkehr in die Ausgangsbereiche schien bei deskriptiver Betrachtung in K0 langsamer zu erfolgen als in den beiden substituierten Gruppen, dies ließ sich statistisch aber nicht absichern. Während K50 nach 24 Stunden fast wieder ihren Ausgangswert erreichte, blieben die 24 Stunden Werte in K25 im Mittel 0,23 mmol/l und in K0 0,32 mmol/l unter den initialen Konzentrationen. Für K0 bedeutet dies, dass ein schwach signifikant niedrigerer Endwert im Vergleich zum 0 Stunden Wert bestehen blieb (Tab. 2).

Kalzium

Die Konzentration des ionisierten Kalziums lag bei der ersten labordiagnostischen Untersuchung bereits bei vier Pferden im geringgradig hypokalzämischen Bereich (Referenzintervall des Labors: 1,52–2,04 mmol/l). Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, fiel in allen drei Gruppen die Kalziumkonzentration im Verlauf der Studie weiter ab mit mittleren Minima nach 4 (K25), 6 (K50) bzw. 8 (K0) Stunden. Die Mittelwerte der Gruppen K0 und K25 blieben über den gesamten weiteren Untersuchungszeitraum im hypokalzämischen Bereich, nur in der Gruppe K50 wurden nach 18 Stunden wieder mittlere Kalziumkonzentrationen erreicht, die sich im Referenzbereich befanden.

Chlorid

Die Chloridkonzentrationen im Blut zeigten zwischen den Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Daher wurden die Werte aller Gruppen zusammengefasst: die Chloridwerte stiegen geringfügig, wenn auch rasch von $99,4 \pm 2,4$ (90,4–103,1) mmol/l auf ein Maximum nach 2 Stunden mit $100,6 \pm 1,54$ (97,7–104,4) mmol/l, um danach geringfügig unter den Ausgangswert abzufallen: nach 6 Stunden wurden $98,4 \pm 1,78$ (93,1–101,2) mmol/l und nach 8 Stunden $98,2 \pm 1,91$ (92,8–101,7) mmol/l gemessen, wonach die Werte auf diesem Niveau verblieben. Die Veränderungen zwischen den Zeitpunkten erwiesen sich statistisch als hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Natrium

In allen Gruppen stieg in die Blutnatriumkonzentration bereits in den ersten zwei Stunden und blieb bis 4 Stunden auf fast gleich hohem Niveau. Die mittlere Erhöhung mit 3,88 mmol/l fiel in K0 am stärksten und mit 1,04 mmol/l in K50 am schwächsten aus. Kein Patient zeigte hypernatriämische Werte von >150 mmol/L. Im Studienverlauf reduzierte sich dann in allen drei Gruppen die mittlere Blutnatriumkonzentration wieder, wobei der Ausgangswert in K50 bereits nach 6 Stunden erreicht wurde und die weiteren Mittelwerte in dieser Gruppe sogar unter der Ausgangskonzentration lagen. K25 erreichte ihren initialen Natriummittelwert wieder nach 14 Stunden, während in K0 die Werte zwar etwas abfielen aber bis zum Ende der Studie über dem Initialwert verblieben (Abb. 3). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht nachweisbar, während sich die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten als hoch signifikant erwiesen ($p < 0,0001$).

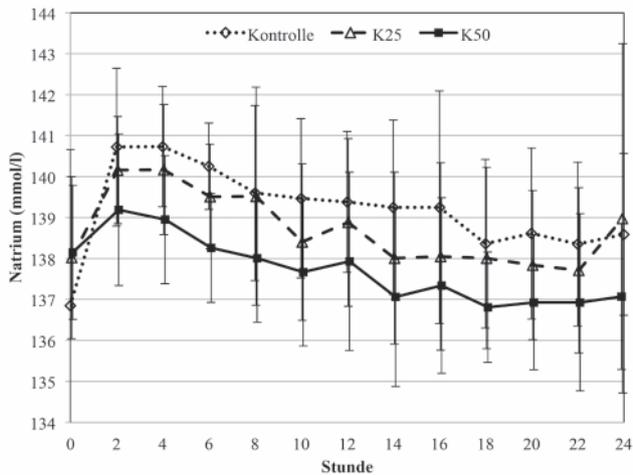


Abb. 3 Natriumkonzentration im Blut (Referenzbereich 125–150 mmol/l) nach Gabe von 0,44 g/kg Na_2SO_4 und Kaliumsubstitution per Nasenschlundsonde (MW \pm SD). K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl zusammen mit der 3,6%igen Natriumsulfat-Lösung. Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant, Veränderung über die Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) mittels zweifaktorieller Varianzanalyse.

