

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Klee

**Untersuchungen zur Dynamik des  
Flüssigkeits- und Kreatininhaushalts bei jungen  
Kälbern mit Diarrhoe**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der  
Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Franziska Gauchel

aus Memmingen

München 2012



Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Klee

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ammer

Tag der Promotion: 11. Februar 2012

*Meiner Familie*

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Flüssigkeitshaushalt .....</b>	<b>2</b>
1.1	Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts.....	3
1.2	Flüssigkeitsaustausch zwischen IZR und EZR .....	3
1.3	Pathophysiologie der Dehydratation .....	4
1.4	Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts bei Durchfall.....	5
<b>2</b>	<b>Relevante labordiagnostische Parameter .....</b>	<b>6</b>
2.1	Harnstoff.....	6
2.1.1	Harnstoff-Plasmakonzentration bei Kälbern mit Durchfall .....	7
2.2	Kreatinin.....	9
2.2.1	Kreatinin-Plasmakonzentration bei Kälbern mit Durchfall .....	12
2.3	Hämatokrit.....	13
2.4	Gesamtprotein .....	14
<b>3</b>	<b>Allgemeines zur Clearance .....</b>	<b>14</b>
3.1	Harnstoff-Clearance .....	15
3.2	Kreatinin-Clearance .....	16
<b>4</b>	<b>Mathematische Modelle.....</b>	<b>17</b>
4.1	Allgemeiner Modellierungszyklus .....	17
4.2	Modellformen.....	18
4.3	Mathematische Modelle in der Tiermedizin .....	19
4.3.1	Epidemiologie .....	19
4.3.2	Mathematische Modelle in der Pharmakokinetik.....	19
4.3.2.1	Arten pharmakokinetischer Modelle.....	20
4.3.2.1.1	Kompartiment-Modell.....	20
4.3.2.1.2	Statistisches Modell.....	22
4.3.2.1.3	Physiologisches Modell.....	22
<b>III</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
<b>1</b>	<b>Patientengut .....</b>	<b>23</b>
1.1	Datensatz 1: Datensammlung für die Modellentwicklung.....	23
1.1.1	Berücksichtigte Daten: .....	23

---

1.2	Datensammlung zur Modellüberprüfung .....	24
<b>2</b>	<b>Labor .....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>Verwendete Programme .....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Durchgeführte Analysen.....</b>	<b>26</b>
4.1	Sensitivitätsanalyse .....	26
4.1.1	Fehlerabschätzung .....	26
<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
<b>1</b>	<b>Entwicklung des Modells.....</b>	<b>27</b>
1.1	Berechnung der einzelnen Parameter .....	28
1.1.1	Verteilungsvolumen .....	28
1.1.1.1	Berechnung des Verteilungsvolumens .....	28
1.1.2	Endogenes Kreatinin .....	29
1.1.3	Kreatininelimination.....	30
<b>2</b>	<b>Modellierung.....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Fehlerabschätzung .....</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>Sensitivitätsanalyse.....</b>	<b>36</b>
4.1	Täglich entstehendes endogenes Kreatinin ( $k_0$ ).....	36
4.2	Verteilungsvolumen ( $V$ ).....	37
4.3	Eliminationsgeschwindigkeitskonstante ( $k_e$ ).....	38
<b>5</b>	<b>Validierung .....</b>	<b>39</b>
5.1	2. Datensatz .....	39
5.2	3. Datensatz .....	40
5.3	Ansätze zur Optimierung des Modells .....	43
<b>V</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>53</b>
<b>VII</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>55</b>
<b>VIII</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>
<b>IX</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>65</b>
<b>1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>65</b>

---

<b>2</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>3</b>	<b>Daten.....</b>	<b>69</b>
3.1	Datensatz 1 .....	69
3.2	Datensatz 2 .....	73
3.3	Datensatz 3 .....	75
<b>X</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>76</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Cl	Clearance
Cp	Kreatininkonzentration im Plasma
DTI	Dauertropfinfusion
endog.	endogen
EZF	Extrazellularflüssigkeit
EZR	Extrazellularraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKW	Gesamtkörperwasser
GP	Gesamtprotein
Hkt	Hämatokrit
Hst	Harnstoff
IVR	Intravasalraum
IZF	Intrazellularflüssigkeit
IZR	Intrazellularraum
KM	Körpermasse
Krea	Kreatinin
MZP	Messzeitpunkt
MZR	Messzeitraum
ORL	Orale Rehydratationslösung
PAH	Paraaminohippursäure
TZF	Transzellularflüssigkeit



## I EINLEITUNG

Nach wie vor erkranken zahlreiche Kälber in der Nutztierhaltung innerhalb der ersten Lebenswochen an Diarrhoe. Wirtschaftlich stehen erhöhter Pflegebedarf, Behandlungskosten, Wachstumseinbußen und nicht selten Todesfälle für die Tierhalter im Vordergrund. Auf das Leiden der Tiere soll besonders hingewiesen werden.

Die häufig in den ersten zwei Lebenswochen auftretende Kälberdiarrhoe ist meist Folge des Zusammenwirkens von nicht-infektiösen und infektiösen Ursachen.

Defizite in Hygiene, Fütterung und der Kolostrumversorgung sind wesentliche Faktoren, die das Auftreten von Durchfallerkrankungen begünstigen.

Die Erreger, welche bei Durchfallproblematik eine Rolle spielen sind hauptsächlich Rota- und Corona-Viren, Enterotoxische E. coli sowie Cryptosporidien (Kaske, 2002).

Erregerunabhängig führt Durchfall zu mehr oder weniger ausgeprägter Dehydratation, Blutacidose, Azotämie und zu Elektrolytverlusten.

Ziel dieser Arbeit war es, ein mathematisches Modell zu entwerfen, welches die Dynamik des Flüssigkeitshaushalts bei Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe beschreibt.

## **II LITERATURÜBERSICHT**

### **1 Flüssigkeitshaushalt**

Essentiell für die Aufrechterhaltung der Homöostase ist sowohl ein relativ konstantes Volumen der Flüssigkeitskompartimente als auch deren ungefähr gleich bleibende Zusammensetzung (Hartmann, 1991).

Das Gesamtkörperwasser (GKW) hängt hauptsächlich von Alter, Geschlecht und Fettanteil ab und wird in Prozent der Körpermasse angegeben. Mit zunehmendem Alter und Fettanteil der Körpermasse sinkt das relative GKW.

Dabei wird das GKW in zwei große Anteile, dem intrazellulären und extrazellulärem Volumen unterteilt.

Interstitielle Flüssigkeit, (Blut-) Plasma und auch die transzelluläre Flüssigkeit (Synovial-, Peritoneal-, Pericardial-, Intraocular-, und Cerebrospinalflüssigkeit) bilden die extrazelluläre Flüssigkeit (EZF) (Guyton und Hall, 2000).

In der Literatur sind unterschiedliche Angaben zu den Flüssigkeitsräumen bei jungen Kälbern zu finden. Hartmann et al. (1984) kommen zu dem Ergebnis, dass sich das GKW bei klinisch gesunden, jungen Kälbern jeweils zur Hälfte extra- und intrazellulär befindet. Bis zu 7 Wochen alte Kälber zeigen in dieser Hinsicht keine vom Alter abhängigen deutlichen Unterschiede.

Neugeborene und junge Individuen unterscheiden sich demnach sehr deutlich von den Verhältnissen des erwachsenen Organismus bei dem das GKW sich in etwa zu 1/3 im Extrazellularraum (EZR) und zu 2/3 im Intrazellularraum (IZR) aufteilt (Fürll, 2002). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung des Körperwassers bei gesunden Kälbern nach verschiedenen Autoren.

**Tabelle 1: Übersicht über die Verteilung des Körperwassers bei jungen gesunden Kälbern (in % der Körpermasse)**

<b>GKW</b>	<b>IZR</b>	<b>EZR</b>	<b>Autoren</b>
76,5 ± 2,4	26,6 ± 2,3	50,2 ± 2,3	Fayet, 1971
86,1 ± 0,6	41,3	58,7	Phillips et al., 1971
85,8 ± 0,8	62 ± 1	23,8 ± 0,9	Lewis und Phillips, 1978
85	42	43	Hartmann et al., 1984
75	30	45	Berchtold, 1999
80	40	40	Fürll, 2002

### 1.1 Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts

Die Wasseraufnahme erfolgt zum einen über orale Aufnahme beim Trinken sowie über den Flüssigkeitsgehalt des Futters. Zum Anderen entsteht bei der Oxidation von Kohlenhydraten ebenfalls Wasser (Gäbel, 2004).

Die Abgabe von Wasser geschieht auf mehreren Wegen (Guyton und Hall, 2000): Es entstehen Verluste durch Verdunstung auf der Haut, ebenso wie auf respiratorischen Schleimhäuten. Außerdem entstehen Wasserverluste durch Faeces und Urin, wobei gesunde junge Kälber mit den Faeces nur einen geringen Anteil (zwischen 1,0 und 4,3 ml/kg/24h) ausscheiden. Bei Diarrhoe können die Verluste allerdings bis zu ca. 18 % der Körpermasse pro Tag betragen (Doll, 1992).

Das wichtigste Organ der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase sind die Nieren, über die der größte Teil des ausgeschiedenen Wassers eliminiert wird. Die Ausscheidungskapazität der Nieren ist beträchtlich. Als maximale Harnflussrate bei neugeborenen Kälbern nach Belastung mit 1,5 l Wasser gibt Dalton (1968a)  $8,4 \pm 3,4$  ml/min an.

### 1.2 Flüssigkeitsaustausch zwischen IZR und EZR

Die Osmose ist die treibende Kraft der Flüssigkeitsverteilung zwischen IZR und EZR. Osmose ist eine Form der Diffusion, bei der sich das Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran zum Ort der höheren Konzentration eines gelösten

Stoffes, der diese Membran nicht passieren kann, bewegt (Gäbel, 2004).

Relativ geringfügige Veränderungen der Elektrolytkonzentration in Extra- oder Intrazellularflüssigkeit ziehen große Schwankungen des osmotischen Druckes nach sich. Bei diesen osmotischen Kräften können beträchtliche Volumina an Wasser zwischen EZR und IZR verschoben werden (Guyton und Hall 2000). Phillips und Knox (1968) ermittelten eine Transferrate bei gesunden Kälbern von Tritiumwasser zwischen EZR und IZR von  $3,55 \pm 1$  ml/h/kg KM.

### 1.3 Pathophysiologie der Dehydratation

Dehydratation, also eine Verminderung des Körperwassers, geht meist mit Hypovolämie einher (Fürl, 2002).

Abhängig davon, welcher osmotische Druck im EZR herrscht, wird zwischen isotoner, hypotoner und hypertoner Form der Dehydratation unterschieden.

Isotone Dehydratation entsteht durch den Verlust isotoner Flüssigkeit über den Magen-Darm-Trakt oder einer Sequestrierung dieser in einen „dritten Raum“ wie es bei Peritonitis, Aszites, Ileus, Labmagenverlagerung oder Verbrennung vorkommt. Diese Form der Dehydratation ist gekennzeichnet durch physiologische Osmolarität des EZR mit unbeeinflusstem IZ-Volumen aber reduziertem EZ-Volumen.

Von hypotoner Dehydratation spricht man dann, wenn der Organismus mehr Elektrolyte als Wasser verliert und der EZR ist verkleinert ist, so dass der osmotische Druck dieses Raumes vermindert wird. Das Volumen des IZR nimmt infolge des Einstroms von Flüssigkeit in die Zellen zu (Rossow et al., 1979). Dieser Zustand kann entstehen, wenn bei starken Na-Verlusten eine Zufuhr von freiem Wasser besteht. Dies ist bei Diarrhoe der Fall, wenn zur Rehydratation ausschließlich Wasser verabreicht wird

Hypertone Dehydratation entsteht infolge fortgeschrittener Diarrhoe und anderer, mit massiven Wasserverlusten einhergehenden Störungen wie z. B. Blutverlust oder starkes Speicheln. Durch den Verlust von extrazellulärer Flüssigkeit verringert sich zunächst der EZR, wobei mehr Wasser als Elektrolyte austreten, und dabei seine Osmolarität zunimmt. Dieser Prozess hat ein Einströmen von Flüssigkeit aus dem IZR, der sich dabei verkleinert, in den EZR zur Folge (Fürl, 2002).

#### 1.4 Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts bei Durchfall

Der bei neonataler Diarrhoe der Kälber charakteristische Körpermasseverlust ist eine Folge der Dehydratation und des Katabolismus (Dalton, 1964). Ebenfalls typisch ist eine negative Natrium- und Kaliumbilanz. In den Blutwerten zeigt sich dies in Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hyperkaliämie. Der erhöhte Kaliumblutspiegel trotz negativer Kaliumbilanz ist eine Folge der Translokation von  $K^+$  aus der Zelle in den EZR, ausgelöst wahrscheinlich durch die Verminderung des Rücktransports von  $K^+$  von extra- nach intrazellulär, durch die bei sinkendem pH zunehmende Hemmung der Na/K-ATPase (Turnheim, 2005). Besteht Oligurie, wird dieser Effekt durch Störung der renalen Elimination von Kalium noch verstärkt (Rossow et al., 1979).

Das GWK nimmt bei Kälbern mit Durchfall ab, die Veränderungen des EZR und IZR bei akuter Diarrhoe lassen dabei auf eine hypotone Dehydratation der Probanden schließen.

Prozentuale Angaben über die Relation von Körperflüssigkeitskompartimenten zur Körpermasse sollten vorsichtig interpretiert werden (Fayet, 1971). Dalton (1964) führt an, dass für die Abnahme der Körpermasse sowohl der Flüssigkeitsverlust, als auch der katabole Abbau von Gewebe verantwortlich gemacht werden kann. In welchem Verhältnis diese beiden Faktoren die Gewichtsabnahme bedingen, ist unbekannt. In der nachfolgenden Tabelle 2 wird die Verteilung des Körperwassers bei Kälbern mit Diarrhoe nach Literaturangaben dargestellt.

**Tabelle 2: Übersicht über die Verteilung des Körperwassers bei an Durchfall erkrankten Kälbern (in % der Körpermasse)**

<b>GKW</b>	<b>IZR</b>	<b>EZR</b>	<b>Autoren</b>
74,0 ± 2,8	39,0 ± 3,7	35,0 ± 2,0	Fayet, 1971
79,7 ± 2,0	64,0 ± 2,3	14,4 ± 1,0	Lewis und Phillips, 1973

## **2 Relevante labordiagnostische Parameter**

### **2.1 Harnstoff**

Harnstoff ist eines der Endprodukte des Stickstoff-Stoffwechsels. Der beim Abbau von Protein entstehende zelltoxische Ammoniak wird in der Leber im Harnstoffzyklus umgehend durch Einbau in Harnstoff entgiftet.

Harnstoff ist nicht toxisch und diffundiert aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts (60,06 Dalton) leicht durch biologische Membranen. Er verteilt sich gleichmäßig im Körperwasser und wird vor allem mit dem Harn, aber auch mit Speichel und Milch ausgeschieden. Die Konzentration ist aufgrund dieser Verteilung in fast allen Geweben annähernd gleich. Ausnahmen bestehen in Knorpel-, Knochen-, und Fettgeweben, die geringere Konzentrationen aufweisen und im Harntrakt, in welchem die Konzentration höher liegt (Buddecke, 1989).

Harnstoff wird unbehindert glomerulär filtriert, die Hälfte der filtrierten Menge wird proximal durch Diffusion und Solvent drag resorbiert. Die distalen Tubuli und die corticalen Sammelrohre sind für Harnstoff fast undurchlässig. Deshalb wird er erst im medullären Teil resorbiert, diffundiert teilweise zurück in die Henle-Schleife und fließt dann mit der Tubulusflüssigkeit Richtung Sammelrohr. Harnstoff unterliegt so in den Tubuli einem Kreislauf und trägt damit zu der hohen Osmolarität im Nierenmark bei. Im Sammelrohr können 100-fach höhere Harnstoffwerte gefunden werden als im Plasma und Ultrafiltrat, so dass hohe Konzentrationen Harnstoff bei sehr geringem Wasserverlust ausgeschieden werden können (Fromm und Gäbel, 2004).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Serumharnstoffspiegel von gesunden Kälbern unterschiedlichen Alters nach Literaturangaben

**Tabelle 3: Harnstoff-Plasmakonzentration gesunder junger Kälber**

Alter in Tagen	Anzahl (n)	Mittelwert und Standardabweichung (mmol / l)	Autoren
0	4	12,77	Greatorex, 1955
0	39	5,16	Lupke, 1966
0	11	3,66 ± 2	Dalton, 1967
0	8	5,93	Thornton et al., 1973
0	6	7,94 ± 0,78	McMurray et al., 1978
0	22	4,2 ± 1,2	Oltner und Berglund, 1982
0	58	3,81 ± 1,43	Klee et al., 1985
0	30	5,8 ± 1,5	Pickel et al., 1989
0	109	4,17 ± 0,97	Steinhardt et al., 1993
1	6	4,16 ± 0,57	McMurray et al., 1978
1	13	3,95 ± 1,1	Klee, 1985
1	58	3,45 ± 1,25	Klee et al., 1985
1	30	4,6 ± 1,5	Pickel et al., 1989
7	4	11,7	Greatorex, 1955
bis 7 Tage	7	4,21 ± 1,14	Fischer und De La Fuente, 1972
6	175	6,21	Thornton et al., 1973
7	54	3,56 ± 1,78	Klee et al., 1985
7	30	4,5 ± 3,2	Pickel et al., 1989

### 2.1.1 Harnstoff-Plasmakonzentration bei Kälbern mit Durchfall

Ein hoher Anteil von an Durchfall erkrankter Kälber weisen eine erhöhte Harnstoff-Plasmakonzentration auf (Klee et al., 1979).

Dies ist zum einen auf eine Verkleinerung des Harnstoff-Verteilungsvolumens durch Dehydratation, Verminderung der renalen Durchblutung und der daraus

resultierenden Verringerung der Glomerulären Filtrationsrate und zum Anderen auf einen aufgrund kataboler Stoffwechsellage vermehrten Proteinabbau zurückzuführen.

Die Harnstoffkonzentration ändert sich im Durchschnitt um 0,31 mmol/l, wenn sich der Hämatokrit (Hkt) um eine Einheit um 0,01 l/l verschiebt (Klee et al., 1979)

Dalton et al. (1965), Fischer und Butte (1974) und Thornton et al. (1973) fanden eine direkte Proportionalität zwischen der Höhe der Harnstoff Plasmakonzentration und der Dauer oder Intensität der Durchfallerkrankung.

Die Prognose ist nach Erfahrung von Klee et al. (1979) aussichtslos, wenn ein hoher Harnstoffspiegel auch nach Infusion größerer Flüssigkeitsmengen hoch bleibt. In Tabelle 4 sind erhöhte Werte der Harnstoffkonzentration bei Kälbern mit Diarrhoe dargestellt.

**Tabelle 4: Harnstoff-Plasmakonzentration von an Durchfall erkrankten Kälbern nach Literaturangaben**

Anzahl (n)	Mittelwert und Standardabweichung (mmol/l)	Autoren
31	15,15 ± 11,87	Fisher, 1965
13	25,23 ± 11,17	Fisher und De La Fuente, 1972
11	21,81	Logan und Penhale, 1972
28	17,88 ± 10,89	Tennant et al., 1972
k. A	24,31	Thornton et al., 1973
10	24,24 ± 15,47	Barber und Doxey, 1975
91	20,75 ± 65,8	Dallenga, 1976
21	23,54 ± 12,99	Fayet und Overwater, 1978
13	22,83 ± 15,65	Klee, 1985
87	17,6 ± 10,76	Rothe, 1994
23	44,15 ± 11,91	Wiest, 1997



## 2.2 Kreatinin

Kreatinin ist ein Muskelstoffwechselprodukt, welches aus Kreatin und Phosphokreatin entsteht. Täglich werden etwa 2 % des muskulären Kreatinphosphates zu Kreatinin umgewandelt. Dies geschieht in einer irreversiblen, nichtenzymatischen Reaktion (Boehncke und Tiews, 1972). Die vorhandene Kreatin- und damit auch die anfallende Kreatininmasse sind somit abhängig von der Muskelmasse und somit indirekt auch vom Geschlecht, beeinflusst durch die unterschiedliche Muskelmasse gleich alter männlicher und weiblicher Tiere. In Untersuchungen von Boehncke und Rieder (1974) ergab sich eine mittlere Kreatininausscheidung von  $0,33 \pm 0,02$  mmol pro Tag und Kilogramm Lebendmasse bei Mastkälbern mit Körpermassen zwischen 60 kg und 174 kg.

