

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

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Klee

**Überprüfung und Modifikation eines mathematischen
Modells des Flüssigkeits- und Kreatininhaushaltes bei
Kälbern mit Durchfall**

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

von

Christina Roswitha Seifert

aus Werneck

München 2012

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Klee

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 21.Juli.2012

Meiner Familie

In Andenken an meinen Opa

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG.....	1
II	LITERATURÜBERSICHT	2
1	Flüssigkeitshaushalt.....	2
1.1	Bedeutung des Gesamtkörperwassers und dessen Kompartimentierung	2
1.2	Dehydratation bei Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe.....	4
2	Nierenfunktion	6
2.1	Physiologie der Nierenfunktion	6
2.2	Störung der Nierenfunktion	6
2.3	Renale Kompensation bei Neugeborenenendiarrhoe	7
3	Nierenfunktionsdiagnostik.....	9
3.1	Clearance	9
3.2	Fraktionelle Elimination von Natrium.....	10
4	Harnstoff.....	11
4.1	Biochemische und physiologische Grundlagen.....	11
4.2	Harnstoffplasmakonzentration bei gesunden Kälbern.....	12
4.3	Harnstoffplasmakonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern.....	13
4.4	Harnstoff/Kreatinin-Quotient	14
4.5	Harnstoff-Clearance.....	14
5	Kreatinin.....	15
5.1	Biochemische und physiologische Grundlagen.....	15
5.2	Kreatininplasmakonzentration bei gesunden Kälbern	16
5.3	Kreatininplasmakonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern.....	17
5.4	Kreatinin-Clearance	18
6	Hämatokrit	19
6.1	Definition und Referenzbereich.....	19
6.2	Hämatokrit bei an Durchfall erkrankten Kälbern	19
7	Gesamteiweiß	20
7.1	Definition und Referenzbereich.....	20
7.2	Gesamteiweißkonzentration im Blut bei an Durchfall erkrankten Kälbern	20

8	Pharmakokinetik	22
8.1	Grundlagen der Pharmakokinetik	22
8.2	Kompartiment-Modell	22
III	MATERIAL UND METHODEN.....	24
1	Patientengut	24
1.1	Auswahl der Patienten	24
1.2	Aufstallung und Versorgung der Kälber.....	24
1.3	Therapie	24
2	Durchführung der Untersuchungen	25
3	Probenbearbeitung	26
3.1	Untersuchung der Harnproben.....	26
3.2	Hämatologische und blutchemische Untersuchung.....	27
4	Das mathematische Modell	28
4.1	Entwicklung des mathematischen Modells	28
4.2	Verteilungsvolumen.....	28
4.3	Endogen entstandenes Kreatinin	29
4.4	Kreatinineliminationskonstante	30
4.5	Modellierung	30
4.6	Fehlerabschätzung	31
5	Verwendete Programme	32
5.1	Statistik	32
5.2	Mathematische Auswertung	32
6	Fehlende Werte	33
IV	ERGEBNISSE.....	34
1	Angaben zu den Patienten	34
2	Klinische Untersuchung	34
3	Körpermasse und Verteilungsvolumen	35
4	Aufgenommenes Flüssigkeitsvolumen	37
5	Labordiagnostische Untersuchungen	40
5.1	Blutchemische und hämatologische Untersuchungen	40
5.1.1	Harnstoff.....	40

5.1.1.1	Harnstoffkonzentration im Plasma	40
5.1.1.2	Harnstoff/Kreatinin-Quotient	41
5.1.1.3	Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse	42
5.1.2	Kreatinin	46
5.1.2.1	Kreatininkonzentration im Plasma	46
5.1.2.2	Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse	47
5.1.3	Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration	50
5.1.4	Gesamteiweißkonzentration und Albuminkonzentration	51
5.1.5	Natriumkonzentration im Plasma	53
5.2	Parameter im Harn	54
5.2.1	Harnzeitvolumen	54
5.2.2	Harndichte	56
5.2.3	Harnstoff	57
5.2.3.1	Harnstoffkonzentration im Harn	57
5.2.3.2	Harnstoffausscheidung und Harnstoffexkretionsrate	58
5.2.4	Kreatinin	59
5.2.4.1	Kreatininkonzentration im Harn	59
5.2.4.2	Kreatininausscheidung und Kreatininkoeffizient	60
5.2.5	Natriumkonzentration im Harn und fraktionelle Elimination von Natrium	61
6	Überprüfung des mathematischen Modells	63
6.1	Vergleich der berechneten Kreatininkonzentration mit der gemessenen Kreatininkonzentration im Plasma	63
6.1.1	Gruppe 1	64
6.1.2	Gruppe 2	66
6.1.3	Gruppe 3	69
6.2	Fehlerabschätzung	71
6.3	Verbesserung des mathematischen Modells	72
6.3.1	Verteilungsvolumen	72
6.3.2	Kreatinineliminationskonstante	75
V	DISKUSSION	87
1	Material und Methoden	87

2	Flüssigkeitshaushalt bei an Durchfall erkrankten Kälbern während der Rehydratation.....	88
2.1	Körpermasse und Verteilungsvolumen.....	88
2.2	Aufgenommenes Flüssigkeitsvolumen.....	90
3	Interpretation von Blut- und Harnwerten im Hinblick auf die Nierenfunktion	90
3.1	Harnstoffkonzentration im Plasma	90
3.2	Renale Elimination von Harnstoff und Harnstoff-Clearance	91
3.3	Kreatininkonzentration im Plasma	93
3.4	Renale Elimination von Kreatinin und Kreatinin-Clearance.....	94
3.5	Natriumkonzentration im Plasma und fraktionelle Elimination von Natrium.....	97
3.6	Harndichte und Harnvolumen.....	98
4	Hämatokrit.....	100
5	Gesamteiweißkonzentration und Albuminkonzentration	100
6	Das mathematische Modell	102
6.1	Gruppe 1	102
6.2	Gruppen 2 und 3	104
6.3	Vergleich der drei gebildeten Gruppen unter Berücksichtigung des Dehydratationsstatus.....	106
6.4	Fazit	107
6.5	Modifikation des mathematischen Modells.....	107
6.5.1	Verteilungsvolumen.....	108
6.5.2	Kreatinineliminationskonstante	109
VI	ZUSAMMENFASSUNG.....	112
VII	SUMMARY.....	114
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	116
IX	ANHANG	131
X	DANKSAGUNG	157

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BPV	Blutplasmavolumen
C _p	Plasmakonzentration
d	day (englisch: Tag)
DTI	Dauertropfinfusion
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
et al.	et alii (lateinisch: und andere)
EZR	Extrazellulärraum
FENa	fraktionelle Elimination von Natrium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggr.	geringgradig
GKW	Gesamtkörperwasser
h	hora (lateinisch: Stunde)
hgr.	hochgradig
HMV	Harnminutenvolumen
IZR	Intrazellulärraum
k ₀	Geschwindigkeitskonstante
k _e	Kreatinineliminationskonstante
KM	Körpermasse
mgr.	mittelgradig
mosmol	Milliosmol (10 ⁻³ osmol)
ORL	orale Rehydratationslösung
t	time (englisch: Zeit)
V	Verteilungsvolumen
ZP	Zeitpunkt

I EINLEITUNG

Die Neugeborenenendiarrhoe junger Kälber stellt die Erkrankung mit der höchsten Morbiditäts- und Mortalitätsrate des Kalbes dar (BERCHTOLD, 2009). Für den Landwirt wirtschaftlich von Bedeutung sind neben den Tierverlusten die Mehrkosten für tierärztliche Leistungen, der große Zeitaufwand für die Pflege erkrankter Kälber sowie Wachstumseinbußen (KASKE et al., 2008). Neugeborenenendiarrhoe entsteht durch das Zusammenwirken infektiöser und nicht infektiöser Faktoren (RADEMACHER, 2003). Zu den infektiösen Faktoren gehören *Rota-* und *Coronaviren*, *enterotoxische Escherichia coli (ETEC)* und *Cryptosporidium parvum* (RADEMACHER et al., 2002; DOLL, 2006; KASKE et al., 2008; FOSTER & SMITH, 2009). Ein hoher Infektionsdruck infolge von Mängeln der Hygiene bei Geburt oder Aufstallung, Immunitätsdefizite durch Unterversorgung mit Kolostrum oder Tränkefehler kommen ursächlich als nicht infektiöse Faktoren in Frage (DOLL et al., 1995; IBEN, 2001; RADEMACHER et al., 2002; KASKE et al., 2008). Unabhängig von der Ätiologie oder der jeweiligen Pathophysiologie zählen Dehydratation, Störungen des Elektrolythaushaltes, Azotämie, metabolische Azidose und eine negative Energiebilanz mit oder ohne Hypoglykämie zu den Folgen der Neugeborenenendiarrhoe (BERCHTOLD, 1999).

Ziel dieser Arbeit war es, das von GAUCHEL (2012) entworfene mathematische Modell des Flüssigkeits- und Kreatininhaushaltes bei Kälbern mit Durchfall zu überprüfen und nach Möglichkeit zu verbessern. Dabei galt es den Verlauf der Kreatininkonzentration im Blut der Kälber unter Berücksichtigung des Flüssigkeitshaushaltes über einen bestimmten Zeitraum zu berechnen. Außerdem sollten in vorliegender Arbeit Erkenntnisse über die Auswirkungen der Rehydratationstherapie auf den Flüssigkeitshaushalt bei an Durchfall erkrankten Kälbern gewonnen werden. Der Niere, als zentrales Regulationsorgan des Wasser- und Elektrolythaushaltes, wurde dabei besondere Beachtung geschenkt.

II LITERATURÜBERSICHT

1 Flüssigkeitshaushalt

1.1 Bedeutung des Gesamtkörperwassers und dessen Kompartimentierung

Wasser stellt den Hauptbestandteil des Organismus dar und ist für den Ablauf der Lebensvorgänge von herausragender Bedeutung (KOLB & GÜRTLER, 1962; GÄBEL, 2000). Eine ausgeglichene Wasserbilanz im Organismus ist essentiell und wird durch das Gleichgewicht zwischen Wasseraufnahme und Wasserabgabe gewährleistet. Der Wasserbedarf wird durch Trinkwasser, durch im Futter enthaltenes Wasser und durch Oxidationswasser gedeckt. Die Wasserabgabe erfolgt über Fäzes, Harn und über bestimmte Sekrete, wie zum Beispiel der Milch. Zusätzlich wird durch Verdunstung über die Haut und Epithelien der Atemwege (insensibler Wasserverlust) Wasser abgegeben (GÄBEL, 2000). Das Gesamtkörperwasser (GKW) verteilt sich auf den Intrazellulärraum (IZR) und den Extrazellulärraum (EZR) (GÄBEL, 2000). Der EZR wird in den Plasmaraum, den interstitiellen Raum und den transzellulären Raum unterteilt (TURNHEIM, 2005). Das GKW wird in Prozent der Körpermasse angegeben und hängt von Fettanteil und Alter der Tiere ab. Da Fettgewebe einen geringeren Wasseranteil als Muskelgewebe aufweist, liegt das GKW bei kachektischen Tieren im Verhältnis höher als bei adipösen Tieren (GÄBEL, 2000). Neonaten haben einen höheren Gesamtkörperwasseranteil als adulte Tiere. Der Anteil des GKW nimmt jedoch schon zwischen der ersten und siebten Lebenswoche um circa 10 % der Körpermasse signifikant ab (HARTMANN et al., 1984). In der Literatur differieren Angaben zur Verteilung des GKW auf die einzelnen Kompartimente. Dies wird in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung des Gesamtkörperwassers (GKW) auf den Extrazellulärraum (EZR) und Intrazellulärraum (IZR) bei adulten Rindern

	HARTMANN und REDER (1995)	GÄBEL (2000)	FÜRLI (2006)
GKW	50 – 60 %	45 – 75 %	60 %
EZR	20 %	40 %	20 %
IZR	40 %	60 %	40 %

Tabelle 2: Verteilung des Gesamtkörperwassers (GKW) auf den Extrazellulärraum (EZR) und Intrazellulärraum (IZR) bei neugeborenen Kälbern

	FAYET (1971)	LEWIS und PHILLIPS (1973)	HARTMANN et al. (1984)	HARTMANN und REDER (1995)	BERCHTOLD (1999)	FÜRLI (2006)
GKW	76,5 %	85,8 %	85 %	75 – 85 %	75 %	80 %
EZR	50,2 %	23,8 %	43 %	40 %	45 %	40 %
IZR	26,6 %	62,0 %	42 %	40 %	30 %	40 %

Trotz des höheren GKW und des relativ größeren EZR beobachten HARTMANN et al. (1981) eine höhere Anfälligkeit der Neonaten gegenüber Flüssigkeitsverlusten. Dies wird damit begründet, dass der Wasserumsatz bei Neonaten von der Körperoberfläche abhängt. Verglichen mit adulten Rindern weisen Neonaten eine relativ größere Körperoberfläche auf. Die der Oberfläche des Organismus proportionalen Umsetzungen des GKW wirken sich daher stärker auf die zur Verfügung stehende Flüssigkeitsmenge aus (HARTMANN et al., 1981). Dieser Hypothese widersprechen die Untersuchungsergebnisse von HARTMANN et al. (1984). Eine Unreife der Regulation des Wasserhaushaltes oder eine Veränderung der Nierenfunktion stellen HARTMANN et al. (1984) zufolge mögliche Gründe für die besondere Anfälligkeit der Neugeborenen gegenüber Flüssigkeitsverlusten dar. HARTMANN et al. (1988) erklären sich dieses Phänomen aus einer längeren Halbwertszeit, einer geringeren Transferrate für das GKW und einem infolgedessen weniger intensiven Stoffwechsel der Körperflüssigkeit der Neonaten. Die erhöhte Wasserausscheidung und der höhere Wasserumsatz

neugeborener Kälber sind laut ROSSOW et al. (1979) weitere Gründe für die erhöhte Anfälligkeit.

1.2 Dehydratation bei Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe

Bei an Durchfall erkrankten Kälbern steigt der Wassergehalt der Fäzes nach LEWIS und PHILLIPS (1971) von 72,8 % auf 94,1 %. Das Fäzesvolumen erhöht sich auf das 22-fache von 5,9 g/kg/d auf 129,8 g/kg/d. BLAXTER und WOOD (1953) vermerken sogar ein um den Faktor 40 erhöhtes Fäzesvolumen.

Die bei Neugeborenenendiarrhoe auftretenden fäkalen Flüssigkeitsverluste führen zu Dehydratation (LEWIS & PHILLIPS, 1971; PHILLIPS & LEWIS, 1973; FISCHER & BUTTE, 1974; ROSSOW et al., 1979; HARTMANN et al., 1983; HARTMANN et al., 1984; HARTMANN et al., 1987; MAACH et al., 1992; KASKE, 1994; HARTMANN & REDER, 1995; KOCH et al., 2009). Dehydratation bezeichnet eine Verminderung des Körperwassers und geht meist mit Hypovolämie, einer Reduktion des Blutvolumens, einher (FÜRLI, 2006). Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen des Elektrolythaushaltes, des osmotischen Druckes und des Säure-Basen-Haushaltes (ROSSOW et al., 1979).

Es wird zwischen drei verschiedenen Formen der Dehydratation unterschieden (FISCHER & BUTTE, 1974; ROSSOW et al., 1979; FÜRLI, 2006). Bei der hypotonen Dehydratation verliert der Organismus mehr Elektrolyte als Wasser, so dass die Osmolarität im IZR steigt und Wasser aus dem EZR in die Zellen strömt. Diese Form entsteht infolge der Behandlung von an Durchfall erkrankten Kälbern mit hypotonen Diättränken oder Wasser. Von hypertoner Dehydratation spricht man, wenn die Wasserverluste bedingt durch eine Verminderung der Wasserzufuhr bei gleichzeitiger Diarrhoe größer als die Elektrolytverluste sind. Dadurch nimmt die Osmolarität im EZR zu und es kommt zu einem Wasserausstrom aus dem IZR. Die isotone Dehydratation schließlich ist durch den Verlust isotoner Flüssigkeit gekennzeichnet. Da die Osmolarität zwischen EZR und IZR gleich bleibt, ist nur der EZR von dem Flüssigkeitsverlust betroffen (FISCHER & BUTTE, 1974; ROSSOW et al., 1979; FÜRLI, 2006).

Die Untersuchungsergebnisse einzelner Autoren unterscheiden sich bezüglich der Frage, welche Dehydratationsform bei Neugeborenenendiarrhoe auftritt. FAYET (1971) und LEWIS und PHILLIPS (1978) beschreiben aufgrund einer Verminderung der Blutosmolarität von 294 mosmol/l bei gesunden Tieren auf

287 mosmol/l bei an Durchfall erkrankten Kälbern eine hypotone Dehydratation. Die Verminderung des GWK sowie die Verteilung der Flüssigkeit auf die einzelnen Kompartimente bei an Durchfall erkrankten Kälbern im Vergleich zu gesunden Kälbern stellt Tabelle 3 dar.

Tabelle 3: Flüssigkeitskompartimente bei Kälbern mit Neugeborenen-diarrhoe (GWK = Gesamtkörperwasser, EZR = Extrazellulärraum, BPV = Blutplasmavolumen, IZR = Intrazellulärraum)

	FAYET (1971)	LEWIS und PHILLIPS (1978)
GWK	74 %	79,7 %
EZR	35 %	14,4 %
BPV	keine Angabe	4,1 %
IZR	39 %	64,0 %

Zu einem Anstieg der Blutosmolarität auf 340 mosmol/l und damit zu einer hypertonen Dehydratation kommt es allerdings bei an Durchfall erkrankten Kälbern *ante mortem*. Ursache hierfür ist die Anhäufung von Stoffwechselendprodukten (Laktat, Harnstoff, Kreatinin). Die Verminderung der Perfusion in der Peripherie führt bei Kälbern *ante mortem* zu hypoxischen Zuständen und damit zur Produktion von Laktat. Die Reduktion des renalen Plasmaflusses hat eine Erhöhung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blut zur Folge (LEWIS & PHILLIPS, 1978). Auch HARTMANN und REDER (1995) weisen nach zunehmender Dauer und Intensität des Durchfalls eine hypertone Dehydratation *ante mortem* nach. DALTON et al. (1965) zufolge tritt bei 54 % der Kälber eine isotone und bei 46 % eine hypotone Dehydratation auf. In der Studie von HARTMANN et al. (1983) zeigt sich bei Kälbern, die die Durchfallerkrankung überleben, anfangs eine isotone, später eine hypotone Dehydratation. Bei verendenden Kälbern entwickelt sich mit zunehmender Dauer und Schweregrad der Erkrankung aus der hypotonen Dehydratation eine isotone und schließlich eine hypertone Dehydratation. FISCHER und BUTTE (1974) beobachten eine isotone Dehydratation bei mäßig erkrankten Kälbern, während eine hypotone Dehydratation bei mittelgradig bis schwer erkrankten Kälber auftritt.

Der tägliche Flüssigkeitsverlust bei mittelschwerem Durchfall beträgt 8 bis 10 % der Körpermasse (RADEMACHER et al., 2002). BERCHTOLD (1999) zufolge kann bei wässrigem Durchfall mit einer Abnahme der Körpermasse von 13 bis 18 % gerechnet werden. Prozentuale Angaben über die Relation von Flüssigkeitskompartimenten zur Körpermasse sollten vorsichtig interpretiert werden (FAYET, 1971). Denn Untersuchungen von DALTON (1964) zeigen, dass sowohl der Durchfall bedingte Flüssigkeitsverlust als auch der katabole Abbau von Gewebe bei an Durchfall erkrankten Tieren an einer Abnahme der Körpermasse beteiligt ist.

2 Nierenfunktion

2.1 Physiologie der Nierenfunktion

Das Funktionsspektrum der Niere umfasst die Regulation des Wasserhaushaltes, der Elektrolythomöostase und die Elimination harnpflichtiger Substanzen (unter anderem Harnstoff und Kreatinin). Die Steuerung des pH-Wertes gehört genauso wie die Synthese und Metabolisierung von Hormonen zu den Aufgaben der Niere (REDER & HARTMANN, 1994; FROMM & HIERHOLZER, 2000). Der renale Blutfluss beträgt etwa 20 % des Herzminutenvolumens. Durch glomeruläre Filtration wird aus dem die Niere durchfließenden Blut das Ultrafiltrat gebildet. Mehr als 99 % des Filtrates wird in den Tubuli rückresorbiert, so dass weniger als 1 % des glomerulären Filtrates als Urin ausgeschieden wird. Bestimmte Substanzen, darunter Kalium, werden zudem tubulär sezerniert. In einigen Abschnitten ist auch Diffusion möglich, wie zum Beispiel die Rückdiffusion von Harnstoff im distalen Teil des Sammelrohrs (ECKERT, 2000).

2.2 Störung der Nierenfunktion

Die mit zunehmender Dehydratation auftretende Hypovolämie führt zu Verminderung des effektiven renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (KLEE, 1985; HARTMANN et al., 1987). Nach HARTMANN und REDER (1995) bewirkt Hypovolämie bei mittelgradig dehydrierten Kälbern eine Reduktion der GFR auf die Hälfte. In diesem Zustand filtern die Nieren pro Minute 0,4 % des vorhandenen extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Bei hochgradig dehydrierten Kälbern *ante mortem*, werden pro Minute noch 0,09 % des existierenden extrazellulären Körperwassers ultrafiltriert. Die Verminderung der Nierendurchblutung hat eine prärenale

Ausscheidungsinsuffizienz zur Folge, bei der die Nieren noch funktionstüchtig sind, aber mangels Filtrat ihre homöostatische Funktion nicht mehr wahrnehmen können (KLEE, 1985). Dies führt durch Retention harnpflichtiger Substanzen (unter anderem Harnstoff und Kreatinin) zu einem Konzentrationsanstieg dieser Substanzen im Blut (ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; REDER & HARTMANN, 1994) und wird als prärenale Azotämie bezeichnet (KRAFT & DÜRR, 2005a). Die prärenale Azotämie bei an Durchfall erkrankten Kälbern wird auch in den Studien von TENNANT et al. (1972), MAHANGAIKO und KLEE (1998) und WIEST und KLEE (1998) beschrieben. Erreicht die renale Minderdurchblutung ein kritisches Maß, geht die prärenale Ausscheidungsinsuffizienz in ein renales akutes Nierenversagen über. Zentrales Charakteristikum des renalen akuten Nierenversagens ist die tubuläre Rückresorptionsinsuffizienz (KLEE, 1985). Die klinisch-chemischen Eigenschaften von prärenalem und renalem akuten Nierenversagen werden in Tabelle 4 vergleichend dargestellt.

Tabelle 4: Gegenüberstellung der klinisch-chemischen Charakteristika von prärenalem und renalem akuten Nierenversagen (ANV) (KLEE, 1985)

Meßgröße	Prärenales ANV	Renales ANV
Natriumkonzentration im Harn	niedrig	hoch
Fraktionelle Elimination von Natrium	unter 1 %	über 1 %
Kreatinin-Harn/Plasma-Quotient	hoch	niedrig
Harnstoff/Kreatinin-Quotient im Plasma	hoch	normal bis niedrig

KLEE (1985) zufolge gibt es hin und wieder Durchfallkälber, die diese Kriterien zu einem bestimmten Zeitpunkt erfüllen. Eine besonders ungünstige Prognose ergibt sich hieraus jedoch nicht.

2.3 Renale Kompensation bei Neugeborenenendiarrhoe

Die renale Kompensation der beschriebenen Störungen besteht in der Ausscheidung geringer Mengen eines hoch konzentrierten Harns (WATT, 1965; LEWIS & PHILLIPS, 1971; FISHER & DE LA FUENTE, 1972; FISHER & MARTINEZ, 1975; THORNTON & ENGLISH, 1976; LEWIS & PHILLIPS, 1978; DOLL & BREITNER, 1990; BARTHEL, 1993; KASKE, 1993). Nach

LEWIS und PHILLIPS (1971) beträgt die Harnflussrate gesunder Kälber 61,4 ml/kg/24 h und sinkt bei an Neugeborenenendiarrhoe erkrankten Tieren auf 24,3 ml/kg/24 h. PHILLIPS (1971) zufolge vermindert sich das Harnzeitvolumen von 27,6 ml/kg/24 h bei gesunden Kälbern auf 21,5 ml/kg/24 h bei kranken Tieren. FISHER und DE LA FUENTE (1972) ermitteln ein durchschnittliches Tagesharnvolumen von 2199,33 ml bei gesunden Kälbern. Bei Kälbern, die den Durchfall überleben, sinkt das Tagesharnvolumen auf 1348,4 ml, wohingegen es bei Durchfallpatienten *ante mortem* bei 650 ml liegt. FISHER und MARTINEZ (1975) stellen eine Verminderung von 57,2 ml/kg/24 h bei gesunden Tieren auf 34,2 ml/kg/24 h bei Durchfallpatienten fest. Das von MATTHIES (2000) hochgerechnete Tagesharnvolumen beträgt im Durchschnitt 2,1 l bei den Durchfallkälbern und 4,4 l bei den gesunden Kontrolltieren. In von PRÖLSS (2001) durchgeführten Untersuchungen ergeben sich Tagesharnvolumina von 2,9 l für an Durchfall erkrankte Kälber und 3,5 l für gesunde Kälber.

Der Harn gesunder Kälber ist hypoton (KETZ, 1959; DOLL & BREITNER, 1990). Osmolalität bezeichnet die Menge gelöster Teilchen in einem Kilogramm Wasser oder Körperflüssigkeit (KRAFT & WIRTH, 2005). Die Harnosmolalität gesunder Kälber beträgt DOLL und BREITNER (1990) zufolge 218 mosmol/kg. Bei an Durchfall erkrankten Kälbern erhöht sich die Harnosmolalität auf bis zu 708 mosmol/kg. Laut THORNTON und ENGLISH (1976) steigt die Harnosmolalität von 309,7 mosmol/kg bei gesunden Tieren auf 406,3 mosmol/kg bei an Durchfall erkrankten Kälbern. Die Durchfallpatienten in den von KLEE (1985) durchgeführten Untersuchungen weisen eine Harnosmolalität von 588 mosmol/kg auf, während die Harnosmolalität gesunder Kontrollkälber bei 360 mosmol/kg liegt. Auch die Bestimmung der Harndichte ermöglicht es, eine Aussage bezüglich des Harnkonzentrationsvermögens der Niere zu treffen (THORNTON & ENGLISH, 1976; DOLL & BREITNER, 1990). Die Harndichte zeigt die Konzentration (Masse pro Volumen) löslicher Substanzen im Harn an und steht in umgekehrter Proportionalität zum Harnzeitvolumen (KRAFT & DÜRR, 2005a). KRAFT und DÜRR (2005a) geben einen Referenzbereich von 1005 g/l bis 1012 g/l an. KETZ (1959) zufolge beträgt die Harndichte gesunder Kälber 1013 g/l. Die gesunden Kälber in den Untersuchungen von DOLL und BREITNER (1990) weisen eine Harndichte von 1009 g/l auf. Infolge Dehydratation nimmt die Harndichte zu (BIANCA, 1965; THORNTON &

ENGLISH, 1976). Bei an Durchfall erkrankten Kälbern steigt die Harndichte laut DOLL und BREITNER (1990) bis auf 1045 g/l an. MATTHIES (2000) ermittelt eine Harndichte von 1026 g/l bei Durchfallpatienten. Einen ähnlichen Wert von 1024 g/l misst PRÖLSS (2001) bei an Durchfall erkrankten Kälbern.

Einhergehend mit der Flüssigkeitszufuhr, die bei Durchfallpatienten einen wichtigen Bestandteil der Therapie darstellt, kommt es zu einem Anstieg des Harnzeitvolumens und zu einer Abnahme der Harnkonzentration (DOLL & BREITNER, 1990).

3 Nierenfunktionsdiagnostik

Neben der schon erwähnten Bestimmung der Harnflussrate und der Harndichte, die Aufschluss über die Konzentrationsfähigkeit der Niere geben, stehen weitere Verfahren zur Überprüfung der Nierenfunktion zur Verfügung.

3.1 Clearance

Laut POULSEN (1957) wurde der Begriff der Clearance 1928 von Möller, McIntosh und van Slyke in die Nierenphysiologie eingeführt. Als Clearance definiert man dasjenige Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von der zu messenden Substanz befreit wird.

Die Berechnung der Clearance erfolgt mit folgender Formel:

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \quad (1)$$

Dabei bezeichnet C die Clearance, U die Konzentration der jeweiligen Substanz im Harn, V das Harnvolumen und P die Plasmakonzentration der jeweiligen Substanz (POULSEN, 1957).

Unterschieden wird zwischen der Clearance körpereigener Substanzen, beispielsweise Kreatinin oder Harnstoff (endogene Clearance) und exogener Clearance, der Clearance für exogen zugeführte Substanzen, wie zum Beispiel Inulin, Polyfructosan oder Para-Aminohippurat (FROMM & HIERHOLZER, 2000). Diese Substanzen werden entweder durch eine Dauerinfusion (FROMM & HIERHOLZER, 2000) oder durch einmalige intravenöse Injektion (KLEE, 1985; MAHANGAIKO & KLEE, 1998) appliziert. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der direkten Clearance-Messung, bei der Harnvolumen, Harn- und

Plasmakonzentration einer auszuscheidenden Substanz bestimmt werden oder der indirekten Clearance-Messung, bei der die Substratbestimmung nur im Plasma erfolgt (KRAFT & DÜRR, 2005a).

Clearance-Messungen eignen sich am besten zur quantitativen Beurteilung der Nierenfunktion (REDER & HARTMANN, 1994). So gibt die Bestimmung der Clearance Aufschluss über die GFR und den renalen Plasmafluss (FROMM & HIERHOLZER, 2000). Als GFR wird diejenige Menge (in ml) an Plasma bezeichnet, die pro Minute durch die Glomeruli beider Nieren filtriert wird (BOEHNCKE & TIEWS, 1972). Zur Überprüfung der GFR anhand von Clearance-Messungen muss eine Referenzsubstanz zur Verfügung stehen. Diese soll in der Niere nur der glomerulären Filtration unterliegen und tubulär weder reabsorbiert noch sezerniert werden. Exogene Indikatorsubstanzen wie zum Beispiel Inulin oder Polyfructosan erfüllen diese Anforderungen. Aus diesem Grund wird die Inulin-Clearance als Maß für die GFR angesehen (POULSEN, 1957). Sogenannte Clearance-Quotienten (C_x/C_{Inulin}) zeigen, wie sich eine Substanz im Verhältnis zu Inulin in der Niere verhält. Ein Quotient von 1 bedeutet, dass die Substanz wie Inulin nur glomerulär filtriert wird (oder sich Sekretion und Reabsorption die Waage halten). Bei einem Verhältnis größer 1 geht man von einer zusätzlichen tubulären Sekretion aus. Eine Reabsorptionssubstanz ist eine Substanz, die entweder im Tubulus zusätzlich resorbiert wird oder zurück in das Blut diffundiert. Der Quotient ist dann kleiner als 1 (POULSEN, 1957; FROMM & HIERHOLZER, 2000). Zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses ist eine Indikatorsubstanz nötig, die in den Glomeruli unbehindert filtriert und in den Tubuli vollständig sezerniert wird. Die bekannteste Indikatorsubstanz ist der exogene Marker Para-Aminohippurat.

Untersuchungen von MAHANGAIKO und KLEE (1998) ergeben, dass die Auswirkungen einer Durchfall bedingten Dehydratation auf die GFR (gemessen mittels der Polyfructosan-Clearance) und den renalen Plasmafluss (gemessen mittels der Para-Aminohippurat-Clearance) gering sind.

3.2 Fraktionelle Elimination von Natrium

Natrium wird in den Nieren glomerulär filtriert und tubulär zu 99 % rückresorbiert. Weniger als 1 % der filtrierten Masse an Natrium wird also im Harn ausgeschieden (FROMM & HIERHOLZER, 2000). Durch Berechnung der

fraktionellen Elimination von Natrium (FENa) wird der prozentuale Anteil der tatsächlich mit dem Harn ausgeschiedenen Masse an der gesamten glomerulär filtrierte Masse von Natrium beschrieben (ESPINEL, 1976). Mithilfe der FENa erfolgt die Differenzierung einer prärenalen Azotämie von einer akuten tubulären Nekrose (SOMMARDAHL et al., 1997) oder einem akuten Nierenversagen (KLEE, 1985; KERNER & KLEE, 1992). Eine FENa kleiner 1 %, deutet auf eine Funktionstüchtigkeit der Nierentubuli hin, und eine gleichzeitig bestehende Azotämie ist somit als prärenale zu klassifizieren. KLEE (1985) ermittelt bei Durchfallpatienten einen Wert von 1,44 %. Die intra- und interindividuelle Variation ist beträchtlich. So reichen Minimal- und Maximalwerte von 0,001 % bis 17,56 %. Der hohe Wert der FENa kann durch eine tubuläre Rückresorptionsinsuffizienz von Natrium (mangelhafte Rückresorption von Natrium bei Volumenmangel), oder durch eine Rückresorptionsdrosselung bedingt sein. Diese tritt bei einem Überangebot von Natrium im Organismus auf und wird durch reichliche Zufuhr natriumhaltiger Lösungen verursacht (KLEE, 1985). Auch KERNER und KLEE (1992) weisen in Untersuchungen nach, dass eine Elektrolyttherapie den Wert der FENa beeinflusst.

4 Harnstoff

4.1 Biochemische und physiologische Grundlagen

Beim Ab- und Umbau der für die Proteinbiosynthese wichtigen Aminosäuren fällt Stickstoff an. Da die Zellen nicht in der Lage sind, diesen vollständig zu oxidieren, wird toxischer Ammoniak als primäres Abbauprodukt gebildet. Dieser wird in der Leber zu wasserlöslichem, ungiftigem Harnstoff umgebaut und in die Blutbahn abgegeben (HORN et al., 2005). In der Blutbahn angelangt, verteilt sich der Harnstoff passiv im gesamten Körperwasser (MARSHALL & DAVIS, 1914; MEYER & HARVEY, 1998). Die Elimination von Harnstoff findet hauptsächlich über die Niere statt. Dort wird er zunächst glomerulär filtrierte. Circa 50 % des filtrierte Harnstoffs werden im proximalen Tubulus durch Diffusion und Solvent drag resorbiert (FROMM & HIERHOLZER, 2000). Abhängig vom Harnfluss finden auch im distalen Tubulus und im Sammelrohr weitere Resorptionsvorgänge statt. Bei Verminderung der Harnflussrate wird vermehrt Harnstoff rückresorbiert und es folgt ein Anstieg der Harnstoffkonzentration im Plasma. Bei Steigerung der Harnflussrate dagegen ist die Rate an Rückdiffusion des Harnstoffs

in das Niereninterstitium geringer (DOSSETOR, 1966; KASSIRER, 1971).

Die Harnstoffexkretionsrate wird als Harnstoffmasse, die pro Körpermassen- und Zeiteinheit mit dem Harn ausgeschieden wird, definiert. KLEE (1985) zufolge beträgt die Harnstoffexkretionsrate gesunder Kälber 2,88 mmol/kg/24 h. Etwas höher liegt die Harnstoffexkretionsrate die MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) in ihren Studien ermitteln (4,75 mmol/kg/24 h bzw. 3,51 mmol/kg/24 h).

4.2 Harnstoffplasmakonzentration bei gesunden Kälbern

Der Referenzbereich der Harnstoffkonzentration im Plasma reicht von 2 bis 7 mmol/l. Der Mittelwert beträgt 3,5 mmol/l bei Kälbern und 4,5 mmol/l bei adulten Rindern (GRÜNDER, 2006). Mit 3,89 mmol/l ist der Mittelwert bei von MAACH et al. (1992) untersuchten Kälbern ähnlich hoch. In den Untersuchungen von HARTMANN und REDER (1995) wird 4,4 mmol/l als Normalwert angegeben. KLEE (1985) errechnet aus Literaturangaben verschiedener Autoren das gewichtete Mittel der Harnstoffkonzentration über rund 800 Tiere. Der Mittelwert liegt bei 4,16 mmol/l und der Höchstwert bei 7,99 mmol/l.

Neugeborene Kälber haben eine höhere Harnstoffkonzentration (MCMURRAY et al., 1978; MAACH et al., 1991). Dieser Wert fällt von circa 5 mmol/l bei neonatalen Kälbern auf etwa 2,5 mmol/l bei sieben Tage alten Kälbern (HARTMANN et al., 1987). Im Gegensatz dazu gibt es KLEE (1985) zufolge keinen Hinweis darauf, dass Kälber mit einem erhöhten Harnstoffplasmaspiegel geboren werden. Auch in den Untersuchungen von KLEE et al. (1985) wird der Abfall der Harnstoffkonzentration von 3,81 mmol/l am ersten Tag auf 3,56 mmol/l am siebten Tag als nicht eindeutig interpretiert.

Die Höhe der Harnstoffkonzentration im Plasma ist von der Proteinzufuhr mit dem Futter abhängig (BLACK, 1973). Auch durch endogenen Proteinabbau bei katabolen Stoffwechselprozessen, beispielsweise fieberhaften Erkrankungen (KASSIRER, 1971) oder Durchfallerkrankungen (DALTON, 1964), fällt vermehrt Harnstoff an. Ferner führen Steroidtherapie, die Resorption von Blut aus dem Gastrointestinaltrakt (KASSIRER, 1971) sowie Durst, Oligurie und Exsikkose (HARTMANN et al., 1987) zu Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Plasma.

4.3 Harnstoffplasmakonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern

KLEE et al. (1979) messen bei der Mehrzahl der Durchfallpatienten eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration. Dieser Anstieg wird mit mehreren Ursachen begründet. Der Flüssigkeitsverlust bei hochgradigem Durchfall geht mit einer zunehmenden Hämokonzentration und Hypovolämie einher. Dadurch kommt es infolge der Schrumpfung des Verteilungsraumes für Harnstoff zu einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Blut (KLEE, 1985). Die Reduktion des intravasalen Volumens führt zu Verminderung des renalen Blutflusses und einer Beeinträchtigung der GFR der Niere (HARTMANN et al., 1981; HARTMANN et al., 1987; HARTMANN & REDER, 1995). Harnpflichtige Substanzen werden im Plasma retiniert (KLEE, 1985; KASKE, 1994), und die Harnstoffkonzentration im Plasma steigt. Zusätzlich kommt es im Zustand der Antidiurese zu einer Verstärkung der Rückdiffusion von Harnstoff in das Blut (KASSIRER, 1971). Darüber hinaus führt die bei an Durchfall erkrankten Kälbern vorherrschende katabole Stoffwechselsituation zu endogenem Proteinabbau, der einen vermehrten Anfall von Harnstoff im Plasma zur Folge hat (ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; HARTMANN et al., 1987; GROUTIDES & MICHELL, 1990). Der Katabolismus schränkt die Bedeutung des Parameters hinsichtlich der Beurteilung der Nierenfunktion ein (KASSIRER, 1971; HARTMANN et al., 1987).

Mit einer Harnstoffkonzentration von durchschnittlich 7,98 mmol/l bei an Durchfall erkrankten Kälbern, weisen MAACH et al. (1992) signifikant höhere Werte als bei gesunden Tieren nach. FAYET und OVERWATER (1978) ermitteln eine Harnstoffkonzentration von 11,4 mmol/l bei Durchfallpatienten. Der Mittelwert der Harnstoffkonzentration im Plasma von Durchfallkälbern beträgt nach KLEE (1985) 11,8 mmol/l. Ähnlich hohe Werte messen MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) in ihren Untersuchungen (11,6 mmol/l bzw. 11,3 mmol/l). Zahlreiche weitere Autoren ermitteln eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern (BIANCA, 1965; DALTON et al., 1965; FISHER & DE LA FUENTE, 1972; TENNANT et al., 1972; THORNTON et al., 1973; FISCHER & BUTTE, 1974; DALLENGA, 1976; FAYET & OVERWATER, 1978; MASSIP, 1979; ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; WIEST & KLEE, 1998). Den höchsten in der Literatur gesichteten Wert beschreiben MAHANGAIKO und KLEE (1998). In dieser

Studie liegt die mittlere Harnstoffkonzentration der Durchfallpatienten bei 24,7 mmol/l. Allerdings wurden nur Kälber mit einer Harnstoffkonzentration größer als 15 mmol/l aufgenommen. Die Heilungsaussichten von an Durchfall erkrankten Kälbern verschlechtern sich signifikant, wenn die Harnstoffkonzentration im Plasma auf über 13,3 mmol/l ansteigt (KLEE et al., 1979). Grundsätzlich ist die Harnstoffkonzentration bei Tieren, die an den Folgen der Durchfallerkrankung versterben, signifikant höher als bei Kälbern, die diese überleben (BARBER et al., 1975; GROUTIDES & MICHELL, 1990; HARTMANN & REDER, 1995; PRÖLSS, 2001). THORNTON et al. (1973) hingegen weisen in diesem Zusammenhang keinen signifikanten Unterschied nach.