Sodium concentrations (reference range: 125–150 mmol/l) after giving 0.44 g/kg Na_2SO_4 in a 3.6% solution and potassium substitution via stomach tube (mean \pm sd). K0: no added KCl; K25: 25 mg/kg bw KCl added; K50: 50 mg/kg bw added. Differences between groups not significant, differences between time points highly significant ($p < 0.0001$) by two way ANOVA with repeated measures.

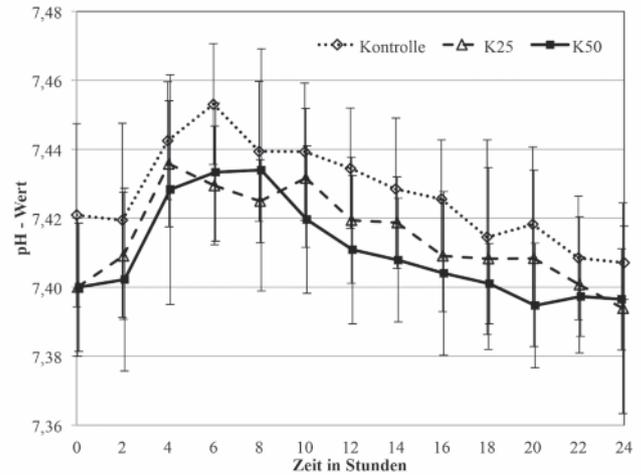


Abb. 4 Blut pH-Werte (Referenzbereich 7,35–7,45) nach Gabe von 0,44 g/kg Na_2SO_4 und Kaliumsubstitution per Nasenschlundsonde (MW \pm SD). K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl zusammen mit der 3,6%igen Natriumsulfat-Lösung. Unterschiede zwischen den Gruppen schwach signifikant ($p = 0,016$), Veränderung über die Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) mittels zweifaktorieller Varianzanalyse.

Venous blood pH (reference range: 7.35–7.45) after giving 0.44 g/kg Na_2SO_4 in a 3.6% solution and potassium substitution via stomach tube (mean \pm sd). K0: no added KCl; K25: 25 mg/kg bw KCl added; K50: 50 mg/kg bw added. Differences between groups slightly significant ($p = 0.016$), differences between time points highly significant ($p < 0.0001$) by two way ANOVA with repeated measures.

Säure-Basen Haushalt

In den Parametern des Säure-Basen-Haushalts konnte ein statistisch schwach signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den pH-Wert nachgewiesen werden. Zwischen den Messzeitpunkten lagen hoch signifikante Unterschiede für pH-Wert, Bikarbonat und Base Excess vor. Auffällige pH-Wert-Anstiege waren bereits zwischen Stunde 2 und 4 in allen drei Gruppen zu verzeichnen. Während in K25 und K50 die Werte von Stunde 4 bis 8 etwa im gleich hohen Bereich verblieben, zeigte der Mittelwert von K0 ein deutliches Maximum im alkalotischen Bereich 6 Stunden nach der Abführtherapie (Abb. 4). In allen Gruppen wurden nach etwa 18 Stunden die jeweiligen Ausgangsmittelwerte wieder erreicht. Den pH-Werten sehr ähnliche Verlaufskurven wurden auch für die Bikarbonat-Konzentrationen bzw. den Base-Exzess beobachtet (ohne Abbildung). In allen drei Gruppen ließ sich ein Anstieg der mittleren Bikarbonatkonzentration um fast 4 mmol/l mit Erreichen des Maximalwertes 6 Stunden nach Studienbeginn feststellen, wobei die am höchsten mit Kalium substituierte Gruppe (K50) den geringsten Anstieg zeigte. Im Vergleich zum pH-Wert schienen die Bikarbonatwerte langsamer in ihre jeweiligen Ausgangsbereiche zurückzukehren.