Kassirer (1971) fand einen Kreatininkoeffizient von  $0,33 \pm 0,03$  mmol pro Tag und Kilogramm Lebendmasse für 12 männliche Mastkälber. Der Kreatininkoeffizient bezeichnet die Masse an Kreatinin, bezogen auf die Körpermasse die täglich über den Harn ausgeschieden wird. De Groot und Aafjes (1960) hingegen führen einen deutlich höheren Wert für die Kreatininausscheidung von  $0,84 \pm 0,04$  mmol Kreatinin pro Minute für eine 550 kg schwere Kuh an (entspricht 2,2 mmol/Tag/kg KM).

Die Kreatininkonzentration im Plasma bewegt sich bei physiologischer Nierenfunktion und ausgeglichenem Flüssigkeitshaushalt aufgrund der konstanten Entstehung und der konstanten Exkretion in engen Grenzen.

Neugeborene Kälber bilden hier eine Ausnahme, da bei ihnen bis zum 4. Lebenstag höhere Kreatininkonzentrationen im Plasma zu erwarten sind ( $305,0 \pm 113,2$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $n=58$ ) (Klee, 1985).

Innerhalb des ersten Lebensstages fällt die hohe Plasmakonzentration auf Werte von unter 40 % des Ausgangswertes ab (Klee, 1985). In den folgenden Lebensstagen verringert sich die Plasmakonzentration kontinuierlich. Schürmann (1992) gibt Werte von  $457,3 \pm 102,2$   $\mu\text{mol/l}$  bei der Geburt an, die in einem Zeitraum von 12 Stunden auf Werte von  $110,3 \pm 25,9$   $\mu\text{mol}$  absinken.

Die Ursache dieses Sachverhaltes wird verschieden diskutiert, Klee (1985) begründet dieses Phänomen mit einer Anhäufung des Stoffwechselendprodukts im Fetus-Allantoiskreislauf. Steinhardt und Thielscher (2003) hingegen führen die

Möglichkeit einer nicht vollständig funktionsfähigen Niere an, wie sie bei Neugeborenen anderer Tierarten und dem Menschen vorkommt. Vermutet wird eine Reifung der Nieren und damit eine Steigerung der Nierenfunktion innerhalb der ersten Lebenswoche (Reder, 1992).

Ein zirkadianer Rhythmus des Kreatininspiegels über 24 Stunden konnte bei Mastkälbern nicht nachgewiesen werden (Boehncke, 1980). Dies stimmt mit Untersuchungen beim Menschen überein (Kassirer, 1971).

Die nachfolgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über physiologische Kreatinin-Plasmakonzentrationen von Rindern in verschiedenen Altersklassen.

**Tabelle 5: Literaturangaben zur Kreatinin-Plasmakonzentration gesunder Kälber**

<b>Alter in Tagen</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Mittelwert und Standardabweichung (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>Autoren</b>
0	39	371,3	Lupke, 1966
0	22	164 $\pm$ 39	Oltner und Berglund, 1982
0	58	305 $\pm$ 113,2	Klee et al., 1985
0	51	190	Hartmann et al, 1987
0	30	617,9 $\pm$ 354,1	Pickel et al. 1989
0	3	457,3 $\pm$ 102,2	Schürmann, 1992
0	19	286 $\pm$ 65,5	Egli und Blum, 1998
1	14	257,2 $\pm$ 104,3	Klee et al., 1985
1	58	158,2 $\pm$ 45,1	Klee et al., 1985
1	30	200,7 $\pm$ 71,4	Pickel et al. 1989
1	19	152 $\pm$ 32	Egli und Blum, 1998
7	54	107 $\pm$ 19,5	Klee et al., 1985
7	30	126,5 $\pm$ 48,2	Pickel et al. 1989
7	51	120	Hartmann et al, 1987
7-30	108	114,5 $\pm$ 22,9	Maach et al., 1992
5	3	110,3 $\pm$ 25,9	Schürmann, 1992

Aufgrund des niedrigen Molekulargewichts von 113,12 Dalton erfolgt die Ausscheidung des Kreatinins durch freie glomeruläre Filtration.

Bei vielen Tierarten, auch beim Rind, wird Kreatinin zusätzlich tubulär sezerniert (Fromm, 2004). Daher kann die endogene Kreatinin-Clearance nicht uneingeschränkt zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate genutzt werden.

Boehncke (1980) stellte eine statistisch signifikante, positive Korrelation

zwischen Harntagesvolumen und dem Kreatininkoeffizienten fest.

### **2.2.1 Kreatinin-Plasmakonzentration bei Kälbern mit Durchfall**

Bei Kälbern mit Durchfall lässt sich eine Erhöhung der Kreatinin-Plasmakonzentration feststellen (Schweizer, 1976; Klee, 1985; Maach et al., 1992; Hartmann und Reder, 1995). Die pathologische Erhöhung der Kreatinin-Plasmakonzentration (und der Harnstoff-Plasmakonzentration) wird als Azotämie bezeichnet.

Aufgrund der Mechanismen, die zur Entstehung der Azotämie führen, wird zwischen prärenal, renaler und postrenal Azotämie unterschieden (Kraft et al. 2005b).

Wie auch von Schweizer (1976) beschrieben, spielt bei Kälbern mit Durchfall die reversible prärenale Azotämie die Hauptrolle. Vor allem die massive Dehydratation und die damit verbundene Verkleinerung des Verteilungsvolumens führen zur Erhöhung der Kreatininwerte im Plasma.

Die durch den Flüssigkeitsmangel verursachte Verringerung des renalen Plasmaflusses und der Abfall des Blutdruckes tragen ebenfalls zu der Erhöhung der Plasmawerte bei. Bei Kälbern im Endstadium besteht zusätzlich die Möglichkeit von akutem Nierenversagen (Klee, 1985).

Insgesamt fand Klee (1985) bei Kälbern mit unheilbarem Durchfall signifikant höhere Kreatinin-Plasmawerte als bei solchen mit heilbarem Durchfall. Einen oberen kritischen Grenzwert für das Überleben der Kälber konnte aber Rothe (1994) auch für den Kreatininwert nicht festlegen. Somit ist weder die Höhe der Kreatinin- noch die Höhe der Harnstoffkonzentration im Plasma von großer prognostischer Bedeutung für Kälber mit Durchfall (Klee, 1985; Rothe, 1994; Wiest, 1997). In Tabelle 6 sind erhöhte Werte von Kreatininkonzentrationen im Plasma von Kälbern mit Durchfall dargestellt.

**Tabelle 6: Literaturangaben zur Kreatinin-Plasmakonzentration von Kälbern mit Durchfall**

Anzahl (n)	Mittelwert und Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	Autoren
13	420,8 $\pm$ 305,0	Klee, 1985
93	141,2 $\pm$ 50,5	Maach et al., 1992
7	104 $\pm$ 24,2	Barthel, 1993
87	261,2 $\pm$ 214,8	Rothe, 1994
21	267,5 $\pm$ 212,8	Wiest, 1997

### 2.3 Hämatokrit

Der prozentuale Anteil des Erythrozytenvolumens am Gesamtblutvolumen wird als Hämatokrit angegeben. Er hängt von Zahl und Volumen der Erythrozyten sowie dem Plasmavolumen ab (Kraft et al. 2005a). Bei gesunden jungen Kälbern konnten durch Untersuchungen eine Hämatokritverlaufskurve mit spezifischer Ausprägung festgestellt werden. Bei neugeborenen Kälbern beträgt der Hämatokrit 32 %-40 %, in den ersten 24 Lebensstunden steigt er um ca 5 % Punkte und fällt dann in der ersten Lebenswoche wieder auf die kurz nach der Geburt gemessenen Werte. Danach sinkt der Hämatokrit innerhalb vier Wochen allmählich noch um 3-4 %-Punkte. Innerhalb einer Rinderherde treten periodische Schwankungen des Hämatokrits auf, was wahrscheinlich durch Klima und Haltungsbedingungen verursacht wird. Der Hydratationsstatus eines Kalbes kann laut Watt (1965) direkt durch Messung des Hämatokrits bestimmt werden. Garcia (1999) zweifelt die Verlässlichkeit dieses Wertes jedoch an, da durch Kontraktion der Speichermilz der Hkt unabhängig vom Hydratationszustand verändert wird. Kaske (2002) ist ebenfalls der Ansicht, dass der Htk zur Festlegung des Flüssigkeitsstatus Unsicherheiten aufweist, da viele Kälber unter einer latenten Eisenmangelanämie leiden. Anämische Zustände setzten in Bezug auf den Dehydratationsgrad generell die Aussagekraft des Hämatokrits herab (Klee et al., 1979).

## 2.4 Gesamtprotein

Die Plasmaproteinkonzentration eignet sich laut Constable et al. (1998) und Garcia (1999) besser zur Abschätzung des Dehydratationsstatus eines Tieres als der Hämatokrit.

Anlass für die Bestimmung des Gesamtproteins (GP) im Blutplasma sind laut Kraft et al. (2005c) folgende Indikationen: Dehydratation, Hyperhydratation, Durchfall, Erbrechen, Gewichtsverlust, Nephropathien, Hepatopathien und sichere Interpretation von Hämatokritwerten. Constable et al. (1998) sehen die Bestimmung der Plasmaproteinkonzentration als Methode der Wahl zur Bestimmung des Dehydratationsgrades (DG) von Kälbern mit Diarrhoe an. Aus ihren Untersuchungen ergab sich folgende mathematische Beziehung:

$$\text{DG in \%} = (5,46 \cdot \text{GP in g/dl}) - 31,5$$

Bei ausreichender Kolostrumversorgung liegt der normale GP-Wert eines Kalbes bei 40-60 g/l. Die Bestimmung des Dehydratationsgrades mittels GP bei Neugeborenen ist aufgrund des Immunglobulintransfers in der Genauigkeit limitiert. Es können trotz ausgeprägtem Flüssigkeitsmangel GP-Konzentrationen innerhalb oder sogar unterhalb des Referenzbereichs gemessen werden, wenn die Kolostrumaufnahme mangelhaft war (Thornton et al., 1972; Roussel und Kasari, 1990)

## 3 Allgemeines zur Clearance

Als Clearance (Cl) wird das Plasmavolumen bezeichnet, welches pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanzmenge befreit wird (Kraft et al. 2005b).

Die Clearance ist das Maß für die Ausscheidungsleistung der Nieren und wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Cl} = (\text{U} \cdot \text{V}) / \text{P}$$

Cl = Clearance in ml/min

U = Urinkonzentration der Testsubstanz in mmol/l

V = Harnzeitvolumen in ml/min

P = Plasmakonzentration der Testsubstanz in mmol/l

Es wird zwischen direkter und indirekter Clearance-Messung unterschieden.

Vorteil der indirekten Methoden ist die Bestimmung des Substrats nur im Plasma, ohne Harngewinnung. Bei der direkten Messung werden Harnzeitvolumen, Harn- und Plasmakonzentrationen der untersuchten Substanz gemessen. Es werden Clearance-Tests mit verschiedenen exogenen Substanzen (Phenolrot, Inulin, p-Aminohippursäure (PAH)) und Kreatinin als endogene Substanz durchgeführt. Mit diesen Messungen lassen sich Aussagen über die Ausscheidungskapazität der Niere treffen und Nierenerkrankungen differenzieren.

Die Glomeruläre Filtrationsrate ist das Volumen an Plasmawasser das in einer Zeiteinheit durch die Glomeruli beider Nieren filtriert wird. Die Inulin-Clearance wird als Maß für die GFR verwendet, da Inulin im Glomerulum filtriert wird und weder tubulär resorbiert noch sezerniert wird (Boehncke und Tiews, 1972). Laut Waldmann et al. (1991) kann die GFR auch ohne Kenntnisse des Harnvolumens anhand der Kreatinin-Clearance berechnet werden. Dies führen sie auf die Konstanz der endogenen Produktion im Muskelstoffwechsel zurück, die sich in der Konstanz der Exkretion durch die Niere widerspiegelt. Die Clearance von exogenem Kreatinin eignet sich laut Mahangaiko und Klee (1998) nicht zur Bestimmung der GFR, da sich in ihren Untersuchungen eine tubuläre Sekretion für exogenes Kreatinin ergab.

### **3.1 Harnstoff-Clearance**

Wie bereits vorhergehend im Text beschrieben, wird Harnstoff renal vollständig filtriert, diffundiert aber zum Teil wieder aus dem Primärharn ins Niereninterstitium, was für die Harnkonzentrierung von Bedeutung ist. Die Rückdiffusionsquote ist umgekehrt proportional zur Harnflussrate. Das bedeutet umgekehrt wiederum, dass die Harnstoff-Clearance (im Gegensatz zu Kreatinin-Clearance) dem Harnfluss bis zu einer gewissen Obergrenze proportional ist (Austin et al., 1921, Pröhl, 2001). Diese Obergrenze wird in der Literatur als „augmentation limit“ bezeichnet. Von dem Wert des „augmentation limit“ an bleibt die Harnstoff-Clearance auch bei weiterem Ansteigen des HMV konstant und gilt als maximale Clearance (Möller et al., 1928).

Die Harnstoff-Clearance hängt auch von der Fütterung ab. Die Werte sind bei ausgewogener Fütterung höher als bei proteinarmer, was durch Untersuchungen bei verschiedenen Tierarten gezeigt wurde (Bailey, 1970; Van Slyke, 1934; Nawaz und Shah 1984).

In Tabelle 7 sind Angaben zur Harnstoff-Clearance von unterschiedlichen Autoren bei gesunden und kranken Rindern zusammengefasst.

**Tabelle 7: Angaben zur Harnstoff-Clearance bei gesunden und kranken Rindern aus der Literatur**

Anzahl (n)	Mittelwert und Standardabweichung ml/min/kg	Bemerkung	Autoren
7	1,23 ± 0,26	gesunde Kälber (exogene Hst-Cl)	Dalton, 1968b
8	0,58 ± 0,44	gesunde Kälber (endogene Hst-Cl)	Klee, 1985
30	0,74 ± 0,54	Durchfallpatienten (endogene Hst-Cl)	Klee, 1985
27	0,84 ± 0,13	gesunde Kühe (endogene Hst-Cl)	Poulsen, 1957

### 3.2 Kreatinin-Clearance

Poulsen (1957) ermittelte die Kreatinin-Clearance von Kühen mit  $1,68 \pm 0,26$  ml/min/kg. Nach Verabreichung von Diodrast (Kontrastmittel) sinken die Werte der Kreatinin-Clearance um 15 – 20 %, was Poulsen (1957) als Beweis für eine tubuläre Sekretion von Kreatinin sieht. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen fand auch Ketz (1960) eine tubuläre Sekretion von Kreatinin bei erwachsenen Rindern.

Boehncke und Tiews (1972) ermittelten als Wert für Inulinclearance bei Mastkälbern und Jungbullen  $1,72 \pm 0,14$  ml/min/kg LM. Die Ergebnisse aus der Untersuchung über die Kreatinin-Clearance ( $1,71 \pm 0,12$  ml/min/kg LM) von Boehncke (1980) stimmen weitgehend damit überein, was nicht auf eine tubuläre Sekretion von Kreatinin hindeutet. Daraus schließt er, dass es möglich ist, die endogene Kreatinin-Clearance als Maß für die Glomeruläre Filtrationsrate heranzuziehen. Auch Klee (1985) fand keinen Unterschied zwischen der Kreatinin- und der Inulin-Clearance bei Kälbern. Gleichzeitig ermittelte er aber einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten für die Kreatinin-Clearance bei gesunden und durchfallkranken Kälbern. Tabelle 8 gibt einen Überblick über



ermittelte Werte für die Kreatinin-Clearance bei gesunden und kranken Kälbern.

**Tabelle 8: Kreatinin-Clearance bei gesunden und kranken Kälbern nach Literaturangaben**

Alter (Tage)	Tiere/Bestimmungen (n)	Mittelwert und Standardabweichung ml/min/kg	Bemerkung	Autoren
28	10/69	1,21 ± 0,12	echte endog. Krea-Cl	Ketz, 1960
4-14	2/13 17/30	1,97 ± 0,44 1,38 ± 0,54	echte endog. Krea-Cl gesund an Durchfall erkrankt	Klee, 1985
4-21	18 7 5 4	2,65 ± 0,35 2,33 ± 0,68 1,33 ± 0,28 0,18 ± 0,05	Echte endog. Krea-Cl Gesund Ggr-mgr. erkrankt Hgr. erkrankt Später verendet	Reder, 1992
0 5	3 3	0,83 ± 0,28 1,91 ± 0,40	endog. Krea-Cl gesund gesund	Schürmann, 1992

## 4 Mathematische Modelle

Durch mathematisches Modellieren wird versucht, reale Probleme aus Natur, Technik und Wirtschaft mathematisch zu lösen (Riebel, 2010). Ziel der Modellierung ist es, mathematische Problemformulierungen zu schaffen, aus der sich Aussagen und Lösungen zu dem Ausgangsproblem ableiten lassen (Eck et al., 2008). Mathematische Modelle spielen vor allem in Natur- und Ingenieurwissenschaften eine große Rolle. Die Stärke der Mathematik liegt dabei in der Tatsache, dass ein Konzept für verschiedene Problemklassen und Anwendungsgebiete dienen kann.

### 4.1 Allgemeiner Modellierungszyklus

Im Allgemeinen läuft der Prozess der mathematischen Modellierung nach Burger (2006) wie folgt ab:

1. Formulierung des realen Problems.
2. Wahl der Skalen und der entsprechenden mathematischen Beschreibung.

3. Entwicklung eines mathematischen Modells.
4. Sensitivitätsanalyse und eventuelle Vereinfachung des Modells.
5. Numerische Simulation des Modells.
6. Interpretation der Lösung.
7. Validierung: Vergleich der Lösung mit realen Daten
8. Falls nötig, Verfeinerung des Modells oder (optimale) Änderung von Parametern.

## 4.2 Modellformen

Betrachten die Modelle ein Änderungsverhalten, wird zwischen statischen und dynamischen Modellen unterschieden.

### § Statische Modelle

Modelle dieser Art beschreiben den Zustand eines Systems vor und nach Änderung eines Inputs ohne Berücksichtigung der dazwischen liegenden Zeit. Die Systemvariable ist nach einer äußeren Veränderung (Störung) sofort im neuen Systemzustand ohne Anpassungsverhalten. Ein einfaches Beispiel eines statischen Modells ist die Berechnung der Mischungstemperatur zweier unterschiedlich warmer Flüssigkeiten. Über ein statisches Modell kann die Temperatur vor der Mischung berechnet werden und es kann die Temperatur nach der Mischung berechnet werden. (Imboden und Koch, 2004)

### § Dynamische Modelle

Ein dynamisches Modell beschreibt die zeitabhängige Antwort auf eine äußere Veränderung. Dabei werden dynamische Modelle unterschiedlich klassifiziert:

1. zeitlich diskrete Modelle
2. zeitlich kontinuierliche Modelle
3. räumlich kontinuierliche Modelle
4. stochastische Modelle

Eine Klassifizierung mathematischer Modelle ist nach Imboden und Koch (2004) auch nach folgenden Kriterien möglich:

- § Änderungsverhalten (statische oder dynamische Modelle)
- § Kontinuität (diskrete oder kontinuierliche Modelle)
- § Vorhersagbarkeit (stochastische und deterministische Modelle)
- § Anzahl der Systemvariablen (1- bis n-dimensionale Modelle)
- § Art der Gleichungen und Gleichungssystem (lineare, quadratische und exponentielle Modelle)
- § Wissenschaftszweig (physische, chemische, ... Modelle)

### **4.3 Mathematische Modelle in der Tiermedizin**

In der Tiermedizin spielen mathematische Modelle vor allem in der Epidemiologie und der Pharmakokinetik eine wichtige Rolle.

#### **4.3.1 Epidemiologie**

Mathematische Modelle in der Epidemiologie sind wichtig, da mit ihrer Hilfe die Ursachen und Dynamik von Tierseuchen untersucht werden können. Ziel ist es, Prävention und Kontrollstrategien in der Tierseuchenbekämpfung zu optimieren (Rubel, 2005).

Beispielsweise gibt es Modelle zur Langzeitdynamik der Tollwut, oder Tollwutmodelle zur Simulation der Immunisierung von Füchsen. Es gibt auch Modelle zur Simulation von Seuchenbekämpfung z.B. bei Ausbrüchen von Maul- und Klauenseuche.

Epidemiemodelle sind meist dynamische Modelle, die ähnlich den in der Populationsdynamik verwendeten Modellen aufgebaut und oft auch direkt aus diesen entwickelt werden (Rubel, 2005).