4.4 Harnstoff/Kreatinin-Quotient

Die Berechnung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten dient der Differenzierung der Azotämieform. Der Referenzbereich reicht von 30 bis 50 (Harnstoff und Kreatinin jeweils in mmol/l) (KRAFT & DÜRR, 2005a). Eine Erhöhung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten findet man bei prärenal Azotämie, wie sie bei Durchfall bedingter Dehydratation auftritt (DOSSETOR, 1966; KLEE, 1985; BROOKS et al., 1997; WIEST & KLEE, 1998), da hier der Konzentrationsanstieg von Kreatinin deutlich geringer ausfällt als der von Harnstoff (KRAFT & DÜRR, 2005a). Dies liegt an der Verstärkung der Harnstoffrückdiffusion bei Antidiurese. Außerdem führt die katabole Stoffwechsellage zu einer Erhöhung des endogenen Anfalls von Protein und zu einer Steigerung der Harnstoffkonzentration im Blut (DOSSETOR, 1966). Einen durchschnittlichen Harnstoff/Kreatinin-Quotienten von 70,28 ermitteln WIEST und KLEE (1998) bei an Durchfall erkrankten Kälbern. Der Maximalwert beträgt 245,8. In den Untersuchungen von KLEE (1985) weisen an Durchfall erkrankte Kälber zum Teil mehr als doppelt so hohe Harnstoff/Kreatinin-Quotienten auf wie gesunde Kontrolltiere.

4.5 Harnstoff-Clearance

Bei drei bis zehn Jahre alten Kühen ermittelt POULSEN (1957) einen Mittelwert von 0,84 ml/min/kg für die Harnstoff-Clearance. Die exogen bestimmte Harnstoff-Clearance bei Kälbern im Alter zwischen zwei und sieben Tagen liegt bei 1,23 ml/min/kg (DALTON, 1968). Außerdem beschreibt DALTON (1968), dass eine Hungerperiode und Wasserentzug eine Verminderung der Harnstoff-

Clearance zur Folge haben. KLEE (1985) misst eine Harnstoff-Clearance gesunder Kälber von 0,58 ml/min/kg, im Gegensatz zur Clearance der Durchfallpatienten, die bei 0,74 ml/min/kg liegt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erweist sich jedoch als nicht signifikant. In Untersuchungen von MATTHIES (2000) beträgt die Harnstoff-Clearance an Durchfall erkrankter Kälber 12 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie 0,57 ml/min/kg, während der Wert der Kontrolltiere bei 1,06 ml/min/kg liegt. Einen Mittelwert von 0,94 ml/min/kg misst PRÖLSS (2001) bei Durchfallpatienten 12 Stunden nach Rehydratationstherapie und einen Wert von 0,9 ml/min/kg bei gesunden Kälbern.

Die Harnstoff-Clearance ist der Quadratwurzel des Harnminutenvolumens proportional. Bei Erreichen eines bestimmten Harnzeitvolumens, dem sogenannten „augmentation limit“ bleibt die Harnstoff-Clearance auch bei weiterem Anstieg der Harnflussrate konstant (AUSTIN et al., 1920). Über diesem „augmentation limit“ wird die Clearance als maximale Clearance bezeichnet (MÖLLER et al., 1928). KLEE (1985) ermittelt ein „augmentation limit“ von 0,1 ml/min/kg, ab dem eine maximale Clearance von etwa 1,2 ml/min/kg erreicht wird.

5 Kreatinin

5.1 Biochemische und physiologische Grundlagen

Aus den Aminosäuren Arginin und Glycin wird in der Niere Guanidinoacetat gebildet, das in der Leber zu Kreatin methyliert wird. Über den Blutweg gelangt Kreatin in den Muskel. Dort entsteht durch Bindung eines Phosphatrestes Kreatinphosphat, das bei Muskelarbeit rasch freies Adenosintriphosphat bereitstellt (KREUTZIG, 2002; HORN et al., 2005). Täglich werden etwa 2 % des Muskelkreatins durch Dehydratisierung irreversibel zu Kreatinin abgebaut (BOEHNCKE & RIEDER, 1974). Kreatinin gelangt aus der Muskelzelle in das Blut und verteilt sich gleichmäßig im GWK (MEYER & HARVEY, 1998). Die Elimination von Kreatinin findet über die Niere statt. Dort wird das Kreatinin im Wesentlichen glomerulär filtriert (EDWARDS & WHYTE, 1958; KASSIRER, 1971; BOEHNCKE & RIEDER, 1974; KRAFT & DÜRR, 2005a). Tubulär wird Kreatinin weder in nennenswertem Umfang rückresorbiert noch sezerniert (BOEHNCKE & RIEDER, 1974; KLEE, 1985). POULSEN (1957) geht davon

aus, dass Kreatinin bei Kühen auch einer tubulären Sekretion unterliegt. KETZ (1959) beschreibt, dass Kreatinin bei Kälbern tubulär rückresorbiert und bei adulten Rindern zusätzlich tubulär sezerniert wird.

Die Kreatininausscheidung mit dem Harn hängt in erster Linie von der Muskelmasse ab (BOEHNCKE & RIEDER, 1974) und ist unabhängig von der Proteinzufuhr (DINNING et al., 1949). Bei Untersuchungen an einer trockenstehenden Kuh ermitteln DE GROOT und AAFJES (1960) eine konstante Kreatininausscheidung während des ganzen Tages. DINNING et al. (1949) messen große Schwankungen in der Kreatininausscheidung von Tag zu Tag. Da die im Harn ausgeschiedene Masse an Kreatinin von der Muskelmasse abhängt, ist es BOEHNCKE (1980) zufolge nötig, die Kreatininausscheidung mit Bezug auf die Körpermasse als Kreatininkoeffizienten anzugeben. Dieser beträgt bei wachsenden Mastkälbern 0,33 mmol/kg/24 h (BOEHNCKE & RIEDER, 1974; BOEHNCKE, 1980). Während sich der Kreatininkoeffizient als statistisch unabhängig von der Lebendmasse und der mittleren Wachstumsrate erweist, hat die Harnflussrate einen signifikanten Einfluss auf den Kreatininkoeffizienten (BOEHNCKE, 1980). Der Kreatininkoeffizient bei von KLEE (1985) untersuchten Kontrollkälbern beträgt 0,36 mmol/kg/24 h. Niedrigere Werte weisen MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) in ihren Untersuchungen an gesunden Kälbern nach (0,26 mmol/kg/24 h bzw. 0,21 mmol/kg/24 h).

5.2 Kreatininplasmakonzentration bei gesunden Kälbern

Die Kreatininkonzentration im Plasma liegt physiologischerweise in einem Bereich von 90 bis 180 $\mu\text{mol/l}$. Der Mittelwert für Kälber beträgt circa 130 $\mu\text{mol/l}$ und für adulte Rinder circa 100 $\mu\text{mol/l}$ (GRÜNDER, 2006). KRAFT und DÜRR (2005a) geben einen Referenzbereich von 88 bis 177 $\mu\text{mol/l}$ an. In den Untersuchungen von HARTMANN und REDER (1995) liegt die durchschnittliche Kreatininkonzentration gesunder Kälber bei 85,0 $\mu\text{mol/l}$.

Kälber werden mit einer erhöhten Kreatininkonzentration im Plasma geboren. Diese sinkt jedoch von circa 190 $\mu\text{mol/l}$ bei neugeborenen Kälbern auf etwa 120 $\mu\text{mol/l}$ innerhalb der ersten Lebenswoche (HARTMANN et al., 1987). In Untersuchungen von KLEE (1985) sinkt die Kreatininkonzentration innerhalb von 14 Tagen von durchschnittlich 260 $\mu\text{mol/l}$ auf 110 $\mu\text{mol/l}$. Während HARTMANN et al. (1987) dieses Phänomen als funktionelle Unreife

interpretieren, stellt KLEE (1985) die Hypothese auf, dass sich fetales Kreatinin in der Fetus-Allantoisflüssigkeit anreichert, und nach der Geburt allmählich mit dem Harn ausgeschieden wird.

Die Kreatininkonzentration im Blut ist unabhängig von der Futteraufnahme und endogenem Proteinmetabolismus (VORBURGER, 1969; KRAFT & DÜRR, 2005a), kann jedoch bei stärkerem Muskelschwund abnehmen (VORBURGER, 1969). Die Kreatininkonzentration unterliegt keinem zirkadianen Rhythmus (BOEHNCKE, 1980).

5.3 Kreatininplasmakonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern

Bei an Durchfall erkrankten Kälbern erhöht sich die Kreatininkonzentration im Blut auf das 1,5-fache der Norm (HARTMANN et al., 1987). KLEE (1985) ermittelt eine Erhöhung der Kreatininkonzentration bei Durchfallpatienten auf 180 $\mu\text{mol/l}$. Zusätzlich weisen Kälber mit unheilbarem Durchfall mit 220 $\mu\text{mol/l}$ eine signifikant höhere Kreatininkonzentration auf, als solche mit heilbarem Durchfall. Nach HARTMANN und REDER (1995) steigt die Kreatininkonzentration direkt proportional zum Dehydratationsgrad und erreicht kurz vor dem Verenden des Kalbes das Vierfache des Ausgangswertes. MAACH et al. (1992) zufolge liegt die Kreatininkonzentration an Durchfall erkrankter Kälber bei 141,2 $\mu\text{mol/l}$. WIEST und KLEE (1998) ermitteln eine Kreatininkonzentration von durchschnittlich 260,42 $\mu\text{mol/l}$. Untersuchungsergebnisse weiterer Autoren bestätigen die Erhöhung der Kreatininkonzentration bei Durchfallkälbern (SCHWEIZER, 1976; ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; BARTHEL, 1993; MAHANGAIKO & KLEE, 1998; MATTHIES, 2000; PRÖLSS, 2001).

Diese Erhöhung ist zum Einen auf die dehydratationsbedingte Verminderung des Verteilungsraumes für Kreatinin zurückzuführen (WIEST & KLEE, 1998). Zusätzlich führt die Hämokonzentration zu einer Verminderung des renalen Blutflusses und einer Beeinträchtigung der GFR. Aufgrund der Einschränkung der Ultrafiltration kommt es zur Retention harnpflichtiger Substanzen und daher zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut bei Durchfallkälbern (KLEE, 1985; HARTMANN et al., 1987; KASKE, 1994; WIEST & KLEE, 1998).

5.4 Kreatinin-Clearance

Untersuchungen von KLEE (1985) zeigen, dass bei gesunden Kontrolltieren die Kreatininkonzentration im Plasma in hyperbolischer Beziehung zur Kreatinin-Clearance steht. Daher kann die GFR aus der Kreatinin-Clearance oder einfacher aus der Kreatininkonzentration im Plasma geschätzt werden. Voraussetzung dafür ist, dass die Kreatinin-Clearance der Inulin-Clearance entspricht, welche ein Maß für die GFR darstellt. Einige Autoren ermitteln eine Übereinstimmung der Werte der Inulin-Clearance mit Werten der Kreatinin-Clearance und leiten daher die Rechtfertigung ab, die Kreatinin-Clearance als Maß für die GFR einzusetzen (POULSEN, 1957; BOEHNCKE, 1980; KLEE, 1985). KETZ (1959) errechnet eine endogene Kreatinin-Clearance von 1,21 ml/min/kg, die deutlich unter der renalen Inulin-Clearance von 1,66 ml/min/kg liegt. Daraus folgert er eine tubuläre Rückresorption des Kreatinins und ist der Meinung, dass die Kreatinin-Clearance nicht als Maß für die GFR verwendet werden kann. MAHANGAIKO und KLEE (1998) ermitteln 3,74 ml/min/kg als exogene Kreatinin-Clearance bei an Durchfall erkrankten Tieren. Diese steigt auf 6,89 ml/min/kg bei gesunden Kälbern. Die exogene Kreatinin-Clearance ist höher als die ebenfalls bestimmte Polyfructosan-Clearance, die sich von 2 ml/min/kg bei an Durchfall erkrankten Tieren auf 3,08 ml/min/kg bei gesunden Tieren erhöht. Daraus schließen die Autoren, dass exogenes Kreatinin zusätzlich einer tubulären Sekretion unterliegt und sich die exogene Clearance nicht als Maß für die GFR eignet.

KLEE (1985) zufolge liegt die Kreatinin-Clearance bei Durchfallpatienten mit 1,38 ml/min/kg signifikant niedriger als bei Kontrolltieren mit einem Wert von 1,97 ml/min/kg. MATTHIES (2000) erhebt eine Kreatinin-Clearance von 1,15 ml/min/kg bei an Durchfall erkrankten Kälbern 12 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie und einen Wert von 1,7 ml/min/kg bei gesunden Kontrolltieren. In den Untersuchungen von PRÖLSS (2001) wird ein Wert von 1,58 ml/min/kg ermittelt, und es besteht zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen kranken und gesunden Tieren.

6 Hämatokrit

6.1 Definition und Referenzbereich

Der Hämatokrit gibt den prozentualen Anteil der zellulären Bestandteile am gesamten Blutvolumen an. Daher erfährt der Hämatokrit keine Veränderung, wenn die Blutzellen und das Blutvolumen in gleichem Maße ansteigen oder abfallen (KRAFT, 2005).

Der Referenzbereich reicht von 32 bis 40 % (WATT, 1965). MAACH et al. (1992) zufolge liegt der Hämatokrit gesunder Kälber bei 29 %. Weibliche Kälber haben einen höheren Hämatokrit als männliche. Auch das Alter beeinflusst die Höhe des Wertes. So sinkt er von etwa 33 % bei Neugeborenen auf ungefähr 28 % bei 30 Tage alten Kälbern ab und steigt ab dem 60. Tag wieder an (MAACH et al., 1991).

6.2 Hämatokrit bei an Durchfall erkrankten Kälbern

Bei Dehydratation kommt es aufgrund des Verlustes von Plasmaflüssigkeit zur Hämokonzentration und infolgedessen zu einem Anstieg des Hämatokrits. Bei geringgradiger Dehydratation steigt der Wert auf 37 %, wohingegen bei hochgradiger Dehydratation Werte von bis zu 47 % erreicht werden (WATT, 1967). MAACH et al. (1992) ermitteln einen Hämatokrit von 44 % bei Durchfallpatienten. Weitere Autoren beschreiben ein Ansteigen des Hämatokrits infolge der Dehydratation (BIANCA, 1965; PHILLIPS & LEWIS, 1973; FISCHER & BUTTE, 1974; BARBER et al., 1975; FAYET & OVERWATER, 1978; LEWIS & PHILLIPS, 1978; KLEE et al., 1979; ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; MAACH et al., 1992; CONSTABLE et al., 1998). DALTON et al. (1965) hingegen finden nur bei 10 % der Versuchskälber einen erhöhten Wert, während FISHER und MARTINEZ (1975) keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Hämatokrit kranker und gesunder Kälber feststellen. Eine signifikante Erhöhung des Hämatokrits beschreiben MASSIP (1979) und THORNTON et al. (1973) bei hochgradiger Diarrhoe. Die Überlebenschance dehydrierter Kälber ist bei einem Hämatokrit von über 55 % sehr gering (WATT, 1965). Obwohl sich die Prognose mit steigendem Hämatokrit verschlechtert, ist eine intensive Erstbehandlung, von Extremfällen abgesehen, gerechtfertigt, da auch bei Tieren mit hohen Einlieferungswerten eine gute Heilungsquote existiert (KLEE et al., 1979).

Eine Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft des Hämatokrits ergibt sich im Hinblick auf die große interindividuelle Variation. Aus diesem Grund kann aus einem einzigen ermittelten Wert kein zuverlässiger Rückschluss auf den Dehydratationsstatus gezogen werden (BARBER et al., 1975). Hilfreich wäre der individuelle Hämatokrit vor Erkrankungsbeginn, der aber nur selten zur Verfügung steht (LEWIS & PHILLIPS, 1978; GARCIA, 1999). Unabhängig vom Dehydratationsgrad führt auch die Entleerung der Speichermilz zu einer Erhöhung des Hämatokrits (BIANCA, 1965). Ferner schmälern die bei Kälbern häufig auftretende Eisenmangelanämie sowie Anämien anderer Ursachen die Aussagekraft dieses Parameters (KLEE et al., 1979; KRAFT, 2005).

7 Gesamteiweiß

7.1 Definition und Referenzbereich

Zum Gesamteiweiß gehören Albumine und Globuline. Die Globuline werden in α_1 , α_2 , β_1 , β_2 und γ -Fraktionen unterteilt. Zu den γ -Globulinen zählen die Immunglobuline, welche dem neonatalen Kalb mit dem Kolostrum zugeführt werden müssen, um einen ausreichenden Immunschutz zu gewährleisten (RADEMACHER, 2003; HORN et al., 2005).

Der Normalwert liegt für erwachsene Rinder in einem Bereich von 60 bis 80 g/l (KRAFT & DÜRR, 2005b). Kälber werden zunächst mit einer Gesamteiweißkonzentration im Blut von circa 45,3 g/l geboren. Infolge der Kolostrumaufnahme steigt dieser Wert während des ersten Lebensstages auf ungefähr 77,3 g/l (CABELLO & MICHEL, 1977; MAACH et al., 1991). Danach nimmt die Gesamteiweißkonzentration geringgradig ab (MAACH et al., 1991; KNOWLES et al., 2000) und entspricht zum Zeitpunkt des Milchabsatzes den Referenzwerten adulter Tiere (MAACH et al., 1991).

7.2 Gesamteiweißkonzentration im Blut bei an Durchfall erkrankten Kälbern

MAHANGAIKO und KLEE (1998) ermitteln eine Gesamteiweißkonzentration bei Durchfallpatienten, die bei 54,9 g/l liegt. KRAFT und DÜRR (2005b) beschreiben eine Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration im Sinne einer Pseudohyperproteinämie. Dabei handelt es sich um einen relativen Anstieg der Gesamteiweißkonzentration, bedingt durch die Reduktion des Blutplasma-

volumens. MAACH et al. (1992) ermitteln eine Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern, betonen jedoch, dass der Unterschied zu den gesunden nicht signifikant sei. BARBER (1975) findet beim Vergleich der Gesamteiweißkonzentration kranker und gesunder Tiere nur bei Kälbern, die einen Kollaps erleiden und verenden, einen Anstieg der Gesamteiweißkonzentration von 48,7 g/l auf 69,1 g/l. Eine Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration finden auch PHILLIPS und LEWIS (1973), FAYET und OVERWATER (1978) und GROUTIDES und MICHELL (1990) nur bei verendeten Kälbern. THORNTON et al. (1972) hingegen beschreiben einen Abfall der Gesamteiweißkonzentration bei Kälbern, die am Durchfall verenden. Bei Untersuchung der einzelnen Fraktionen steigen die Plasmakonzentrationen von Albuminen und α -Globulinen im Verhältnis proportional zu dem Wasserverlust an, während die γ -Globulinkonzentration aufgrund des vermehrten Katabolismus bei Kälbern, die am Durchfall verenden, sinkt. Eine mögliche Erklärung stellt der Verlust der Proteine über den Verdauungstrakt bei kranken Tieren dar (MARSH et al., 1969). Die katabole Stoffwechsellage aufgrund des Energiedefizits kann ebenso wie eine Verminderung der Proteinsynthese in der Leber zu Erniedrigung der Gesamteiweißkonzentration führen (LEWIS & PHILLIPS, 1978). Auch eine Hypogammaglobulinämie aufgrund unzureichender Kolostrumversorgung nach der Geburt wird als Ursache dafür genannt, dass die Gesamteiweißkonzentration im Plasma trotz Dehydratation innerhalb des Referenzbereiches liegt (ROUSSEL & KASARI, 1990).

Da die Gesamteiweißkonzentration eine höhere Korrelation mit dem Dehydratationsgrad als der Hämatokrit aufweist, stellt sie den geeigneteren Parameter dar um den Dehydratationsgrad abzuschätzen (CONSTABLE et al., 1998). Auch GARCIA (1999) zufolge ist die Gesamteiweißkonzentration ein besserer Indikator als der Hämatokrit, vorausgesetzt die Kälber sind ausreichend mit Kolostrum versorgt.

8 Pharmakokinetik

8.1 Grundlagen der Pharmakokinetik

Der im Jahr 1953 von F.H. Dost eingeführte Begriff der Pharmakokinetik beschreibt die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und appliziertem Pharmakon. Dabei werden die Kinetik der Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion eines Wirkstoffs erforscht. Unter Verwendung mathematischer Gleichungen werden pharmakokinetische Modelle aufgestellt, die den Verlauf der Konzentration eines Arzneistoffs im Organismus möglichst genau beschreiben und vorhersagen. Pharmakokinetische Modelle sind vereinfachte Abbilder der inneren Struktur des Organismus. Neben dem Kompartiment-Modell, das in dieser Arbeit Verwendung findet, existieren noch das Statistische Modell und das Physiologische Modell (SCHIFFTER, 2009).

8.2 Kompartiment-Modell

Das Kompartiment-Modell beschreibt den zeitlichen Verlauf einer Arzneistoffkonzentration im Organismus. Dabei wird unter Kompartiment ein pharmakokinetisch einheitlicher Raum mit einem bestimmten Volumen und einer einheitlichen Wirkstoffkonzentration verstanden. Das Ein-Kompartiment-Modell ist das einfachste Kompartiment-Modell. Hier stellt der gesamte Organismus das einzige Kompartiment dar. Es wird davon ausgegangen, dass sich der Arzneistoff sofort und gleichmäßig im Körper verteilt. Die Elimination findet über die Nieren mit dem Harn statt.

Das Bausteinmodell des Ein-Kompartiment-Modells mit intravenöser Dauertropfinfusion zeigt Abbildung 1 (SCHIFFTER, 2009).

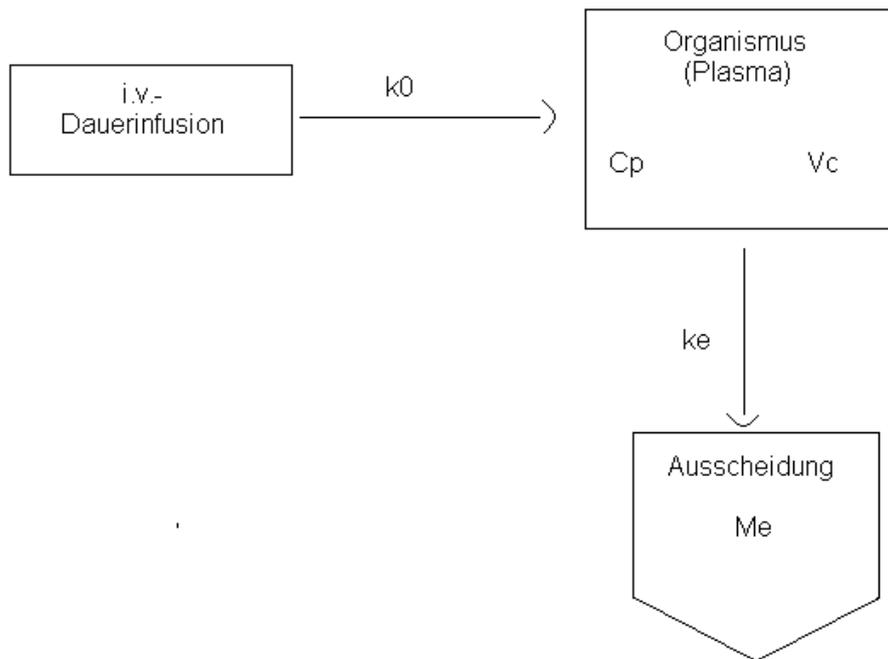


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ein-Kompartiment-Modells mit intravenöser Dauerinfusion; k_0 = Infusionsgeschwindigkeitskonstante, C_p = Plasmakonzentration des Stoffes im zentralen Kompartiment, V_c = Verteilungsvolumen, k_e = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, M_e = eliminierte Menge des Stoffes (Gesamtelimination) nach SCHIFFTER (2009).

Zur Bestimmung der Masse eines bestimmten Stoffes im Blut (M_p) dient folgende Differenzialgleichung:

$$\frac{dM_p}{dt} = \frac{V_c \cdot dC_p}{dt} = k_0 - V_c \cdot k_e \cdot C_p \quad (2)$$

Dabei bezeichnet V_c das Verteilungsvolumen, C_p die Plasmakonzentration des Stoffes im zentralen Kompartiment, t die Zeit, k_0 die Infusionsgeschwindigkeitskonstante und k_e die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante (SCHIFFTER, 2009).

III MATERIAL UND METHODEN

1 Patientengut

1.1 Auswahl der Patienten

In diese Studie wurden 21 Kälber einbezogen, die von September 2010 bis April 2011 in die Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeliefert wurden. Die Kälber waren männlichen Geschlechts und an Neugeborenenendiarrhoe erkrankt. Ausgeschlossen wurden Kälber mit hochgradiger Störung des Allgemeinbefindens. Zusätzlich schieden Kälber, die vor Ablauf des Untersuchungszeitraumes operiert werden mussten, aus. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden Kälber mit Omphalitis, da das Sammeln von Harn durch Anbringen eines Harnbeutels in der Region um Präputium und Nabel erfolgte.

1.2 Aufstallung und Versorgung der Kälber

Die Kälber wurden in mit Stroh eingestreuten Einzelboxen untergebracht. Ihnen stand Wasser, ein Salzleckstein, Heu und Kälberkorn zur Verfügung. Um 7:00, 12:00 und 19:00 Uhr wurden sie täglich mit Vollmilch oder Milchaustauscher, gemäß dem Tränkeverfahren im Herkunftsbetrieb, getränkt. Das angebotene Tränkevolumen machte 12 bis 14 % der Körpermasse aus. Abhängig vom Dehydratationsstatus erhielten die Kälber zusätzlich um 10:00, 15:00 und 23:00 Uhr eine orale Rehydrationslösung (ORL). Die Zusammensetzung dieser Lösung lag bei 4 g Natriumchlorid, 3 g Kaliumbikarbonat, 3 g Natriumpropionat und 20 g Glukose, aufgelöst in 1 l Wasser. Jedes Kalb bekam einen eigenen Tränkeimer.

1.3 Therapie

Das Flüssigkeitsdefizit von Kälbern, die, bei erhaltenem Saugreflex, geringgradig dehydriert waren, wurde mittels ORL ausgeglichen. Eine Indikation für Dauertropfinfusion (DTI) war bei Tieren gegeben, die keinen Saugreflex zeigten und/oder, mittel- oder hochgradig dehydriert waren. Die DTI wurde via Venenverweilkatheter (VASUFLO[®]-T, Dispomed Witt oHG, Gelnhausen) in die *Vena auricularis lateralis, intermedia oder medialis* zugeführt. Das Volumen und die Zusammensetzung der DTI wurden dem Dehydratations- und dem

Azidosegrad des Tieres angepasst. Folgende Lösungen standen zur Verfügung: Natriumchloridlösung (0,9 %), Natriumbicarbonatlösung (1,4 %, 2,1 %, 4,2 %), Kaliumchloridlösung (1,1 %) sowie Glukoselösung (10 %, 20 %). Außerdem wurde jedem Kalb 0,5 mg/kg KM Meloxicam (Metacam®, Fa. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein) intravenös oder subkutan verabreicht. Zusätzlich bekamen die Kälber 10 mg/kg KM α -Tocopherolacetat und 0,3 mg/kg KM Natriumselenit (Vitamin E-Selen-Lösung®, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf). Begleiterkrankungen (z.B. Pansenazidose, Bronchopneumonie) wurden, wie in der Klinik üblich, therapiert (z.B. Pansenspülung, Applikation von Antiinfektiva).

2 Durchführung der Untersuchungen

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 48 Stunden. Für die Sammlung des Harns über die gesamte Dauer wurde ein Harnbeutel im Nabel-Präputium-Bereich des Kalbes angebracht. Dafür wurde dieses Hautareal geschoren, gesäubert und mit Alkohol entfettet. War die Nabelschnur noch vorhanden, wurde diese gekürzt. Danach wurde der Harnbeutel mit Kraftkleber (Pattex®, Classic, Henkel KGaA, Düsseldorf) um Präputium und Nabel an die ventrale Bauchwand angeklebt. Die Anfertigung des Harnbeutels erfolgte aus einer durchsichtigen Tischbelagfolie (Konrad Handschuh AG, Weißbach) und Kontaktkleber (UHU® weich pvc, UHU GmbH&Co. KG, Bühl). Zur Harnableitung aus dem Harnbeutel wurde mit Sekundenkleber (Pattex®, Plastik, Henkel KGaA, Düsseldorf) eine Heidelberger Verbindungsleitung (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) am tiefsten Punkt des Harnbeutels befestigt. An diese wurde eine zweite Heidelberger Verbindungsleitung angebracht, welche in einen leeren, an der Rückwand der Kälberbox befestigten 10 l Infusionskanister (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) führte. An diesen Kanister war eine Vakuumpumpe (SP302 SA-V, 230 V/50 Hz, SP Schwarzer Precision, Essen) angeschlossen, welche den Harn aus dem Harnbeutel in den Kanister saugte.

Zu Beginn der Untersuchungen (ZP 0) erfolgte eine klinische Untersuchung nach einem Untersuchungsprotokoll, das zugleich der Befunddokumentation diene (siehe Abbildung 57 im Anhang). Anschließend wurden Harn- und Blutproben genommen. Nachdem, durch vorsichtiges Reiben der Präputialhaare oder der Präputialöffnung, Harn provoziert wurde, erfolgte die Bestimmung des

Harnvolumens. Nach dem Entleeren der Blase wurde durch Wiegen auf der Kälberwaage (Texas-Trading) die Körpermasse (KM) zum ZP 0 bestimmt (KM 0). Darüber hinaus wurde die Harndichte mittels Refraktometer (Atago URC-NE, d 1.000-1.050, Japan) gemessen und die Harnstoff-, Kreatinin- und Natriumkonzentration im Harn ermittelt. Nach Blutentnahme wurden aus jeweils einem Ethylenediamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen, einer Blutgasmonovette und einer Serummonovette (Sarstedt AG&Co, Nümbrecht) folgende Parameter bestimmt: Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß und Albumin. Anhand der Befunde der klinischen Untersuchung und der Blutgasanalyse wurde die Behandlung auf den Status des jeweiligen Kalbes abgestimmt. Therapieziel war die Rehydratation des Patienten innerhalb von 24 Stunden. Das Anfangsgewicht der DTI und des gefüllten Wassereimers wurden zum ZP 0 notiert. Diese Messung wurde, mit Hilfe einer Handfederwaage (Bruder Mannesmann Werkzeug, Remscheid, 22 kg), im Abstand von sechs Stunden wiederholt.

Weitere Blutentnahmen, Harnproben, sowie die Ermittlung des dem Kalb insgesamt zugeführten Flüssigkeitsvolumens fanden im Intervall von sechs Stunden (ZP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) statt. Nach 24 Stunden (ZP 4) und bei Studienende (ZP 8) wurden die Tiere erneut gewogen (KM 4 bzw. KM 8) und, analog zu den Untersuchungen am Anfang, klinisch untersucht. Ferner wurde zu den Tränkzeiten das Volumen der aufgenommenen Milchtränke und der ORL bestimmt. Dabei wurde der Tränkeimer jeweils vor und nach der Tränke gewogen. Das aufgenommene Tränkevolumen errechnete sich aus der Differenz der beiden Werte.

3 Probenbearbeitung

Von der Ermittlung des Harnvolumens und der Harndichte abgesehen, wurden die übrigen Parameter der entnommenen Blut- und Harnproben im Labor der Klinik für Wiederkäuer untersucht.

3.1 Untersuchung der Harnproben

Zunächst wurden die Harnproben mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1:11 verdünnt.

Die Kreatinin-, Harnstoff-, und Natriumkonzentration wurden mittels des Gerätes „912 E für klinische Chemie“ (Hitachi, Fa. Roche) ermittelt.

Zur Bestimmung der Kreatininkonzentration wurde die Jaffé-Reaktion, modifiziert nach Bartels, angewandt. Bei dieser Methode bildete Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat einen gelb-orangen Komplex, dessen Farbintensität photometrisch ermittelt wurde und dadurch eine quantitative Berechnung der Kreatininkonzentration ermöglichte.

Die Ermittlung der Harnstoffkonzentration beruhte auf der vollenzymatischen Methode von Talke und Schubert unter der Verwendung des gekoppelten Enzymsystems Urease/Glutamat-Dehydrogenase (GLDH).

Mithilfe ionenselektiver Elektroden erfolgte die Messung der Natriumkonzentration. In diesen wird eine elektronische Kraft erzeugt, welche durch die Nernst'sche Gleichung beschrieben wurde. Für die Berechnung der Natriumkonzentration wurde diese Gleichung verwendet.

3.2 Hämatologische und blutchemische Untersuchung

Aus dem EDTA-Blut wurde mit dem „poch 100 iv Diff“ (Sysmex Deutschland GmbH) der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration bestimmt.

Das Serumröhrchen wurde in der Zentrifuge Rotixa 50 RS (Hettich Zentrifugen) zunächst 10 min bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Danach wurde das Serum dekantiert. Die Kreatinin-, Harnstoff-, Gesamteiweiß-, Albumin- und Natriumkonzentration im Blut wurden aus dem Serum im Gerät „912 E für klinische Chemie“ (Hitachi, Fa. Roche) ermittelt.

Entsprechend der Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration sowie der Natriumkonzentration im Harn erfolgte die Ermittlung dieser Parameter im Blut.

Mithilfe der Biuretmethode wurde die Messung der Gesamteiweißkonzentration vorgenommen. Dabei reagierte Kupfer mit den Peptidbindungen der Proteine zum purpurfarbenen Biuretkomplex, dessen Farbintensität direkt proportional zur Gesamteiweißkonzentration war und photometrisch gemessen wurde.

4 Das mathematische Modell

4.1 Entwicklung des mathematischen Modells

Für die Erstellung der Modellrechnung wurden 48 Stunden als Beobachtungszeitraum festgelegt und Kreatinin als Bezugsgröße gewählt. Daher war es im Vorfeld nötig, folgende Hypothesen für das Verhalten von Kreatinin im Organismus aufzustellen: Der endogene Zufluss von Kreatinin ist pro Zeiteinheit konstant; Kreatinin wird nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden; im GW, das dem Verteilungsvolumen (V) entspricht, verteilt sich Kreatinin gleichmäßig; eine Veränderung der KM im Zeitraum von 48 Stunden entspricht der Veränderung des GW und somit des Verteilungsvolumens für Kreatinin.

Das Ein-Kompartiment-Modell mit intravenöser Dauerinfusion war Vorbild für das Modell von GAUCHEL (2012). Die mathematische Darstellung des Ein-Kompartiment-Modells ergab sich wie folgt:

$$\frac{V \cdot dC_p}{dt} = k_0 - V \cdot k_e \cdot C_p \quad (3)$$

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{(k_0 - V \cdot k_e \cdot C_p(t))}{V} \quad (3a)$$

Dabei beschrieb C_p die Plasmakonzentration des Stoffes im Kompartiment, t die Zeit, k_0 gab als Geschwindigkeitskonstante die Stoffmasse an, die pro Zeiteinheit in den Organismus gelangte, V bezeichnete das Verteilungsvolumen und k_e die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung des mathematischen Modells anhand empirisch ermittelter Daten. Dazu mussten die in der Gleichung verwendeten Parameter berechnet werden.

4.2 Verteilungsvolumen

Die Berechnung des V erfolgte auf Basis der KM der Kälber nach 48 Stunden, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Kälber zu diesem Zeitpunkt vollständig rehydriert waren. Laut BERCHTOLD (1999) beträgt der Anteil des GW 75 % der KM. Somit wurde das Verteilungsvolumen nach 48 Stunden ($V(8)$) folgendermaßen berechnet:

$$V(8) = KM(8) \cdot 0,75 \quad (4)$$

Nach Subtraktion der Körpermassenzunahme zwischen ZP 8 und ZP 4 von V 8, wurde das Verteilungsvolumen zum ZP 4 (V 4) ermittelt. Gleichermaßen wurde V 0 berechnet.

$$V(4)=V(8) - (KM(8) - KM(4)) \quad (5)$$

$$V(0)=V(4) - (KM(4) - KM(0)) \quad (6)$$

GAUCHEL (2012) ging von einer linearen Veränderung des Verteilungsvolumens aus. Daher wurde folgende lineare Gleichung für die Darstellung des Verteilungsvolumens verwendet:

$$V(t) = a \cdot t + b \quad (7)$$

Dabei bezeichnete die Konstante a die Steigung und die Konstante b den y-Achsenabschnitt. Beide Konstanten mussten für jedes Tier einzeln ermittelt werden. Dazu wurde zunächst das V, wie oben aufgeführt, für jedes Kalb zu jedem Zeitpunkt berechnet. Aufgrund dieser Berechnung wurde eine Regressionsgerade gebildet. Aus der Steigung dieser Geraden ergab sich die Konstante a, aus dem y-Achsenabschnitt die Konstante b.

4.3 Endogen entstandenes Kreatinin

Mit folgender Formel wurde, unter Berücksichtigung der KM, die täglich endogen entstandene Masse an Kreatinin (k_0) mit der Einheit [mmol/ h] berechnet:

$$k_0 = \frac{0,23 \cdot KM(8)}{24} \quad (8)$$

Der Wert 0,23 mmol/kg/24 h stellte dabei den Mittelwert des Kreatininkoeffizienten der 30 Patienten dar, deren Daten retrospektiv für die Arbeit von GAUCHEL (2012) zur Verfügung standen.

Da dieser Mittelwert dem Median des Kreatininkoeffizienten, der in vorliegender Arbeit errechnet wurde, entsprach, wurde dieser Kreatininkoeffizient übernommen und mit der jeweiligen KM 8 der Kälber multipliziert.

4.4 Kreatinineliminationskonstante

Die Berechnung der Gesamtmasse eliminierten Kreatinins erfolgte über die Kreatinineliminationskonstante (k_e) mit der Einheit [1/h] anhand folgender Formel:

$$k_e = \frac{M_e}{\Delta t \cdot V \cdot C_p} \quad (9)$$

Dabei beschrieb M_e die Masse an Kreatinin, die in dem jeweiligen Zeitraum eliminiert wurde. Rechnerisch ergab sie sich aus dem Produkt der Kreatininkonzentration im Harn und dem Harnzeitvolumen. Die Zeitspanne Δt betrug 12 Stunden in der Berechnung von GAUCHEL (2012). Das Verteilungsvolumen wurde mit V gekennzeichnet und C_p stand für die Kreatininkonzentration im Plasma zu dem jeweiligen ZP.

Da die Durchschnittswerte für k_e während der 48 Stunden erst nach 36 Stunden einen geringen Anstieg mit einer Steigung von 0,0005 verzeichneten, wurde k_e in der Dissertation von GAUCHEL (2012) als konstant angenommen. Demgemäß lag der aus den Daten der 30 Patienten ermittelte Mittelwert für k_e bei 0,134/h. Dieser Wert wurde in vorliegender Arbeit zunächst für die k_e verwendet.