Hämatokrit

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse erwiesen sich die Veränderungen sowohl des Hämatokrits als auch des Gesamteiweißes zwischen den Zeitpunkten als hoch signifikant ($p < 0,0001$), während sich keine derartigen Unterschiede

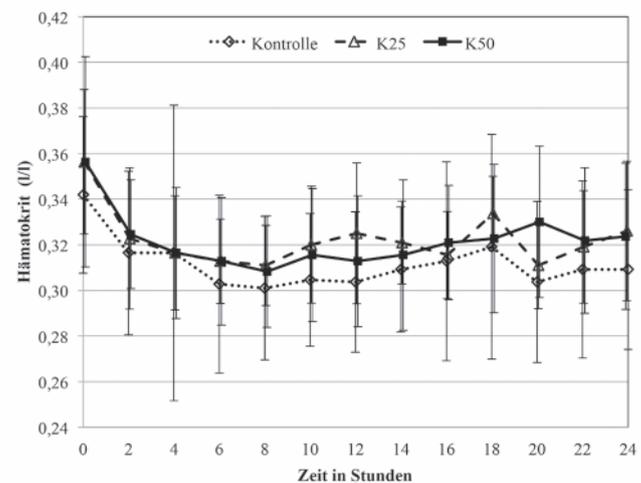


Abb. 5 Hämatokritverlauf (Referenzbereich 0,32–0,40 l/l) nach Gabe von 0,44 g/kg Na_2SO_4 und Kaliumsubstitution per Nasenschlundsonde (MW \pm SD). K0: keine Kaliumsubstitution; K25 bzw. K50: Gabe von 25 bzw. 50 mg/kg KGW KCl zusammen mit der 3,6%igen Natriumsulfat-Lösung. Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant, Veränderung über die Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) mittels zweifaktorieller Varianzanalyse.

Haematocrit (reference range: 0.32–0.40 l/l) after giving 0.44 g/kg Na_2SO_4 in a 3.6% solution and potassium substitution via stomach tube (mean \pm sd). K0: no added KCl; K25: 25 mg/kg bw KCl added; K50: 50 mg/kg bw added. Differences between groups not significant, differences between time points highly significant ($p < 0.0001$) by two way ANOVA with repeated measures.

zwischen den Gruppen ergaben. Wie aus Abb. 5 ersichtlich, fällt in allen drei Gruppen innerhalb der ersten zwei Stunden der Hämatokrit um etwa 0,02 l/l ab, um nach 6 bis 8 Stun-

den die Minimalwerte, die etwa 0,05 l/l niedriger als die Ausgangswerte liegen, zu erreichen. Anschließend zeigt der mittlere Hämatokrit wieder steigende Tendenz, aber verbleibt mit ungerichteten Schwankungen im Bereich des unteren Grenzwertes des Referenzbereichs von 0,32–0,42 l/l.

Diskussion

Diskussion der Dosierungen und Konzentration der Natriumsulfatlösung

Nach Gabe von Natriumsulfat als osmotisch wirksames Laxans ist mit Elektrolytverschiebungen sowie Alkalosen zu rechnen. So sank die Blutkaliumkonzentration bei 20 mit Glaubersalz (1 g/kg KGW) therapierten Pferden 4–8 Stunden nach Gabe des Salzes um bis zu $0,7 \pm 0,4$ mmol/l (Mittelwert \pm Standardabweichung). Neun (45%) dieser Patienten zeigten zeitweise Blutwerte, die den Referenzbereich für Kalium (2,8–4,5 mmol/l) unterschritten (Gembicki 2011). Lopes et al. (2004) dokumentierten weit drastischere Kalium- und auch Kalziumabfälle innerhalb von 24 Stunden nach einmaliger Verabreichung von Na_2SO_4 an nicht obstipierte Pferde mit Fisteln im rechten dorsalen Colon. Diese Autoren verwendeten allerdings 1 g/kg KGW des anhydrierten Natriumsulfates, das unabhängig vom Körpergewicht der Probanden jeweils in 3 l Wasser gelöst wurde, also in deutlich hypertonen (ca. 16–22%) Lösung verabreicht wurde.