#### **4.3.2 Mathematische Modelle in der Pharmakokinetik**

Die Pharmakokinetik befasst sich mit der kinetischen Analyse der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneistoffen sowie toxischen Substanzen im Organismus. Sie beschreibt den Einfluss des Organismus auf die Arzneisubstanz. Mathematische Modelle sind in der Pharmakokinetik unerlässlich, denn mit ihnen werden Änderungen in der Arzneistoffkonzentration

im Organismus beschrieben. Sie sind vereinfachte Abbilder der inneren Struktur des Organismus (Schiffter, 2009).

#### **4.3.2.1 Arten pharmakokinetischer Modelle**

Innerhalb der pharmakokinetischen Modelle werden folgende Arten unterschieden:

- Kompartiment-Modelle
- Statistische Modelle
- Physiologische Modelle

##### **4.3.2.1.1 Kompartiment-Modell**

In der klassischen Pharmakokinetik werden zur Beschreibung der Konzentrationsverläufe von Arzneimitteln Kompartiment-Systeme verwendet.

Das Kompartiment-Modell ist eine mathematische Beschreibung des zeitlichen Verlaufs einer Arzneistoffkonzentration im Körper, unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens, der Elimination und der Zufuhr (Schiffter, 2009).

Dabei werden bestimmten Bereichen des Organismus, die als Aufenthaltsort des Arzneimittels in Frage kommen, Volumina zugeordnet, in denen sich homogene Konzentrationen einstellen. Ein Kompartiment ist ein fiktiver Raum im Körper, in dem eine Stoffmenge homogen verteilt vorliegt und eine einheitliche Kinetik aufweist (Karch, 2009). Das wichtigste Kompartiment ist das Plasmavolumen, welches für pharmakokinetische Fragestellungen die größte Bedeutung hat und messtechnisch am einfachsten zugänglich ist (Hafner, 2005).

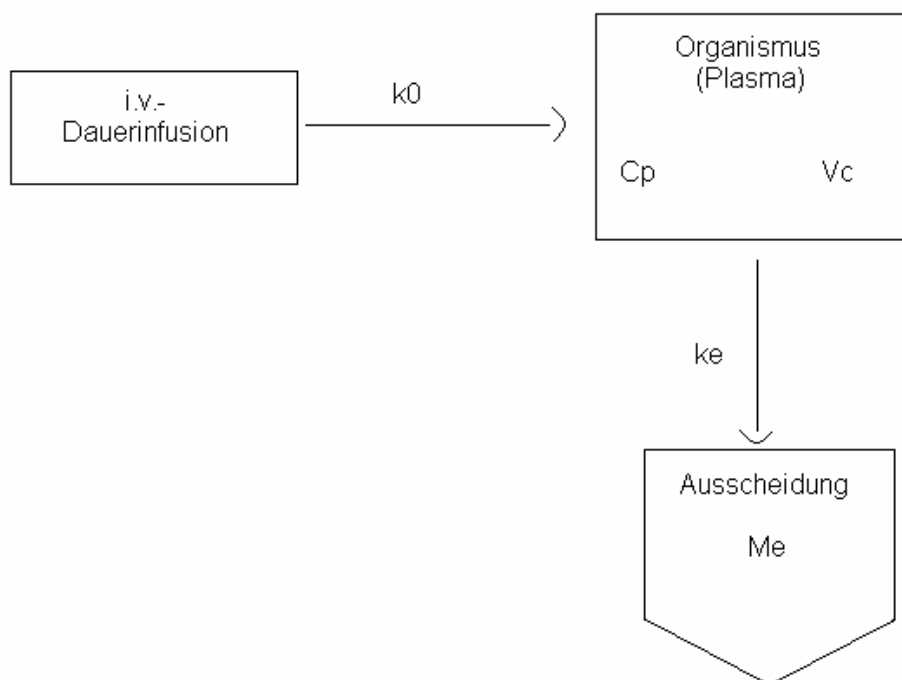
Das einfachste Kompartiment-Modell ist ein Ein-Kompartiment-Modell bei dem davon ausgegangen wird, dass sich der Stoff gleichmäßig im ganzen Körper verteilt. Diese Verteilung erfolgt (im Gegensatz zur Elimination) in einer vernachlässigbar kurzen Zeitspanne. Der Stofftransport erfolgt nach einer Kinetik erster Ordnung, d. h. die Änderungsgeschwindigkeit der Stoffkonzentration ist nicht konstant, sondern direkt proportional zur jeweils vorhandenen Konzentration.

Allgemein lässt sich für diese Ein-Kompartiment-Modelle folgende Flussbilanz aufstellen:

Änderungsgeschwindigkeit = Summe der Zuflüsse – Summe der Abflüsse

Die Änderungsgeschwindigkeit ist dabei die mathematische Ableitung der Stoffmenge nach der Zeit (Karch, 2009).

Als Beispiel wird ein Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauertropfinfusion dargestellt (Abbildung 1).



(Schiffter, 2009)

**Abbildung 1: Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauertropfinfusion. Schematische Darstellung**

$C_p$  = Plasmakonzentration des Stoffes im zentralen Kompartiment

$V_c$  = Verteilungsvolumen

$M_e$  = eliminierte Masse des Stoffes (Gesamtelimination)

$k_0$  = Infusionsgeschwindigkeitskonstante

$k_e$  = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

Die Differenzialgleichung für die Stoffmenge im Plasma ergibt sich zu:

$$\frac{dMp}{dt} = \frac{(V \cdot dCp)}{dt} = k_0 - V \cdot k_e \cdot Cp(t)$$

Durch mathematische Integration ergibt sich für die Plasmakonzentration zu jedem Zeitpunkt  $t$  während der Infusion folgende Beziehung:

$$Cp'(t) = \frac{k_0}{(V \cdot k_e)} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

(Schiffter, 2009)

#### **4.3.2.1.2 Statistisches Modell**

Ein statistisches Modell beschreibt den zeitlichen Konzentrationsverlauf eines Arzneimittels mit Hilfe von Maßzahlen, die anhand der Häufigkeitsverteilung ermittelt werden. Die mittlere Aufenthaltsdauer eines Arzneimittelmoleküls im Organismus (MRT: mean residence time) ist hierbei der wichtigste Parameter (Schiffter, 2009).

#### **4.3.2.1.3 Physiologisches Modell**

Mit physiologischen Modellen wird versucht, eine naturgetreue Abbildung der physikalisch-physiologischen Gegebenheiten in einem theoretischen Modell zu schaffen. Bei diesen Modellen werden quantitative Parameter der anatomischen Gegebenheiten des Organismus in die mathematische Beschreibung der Arzneistoffverteilung integriert. Diese Parameter sind z.B. Blutfluss, Gewebenvolumen oder Bindung, Transport und Elimination von Wirkstoffen aus einem Organ (Schiffter, 2009).

Die Limitierung dieser Modelle beruht auf der Komplexität der Systeme.

### **III MATERIAL UND METHODEN**

#### **1 Patientengut**

##### **1.1 Datensatz 1: Datensammlung für die Modellentwicklung**

In dieser Arbeit wurden zur Modellentwicklung die archivierten Daten von 30 Kälbern einbezogen. Bei diesen handelte es sich um Tiere der Rasse Deutsches Fleckvieh. Die Daten stammten aus dem Patientenaufkommen der Klinik des Jahres 1999. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht älter als 21 Tage. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit Neugeborenenidiarrhoe.

Im Rahmen einer Studie (Pröbß, 2001) wurden die Patienten bei Einlieferung in die Klinik einer ausführlichen klinischen Untersuchung unterzogen, anschließend wurden Blutproben entnommen. Nach Einleitung lebensnotwendiger Therapiemaßnahmen wurde den Kälbern für die quantitative Harnsammlung ein „Harnbeutel“ angebracht.

Bei Versuchsbeginn wurde zunächst mittels manueller Provokation die Harnblase entleert bis die Blase palpatorisch leer erschien. Der anschließend abgesetzte Harn wurde über ein Schlauchsystem aufgefangen.

Der Versuchszeitraum erstreckte sich über 48 Stunden, alle 12 Stunden wurde eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt, die Körpermasse bestimmt und Blut- und Harnproben gewonnen.

##### **1.1.1 Berücksichtigte Daten:**

Körpermasse (kg)

Kreatinin-Plasmakonzentration (mmol/l)

Kreatininkonzentration im Harn (mmol/l)

Harnzeitvolumen (l/12 h)

## 1.2 Datensammlung zur Modellüberprüfung

Zur Modellvalidierung wurden weitere Daten aus dem Patientenaufkommen der Klinik herangezogen.

**2. Datensatz:** Zwanzig Patienten aus den Jahren 2006 und 2007. Dabei handelte es sich um 10 männliche und 10 weibliche Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh. Bei Aufnahme in die Klinik waren sie nicht älter als 21 Tage und litten an Neugeborenenendiarrhoe.

Im Rahmen einer Studie (Niethammer, 2007) wurde diesen Kälbern nach der Aufnahmeuntersuchung, bei der die erste Blutprobenentnahme erfolgte, innerhalb von 23 Stunden ein Flüssigkeitsvolumen von 30 % ihrer Körpermasse infundiert. 24 Stunden nach der Aufnahme in die Klinik wurde eine zweite Blutentnahme durchgeführt. Gewogen wurden die Kälber bei Einlieferung und nach 24 Stunden.

### Einschlusskriterien

- zugeteiltes Infusionsvolumen in 24 h erhalten
- keine Operation der Tiere in den ersten 24 h nach Aufnahme notwendig
- keine schwerwiegende Begleiterkrankungen
- keine Hypoglycämie (Blutglukosewert  $\geq 2,5$  mmol/l)
- $KM \leq 70$  kg
- keine von Geburt an reduzierte oder nie erfolgte Tränkeaufnahme

### Berücksichtigte Daten

Körpermasse (kg)

Hautturgor (bestimmt am Augenlid)

Kreatinin-Plasmakonzentration (mmol/l)

**3. Datensatz:** Sieben Kälber aus dem Patientenaufkommen der Jahre 2009 und 2010 (Literatur Reischer, Diss. in Vorbereitung). Sie waren ebenfalls bei Aufnahme in die Klinik nicht älter als 21 Tage und alle gehörten der Rasse Deutsches Fleckvieh an.

Bei Einlieferung in die Klinik wurden die Patienten einer ausführlichen klinischen Untersuchung unterzogen, anschließend wurden Blutproben entnommen. Nach



Einleitung lebensnotwendiger Therapiemaßnahmen wurde den Kälbern für die quantitative Harnsammlung ein „Harnbeutel“ angebracht. In dreistündigen Abständen wurde den Kälbern Blut entnommen und Harn provoziert. Der Versuchszeitraum erstreckte sich über 24 Stunden.

#### Berücksichtigte Daten

Körpermasse (kg) und Hautturgor (aus der Eingangsuntersuchung)

Kreatinin-Plasmakonzentration (mmol/l)

## **2 Labor**

### Harn- und Blutuntersuchung

Die entnommenen Blut- und Harnproben wurden von den medizinisch-technischen Assistentinnen der Medizinischen Tierklinik im klinikeigenen Labor untersucht.

Die Hämatokrit-Bestimmung erfolgt mittels Mikrohämatokritmethode.

Plasmaharnstoff, Plasmakreatinin und Gesamteiweiß wurden quantitativ unter Verwendung von Boehringer Testkits mit dem „Automatic Analyzer Hitachi 705“ bestimmt.

Zur Ermittlung der Harnstoffkonzentration wurde die enzymatische Hydrolyse von Harnstoff durch das Enzym „Urease“ genutzt. Die Kreatininbestimmung erfolgte aus EDTA Blut auf nasschemischem Wege automatisch durch das Gerät 911E der Firma Hitachi nach der Jaffé-Methode, modifiziert von Bartels (1972).

Die Harnprobe wurde nach einer Verdünnung von 1:11 in gleicher Weise wie die Plasmaprobe untersucht

## **3 Verwendete Programme**

Zur Datensammlung und Berechnung wurde Microsoft Excel (Version 2007, Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Das numerische Lösen der Differentialgleichungen erfolgte mit dem Programm Mathcad 15 (PTC, Massachusetts, USA).

## **4 Durchgeführte Analysen**

### **4.1 Sensitivitätsanalyse**

Die Sensitivitätsanalyse bestand darin, die einzelnen Komponenten der Gleichung in der Größe zu variieren.

#### **4.1.1 Fehlerabschätzung**

Zu jedem Messzeitpunkt wurde die Differenz zwischen berechnetem und gemessenem Wert ermittelt.

$$\mathbf{Differenz} = [\text{gemessener Wert}] - [\text{berechneter Wert}]$$

Daraus wurde der prozentuale Anteil der Differenz am gemessenen Wert berechnet.

$$\mathbf{Fehler} = [\text{Differenz} * 100] / [\text{gemessener Wert}]$$

## IV ERGEBNISSE

### 1 Entwicklung des Modells

Als Bezugsgröße für das Modell wurde Kreatinin gewählt, und das Modell wurde für einen Zeitraum von 48 Stunden erstellt.

Folgende Annahmen wurden bezüglich Kreatinin getroffen:

1. Der Zufluss von Kreatinin ist pro Zeiteinheit konstant.
2. Kreatinin wird nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden.
3. Das Verteilungsvolumen von Kreatinin entspricht dem Gesamtkörperwasser, und Kreatinin ist darin gleichmäßig verteilt.
4. Die akute Veränderung der Körpermasse (in einem Zeitraum von 48 Stunden) entspricht der Veränderung des Gesamtkörperwassers und somit des Kreatininverteilungsvolumens

Als Grundlage für die Modellbildung dient ein Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauertropfinfusion, in dem der zeitliche Verlauf einer Arzneimittelkonzentration mit gleichmäßiger Verteilung im Körper beschrieben wird, wobei sich der Stoff gleichmäßig im Körper verteilt.

Das allgemeingültige Ein-Kompartiment-Modell für intravenöse Dauertropfinfusionen lautet (s. auch II, 4.3.2.1.1, Abbildung 1):

$$\frac{V \cdot dC_p}{dt} = k_0 - V \cdot k_e \cdot C_p(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{(k_0 - V \cdot k_e \cdot C_p(t))}{V}$$

Bei einer intravenösen Dauertropfinfusion wird dem Organismus pro Zeiteinheit eine konstant bleibende Arzneistoffmasse zugeführt.

Die Geschwindigkeitskonstante  $k_0$  gibt die Stoffmasse an, die pro Zeiteinheit in den Organismus gelangt.

$C_p$  bezeichnet die Plasmakonzentration des Stoffes im Kompartiment,  $V$  das Verteilungsvolumen und  $M_p$  die Stoffmenge im Plasma.

**ke** steht für die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante. Diese ist der Anteil des Verteilungsvolumens, der in einer bestimmten Zeiteinheit vom Stoff „befreit“ wird.

## **1.1 Berechnung der einzelnen Parameter**

### **1.1.1 Verteilungsvolumen**

Das Verteilungsvolumen (V) von Kreatinin bei an Durchfall erkrankten Kälbern ist nicht konstant. Es handelt sich um dehydrierte Kälber, bei welchen sich durch die Therapie eine Änderung des Gesamtkörperwassers ergibt.

Die Annahme war, dass das Gesamtkörperwasser dem Verteilungsvolumen von Kreatinin entspricht. Somit kann die Änderung der Körpermasse mit der Veränderung des Verteilungsvolumens gleichgesetzt werden.

#### **1.1.1.1 Berechnung des Verteilungsvolumens**

Bei gesunden jungen Kälbern ist der Anteil des Gesamtkörperwasser an der Körpermasse etwa 75 % (Berchtold, 1999)

Es ist davon auszugehen, dass die Patienten nach 48 Stunden annähernd rehydriert waren. Aus diesem Grund erfolgte die Berechnung des Verteilungsvolumens auf Basis der Körpermasse der Kälber nach 48 Stunden.

#### **Körpermasse nach 48 Stunden \* 0,75 = Verteilungsraum nach 48 Stunden**

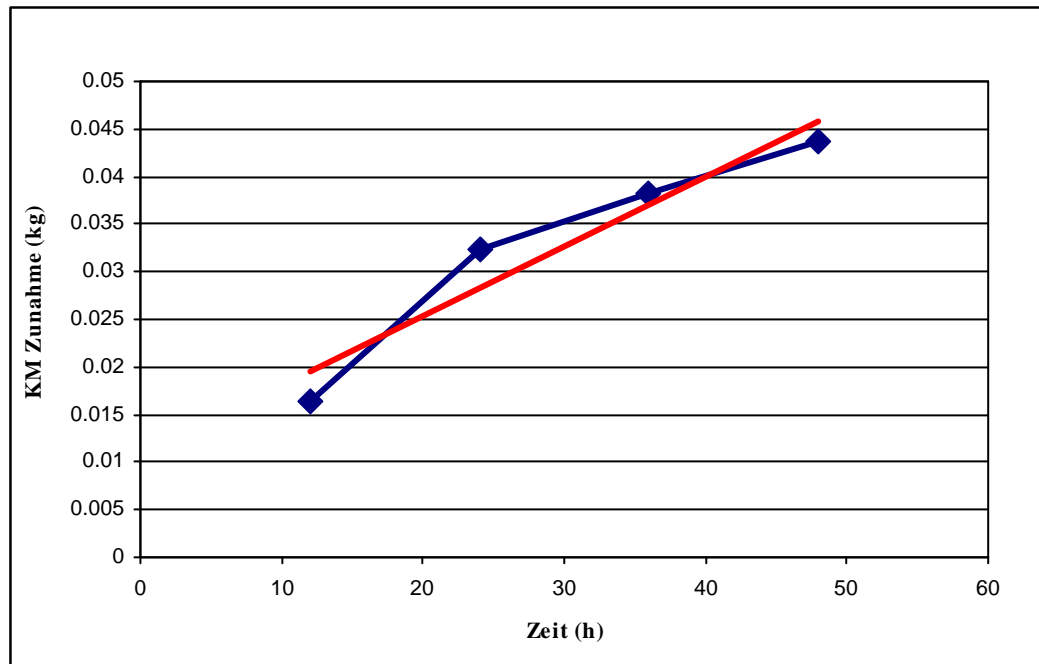
Zur Erfassung des Verlaufs des Verteilungsvolumens, wurde die Körpermassenzunahme zwischen den Messzeitpunkten vom Verteilungsvolumen abgezogen.

$$[\text{Verteilungsvolumen nach 36 Stunden}] = [\text{Verteilungsvolumen nach 48 Stunden}] - [\text{Differenz zwischen KM 48 und KM 36}]$$

$$[\text{Verteilungsvolumen nach 24 Stunden}] = [\text{Verteilungsvolumen nach 36 Stunden}] - [\text{Differenz zwischen KM 36 und KM 24}]$$

$$[\text{Verteilungsvolumen nach 12 Stunden}] = [\text{Verteilungsvolumen nach 24 Stunden}] - [\text{Differenz zwischen KM 24 und KM 12}]$$

Die Mittelwerte der Patienten, die an Körpermasse im Versuchszeitraum zugenommen haben (n=14), zeigten folgenden in Abbildung 2 dargestellten Verlauf:



**Abbildung 2: Körpermassenzunahme unter der Rehydratation über 48 Stunden von insgesamt 14 Kälbern unter 21 Tagen, die an Durchfall erkrankt waren**

Im ersten Ansatz wurde das Modell so einfach wie möglich gehalten und von einer linearen Veränderung des Verteilungsvolumens ausgegangen.

Damit ergab sich für das Verteilungsvolumen folgende Gleichung:

$$V(t) = a \cdot t + b \quad (2)$$

Konstante  $a$  bezeichnet die Steigung,  $b$  den jeweilige Achsenabschnitt.

Konstante  $a$  und  $b$  mussten für jeden Patienten individuell berechnet werden. Zur Beschreibung des Verlaufs des Verteilungsvolumens wurde dieses wie vorher beschrieben zu jedem Messzeitpunkt berechnet. Daraus wurde eine Regressionsgerade gebildet und Konstante  $a$  und Achsenabschnitt  $b$  für diese Gerade berechnet.

### 1.1.2 Endogenes Kreatinin

Die täglich entstehende Kreatininmasse ist abhängig von der Muskelmasse und wurde über den Kreatininkoeffizient berechnet. Dabei wurde der Kreatininkoeffizient aus der Masse an ausgeschiedenem Kreatinin pro kg Körpermasse bestimmt. Dieser Wert betrug im Mittel bei den 30 Patienten 0,23 mmol Kreatinin/ 24h/ kg KM.

Da die Kälber zu Beginn des Versuchszeitraumes dehydriert waren, wurde zur Berechnung der täglich hinzukommenden Kreatininmasse die Körpermasse nach 48 Stunden zu Grunde gelegt. Die Berechnung erfolgte nach Formel (3).

Die täglich endogen entstandene Kreatininmasse wurde mit dem Kürzel **k0** (entspricht der Geschwindigkeitskonstante) bezeichnet und in mmol/h angegeben.

$$k_0 = (0,23 \cdot \text{kgKM}(\text{nach 48 Stunden})) \div 24 \quad (3)$$

### 1.1.3 Kreatininelimination

Die Gesamtmasse an eliminiertem Kreatinin wurde über die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante  $k_e$  berechnet.