4.5 Modellierung

Durch Einsetzen der Parameter anhand der getroffenen Annahmen in die Gleichung des Ein-Kompartiment-Modells ergab sich folgende Gleichung:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot k_e \cdot C_p(t)]}{(a \cdot t + b)} \quad (10)$$

Wurde für $C_p(t)$ der bei den Durchfallpatienten zum ZP 0 gemessene Wert der Kreatininkonzentration im Plasma eingesetzt, konnte diese Gleichung mit Hilfe des Programmes Mathcad® 15.0 numerisch gelöst werden. Anhand von Kurven wurden die Ergebnisse graphisch dargestellt. Gleichzeitig berechnete das Programm die Kreatininkonzentration im Intervall von sechs Stunden über den Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (ZP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8). Die Berechnung mithilfe des Programmes wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

```

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)

```

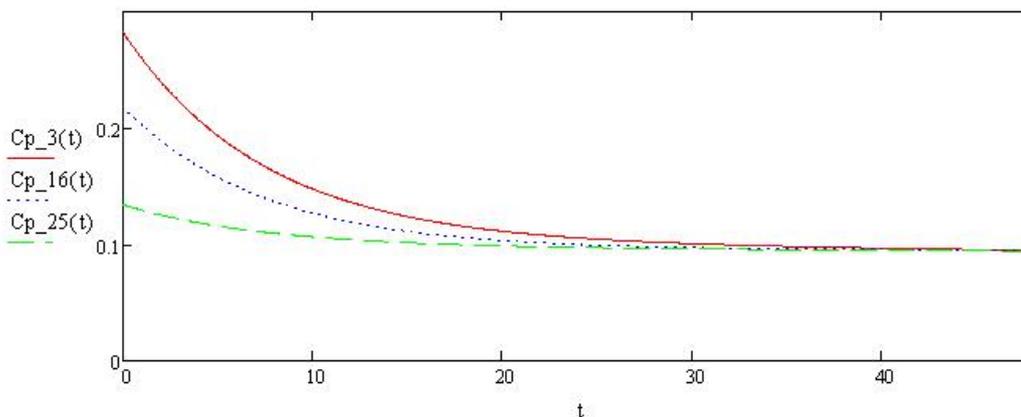


Abbildung 2: Darstellung der Berechnungen mit dem Programm Mathcad® 15.0, anhand dreier Kälber (GAUCHEL, 2012).

4.6 Fehlerabschätzung

Die Fehlerabschätzung diente der Ermittlung der Abweichung von berechneten und gemessenen Werten.

Zunächst wurden die absoluten Werte der Differenz zwischen berechnetem und gemessenem Wert erhoben.

$$Differenz = [gemessener Wert] - [berechneter Wert] \quad (11)$$

Daraufhin erfolgte die Berechnung des prozentualen Anteils dieser Differenz am gemessenen Wert.

$$Fehler = \frac{Differenz \cdot 100}{gemessener Wert} \quad (12)$$

5 Verwendete Programme

5.1 Statistik

Erhobene Daten wurden mit Excel (Version 2007, Microsoft, Seattle, USA) und mit PASW Statistics (Version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA) ausgewertet. Die Ermittlung von Medianwerten, ersten und dritten Quartilen, sowie von Minimal- und Maximalwerten erfolgte mit Excel. Im Folgenden wird die Schreibweise „Median (25 % Quartil; 75 % Quartil)“ verwendet. Für die übrigen Auswertungen wurde SPSS angewandt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ ($p = 0,05$) festgelegt. Nachdem sich bei der visuellen Überprüfung auf Normalverteilung anhand von Box Plot-Diagrammen herausstellte, dass die Daten nicht normalverteilt waren, wurden nichtparametrische Tests eingesetzt. Ein Vergleich der Werte einzelner Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests. Zur graphischen Darstellung der Werte wurden so genannte Box und Whisker-Plots eingesetzt. Dabei liegen die mittleren 50 % der Daten in der Box. Diese wird durch das erste (25 % Quartil) und dritte (75 % Quartil) Quartil begrenzt. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand, der ein Maß für die Streuung der Daten ist. Zusätzlich wird der Median als durchgehender Strich in die Box eingezeichnet. An die Box angrenzende T-Balken („Whiskers“) demonstrieren die Streuung der restlichen 50 % der Werte. Dabei ist deren Länge auf maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands beschränkt. Werte, die zwischen dem 1,5- und 3-fachen Interquartilsabstand liegen, werden als Punkte, Werte die sich außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstand befinden, als Sternchen gekennzeichnet. Zur Überprüfung korrelativer Beziehungen zwischen einzelnen Parametern wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Eine graphische Darstellung von Korrelationen erfolgte mittels Punkt-Streu Diagrammen (KUCKARTZ et al., 2010).

5.2 Mathematische Auswertung

Die Differenzialgleichung des mathematischen Modells wurde mit Hilfe des Programmes Mathcad[®] 15.0 (Parametric Technology Corporation, Massachusetts, USA) gelöst.

6 Fehlende Werte

Das von Kalb 1 aufgenommene Flüssigkeitsvolumen wurde nicht erfasst. Bei Kalb 2 zerbrachen die für die ersten beiden Messungen (ZP 0 und ZP 1) der Harnproben verwendeten Glasröhrchen im Labor. Kalb 5 musste 36 Stunden nach Beginn der Untersuchungen mit der Verdachtsdiagnose Meningitis eingeschläfert werden. Nachdem das EDTA-Blut bei Kalb 15 geronnen war, konnten zum ZP 1 weder der Hämatokrit noch die Hämoglobinkonzentration bestimmt werden. Bei Kalb 20 war nach 36 Stunden die Vakuumpumpe, die den Harn vom Harnbeutel in den 10 l Kanister ableitete, defekt. Mit Ausnahme von Kalb 5 wurden alle Kälber in die Auswertung mit einbezogen. Die festgelegten Harn- und Blutparameter der einzelnen Kälber gingen nur dann in die Auswertung der Studie ein, wenn sie lückenlos zu den einzelnen Zeitpunkten vorhanden waren. Im Folgenden wird bei Beschriftungen der Tabellen und Abbildungen mit „n“ die Anzahl der Kälber angegeben, die in die jeweilige Auswertung einfließen. Außerdem werden die Patienten aufgeführt, die in der Auswertung fehlen.

IV ERGEBNISSE

1 Angaben zu den Patienten

In diese Studie wurden 21 Kälber aufgenommen. Sie waren zum Zeitpunkt der Einlieferung im Durchschnitt 9,4 Tage alt. Bei 18 Tieren handelte es sich um Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh. Zwei Kälber waren Kreuzungen und ein Kalb gehörte zur Rasse Holstein-Friesian. Von den 21 Patienten haben 17 Kälber die Klinik geheilt verlassen. Vier Patienten wurden wegen schwerwiegender Erkrankungen (Meningitis, hämorrhagische Enteritis) euthanasiert. Generell wurde nicht beobachtet, dass die angeklebten Harnbeutel die Kälber störten. Bei zwei Tieren wurden zu Beginn der Untersuchungen Hautirritationen festgestellt. Diese wurden nach Untersuchungsende lokal behandelt und waren nach spätestens zwei Tagen verschwunden.

2 Klinische Untersuchung

Die wichtigsten Befunde, die zum ZP 0, 4 und 8 bei den Kälbern erhoben wurden, werden in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt.

Tabelle 5: Hautturgor der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 20, ohne Kalb 5)

	ZP 0	ZP 4	ZP 8
1: o.b.B.	1	12	15
2: ggr. reduziert	9	7	5
3: mgr. reduziert	2	1	0
4: hgr. reduziert	8	0	0

Tabelle 6: Lage der Bulbi bei den Kälbern im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 20, ohne Kalb 5)

	ZP 0	ZP 4	ZP 8
1: o.b.B.	7	15	18
2: ggr. eingesunken	5	5	2
3: mgr. eingesunken	5	0	0
4: hgr. eingesunken	3	0	0

3 Körpermasse und Verteilungsvolumen

Der Vergleich des Medians der KM zu einzelnen ZP verdeutlichte den Anstieg von 46,55 kg (46,55; 48,9) zum ZP 0 auf 48,4 kg (48,4; 51,5) zum ZP 4 und auf 49,4 kg (49,4; 52,38) zum ZP 8. Bei statistischer Überprüfung war die Erhöhung der KM von ZP 0 auf 4 signifikant. Von ZP 4 auf ZP 8 war keine signifikante Zunahme zu verzeichnen. Wohl aber war der Anstieg des Medians der KM von ZP 0 auf ZP 8 statistisch signifikant.

Der Median, das erste und dritte Quartil, sowie die Minima und Maxima werden in einem Box Plot-Diagramm in Abbildung 3 dargestellt.

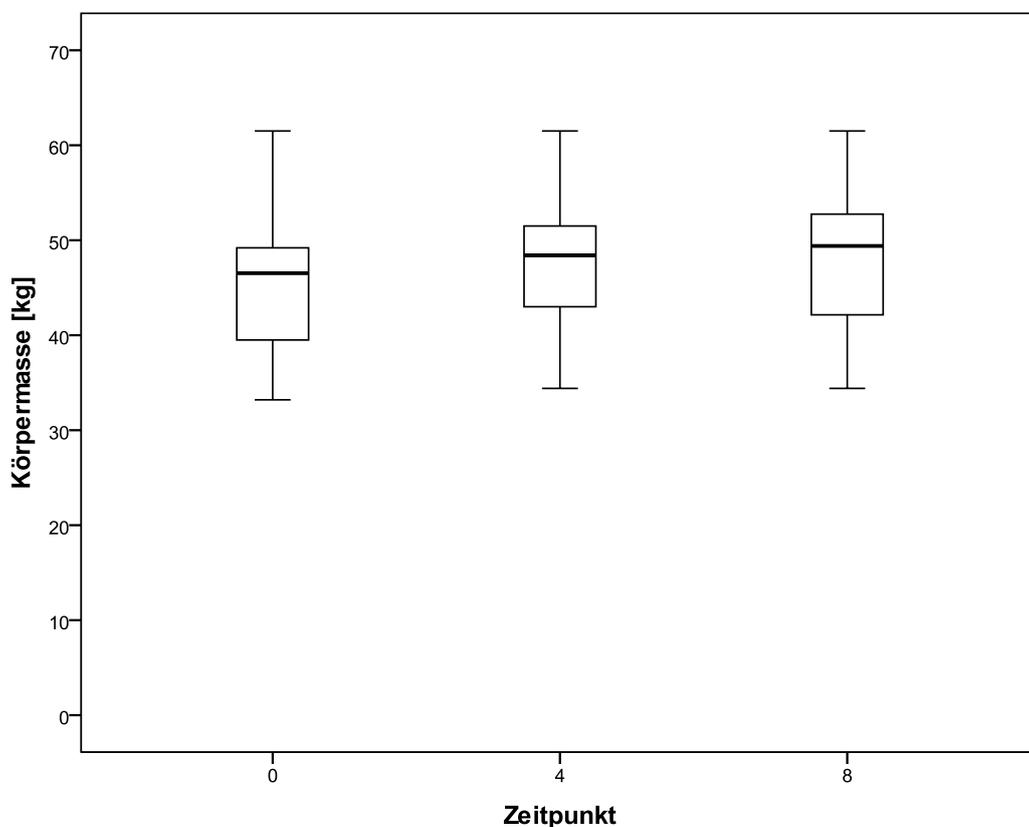


Abbildung 3: Körpermasse [kg] der Kälber zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 (n = 20, ohne Kalb 5).

Bei Betrachtung der Einzelwerte fällt auf, dass nicht alle Kälber zu jedem ZP zunahmen. Bei 15 von 20 Tieren stieg die KM von ZP 0 auf ZP 4 an. Bei vier Tieren blieb sie zunächst unverändert und ein Kalb nahm ab. Von ZP 4 auf ZP 8 nahmen elf Kälber zu. Im Vergleich zum ZP 4 verzeichneten zwei Kälber keine Zunahme zum ZP 8 und sieben Kälber nahmen ab. Verglichen mit den

Medianwerten der KM zu Beginn der Untersuchungen nahmen 17 Kälber im Verlauf der 48 Stunden zu, zwei Tiere nahmen ab und bei einem blieb die KM unverändert.

Den Median der KM zum ZP 0, 4 und 8 zeigt Abbildung 4. Zu diesen Zeitpunkten wurde die KM der Kälber mit der Kälberwaage erfasst. Bei Verbindung dieser Werte ergab sich eine Gerade. Diese Linearität wurde zum Anlass genommen, die KM zu den ZP 1, 2, 3, 5, 6, und 7, für die keine Messdaten vorlagen, zu berechnen. Es wurde angenommen, dass die KM zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten in gleichen Anteilen zunahm. Daher wurde die Differenz der KM zwischen ZP 4 und ZP 0 gebildet und durch vier dividiert. Entsprechendes erfolgte für die KM zwischen ZP 4 und ZP 8. Auf diese Weise wurde die Körpermassenzunahme zu jedem ZP ermittelt. Durch Addition des Betrags zur KM 0 ergab sich die KM 1 zum ZP 1, durch Addition des Betrags zu KM 1 ergab sich die KM 2. Dies wurde bis zu KM 8 fortgeführt. Die Darstellung der Körpermasse zu diesen Zeitpunkten erfolgt ebenfalls in Abbildung 4.

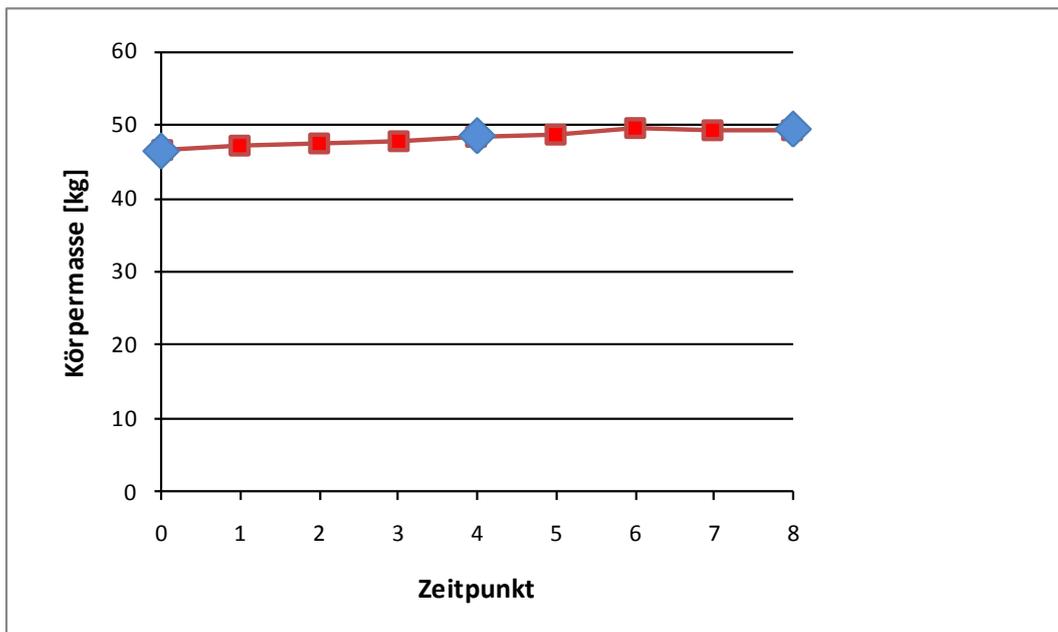


Abbildung 4: Median der Körpermasse der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die hellblauen Rauten stellen die mit Waage erfasste Körpermasse zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 dar, die roten Kästchen die zusätzlich berechnete Körpermasse zum Zeitpunkt 1, 2, 3, 5, 6 und 7 (n = 20, ohne Kalb 5).

Wie bereits beschrieben, erfolgte die Berechnung des Verteilungsvolumens in vorliegender Arbeit (III.4.2). Der Wert des V zum ZP 8 wurde aus der KM berechnet. Die Werte des V 0 und V 4 waren an Änderungen der KM zum ZP 0 und ZP 4 gebunden. Daher gingen Änderungen der KM (beispielsweise der lineare Anstieg über 48 Stunden hinweg) automatisch mit Änderungen des V einher. Sie werden nicht noch einmal aufgeführt. Der Median des V stieg von 34,2 l (29,29; 35,99) zum ZP 0 auf 35,83 l (32,74; 37,76) zum ZP 4 und betrug zum ZP 8 37,05 l (31,67; 39,28).

Die Medianwerte, ersten und dritten Quartile, sowie die Minima und Maxima werden in Abbildung 5 zusammengestellt.

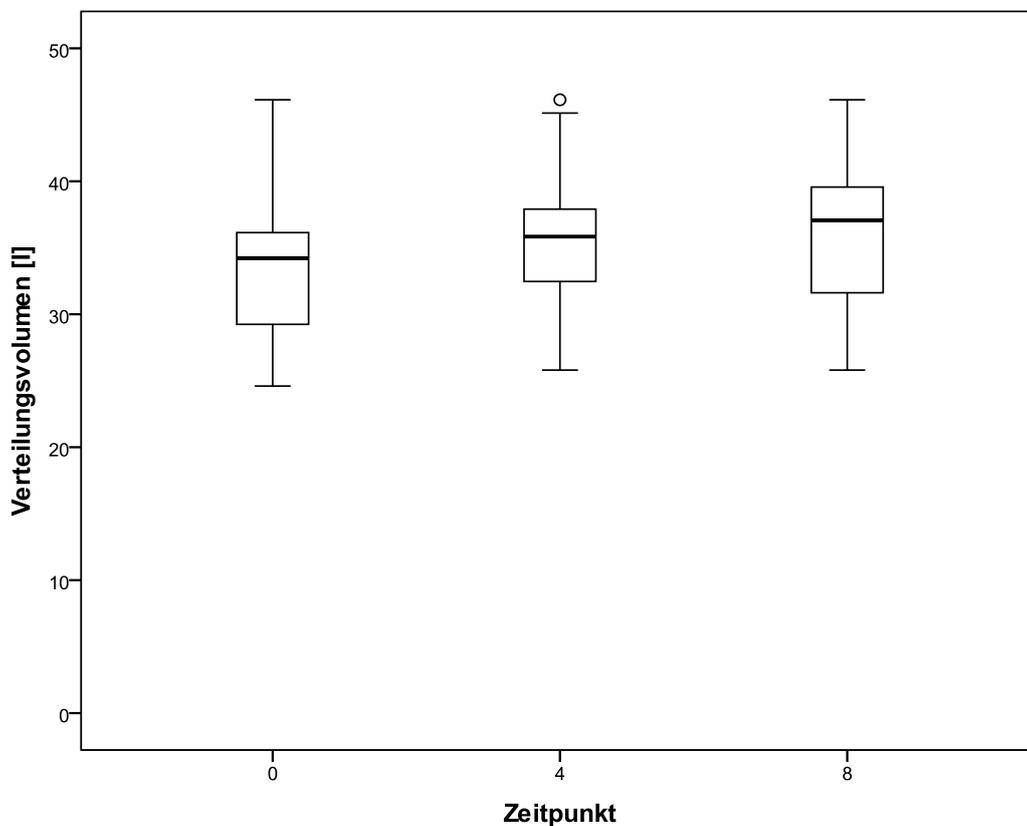


Abbildung 5: Verteilungsvolumen [l] der Kälber zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 (n = 20, ohne Kalb 5).

4 Aufgenommenes Flüssigkeitsvolumen

In der Regel setzte sich das gesamte Flüssigkeitsvolumen aus DTI, Vollmilchtränke, ORL und Wasser zusammen. In die Berechnung des gesamten Flüssigkeitsvolumens wurde nur der Wasseranteil der Milch von 0,88 % mit

einbezogen. Beim Vergleich des Medians fiel auf, dass mit 3,0 l (1,8; 3,8) zwischen ZP 0 und ZP 1 am meisten Flüssigkeit aufgenommen wurde. Der niedrigste Wert betrug 1,1 l (0,4; 3,6) zum ZP 3. Zu diesem ZP war die Streuung der Werte am größten. Im weiteren Verlauf war der Median Schwankungen unterworfen. Bei Überprüfung der Einzelwerte variierte das Flüssigkeitsvolumen, das jedem Kalb zugeführt wurde, zwischen den ZP stark. Bei drei Kälbern konnte das Flüssigkeitsdefizit ohne DTI ausgeglichen werden. Fünf Durchfallpatienten waren Pansentrinker und wurden aus diesem Grund über mindestens 24 Stunden von der Tränke (Vollmilch, ORL, Wasser) abgesetzt.

Eine Zusammenstellung des von den Kälbern innerhalb von sechs Stunden aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens folgt in Abbildung 6.

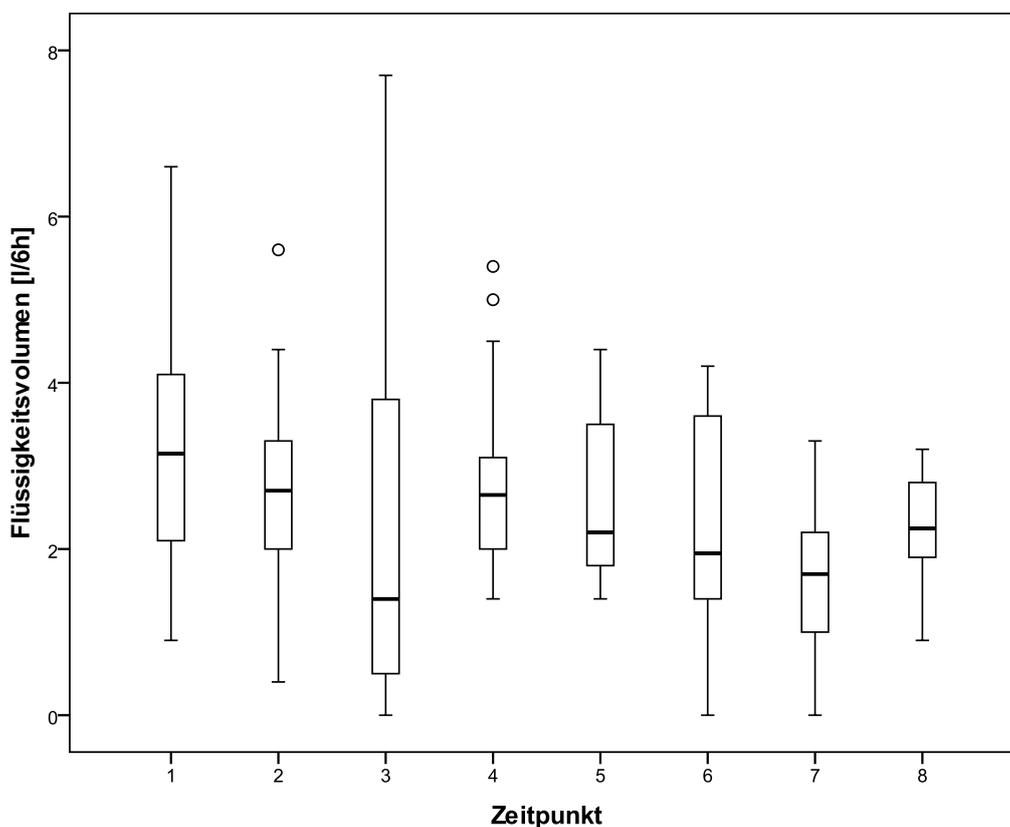


Abbildung 6: Gesamtes Flüssigkeitsvolumen [l/6 h] das von den Kälbern zu jedem Zeitpunkt aufgenommen wurde (n = 18, ohne Kalb 1, 5, 20).

An Tag 1 und 2 bekamen die Kälber im Median 19,4 l (16,4; 22,7) Gesamtflüssigkeit. Das aufgenommene Flüssigkeitsvolumen an Tag 1 und 2, sowie der Anteil, den DTI, Wasseranteil der Vollmilchtränke, ORL und Wasser an dem Volumen der insgesamt zugeführten Flüssigkeit hatten, wird in Abbildung 7

vergleichend dargestellt. Das aufgenommene Volumen sank von 10,4 l (8,5; 12,3) an Tag 1 auf 9,0 l (7,1; 10,2) an Tag 2. Dieser Abfall erwies sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test als statistisch signifikant. Des Weiteren änderten sich die Anteile einzelner Komponenten des gesamten Flüssigkeitsvolumens von Tag 1 auf Tag 2. Mit 56,7 % (5,9 l) hatte an Tag 1 die Flüssigkeitszufuhr über die DTI den größten Einfluss auf das insgesamt aufgenommene Flüssigkeitsvolumen. Dieser Anteil sank bis Tag 2 auf 36,7 % (3,3 l), während der Anteil der Milchtränke von 23,1 % (2,4 l) an Tag 1 auf 35,6 % (3,2 l) am nächsten Tag anstieg. Auch der Anteil an aufgenommener ORL nahm von 15,4 % (1,6 l) auf 24,4 % (2,2 l) zu.

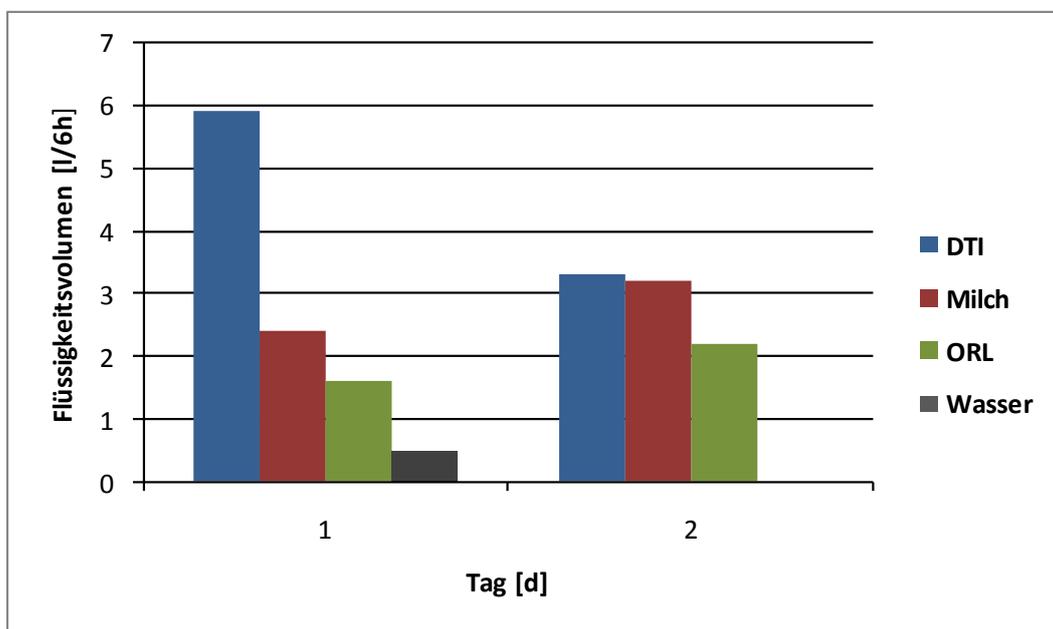


Abbildung 7: Anteil von Dauertropfinfusion (DTI, blau), Wasseranteil der Vollmilchtränke (rot), oraler Rehydrationslösung (ORL, grün) und Wasser (grau) an dem gesamten Flüssigkeitsvolumen [l/6 h] an Tag 1 und Tag 2 (n = 18, ohne Kalb 1, 5, 20).

Auf die Körpermasse bezogen, wurde den Durchfallpatienten an Tag 1 24,3 % (18,6; 25,4) der KM an Flüssigkeit zugeführt und an Tag 2 19,6 % (15,4; 22,3) der KM.

5 Labordiagnostische Untersuchungen

5.1 Blutchemische und hämatologische Untersuchungen

5.1.1 Harnstoff

5.1.1.1 Harnstoffkonzentration im Plasma

Zum ZP 0 betrug der Median der Harnstoffkonzentration im Plasma 12,25 mmol/l (5,10; 13,9). Zu Beginn der Untersuchungen wiesen 15 von 20 Tieren eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration auf. Im Verlauf der 48 Stunden war ein kontinuierlicher Abfall der Harnstoffkonzentration erkennbar, der bis zum ZP 8 anhielt. Die Abnahme erwies sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test bis einschließlich des ZP 6 als statistisch signifikant. Zum ZP 8 lag der Median bei 3,5 mmol/l (3,13; 4,5).

Medianwerte, erste und dritte Quartile, Minima und Maxima der Harnstoffkonzentration im Plasma werden in Abbildung 8 dargestellt.

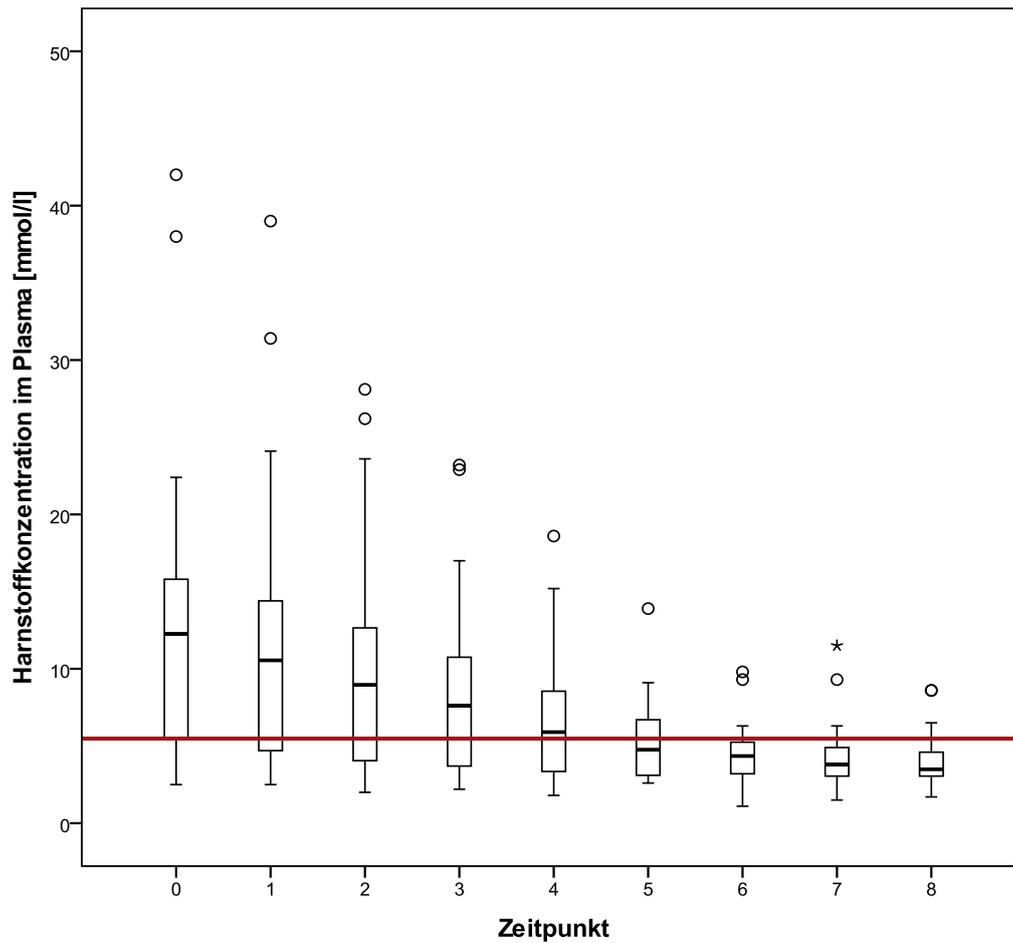


Abbildung 8: Harnstoffkonzentration im Plasma [mmol/l] der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die rote Linie bei 5,5 mmol/l stellt den in der Klinik verwendeten oberen Referenzwert dar (n = 20, ohne Kalb 5).

5.1.1.2 Harnstoff/Kreatinin-Quotient

Das Verhältnis der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Plasma (beide Konzentrationen in mmol/l) nahm von 80,41 (57,63; 101,59) zum ZP 0 kontinuierlich auf 50,19 (38,11; 73,74) zum ZP 8 ab.

Die Medianwerte, die ersten und dritten Quartile, sowie die Minima und Maxima sind anhand von Box Plot-Diagrammen in Abbildung 9 veranschaulicht.

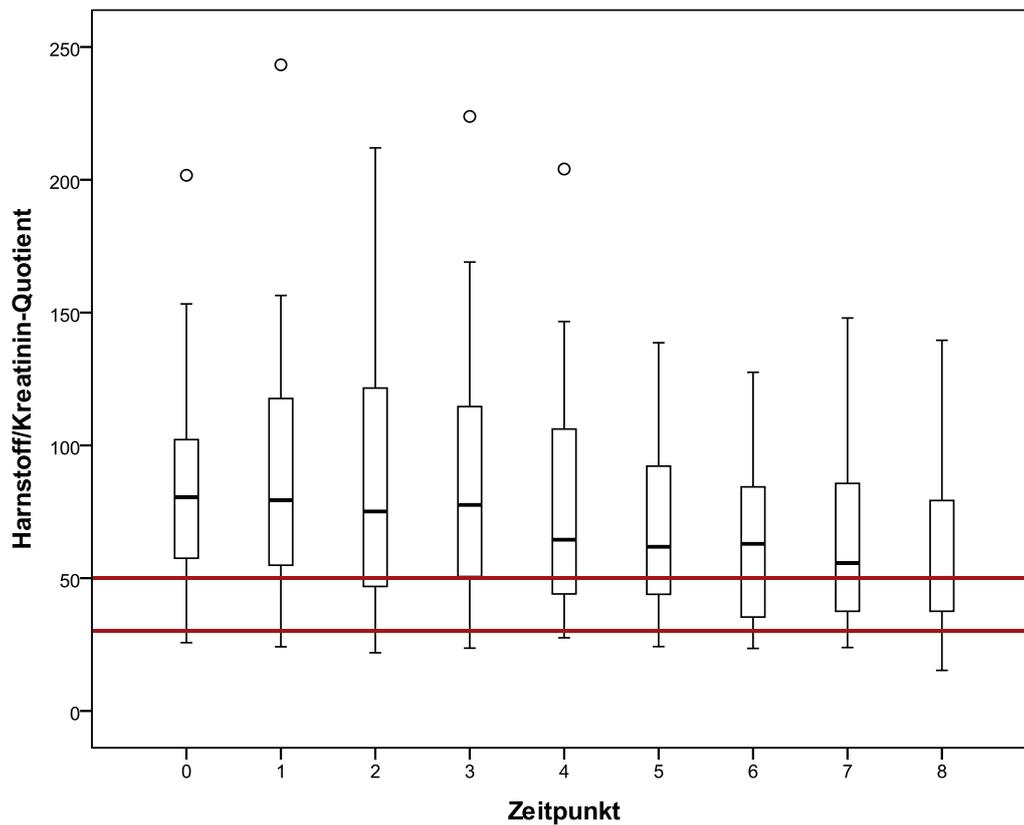


Abbildung 9: Verlauf des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten (beide Konzentrationen in mmol/l) im Plasma der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die roten Linien bei 30 und 50 stellen die Unter- und Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzbereiches dar (n = 20, ohne Kalb 5).

5.1.1.3 Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse

Der Median der Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse stieg von 0,41 ml/min/kg (0,26; 0,71) zum ZP 1 auf 1,32 ml/min/kg (0,97; 2,02) zum ZP 4 an, nahm auf 0,74 ml/min/kg (0,61; 1,2) bis zum ZP 7 ab und erreichte zum ZP 8 den höchsten Wert 1,36 ml/min/kg (1,12; 2,07). Die Werte einzelner Kälber waren im Verlauf der Untersuchungen starken Schwankungen unterworfen.

Die Box Plot-Diagramme der Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse sind in Abbildung 10 gezeigt.

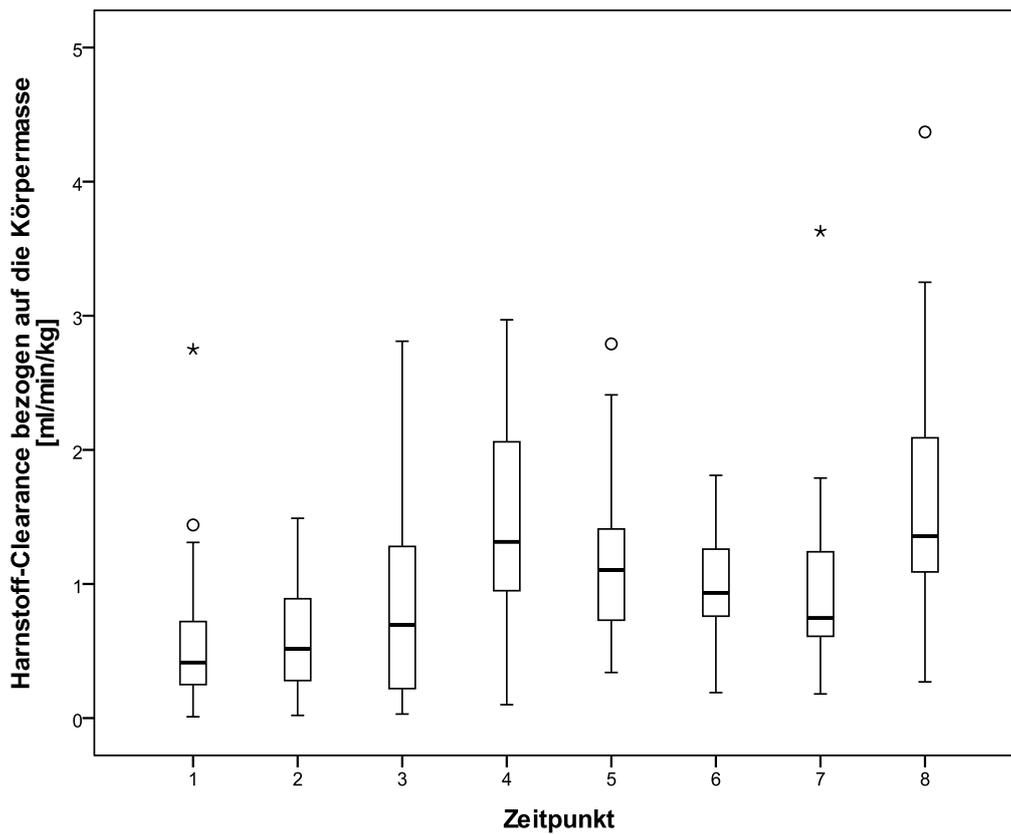


Abbildung 10: Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse der Kälber [ml/min/kg] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Eine positive Korrelation war zwischen der Harnstoff-Clearance und dem Harnminutenvolumen (HMV) bezogen auf die Körpermasse nachweisbar. Diese Beziehung war, abgesehen von ZP 6, zu allen ZP statistisch signifikant. Anhand der Abbildung 11 wurde überprüft, ob ein „augmentation limit“ oder eine maximale Clearance darstellbar waren. Da die Harnstoff-Clearance bei elf Messungen größer als 2,3 ml/min/kg war, konnte in Abbildung 11 kein „augmentation limit“ nachgewiesen werden. Nach dem Entfernen dieser „Ausreißerwertepaare“ aus der Auswertung, wurde die korrelative Beziehung am besten durch eine logarithmische Funktion (13) beschrieben, wie in Abbildung 12 gezeigt:

$$y = 0,34 \log(x) + 2,08 \quad (13)$$

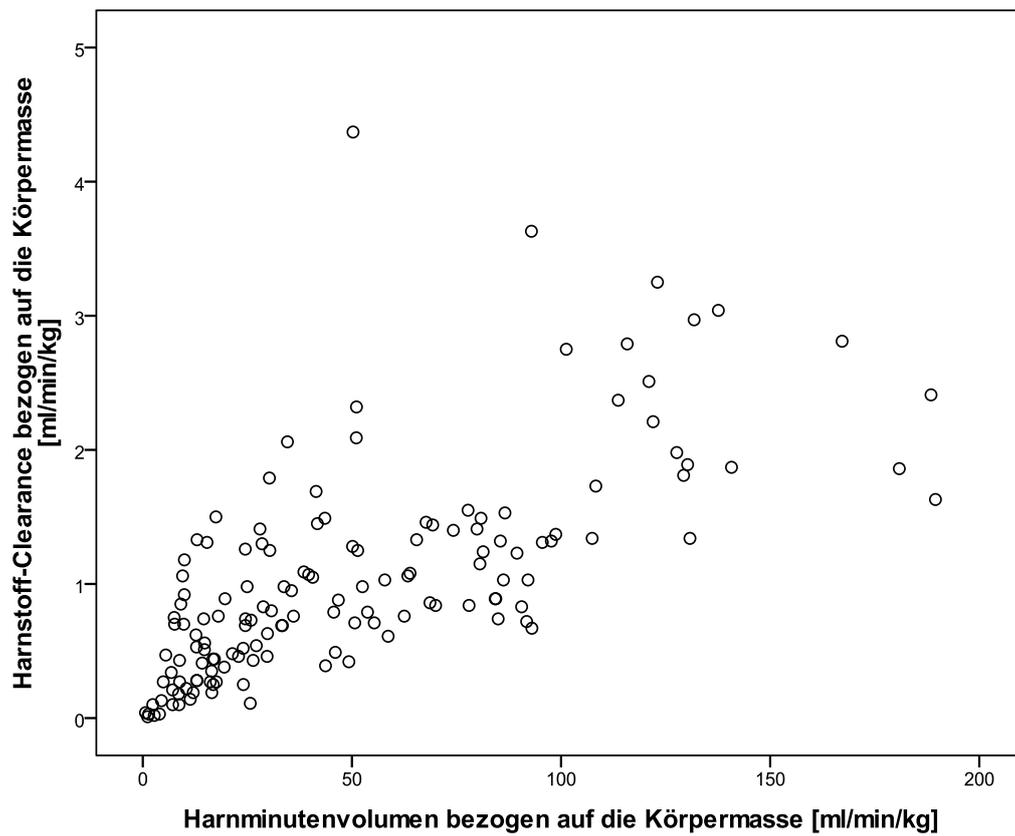


Abbildung 11: Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

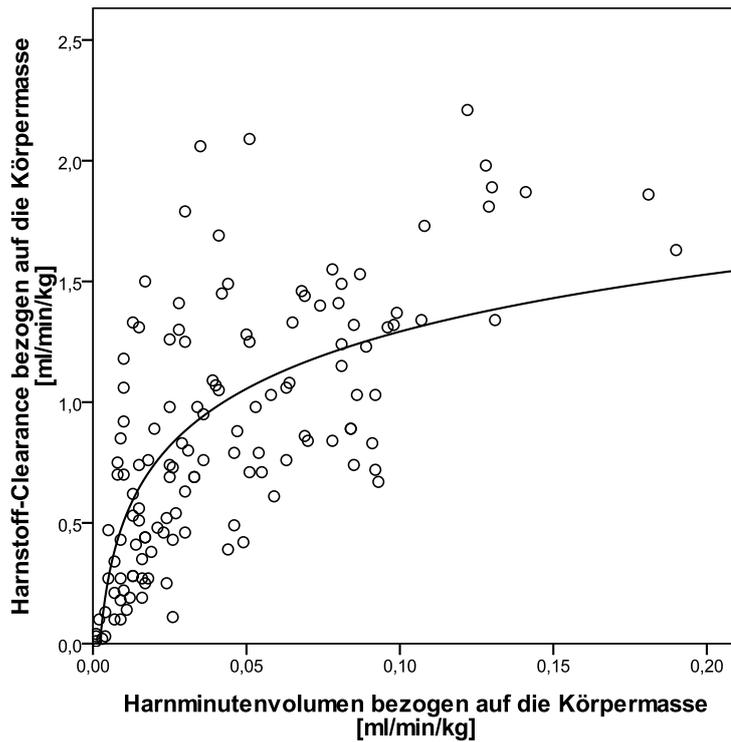


Abbildung 12: Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; insgesamt werden elf Wertepaare mit einer Harnstoff-Clearance größer als 2,3 ml/min/kg ausgeschlossen; die Trendlinie wird durch eine logarithmische Funktion (13) beschrieben (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Zusätzlich wurde die korrelative Beziehung zwischen Harnstoff-Clearance und Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse für jeden ZP separat überprüft. Laut Bestimmtheitsmaß wurden die Trendlinien der Diagramme zu den ZP 1, 2, 3, 5, 6 und 7 am genauesten durch eine lineare Funktion beschrieben und die Trendlinie des Diagramms zum ZP 8 folgte einer exponentiellen Funktion. Zum ZP 4, dargestellt in Abbildung 13, wird die Korrelation beider Parameter durch folgende logarithmische Funktion (14) ausgedrückt:

$$y = 0,54 \log(x) - 0,64 \quad (14)$$

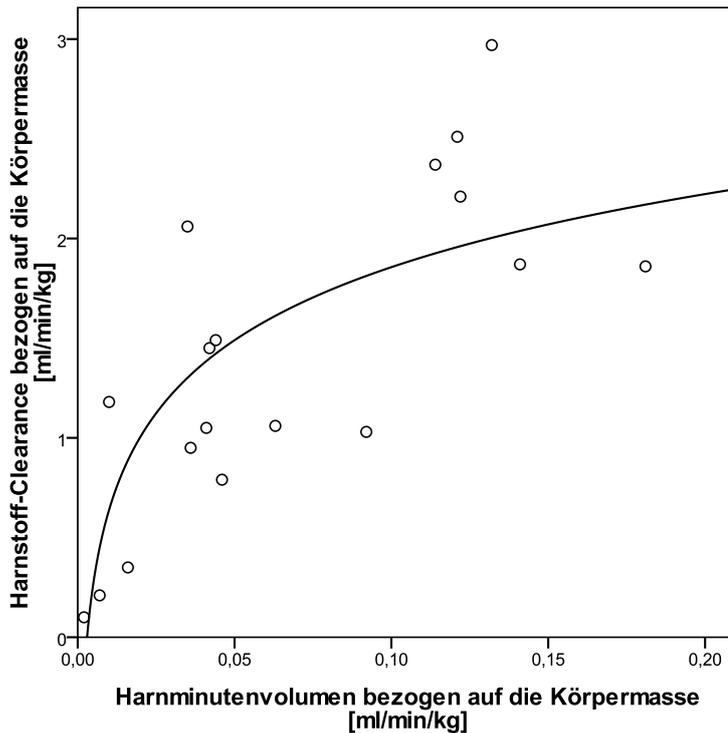


Abbildung 13: Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] zum Zeitpunkt 4; die Trendlinie wird durch eine logarithmische Funktion (14) beschrieben (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

5.1.2 Kreatinin

5.1.2.1 Kreatininkonzentration im Plasma

Zum ZP 0 betrug der Median der Kreatininkonzentration im Plasma 127,93 $\mu\text{mol/l}$ (99,41; 189,95). Die Minimal- und Maximalwerte lagen in einem Bereich, der von 37,68 $\mu\text{mol/l}$ bis 391,19 $\mu\text{mol/l}$ reichte. Bei 14 von 20 Kälbern war die Kreatininkonzentration zum ZP 0 erhöht. Im weiteren Verlauf war bis zum Ende der Untersuchungen eine kontinuierliche Abnahme der Kreatininkonzentration zu beobachten. Der Abfall war bis einschließlich des ZP 4 und zwischen ZP 5 und ZP 6 statistisch signifikant. Zum ZP 8 lag der Median bei 68,57 $\mu\text{mol/l}$ (56,61; 81,68).