Die Dosierung für Glaubersalz wird traditionell mit 1 g/kg KGW angegeben (Moore 2005). Glaubersalz enthält 10 Wassermoleküle pro Natriumsulfatmolekül – es besitzt eine Masse von 322,2 g/Mol, wobei 142,0 g/Mol auf das Natriumsulfat (44%) und der größere Rest (56%) auf die Wassermoleküle entfallen. Wird anhydriertes Natriumsulfat eingesetzt, so sollte folglich die Dosis um den Faktor 2,27 reduziert werden, um eine dem Glaubersalz entsprechende Menge an osmotisch wirksamen Natriumsulfat-Molekülen zu verabreichen. In der eigenen Studie wurden daher 0,44 g/kg KGW ($1,0 \text{ g} / 2,27 = 0,44 \text{ g}$) wasserfreies Natriumsulfat gegeben. Zudem wurde eine 3,6%ige, also gering hypertonen Natriumsulfat-Lösung eingesetzt. Hieraus ergab sich für ein 500 kg schweres Pferd ein Flüssigkeitsvolumen von 6,125 Litern. Dieses Vorgehen hatte sich empirisch bewährt. Die Aufnahmekapazität eines Pferdema-gens von 10–12 Litern sollte nicht ausgeschöpft werden, zumal bei vorangegangenen Versuchen, Mageninhalt abzuhebern, meist nicht das ganze Spülvolumen zurückgewonnen werden konnte. Es wird zwar davon ausgegangen, dass Flüssigkeit den Pferdema-gen rasch verlässt, aber inwiefern dies auch für obstipierte Patienten gilt ist bislang nicht bekannt. Eine Magenüberladung sollte vermieden werden, da dies zu verzögerter Magenentleerung und reduzierter Darmperistaltik führen kann (Ehrlein 2000, Spallek et al. 2007). Die Leipziger Arbeitsgruppe verglich bei gesunden Pferden die Effekte von wasserfreiem Natriumsulfat in zwei Dosierungen (0,36 g/kg und 1,0 g/kg KGW), die als 1,8%ige, isotone Lösung sowie als 25%ige, also stark hypertonen Lösung verabreicht wurden. Bei beiden Konzentrationen traten die genannten Elektrolyt-imbilanzen auf. Dabei waren die Veränderungen nach Gabe der 25%igen Lösung erwartungsgemäß deutlicher ausgeprägt. Hieraus resultierte die Empfehlung, isotone Natriumsulfat-Lösungen zu verwenden (Spallek et al. 2011). Dies bedeutet für einen 500 kg schwe-

ren Patienten, dem 0,44 g/kg wasserfreies Natriumsulfat in einer 1,8%igen Lösung verabreicht werden, dass 12,2 Liter eingegeben werden müssten. Da in der Gießener Arbeitsgruppe das Ausmaß der Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt nach Gabe der 3,6%igen Salzlösung innerhalb der ersten 12 Stunden als durchaus tolerabel beurteilt wurde (Gembicki 2011) und diese nach 24 bis 48 Stunden auch ganz überwiegend ohne weitere Maßnahmen wieder ausgeglichen waren, blieb es – auch aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit – bei Gabe der 3,6%igen Lösung in der hier vorgestellten Studie.

Das Ziel dieser Studie bestand darin, gleichzeitig mit der Natriumsulfatgabe Kalium zu verabreichen, um Abfälle der Blutkaliumkonzentrationen möglichst zu verhindern. Für die Abschätzung, welche Kaliumdosen hierfür mindestens erforderlich sind wurde die Formel „Kaliumbedarf = Kaliumdefizit \times 0,3 \times kg KGW“ verwandt. Werden die o.g. 0,7 mmol/l als Defizit eingesetzt, ergeben sich unter Berücksichtigung des Molekulargewichts von Kaliumchlorid von 74,6 g/Mol 15,6 mg/kg KCl, die für den Ausgleich erforderlich sind. Da KCl nach oraler Gabe im Dünndarm zu 65–75% resorbiert wird (Coenen und Meyer 2014a), müssten rein rechnerisch für einen 100%igen Ausgleich etwa 22,3 mg/kg KCl verabreicht werden. Kaliumchlorid zeigt nach oraler Aufnahme eine sehr geringe akute Toxizität: bei der Ratte wird bei 2600 mg/kg KGW die LD50 erreicht (Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH), geändert mit 2015/830/EU). Da Pferde besonders hohe Kaliumchlorid-Mengen tolerieren und es erst bei extrem hohen Gaben von 500 mg/kg und Tag zu erhöhter Wasseraufnahme und gesteigerten Urinabsatz kommt (Coenen und Meyer 2014b), wurden im berechneten Bereich keinerlei toxische Effekte erwartet und es wurden daher Dosierungen von 25 und 50 mg/kg KGW gewählt. Aus arzneimittelrechtlicher Sicht ist Kaliumchlorid als unproblematisch anzusehen, da es als Lebensmittelzusatzstoff E 508 zugelassen ist. Solche Substanzen gelten nicht als Arzneimittel und dürfen auch bei Lebensmittel-liefernden Tieren eingesetzt werden.