Die Formel hierfür lautete:

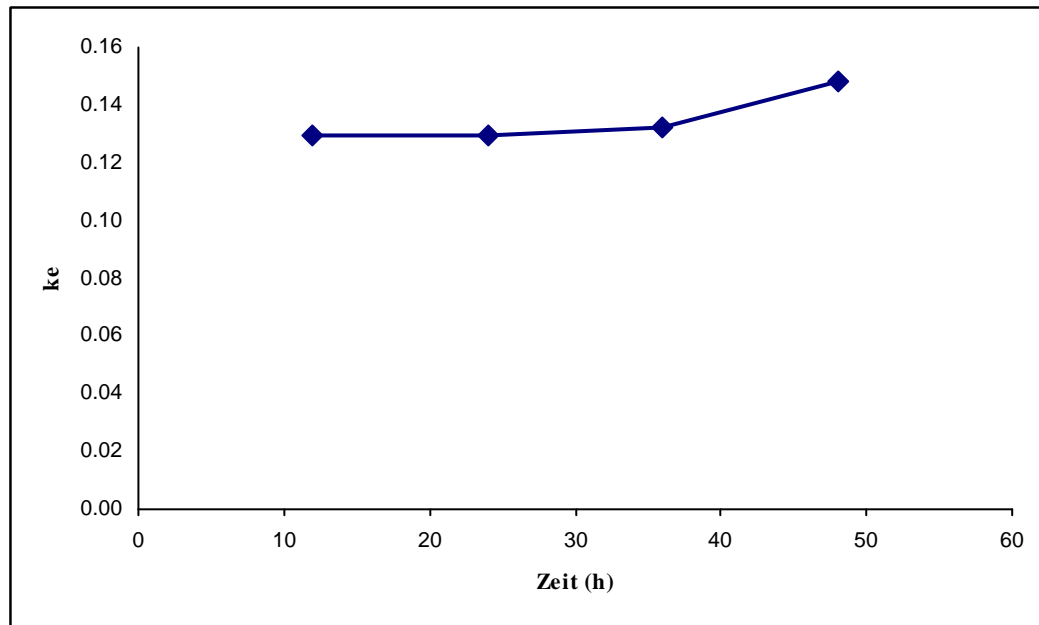
$$k_e = \frac{Me}{\Delta t \cdot V \cdot C_p} \quad (4)$$

wobei **Me** die Masse an Kreatinin bezeichnet, die in dem jeweiligen Messzeitraum eliminiert wird. Berechnet wurde sie als das Produkt aus der Kreatininkonzentration im Harn und dem Harnzeitvolumen.

$\Delta t$  ist die Zeitspanne und betrug 12 Stunden. Das Volumen bezeichnet das Verteilungsvolumen, welches wie unter I, 1.1.1.1. beschrieben berechnet wurde.

**C<sub>p</sub>** bezeichnet die zum jeweiligen Messzeitpunkt gemessene Kreatinin-Plasmakonzentration.

Die Mittelwerte von  $k_e$  nach 12, 24, 36 und 48 Stunden ergaben den in Abbildung 3 gezeigten Verlauf:



**Abbildung 3: Mittelwerte von  $k_e$  zu allen Messzeitpunkten von 30 Kälbern unter 21 Tagen, die an Durchfall erkrankt waren**

Die Mittelwerte für die Eliminationsgeschwindigkeit zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigten einen geringen Anstieg mit einer Steigung von 0,0005. Für einen ersten Ansatz wurde  $k_e$  deshalb als Konstante belassen.

Der Mittelwert für  $k_e$  aus den Messwerten aller 30 Tiere lag bei **0,134/h**

## 2 Modellierung

Verändert man in dem vorhandenen Ein-Kompartiment-Modell aus der Pharmakokinetik die einzelnen Komponenten entsprechend der getroffenen Annahmen, erhält man folgende Gleichung:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot (k_e) \cdot C_p(t)]}{(a \cdot t + b)} \quad (5)$$

Dabei wurden  $k_0$  und  $k_e$  wie im Anfangsmodell (1) als Konstanten belassen. Das konstante Verteilungsvolumen  $V$  wurde hingegen durch die lineare Gleichung (2)

$$V(t) = a \cdot t + b$$

ersetzt.

Lässt man die Differenzialgleichung (5) im Programm Mathcad 15 (Abbildung 4) numerisch lösen, ergaben sich Kurven der Kreatininkonzentration im Plasma über

den Versuchszeitraum von 48 Stunden.

Nachfolgend sind drei Beispiele wiedergegeben, die eine sehr gute Übereinstimmung der gemessenen mit den berechneten Werten zeigen.

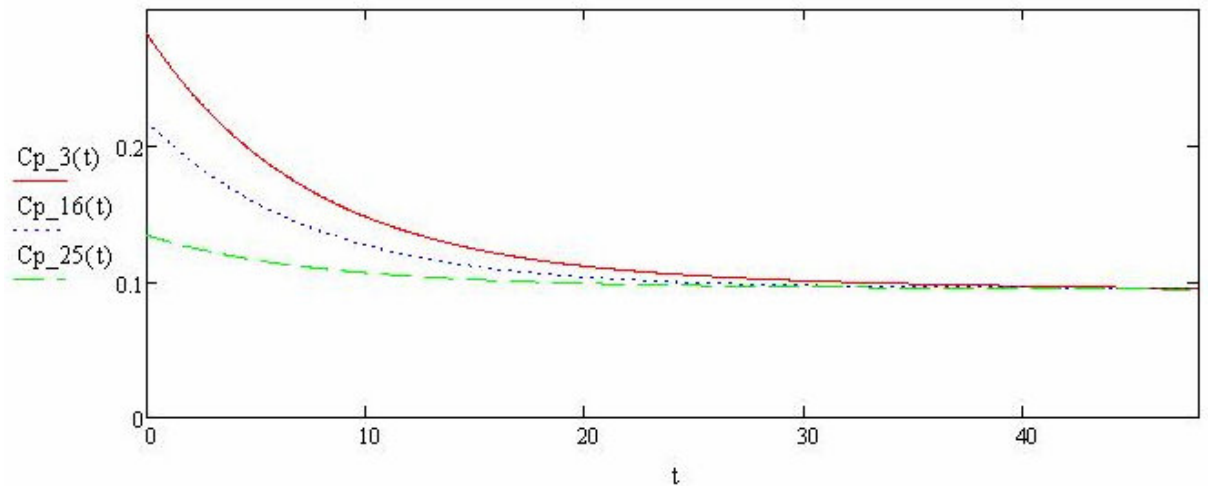
```

Given
Cp'(t) =  $\frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot (k_e) \cdot Cp(t)]}{(a \cdot t + b)}$ 
Cp(0) = Cp0
Cp(k0,a,b,ke,Cp0,tend) := Odesolve(t,tend)

tend := 48
ke := 0.13476

Cp_3(t) := Cp(0.508,0.06417,37.20,ke,0.2825,tend,t)
Cp_16(t) := Cp(0.457,-0.00417,35.755,ke,0.218,tend,t)
Cp_25(t) := Cp(0.414,0.025,31.59,ke,0.134,tend,t)

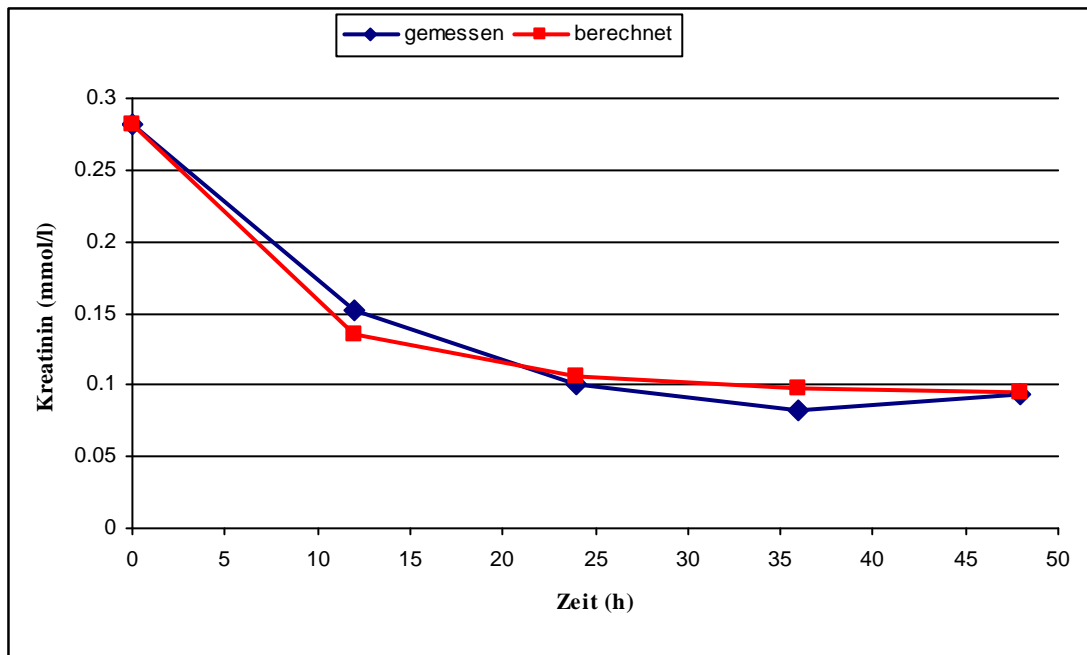
```



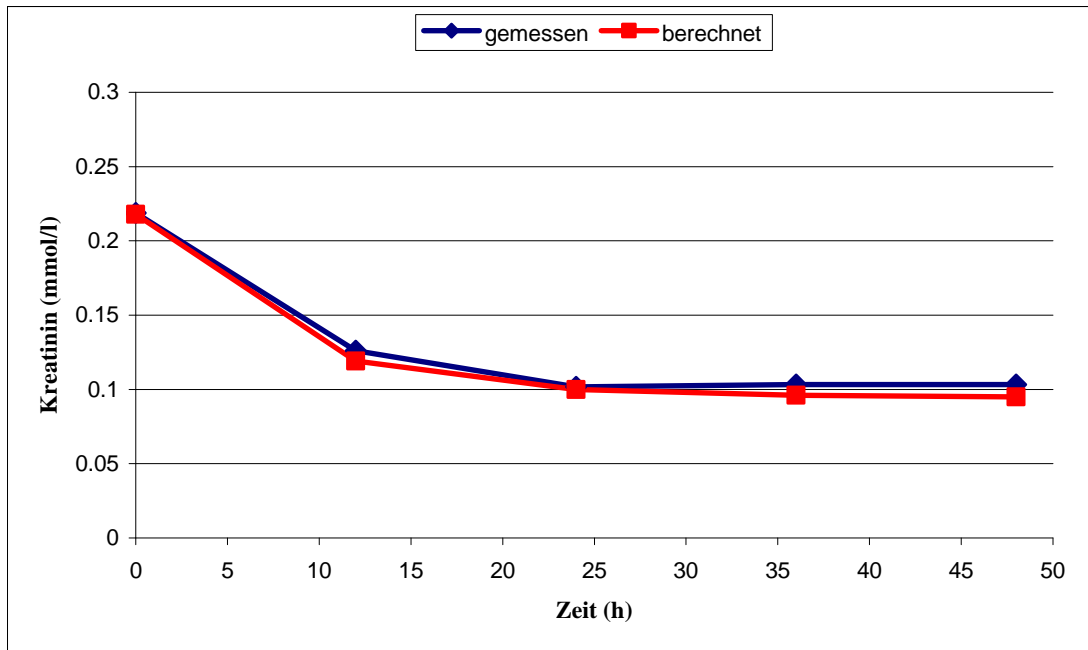
**Abbildung 4: Berechnungen mit dem Programm Mathcad beispielhaft für 3 Kälber, wobei die Plasmakonzentration von Kreatinin (Cp) modelliert wurde.**



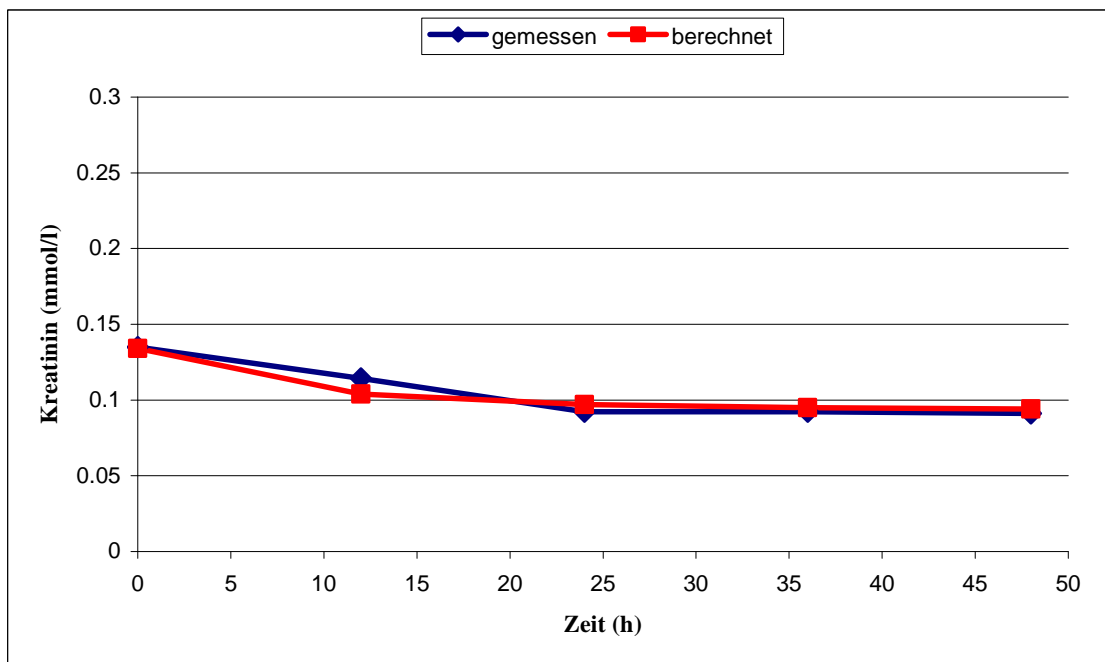
Vergleicht man diese drei Rechenergebnisse graphisch mit den tatsächlich gemessenen Werten, erhält man folgende Abweichungen (Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7).



**Abbildung 5: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-3).**



**Abbildung 6: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-16).**



**Abbildung 7: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-25).**

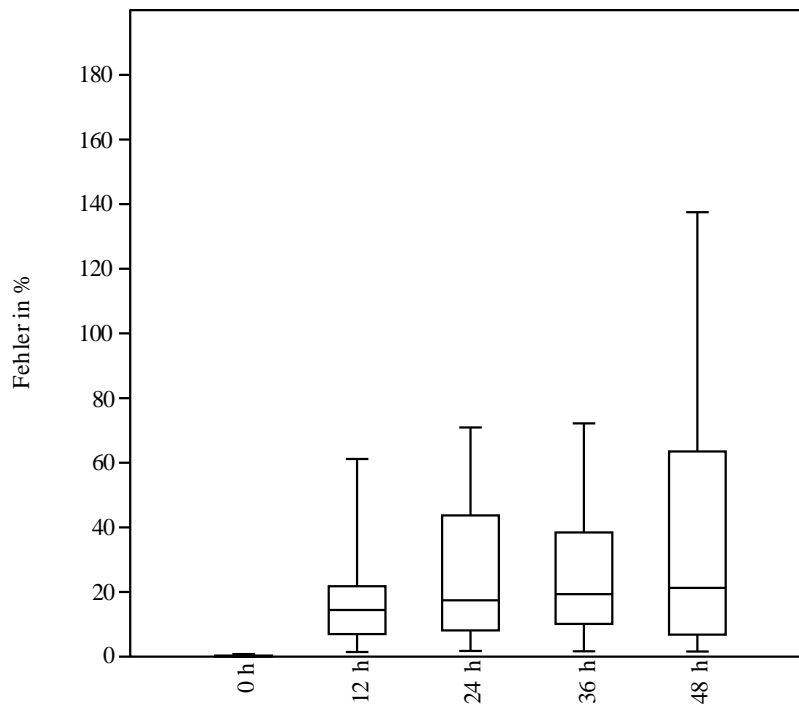
### 3 Fehlerabschätzung

Die Differenz zwischen berechneten und gemessenen Werten wurde über eine Fehlerabschätzung wie unter Material und Methoden, 4.1.1 beschrieben für die Kreatininkonzentration im Plasma genauer ermittelt. In Tabelle 9 sind die prozentualen Fehler der Kreatininkonzentration im Plasma (Cp) der einzelnen Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt aufgeführt.

**Tabelle 9: Prozentuale Fehler zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration im Plasma der einzelnen Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.**

MZP Kalb Nr.	0	12	24	36	48
1-1	0,10	9,98	15,15	13,94	35,71
1-2	0,60	1,47	12,43	27,52	63,48
1-3	0,18	10,82	6,00	18,79	1,60
1-4	0,38	15,20	15,74	11,82	12,28
1-5	0,32	6,19	43,71	29,91	44,38
1-6	0,13	45,26	52,75	38,45	20,92
1-7	0,47	14,52	21,29	56,83	85,63
1-8	0,00	2,95	49,12	52,04	122,48
1-9	0,10	43,72	63,16	70,02	51,57
1-10	0,06	16,54	3,45	20,30	123,53
1-11	0,00	6,98	35,17	16,36	137,50
1-12	0,80	18,62	47,20	29,66	75,93
1-13	0,00	20,00	70,91	54,47	83,75
1-14	0,02	56,92	69,39	72,17	69,02
1-15	0,00	21,78	17,45	4,38	6,81
1-16	0,32	5,71	1,77	7,07	8,03
1-17	0,19	4,39	4,16	7,62	1,76
1-18	0,48	21,80	36,49	40,35	30,19
1-19	0,15	24,71	23,02	18,45	20,83
1-20	0,20	12,97	5,19	8,67	3,18
1-21	0,14	14,43	21,14	19,34	21,14
1-22	0,56	5,89	9,98	4,80	9,70
1-23	0,27	11,37	4,57	1,66	5,57
1-24	0,14	23,90	23,85	17,74	21,29
1-25	0,67	8,93	5,09	2,93	3,18
1-26	0,00	9,49	10,93	10,12	5,85
1-27	0,00	9,09	12,33	24,52	22,27
1-28	0,09	61,19	61,70	49,32	25,27
1-29	0,06	29,10	15,05	26,04	15,85
1-30	0,27	1,88	8,13	14,95	2,36

Die prozentualen Fehler zu den einzelnen Messzeitpunkten ergaben folgende, in Abbildung 8 in Boxplots dargestellte Verteilung.



**Abbildung 8: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehlern zwischen den gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von 30 Kälbern zu den einzelnen Messzeitpunkten über einen Versuchszeitraum von 48 Stunden.**

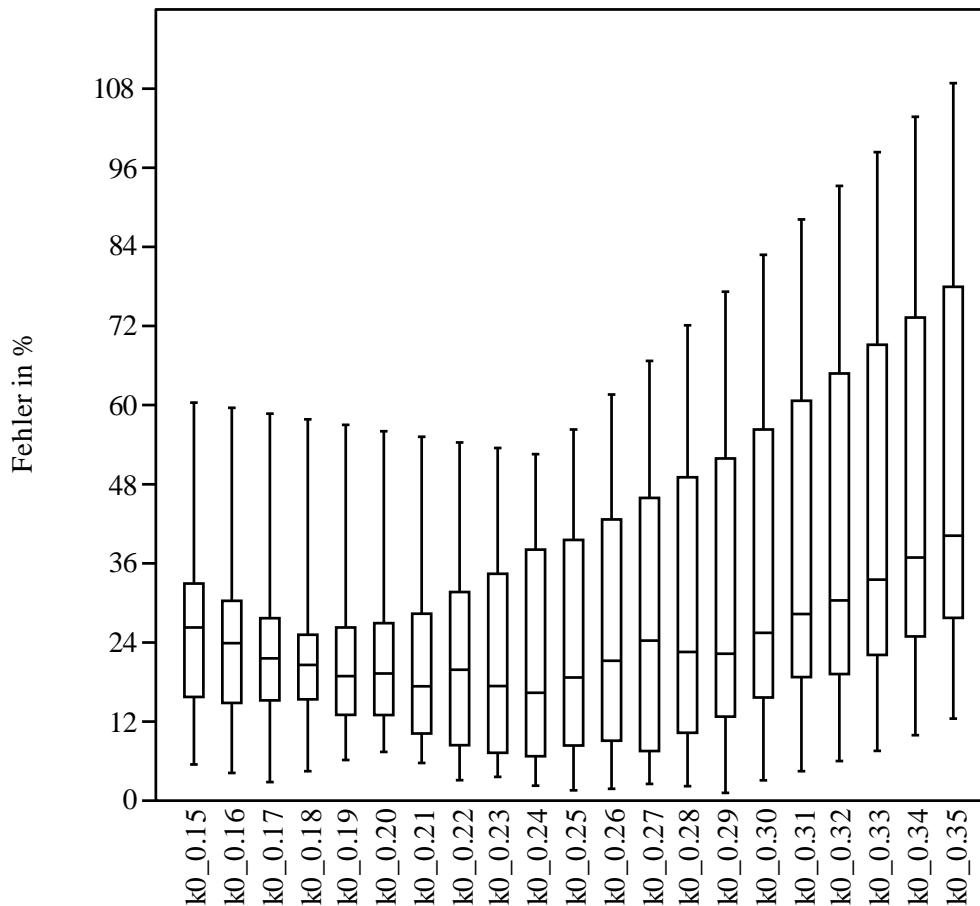
## 4 Sensitivitätsanalyse

Für alle drei Parameter ( $k_0$ ,  $V$ ,  $k_e$ ) wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### 4.1 Täglich entstehendes endogenes Kreatinin ( $k_0$ )

Für die Sensitivitätsanalyse wurde  $k_0$  (tägliche Kreatininentstehung) zwischen Werten von 0,15 und 0,35 mmol/24h/kg KM in Schritten von 0,01 variiert.