Eine Zusammenstellung der Minima, Maxima, Medianwerte, ersten und dritten Quartile der Kreatininkonzentration im Plasma zeigt Abbildung 14.

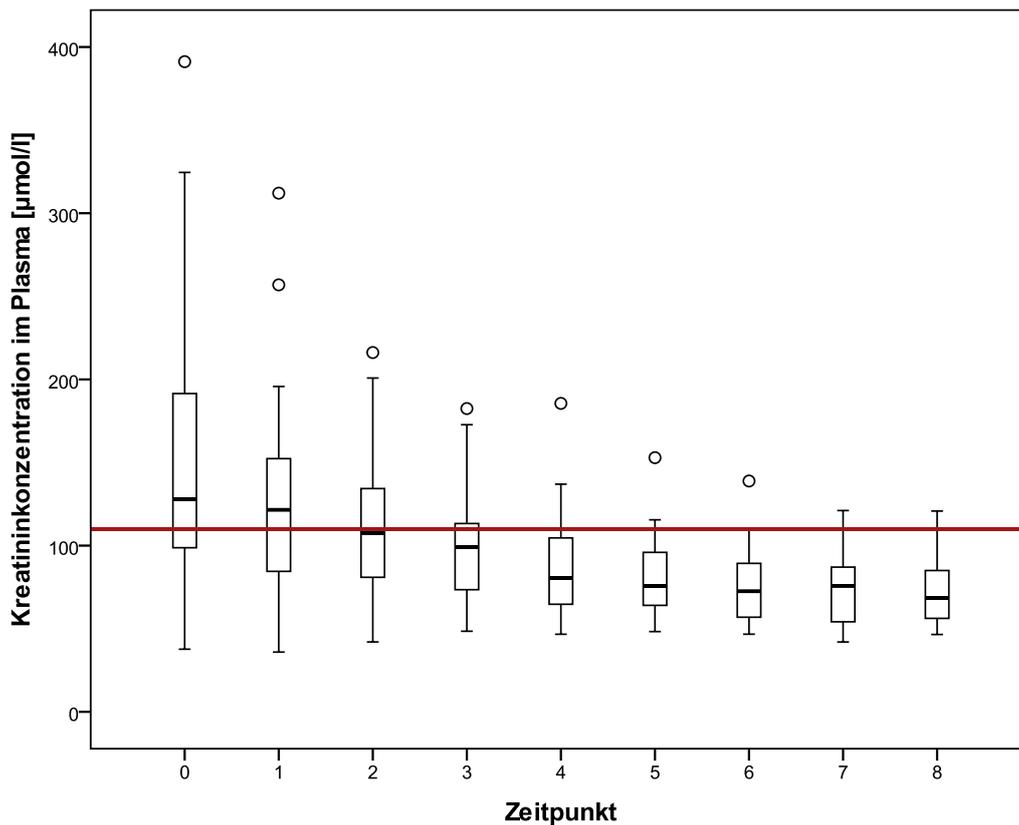


Abbildung 14: Kreatininkonzentration im Plasma [$\mu\text{mol/l}$] der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die rote Linie bei $110 \mu\text{mol/l}$ stellt die Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzwertes dar ($n = 20$, ohne Kalb 5).

5.1.2.2 Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse

Der Wert der Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse lag zum ZP 1 bei $1,36 \text{ ml/min/kg}$ (0,68; 1,81). Nach einer Abnahme zum ZP 2 stieg der Median auf $2,55 \text{ ml/min/kg}$ (2,07; 4,13) bis ZP 4 an. Nachdem der Verlauf des Medians zwischen ZP 4 und ZP 7 Schwankungen unterworfen war, lag der höchste Wert von $3,00 \text{ ml/min/kg}$ (2,44; 4,97) zum ZP 8 vor. Bei Beurteilung der Einzelwerte fiel auf, dass die Kreatinin-Clearance bei zwei Tieren zum ZP 8 größer als 8 ml/min/kg war und bei 5 Kälbern größer als 2 mmol/min/kg .

Entsprechende Medianwerte, erste und dritte Quartile, sowie Minima und Maxima sind in Abbildung 15 sichtbar.

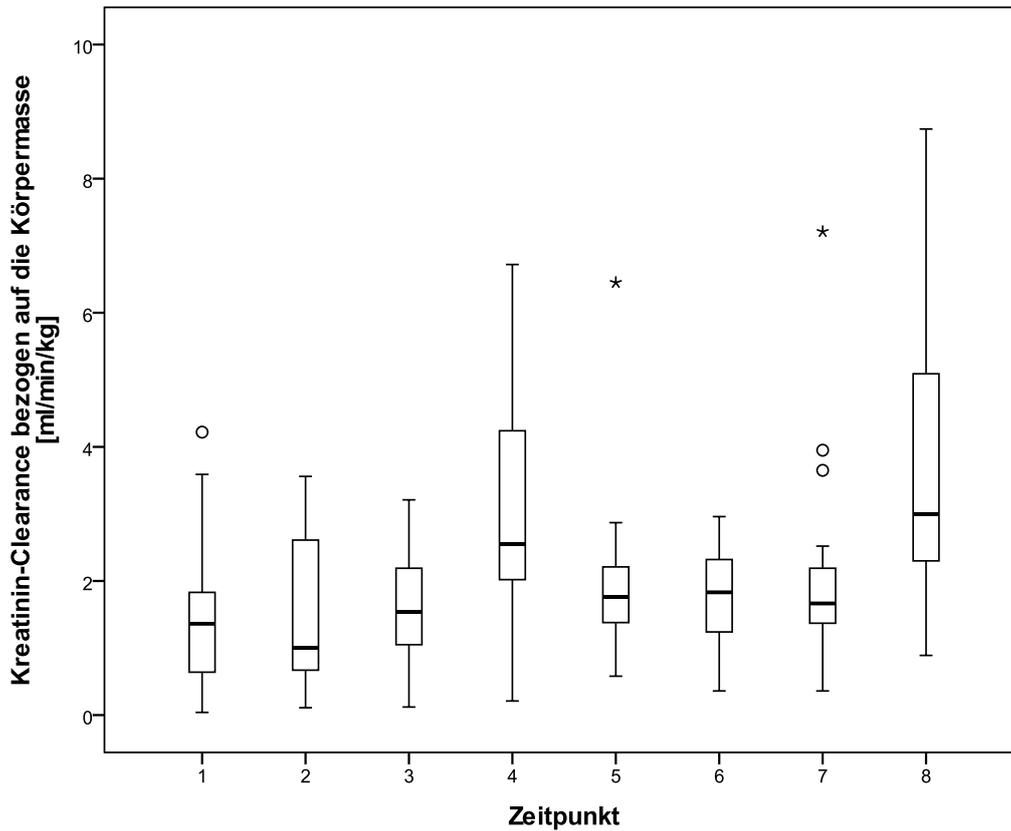


Abbildung 15: Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse der Kälber [ml/min/kg] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Hohe Werte der Kreatininkonzentration im Plasma korrelierten mit niedrigen Werten der Kreatinin-Clearance bezogen auf die KM und umgekehrt. Jedoch war die negative Korrelation nur zum ZP 7 und ZP 8 statistisch signifikant. Der Graph, der die Kreatininkonzentration im Blut in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance zeigte, ließ sich zum ZP 7 am besten durch eine Exponentialfunktion (15) ausdrücken. Eine logarithmische Funktion (16) beschrieb den Graphen zum ZP 8 genauer.

$$y = 95,93e^{(-0,14x)} \quad (15)$$

$$y = -17,34 \log(x) + 93,64 \quad (16)$$

Die graphische Veranschaulichung der geschilderten Zusammenhänge erfolgt in den Abbildungen 16 und 17.

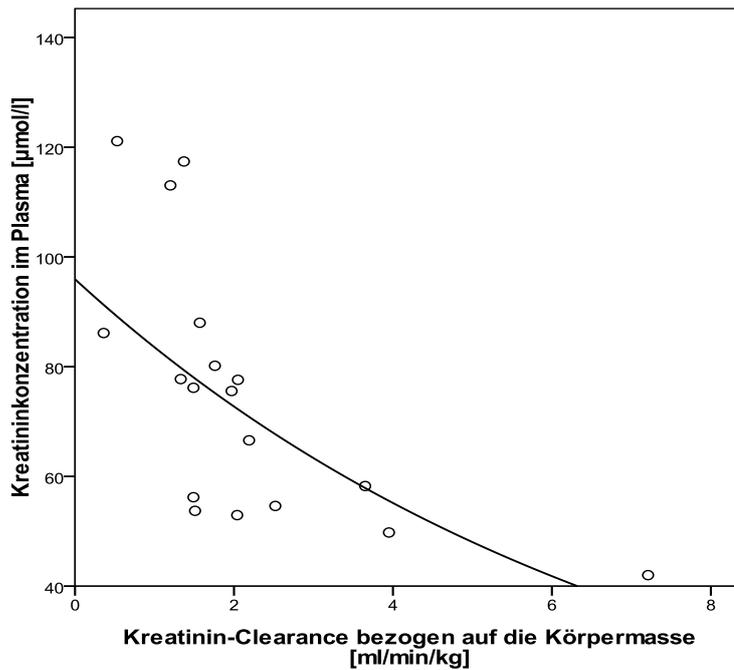


Abbildung 16: Kreatininkonzentration im Plasma [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] zum Zeitpunkt 7; die Trendlinie wird durch eine Exponentialfunktion (15) beschrieben ($n = 18$, ohne Kalb 2, 5, 20).

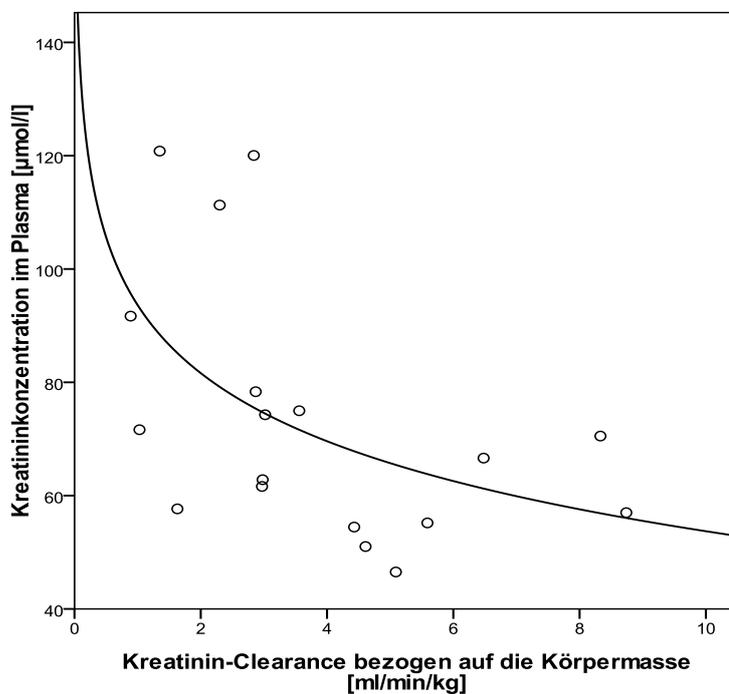


Abbildung 17: Kreatininkonzentration im Plasma [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] zum Zeitpunkt 8; die Trendlinie wird durch eine logarithmische Funktion (16) beschrieben ($n = 18$, ohne Kalb 2, 5, 20).

Eine positive Korrelation war zwischen der Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse und dem HVMV bezogen auf die KM nachweisbar. Zum ZP 2, 3, 5 und 8 war diese auch statistisch signifikant. Die Abhängigkeit beider Parameter voneinander beschreibt Abbildung 18 für alle ZP. Die Trendlinie wurde am genauesten durch folgende logarithmische Funktion beschrieben:

$$y = -0,39 + 0,74 \log(x) \quad (17)$$

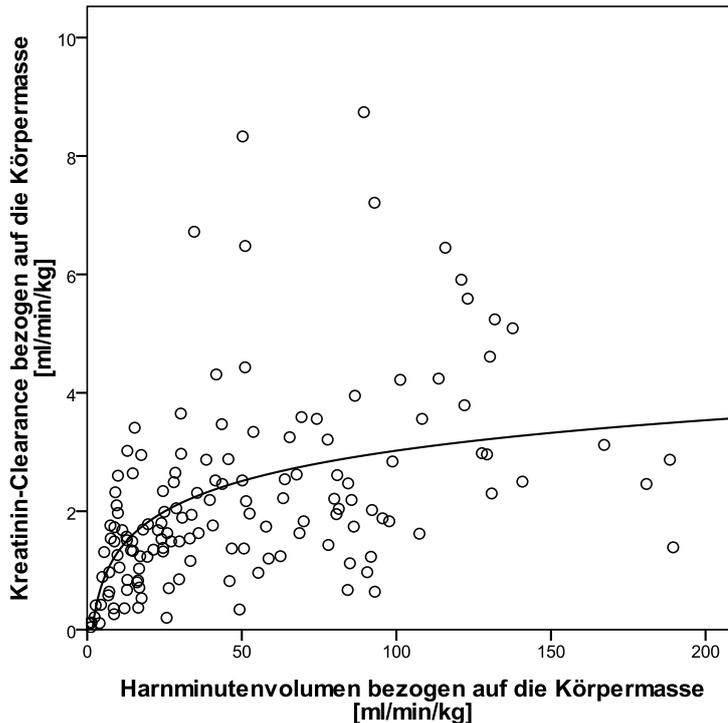


Abbildung 18: Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse [ml/min/kg] zu allen Zeitpunkten; die Trendlinie wird durch eine logarithmische Funktion (17) beschrieben (n = 18, ohne Kälber 2, 5, 20).

5.1.3 Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration

Der Hämatokrit nahm von 39,8 % (34; 45,6) am Anfang der Untersuchungen auf 36,5 % (28,7; 41) zum ZP 1 ab. Dieser Abfall war statistisch signifikant. Eine weitere Abnahme wurde bis ZP 4 festgestellt, jedoch war diese nicht mehr statistisch signifikant. Von ZP 4 bis ZP 8 stieg der Median leicht an, lag aber mit einem Medianwert von 33,9 % (28,8; 36,7) am Ende der Untersuchungen noch deutlich unter dem Anfangswert.

Das dazugehörige Box-Plot Diagramm ist Abbildung 19 zu entnehmen.

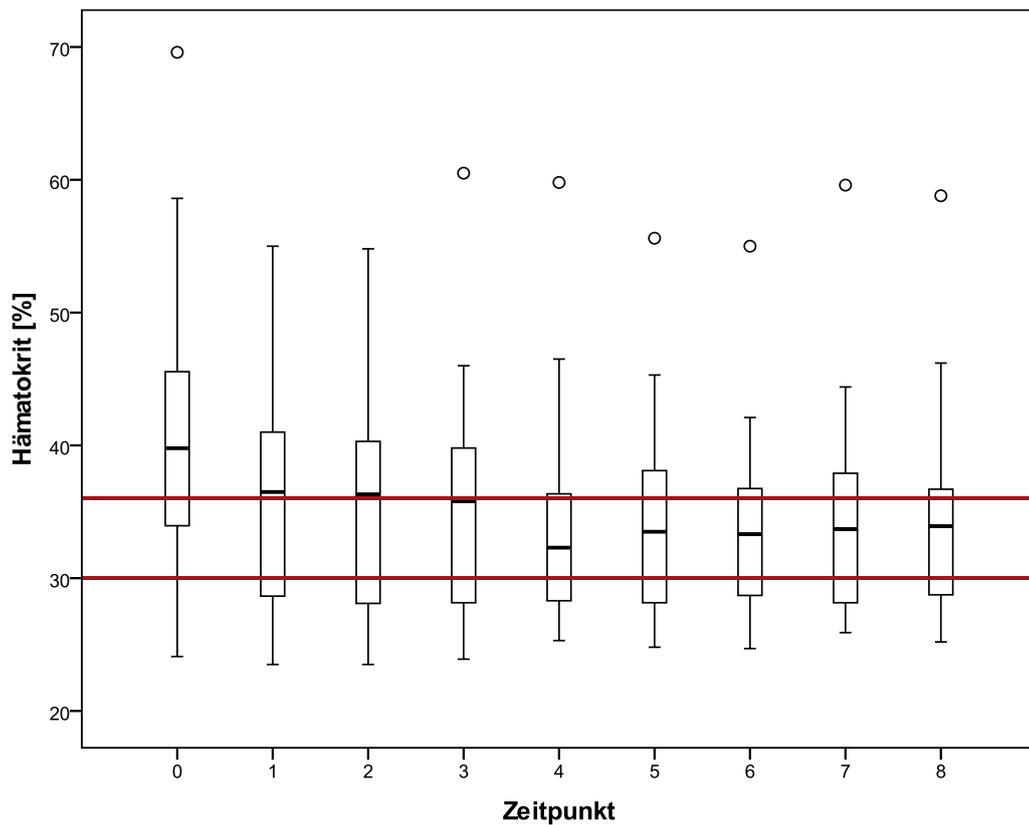


Abbildung 19: Verlauf des Hämatokrits [%] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die roten Linien bei 30 und 36 % stellen die Unter- und Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzbereiches dar (n = 19, ohne Kalb 5, 15).

Der Verlauf der Hämoglobinkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden entspricht dem Verlauf des Hämatokrits.

5.1.4 Gesamteiweißkonzentration und Albuminkonzentration

Die Gesamteiweißkonzentration verzeichnete eine Abnahme von 55,75 g/l (51,9; 63,85) zum ZP 0 auf 46 g/l (42,88; 53,2) zum ZP 1. Dieser Abfall war statistisch signifikant. Im weiteren Verlauf war der Median der Gesamteiweißkonzentration zwar Schwankungen unterworfen, verlief aber größtenteils konstant. Zum ZP 8 lag der Median bei 45,85 g/l (43,6; 51,28).

Die Medianwerte, ersten und dritten Quartile, sowie Minima und Maxima der Gesamteiweißkonzentration fasst Abbildung 20 zusammen.

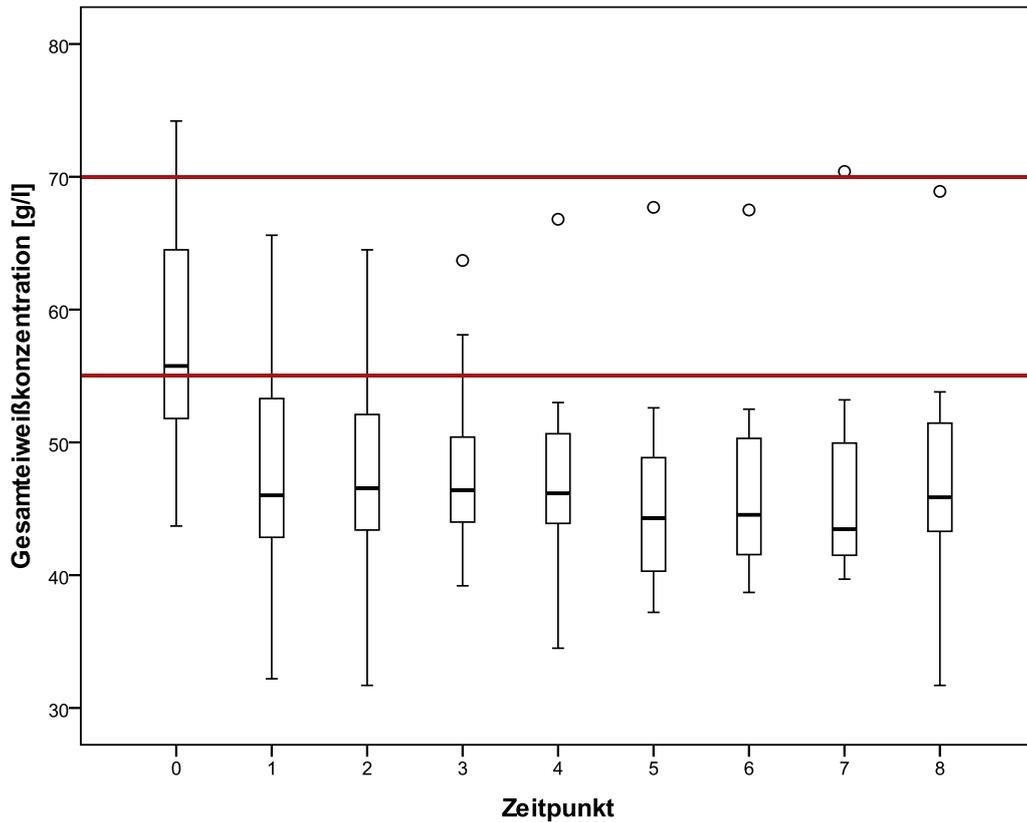


Abbildung 20: Verlauf der Gesamteiweißkonzentration [g/l] der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die roten Linien bei 55 und 70 g/l stellen die Unter- und Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzbereiches dar (n = 20, ohne Kalb 5).

Zum ZP 1 betrug der Median der Albuminkonzentration im Plasma 29,60 g/l (29,05; 31,08) und fiel bis zum ZP 1 auf 25,55 g/l (22,53; 27,93) ab. Diese Abnahme war statistisch signifikant. Im Folgenden war die Albuminkonzentration keinen großen Schwankungen unterlegen. Bis zum Ende der Untersuchungen sank der Medianwert der Albuminkonzentration auf 24,25 g/l (22,8; 26,5).

Medianwerte, erste und dritte Quartile und die Minimal- und Maximalwerte sind in Abbildung 21 dargestellt.

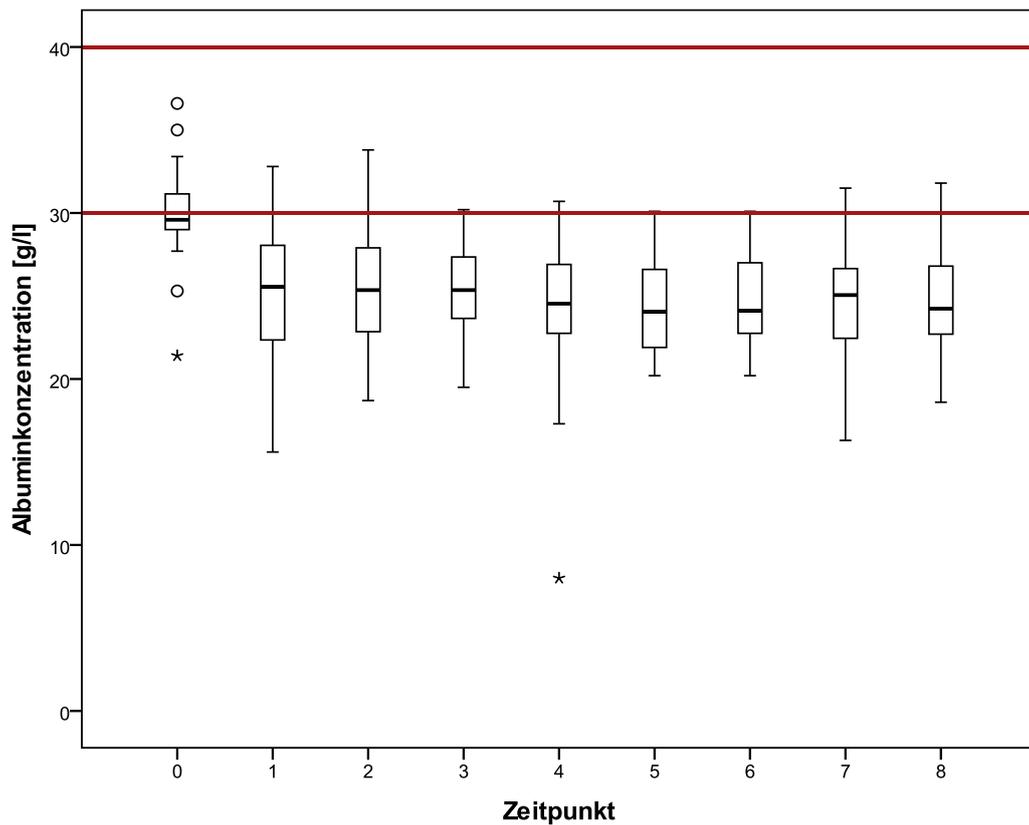


Abbildung 21: Albuminkonzentration im Plasma [g/l] der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die roten Linien bei 30 und 40 g/l stellen die Unter- und Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzbereiches dar (n = 20, ohne Kalb 5).

5.1.5 Natriumkonzentration im Plasma

Der Medianwert der Natriumkonzentration im Plasma stieg von 133,25 mmol/l (130,45; 138,2) zu Beginn auf 136,5 mmol/l (130,65; 143,53) zum ZP 1 an. Diese Zunahme erwies sich im WilcoxonTest als signifikant. Im weiteren Verlauf nahm die Natriumkonzentration ab, von einem Anstieg zwischen ZP 4 und ZP 5 abgesehen. Dabei war der Abfall zwischen ZP 7 und ZP 8 signifikant. Zum ZP 8 entsprach der Median der Natriumkonzentration dem Wert von 133,25 mmol/l (131,8; 134,7) zu Beginn der Untersuchungen.

Eine Zusammenstellung der Werte findet sich in Abbildung 22.

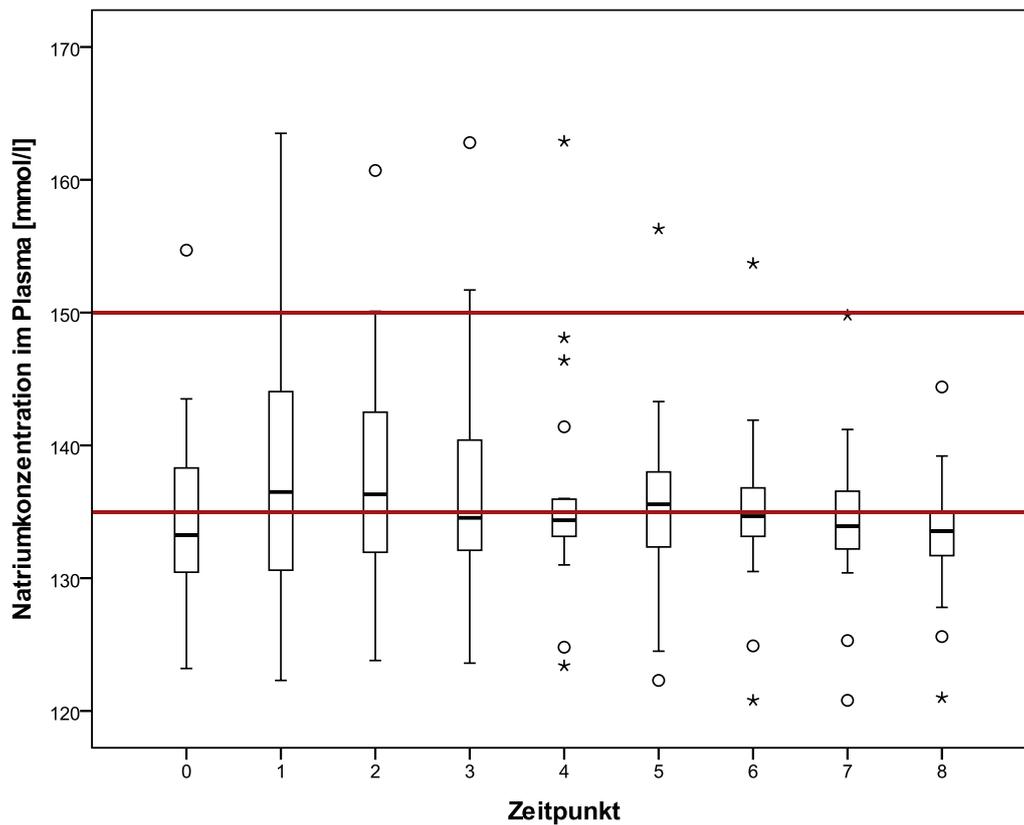


Abbildung 22: Natriumkonzentration im Plasma [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden; die roten Linien bei 135 und 150 mmol/l stellen die Unter- und Obergrenze des in der Klinik verwendeten Referenzbereiches dar (n = 20, ohne Kalb 5).

5.2 Parameter im Harn

5.2.1 Harnzeitvolumen

Ein Anstieg des Harnzeitvolumens war von 368 ml/6 h (222,5; 1066,25) zum ZP 1 auf 602 ml/6 h (257,25; 1141,25) zum ZP 2 zu verzeichnen. Dieser Anstieg war nicht signifikant und bei neun Kälbern nahm das Harnzeitvolumen von ZP 1 auf ZP 2 ab. Allgemein war das Harnzeitvolumen bei einzelnen Kälbern großen Schwankungen unterworfen. Die statistische Überprüfung im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test hatte einen signifikanten Abfall des Harnzeitvolumens von ZP 6 auf ZP 7 und eine signifikante Zunahme von ZP 7 auf ZP 8 zum Ergebnis.

Die Resultate der alle sechs Stunden erfolgten Harnsammlung werden in Abbildung 23 zusammengefasst.

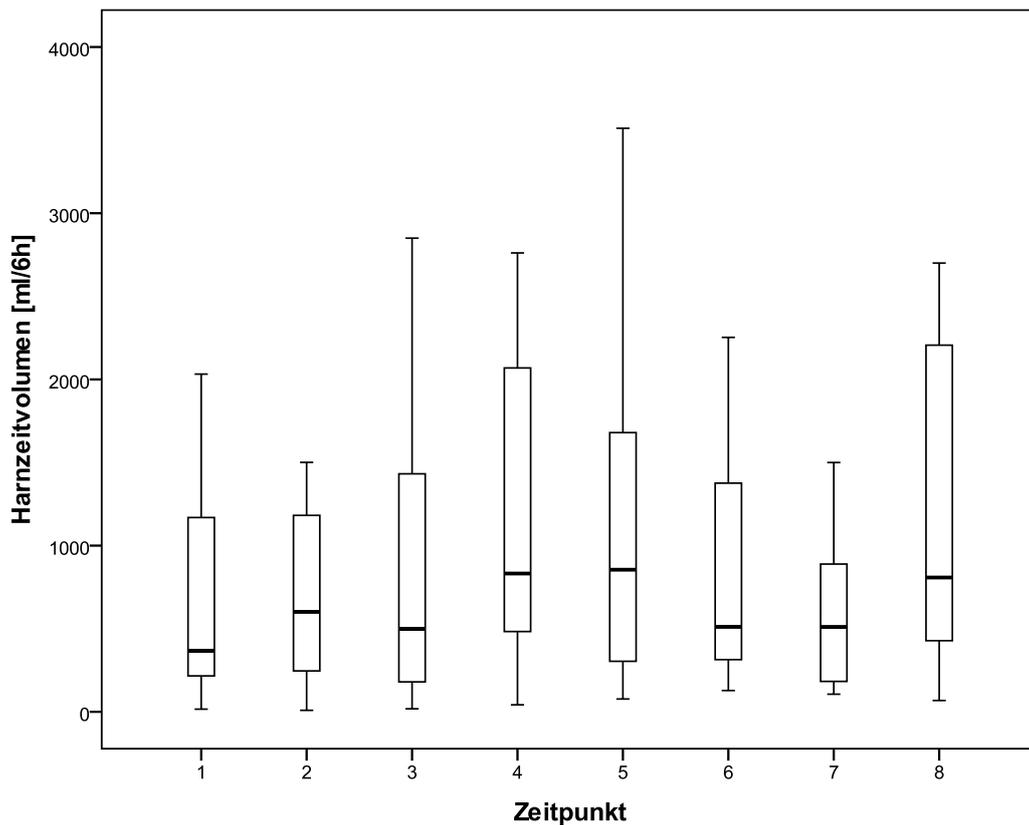


Abbildung 23: Harnzeitvolumen [ml/6 h] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Das Tagesharnvolumen nahm von 2,87 l/24 h (1,12; 4,86) an Tag 1 auf 3,64 l/24 h (2,17; 5,36) an Tag 2 zu. Dabei war eine inter- und intraindividuelle Variation des Tagesharnvolumens ersichtlich. Die Minima lagen bei 0,69 l/24 h an Tag 1 und 0,85 l/24 h an Tag 2, während die Maxima 7,10 l/24 h an Tag 1 und 7,27 l/24 h an Tag 2 betragen.

Der Median des Harnminutenvolumens der Durchfallpatienten stieg von 1,02 ml/min (0,62; 2,96) zum ZP 1 auf 1,67 ml/min (0,71; 3,17) zum ZP 2 an. Im Weiteren schwankte der Wert. Das Maximum lag bei 2,38 ml/min (0,87; 4,53) zum ZP 5. Danach nahm das HMV zum ZP 6 und ZP 7 ab. Schließlich erfolgte ein Anstieg des HMV zum ZP 8 auf 2,24 ml/min (1,36; 6,11).

Die dazugehörigen Box-Plot Diagramme finden sich in Abbildung 24.

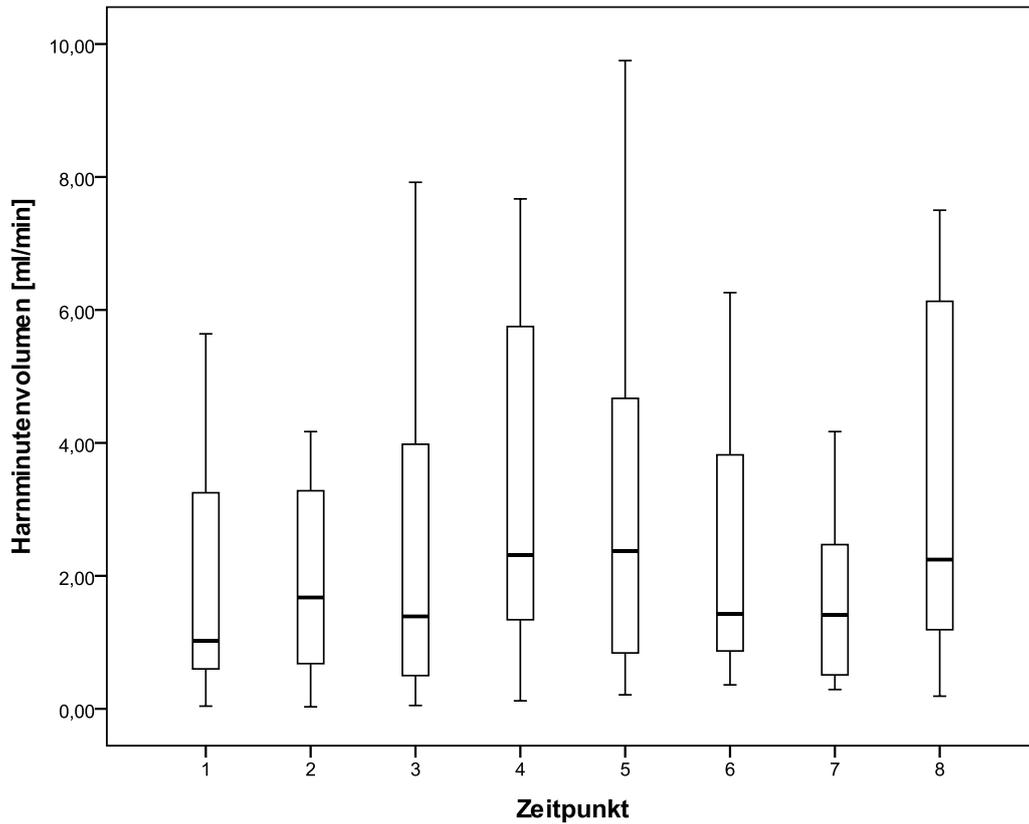


Abbildung 24: Harnminutenvolumen der Kälber [ml/min] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

5.2.2 Harndichte

Der Median der Harndichte sank von 1028 g/l (1023; 1032) zum ZP 0 auf 1024 g/l (1015; 1026) zum ZP 1. Bei statistischer Überprüfung war diese Abnahme signifikant. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein Abfall der Medianwerte. Zum Ende der Untersuchungen lag der Median bei 1011 g/l (1009; 1018). Die Abnahme der Werte von ZP 7 auf ZP 8 war statistisch signifikant.