Diskussion der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Allgemein wird beschrieben, dass Pferde mit geringgradigen bis mittelgradigen, primären Obstipationen im Dickdarmbereich meist nur milde Koliksymptome zeigen. Auch die eigenen Patienten wiesen in der Eingangsuntersuchung keine deutlich von der Norm abweichenden klinischen Werte auf. Pferd 2 (K25) zeigte allerdings ab 18 Stunden deutliche Koliksymptome. Es wurde eine Verstärkung der Obstipation festgestellt, so dass spasmolytische Medikamente und intravenöse Flüssigkeitszufuhr eingesetzt wurden. Die Daten dieses Patienten gingen bis 18 Stunden nach dem Ziehen der Nasenschlundsonde in die Auswertung ein. Pferd 20 (K50) war 10 Stunden nach der Abführtherapie so unruhig, dass die transrektale Kontrolle vorgezogen wurde. Das Tier ließ sich allerdings nur nach Gabe von Buscopan® compositum (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) untersuchen. Der rektale Befund war bereits zu diesem Zeitpunkt unauffällig und der Patient beruhigte sich nach Umstellung in eine andere Box mit Sichtkontakt zu anderen Pferden. Gleichwohl zeigte er in der nächsten Untersuchung eine erhöhte Herzfrequenz von 60 Schlägen/Minute. Dies wurde auf die kardiale

Wirkung (Morton et al. 2011) des Butylscopolamins zurückgeführt, ebenso wie die im Vergleich zu den vorherigen und folgenden Untersuchungen reduziert erscheinende Darmperistaltik (Ungemach 2010). Alle Daten dieses Patienten gingen in die Auswertung ein.

Von den 33 Obstipationen befanden sich 15 (45%) der Verstopfungen im Colon ascendens, 12 (36%) wurden im Caecum und 6 (18%) wurden sowohl im Colon als auch im Caecum lokalisiert. In der Literatur wird die Häufigkeit von Caecumobstipationen mit bis zu 5% (Smith et al. 2010) und von Colonobstipationen mit bis zu 18% (Grevenmeyer 1996), d. h. 3,6 mal häufiger, angegeben. In der eigenen Studie kamen die Colonobstipationen lediglich 1,25 mal häufiger als Verstopfungen im Caecumbereich vor. Wahrscheinlich lassen sich Colonobstipationen in praxi eher erfolgreich therapieren, so dass der Anteil der oft hartnäckigeren Caecumobstipationen in einer Überweisungsklinik höher ist als im Feld.

Da keine objektive, nicht invasive Methode zur Gradeinteilung der Obstipate vorhanden ist, musste auf die subjektive Einschätzung der erfahrenen Untersucher vertraut werden, um den Grad der Verstopfung festzulegen. Als hochgradig bewertete Obstipationen wurden nicht in die Studie aufgenommen, da diese nicht mit Na_2SO_4 , sondern mittels isotoner NaCl per Sonde und/oder intravenöser Druckinfusion behandelt wurden.

Letztlich konnten alle Studienteilnehmer aus der Klinik als geheilt entlassen werden. Dies bestätigt die insgesamt gute Prognose bei primären, gering- und mittelgradigen Obstipationen des equinen Dickdarms. Statistisch signifikante Unterschiede zur Lösung der Obstipationen zwischen den drei Gruppen lagen nicht vor. Allerdings benötigten vor der Entlassung in der Gruppe K50 drei Patienten, in der Gruppe K25 ein Pferd und in der Kontrollgruppe kein Patient ein weiteres Mal Natriumsulfat. Obgleich also die Patienten in K50 am ehesten wieder ihre Kaliumausgangsspiegel erreichten und eine bessere Darmperistaltik aufwiesen, war in dieser Gruppe am häufigsten eine weitere Abführtherapie erforderlich. Allerdings befanden sich zwei der drei nicht gelösten Verstopfungen weiterhin im Blinddarm. Die Fallzahlen der Caecumobstipationen pro Gruppe waren zu gering und zu unterschiedlich, um statistische Unterschiede herausarbeiten zu können.