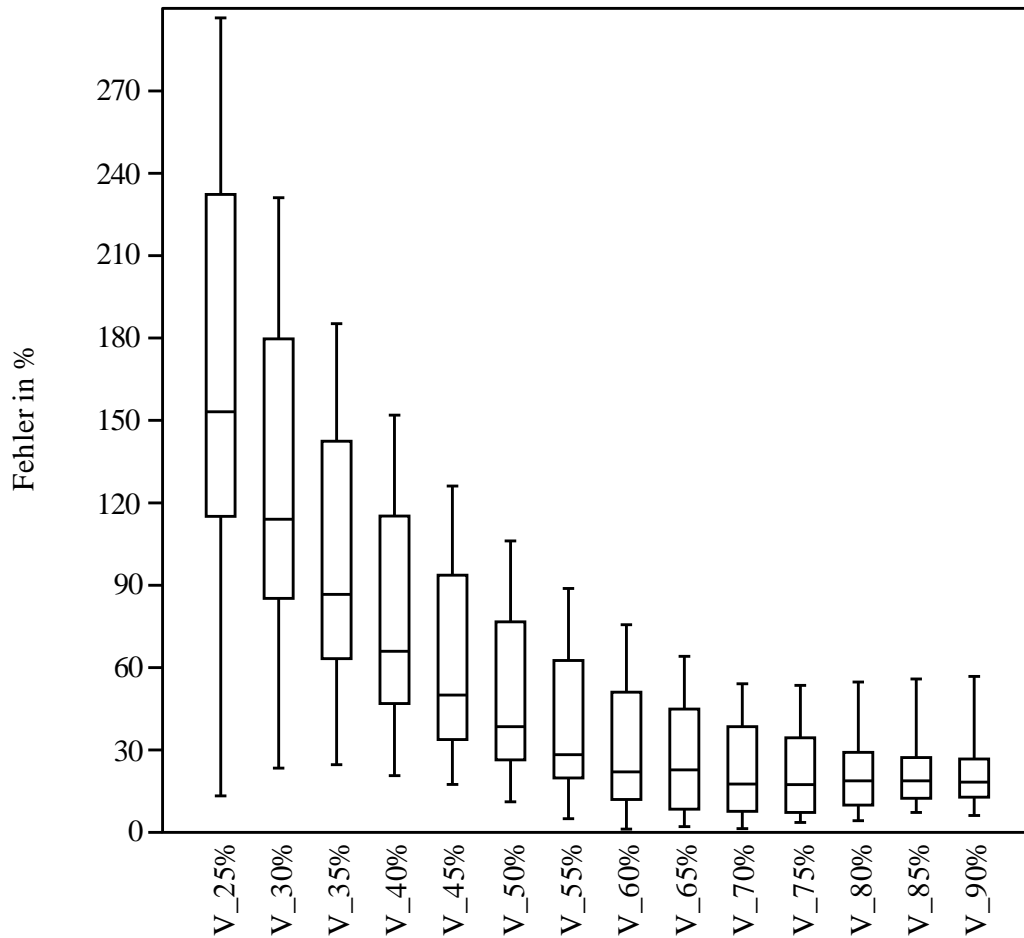
Die Auswertung erfolgt über die Fehlerberechnung wie unter 3. beschrieben. Die prozentualen Fehler der Patienten zu allen Messzeitpunkten sind in Abbildung 9 in Boxplots dargestellt.



**Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehlern zwischen den gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation von  $k_0$  zwischen Werten von 0,15 und 0,35 mmol/24h/kg KM in Schritten von 0,01**

#### 4.2 Verteilungsvolumen (V)

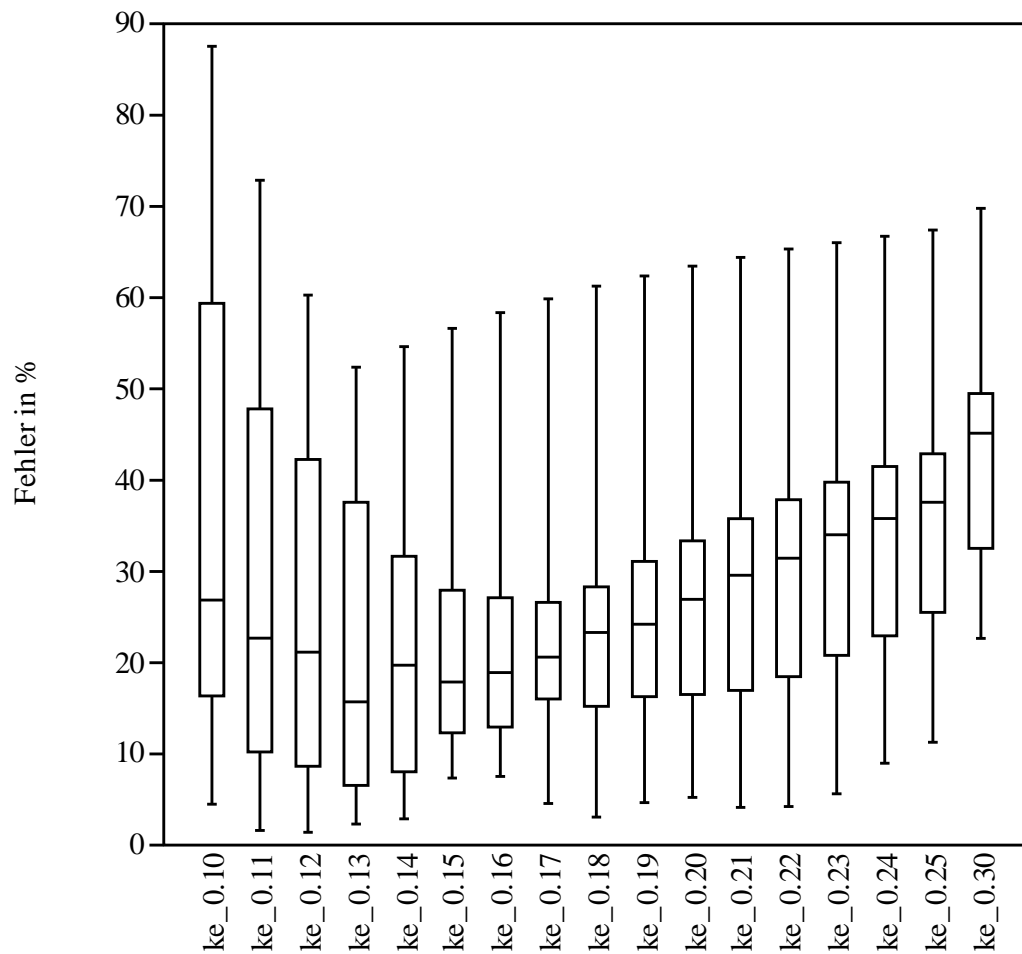
Die Variation des Verteilungsvolumens für die Sensibilitätsanalyse erfolgte im Bereich von 25 % bis 90 % der Körpermasse in 5 %-Schritten. In Abbildung 10 sind die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und berechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma in Boxplots dargestellt.



**Abbildung 10: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation des Verteilungsvolumens V im Bereich von 25 %- 90 % der Körpermasse in 5 % Schritten**

### 4.3 Eliminationsgeschwindigkeitskonstante ( $k_e$ )

Die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante wurde für Werte zwischen 0,1 – 0,3 /h in 0,01 Schritten variiert. Ebenso wie bei den beiden anderen Parametern  $k_0$  und V beschrieben, wurden die Ergebnisse der Variation mit Hilfe der Fehlerberechnung ausgewertet. In Abbildung 11 sind die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und berechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma in Boxplots dargestellt.



**Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung der prozentuale Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation von ke zwischen Werten von 0,1 – 0,3 /h in 0,01 Schritten**

## 5 Validierung

Die Validierung erfolgte mit zwei unabhängigen Datensätzen (Datensatz 2, n=20; und Datensatz 3, n=7).

### 5.1 2. Datensatz

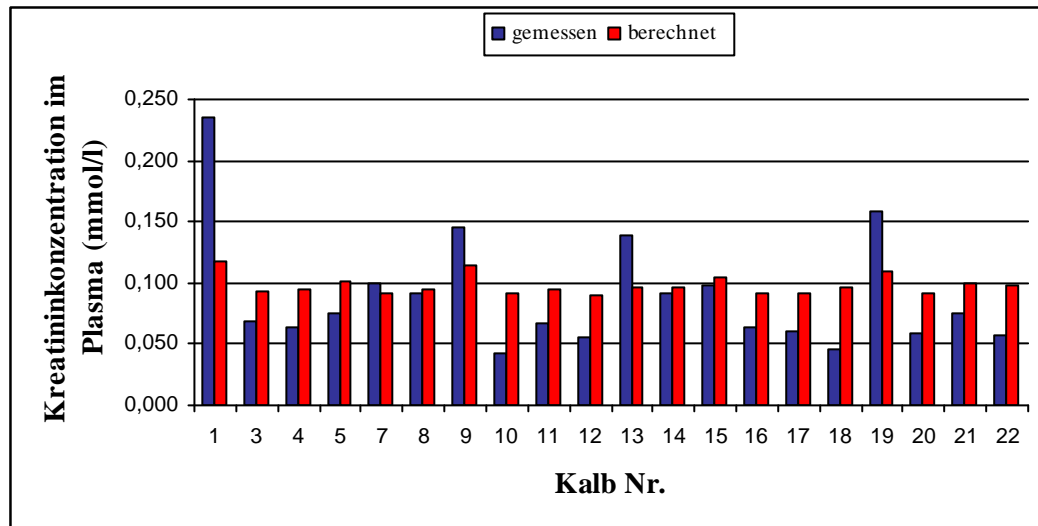
Die Berechnung der Kreatininplasmakonzentration mittels des Modells wurde mit den tatsächlich gemessenen Werten verglichen (Abbildung 12).

Folgende Annahmen wurden dabei gemacht:

$k_0 = 0,23 \text{ mmol/24 h/kg KM}$

Verteilungsvolumen: 75% des Körpergewichts nach 24 Stunden

$ke = 0,134/h$



**Abbildung 12: Vergleich der gemessenen und durch das Modell berechneten Kreatininkonzentration im Plasma jedes Patienten nach 24 Stunden. Die Nummern der Kälber sind als 2-1 bis 2-22 zu verstehen).**

Bei den Patienten des 2. Datensatzes bestehen sehr große Abweichungen zwischen gemessenen und berechneten Werten. Der höchste prozentuale Fehler besteht bei Kalb Nr. 10 mit 129 %, die geringste Abweichung mit 2 % zeigt sich bei Kalb Nr. 7.

### 5.2 3. Datensatz

Die Berechnung der Kreatininplasmakonzentration mittels des Modells wurde mit den tatsächlich gemessenen Werten verglichen. Folgende Annahmen wurden dabei gemacht:

$$k_0 = 0,23 \text{ mmol/kg KM/ 24 h}$$

Verteilungsvolumen: 75% des Körpergewichts nach 24 Stunden

$$k_e = 0,134/\text{h}$$

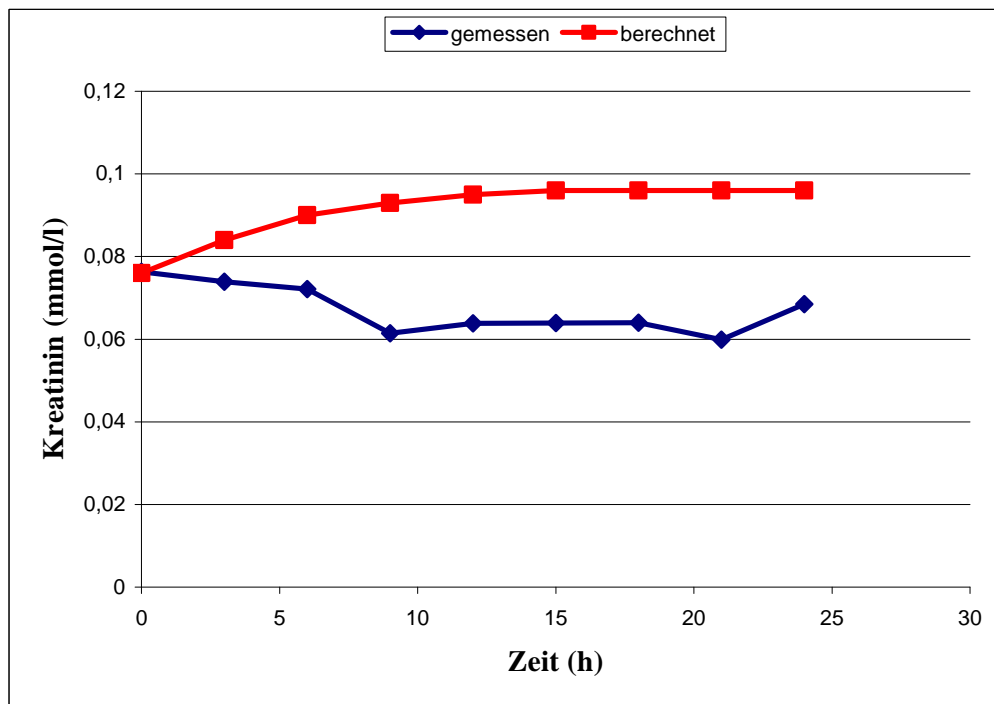
Da bei diesen Patienten die Körpermasse der Patienten nur zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung vorlag, wurde die Masse nach 24 Stunden berechnet. Als Grundlage hierfür diente der Dehydratationsgrad (abgeschätzt anhand des Hauturgors (bestimmt am Augenlid), unter der Annahme, dass die Tiere innerhalb von 24 Stunden annähernd rehydriert wurden. Bei hochgradiger Reduktion des Hauturgors wurde eine Körpermassenzunahme innerhalb 24 Stunden von 10 %, bei mittelgradig dehydrierten Tieren 8 % und bei



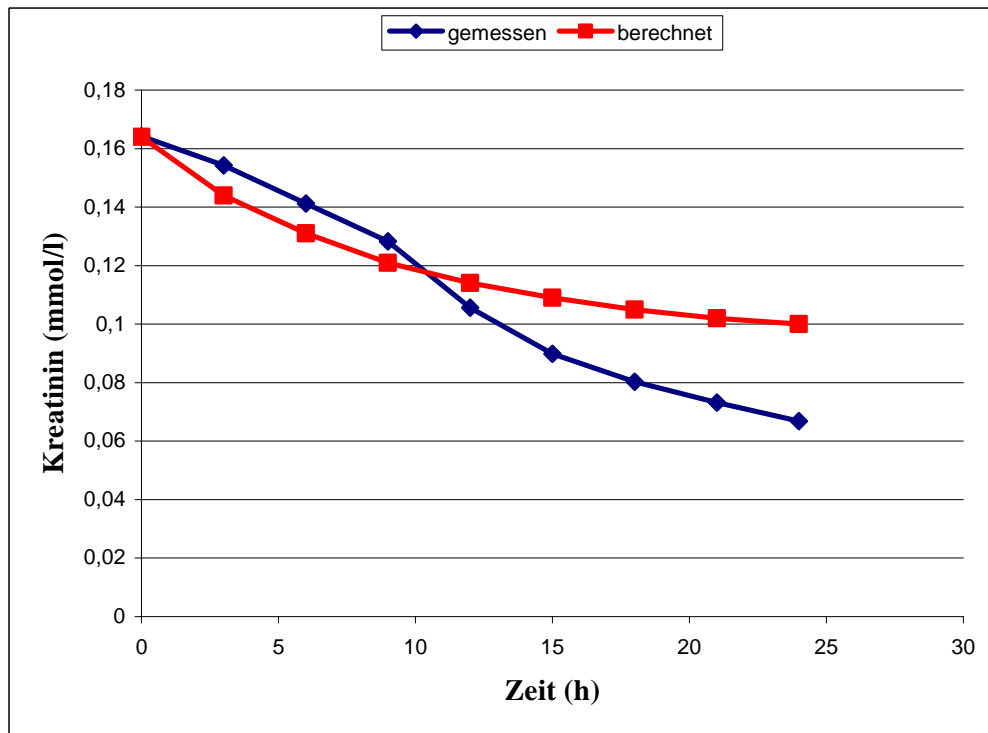
geringgradiger Reduktion des Hautturgors wurden 5 %, veranschlagt. Die Körpermasse nach 24 Stunden wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{KM (nach 24 h)} = [\text{KM (Eingangsuntersuchung)}] * [1 + \text{Dehydratationsgrad in Prozent}]$$

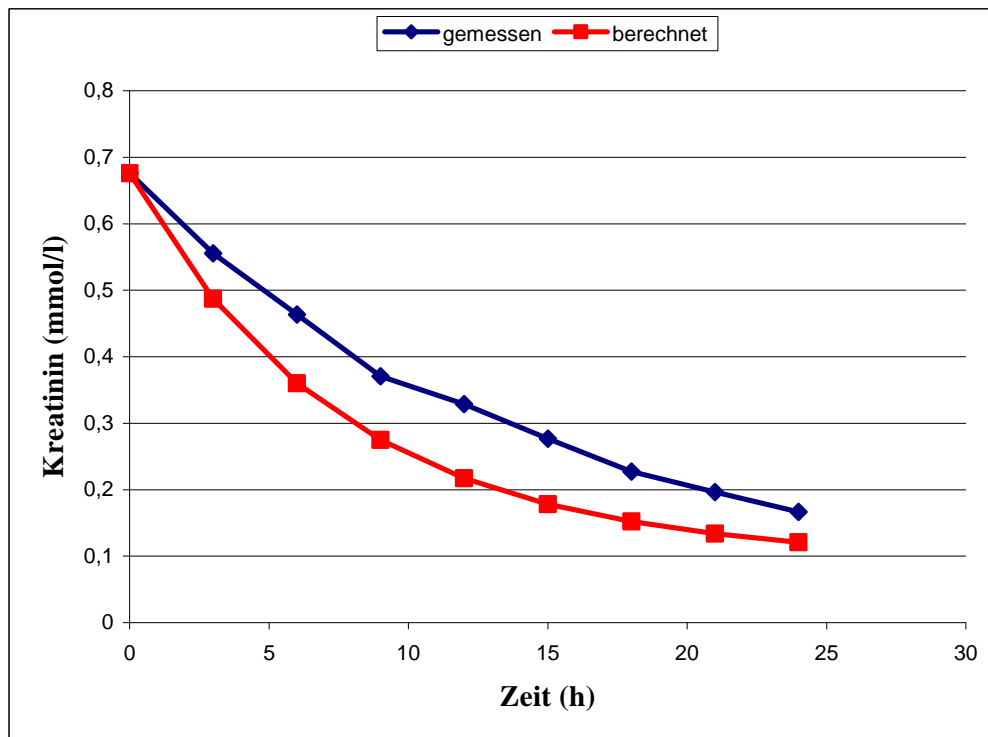
In Abbildung 13 bis Abbildung 15 sind die gemessenen und berechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma vergleichend an Beispielen von drei Kälbern unter Angabe des Dehydratationsgrades dargestellt.