Entsprechende Medianwerte, erste und dritte Quartile, sowie Minimal- und Maximalwerte zeigt Abbildung 25.

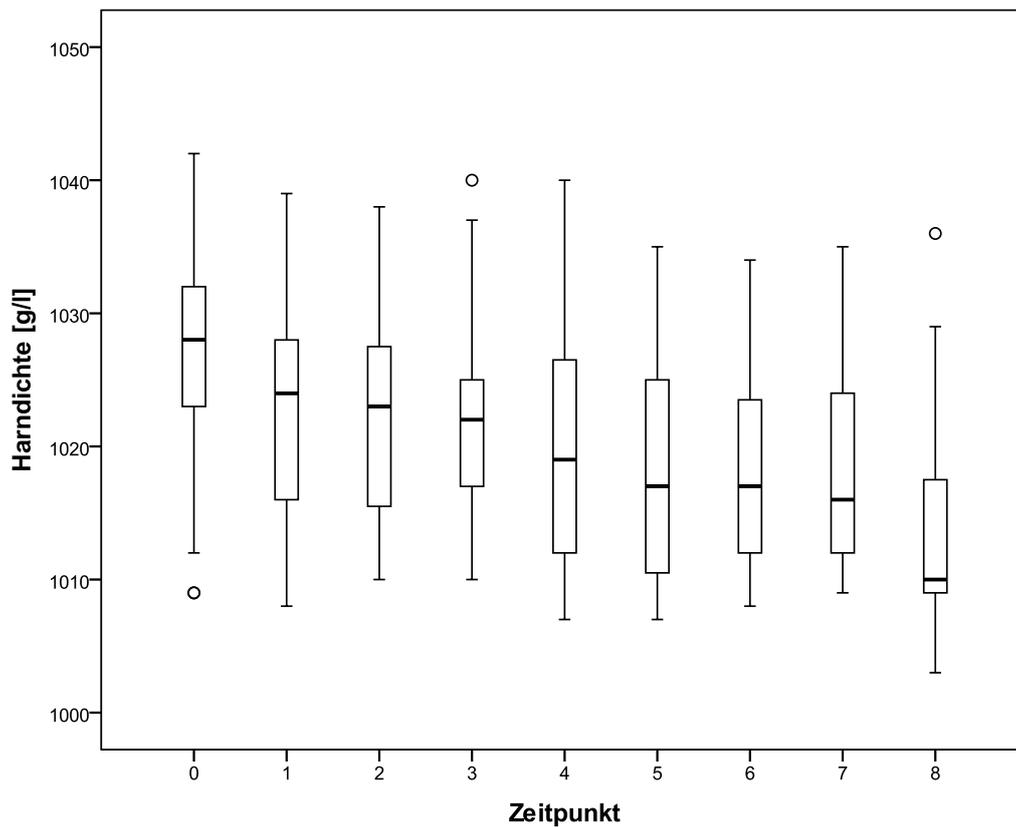


Abbildung 25: Harndichte [g/l] der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

5.2.3 Harnstoff

5.2.3.1 Harnstoffkonzentration im Harn

Wie in Abbildung 26 erkennbar, sank der Median der Harnstoffkonzentration im Harn von 256,35 mmol/l (155,38; 328,50) zum ZP 0 im Verlauf des Versuchs auf 75,90 mmol/l (35,48; 167,2) zum ZP 8. Nur zwischen ZP 1 und 2 und ZP 2 und 3 kam es zu einem Anstieg.

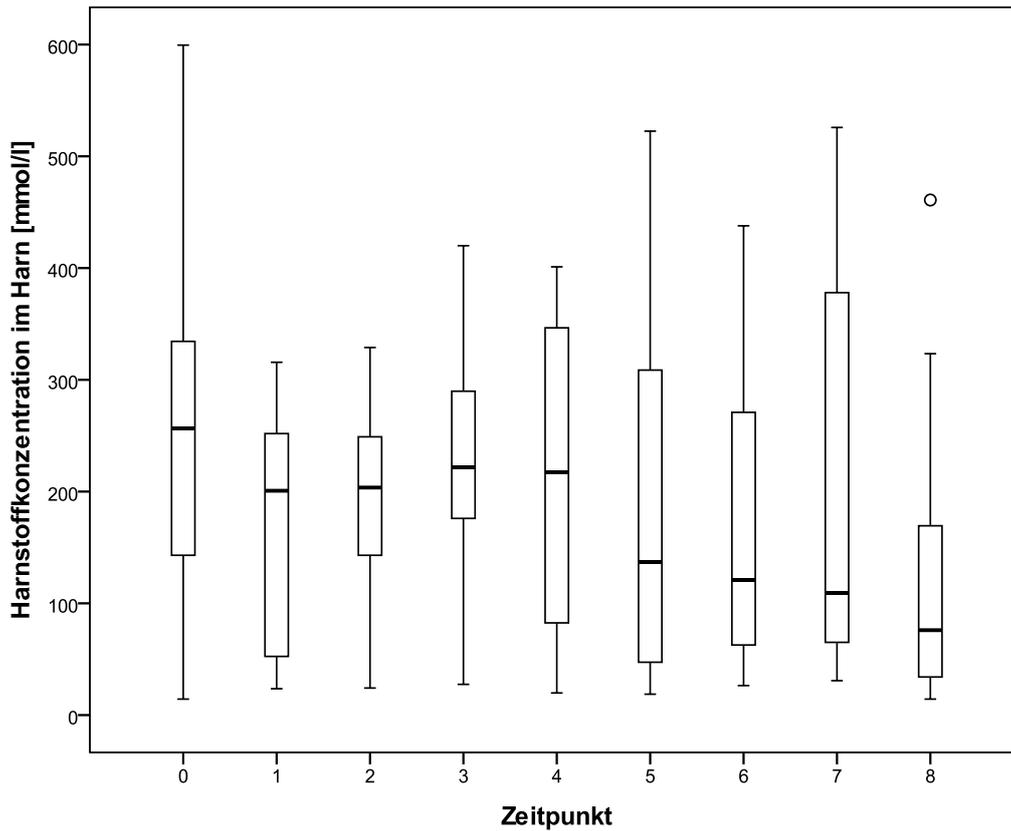


Abbildung 26: Harnstoffkonzentration im Harn [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

5.2.3.2 Harnstoffausscheidung und Harnstoffexkretionsrate

Die Multiplikation des Harnvolumens mit der Harnstoffkonzentration im Harn ergab die Harnstoffausscheidung zu jedem ZP. Der Median der Harnstoffausscheidung stieg von 65,47 mmol/6 h (35,84; 86,21) zum ZP 1 auf 169,82 mmol/6 h (62,68; 209,39) zum ZP 4 an. Danach schien sich der Wert einzupendeln. Zum ZP 8 lag der Wert der Harnstoffausscheidung bei 80,40 mmol/6 h (41,67; 116,08).

Die Medianwerte, ersten und dritten Quartile, sowie die Minima und Maxima der Harnstoffausscheidung sind in Abbildung 27 dargestellt.

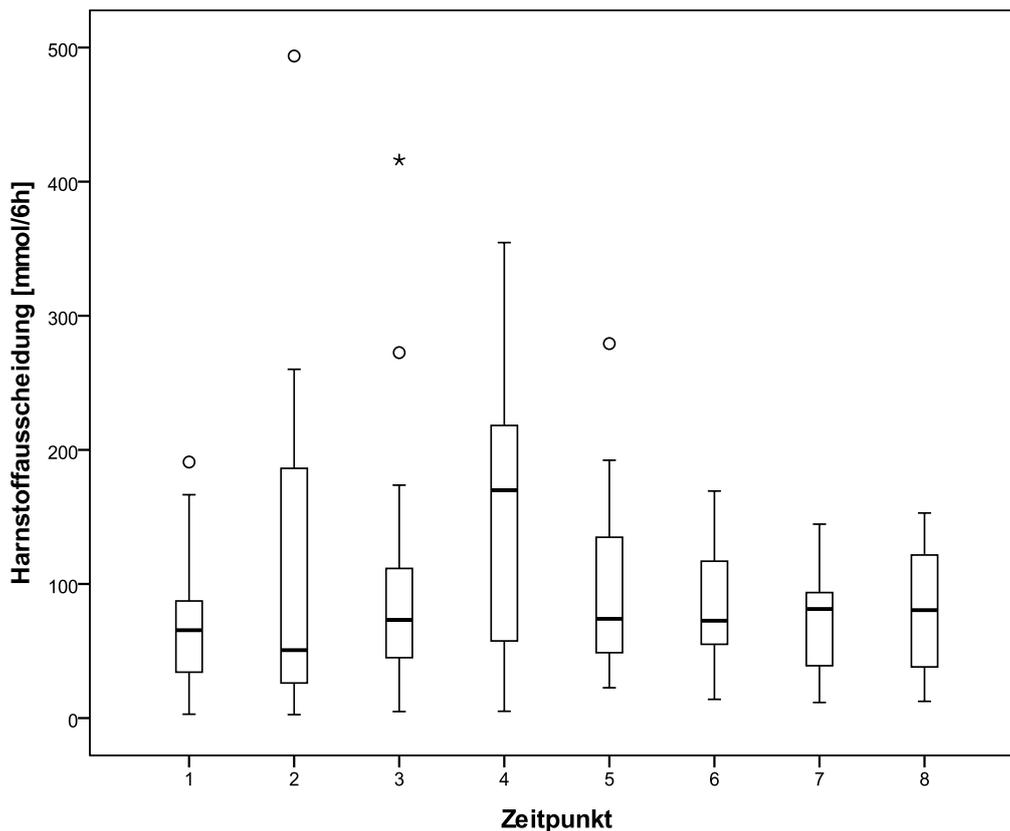


Abbildung 27: Harnstoffausscheidung [mmol/6 h] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Der Median der Summe der Werte der Harnstoffausscheidung von ZP 1, 2, 3 und 4 ergab 352,11 mmol/24 h (211,89; 593,26), die Summe der Werte von ZP 5, 6, 7 und 8 fiel auf 289,63 mmol/24 h (249,64; 407,65). Bei sechs Tieren war hier ein Anstieg zu verzeichnen.

Die Harnstoffexkretionsrate lag zum ZP 4 bei 7,84 mmol/kg/24 h (4,57; 13,11) und sank bis zum ZP 8 auf 6,68 mmol/kg/24 h (4,87; 9). Bei sechs von 18 Kälbern nahm die Harnstoffexkretionsrate von ZP 4 auf ZP 8 zu.

5.2.4 Kreatinin

5.2.4.1 Kreatininkonzentration im Harn

Zum ZP 0 betrug der Median der Kreatininkonzentration im Harn 9,86 mmol/l (2,78; 14,62) und sank bis zum ZP 1 auf 5,65 mmol/l (2,05; 11,97). Insgesamt nahm der Median über die 48 Stunden bis zum ZP 8 auf 3,42 mmol/l (1,17; 7,16) ab. Lediglich zwischen ZP 5 und ZP 6 und ZP 6 und ZP 7 kam es zu einem Anstieg. Bei Betrachtung der Kreatininkonzentration im Harn einzelner Tiere zu

verschiedenen ZP konnten große Schwankungen festgestellt werden.

Eine Zusammenstellung entsprechender Werte ist Abbildung 28 zu entnehmen.

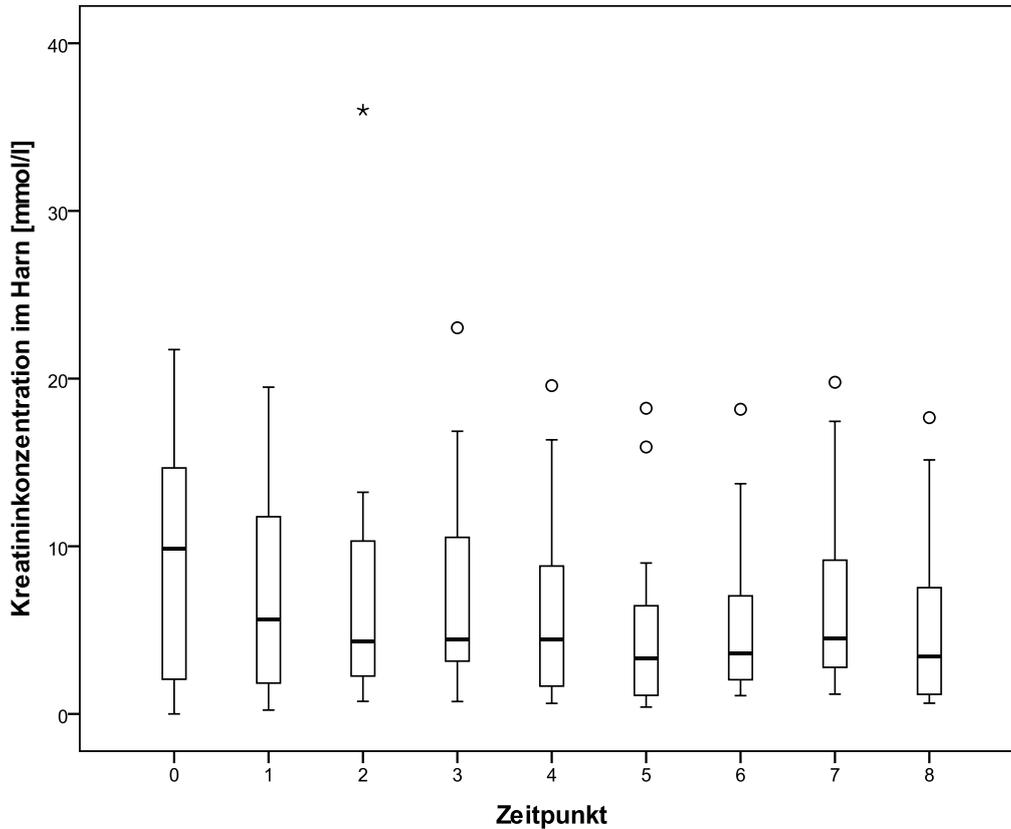


Abbildung 28: Kreatininkonzentration im Harn [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

5.2.4.2 Kreatininausscheidung und Kreatininkoeffizient

Die Multiplikation der zu jedem ZP im Harn gemessenen Kreatininkonzentration mit dem in 6 Stunden gesammelten Harnvolumen, ergab die Kreatininausscheidung. Der Median der Kreatininausscheidung nahm von 2,00 mmol/6 h (1,63; 2,68) zu Beginn auf 3,32 mmol/6 h (2,29; 4,94) zum ZP 4 zu. Nach einem Abfall auf 1,98 mmol/6 h (1,45; 3,04) zum ZP 5, stieg der Median bis zum Ende der Untersuchungen wieder auf 2,76 mmol/6 h (2,14; 3,98).

Medianwerte, erste und dritte Quartile sowie Minima und Maxima der Kreatininausscheidung sind in Abbildung 29 abgebildet.

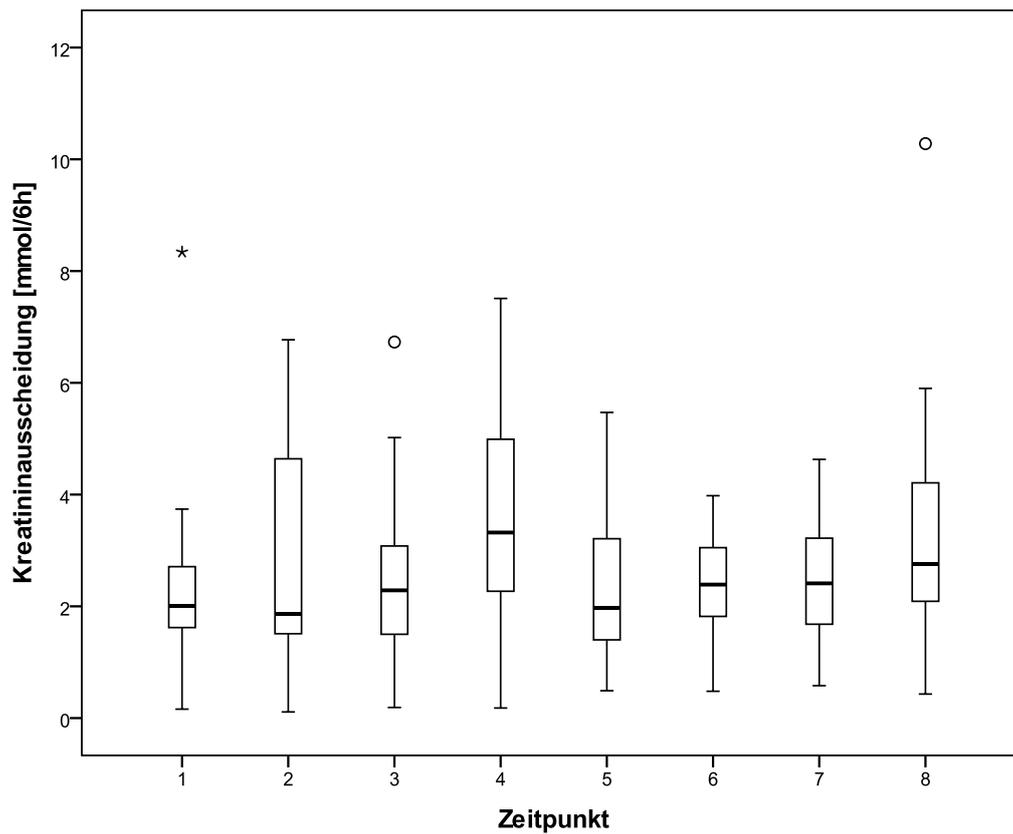


Abbildung 29: Kreatininausscheidung [mmol/6 h] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Der Median der Kreatininausscheidung an Tag 1 lag bei 10,17 mmol/24 h (7,48; 15,04) und entsprach der Summe der Kreatininausscheidung von ZP 1 bis ZP 4. An Tag 2 nahm die Kreatininausscheidung auf 9,57 mmol/24 h (8,41; 11,92) ab. Bei neun von 18 Tieren nahm die Kreatininausscheidung von Tag 1 auf Tag 2 zu.

Der Median des Kreatininkoeffizienten betrug zum ZP 4 0,23 mmol/kg/24 h (0,17; 0,29) und fiel bis zum ZP 8 auf 0,20 mmol/kg/24 h (0,18; 0,28). Bei neun von 18 Kälbern stieg der Kreatininkoeffizient von Tag 1 auf Tag 2 an.

5.2.5 Natriumkonzentration im Harn und fraktionelle Elimination von Natrium

Der Median der Natriumkonzentration im Harn nahm von 20 mmol/l (12,25; 37,75) zum ZP 0 auf 116 mmol/l (56; 140,25) zum ZP 7 zu. Dabei war die Zunahme der Natriumkonzentration im Harn zwischen ZP 0 und ZP 1 und ZP 6 und ZP 7 statistisch signifikant. Von ZP 7 bis ZP 8 war ein signifikanter Abfall auf 102 mmol/l (38,25; 113,75) nachweisbar.

Die dazugehörigen Werte finden sich in Abbildung 30.

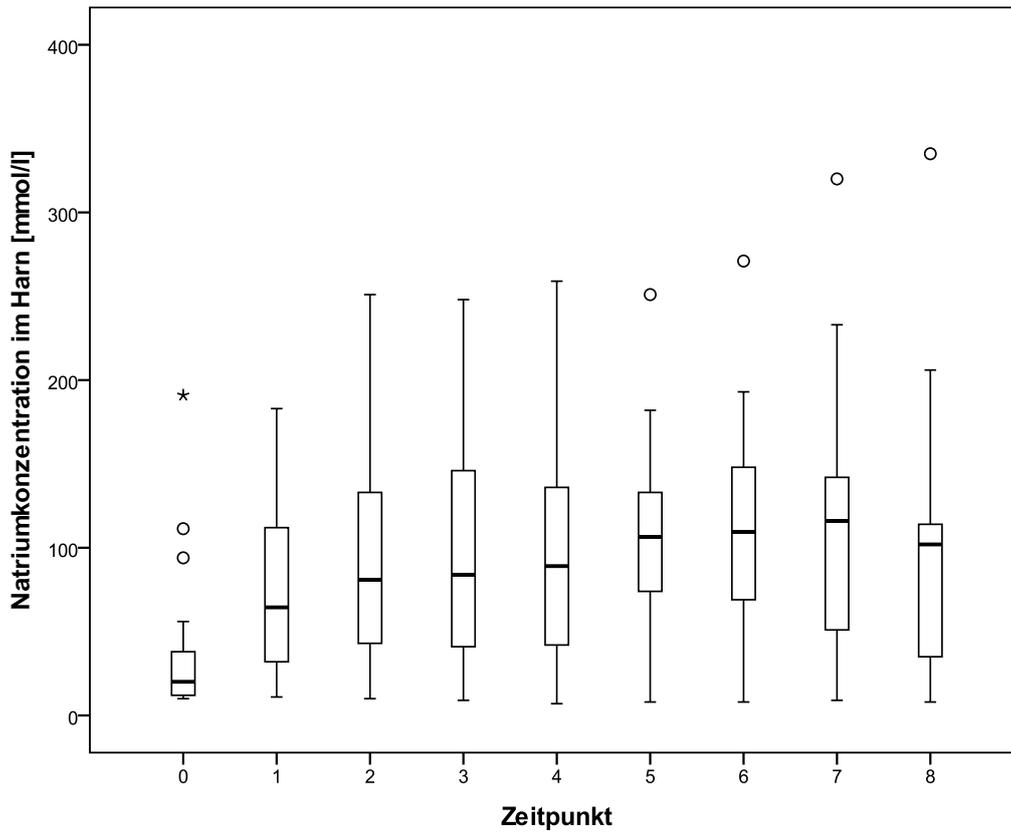


Abbildung 30: Natriumkonzentration im Harn [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Der Median der fraktionellen Elimination von Natrium nahm zum ZP 0 einen Wert von 1,41 % (1,09; 3,08) ein. Die intraindividuelle Streuung der Werte reichte von minimal 0,41 % bis maximal 28,42 %.

6 Überprüfung des mathematischen Modells

6.1 Vergleich der berechneten Kreatininkonzentration mit der gemessenen Kreatininkonzentration im Plasma

Die Überprüfung des mathematischen Modells fand auf folgende Weise statt: Von 18 Durchfallpatienten (ohne Kalb 2, 5, 20) wurde die jeweilige Kreatininkonzentration $C_p(t)$, die zum ZP 0 im Plasma gemessen wurde, in die Differenzialgleichung eingesetzt. Diese wurde durch das Programm Mathcad® 15.0 numerisch gelöst. Dabei wurde die Kreatininkonzentration im Intervall von sechs Stunden über den Untersuchungszeitraum von 48 Stunden berechnet. Durch einen Vergleich dieser Resultate mit der Kreatininkonzentration, die tatsächlich im Plasma der Durchfallpatienten zu den einzelnen ZP (ZP 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8) gemessen wurde, fand die Überprüfung statt. Für jedes der 18 Kälber wurde ein Diagramm angefertigt, in dem die berechnete (blaue Linie) und gemessene (rote Linie) Kreatininkonzentration einander gegenübergestellt wurden.

Anhand einer visuellen Überprüfung wurde die Einteilung in drei Gruppen vorgenommen. Die erste Gruppe wies zum ZP 0 eine Kreatininkonzentration von unter $100 \mu\text{mol/l}$ auf. Die Kreatininkonzentration der zweiten Gruppe lag zwischen $100 \mu\text{mol/l}$ und $200 \mu\text{mol/l}$ und die der dritten Gruppe war höher als $200 \mu\text{mol/l}$. Im Folgenden wird in jeder Gruppe das Diagramm der Kreatininkonzentration eines Kalbes aufgeführt, das eine gute Übereinstimmung zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration im Plasma zeigte. Außerdem werden Diagramme, in denen Abweichungen zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration zu beobachten waren, dargestellt.

6.1.1 Gruppe 1

Sechs (Kalb 4, 7, 12, 16, 17 und 21) von 18 Kälbern wiesen eine Kreatininkonzentration zum ZP 0 von weniger als 100 $\mu\text{mol/l}$ auf.

Eine gute Übereinstimmung zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration zeigte das Liniendiagramm von Kalb 7, das in Abbildung 31 sichtbar ist. Die berechnete Kreatininkonzentration (blau) lag jedoch immer über der gemessenen Kreatininkonzentration (rot).

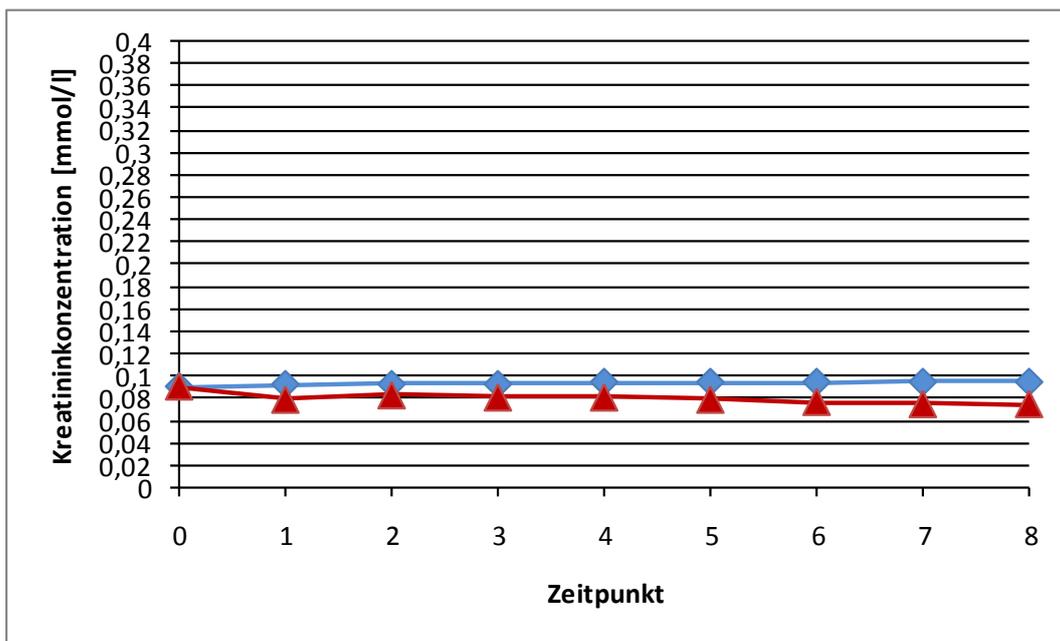


Abbildung 31: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 7 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Die gemessene und berechnete Kreatininkonzentration von Tier 4, 12, 16 und 17 wichen deutlich voneinander ab. Das Diagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 17, das in Abbildung 32 dargestellt wird, zeigt, dass die berechnete Kreatininkonzentration von Anfang an über den gemessenen Werten lag.

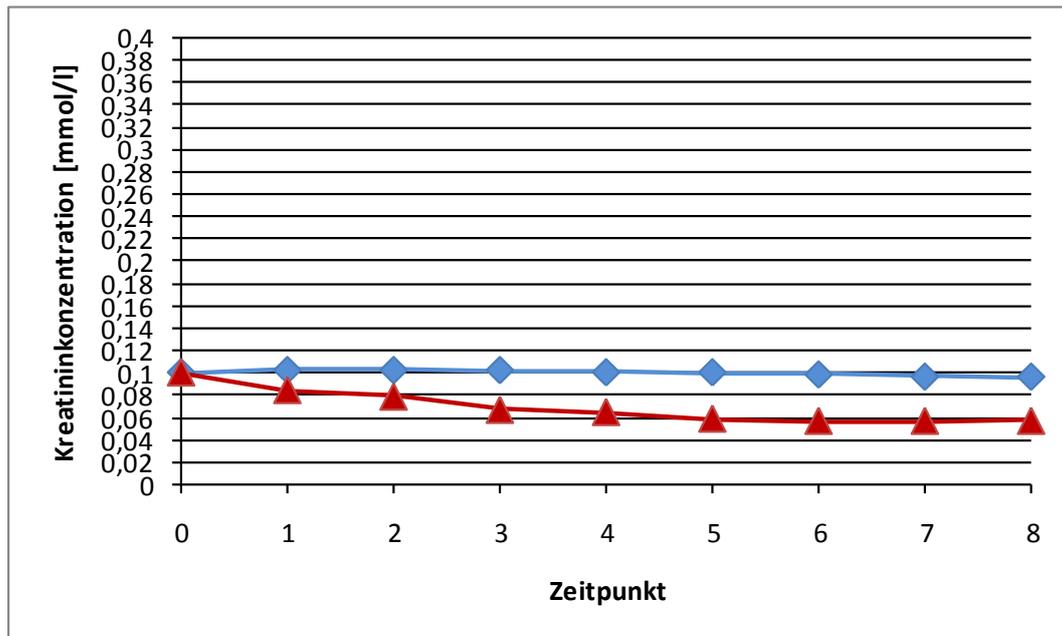


Abbildung 32: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 17 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Eine Abweichung zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration war bei Kalb 21 ersichtlich. Die gemessene Kreatininkonzentration lag zum ZP 0 bei 96,19 $\mu\text{mol/l}$, blieb bis zum ZP 3 relativ konstant und entsprach zu diesen ZP der berechneten Konzentration. Von ZP 3 auf ZP 4 sank die gemessene Kreatininkonzentration auf 64,58 $\mu\text{mol/l}$, und stieg dann bis ZP 8 auf einen Wert von 111,28 $\mu\text{mol/l}$ an. Im Gegensatz dazu nahm die berechnete Kreatininkonzentration im Verlauf der 48 Stunden ab. Die Differenz zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration bei Kalb 21 wird in Abbildung 33 veranschaulicht.

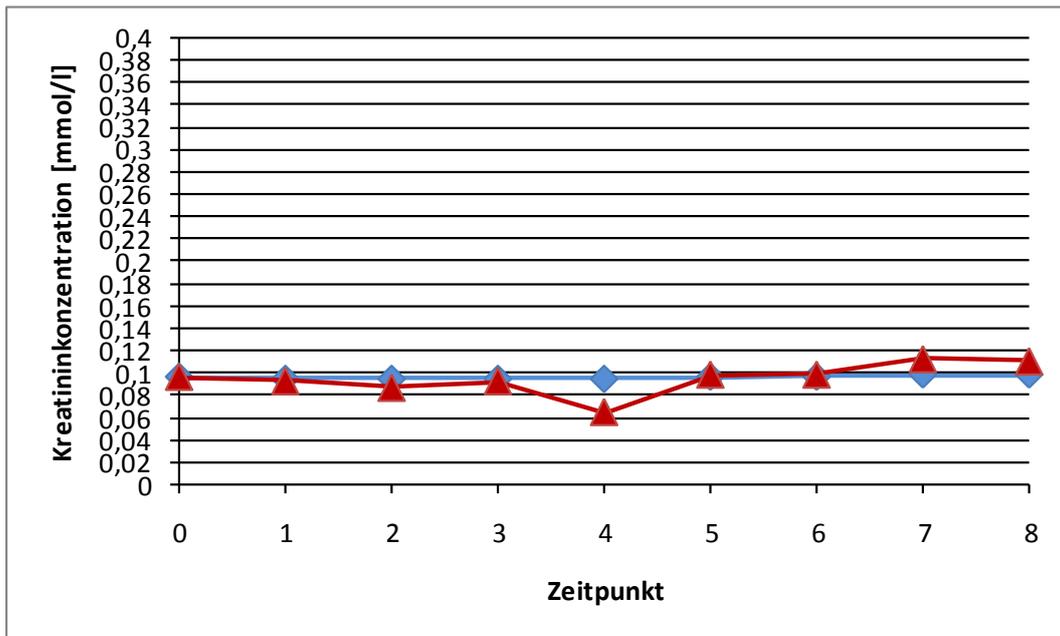


Abbildung 33: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 21 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

6.1.2 Gruppe 2

Bei neun (Kalb 1, 3, 8, 9, 10, 14, 15, 18 und 19) von 18 Tieren lag die Kreatininkonzentration im Plasma zum ZP 0 zwischen 100 $\mu\text{mol/l}$ und 200 $\mu\text{mol/l}$.

Bis zum ZP 6 zeigten die berechneten und gemessenen Werte von Kalb 9 eine gute Übereinstimmung (Abbildung 34). Ab dem ZP 6 waren die berechneten Werte bis zum Ende der Untersuchungen größer als die gemessenen Werte. Vergleichbar stellte sich das Diagramm von Kalb 15 dar.

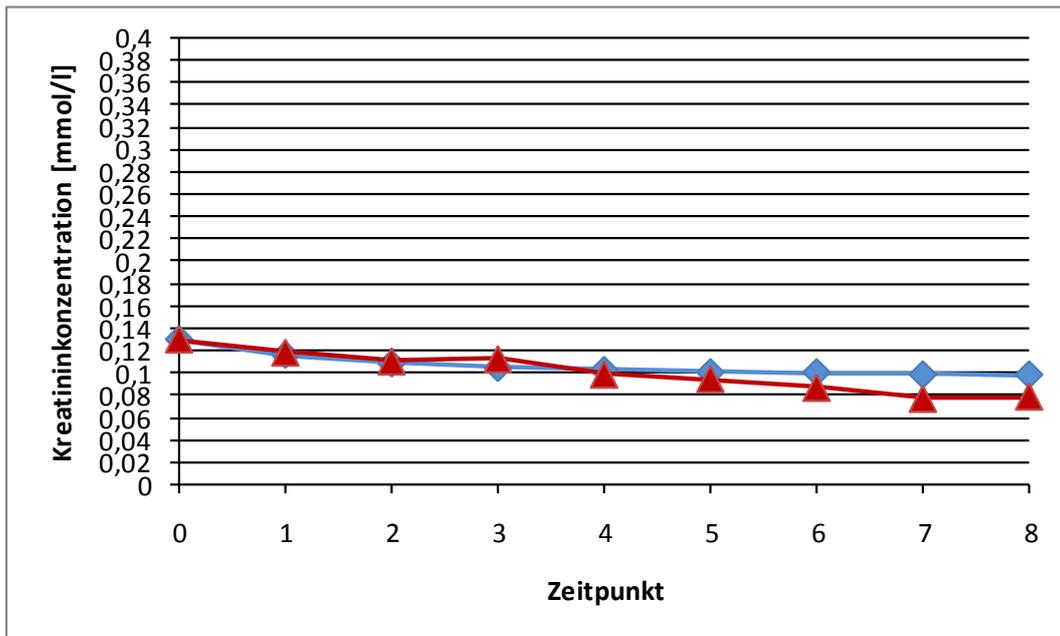


Abbildung 34: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 9 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Weniger gute Übereinstimmungen der gemessenen mit den berechneten Werten für die Kreatininkonzentration fanden sich bei Kalb 1, 8 und 10. Zunächst stimmten die Werte bis zum ZP 2 bei Kalb 1 und 10, oder bis zum ZP 3 bei Kalb 8 überein. Danach lag die Kreatininkonzentration der gemessenen Werte deutlich unter der berechneten Kreatininkonzentration. Das Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zeigt Abbildung 35. Entsprechend waren die Liniendiagramme der Kreatininkonzentration von Kalb 8 und 10.

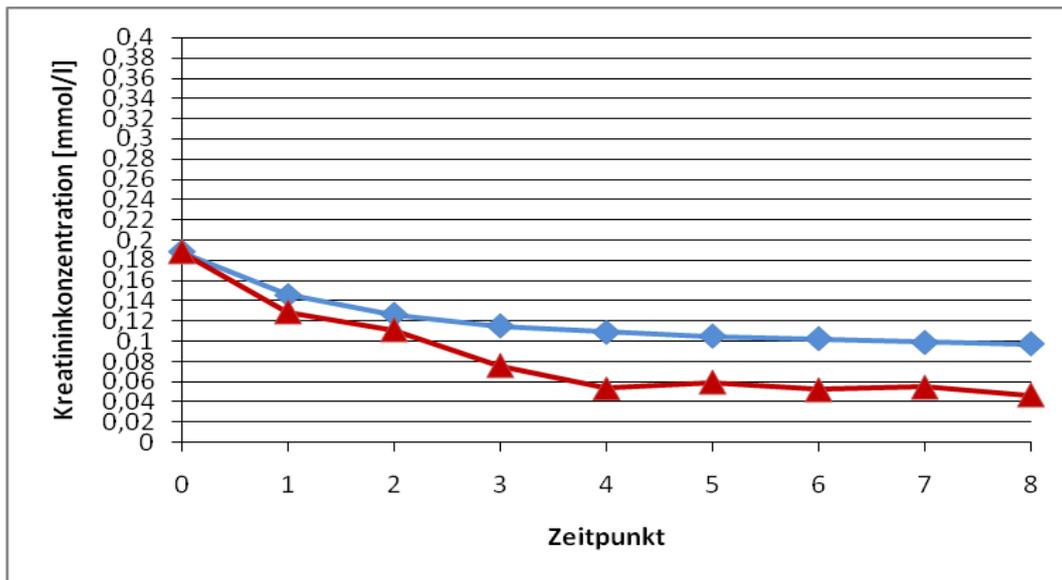


Abbildung 35: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Wie in Abbildung 36 erkennbar, lag die gemessene Kreatininkonzentration von Kalb 3 zum ZP 2 deutlich über der berechneten Konzentration. Ein ähnlicher Peak zum ZP 3 fand sich bei Kalb 14.

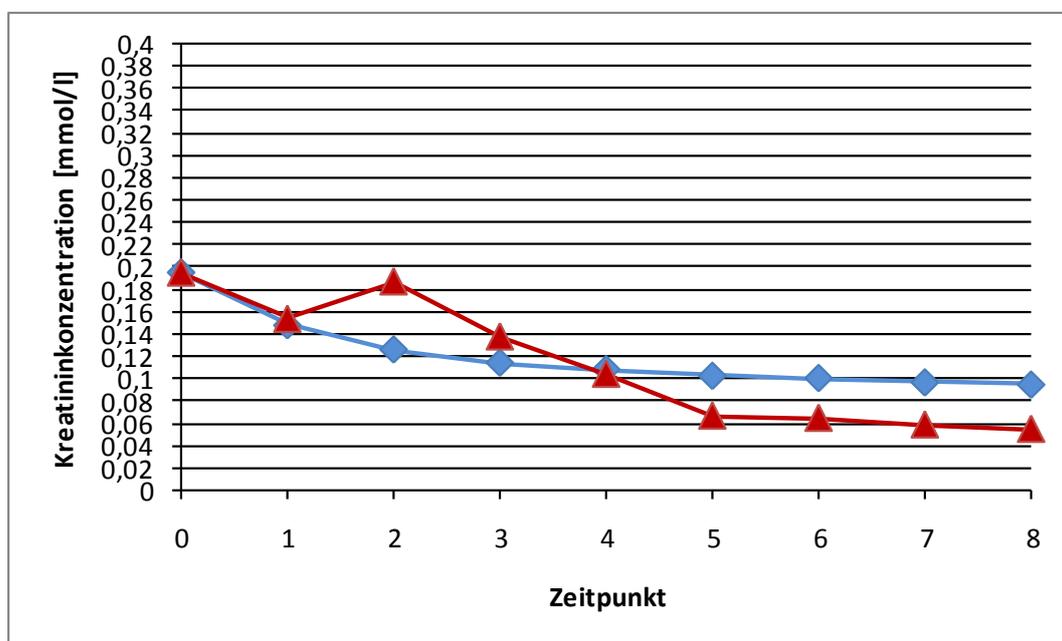


Abbildung 36: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 3 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Ebenfalls voneinander abweichend präsentierten sich die gemessene und berechnete Kreatininkonzentration von Kalb 18 und 19. Nach einem initialen Abfall stieg die gemessene Kreatininkonzentration von Kalb 19 sprunghaft von 159 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 1 auf 200,83 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 2 an. Im weiteren Verlauf war die gemessene Kreatininkonzentration höher als die berechneten Werte. Auch bei Kalb 18 nahm die Kreatininkonzentration im Plasma im Fortgang der Untersuchungen zu und lag über den berechneten Werten, die abnahmen. Das Diagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 19 zeigt Abbildung 37.