Diskussion der Ergebnisse der Blutuntersuchungen

Zunächst scheint erwähnenswert, dass ein häufig angeführter, unerwünschter Effekt nach Gabe des osmotisch wirksamen Natriumsulfats, nämlich eine Dehydratation infolge des Flüssigkeitseinstroms in das Darmlumen, weder anhand der eigenen Ergebnisse noch aufgrund der bisher publizierten Werte von Hämatokrit und Gesamteiweiß nachvollzogen werden kann. Innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden nach Gabe von Natriumsulfat sind sogar regelmäßig Abfälle des Hämatokrits (und auch des Gesamteiweißes) im Blut dokumentiert (Lopes et al. 2004, Gembicki 2011). Dies mag mit der osmotischen Wirkung der im gleichen Zeitraum deutlich steigenden Natriumkonzentration erklärbar sein. Im eigenen Material haben die Patienten in den ersten Stunden nach Therapie jedenfalls nicht genügend Wasser aufgenommen, um den Abfall des Hämatokrits dadurch erklären zu können. Verän-

derungen des Hämatokrits allein im Zusammenhang mit gering- bis mittelgradigen Obstipationen sieht man in der Regel nicht (Grosche und Schusser 2003, Grevenmeyer 1996, Spallek et al. 2011). Sogar Futter- und Wasserentzug über 7 Tage führte bei Pferden nicht zu einer Erhöhung des Hämatokrits (Tasker 1967). Ebenfalls erstaunliche Ergebnisse zum Futterentzug und deren labor diagnostische Auswirkung fanden Deegen et al. (1995): innerhalb von 96 Stunden ohne Futter sank der mittlere Hämatokrit dreier Kleinpferde von $0,34 \pm 0,04$ auf $0,25 \pm 0,06$ l/l. Als Erklärungsversuch geben die Autoren an, dass es entweder zu einem Abbau der Erythrozyten oder zu einer verstärkten Speicherung der Erythrozyten in der Milz kam.

Zeitlich parallel zum Hämatokritabfall fielen in der eigenen Studie frühe Anstiege der Natrium- und Bikarbonatkonzentration sowie der pH-Werte auf. Diese metabolische Alkalose wird durch die Resorption des stark basisch wirkenden Natriums ausgelöst sein. Natrium wird im Darmtrakt des Pferdes zu über 95% resorbiert (Coenen und Meyer 2014a), wobei vor allem im Ileum und Colon ein Austausch mit H^+ -Ionen stattfinden soll. Zudem könnte als Erklärung für die Alkalose angeführt werden, dass die H^+ -Ionen nach intrazellulär oder in den Zwischenzellbereich abgegeben wurden. Da aber der intrazelluläre pH streng kontrolliert wird, bleibt als Hauptmechanismus plausibel, dass Protonen im Austausch mit den Na^+ -Ionen in den Magen Darm Trakt gelangt sind. Auch über das Modell der Strong Ion Difference (SID) lässt sich die Zunahme des pH-Wertes erklären. Die SID berechnet sich nach Schmohl et al. (2009) nach folgender Formel: $\text{SID} = [\text{N}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$. Hieraus würde sich – bei im Verhältnis zum Chlorion überproportionalem – Anstieg der Natriumkonzentration im Blut der Abfall der K^+ -Konzentration ergeben, da auch die SID möglichst konstant gehalten wird. Das Kalium könnte rasch nach intrazellulär verschoben oder auch über das Colon vermehrt ausgeschieden werden, da hier H^+/K^+ -ATPasen vorhanden sind (Herdt 2007).

Durch den Zusatz von Kaliumchlorid sollte der Abfall des Blutkaliums nach Natriumsulfat verhindert werden. Hierzu ist festzustellen, dass auch bei KCl-Substitution in Höhe von 50 mg/kg KGW (K50) die Blutkaliumkonzentration in den ersten 8 Stunden signifikant, um im Mittel 0,5 mmol/l, absank (Tab. 2). Im Vergleich zu K0 stiegen jedoch die Kaliumkonzentration in den beiden substituierten Gruppen wieder schneller an. Durch die Substitution von Kaliumchlorid schien dosisabhängig auch der initiale Natriumanstieg im Blut geringer auszufallen, was den basischen Effekt der Natriumionen verminderte. Zudem schien die Kaliumsubstitution von 50 mg/kg KGW auch den Abfall des weiteren wichtigen Kations, des ionisierten Kalziums, zu verringern (Abb. 2). In einem nächsten Schritt sollte geprüft werden, ob nicht die Zugabe von Kalziumchlorid zur Abführlösung sowohl durch die Kationen- als auch die Chloridanionenzufuhr diese unerwünschten Veränderungen weiter vermindern kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich bei der Abführtherapie mit Natriumsulfat um eine einfach und rasch durchzuführende, preiswerte, effektive und insgesamt nebenwirkungsarme Behandlung bei primären, gering- und mittelgradigen Obstipationen im Dickdarmbereich des Pferdes handelt. Die Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt bleiben in aller Regel ohne klinische Folgen