**Abbildung 13: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen geringgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-5)**



**Abbildung 14:** Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen mittelgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-3)



**Abbildung 15:** Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für

die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen hochgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-6)

### 5.3 Ansätze zur Optimierung des Modells

Durch die Variation der Parameter Verteilungsvolumen und Eliminationsgeschwindigkeitskonstante bei Datensatz 2 kommt man zu folgenden in Abbildung 16 und Abbildung 17 mittels Boxplots dargestellten Ergebnissen.

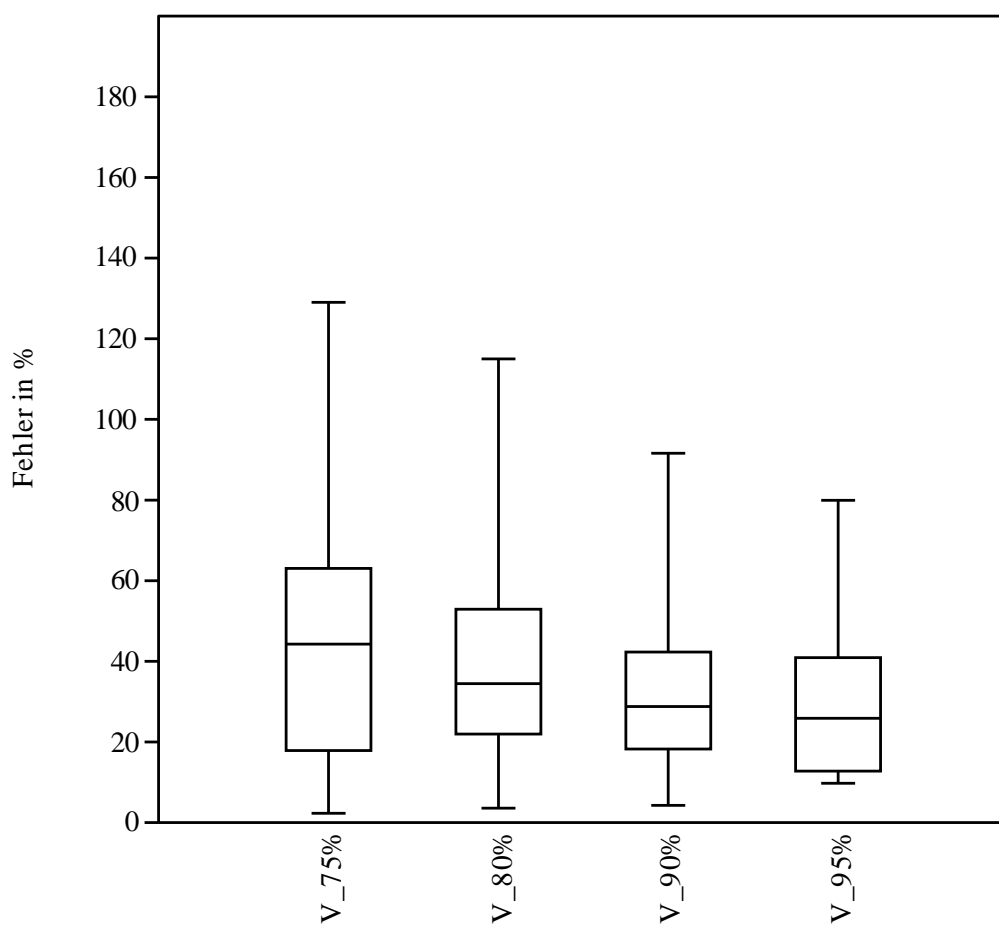
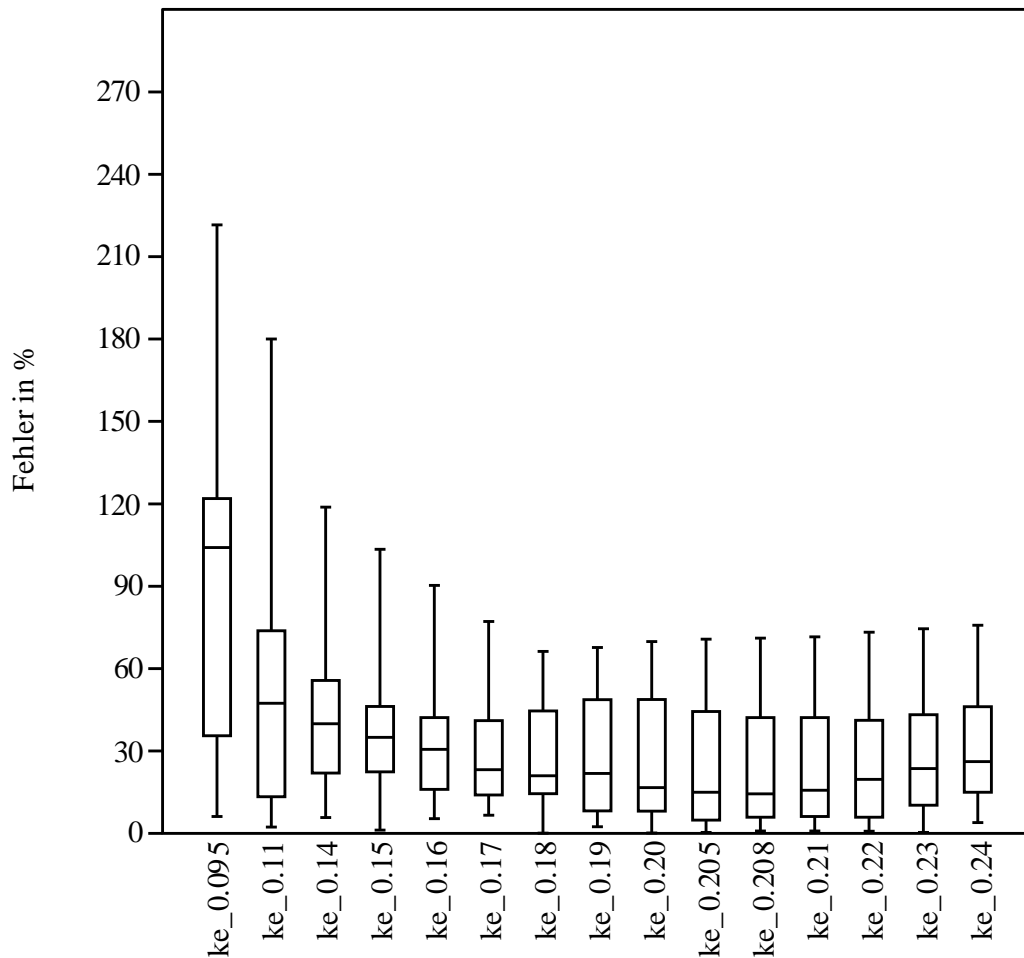
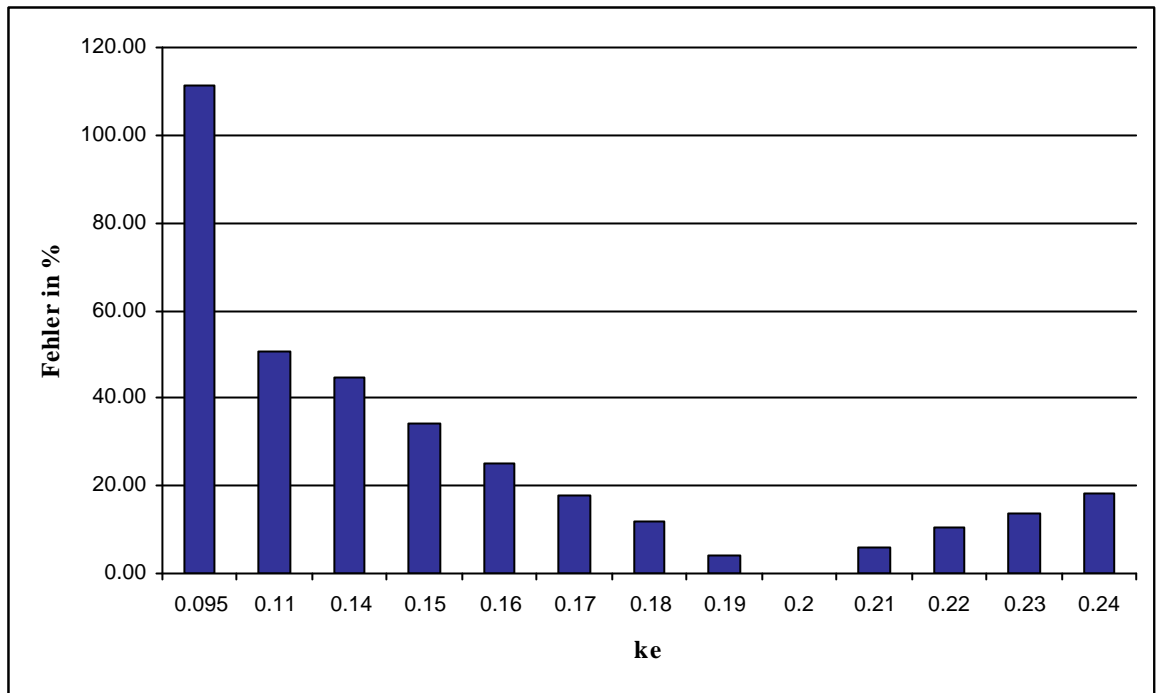


Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation des Verteilungsvolumens von 75 % bis 95 % der Körpermasse nach 24 Stunden von 20 Kälbern



**Abbildung 17: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit  $k_e$  im Bereich 0,095/h bis 0,24/h nach 24 Stunden von 20 Kälbern**

In Abbildung 18 bis Abbildung 20 sind die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit  $k_e$  von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden beispielhaft an 3 Kälbern aus Datensatz 3 dargestellt.



**Abbildung 18:** Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit  $k_e$  von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-11)

**Kalb 11 (Abbildung 18)**

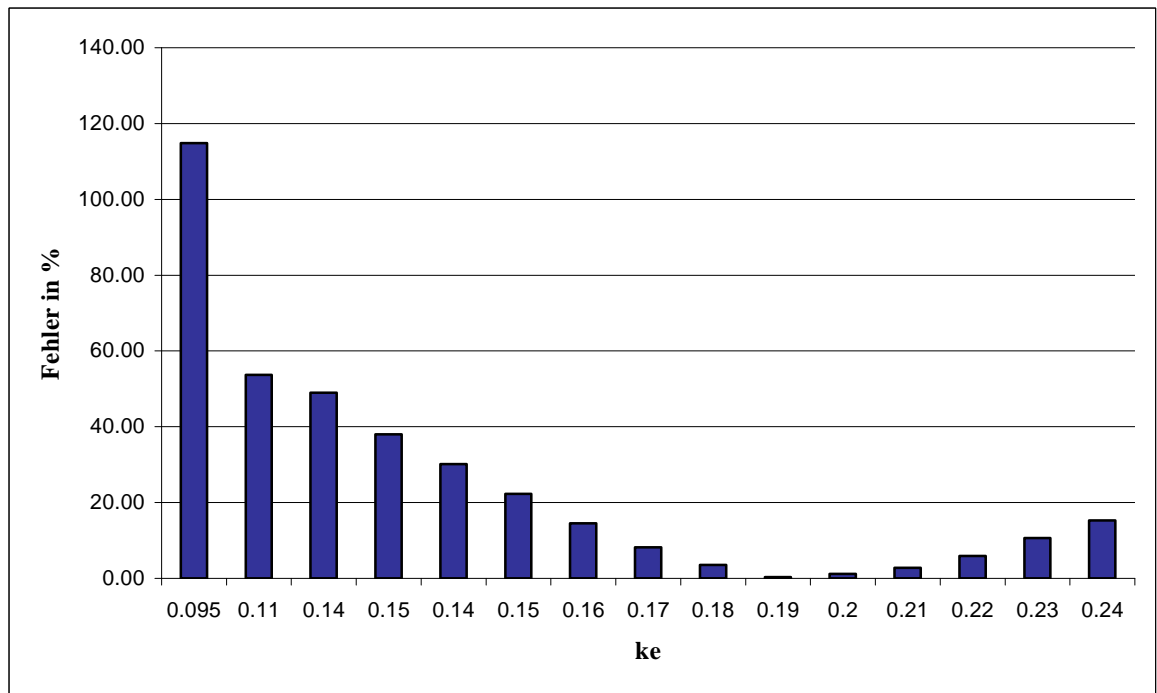
Hautturgor bei Eingangsuntersuchung: hochgradig reduziert

Hautturgor nach 24 Stunden: geringgradig reduziert

Kreatininkonzentration im Plasma bei Eingangsuntersuchung: 0,141 mmol/l

Kreatininkonzentration nach 24 Stunden: 0,067 mmol/l

Körpermassezunahme in 24 Stunden: 5,7 kg



**Abbildung 19:** Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit  $k_e$  von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-16)

**Kalb 16** (Abbildung 19)

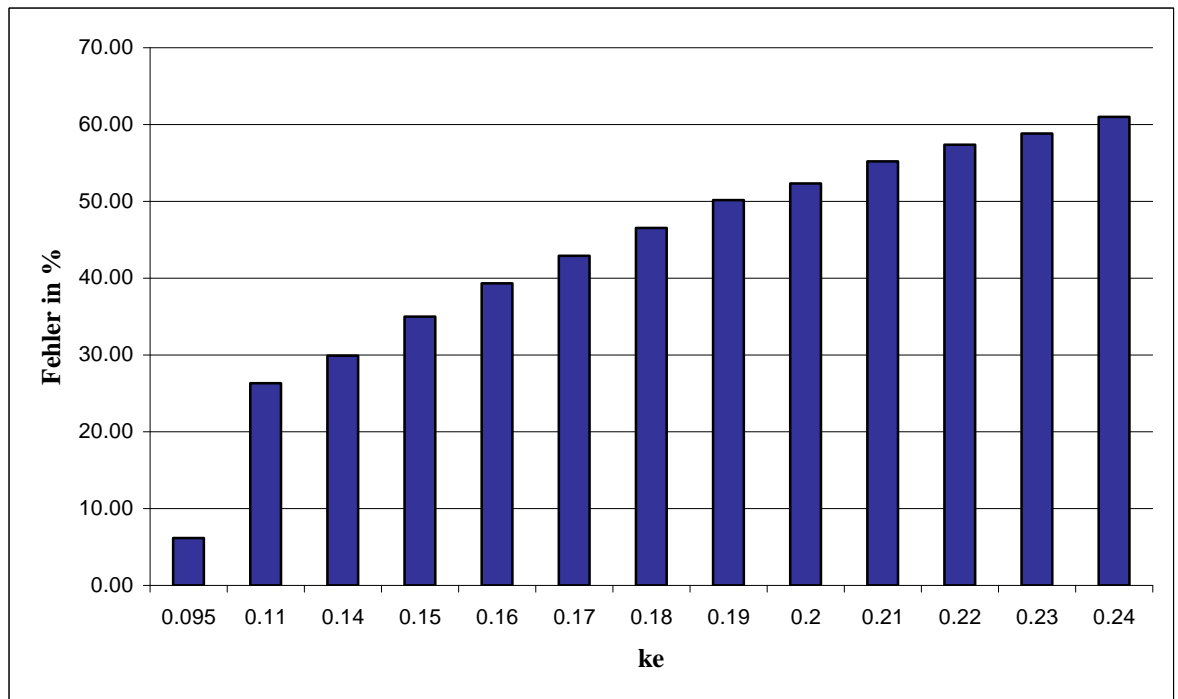
Hautturgor bei Eingangsuntersuchung: hochgradig reduziert

Hautturgor nach 24 Stunden: geringgradig– mittelgradig reduziert

Kreatininkonzentration im Plasma bei Eingangsuntersuchung: 0,118 mmol/l

Kreatininkonzentration nach 24 Stunden: 0,064 mmol/l

Körpermassezunahme in 24 Stunden: 5,05 kg



**Abbildung 20:** Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit  $k_e$  von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-13)

**Kalb 13** (Abbildung 20)

Hautturgor bei Eingangsuntersuchung: hochgradig reduziert

Hautturgor nach 24 Stunden: hochgradig reduziert

Kreatininkonzentration im Plasma bei Eingangsuntersuchung: 0,251 mmol/l

Kreatininkonzentration nach 24 Stunden: 0,138 mmol/l

Körpermassezunahme in 24 Stunden: 0,9 kg

## V DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein mathematisches Modell für die Beschreibung der Dynamik des Kreatinin- und Flüssigkeitshaushalts bei jungen Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe zu entwickeln.

Als Grundlage diente hierbei die Pharmakokinetik, die Kompartimentmodelle verwendet, um unter Berücksichtigung von Zufuhr, Verteilungsvolumen und Elimination den zeitlichen Verlauf der Konzentration oder Gesamtmenge eines Stoffes im Körper zu beschreiben.

Zur Nutzung dieser Modelle ist eine Bezugsgröße notwendig. Da die Arbeit mit vorhandenen Daten erstellt werden sollte, bot sich ein routinemäßig gemessener Blutparameter an. Voraussetzung war, dass die individuellen Schwankungen des Parameters nur gering sind. Deshalb stellte sich das Gesamtprotein als ungeeignet heraus, da dies gerade bei jungen Kälbern mit unterschiedlich guter Kolostrumversorgung sehr stark individuell variiert (Thornton et al., 1972; Roussel und Kasari, 1990). Der Hämatokrit unterliegt ebenfalls großen individuellen Unterschieden, außerdem spielt hierbei auch die bei jungen Kälbern häufiger auftretende Anämie eine zu große Rolle (Kaske, 2002). Harnstoff erwies sich wegen der starken Abhängigkeit vom Proteinmetabolismus ebenfalls als ungeeignet, hinzu kommt der sehr komplexe Stoffwechsel von Harnstoff.

Kreatinin dagegen schien für den ersten Ansatz am Besten geeignet zu sein, da die tägliche Masse an endogen entstehendem Kreatinin konstant ist, Kreatinin sich gleichmäßig im Gesamtkörperwasser verteilt und die Elimination hinreichend genau allein durch glomeruläre Filtration erfolgt.

Die täglich entstehende Kreatininmasse ist abhängig von der Muskelmasse. Die in der Literatur angegebenen Werte weichen sehr stark voneinander ab. Boehncke und Rieder (1974) gaben als Kreatininkoeffizient bei Mastkälbern im Alter von 3 Monaten  $0,33 \text{ mmol/kgKG/24h}$  an, bei Prölb (2001) lag der Kreatininkoeffizient bei jungen, gesunden Kälbern bei  $1 \pm 0,32 \text{ mg/kg/h}$  (entspricht  $0,21 \text{ mmol/kg/24h}$ ), Klee (1985) fand einen Kreatininkoeffizient von  $0,36 \pm 0,07 \text{ mmol/kg/24h}$  bei jungen gesunden Kälbern. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Wert von  $0,23 \text{ mmol/kg/24Stunden}$  erscheint somit relativ niedrig aber in einem realistischen Bereich zu liegen.



Fayet (1971) geht von einem Anteil des IZR am Gesamtkörperwasser von  $1/3$  und des EZR von  $2/3$  aus, Fürll (2002) von einer Aufteilung zu gleichen Teilen.

In dieser Studie wurde von einem Verteilungsvolumen von Kreatinin ausgegangen, das dem Gesamtkörperwasser entspricht. Diese Annahme wurde in der Sensitivitätsanalyse bestätigt. Wäre Kreatinin nur im IZ- oder EZ-Raum verteilt, würden die berechneten Werte im Bereich eines angenommenen Verteilungsvolumens von 25 % - 50 % von der Körpermasse nicht so stark von den gemessenen Werten abweichen. Somit ist auch die Wahl des Ein-Kompartiment-Modells gerechtfertigt.

Der Anteil des Gesamtkörperwassers an der Körpermasse liegt nach Fayet (1971) bei ca. 75 %, bei Fürll (2002) bei 80 %. Auch nach Infusionstherapie mit Infusionsvolumina abhängig vom geschätzten Dehydratationsgrad (3,0 bis 8,5 l in 12 Stunden) ist bei den Patienten nach 48 Stunden noch mit einem Mangel an Gesamtflüssigkeit zu rechnen. Damit wäre mit einem Anteil des Gesamtkörperwassers von 75 % an der Körpermasse nach 48 Stunden wahrscheinlich ein ausreichend hohes Verteilungsvolumen veranschlagt. Sind die Kälber dagegen vollständig rehydriert, wie bei den Patienten aus Datensatz 2, scheint der Wert 75 % zu niedrig. Hier käme auch eventuell eine Hyperhydratation in Betracht, da die Tiere innerhalb 23 Stunden 30 % ihres Körpergewichts als Infusionsvolumen zusätzlich zu Milchtränke und oralen Rehydratationslösungen erhielten. Hierfür spricht, dass der Mittelwert der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma um fast 15 %-Punkte sinkt wenn der Anteil des Verteilungsvolumens an der Körpermasse von 75 auf 90 % erhöht wird.