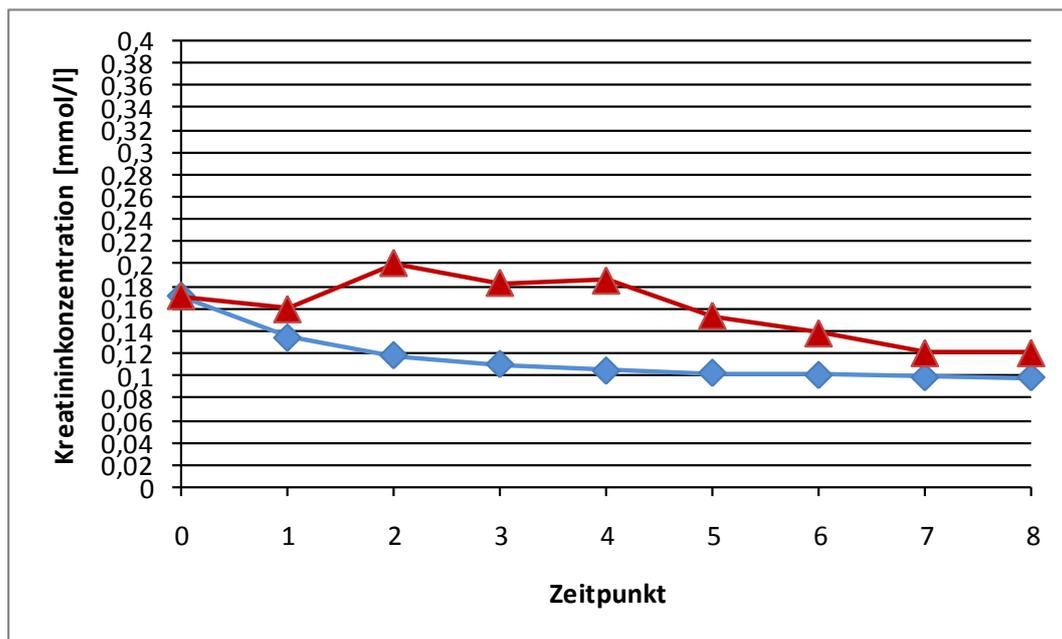


Abbildung 37: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 19 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

6.1.3 Gruppe 3

Insgesamt wiesen drei (Kalb 6, 11 und 13) von 18 Kälbern zu Beginn der Untersuchungen eine Kreatininkonzentration im Plasma von mehr als 200 $\mu\text{mol/l}$ auf.

Das Diagramm in Abbildung 38 zeigt die Kreatininkonzentration von Kalb 11. Diesem entsprach das Liniendiagramm von Tier 6. Zunächst lag die gemessene Kreatininkonzentration über den berechneten Werten. Nach circa 18 Stunden kreuzten sich die beiden Linien und danach war die berechnete Kreatininkonzentration bis zum Ende der Untersuchungen höher als die gemessene Kreatininkonzentration.

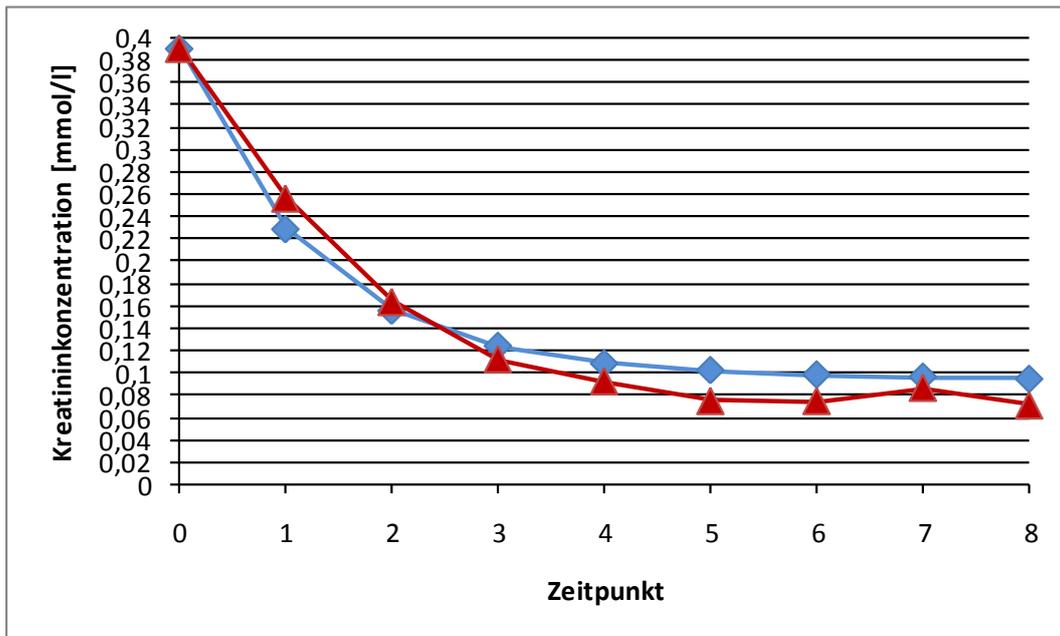


Abbildung 38: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 11 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

Abweichend davon stellte sich die Kreatininkonzentration von Kalb 13 dar, wie Abbildung 39 zeigt. Anfangs befand sich die gemessene Kreatininkonzentration deutlich über den berechneten Werten. Nach circa 30 Stunden kam es zu einer Angleichung der Werte, die bis zum ZP 8 anhielt.

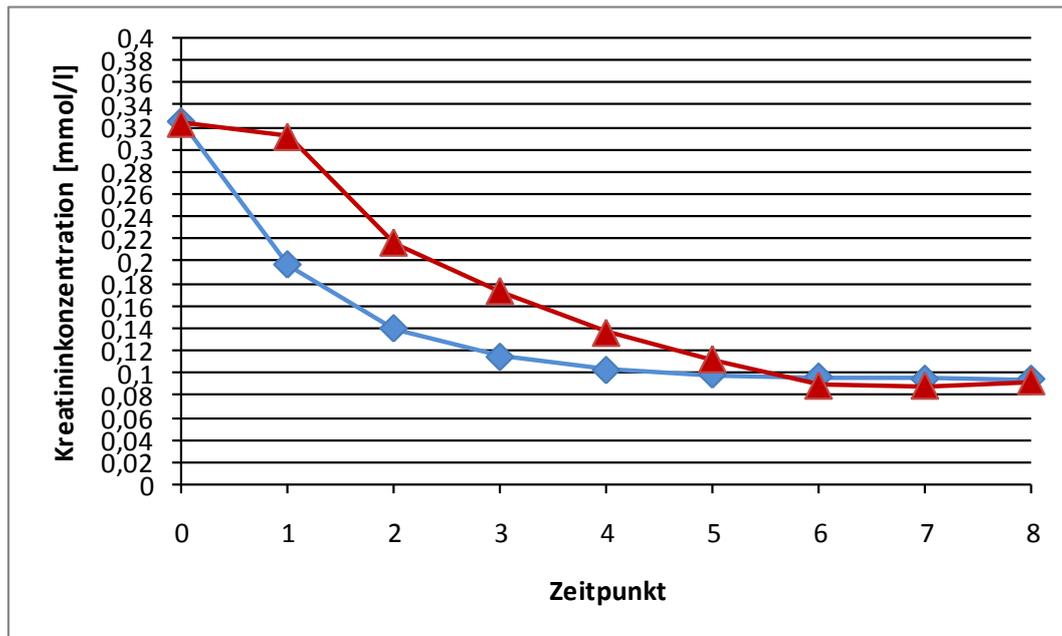


Abbildung 39: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 13 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden.

6.2 Fehlerabschätzung

Das Ziel der Fehlerabschätzung war es, die Differenz zwischen der gemessenen und berechneten Kreatininkonzentration zu erfassen. Dabei war erkennbar, dass der Median des prozentualen Fehlers von 11,56 % (5,29; 19,49) zum ZP 1 kontinuierlich auf 33,98 % (18,55; 51,75) zum ZP 5 anstieg. Nach einem Abfall zum ZP 6 und ZP 7 erreichte der Median schließlich mit 39,38 % (25,8; 67,96) den maximalen Wert zum ZP 8.

In Abbildung 40 wird die Verteilung des prozentualen Fehlers anhand von Box Plot-Diagrammen dargestellt.

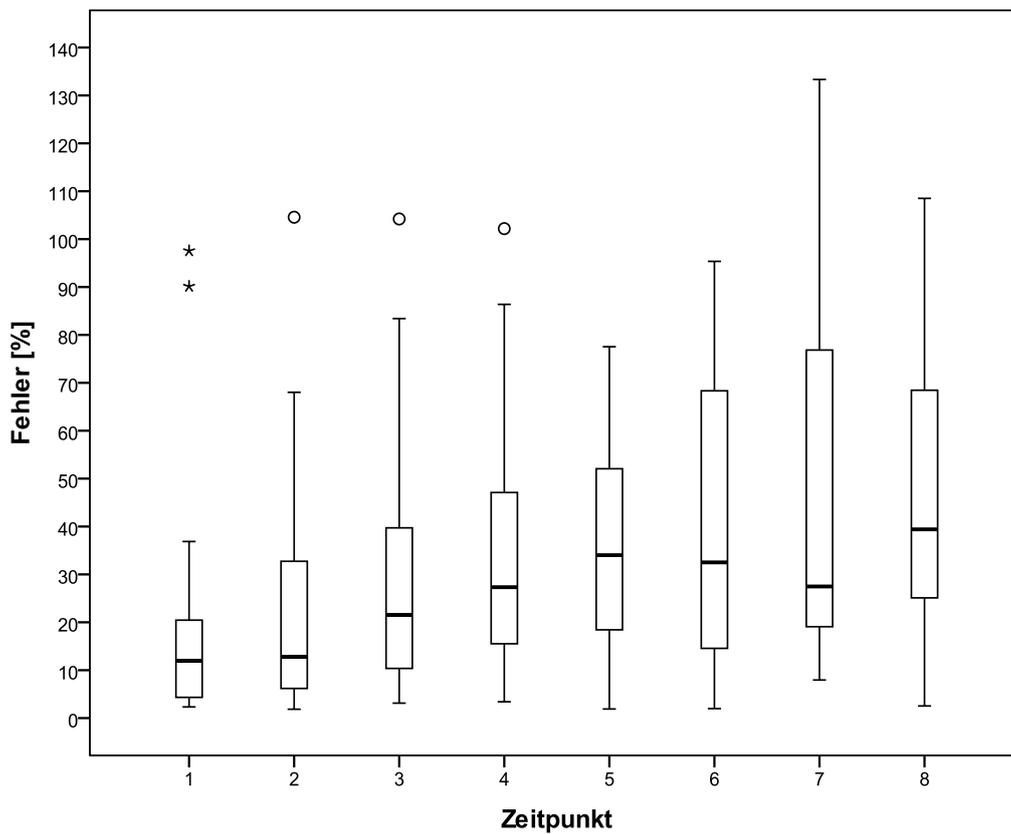


Abbildung 40: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

6.3 Verbesserung des mathematischen Modells

Durch gezielte Variation einzelner Variablen des mathematischen Modells wurde versucht, das Ergebnis zu verbessern. Erreicht werden sollte eine bessere Übereinstimmung zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration und folglich eine Verringerung des medianen prozentualen Fehlers.

6.3.1 Verteilungsvolumen

In einem Ansatz wurde die Auswirkung einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens auf 86 % der Körpermasse auf die berechnete Kreatininkonzentration untersucht. Einen Vergleich der berechneten und der gemessenen Kreatininkonzentration zeigen die Abbildungen 41 und 42 anhand der Kreatininkonzentration von Kalb 1 und Kalb 11.

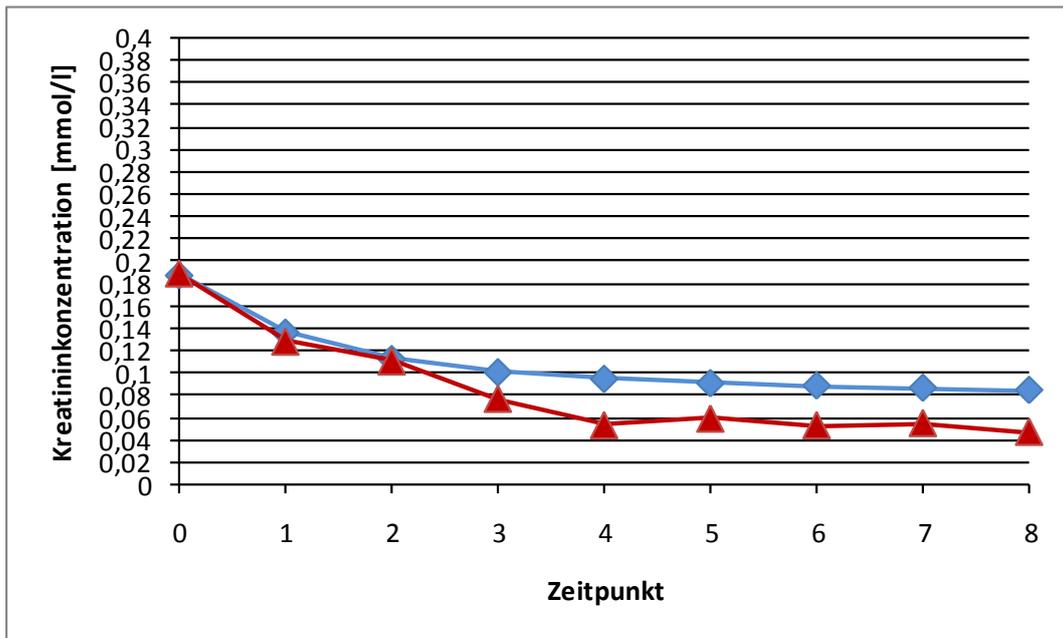


Abbildung 41: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] bei einem Wert des Verteilungsvolumens von 86 % der Körpermasse.

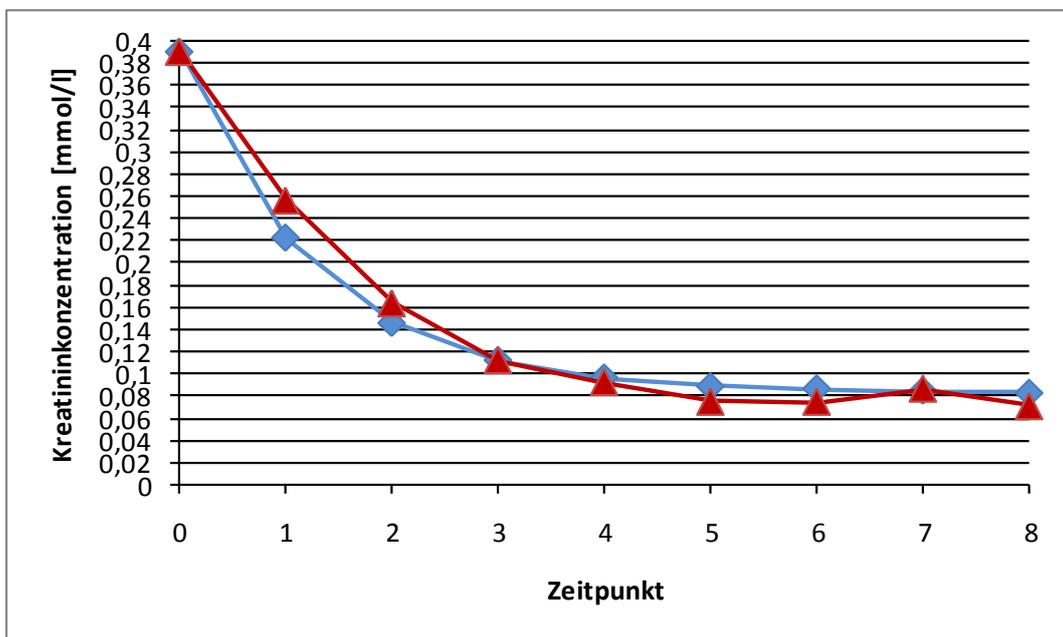


Abbildung 42: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 11 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l] bei einem Wert des Verteilungsvolumens von 86 % der Körpermasse.

Beim Vergleich dieser Abbildungen mit den Abbildungen 35 und 38 wurde deutlich, dass sich die Differenz zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration bei Verwendung eines V von 86 % der KM reduzierte. Wie die Berechnung des prozentualen Fehlers zeigte, war diese bessere Übereinstimmung nicht bei allen Tieren dieser Studie nachweisbar. Der Median des prozentualen Fehlers stieg von 13,33 % (9,37; 17,42) zum ZP 1 auf 21,85 % (7,67; 33,07) zum ZP 3 an. Nach einem Abfall auf 18,12 % (9,61; 34,98) zum ZP 4 nahm er bis zum ZP 7 erneut zu. Am Ende der Untersuchungen betrug der mediane prozentuale Fehler 30,1 % (16,69; 46,97). Der prozentuale Fehler war zum ZP 1, 2, 3 und 7 höher als der prozentuale Fehler bei Verwendung des von GAUCHEL (2012) angenommenen Wertes von 75 % für V (Abbildung 40).

Die Box Plot-Diagramme in Abbildung 43 stellen diesen Sachverhalt dar.

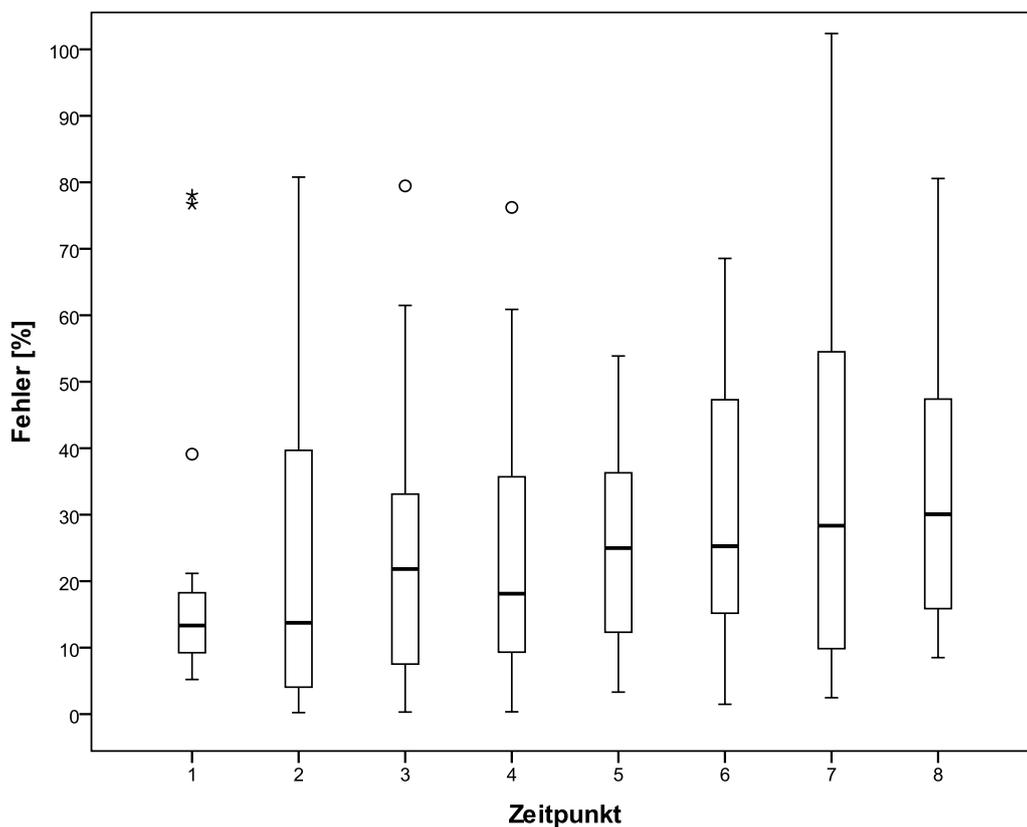


Abbildung 43: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration bei einem Wert des Verteilungsvolumens von 86 % der Körpermasse (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

6.3.2 Kreatinineliminationskonstante

Im Rahmen der Optimierung des mathematischen Modells wurde aus den in dieser Arbeit gemessenen Parametern (Kreatininkonzentration im Harn, Harnzeitvolumen, Verteilungsvolumen) die Kreatinineliminationskonstante für jedes Kalb im Zeitraum der 48 Stunden errechnet. Dabei betrug der Median der k_e zu Beginn der Untersuchungen 0,085/ h (0,061; 0,143) und stieg bis zum ZP 4 auf 0,187/ h (0,124; 0,247) an. Nachdem der Wert im Folgenden schwankte, erreichte er einen Wert von 0,18/ h (0,153; 0,238) zum ZP 8.

Die Box Plot-Diagramme der k_e zu jedem Zeitpunkt zeigt Abbildung 44.

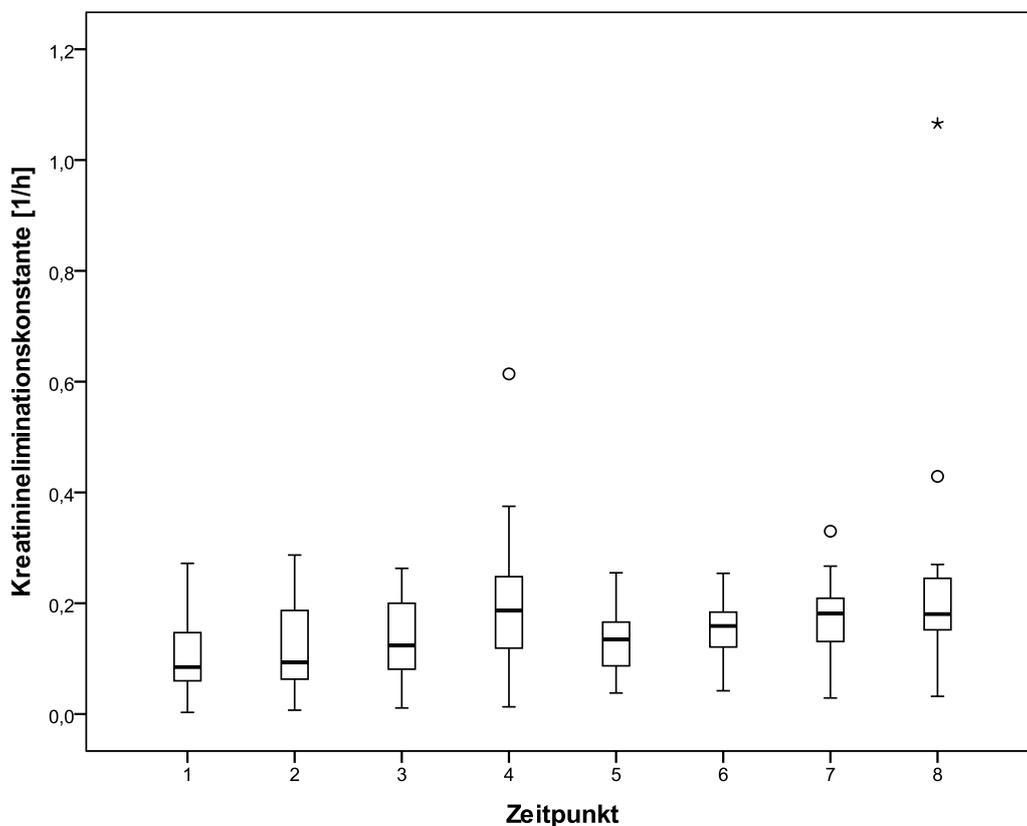


Abbildung 44: Der Anteil des Abfalls der Kreatininkonzentration bezogen auf den jeweiligen Wert zu Beginn des Intervalls [1/h] ($n = 18$, ohne Kalb 2, 5, 20).

Da die k_e im Verlauf der 48 Stunden zunahm, wurde zunächst eine mathematische Formel bestimmt, die die zeitliche Abhängigkeit der Kreatininelimination von der Zeit präziser beschreibt als eine Konstante. Den Verlauf des Medians der k_e der 18 Patienten veranschaulicht Abbildung 45.

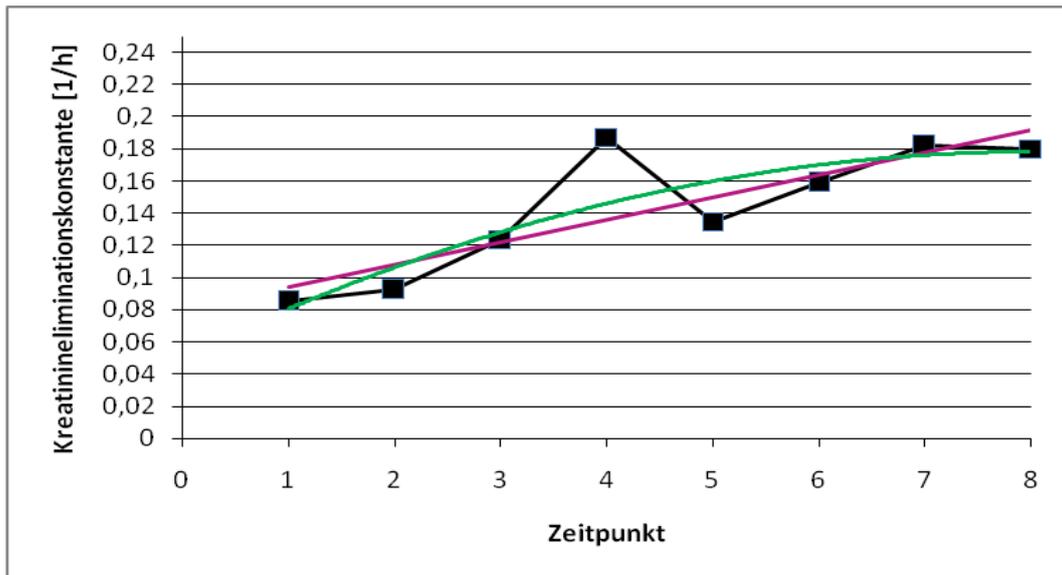


Abbildung 45: Kreatinineliminationskonstante [1/h] im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (schwarzer Graph); mit einer Trendlinie (grün), die durch eine quadratische Funktion (18) beschrieben wird und einer Trendlinie (violett), die durch eine lineare Funktion (19) beschrieben wird ($n = 18$, ohne Kalb 2, 5, 20).

Anhand des Bestimmtheitsmaßes ($R = 0,763$) ergab sich, dass folgende quadratische Funktion die Trendlinie des Graphen der k_e am genauesten beschreibt:

$$y = -0,00005x^2 + 0,005x + 0,051 \quad (18)$$

Wurde die k_e von 0,134/h (der von GAUCHEL 2012 verwendete Wert) durch diese Gleichung ersetzt, stieg die berechnete Kreatininkonzentration bei 15 von 18 Kälbern von ZP 0 auf ZP 1 an. Dies ist anhand der Kreatininkonzentration von Kalb 1 in Abbildung 46 veranschaulicht.

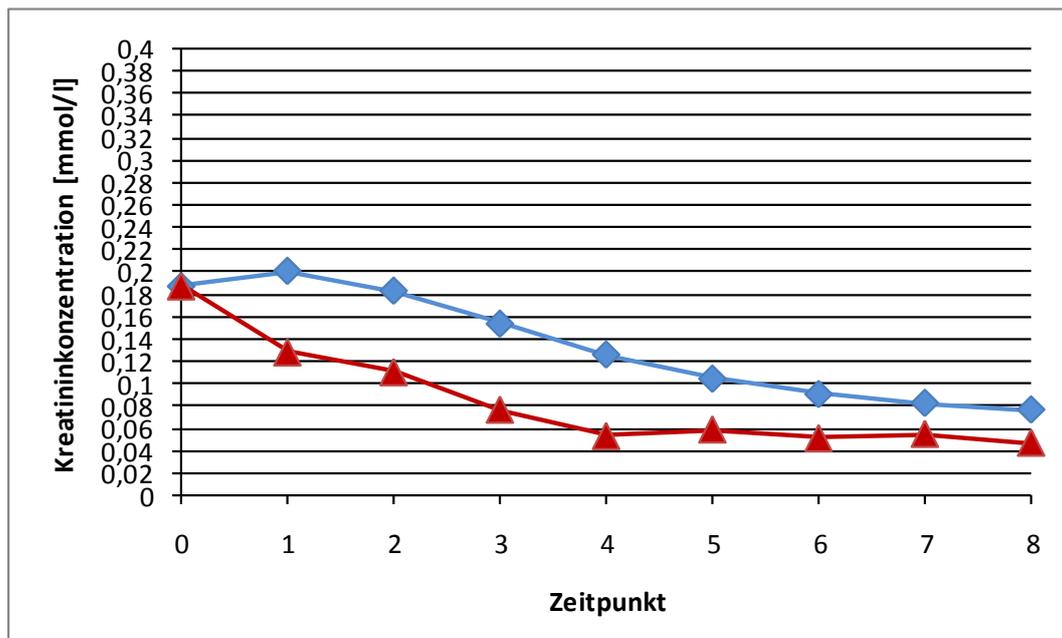


Abbildung 46: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], bei Ersatz der Kreatinineliminationskonstante durch die quadratische Funktion (18).

Die Trendlinie des Graphen in Abbildung 45 konnte mit einem geringeren Bestimmtheitsmaß ($R = 0,707$) durch folgende lineare Gleichung ausgedrückt werden:

$$y = 0,002x + 0,08 \quad (19)$$

Auch das Verwenden dieser Gleichung hatte zum Ergebnis, dass die berechnete Kreatininkonzentration bei 11 Durchfallpatienten zum ZP 1 höher war als zum ZP 0.

In einem weiteren Schritt wurde die k_e konstant belassen, jedoch der Wert erhöht. Dafür wurde der Mittelwert aus dem Median der Kreatininelimination zum ZP 5, 6, 7 und 8 gebildet. Dies ergab einen Wert von $0,164/h$, welcher im Folgenden an Stelle von $0,134/h$ für den gesamten Untersuchungszeitraum eingesetzt wurde. Die gemessene und berechnete Kreatininkonzentration von Kalb 1 stellt Abbildung 47 einander gegenüber. Im Vergleich zu Abbildung 35 war die in diesem Fall bessere Übereinstimmung erkennbar.

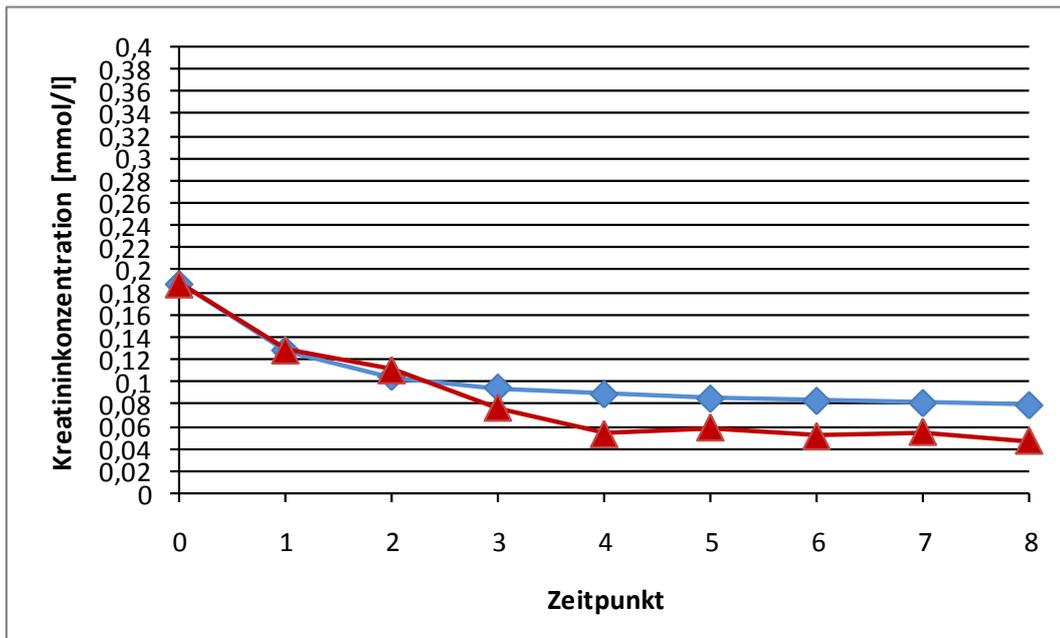


Abbildung 47: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatineliminationskonstante der Wert 0,164/ h eingesetzt wird.

Eine weniger gute Übereinstimmung zeigten die Kreatininkonzentrationen von Kalb 11, wie in Abbildung 48 dargestellt. Im Vergleich zur Abbildung 38 war die größere Übereinstimmung der Kreatininkonzentration bis zum ZP 4 bei Verwendung der k_e von 0,134/ h erkennbar. Ab ZP 4 hingegen zeigten gemessene und berechnete Kreatininkonzentrationen bei Verwendung der k_e von 0,164/ h weniger Abweichung.

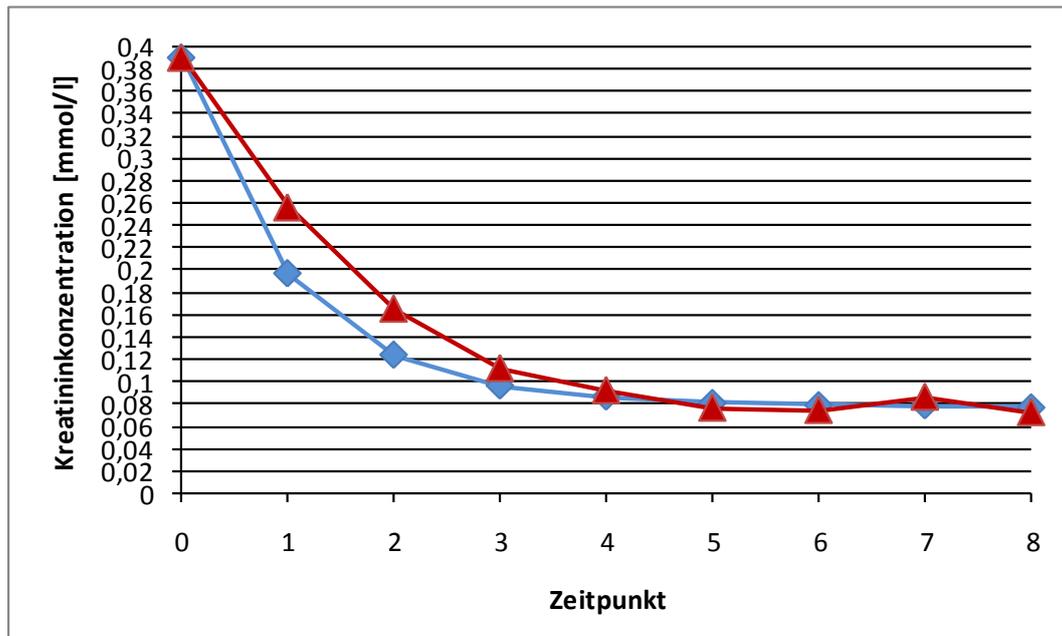


Abbildung 48: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 11 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante der Wert 0,164/ h eingesetzt wird.

Die Fehlerabschätzung bei Verwendung der k_e von 0,164/ h ist in Abbildung 49 dargestellt. Zum ZP 0 lag der Median des prozentualen Fehlers bei 17,02 % (10,71; 25,27). Nach einem Anstieg bis zum ZP 3 folgte ein Abfall auf 18,26 % (7,48; 37,55) zum ZP 4. Bis ZP 7 stieg der Median auf 31,17 % (5,65; 44,49) an. Der Wert des prozentualen Fehlers zum ZP 8 betrug 30,5 % (16,28; 42,03). Beim Vergleich dieser Fehlerabschätzung mit Abbildung 40 war auffallend, dass der Fehler bei Verwendung der k_e von 0,134/ h zum ZP 1, 2 und 3 kleiner war. Ab ZP 4 war jedoch bei Einsatz der k_e von 0,164/ h die Übereinstimmung zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration größer.

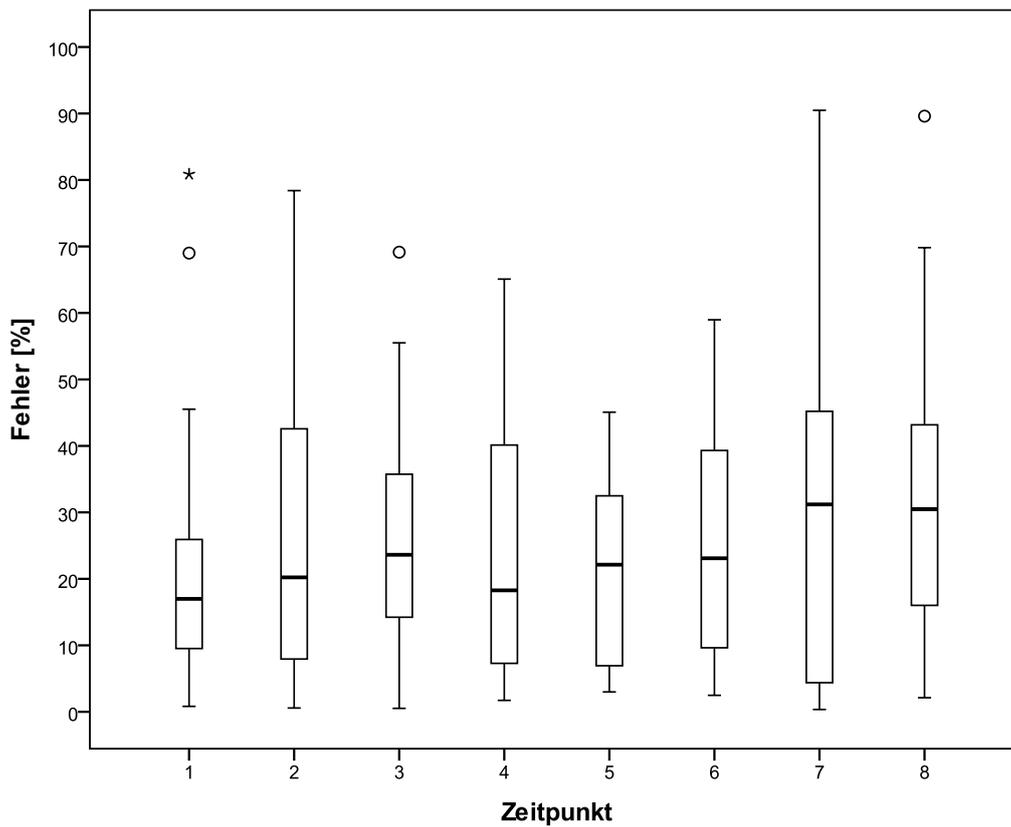


Abbildung 49: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden, wenn für die Kreatinineliminationskonstante der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

In einem weiteren Schritt wurde zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 die k_e von 0,134/ h eingesetzt und für die Zeitpunkte 4, 5, 6, 7 und 8 die k_e von 0,164/ h verwendet. Dadurch ergab sich bei Kalb 1, wie in Abbildung 50 dargestellt, eine größere Differenz zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration als bei Verwendung der k_e von 0,164/ h für alle Zeitpunkte.