und regulieren sich nach Gabe von 0,44 g/kg wasserfreien Natriumsulfat in 3,6%iger Lösung innerhalb von 24 Stunden von selbst. Sowohl die bereits publizierten als auch die eigenen Ergebnisse zu Elektrolyt- und Säure-Basenverschiebungen nach Gabe des Natriumsulfats liegen ganz überwiegend in einem als geringgradig zu bewertenden Bereich. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Natriumsulfat in einem englischen Review als „Nicht zu empfehlende Substanz“ (im Gegensatz zu Magnesiumsulfat) aufgeführt wird (Hallowell 2015). Initiale Abfälle der Blutkalium- und Blutkalziumspiegel lassen sich durch zusätzliche Gabe von 50 mg/kg KGW Kaliumchlorid (25 g/500 kg KGW) deutlich vermindern. Die von einer spanischen Arbeitsgruppe vorgeschlagene, enterale isotone Flüssigkeitssubstitution, bei der den Pferden alle zwei Stunden acht bis 10 Liter einer Elektrolytlösung verabreicht wird, führt nachweislich ebenfalls zu guten Therapieerfolgen. Die Sonde wird bis zu 10 Stunden im Magen belassen, wobei die Autoren keine Aussage zur Akzeptanz machen (Monreal et al. 2010). Unserer Erfahrung nach versuchen die Pferde häufig, länger liegende Sonden durch Scheuern oder Kopfschlagen zu entfernen. Auch intravenöse Infusionen großer Volumina von Elektrolytlösungen, wie sie zur Therapie hochgradiger Obstipationen empfohlen werden, haben den Nachteil, dass die Pferde für die gesamte Zeit unter Beobachtung stehen sollten. Zudem besteht das Risiko einer Thrombophlebitis (Dolente et al. 2005). Die eigenen Ergebnisse belegen, dass der deutlich weniger aufwändige und keinen Klinikaufenthalt erfordernde Einsatz von Natriumsulfat bei korrekter Indikation nach wie vor eine gute Therapieoption darstellt.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren schließen jeglichen Interessenskonflikt hinsichtlich der genannten Medikamente aus.

Erklärung zum Tierschutz

Die Studie wurde vom Regierungspräsidium Gießen unter dem Aktenzeichen GI 18/13-Nr. 58/2009 genehmigt.