Ob die Änderung des Verteilungsvolumens mit einer linearen Gleichung wie in diesem Modell angewandt, hinreichend genau beschrieben ist, könnte mit weiteren Untersuchungen zu klären sein. Dafür sind vor allem in den ersten 12 Stunden der Therapie die Bestimmung von Körpermasse und Blutparametern in kurzen Abständen notwendig. Wäre eine quadratische oder exponentielle Abhängigkeit nachzuweisen, könnte dies im Modell angepasst werden. Es ist auch denkbar, mithilfe des Modells Vorgänge während der im Krankheitsverlauf auftretenden Dehydratation zu simulieren.

Die Eliminationsgeschwindigkeit wird in dieser Studie als konstant angenommen. Außerdem wird der Dehydratationsgrad der Patienten nicht berücksichtigt, um den ersten Ansatz des Modells so einfach wie möglich zu halten. Betrachtet man jedoch bei den Daten für die Modellerstellung die Mittelwerte der Elimination zu den verschiedenen Messzeiten sind Unterschiede erkennbar, wenn auch nur sehr geringe. Dies mag zum einen daran liegen, dass die Tiere höchstens mittelgradig dehydriert waren und zum anderen daran, dass einige Patienten in dem Versuchszeitraum nicht an Körpermasse und somit auch nicht an Körperwasser zu-, sondern abnahmen. Barthel (1993) fand keinen signifikanten Unterschied in der endogenen Kreatinin-Clearance zwischen gesunden und an Durchfall erkrankten Kälbern.

In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich Hinweise auf Parameter, die sehr empfindlich auf Veränderungen reagieren. Wird der Anteil des Verteilungsvolumens an der Körpermasse von 75 % auf 90 % erhöht, ändert sich bei Kälbern aus dem Datensatz 1 der prozentuale Fehler im Mittel nur um 0,46 %-Punkte. Bei Veränderungen der Konstante  $k_e$  reagiert das Modell dagegen sehr sensibel. Bei einer Änderung von  $k_e$  um nur 0,01, variiert der Fehler um bis zu 10 %-Punkte. Das Verteilungsvolumen ist somit klar als der am wenigsten sensitive Parameter zu sehen.

Betrachtet man die Patienten von Datensatz 3, so ist ein deutlicher Unterschied im Verhältnis zwischen gemessenen und berechneten Kreatininkonzentrationen bei hochgradig-, mittelgradig- und geringgradig- dehydrierten Tieren erkennbar. Bei dem Tier mit nur geringgradig reduziertem Hautturgor bei der Eingangsuntersuchung liegt die berechnete Kreatininkonzentration im Plasma über den gesamten Versuchszeitraum von 24 Stunden deutlich über den gemessenen Werten. Dies kann zum einen daran liegen, dass das Verteilungsvolumen als zu gering angenommen wurde, was bei dem relativ geringen Einfluss des Verteilungsvolumens auf die Rechenergebnisse jedoch kaum zu solch großen Unterschieden führen würde. Anzunehmen ist aber, dass die Eliminationskonstante zu gering angesetzt wurde. Allerdings ist auch zu sehen, dass bei diesem Tier die gemessene Kreatininkonzentration nicht kontinuierlich sinkt, sondern während des Versuchszeitraumes auch wieder ansteigt. Das Modell scheint dies zu erkennen, da der berechnete Spiegel ebenfalls nicht sinkt, sondern leicht ansteigt.

Betrachtet man dagegen die mittelgradig dehydrierten Patienten dieses Datensatzes, sieht man einen deutlichen Unterschied zu dem geringgradig dehydrierten Kalb. Zu Anfang des Versuchszeitraums liegt der errechnete Wert für die Kreatininkonzentration im Plasma über dem tatsächlich gemessenen Wert. Nach ca. 10 Stunden kehrt sich das Verhältnis der Werte um, die errechnete Konzentration liegt dann bis zum Versuchsende unter der gemessenen Konzentration. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass zu Anfang im Stadium der Dehydratation die Elimination geringer war als im Mittel in dieser Arbeit berechnet wurde, nach 10 Stunden jedoch schon wieder physiologische Werte erreicht wurden und die angenommene Konstante  $k_e$  dann zu niedrig war.

Bei den hochgradig dehydrierten Patienten lagen die berechneten Kreatininkonzentrationen durchgehend unter den gemessenen Werten. Ursache hierfür könnte sein, dass sich die Nierenfunktion auch mit Therapie innerhalb der 24 Stunden noch nicht normalisiert hat. Um diese Vermutungen genauer zu untersuchen, wären weitere Daten bezüglich des Harns, vor allem von hoch- und mittelgradig ausgetrockneten Kälbern mit Durchfall notwendig, damit mit diesen Werten die Eliminationsgeschwindigkeit von Kreatinin ermittelt werden kann. Dies könnte es auch ermöglichen, den Dehydratationsstatus der Tiere mit in die Berechnungen einzubeziehen. Anhand dieser Werte wäre es denkbar, eine mathematische Beschreibung der Eliminationsgeschwindigkeit zu finden, die die tatsächlichen Gegebenheiten präziser beschreibt, als eine Konstante. Hierfür wären Messungen in kurzen Zeitabständen erforderlich.

Hinsichtlich des hohen Kreatininspiegels im Blut bei Neugeborenen (Klee 1985), wäre es auch denkbar, dieses Modell anzuwenden um über die Eliminationsgeschwindigkeit weitere Hinweise über die Reife der Nieren zu erhalten.

Die im Datensatz 2 verwerteten Daten zeigen, dass das Verteilungsvolumen in 24 Stunden stark anstieg, was allein allerdings kaum zu dem raschen Abfall der Kreatininkonzentration im Plasma führen kann. Auch die Eliminationsgeschwindigkeit muss stark zugenommen haben. Variiert man die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante und betrachtet die Ergebnisse eines jeden Patienten, zeigen sich deutliche Unterschiede, wann die berechneten Werte mit den gemessenen am besten übereinstimmen. Der niedrigste Fehler im Mittel liegt jedoch bei einer Eliminationsgeschwindigkeit von 0,205/h, somit deutlich höher

als der Durchschnitt von 0,134/h, der mit Daten aus Datensatz 1 berechnet wurde. Eine Ausnahme stellt das Kalb 13 dar. Hier erzielt man mit der Berechnung eine bessere Übereinstimmung der gemessenen mit den berechneten Werten, wenn  $k$  kleiner als 0,1 ist. Dieses Kalb war bei Einlieferung in die Klinik hochgradig ausgetrocknet und auch nach 24 Stunden massiver Infusionstherapie war der Hautturgor immer noch hochgradig reduziert. Die Gewichtszunahme war mit 0,9 kg innerhalb 24 Stunden sehr gering. Aufgrund dieser Befunde besteht der Verdacht, dass die Nierenfunktion bei diesem Kalb auch nach der Infusionstherapie keine physiologischen Werte erreichte.

Abschließend lässt sich sagen, dass es möglich ist, auch mit der einfach gehaltenen Differenzialgleichung Vermutungen über die Nierenfunktion und das Gesamtkörperwasser von jungen Kälbern zu treffen. Wünschenswert wäre eine Weiterentwicklung des Modells anhand einer prospektiven Studie.

## VI ZUSAMMENFASSUNG

### Gauchel, Franziska (2012): **Untersuchungen zur Dynamik des Flüssigkeits- und Kreatininhaushalts bei jungen Kälbern mit Diarrhoe**

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, ein Modell zu entwickeln, welches die Dynamik des Flüssigkeitshaushalts bei jungen Kälbern mit Neugeborenen-diarrhoe beschreibt. Hierzu wurden die Daten von dreißig Kälbern herangezogen, die jünger als 21 Tage waren und aufgrund einer Durchfallerkrankung in die Klinik für Wiederkäuer eingeliefert worden waren. Die geringe Zahl der Datensätze lässt sich mit der Notwendigkeit begründen, dass zusätzlich zu den Werten von Kreatinin-Plasmakonzentration und Körpermasse auch Daten des Harnzeitvolumens und der Kreatininkonzentration im Harn vorliegen mussten.

Als Bezugsgröße wurde Kreatinin gewählt, wodurch eine Veränderung des Gesamtkörperwassers beschrieben werden konnte.

Mit nachfolgender Differenzialgleichung lässt sich die Kreatinin-Plasmakonzentration unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens und der Eliminationsgeschwindigkeit berechnen:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot (k_e) \cdot C_p(t)]}{(a \cdot t + b)}$$

Diese Gleichung ist als ein erster Ansatz zu verstehen. Es besteht vor allem in Bezug auf die Eliminationsgeschwindigkeit noch Verbesserungsbedarf. Trotzdem hat es sich in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass auch mit dieser einfach gehaltenen Differenzialgleichung Vermutungen über Nierenfunktion und Gesamtkörperwasser von jungen Kälbern getroffen werden können.

In der Sensitivitätsanalyse ergaben sich Hinweise, wie sensibel das Modell auf eine Veränderung der Parameter reagiert. Bei Variation des Verteilungsvolumens um 5 %-Punkte änderte sich die mittlere prozentuale Differenz zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration im Plasma um 0,79 %-Punkte. Bei Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit um 5 %-Punkte veränderte sich die mittlere prozentuale Differenz zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration im Plasma um 8,6 %-Punkte. Dieser deutliche

Unterschied zeigt, dass eine Änderung des Verteilungsvolumen von Kreatinin wesentlich geringere Auswirkungen auf die Kreatinin-Plasmakonzentration hat als eine Veränderung der Eliminationsgeschwindigkeit.

## VII SUMMARY

### Gauchel, Franziska (2012): **Dynamic of the fluid and creatinine balance in young calves with diarrhoea**

The objective of this retrospective study was the design of a mathematical model to describe the dynamics of the fluid balance in young calves with neonatal diarrhoea. For this, data of 30 calves with diarrhoea and younger than 21 days admitted to the Clinic for Ruminants, were evaluated. The small number of cases included in the study resulted out of the necessity of having creatinine concentrations and body mass, but also data on creatinine concentration in the urine and the volume of urine excreted. Creatinine concentration was used as the reference to describe the changes in total body water.

The following differential equation describes the creatinine plasma concentration while considering fractional excretion rate and volume of distribution.

Formula:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot (ke)] \cdot C_p(t)}{(a \cdot t + b)}$$

This formula is to be considered a first attempt. There is need for optimisation, especially regarding the fractional excretion rate. However, calculations with this simple equation allows assumptions regarding kidney function and total body water in young calves.

In the sensitivity analysis, the effect of changing parameters in the model is tested. If the volume of distribution changes by five percent points, the average proportional difference between measured and calculated creatinine concentration in the plasma changes by 0.79 percent points. If the fractional excretion rate changes by five percent points, the average proportional difference between measured and calculated creatinine concentration in the plasma changes by 8.6 percent points. This clear difference shows that a change in the volume of distribution of creatinine has substantially lower effects on the creatinine concentration in the plasma, than a change of the fractional excretion rate.

**VIII LITERATURVERZEICHNIS**

- Austin, J.H., Stillmann, E., Van Slyke, D.D., 1921, Factors governing the excretion rate of urea. *J. bol. Chem.*, 46, 91-112
- Bailey, C.B., 1970, Renal function in cows with particular reference to the clearance of silicic acid. *Res. Vet. Sci.* 11, 533-539
- Barber, D.M., Doxey, D.L., 1975, Biochemical studies of the "collapse syndrome" in suckled calves. *Vet. Rec.* 97, 424-428
- Bartels, H., Böhmer, M., Heierli, C., 1972, Serum creatinine determination without protein precipitation, *Clin. Chim. Acta.* 37, 193-197
- Barthel, G., 1993, Pharmakokinetik von Sulfamerazin nach einmaliger intravenöser Applikation bei gesunden und unterschiedlich stark durchfallkranken Kälbern unter Berücksichtigung des Einflusses einer vorhandenen Nierenfunktionseinschränkung. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 100, 152-156
- Berchtold, J., 1999, Intravenous fluid therapy of calves. *Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.* 15, 505-531
- Boehncke, E., Tiews, J., 1972, Versuche zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate bei männlichen Mastkälbern und Jungbullen. *Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde* 30, 259-264
- Boehncke, E., Rieder, I., 1974, Untersuchung zur Kreatininausscheidung wachsender Mastkälber. *Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde* 33, 268-274
- Boehncke, E., 1980, Untersuchungen zur Kreatininausscheidung bei Mastkälbern und zur endogenen Kreatininclearance bei Jungbullen. *Zbl. Vet. Med. A*, 27, 421-428
- Buddecke, E., 1989, *Grundriss der Biochemie*, 8. Auflage, Verlag: Walter de Gruyter, Berlin, New York



- Burger, M., 2006/2007, Mathematische Modellierung; Vorlesung; Mathematische Universität Münster. Adresse: [http://wwwmath.uni-muenster.de/num/Vorlesungen/Modellierung\\_06/skript.pdf](http://wwwmath.uni-muenster.de/num/Vorlesungen/Modellierung_06/skript.pdf), Letzter Zugriff: 11.10.2011
- Constable, P.D., Walker, P.G., Morin, D.E., Foreman, J.H., 1998, Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212, 991-996
- Dallenga, H.H., 1976, Biochemical changes in the blood of calves with scours and their correction by fluid therapy (author's transl). *Tijdschr Diergeneeskd* 101, 1314-1320
- Dalton, R.G., 1964, Measurement of body water in calves with urea. *Br. Vet. J.* 120, 378-384
- Dalton, R.G., Fisher, E.W., McIntyre, W.I., 1965, Changes in blood chemistry body weight and haematocrit of calves affected with neonatal diarrhoea. *Br. Vet. J.* 121, 34-42
- Dalton, R.G., 1967, The effect of starvation on the fluid and electrolyte metabolism of neonatal calves. *Br. Vet. J.* 123, 237-246
- Dalton, R.G., 1968a, Renal function in neonatal calves-diuresis. *Br. Vet. J.* 124, 371-381
- Dalton, R.G., 1968b, Renal function in neonatal calves-urea clearance. *Br. Vet. J.* 124, 450-459
- De Groot, T., Aafjes, J.K., 1960, On the constancy of creatinine excretion in the urine of the dairy cow. *Br. Vet. J.* 116, 409-418.
- Doll, K., 1992, Untersuchungen über die Bedeutung unspezifischer Faktoren in der Pathogenese der Diarrhoe beim Kalb. *Habil.-Schrift, München, Univ. Tierärztl. Fak.*
- Eck, C., Garcke, H., Knabner, 2008, *Mathematische Modellierung*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg

- Egli, C.P., Blum, J.W., 1998, Clinical, haematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling simmentaler calves held in a cow-calf operation. *J. Vet. Med. A* 45, 99-118.
- Fayet, J.C., 1971, Plasma and faecal osmolality, water kinetics and body fluid compartments in neonatal calves with diarrhoea. *Br. Vet. J.* 127, 37-44.
- Fayet, J.C., Overwater, J., 1978, Prognosis of diarrhea in newborn calf-statistical-analysis of blood biochemical data. *Annales De Recherches Vétérinaires* 9, 55-61.
- Fischer, W., Butte, R., 1974, Vergleichende Untersuchung des Elektolyt- und Blutstatus bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 81, 567-670.
- Fisher, E. W., 1965, Death in neonatal calf diarrhoea, *Br. Vet. J.*, 121, 132-138
- Fisher, E.W., De la Fuente, G.H., 1972, Water and electrolyte studies in newborn calves with particular reference to effects of diarrhea. *Res. Vet. Sci.* 13, 315-322
- Fromm, M., Gäbel, G., 2004, Niere, In: *Physiologie der Haustiere*. Von Engelhardt, W., Breves, G., 2. Auflage, Enke Verlag Stuttgart
- Fürll, M., 2002, Störungen von Wasserhaushalt, Säure- Basen- Gleichgewicht und Elektrolytstatus/Fluidtherapie. In: Dirksen, G., Gründer, H-D., Stöber, M. (Hrsg.): *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, 4. Auflage. Verlag: Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin und Wien, S. 253-264
- Gäbel, G., 2004, Wasser und Elektrolythaushalt, In: *Physiologie der Haustiere*. Engelhardt, W., Breves, G., (Hrsg.), 2. Auflage, Enke Verlag Stuttgart
- Garcia, J.P., 1999, A practitioner's views on fluid therapy in calves. *Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.* 15, 533-543
- Greatorex, J.C., 1955, Observations on the urea content of the blood of calves and adult cattle. *Br. Vet. J.* 111, 300-308

- Guyton, A.C., Hall, J. E., 2000, The Body Fluid Compartments: Extracellular Fluids; Interstitial Fluid and Edema, In: Textbook of medical physiology, 10. Edition. Verlag: W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Hafner, D.D., 2005, Skriptum zum Kursteil der Pharmakokinetik; Vorlesung Uni Düsseldorf, Medizinische Fakultät. Adresse: <http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~hafner/kinetik.html>, letzter Zugriff: 11.10.2011
- Hartmann, H., Finsterbusch, L., Lesche, R., 1984, Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes. Arch. exp. Vet. med. 38, 913-922
- Hartmann, H., Schmietendorf, L., Devaux, S., Finsterbusch, L., Meyer, H., Rudolph, C., 1987, Beziehungen zwischen Durchfallerkrankung und Nierenfunktion beim Kalb. Arch. exp. Vet. med. 41, 129-139
- Hartmann, H., 1991, Flüssigkeitstherapie bei Tieren: Diagnostik und Behandlung von Störungen der Isovolämie (Dehydratation) (Übersichtsreferat), Mh. Vet.-Med. 46, 288-229
- Hartmann, H., Reder, S, 1995, Einfluß von Dehydratationen auf funktionelle Parameter des Flüssigkeitshaushaltes sowie Wirksamkeit einer Rehydratation mit kristalliner oder kolloidaler Infusionslösung bei Kälbern, Tierärztliche Praxis 23, 342-350
- Imboden, D. M., Koch, S., 2004, Systemanalyse, Einführung in die mathematische Modellierung natürlicher Systeme, Korrigierter Nachdruck der 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Karch, R., 2009, Pharmakokinetische Modelle; Vorlesung Medizinische Universität Wien. Adresse: <http://www.meduniwien.ac.at/user/rudolf.karch/ssm3/pkmodelle2010.pdf>, letzter Zugriff: 11.10.2011
- Kaske, M., 2002, Pathophysiologie der neonatalen Kälberdiarrhoe und Konsequenzen für die Therapie. Nutztierpraxis Aktuell 2, 6-10
- Kassirer, J.P., 1971, clinical evaluation of kidney function - glomerular function. N. Engl. J. Med. 285, 385-389

- Ketz, H.A. (1960), Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim Kalb und Rind, Arch. exp. Vet. med. 14, 321-336
- Klee, W., Schillinger, D., Dirksen, G., 1979, Blutharnstoff und Hämatokrit bei der Kälberdiarrhoe - diagnostische und prognostische Bedeutung. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 86, 465-470
- Klee, W., 1985, Untersuchungen über die Nierenfunktion bei gesunden und bei akutem Durchfall erkrankten Kälbern. Habil.-Schrift, München, Univ. Tierärztl. Fak.
- Klee, W., Seitz A., Elmer-Englhard, D., 1985, Untersuchungen über den Kreatinin- und Harnstoff-Blutspiegel gesunder neugeborener Kälber im Hinblick auf deren Nierenfunktion. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 92, 405-407
- Kraft, W., U.M. Dürr, M. Fürll, H. Bostedt, K. Heinritzi (2005a): Hämatologie, In: Kraft, W. (Hrsg.), U. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Auflage, Verlag: Schattauer Verlag Stuttgart und New York, S. 49-92
- Kraft, W., U.M. Dürr, M. Fürll, H. Bostedt, K. Heinritzi (2005b): Harnapparat, In: Kraft, W. (Hrsg.), U. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Auflage, Verlag: Schattauer Verlag Stuttgart und New York, S. 186-219
- Kraft, W., U.M. Dürr, M. Fürll, H. Bostedt, K. Heinritzi (2005c): Serum-Protein, In: Kraft, W. (Hrsg.), U. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Auflage, Verlag: Schattauer Verlag Stuttgart und New York, S. 284-292
- Lewis, L.D., Phillips, R.W., 1973: Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular ion concentrations in neonatal calves. Ann. Rech. Vet. 4, 99-111
- Lewis, L.D., Phillips, R.W., 1978, Pathophysiologic changes due to corona-virus-induced diarrhea in calf. J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 636-642