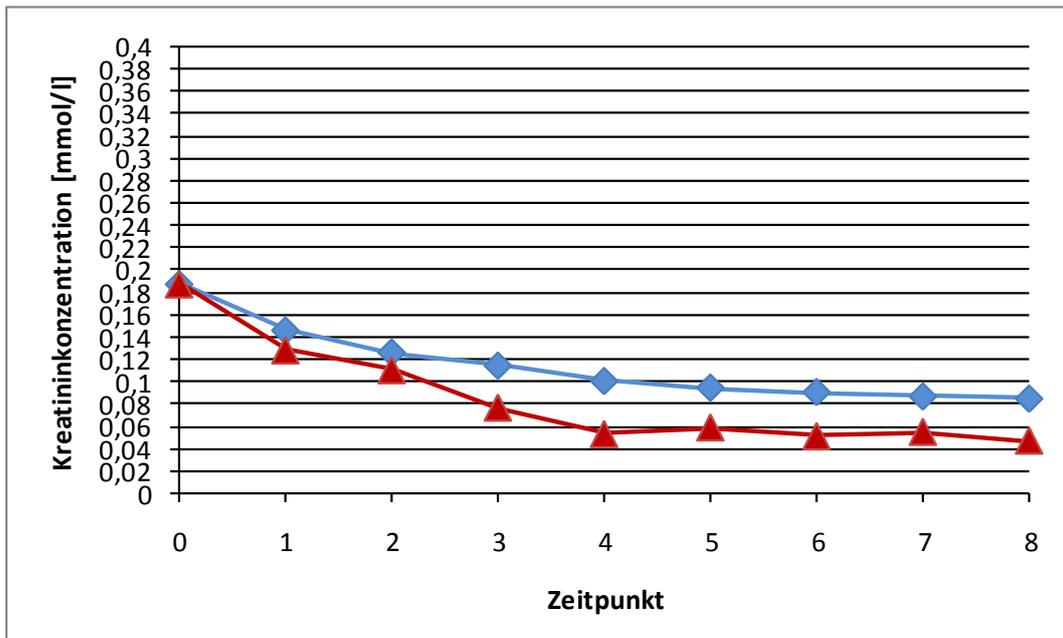


Abbildung 50: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 der Wert 0,134/ h und zum Zeitpunkt 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18; ohne Kalb 2, 5, 20).

Hingegen wird bei Betrachtung des Liniendiagramms der Kreatininkonzentration von Kalb 11 in Abbildung 51 deutlich, dass die berechnete und gemessene Kreatininkonzentration besser übereinstimmen, wenn für die ZP 1, 2 und 3 die k_e von 0,134/ h verwendet wurde und für die ZP 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wurde.

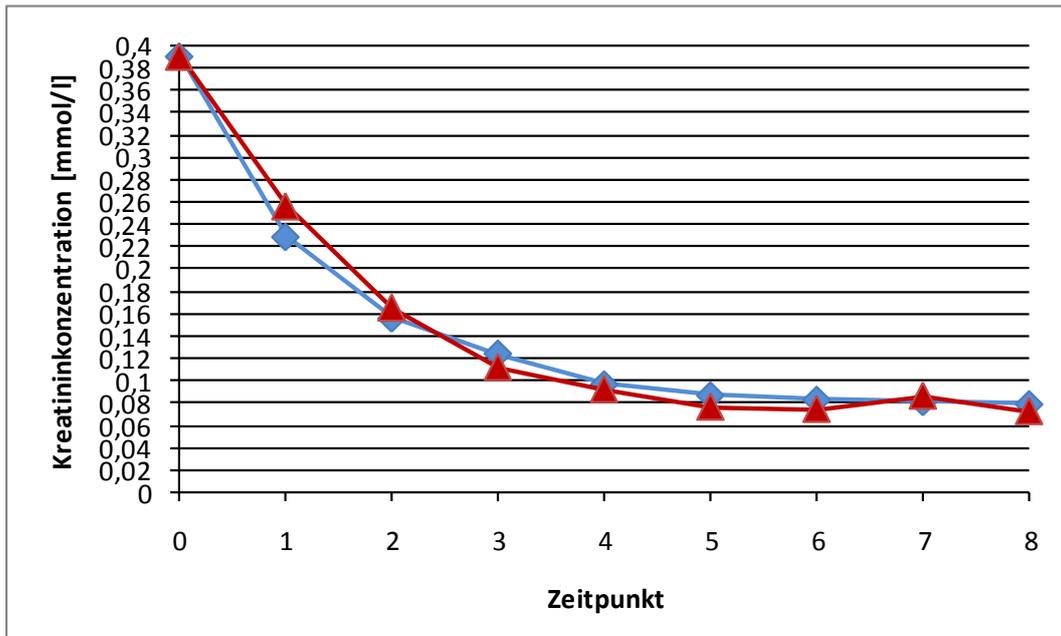


Abbildung 51: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 11 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 der Wert 0,134/ h und zum Zeitpunkt 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18; ohne Kalb 2, 5, 20).

Für alle 18 Durchfallpatienten ergab sich eine Verteilung des prozentualen Fehlers wie in Abbildung 52 dargestellt. Der Medianwert des Fehlers von ZP 1 bis 3 entsprach dem in Abbildung 40 gezeigten. Zum ZP 4 betrug der Median 21,35 % (7,78; 39,61). Im Folgenden war der Median leichten Schwankungen unterlegen, lag zum ZP 8 bei 28,61 % (12,76; 44,78) und somit niedriger als bei Verwendung der k_e von 0,164/ h für alle Zeitpunkte (Abbildung 49).

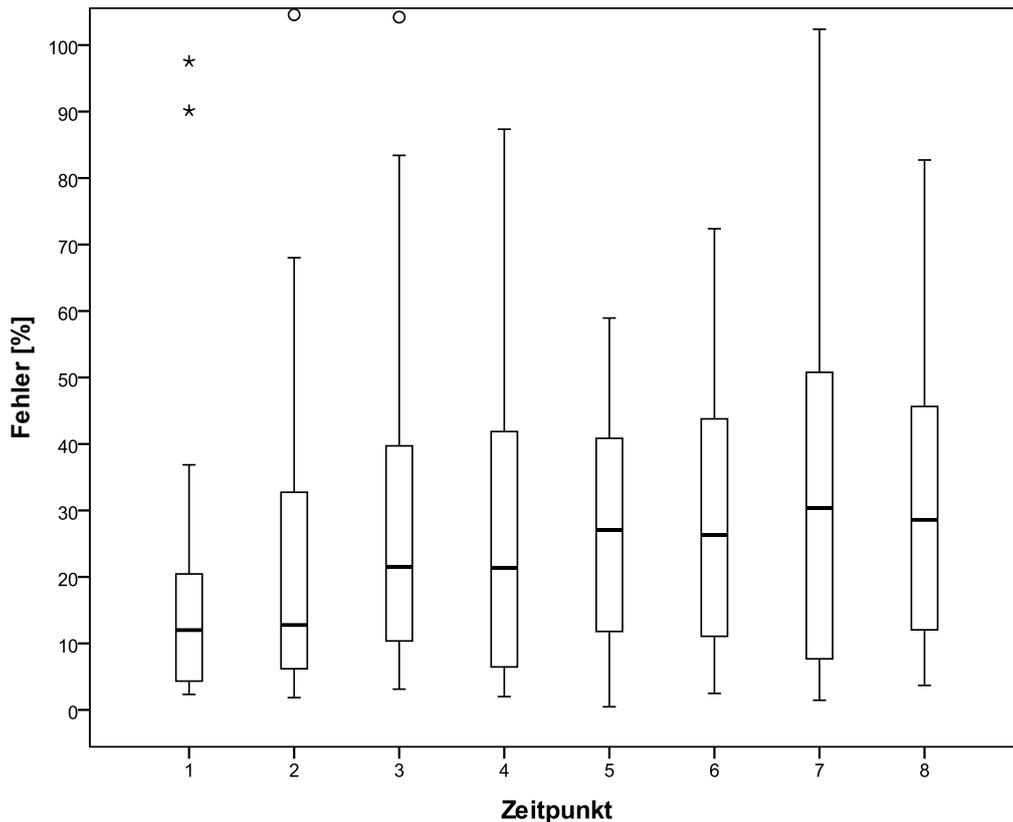


Abbildung 52: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden, wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 der Wert 0,134/ h und zum Zeitpunkt 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

In einem nächsten Versuch (Abbildung 53) wurde zum ZP 1 und 2 für die k_e 0,134/ h und zum ZP 3, 4, 5, 6, 7 und 8 für die k_e 0,164/ h eingesetzt. Auch hier entsprach der Median zum ZP 1 und 2 dem aus Abbildung 40. Zum ZP 4 nahm der prozentuale Fehler einen Median von 16,14 % (9,86; 36,83) ein und betrug zum ZP 8 28,16 % (13,03; 41,72).

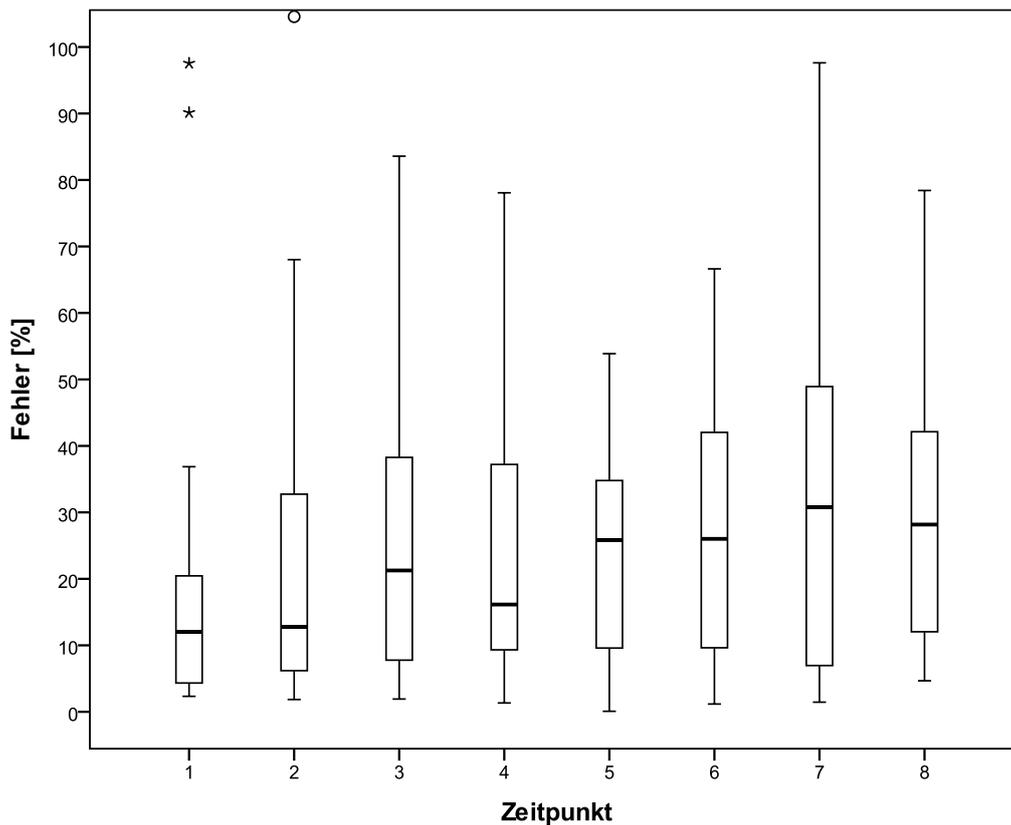


Abbildung 53: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden, wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/ h und zum Zeitpunkt 3, 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Ein weiterer Schritt beinhaltete die Erhöhung der k_e auf 0,184/ h zum ZP 7 und ZP 8. Dieser Wert orientierte sich an der, aus Untersuchungswerten dieser Studie berechneten, k_e zum Ende der Untersuchungen hin. Die k_e von 0,134/ h wurde für den ZP 1 und ZP 2 beibehalten und die k_e von 0,164/ h für die ZP 3, 4, 5 und 6 gewählt. Dadurch ergaben sich Übereinstimmungen der berechneten mit der gemessenen Kreatininkonzentration wie beispielhaft anhand der Abbildungen 54 und 55 dargestellt.

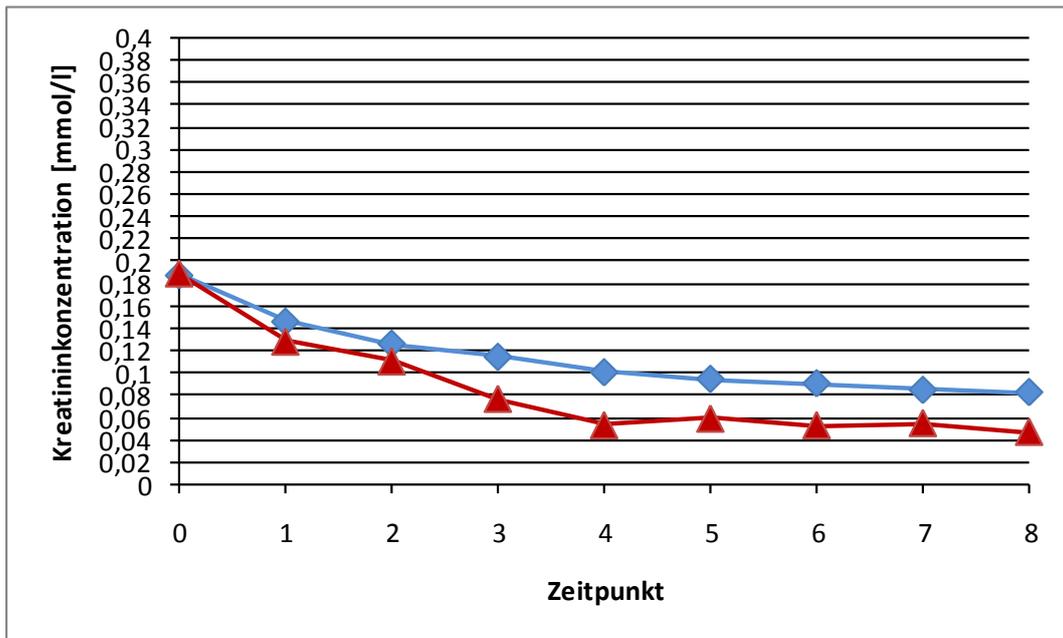


Abbildung 54: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 1 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/h, zum Zeitpunkt 3, 4, 5, und 6 der Wert 0,164/h und zum Zeitpunkt 7 und 8 der Wert 0,184/h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

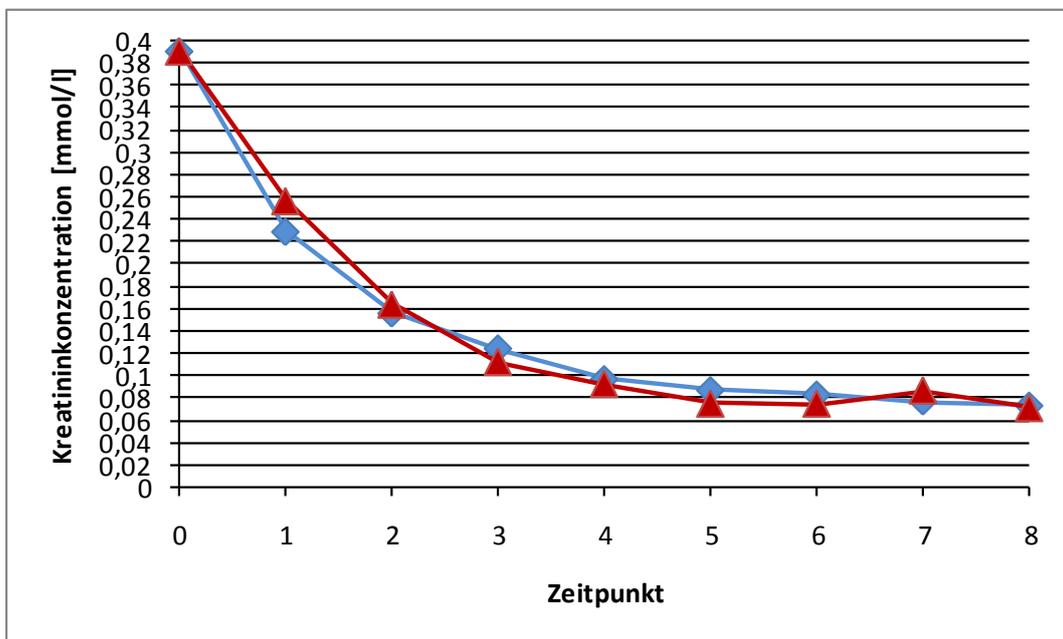


Abbildung 55: Liniendiagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 11 zum Vergleich der gemessenen (rot) und berechneten (blau) Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/h, zum Zeitpunkt 3, 4, 5, und 6 der Wert 0,164/h und zum Zeitpunkt 7 und 8 der Wert 0,184/h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Die Werte der Fehlerabschätzung glichen zu den ZP 1 bis ZP 6 den Werten aus Abbildung 53. Zum ZP 7 kam es schließlich zu einem Anstieg des medianen prozentualen Fehlers auf 35,13 % (9,93; 42,25). Der Wert des prozentualen Fehlers betrug zum ZP 8 26,01 % (8,09; 38,93).

Die Verteilung des prozentualen Fehlers wird anhand der Box Plot-Diagramme in Abbildung 56 veranschaulicht.

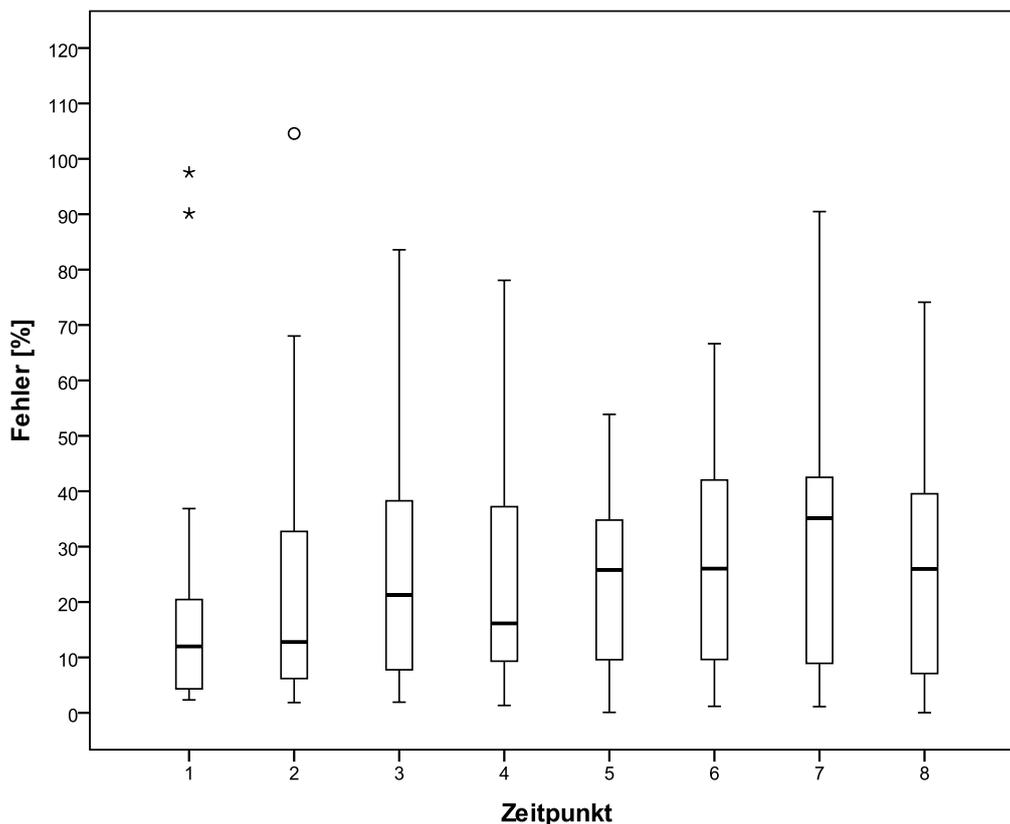


Abbildung 56: Verteilung des prozentualen Fehlers [%] der berechneten gegenüber der gemessenen Kreatininkonzentration im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden, wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/h, zum Zeitpunkt 3, 4, 5 und 6 der Wert 0,164/h und zum Zeitpunkt 7 und 8 der Wert 0,184/h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20).

Durch Ausschluss von drei Kälbern (Kalb 18, 19 und 21) aus der letztgenannten Auswertung verringerte sich der mediane prozentuale Fehler zum ZP 7 auf 18,67 % (7,48; 43,04) und zum ZP 8 auf 17,82 % (5,04; 38,2).

V DISKUSSION

1 Material und Methoden

In vorliegender Arbeit wurde auf das Patientengut der Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität München zurückgegriffen. Da die an Durchfall erkrankten Kälber aus verschiedenen Herkunftsbetrieben stammten, unterschieden sie sich bezüglich Haltungsart, Tränkeregime, einer gegebenenfalls durchgeführten Vorbehandlung, sowie dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen.

Verschiedene Parameter der klinischen Untersuchung zu Beginn der Untersuchungen, nach 24 Stunden und am Ende der Untersuchungen unterlagen einer an den Untersucher gebundenen Einschätzung. Insbesondere Parameter wie Hautturgor oder Lage der Bulbi waren dieser Subjektivität unterworfen.

Nach einer Eingangsuntersuchung wurde die Therapie individuell an die Bedürfnisse des jeweiligen Durchfallpatienten angepasst, auch im Hinblick auf Begleiterkrankungen. Eine korrekte Therapie, insbesondere die Restitution eines physiologischen Hydratationszustandes, war Voraussetzung für die „Homogenisierung“ der Probanden am Ende der Untersuchungsperiode, während sie zu deren Beginn, also bei Einlieferung, im Hinblick auf den Hydratationszustand zum Teil sehr heterogen waren.

Für die Berechnung der Harnstoff-/Kreatinin-Clearance, der Harnstoff-/Kreatininausscheidung, der Harnstoffexkretionsrate, des Kreatininkoeffizienten und der Kreatinineliminationskonstante war die möglichst genaue Bestimmung des Harnvolumens unerlässlich. So wird zum Beispiel eine unvollständige Harnsammlung als häufigste Ursache fehlerhafter Werte der Harnstoffexkretionsrate im Harn genannt (AUSTIN et al., 1920). Grundsätzlich wurde in vorliegender Arbeit über einen Zeitraum von mindestens 20 Minuten Harn provoziert. Die Tatsache, dass von jedem Kalb zu jedem Zeitpunkt Harn gewonnen werden konnte, ist als Erfolg zu werten. Trotzdem kann nicht in jedem Fall davon ausgegangen werden, dass die Harnblase nach der Harnprovokation vollständig entleert war, da dies nicht nach der Harnprovokation überprüft wurde und eine manuelle Palpation oder sonographische Untersuchung zur Bestimmung eines geringen Restharnvolumens nicht möglich ist. Ob bei Kälbern, die wegen

hochgradiger Störung des Allgemeinbefindens nur mit Hilfe von zwei weiteren Personen aufgestellt werden konnten, eine vollständige Entleerung der Harnblase erfolgte, scheint zweifelhaft.

Die Interpretation der Werte aller Parameter wurde dadurch erschwert, dass die Messzeitpunkte und -abstände einzelner Blut- und Harnparameter von der Eingangsuntersuchung aus definiert und somit tageszeitliche Gegebenheiten außer Acht gelassen wurden. Der ZP der Eingangsuntersuchung der Kälber wies tageszeitliche Unterschiede auf, da er vom Zeitpunkt der Einlieferung abhing. Ausgehend von diesem Zeitpunkt erfolgten die Untersuchungen in einem starren sechs-Stunden-Intervall über 48 Stunden hinweg. Bei festem Tränkeschema konnten somit nicht für alle Kälber die gleichen Voraussetzungen für jeden Untersuchungszeitpunkt gewährleistet werden. Dies hat auf den Median einiger Parameter, wie zum Beispiel das zugeführte Flüssigkeitsvolumen, die KM oder das Harnvolumen, großen Einfluss und erklärt die Schwankungen der Werte zu den Entnahmezeitpunkten. Auch große Spannbreiten zwischen Minimal- und Maximalwerten können zum Teil damit begründet werden.

Die Auswertung der ermittelten Werte erfolgte mit Hilfe des Medians, 25 % Quartils und 75 % Quartils, da die Daten dieser Arbeit nicht normalverteilt sind. Bei den in der Literatur angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte. Im Folgenden werden vorliegende Resultate mit Untersuchungsergebnissen anderer Autoren verglichen. Differenzen in den Angaben können darin begründet sein.

2 Flüssigkeitshaushalt bei an Durchfall erkrankten Kälbern während der Rehydratation

2.1 Körpermasse und Verteilungsvolumen

Der Anstieg der KM bei Durchfallpatienten während Rehydratationstherapie steht in Einklang mit Resultaten von MAHANGAIKO und KLEE (1998). Da die Flüssigkeitstherapie direkt nach der Eingangsuntersuchung einsetzte und die Durchfallpatienten nach 24 Stunden klinisch weitgehend rehydriert erschienen, wurde eine Zunahme der KM als Erfolg der Rehydratationstherapie gewertet. Das Wiegen der an Durchfall erkrankten Kälber stellt die beste Methode dar, um kurzzeitige Veränderungen des Hydratationsstatus zu erfassen (CONSTABLE et al., 1998). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Milchtränke zu einer

anabolen Körpermassenzunahme führen kann. Bei Durchfallpatienten macht die anabole Körpermassenzunahme jedoch lediglich 1 % der KM pro Tag aus (HEATH et al., 1989) und kann daher vernachlässigt werden (CONSTABLE et al., 1998).

Ein Problem bei der Interpretation der Ergebnisse bereiteten die Tiere, die keine Zunahme oder eine Abnahme der KM aufwiesen. Dies kann zum Einen daran liegen, dass die Flüssigkeitsverluste über Fäzes und Harn größer waren als die Flüssigkeitszufuhr. Während in vorliegender Arbeit sowohl das zugeführte Flüssigkeitsvolumen als auch das Harnvolumen quantitativ über 48 Stunden hinweg erfasst wurden, erfolgte die Überprüfung der Kotkonsistenz nur zum ZP 0, 4 und 8. Das während des gesamten Untersuchungszeitraumes über den Kot verlorene Flüssigkeitsvolumen wurde nicht erhoben. Daher wurde weder eine lückenlose Flüssigkeitsbilanz der Durchfallpatienten aufgestellt, noch konnten individuelle Zu- oder Abnahmen der KM vollständig aufgeklärt werden. Nicht auszuschließen ist weiterhin, dass die Flüssigkeitszufuhr durch individuelle Flüssigkeitstherapie in Einzelfällen nicht ausreichend war. Wenig zufriedenstellend war in diesem Zusammenhang der Erfolg der Rehydratationstherapie dreier Kälber, die zum Ausgleich der Flüssigkeitsdefizite nur ORL, Milchtränke und Wasser erhielten. Zwei der Kälber nahmen im Verlauf der Untersuchungen ab und das dritte nahm nur 0,2 kg zu. Ferner kann der von DALTON et al. (1965) und HARTMANN et al. (1987) beschriebene Katabolismus bei an Neugeborenenendiarrhoe erkrankten Kälbern die Abnahme der KM begründen (GROUTIDES & MICHELL, 1990).

Das Verteilungsvolumen wurde in Abhängigkeit der KM berechnet, da bekannt ist, dass das GKW bei gesunden Kälbern 75 % der KM einnimmt (HARTMANN & REDER, 1995; BERCHTOLD, 1999). Daher bedingen Änderungen der KM auch Änderungen des V. Infolgedessen kam es im Rahmen der Rehydratationstherapie aufgrund der Flüssigkeitszufuhr bei Durchfallpatienten nicht nur zur Zunahme der KM sondern auch zu einer Vergrößerung des V. Auch MAHANGAIKO und KLEE (1998) beschrieben eine Vergrößerung des Verteilungsraumes während der Rehydratationstherapie bei an Durchfall erkrankten Kälbern.

2.2 Aufgenommenes Flüssigkeitsvolumen

Bei Einlieferung an Tag 1 war das Ziel der Rehydratationstherapie, das schon bestehende Flüssigkeitsdefizit und die durch Diarrhoe auftretenden laufenden Verluste auszugleichen (RADEMACHER et al., 2002). Das den Patienten insgesamt zugeführte Flüssigkeitsvolumen sank von 10,4 l an Tag 1 statistisch signifikant auf 9,0 l an Tag 2. Dieser Abfall war dadurch zu erklären, dass das bestehende Flüssigkeitsdefizit an Tag 1 ergänzt wurde. Davon ausgehend, dass die Durchfallpatienten an Tag 2 euhydriert waren, reichte an Tag 2 die Zufuhr eines geringeren Flüssigkeitsvolumens aus, denn zu diesem ZP mussten nur noch laufende Flüssigkeitsverluste ausgeglichen werden. Ferner war von Bedeutung, dass der Anteil des über die DTI zugeführten Flüssigkeitsvolumens von Tag 1 auf Tag 2 sank und der Anteil des von den Durchfallpatienten an ORL und Milchtränke aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens von Tag 1 auf Tag 2 zunahm. Das bedeutet, dass die Kälber an Tag 2 vermehrt selbstständig in der Lage waren, ihre laufenden intestinalen Flüssigkeitsverluste auszugleichen.

3 Interpretation von Blut- und Harnwerten im Hinblick auf die Nierenfunktion

3.1 Harnstoffkonzentration im Plasma

Zum ZP 0 lag der Median der Harnstoffkonzentration im Plasma an Durchfall erkrankter Kälber bei 12,25 mmol/l. Dies bestätigte die Angaben zahlreicher Autoren, dass es bei Durchfallpatienten zu einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Plasma kommt (TENNANT et al., 1972; FAYET & OVERWATER, 1978; KLEE et al., 1979; KLEE, 1985; MAHANGAIKO & KLEE, 1998; WIEST & KLEE, 1998). Der gemessene Wert stand in Einklang mit den Mittelwerten die FAYET und OVERWATER (1978) und KLEE (1985) bei Durchfallpatienten ermittelten (11,4 mmol/l bzw. 11,8 mmol/l).

Verglichen mit dem Anfangswert war zum ZP 1 bereits ein deutlicher, signifikanter Abfall der medianen Harnstoffkonzentration erkennbar. Dieser Abfall setzte sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes fort. Die Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren stehen damit in Einklang (SCHWEIZER, 1976; MAHANGAIKO & KLEE, 1998; WIEST & KLEE, 1998; MATTHIES, 2000; PRÖLSS, 2001). Die Flüssigkeitssubstitution in vorliegender Studie führte zu einer Vergrößerung des Verteilungsraumes für Harnstoff und

folglich zu einer Abnahme der Harnstoffkonzentration im Plasma. Der signifikante Abfall der Harnstoffkonzentration bis zum ZP 1 zeigte, dass die Rehydratationstherapie innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Flüssigkeitszufuhr ihre Wirkung zeigte. Des Weiteren führte eine Erhöhung der renalen Ausscheidung von Harnstoff zu einer Abnahme der Harnstoffkonzentration im Plasma (KLEE, 1985).

Der Median des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten (Harnstoff und Kreatinin jeweils in mmol/l) der Durchfallpatienten dieser Arbeit betrug 80,41 zum ZP 0. Der höchste gemessene Wert lag bei 201,69. Der Mittelwert in der Studie von WIEST und KLEE (1998) war mit 70,28 etwas niedriger. Die Erhöhung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten zum ZP 0 bestätigte die Feststellungen von KLEE (1985), MAHANGAIKO und KLEE (1998) und WIEST und KLEE (1998), dass die Azotämie bei Neugeborenenendiarrhoe prärenal Natur ist. Im Verlauf der Untersuchungen wurde der Quotient kleiner. So lag er zum ZP 4 bei 64,5 und betrug zum ZP 8 50,19. Jedoch war der Harnstoff/Kreatinin-Quotient zum ZP 8 bei zehn von 20 Kälbern größer als 50, der Obergrenze des von KRAFT und DÜRR (2005a) angegebenen Referenzbereiches. Neben der prärenalen Azotämie kann auch die katabole Stoffwechsellage, die bei an Durchfall erkrankten Kälbern vorliegt (ZEPPERITZ & SEIDEL, 1982; HARTMANN et al., 1987; GROUTIDES & MICHELL, 1990), an der Erhöhung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten beteiligt sein. Da die Durchfallpatienten zum ZP 8 klinisch euhydriert waren, kann man davon ausgehen, dass die dehydratationsbedingte Funktionseinschränkung der Niere nicht mehr bestand. In diesem Zustand der Diurese wurde vermehrt Harnstoff mit dem Harn ausgeschieden (KASSIRER, 1971). Dies führte zu einer Abnahme der Harnstoffkonzentration im Blut. Die zum ZP 8 immer noch auftretende Erhöhung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten wurde daher mit der katabolen Stoffwechsellage begründet.

3.2 Renale Elimination von Harnstoff und Harnstoff-Clearance

In dieser Studie war die Harnstoffexkretionsrate zum ZP 4 mit einem Wert von 7,84 mmol/kg/24 h erhöht. Der Wert war niedriger als die von MATTHIES (2000), PRÖLSS (2001) und KLEE (1985) bei Durchfallpatienten ermittelten Werte (8,5 mmol/kg/24 h, 9,21 mmol/kg/24 h bzw. 10,79 mmol/kg/24 h). Die Erhöhung der Harnstoffexkretionsrate zum ZP 4 war ein Hinweis darauf, dass der dehydratationsbedingt im Plasma retinierte Harnstoff während der

Rehydratationstherapie vermehrt renal eliminiert wird. Bis zum ZP 8 nahm die Harnstoffexkretionsrate zwar auf 6,68 mmol/kg/24 h ab, lag jedoch noch über den von KLEE (1985), MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) bei gesunden Kontrolltieren errechneten Werten.

Der Median der Harnstoff-Clearance betrug bei Durchfallpatienten zum ZP 1 0,41 ml/min/kg. Verglichen mit der gesichteten Literatur stellte dies den niedrigsten gemessenen Wert dar. Der von KLEE (1985) erfasste Mittelwert bei Durchfallpatienten lag bei 0,74 ml/min/kg. Die Werte, die MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) 12 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie ermittelten, lagen bei 0,57 ml/min/kg bzw. 0,94 ml/min/kg. Im weiteren Verlauf nahm die Harnstoff-Clearance bei Durchfallpatienten vorliegender Arbeit zunächst zu. Zum ZP 4 betrug sie 1,32 ml/min/kg und stand damit in Einklang mit 1,25 ml/min/kg, dem Wert, den MATTHIES (2000) ermittelte. Der von PRÖLSS (2001) gemessene Wert war niedriger (1,09 ml/min/kg). Diese Steigerung der Harnstoff-Clearance ist Ausdruck einer Verstärkung der renalen Elimination von Harnstoff. Aufgrund des Anstiegs der Harnflussrate, der auf die Rehydratationstherapie zurückzuführen ist, kommt es zu einer Verminderung der Rückdiffusion von Harnstoff und somit zu einer Verstärkung der Ausscheidung mit dem Harn. Gleichzeitig sinkt die Harnstoffkonzentration im Blut. Zwischen ZP 5 und ZP 6 nahm der Median der Harnstoff-Clearance von 1,1 ml/min/kg auf 0,93 ml/min/kg ab. Zum ZP 7 betrug der Median 0,74 ml/min/kg. Diese Werte lagen in Bereichen, die von einigen Autoren bei gesunden Tieren gemessen wurden. So ermittelte PRÖLSS (2001) eine Harnstoff-Clearance von 0,9 ml/min/kg und MATTHIES (2000) einen Wert von 1,06 ml/min/kg bei gesunden Patienten. Auch der Mittelwert von 0,84 ml/min/kg, den POULSEN (1957) bei gesunden Kühen gemessen hat, entsprach dem. Abweichend von in dieser Studie gemessenen Werten präsentierten sich die von KLEE (1985) und DALTON (1968) ermittelten Werte der Harnstoff-Clearance bei gesunden Tieren. Diese differierenden Angaben aus der Literatur bezüglich des Wertes der Harnstoff-Clearance gesunder Kälber erschwerten die Interpretation der Werte von ZP 5 bis ZP 7. Es wird jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Harnstoff-Clearance zum ZP 4 der Harnstoff-Clearance gesunder Kälber gleicht. Das würde bedeuten, dass 24 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie keine dehydratationsbedingte Einschränkung der Nierenfunktion mehr nachweisbar war.

In jedem Fall überraschte der Anstieg der Harnstoff-Clearance auf 1,36 ml/min/kg zum ZP 8. Dieser Anstieg war darauf zurückzuführen, dass fünf von 20 Kälbern zum ZP 8 eine Harnstoff-Clearance von mehr als 2 ml/min/kg aufwiesen. Bei Betrachtung der Einzelwerte dieser Tiere wurde deutlich, dass die hohe Harnstoff-Clearance zum ZP 8 bei zwei Tieren durch ein hohes HMV und bei drei Tieren durch eine hohe Harnstoffkonzentration im Harn begründet werden konnte.

In Abbildung 11 war die Abhängigkeit der Harnstoff-Clearance vom HMV bezogen auf die KM dargestellt. Sowohl der Verteilung der Werte in dem Punkt-Streu Diagramm, als auch dem berechneten positiven Korrelationskoeffizienten war zu entnehmen, dass die Steigerung des Harnflusses zu einer Verminderung der Rückresorption von Harnstoff und somit zu einer Erhöhung der Harnstoff-Clearance führte und umgekehrt. Diese Korrelation ließ sich in Abbildung 12 am besten anhand einer logarithmischen Funktion darstellen. Daher kam die Frage auf, ob dies das Vorhandensein eines „augmentation limits“ bedeutete. Bei einem HMV von 0,1 ml/min/kg lag die Harnstoff-Clearance bei einem Wert von 1,25 ml/min/kg und entsprach somit den Werten, die KLEE (1985) für das „augmentation limit“ und die maximale Clearance angab. Beachtet werden muss allerdings, dass elf Wertepaare von insgesamt 144 Wertepaaren so hoch waren, dass sie nicht zur Darstellung des „augmentation limit“ in Abbildung 12 herangezogen wurden. Des Weiteren ließ die große Streuung der Werte in Abbildung 12 Zweifel an dem eindeutigen Vorhandensein des „augmentation limits“ in dieser Arbeit aufkommen.

3.3 Kreatininkonzentration im Plasma

Der Median der Kreatininkonzentration im Plasma betrug zum ZP 0 127,93 $\mu\text{mol/l}$. Damit lag er unter den Mittelwerten, die in der Literatur für die Kreatininkonzentration bei Durchfallpatienten angegeben wurden. In der Studie von MAACH et al. (1992) lag die Kreatininkonzentration bei an Durchfall erkrankten Kälbern bei 141,2 $\mu\text{mol/l}$. Die von WIEST und KLEE (1998) bei Durchfallpatienten erhobene Kreatininkonzentration betrug 260,34 $\mu\text{mol/l}$. Den höchsten Wert von 284 $\mu\text{mol/l}$ ermittelten MAHANGAIKO und KLEE (1998). Eine Kreatininkonzentration zum ZP 0 von weniger als 110 $\mu\text{mol/l}$ bei neun der 20 Kälber erklärte den niedrigen Median in dieser Arbeit. Bezüglich des Dehydratationsgrades war bei diesen neun Kälbern zu vermerken, dass ein Kalb bei Eingangsuntersuchung nicht dehydriert war, sechs dieser Kälber geringgradig

dehydriert waren und nur zwei Kälber eine mittelgradige Reduktion des Hautturgors aufwiesen. Aufgrund des geringen Flüssigkeitsverlustes verkleinerte sich der Verteilungsraum für Kreatinin in den genannten Fällen kaum und führte daher nur zu einer moderaten Erhöhung der Kreatininkonzentration. Da die anderen elf Durchfallpatienten eine teils deutliche Erhöhung der Kreatininkonzentrationen, bis auf maximal 391,19 $\mu\text{mol/l}$, zeigten, bestätigten die Resultate der vorliegenden Studie die Aussage, dass die Kreatininkonzentration bei dehydrierten Durchfallpatienten erhöht ist (SCHWEIZER, 1976; ZEPERITZ & SEIDEL, 1982; BARTHEL, 1993; MAHANGAIKO & KLEE, 1998; MATTHIES, 2000; PRÖLSS, 2001).

Auch die Abnahme der Kreatininkonzentration im Serum zwischen ZP 0 und 1 entsprach Resultaten weiterer Studien (GROUTIDES & MICHELL, 1990; MAACH et al., 1992; WIEST & KLEE, 1998; MATTHIES, 2000; PRÖLSS, 2001). Diese Abnahme setzte sich bis zum Ende der Untersuchungen fort. Für den Abfall der Kreatininkonzentration verantwortlich ist die Vergrößerung des Verteilungsraumes infolge der Flüssigkeitssubstitution (WIEST & KLEE, 1998). Außerdem kann man davon ausgehen, dass die Flüssigkeitszufuhr das Wiedererstarken der Nierenfunktion bewirkte. Aufgrund der Normalisierung der glomerulären Filtrationsleistung wurde Kreatinin nicht mehr im Plasma retiniert. In der Folge kam es zu einem Absinken der Kreatininkonzentration.