Literatur

- Ackermann H. (2010) BiAS: Biometrische Analyse von Stichproben, Version 9.08, psilon-Verlag, Hochheim Darmstadt
- Bienert-Zeit A., Müller J.-M.V., Feige K. (2012) Untersuchung des akut kolikkranken Pferdes – klinische und forensische Aspekte; Tierärztl. Praxis G 40, 53-61
- Chen J., Deng A., Xu J. (2005) Electroenterogram manifestations and significance in hypokalemia. Academic journal of the first medical college of PLA 25, 7-9
- Coenen M., Meyer H. (2014a) Wasser und Elektrolyte (Natrium, Chlor, Kalium). In: Pferdefütterung. Meyer, H. und Coenen, M. (Hrsg.). Enke Verlag, Stuttgart, 5. Auflage, 52-53
- Coenen M., Meyer H. (2014b) Kalium (K). In: Pferdefütterung. Meyer, H. und Coenen, M. (Hrsg.). Enke Verlag, Stuttgart, 5. Auflage, 85-86
- Cohen N. (1999) Dietary and Other Management Factors Associated with Equine Colic. J. Am. Vet. Med. Assoc. 215, 53-60
- Corley K. (2009) Fluid therapy for horses with gastrointestinal diseases. In: Smith, B. Hrsg.: Large animal internal medicine. 4. Auflage. St. Louis, Mosby Elsevier, 765-779
- Dabareiner R., White N. (1995) Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991). J. Am. Vet. Med. Assoc. 206, 679-685
- Deegen E., Radicke S., Meyer H. (1995) Untersuchungen über den Einfluß eines Nahrungsentzuges auf Verhalten, Blutparameter und Füllung des Darmkanals beim Pferd. Pferdeheilkunde 11, 349-356
- Dolente B., Beech J., Lindborg S., Smith G. (2005) Evaluation of risk factors for development of catheter-associated jugular thrombophlebitis in horses: 50 cases (1993–1998). J. Am. Vet. Med. Assoc. 227, 1134-1141
- Ehrlein H. (2000) Motorik des einhöhligen Magens und des Labmagens. In: Engelhardt, W.v.; Breves, G. Hrsg. Physiologie der Haus-säugetiere, Stuttgart, Enke, 317-333
- Gembicki N., Fey K. (2011) Laxantien und ihr Einsatz beim Pferd – eine Literaturübersicht, Pferdeheilkunde 27, 475-486
- Gembicki N. (2011) Effekte der intragastralen Applikation von Natrium- oder Magnesiumsulfat bei Pferden mit primären Dickdarmobstipationen. Diss. Med. Vet. Gießen
- Grevenmeyer B. (1996) Zur Obstipatio coli ascendens des Pferdes. Pferdeheilkunde 12, 765-772
- Grosche A., Schusser G. (2003) Flüssigkeitsdefizit bei akuter Kolik. Retrospektive Studie von 583 Pferden mit verschiedenen Kolikformen. Tierärztl. Praxis G 31, 57-65
- Hallowell G. D. (2015) Medical management of large colonic impactions. Review Article. Equine Vet. Educ. epub dec 2015; doi: 10.1111/eve.12530
- Herdt T. (2007) Digestion and Absorption: the Nonfermentative Processes. In: Cunningham, J.; Klein, B.: Textbook of Veterinary Physiology. 4. Auflage, Missouri: Saunders Elsevier, 337-363.
- Lopes M., Walker B. (2002) Treatments to promote colonic hydration: enteral fluid therapy versus intravenous fluid therapy and magnesium sulphate. Equine Vet. J. 34, 505-509
- Lopes M., White N., Donaldson L., Crisman M., Ward D. (2004) Effects of enteral and intravenous fluid therapy, magnesium sulfate, and sodium sulfate on colonic contents and feces in horses. Am. J. Vet. Res. 65, 695-704
- Monreal L., Navarro M., Armengou L., Jose-Cunilleras E., Cesarini C., Segura D. (2010) Enteral fluid therapy in 108 horses with large colon impactions and dorsal displacements. Vet. Rec. 166, 259-263
- Moore R. (2005) Treatment of Luminal Obstructions of the Large and Small Colon in Horses. American Association of Equine Practitioners – Proceedings Focus Meeting - Quebec, 2005. <http://www.avis.org/proceedings/aaepfocus/2005/RMoore.pdf>
- Morton A., Varney C., Ekiri A., Grosche A. (2011) Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. Equine Vet. J. Suppl. 39, 117-122
- Schmohl M., Siegling-Vlitakis C., Grabner A., Willing A., Radtke E., Hartmann H. (2009) Diagnostische Bewertung der Stewart – Variablen des Säuren-Basen-Status bei klinisch gesunden und erkrankten Pferden mit Infusionstherapie. Tierärztl. Praxis 37, 54-63
- Smith L. C. R., Payne R. J., Boys Smith S. J., Bathe A. P., Greet T. R. C. (2010) Outcome and long-term follow-up of 20 horses undergoing surgery for caecal impaction: a retrospective study (2000–2008). Equine Vet. J. 42, 388-392
- Spallek A., Meister A., Schusser G. (2007) Einfluss von Laxantien auf die Magenentleerung bei gesunden Pferden. Pferdeheilkunde 23, 366-368
- Spallek A., Breuer J., Recknagel S., Koller G., Schusser G. F. (2011) Influence of laxatives on electrolyte and water balance in normal horses. Pferdeheilkunde 27, 487-494
- Tasker J. (1967) Fluid and electrolyte studies in the horse. IV. The effects of fasting and thirsting. Cornell Vet. 57, 658-667
- Ungemach F. (2010) Magen-Darm-wirksame Pharmaka. In: Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R. (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 8. Auflage. Enke Verlag Stuttgart, 237