- Logan E. F., Penhale, W. J., 1972, Studies of the immunity of the calf to colibacillosis. V. The experimental reproduction of enteric colibacillosis. Vet. Rec., 28, 419-423
- Lupke, H., 1966, Weitere Untersuchungen über Morbiditätserscheinungen bei Kälbern in den ersten Lebenstagen 4. In: Tagung über Rinderkrankheiten, Zürich 1966, Ber. S.470-478
- Mahangaiko, M., Klee, W., 1998, Parameters of renal function in calves with dehydration due to acute diarrhea: Influence of rehydration therapy and recovery. Proc XX. International Congress of Buiatrics, Sydney, Vol. I, 367-369
- Maach, L., Gründer, H-D., Boujija, A., 1992, Klinische und hämatologische Untersuchungen bei schwarzbunten an Durchfall erkrankten neugeborenen Aufzuchtälbern in Marokko. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 99, 133-140
- McMurray, C.H., Logan, E.F., McParland, P.J., McRory, F.J., Oneill, D.G., 1978, Sequential-changes in some blood components in normal neonatal calf. Br. Vet. J. 134, 590-597
- Möller, E., McIntosh, J.F., Van Slyke, D.D., 1928, Studies of urea excretion II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. J. Clin. Invest. 6, 427-465
- Nawaz, M., Shah, B. H., (1984), Renal clearance of endogenous creatinine and urea in sheep during summer and winter. Res. Vet. Sci. 36, 220-224
- Niethammer, F., 2007, Untersuchungen zur Dehydratation bei Kälbern mit akuter Diarrhoe unter Berücksichtigung ausgewählter klinischer und labordiagnostischer Parameter. Tierärztliche Fakultät, München, Diss.
- Oltner, R., Berglund, B., 1982, Blood levels of haemoglobin, leucocytes, glucose, urea, creatinine, calcium, magnesium and inorganic phosphorus in dairy calves from birth to twelve weeks of age.. Swedish J. Agric. Res, 12, 23-28
- Phillips, R.W., Knox, K. L., 1968, Water Kinetics in Enteric Disease of Neonatal Calves, J. Dairy. Sci. 52, 1664-1668

- Phillips, R. W., Lewis, L. D., Knox, K. L., 1971, Alterations in body water turnover and distribution in neonatal calves with acute diarrhea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 176, 231-243
- Pickel, M., Zaremba, W., Grunert, E., 1989, Kreatinin-, Harnstoff- und Mineralstoffgehalte bei frühgeborenen gesunden oder an einer Spätasphyxie erkrankten Kälbern im Verlauf der ersten Lebenswoche. *Zentralbl. Veterinärmed. A* 36, 132-141
- Poulsen, E., 1957, Renal clearance in the cow. *K Vet Og Landbohojskole Arsskr* 1957, 97-126
- Pröbß, E., 2001, Untersuchungen zum Ausscheidungsverhalten von Harnstoff und Kreatinin bei an Durchfall erkrankten und wieder genesenen Kälbern. Tierärztliche Fakultät, München, Diss.
- Reder, S., 1992, Beziehungen zwischen extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen und Nierenfunktion bei durchfallkranken Kälbern, HU Berlin, Fachber. Veterinärmed., Diss.
- Reischer, N., 2012, Dissertation in Vorbereitung, Tierärztliche Fakultät, München.
- Riebel, J., 2010, Modellierungskompetenzen beim mathematischen Problemlösen. Adresse:<http://kola.opus.hbz-nrw.de/volltexte/2010/503/pdf/Publikation.pdf>, letzter Zugriff: 11.10.2011
- Rubel, F., 2005. Prozessmodelle in der Veterinär-Epidemiologie. Department für Naturwissenschaften (DNW).
- Rossow, N., Verter, W., Benda, A., 1979, Pathophysiologische und klinische Aspekte der Therapie von Dehydratationszuständen beim Kalb. *Mh. Vet. med.* 34, 701-705.
- Rothe, J., 1994, Untersuchungen über die prognostische Bedeutung von Harnstoff-Blutspiegel, Kreatinin-Blutspiegel und Hämatokrit bei an neonataler Diarrhoe erkrankten Kälbern. Tierärztliche Hochschule, Hannover, Diss.
- Roussel, A.J., Kasari, T.R., 1990, Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. *Vet. Med.* 85, 303-304

- Schiffter, H.A., 2009. Pharmakokinetik- Modelle und Berechnungen, Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- Schürmann, H., 1992, GGT-Kreatinin-Quotient und Kreatininausscheidung im Harn neugeborener Kälber. Tierärztliche Hochschule, Hannover, Diss.
- Schweizer, F., 1976, Behandlungsversuche des Kälberdurchfalls bei gleichzeitigen Blutuntersuchungen auf Elektrolyte, Glucose, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Hämoglobin und Hämatokrit, Tierärztl. Umsch. 31, 231-236
- Steinhardt, M., Gollnast, I., Langanke, M., Bunger, U., Kutschke, J., 1993, Klinisch-chemische Blutwerte bei neugeborenen Kälbern 2. Wiederholte Untersuchungen an den gleichen Tieren. Tierärztliche Praxis 21, 405-411
- Steinhardt, M., Thielscher, H. H., 2003, Transportbelastung bei jungen Kälbern – Effekte durch Rasse und Aufzuchtbedingungen auf biochemische, metabolische und hormonelle Variablen. Tierärztliche Praxis 30, 369-377.
- Tennant, B., Harrold, D., Reina-Guerra, M., 1972, Physiologic and metabolic factors in the pathogenesis of neonatal enteric infections in calves. J. Am. Vet. Med. Assoc. 161, 993-1007
- Thornton, J.R., Willoughby, R.A., McSherry, B.J., 1972, Studies on diarrhea in neonatal calves: the plasma proteins of normal and diarrheic calves during the first ten days of age. Can. J. Comp. Med. 36, 17-25
- Thornton, J.R., Butler, D.G., Willoughby, R. A., 1973, Blood urea nitrogen concentrations and packed cell volumes of normal calves and calves with diarrhoea. Aust. Vet. J. 49, 20-22
- Turnheim, K., 2005, Wasser und Elektrolyte - Therapie von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Säuren-Basen-Gleichgewichts, In: Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke K., (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Edition. Verlag: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- Van Slyke, D.D., 1934, Acidosis and Alkalosis, Bull N. Y. Acad. Med. 10, 103-137

- 
- Waldmann, K.H., Wendt, M., Bickhardt, K., 1991, Kreatinin-Clearance als Grundlage klinischer Nierenfunktionsbestimmung beim Schwein, Tierärztliche Praxis 19, 373-380
- Watt, J.G., 1965, Use of fluid replacement in treatment of neonatal diseases in calves. Vet. Rec. 77, 1474-1482
- Wiest, D., 1997, Retrospektive Auswertung ausgewählter klinischer und klinisch-chemischer Parameter bei an Durchfall erkrankten Kälbern. Tierärztliche Fakultät, München, Diss.



## IX ANHANG

### 1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauerinfusion.</i>	
<i>Schematische Darstellung .....</i>	21
<i>Abbildung 2: Körpermassezunahme unter der Rehydratation über 48 Stunden von insgesamt 14 Kälbern unter 21 Tagen, die an Durchfall erkrankt waren....</i>	29
<i>Abbildung 3: Mittelwerte von <math>k_e</math> zu allen Messzeitpunkten von 30 Kälbern unter 21 Tagen, die an Durchfall erkrankt waren .....</i>	31
<i>Abbildung 4: Rechnungen mit dem Programm Mathcad beispielhaft für 3 Kälber, wobei die Plasmakonzentration von Kreatinin (<math>C_p</math>) modelliert wurde.....</i>	32
<i>Abbildung 5: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-3).</i>	
.....	33
<i>Abbildung 6: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-16).</i>	
.....	34
<i>Abbildung 7: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 48 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist und rehydriert wurde (Kalb Nr. 1-25).</i>	
.....	34
<i>Abbildung 8: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehlern zwischen den gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von 30 Kälbern zu den einzelnen Messzeitpunkten über einen Versuchszeitraum von 48 Stunden. ....</i>	36
<i>Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehlern zwischen den gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation von <math>k_0</math> zwischen Werten von 0,15 und 0,35 mmol/24h/kg KM in</i>	

<i>Schritten von 0,01 .....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 10: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation des Verteilungsvolumens V im Bereich von 25 %- 90 % der Körpermasse in 5 % Schritten.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung der prozentuale Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation von <math>k_e</math> zwischen Werten von 0,1 – 0,3 /h in 0,01 Schritten.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 12: Vergleich der gemessenen und durch das Modell berechneten Kreatininkonzentration im Plasma jedes Patienten nach 24 Stunden. Die Nummern der Kälber sind als 2-1 bis 2-22 zu verstehen). .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 13: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen geringgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-5) .....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 14: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen mittelgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-3) .....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 15: Gemessene (blau) und durch das Modell errechnete Werte für die Kreatininkonzentration im Plasma über einen Versuchszeitraum von 24 h für ein Kalb, das an Durchfall erkrankt ist, bei Versuchsbeginn einen hochgradig reduzierten Hautturgor aufwies und rehydriert wurde (Kalb Nr. 3-6) .....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation des Verteilungsvolumens von 75 % bis 95 % der Körpermasse nach 24 Stunden von 20 Kälbern.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 17: Boxplots zur Darstellung der prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit <math>k_e</math> im Bereich 0,095/h bis 0,24/h</i>	

<i>nach 24 Stunden von 20 Kälbern.....</i>	44
<i>Abbildung 18: Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit <math>k_e</math> von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-11).....</i>	45
<i>Abbildung 19: Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit <math>k_e</math> von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-16).....</i>	46
<i>Abbildung 20: Die prozentualen Fehler zwischen gemessenen und errechneten Kreatininkonzentrationen im Plasma von einem Kalb bei Variation der Eliminationsgeschwindigkeit <math>k_e</math> von 0,095 bis 0,24 über einen Versuchszeitraum von 24 Stunden (Kalb Nr. 2-13).....</i>	47

## 2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht über die Verteilung des Körperwassers bei jungen gesunden Kälbern (in % der Körpermasse) .....</i>	3
<i>Tabelle 2: Übersicht über die Verteilung des Körperwassers bei an Durchfall erkrankten Kälbern (in % der Körpermasse).....</i>	5
<i>Tabelle 3: Harnstoff-Plasmakonzentration gesunder junger Kälber.....</i>	7
<i>Tabelle 4: Harnstoff-Plasmakonzentration von an Durchfall erkrankten Kälbern nach Literaturangaben .....</i>	8
<i>Tabelle 5: Literaturangaben zur Kreatinin-Plasmakonzentration gesunder Kälber .....</i>	11
<i>Tabelle 6: Literaturangaben zur Kreatinin-Plasmakonzentration von Kälbern mit Durchfall.....</i>	13
<i>Tabelle 7: Angaben zur Harnstoff-Clearance bei gesunden und kranken Rindern aus der Literatur.....</i>	16
<i>Tabelle 8: Kreatinin-Clearance bei gesunden und kranken Kälbern nach</i>	

---

<i>Literaturangaben</i> .....	17
<i>Tabelle 9: Prozentuale Fehler zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration im Plasma der einzelnen Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt. ....</i>	35

### 3 Daten

#### 3.1 Datensatz 1

##### Körpermasse (kg)

MZP (h) Kalb Nr.	0	12	24	36	48
1-1	50,2	49,3	48,3	48	47,7
1-2	48,1	49	49,8	49,6	49,3
1-3	50	51,4	52,7	52,9	53,1
1-4	39,3	40,1	40,9	41,2	41,4
1-5	48,7	48,8	48,8	49,1	49,3
1-6	52,1	51	49,9	50,2	50,5
1-7	38,3	39,3	40,2	39,6	38,9
1-8	38,2	39,5	40,8	40,9	41
1-9	41,1	42,2	43,3	42,4	41,4
1-10	44,00	44,60	45,20	45,30	45,40
1-11	47,00	47,90	48,80	48,60	48,40
1-12	38,80	37,90	37,00	37,20	37,30
1-13	45,60	45,70	45,80	45,80	45,80
1-14	47,60	47,10	46,50	46,80	47,00
1-15	44,70	45,70	46,60	45,70	44,80
1-16	47,90	47,60	47,20	47,50	47,70
1-17	48,00	48,60	49,20	49,40	49,50
1-18	40,70	42,20	43,60	43,50	43,30
1-19	40,80	40,70	40,50	40,50	40,50
1-20	41,40	41,20	40,90	40,80	40,60
1-21	51,90	51,90	51,80	51,30	50,80
1-22	48,80	49,40	49,90	50,00	50,00
1-23	41,40	41,60	41,80	41,80	41,80
1-24	48,00	48,30	48,60	48,80	48,90
1-25	42,10	42,80	43,50	43,40	43,30
1-26	44,90	45,20	45,50	45,50	45,50
1-27	38,70	40,00	41,20	41,40	41,50
1-28	52,40	53,50	54,60	55,40	56,10
1-29	49,10	51,30	53,50	53,00	52,40
1-30	44,90	45,20	45,50	45,50	45,50

**Kreatininkonzentration im Plasma (mmol/l)**

MZP (h) Kalb Nr.	0	12	24	36	48
1-1	0,191	0,122	0,083	0,083	0,070
1-2	0,084	0,095	0,085	0,075	0,058
1-3	0,283	0,153	0,100	0,083	0,094
1-4	0,133	0,125	0,118	0,110	0,108
1-5	0,095	0,090	0,067	0,074	0,066
1-6	0,395	0,280	0,222	0,158	0,121
1-7	0,108	0,085	0,078	0,059	0,050
1-8	0,171	0,112	0,068	0,064	0,043
1-9	0,105	0,066	0,057	0,055	0,061
1-10	0,158	0,132	0,096	0,080	0,043
1-11	0,110	0,108	0,073	0,083	0,040
1-12	0,063	0,073	0,063	0,073	0,054
1-13	0,070	0,075	0,055	0,062	0,052
1-14	0,538	0,423	0,366	0,352	0,310
1-15	0,166	0,137	0,116	0,089	0,100
1-16	0,219	0,126	0,102	0,103	0,103
1-17	0,155	0,114	0,103	0,089	0,097
1-18	0,104	0,082	0,072	0,068	0,072
1-19	0,138	0,137	0,125	0,117	0,120
1-20	0,148	0,120	0,100	0,087	0,091
1-21	0,142	0,119	0,119	0,115	0,119
1-22	0,108	0,105	0,088	0,092	0,105
1-23	0,112	0,112	0,101	0,097	0,101
1-24	0,148	0,141	0,129	0,117	0,121
1-25	0,135	0,114	0,092	0,092	0,091
1-26	0,132	0,114	0,109	0,106	0,101
1-27	0,181	0,129	0,091	0,078	0,078
1-28	0,894	0,667	0,342	0,205	0,130
1-29	0,181	0,162	0,119	0,130	0,112
1-30	0,112	0,101	0,105	0,112	0,097

**12h – Harnvolumen (l/12h)**

MZR (h) Kalb Nr.	0-12	12-24	24-36	36-48
1-1	1,94	1,3	0,89	0,88
1-2	0,47	0,65	0,84	1,2
1-3	0,77	1,92	1,24	2,04
1-4	0,79	1,74	1,66	1,74
1-5	1,24	0,9	0,72	1,02
1-6	1,72	2,38	0,47	1,38
1-7	0,14	2,12	0,83	1,48
1-8	1,6	2,82	3,41	2,62
1-9	2	0,61	1,3	1,23
1-10	0,56	0,64	0,83	4,06
1-11	0,78	2,54	1,48	1,3
1-12	2,2	1,87	1,24	1,57
1-13	2,75	4,46	2,74	1,73
1-14	2	2,85	1,15	2,54
1-15	0,65	0,89	2,61	0,5
1-16	1,99	1,72	2,73	3,45
1-17	1,2	1,76	3,75	3,16
1-18	1,01	1,23	2,04	2,08
1-19	3,55	1,04	1,54	1,24
1-20	0,51	0,55	0,54	0,95
1-21	2,53	2,59	2,68	2,25
1-22	0,53	1	2,83	2,24
1-23	0,26	0,26	0,15	0,31
1-24	0,5	1,75	0,64	1,24
1-25	0,24	1,74	1,74	2,83
1-26	1,59	1,9	1,58	2,92
1-27	0,93	1,34	2,16	4,34
1-28	0,62	1,52	0,85	2
1-29	1,31	1,45	2,97	1,93
1-30	1,71	3,68	3,13	2,73

**Kreatininkonzentration im 12h-Harn (mmol/l/12h)**

MZR (h) Kalb Nr.	0-12	12-24	24-36	36-48
1-1	6,20	4,43	4,19	3,19
1-2	11,44	7,82	7,02	5,23
1-3	12,38	3,63	3,38	1,41
1-4	6,55	2,56	2,42	2,41
1-5	3,43	6,14	5,38	4,88
1-6	6,04	3,18	14,69	5,37
1-7	5,55	1,53	3,21	1,43
1-8	3,11	1,63	1,18	1,31
1-9	3,23	6,62	3,34	2,64
1-10	10,37	5,14	3,66	1,07
1-11	8,31	2,48	4,13	3,33
1-12	1,71	2,06	2,72	2,30
1-13	3,27	1,10	1,84	3,25
1-14	2,99	2,60	2,78	1,69
1-15	10,98	4,70	2,55	11,36
1-16	5,02	2,73	2,04	1,92
1-17	6,51	4,27	1,76	1,35
1-18	3,43	2,78	2,22	2,68
1-19	2,08	2,26	3,03	4,04
1-20	12,51	11,17	10,52	5,56
1-21	3,30	2,83	1,99	2,58
1-22	11,34	5,86	2,16	2,76
1-23	19,11	8,10	12,17	16,46
1-24	14,87	3,01	8,50	4,47
1-25	5,24	3,30	2,37	1,80
1-26	3,86	2,36	3,70	1,86
1-27	5,22	4,47	2,66	1,48
1-28	7,07	8,05	10,18	2,38
1-29	3,41	3,69	2,70	2,93
1-30	5,55	1,59	1,98	2,02



**3.2 Datensatz 2****Körpermasse (kg)**

Kalb Nr. \ MZP (h)	0	24
2-1	34	37,8
2-3	41,2	45,8
2-4	37,2	39,9
2-5	38	43,85
2-7	43,15	45,75
2-8	51,15	57,4
2-9	52,8	57,55
2-10	34,6	39,15
2-11	42,05	47,75
2-12	30,65	32,15
2-13	52,1	53
2-14	43,55	48,95
2-15	40,9	46,7
2-16	55,85	60,9
2-17	45,9	51,3
2-18	37,55	46,9
2-19	31,85	36,45
2-20	36	39,05
2-21	41,45	46,05
2-22	53,75	61,45

**Kreatininkonzentration im Plasma (mmol/l)**

Kalb Nr. \ MZP (h)	0	24
2-1	0,757	0,236
2-3	0,111	0,069
2-4	0,160	0,064
2-5	0,301	0,076
2-7	0,123	0,100
2-8	0,151	0,092
2-9	0,661	0,146
2-10	0,078	0,043
2-11	0,141	0,067
2-12	0,077	0,056
2-13	0,251	0,138
2-14	0,207	0,091
2-15	0,378	0,099
2-16	0,118	0,064
2-17	0,089	0,061
2-18	0,142	0,046
2-19	0,498	0,159
2-20	0,073	0,060
2-21	0,279	0,076
2-22	0,223	0,057

### 3.3 Datensatz 3

#### Hautturgor bei Eingangsuntersuchung

Kalb Nr.	Hautturgor
3-1	hochgradig reduziert
3-2	hochgradig reduziert
3-3	mittelgradig reduziert
3-4	mittelgradig reduziert
3-5	geringgradig reduziert
3-6	hochgradig reduziert
3-7	gering-mittelgradig reduziert

#### Körpermasse (kg) bei Eingangsuntersuchung

Kalb Nr.	kg
3-1	41
3-2	43
3-3	50,5
3-4	51
3-5	33
3-6	45,4
3-7	37

#### Kreatininkonzentration im Plasma (mmol/l)

MZP(h) Kalb Nr.	0	3	6	9	12	15	18	21	24
3-1	0,701	0,636	0,626	0,485	0,413	0,338	0,278	0,245	0,203
3-2	0,364	0,309	0,261	0,217	0,189	0,162	0,136	0,114	0,102
3-3	0,164	0,154	0,141	0,128	0,106	0,090	0,080	0,073	0,067
3-4	0,126	0,134	0,125	0,109	0,098	0,086	0,083	0,077	0,069
3-5	0,076	0,074	0,072	0,061	0,064	0,064	0,064	0,060	0,068
3-6	0,676	0,556	0,464	0,371	0,329	0,277	0,227	0,197	0,167
3-7	0,223	0,185	0,165	0,130	0,108	0,100	0,089	0,077	0,070

## **X        DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Klee für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ganz besonders herzlich möchte ich Frau Dr. Carola Sauter-Louis für die geduldige Unterstützung und Betreuung danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern der Rinderklinik für die lehrreiche und interessante Zeit.

Meinen Freunden und meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die moralische Unterstützung und die Nachhilfe in Mathematik.