3.4 Renale Elimination von Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Der Median des Kreatininkoeffizienten betrug zum ZP 4 0,23 mmol/kg/24 h. Dieser Wert entsprach den von PRÖLSS (2001) und KLEE (1985) gemessenen Kreatininkoeffizienten bei Durchfallpatienten (0,26 mmol/kg/24 h bzw. 0,25 mmol/kg/24 h). Etwas höher lag der von MATTHIES (2000) ermittelte Kreatininkoeffizient von 0,30 mmol/kg/24 h. Bis zum ZP 8 fiel der Kreatininkoeffizient auf 0,20 mmol/kg/24 h ab. Die Abnahme des Kreatininkoeffizienten in dieser Studie wird auf die Zunahme der KM zurückgeführt. Wäre die Zunahme aufgrund von Anabolismus erfolgt, hätte dies einen Anstieg des Kreatininkoeffizienten zur Folge haben müssen, da die Ausscheidung von Kreatinin im Harn abhängig von der Muskelmasse ist (BOEHNCKE & RIEDER, 1974). Wie schon beschrieben, war die Körpermassenzunahme der Durchfallpatienten in vorliegender Arbeit jedoch in erster Linie auf eine Zunahme des GWK infolge der Rehydratationstherapie zurückzuführen und weniger auf eine

anabole Körpermassenzunahme.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass sowohl bei den Werten der Kreatinin-ausscheidung als auch bei den Werten des Kreatininkoeffizienten eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variation während des Untersuchungszeitraumes vorlag. Die Aussage einiger Autoren (DE GROOT & AAFJES, 1960; BOEHNCKE & RIEDER, 1974), dass die Kreatininausscheidung konstant wäre, wurde anhand vorliegender Ergebnisse nicht bestätigt. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Werte in vorliegender Arbeit von an Durchfall erkrankten Kälbern stammten, während die Tiere der genannten Autoren gesund waren. Denn, wie schon dargestellt, hat die Durchfall bedingte Dehydratation einen Einfluss auf die Dynamik des Kreatininhaushaltes.

Der Medianwert der Kreatinin-Clearance der Durchfallpatienten betrug zum ZP 0 1,36 ml/min/kg und lag damit nur knapp unter den Mittelwerten der Kreatinin-Clearance, die KLEE (1985) bei an Durchfall erkrankten Kälbern ermittelte (1,38 ml/min/kg). Niedriger präsentierte sich der Mittelwert von 1,15 ml/min/kg, den MATTHIES (2000) bei ihren Durchfallpatienten gemessen hat. Dagegen lag der von PRÖLSS (2001) erfasste Mittelwert von 1,56 ml/min/kg darüber. Bis zum ZP 4 war ein Anstieg der Kreatinin-Clearance auf 2,55 ml/min/kg zu beobachten. Die gleiche Feststellung machten auch MAHANGAIKO und KLEE (1998), MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001). Der Anstieg der Kreatinin-Clearance bei gleichzeitigem Abfall der Kreatininkonzentration im Plasma wurde als Ausdruck eines Anstiegs der renalen Elimination bei durch Flüssigkeits-substitution bedingter Erhöhung der GFR interpretiert. Zum ZP 5 nahm der Median der Kreatinin-Clearance einen Wert von 1,76 ml/min/kg ein und veränderte sich bis zum ZP 7 kaum. Diese Werte entsprachen den Werten, die MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) bei gesunden Tieren ermittelten (1,7 ml/min/kg bzw. 1,58 ml/min/kg). Auch der von KLEE (1985) bei gesunden Kontrollkälbern gemessene Wert von 1,97 ml/min/kg oder die Ergebnisse von BOEHNCKE (1980) und POULSEN (1957) lagen in diesem Bereich (1,74 ml/min/kg bzw. 1,68 ml/min/kg). Da die Kälber bei der klinischen Untersuchung zum ZP 4, mit Ausnahme von einem Kalb, euhydriert erschienen, konnte zu diesem Zeitpunkt von einer bereits normalisierten GFR ausgegangen werden. Daher war durchaus denkbar, dass die Kreatinin-Clearance in vorliegender Studie 24 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie der

Kreatinin-Clearance gesunder Kälber entsprach. Der Anstieg des Medians der Kreatinin-Clearance auf 3,0 ml/min/kg zum ZP 8 war nicht erklärbar. Bei Betrachtung der Einzelwerte fielen die Werte zweier Kälber auf, die zum ZP 8 mehr als 8 ml/min/kg betragen, was physiologisch nicht plausibel erscheint. Weiteren Einfluss auf diesen Median besaßen die Werte von fünf Kälbern mit einer Kreatinin-Clearance größer als 4 ml/min/kg zum ZP 8. Drei dieser Kälber zeigten zum ZP 8 ein hohes HMV und fünf Durchfallpatienten eine hohe Kreatininkonzentration im Harn.

Unter der Voraussetzung, dass Kreatinin nur der glomerulären Filtration unterliegt, entspricht die Kreatinin-Clearance der GFR (POULSEN, 1957; BOEHNCKE, 1980; KLEE, 1985) und sollte daher immer über der Harnstoff-Clearance liegen, da Harnstoff zusätzlich tubulär resorbiert wird. Vorliegende Ergebnisse bestätigten diese Aussage weitestgehend. Nur bei drei Kälbern lag die Harnstoff-Clearance zu insgesamt sechs Zeitpunkten über der Kreatinin-Clearance. Das würde bedeuten, dass es zu Sekretion von Harnstoff oder aber zu Rückresorption von Kreatinin gekommen ist.

Es fand sich zu jedem ZP eine negative Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance bezogen auf die KM und der Kreatininkonzentration im Plasma. Daraus lässt sich ableiten, dass es durch Dehydratation und entsprechender Hämokonzentration zur Senkung der Kreatinin-Clearance und folglich zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration kommt. Diese Korrelation war jedoch erst zum ZP 7 und ZP 8 statistisch signifikant und wurde nur zum ZP 7 durch eine Hyperbel beschrieben (Abbildung 16). Wenn die Rate des endogenen Anfalls von Kreatinin, also der so genannte Kreatininkoeffizient, konstant ist und Kreatinin nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, muss es zwischen GFR, der dann die Kreatinin-Clearance entspricht, und der Kreatininkonzentration im Blut eine hyperbole Beziehung geben, wobei das Produkt aus beiden Größen eben dem Kreatininkoeffizienten entspricht. Dass dies in den hier ermittelten Daten nicht sehr überzeugend der Fall war, liegt vermutlich an der Dynamik, welcher der Flüssigkeitshaushalt im Untersuchungszeitraum unterworfen war.

Anhand von Korrelationsanalysen wurde die Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und Harnflussrate überprüft. Die beiden Größen sollten unabhängig voneinander sein (POULSEN, 1957; BOEHNCKE, 1980). Die Analysen in vorliegender Arbeit zeigten jedoch, dass das HMV zum ZP 2, 3, 5 und 8

signifikant positiv mit der Kreatinin-Clearance korrelierte (Abbildung 18). Von einer signifikanten Korrelation der genannten Parameter berichtete auch PRÖLSS (2001). Geht man aufgrund vorliegender Resultate davon aus, dass die Kreatinin-Clearance in einer Beziehung zum Harnfluss steht, hätte sie einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Harnstoff-Clearance, nämlich die bislang angenommene Unabhängigkeit vom Harnfluss, verloren.

3.5 Natriumkonzentration im Plasma und fraktionelle Elimination von Natrium

Die Werte der Natriumkonzentration im Plasma der Durchfallpatienten lagen in oder unter dem von KRAFT und WIRTH (2005) angegebenen Referenzbereich, der von 135 bis 157 mmol/l reicht. Die zum ZP 0 vorliegende Dehydratation war demzufolge als isotone oder hypotone Dehydratation zu bezeichnen. In Übereinstimmung damit fanden sich zahlreiche Angaben aus der Literatur (DALTON et al., 1965; FAYET, 1971; FISCHER & BUTTE, 1974; LEWIS & PHILLIPS, 1978; HARTMANN et al., 1983). Von ZP 0 auf ZP 1 kam es zu einem Anstieg des Medians von 133,3 mmol/l auf 135,5 mmol/l. Dieser Anstieg war statistisch signifikant und wahrscheinlich auf die Natriumbikarbonat-haltige DTI zurückzuführen. Interessant war in diesem Zusammenhang, dass die Natriumkonzentration dreier Kälber, die keine DTI erhalten haben, von ZP 0 auf ZP 1 abnahm.

Während des Untersuchungszeitraumes war ein kontinuierlicher Anstieg der Natriumkonzentration im Harn feststellbar. Da Natrium, als wichtigstes Kation im EZR, exakt reguliert wird (GÄBEL, 2000), lag die Vermutung nahe, dass bei vermehrtem Anfall von Natrium, wie in diesem Fall durch die natriumhaltige DTI, vermehrt Natrium über den Harn ausgeschieden wurde.

Der in der vorliegenden Studie ermittelte Median der FENa stand mit 1,41 % in Einklang mit dem von KLEE (1985) bei Durchfallpatienten ermittelten Wert (1,44 %). Die Erhöhung des Wertes kann in einer Rückresorptionsdrosselung begründet sein, die bei einem Überangebot von Natrium im Organismus auftritt, zum Beispiel durch elektrolythaltige Rehydratationslösungen oder parenterale Zufuhr natriumhaltiger Lösungen (KLEE, 1985). In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Berechnung der FENa aus Werten der Natrium- und Kreatininkonzentration in Harn und Blut zwar zum ZP 0, also noch vor der

Flüssigkeitszufuhr. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Durchfallpatienten schon vor Einlieferung entweder mit elektrolythaltigen Rehydratationslösungen oder DTI behandelt worden waren und die FENa auf diese Weise beeinflusst wurde. Dies würde auch die große individuelle Variation der FENa zum ZP 0 erklären.

3.6 Harndichte und Harnvolumen

Mit einem Median von 1028 g/l zum ZP 0 war die Harndichte der in dieser Arbeit untersuchten Durchfallkälber deutlich erhöht. Eine Erhöhung der Harndichte bei Durchfallpatienten fand sich auch in den Studien von DOLL & BREITNER (1990) oder PRÖLSS (2001) (1025 g/l bzw. 1024 g/l). Schon sechs Stunden nach der Eingangsuntersuchung war eine signifikante Abnahme der Harndichte auf 1024 g/l zu beobachten. Begründen ließ sich dieses Ergebnis mit dem Einsetzen der Rehydratationstherapie. Infolge der Flüssigkeitszufuhr wurde auch bei anhaltendem Durchfall weniger konzentrierter Harn gebildet. Im Laufe der Untersuchungen kam es zu einem Abfall der Harndichte, und der Median der Harndichte zum ZP 8 betrug 1011 g/l. Damit lag er im oberen Bereich des von KRAFT & DÜRR (2005a) angegebenen Referenzbereiches, der von 1005 g/l bis 1012 g/l reicht. Auch entsprach dieses Messergebnis den Werten der Harndichte, die DOLL und BREITNER (1990) oder KETZ (1959) für gesunde Kälber ermittelten (1009 g/l bzw. 1013 g/l). Eine Erhöhung der Harndichtewerte fand sich dennoch bei acht Kälbern am Ende der Untersuchungen. Dabei belief sich der höchste Wert zum ZP 8 auf 1036 g/l. Bei der klinischen Untersuchung zum ZP 8 fiel auf, dass sieben dieser Kälber noch an Diarrhoe litten, davon aber nur drei klinisch geringgradig dehydriert, während vier Durchfallpatienten klinisch euhydriert erschienen. Dies kann dahingehend gedeutet werden, dass die Konzentrierung des Harns, als wichtiger Bestandteil der renalen Kompensationsmechanismen bei Neugeborenenendiarrhoe, sehr rasch und zum Teil schon bevor die Dehydratation klinisch auffällig war, erfolgte.

Die Beziehung zwischen Harndichte und Harnzeitvolumen konnte in vorliegender Studie zu jedem Zeitpunkt durch eine signifikante negative Korrelation nachgewiesen werden. Das HMV stieg von 1,02 ml/min zum ZP 1 auf 1,76 ml/min zum ZP 2 an. Ähnlich stellten sich die von MATTHIES (2000) und PRÖLSS (2001) nach 12 Stunden gemessenen HMV der Durchfallpatienten mit 1,48 ml/min bzw. 1,72 ml/min dar. Bei Betrachtung der individuellen Werte der

Durchfallpatienten fiel allerdings auf, dass das HMV bei neun von 18 Kälbern zwischen ZP 1 und ZP 2 abnahm. Wie zu erwarten, stieg bei fünf dieser Kälber die Harndichte zwischen den genannten ZP an. Bei zwei Kälbern blieben die Werte unverändert und bei zwei weiteren Kälbern nahm die Harndichte zwischen ZP 1 und ZP 2 geringgradig ab. Berücksichtigt man, dass die erste quantitative Erfassung des Harnvolumens zum ZP 1 stattfand, Flüssigkeit aber bereits ab ZP 0 substituiert wurde, so ist davon auszugehen, dass eine Steigerung des HMV schon während der ersten sechs Stunden einsetzte. Ferner musste bei der Interpretation des Anstiegs des HMV zwischen ZP 1 und ZP 2 auch die nächtliche Harnsammlung beachtet werden. Generell war ein geringeres nächtliches Harnzeitvolumen zu beobachten, was dadurch erklärt werden kann, dass die Kälber nachts keine Tränke bekamen. Von den Messungen der neun Kälber deren HMV von ZP 1 auf ZP 2 gesunken war, fanden acht Messungen nachts statt. Die Tatsache, dass die Messzeitpunkte tageszeitlich unterschiedlich waren, also auch in die Nacht fielen, lieferte darüber hinaus eine Erklärung für die große individuelle Variation der Werte des HMV. Von den beschriebenen Einflussfaktoren unabhängiger ist das Tagesharnvolumen. Dies betrug 2,87 l an Tag 1 und stimmte gut mit dem von PRÖLSS (2001) ermittelten Tagesharnvolumen von 2,9 l für Durchfallpatienten überein. FISHER und DE LA FUENTE (1972) ermittelten ein Tagesharnvolumen von 1,35 l bei an Durchfall erkrankten Kälbern. In vorliegender Arbeit stieg das Tagesharnvolumen auf 3,64 l an Tag 2 an. Prinzipiell gilt, dass sich der Harnfluss bei Neugeborenenendiarrhoe, infolge renaler Kompensation der Flüssigkeitsverluste verringert. Die Flüssigkeitssubstitution im Rahmen der Rehydratationstherapie hat somit einen Anstieg des Tagesharnvolumens zur Folge. Auch PRÖLSS (2001) erfasste an Tag 2 ein höheres Tagesharnvolumen von 3,7 l. Zusätzlich präsentierten sich die von PRÖLSS (2001) oder BARTHEL (1993) bei gesunden Patienten gemessenen Werte des Tagesharnvolumens kaum abweichend (3,5 l bzw. 3,2 l). Dies lässt den Schluss zu, dass an Tag 2 renale Kompensationsmechanismen zum Ausgleich enteraler Flüssigkeitsverluste nicht mehr nötig waren.

4 Hämatokrit

Zum ZP 0 lag der Median des Hämatokrits bei 39,8 % und somit etwas höher als der Wert den WATT (1965) für geringgradig dehydrierte Durchfallpatienten ermittelte. Dabei wiesen acht von 19 Durchfallpatienten zum ZP 0 Werte von über 45 % auf, was dem Wert von 47 %, den WATT (1965) hochgradig dehydrierten Kälbern zuschrieb, entsprach. Auch MAACH et al. (1992) haben bei den Durchfallpatienten einen Hämatokrit von durchschnittlich 44 % gemessen. Von ZP 0 auf ZP 1 wurde ein statistisch signifikanter Abfall des Hämatokrits auf 36,5 % nachgewiesen. Die Flüssigkeitszufuhr bei dehydrierten Durchfallpatienten bewirkte eine Vergrößerung des Intravasalvolumens und somit diese Abnahme des Hämatokrits. In den Untersuchungen von WATT (1965), ZEPPERITZ und SEIDEL (1982) und MAHANGAIKO und KLEE (1998) wurde ebenfalls ein Abfall des Hämatokrits während der Therapie beschrieben. Von ZP 5 bis 8 war kaum mehr eine Veränderung des Hämatokrits zu beobachten, und er pendelte sich bei einem Wert von circa 33 % ein.

5 Gesamteiweißkonzentration und Albuminkonzentration

Der Median der Gesamteiweißkonzentration im Plasma betrug zum ZP 0 55,75 g/l. Dabei lag die Konzentration des Gesamteiweiß nur bei zwei Tieren über dem von KRAFT und DÜRR (2005b) für Kälber vorgegebenen Referenzbereich (50 bis 70 g/l). Ähnlich präsentierte sich der Wert von 54,9 g/l, den MAHANGAIKO und KLEE (1998) bei Durchfallpatienten ermittelten. Auch MAACH et al. (1992) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gesamteiweißkonzentration von Durchfallpatienten und gesunden Kälbern. Die Resultate vorliegender Studie erschweren die Interpretation der Gesamteiweißkonzentration bei Durchfallpatienten, sollte doch die dehydratationsbedingte Schrumpfung des Verteilungsraumes eine Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration bewirken und somit zu der von KRAFT und DÜRR (2005b) beschriebenen Pseudohyperproteinämie führen. Jedoch gibt es einige pathophysiologische Mechanismen, die zu einem Proteinverlust führen und eine Erklärung für den in dieser Studie ermittelten Wert der Gesamteiweißkonzentration zum ZP 0 liefern. Zu nennen sind der Verlust von Proteinen über den Verdauungstrakt (MARSH et al., 1969), die katabole Stoffwechsellage oder die Verringerung der Proteinsynthese der Leber bei Durchfallpatienten (LEWIS &

PHILLIPS, 1978). Darüber hinaus muss beachtet werden, dass es, abhängig von der Kolostrumversorgung des Kalbes, zu sehr großen Variationen der Gesamteiweißkonzentration kommt (ROUSSEL & KASARI, 1990; KOCH et al., 2009). In jedem Fall war der signifikante Abfall der Gesamteiweißkonzentration auf 46 g/l zwischen ZP 0 und ZP 1 auf die Vergrößerung des V in Folge der Rehydratationstherapie zurückzuführen. Dieser Abfall stimmte mit den Untersuchungsergebnissen von MAHANGAIKO und KLEE (1998) überein. Im weiteren Verlauf war zwar eine geringe Abnahme der Gesamteiweißkonzentration nachweisbar, diese war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. Der Wert des Medians pendelte sich bei circa 45 g/l ein und war nur leichten Schwankungen unterworfen. Ähnlich verhielt es sich mit dem Verlauf der Albuminkonzentration im Plasma während der 48 Stunden. Von ZP 0 auf ZP 1 fiel der Median von 29,6 g/l auf 25,55 g/l ab. Anschließend kam es zu keiner großen Veränderung der Albuminkonzentration.

Im Vergleich der Parameter Harnstoff, Kreatinin und Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß und Albumin fiel ein abweichender Verlauf dieser Parameter über die 48 Stunden Untersuchungszeitraum auf. Während bei allen sechs Kenngrößen der Abfall zwischen ZP 0 und 1 signifikant war, sank signifikant im weiteren Verlauf nur die Kreatininkonzentration von ZP 1 bis ZP 4 und von ZP 5 bis 6 und die Harnstoffkonzentration im Plasma von ZP 1 bis ZP 6. Der Median des Hämatokrits, der Hämoglobin-, Gesamteiweiß-, und Albuminkonzentration hingegen verlief nach dem initialen Abfall relativ konstant. Infolge der Rehydratationstherapie kam es aber zu einer über die ersten sechs Stunden hinausgehenden Vergrößerung des GWK. Daher erschien es nicht plausibel, dass sich die Konzentrationen von Gesamteiweiß, Albumin, Hämoglobin und der Hämatokrit sechs Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie kaum noch veränderten. Während die schon beschriebene renale Elimination von Harnstoff und Kreatinin einen entscheidenden Einfluss auf die Abnahme der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blut hat, ist kein Mechanismus bekannt, der einen ähnlichen Abfall des Hämatokrits oder der Gesamteiweißkonzentration bewirkt. Deutlich differiert jedoch die Verteilung dieser Substanzen. Harnstoff und Kreatinin verteilen sich gleichmäßig im GWK (MEYER & HARVEY, 1998); Veränderungen des Hämatokrits hingegen spiegeln lediglich die Dynamik des Intravasalraumes wider (KRAFT, 2005). Indessen ist das Gesamteiweiß zwar in

der Intrazellulärflüssigkeit und im Blutplasma vorhanden; im Blutplasma finden sich allerdings höhere Konzentrationen, da weder Albumin noch Globulin die Endothelbarriere passieren können. Dadurch wird der onkotische Druck erzeugt (GÄBEL, 2000), dem für die Reabsorption von Flüssigkeit in die Gefäße eine große Bedeutung zukommt. Ob dieser Druckgradient mit der zugeführten Flüssigkeit bei Rehydratationstherapie zunächst den Intravasalraum und erst nach Erreichen physiologischer Größen das extrazelluläre Volumen auffüllt, ist nicht eindeutig geklärt. Diese These würde aber die Unterschiede im Verlauf der Konzentration der genannten Substanzen erklären.

6 Das mathematische Modell

6.1 Gruppe 1

In der Gruppe 1, die sechs Durchfallpatienten umfasste, lag die berechnete Kreatininkonzentration bei fünf Kälbern (Kalb 4, 7, 12, 16 und 17) zu jedem ZP über der gemessenen Kreatininkonzentration im Plasma. Diese höheren berechneten Werte der Kreatininkonzentration könnten dadurch bedingt sein, dass der Wert des V in der Modellrechnung zwar korrekt angenommen, die Durchfallpatienten dieser Studie aber hyperhydriert wurden. Damit hätte sich der Verteilungsraum für Kreatinin über physiologische Grenzen hinaus vergrößert und folglich die Kreatininkonzentration im Plasma stärker als angenommen abgenommen. Der Aspekt der Hyperhydratation wird unter V.6.5.1 diskutiert. Ähnlich würde es sich auswirken, wenn das V in dem mathematischen Modell zu niedrig angesetzt wäre. Die Angabe, dass das GWK beim gesunden Kalb 75 % der KM einnimmt (BERCHTOLD, 1999), diene als Grundlage für die Berechnung des V nach 48 Stunden. Dieser Wert erscheint durchaus plausibel, zumal er auch von FAYET (1971) und HARTMANN und REDER (1995) in ihren Studien zum Flüssigkeitshaushalt von Kälbern ermittelt wurde. Darüber hinaus wurde für die Berechnung des V in dem mathematischen Modell eine zeitabhängige lineare Gleichung eingesetzt. Dadurch wurde dem linearen Anstieg des Verteilungsvolumens über 48 Stunden hinweg, der auch bei in vorliegender Studie untersuchten Durchfallpatienten zu beobachten war, Rechnung getragen. Diese Gründe sprechen dafür, dass der verwendete Wert von 75 % der KM nicht zu niedrig angesetzt wurde. Generell kann der Einfluss, den das angenommene V auf das Ergebnis des mathematischen Modells hat, als gering eingeschätzt werden

(GAUCHEL, 2012). In der von GAUCHEL (2012) durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurde der Wert des V von 75 % auf 90 % der KM erhöht. Dadurch änderte sich der durchschnittliche prozentuale Fehler kaum.

Es ist auch möglich dass die k_e in dem mathematischen Modell zu niedrig angesetzt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die k_e aus den Untersuchungswerten der Durchfallpatienten berechnet. Dabei war zu beobachten, dass der Median dieser k_e ab dem ZP 3 höher war als der von GAUCHEL (2012) verwendete Wert von 0,134/ h. Außerdem war in vorliegender Studie ein Anstieg der k_e über die 48 Stunden hinweg erkennbar. Dies steht im Gegensatz zur k_e im mathematischen Modell von GAUCHEL (2012). In diesem wurde davon ausgegangen, dass die k_e über den Untersuchungszeitraum von 48 Stunden konstant blieb. Beachtet man, dass die berechnete Kreatininkonzentration entweder zeitweise oder über die gesamten 48 Stunden hinweg über der gemessenen Konzentration lag, lassen die geschilderten Zusammenhänge folgende Schlussfolgerungen zu: Zum Einen scheint die von GAUCHEL (2012) erhobene k_e mit einem Wert von 0,134/ h ab ZP 3 zu niedrig angesetzt, zum Anderen beschreibt eine Konstante, wie sie in einem ersten Ansatz verwendet wurde, den Verlauf der Kreatininelimination wahrscheinlich nicht präzise genug. Aus der Sensitivitätsanalyse, die von GAUCHEL (2012) für die k_e durchgeführt wurde, ging hervor, dass eine Variation der k_e um nur 0,01 eine Änderung des prozentualen Fehlers um bis zu 10 %-Punkte bewirkte. Das heißt, dass eine Veränderung der k_e deutliche Auswirkungen auf das Ergebnis der Modellrechnung hatte. Unter besonderer Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse schien es am wahrscheinlichsten, dass eine fehlerhaft angenommene Größe der k_e für die Differenz zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration verantwortlich war.

Abweichend von dem für die Gruppe 1 typischen Schaubild präsentierte sich das Diagramm der Kreatininkonzentration von Kalb 21. Da es ab dem ZP 4 zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut des Kalbes kam, lag die gemessene Kreatininkonzentration ab diesem ZP über der berechneten Konzentration. Wie schon bei Punkt V.3.3 beschrieben, sollte die Rehydratationstherapie zu einer Abnahme der Kreatininkonzentration im Blut führen. Es sind verschiedene Ursachen denkbar, die das Ausbleiben des Erfolgs der Rehydratationstherapie erklären. Anhand der Ergebnisse der klinischen Untersuchung dieses Kalbes

wurde festgestellt, dass sich die Kotkonsistenz von „mittelbreiig“ zum ZP 4 zu „suppig“ zum ZP 8 veränderte. Gleichzeitig nahm das dem Kalb zugeführte Flüssigkeitsvolumen, von 11,0 l an Tag 1 auf 9,5 l an Tag 2 ab. Auch die KM war zum ZP 8 um 0,4 kg geringer als zum ZP 4. Daraus lässt sich ableiten, dass an Tag 2 der Flüssigkeitsverlust über die Fäzes die Flüssigkeitszufuhr überstieg. Die Folgen sind Verringerung des Verteilungsraumes für Kreatinin und eine Erhöhung der Kreatininkonzentration im Plasma. Das Bestreben der Niere, den vermehrten Flüssigkeitsverlust durch Drosselung des Harnzeitvolumens bei gleichzeitiger Harnkonzentrierung zu kompensieren, wurde ebenfalls deutlich. So nahm das Harnvolumen von 2889 ml/6 h zum ZP 5 auf 1376 ml/6 h zum ZP 6 und auf 889 ml/6 h zum ZP 7 ab, während die Dichte von 1007 g/l zum ZP 5 auf 1011 g/l zum ZP 6 und ZP 7 anstieg.

6.2 Gruppen 2 und 3

Da die Diagramme der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration bei den 12 Kälbern aus Gruppe 2 und 3 Übereinstimmungen aufwiesen, erfolgt eine gemeinsame Interpretation. Bei den Graphen von neun Durchfallpatienten (Kalb 1, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 15) entsprachen die berechneten Werte der Kreatininkonzentration den gemessenen Werten bis zu einem bestimmten ZP. Dieser ZP variierte zwar von Kalb zu Kalb, war jedoch nach 12 bis 18 Stunden erreicht. Nach diesem genannten ZP nahm die gemessene Kreatininkonzentration im Plasma schneller ab als die berechnete. Prinzipiell kommen, wie schon unter V.6.1 diskutiert, sowohl eine fehlerhafte Annahme der Größe des V als auch der Größe der k_e als Grund für die Differenz zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration in Frage.

Abweichend von diesem, die Gruppe 2 und 3 repräsentierenden, Schaubild stellten sich die Diagramme der Kreatininkonzentration dreier Kälber (Kalb 13, 18, 19) dar. Bei diesen lag die gemessene Kreatininkonzentration im Blut entweder zeitweise, wie bei Kalb 13, oder von Anfang an, wie bei Kalb 18 und 19, über dem berechneten Wert. Bei Kalb 13 waren bis zum ZP 4 die gemessene Kreatininkonzentration deutlich höher als die berechneten Werte. Auffallend war, dass die Kreatininkonzentration im Plasma von 325 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 0 auf nur 312 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 1 sank. Dieser Durchfallpatient wurde mit wässriger Kotkonsistenz und hochgradig dehydriert in die Klinik eingeliefert. Aufgrund der Tatsache, dass das Tier ein Pansentrinker war, wurde es von jeglicher Tränke

abgesetzt und nur über die DTI rehydriert. Jedoch belief sich die Flüssigkeitszufuhr in den ersten sechs Stunden auf nur 1,9 l. Eine nicht ausreichende Vergrößerung des Verteilungsraumes und die dadurch bedingte langsame Abnahme der Kreatininkonzentration im Plasma erklärten die erhobenen Messdaten. Nach 24 Stunden hatte das Kalb insgesamt 9,15 l erhalten, war bei immer noch wässrigem Durchfall klinisch nicht mehr ausgetrocknet und die Kreatininkonzentration betrug 137 $\mu\text{mol/l}$. Schließlich glichen die gemessenen Werte nach 30 Stunden den berechneten Werten. Bei Kalb 18 war ein kontinuierlicher Anstieg der gemessenen Kreatininkonzentration im Plasma von 105 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 0 auf 120 $\mu\text{mol/l}$ zum ZP 8 nachweisbar. Dieser Durchfallpatient wurde geringgradig dehydriert und mit Kot von dünnbreiiger Konsistenz in die Klinik eingeliefert. Da der Saugreflex zu jedem Zeitpunkt erhalten war, wurde dieses Tier ausschließlich oral rehydriert. Es hat an Tag 1 15,8 % der KM an Flüssigkeit aufgenommen, und 13,8 % der KM an Tag 2. Entsprechend der Annahme, dass das Flüssigkeitsdefizit bei geringgradig exsikkotischen Durchfallpatienten 6 bis 7% der KM beträgt und der Tagesbedarf der Milchration bei 12 % der KM liegt (RADEMACHER et al., 2002), hat dieses Tier nicht ausreichend Flüssigkeit aufgenommen. Da das Kalb geheilt entlassen wurde und bis zu dem Zeitpunkt der Entlassung keine Flüssigkeit über die DTI zugeführt bekam, war die orale Rehydratationstherapie aus Sicht des Klinikers die richtige Entscheidung. Für die Ergebnisse der Studie wäre eine zusätzliche Flüssigkeitszufuhr über die DTI mit positiver Auswirkung auf die Abnahme der Kreatininkonzentration im Blut vorteilhafter gewesen. Auch bei Kalb 19 lag die gemessene Kreatininkonzentration während des gesamten Untersuchungszeitraumes über den berechneten Werten. Zwischen ZP 1 und ZP 2 stieg die Kreatininkonzentration im Plasma von 160 $\mu\text{mol/l}$ auf 201 $\mu\text{mol/l}$ an. Anhand der vorliegenden Daten konnte eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr als Grund für diesen unerwarteten Anstieg ausgeschlossen werden, nicht jedoch ein zu diesem ZP vermehrter Flüssigkeitsverlust über die Fäzes. Die Abnahme des Harnvolumens von 1298 ml/6 h zum ZP 1 auf 551 ml/6 h zum ZP 2 weist auf eine Kompensation der Steigerung enteraler Flüssigkeitsverluste hin. Im weiteren Verlauf kam es zwar zu einem Abfall der Kreatininkonzentration im Blut, jedoch blieb die Differenz zwischen gemessener und berechneter Kreatininkonzentration bestehen.

6.3 Vergleich der drei gebildeten Gruppen unter Berücksichtigung des Dehydratationsstatus

Zwischen den Diagrammen der Kreatininkonzentration der Kälber aus Gruppe 1 und der Kälber aus Gruppe 2 und 3 war ein deutlicher Unterschied erkennbar. Während die berechnete Kreatininkonzentration bei Kälbern der Gruppe 1 von Anfang an über der gemessenen Kreatininkonzentration im Blut lag, war die berechnete Kreatininkonzentration bei Kälbern der Gruppe 2 und 3 erst nach 12 bis 18 Stunden höher als die gemessene Konzentration. Zur Erklärung dieses Unterschieds wurden Parameter der klinischen Untersuchung, insbesondere der Dehydratationsstatus, herangezogen. Dabei stellte sich heraus, dass fünf Kälber der Gruppe 1 (Kalb 4, 12, 16, 17, 21) bei der Eingangsuntersuchung eine nur geringgradige Reduktion des Hautturgors aufwiesen, und ein Kalb (Kalb 7) klinisch euhydriert erschien. Bei Betrachtung des Dehydratationsstatus der neun Kälber aus Gruppe 2 und 3 fiel auf, dass sieben Tiere (Kalb 1, 3, 8, 9, 11, 13, 14, 15) bei der Eingangsuntersuchung eine hochgradige Verminderung des Hautturgors aufwiesen. Der Hautturgor eines Kalbes (Kalb 10) war mittelgradig reduziert, und ein Durchfallpatient (Kalb 6) erschien nur geringgradig dehydriert. Zum ZP 4 war der Hautturgor bei fünf Kälbern (Kalb 1, 3, 9, 10, 14) geringgradig reduziert, bei einem Tier (Kalb 15) noch mittelgradig, und drei Kälber (Kalb 6, 8, 11) erschienen euhydriert. Es wurde in vorliegender Arbeit keine klinische Untersuchung zum ZP 2 oder ZP 3 durchgeführt; deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kälber nicht schon vor dem ZP 4 rehydriert waren. Der ZP der Rehydratation schien aber in etwa mit dem ZP zusammenzufallen, ab dem die berechnete Kreatininkonzentration über der gemessenen Kreatininkonzentration lag. Daher stellte sich die Frage, ob der von GAUCHEL (2012) angenommene Wert der k_e von 0,134/h für die Berechnung der Kreatininkonzentration hochgradig dehydrierter Kälber adäquat, jedoch für geringgradig dehydrierte (Kälber der Gruppe 1) oder rehydrierte Kälber (Kälber der Gruppe 2 und 3 ab einem bestimmten ZP) zu niedrig war. Ferner wäre dies ein Hinweis darauf, dass die Kreatininelimination nach oder während der Rehydratationstherapie zunimmt.

6.4 Fazit

Die in vorliegender Studie durchgeführte Fehlerabschätzung verdeutlicht die Differenz zwischen den berechneten und gemessenen Werten der Kreatinin-konzentration. In diese Fehlerabschätzung wurden alle 18 Durchfallpatienten einbezogen. Zum ZP 0 lag der mediane prozentuale Fehler bei 11,56 %. Dieser nahm im Verlauf der Studie kontinuierlich zu und erreichte zum ZP 8 den maximalen Wert von 39,38 %.

Die Ergebnisse der Überprüfung des mathematischen Modells zeigten, dass es mit diesem Modell grundsätzlich möglich ist, die Kreatininkonzentration von Durchfallpatienten während der Rehydratation in einem Zeitraum von 48 Stunden zu berechnen. Nicht zufriedenstellend ist, dass die berechneten Werte der Kreatininkonzentration entweder zeitweise oder während des gesamten Untersuchungszeitraumes über der gemessenen Kreatininkonzentration lagen. Dies verdeutlicht auch der Anstieg des medianen prozentualen Fehlers zum Ende der Untersuchungen hin, der bei 39,38 % zum ZP 8 lag. Eine Verringerung des prozentualen Fehlers war somit Ziel der folgenden Modifikation des mathematischen Modells. Individuelle Schwankungen, die bei einigen Kälbern (Kalb 21, 13, 18, 19) zu beobachten waren, werden von einem mathematischen Modell mit dem Ziel eine allgemeingültige Vorhersage über den Verlauf der Kreatininkonzentration von Durchfallpatienten zu treffen, nicht berücksichtigt. Daher sind Abweichungen zwischen der berechneten und gemessenen Kreatininkonzentration in Einzelfällen, wie sie beispielhaft beschrieben wurden, nicht zu vermeiden.

Die Einteilung der Kälber in die Gruppen 1, 2 und 3 erleichterte die Auswertung und Interpretation im Rahmen der Überprüfung des mathematischen Modells von GAUCHEL (2012). Da im Hinblick auf die Modifikation des mathematischen Modells angestrebt wurde, die Berechnung der Kreatininkonzentration für die Durchfallpatienten, egal ob gering-, mittel- oder hochgradig dehydriert, so allgemein wie möglich zu halten, werden die 18 Durchfallpatienten vorliegender Studie im Folgenden als Grundgesamtheit betrachtet.

6.5 Modifikation des mathematischen Modells

Im Rahmen des Versuches der Verbesserung der von GAUCHEL (2012) erstellten Modellrechnung, wurden Überlegungen angestellt, inwiefern die

Variation einzelner Parameter des mathematischen Modells positive Auswirkungen auf das Gesamtergebnis haben. Dabei sollten die Ergebnisse eine Reduktion des prozentualen Fehlers bewirken. Zusätzlich sollten sie sich aus tiermedizinischer Sicht und unter Berücksichtigung physiologischer und pathophysiologischer Gegebenheiten realistisch darstellen. Da der Kreatinin-koeffizient bei den in dieser Arbeit ermittelten Patienten dem von GAUCHEL (2012) verwendeten Wert entsprach und dieser die Variable bei der Berechnung des „endogen entstandenen Kreatinins“ darstellte, wurde keine Veranlassung gesehen, den Parameter „endogen entstandenes Kreatinin“ zu modifizieren. Aus diesem Grund wurden nur die Parameter „Verteilungsvolumen“ und „Kreatinineliminationskonstante“ modifiziert.

6.5.1 Verteilungsvolumen

Die höchsten in der Literatur gesichteten Angaben für das GKW gesunder Kälber lagen bei 85% der KM (HARTMANN et al., 1984) oder bei 85,8 % der KM (PHILLIPS & LEWIS, 1973). Um zu klären, wie sich eine vermeintliche Hyperhydratation auf das Ergebnis des mathematischen Modells auswirkte, wurde für V ein Wert von 86 % der KM eingesetzt. Die Verkleinerung des medianen prozentualen Fehlers zum ZP 4, 5, 6 und 8 deutet möglicherweise auf eine Hyperhydratation der Kälber hin. Anhand der von NIETHAMMER (2007) getroffenen Annahme wurde überprüft, ob bei den Durchfallpatienten dieser Studie tatsächlich eine Hyperhydratation auftrat. NIETHAMMER (2007) ging davon aus, dass eine Hyperhydratation vorlag, wenn einem Kalb innerhalb von 23 Stunden ein Volumen von 30 % der KM infundiert wurde. Den in dieser Arbeit untersuchten Durchfallpatienten wurde an Tag 1 24,3 % der KM an Gesamtflüssigkeit zugeführt. An Tag 2 sank dieser Wert auf 19,6 % der KM. Der Wert des aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens in Prozent der KM war somit an beiden Tagen niedriger als 30 %. Eine Hyperhydratation bei den Kälbern in vorliegender Studie wurde somit nicht angenommen, weshalb einer Vergrößerung des V wenig Bedeutung beigemessen wurde. Aus schon unter V.6.1 erwähnten Gründen, wurde kein Anlass gesehen, eine weitere Modifikation des angenommenen V vorzunehmen.

6.5.2 Kreatinineliminationskonstante

In einem ersten Ansatz wurde versucht, den Anstieg der k_e über die 48 Stunden in das mathematische Modell zu integrieren. Dies sollte durch das Ersetzen der k_e durch eine zeitabhängige Funktion realisiert werden. Da sich der Verlauf des Graphen der k_e über die 48 Stunden am besten durch die quadratische Funktion (18) beschreiben ließ, wurde sie an Stelle der k_e von 0,134/h in das Modell eingesetzt. Dies führte bei 15 von 18 Patienten zu einem Anstieg der berechneten Kreatininkonzentration zwischen ZP 0 und ZP 1. Auch das Verwenden der linearen Funktion (19) an Stelle der k_e erbrachte bei elf von 18 Tieren eine Erhöhung der berechneten Kreatininkonzentration in dem genannten Zeitraum. Im Gegensatz dazu nahm die tatsächlich gemessene Kreatininkonzentration zwischen ZP 0 und ZP 1 bei 17 von 18 in vorliegender Arbeit untersuchten Tieren ab. Infolge der zugeführten Flüssigkeit war diese Abnahme aus schon genannten Gründen auch zu erwarten (V.3.3). Aufgrund des Anstiegs der berechneten Kreatininkonzentration zwischen ZP 0 und 1 erwies sich weder die quadratische noch die lineare Funktion als akzeptable Möglichkeit zur Verbesserung der Modellrechnung.

Daraufhin wurde die k_e zunächst konstant belassen aber erhöht, da die Vermutung bestand, dass die von GAUCHEL (2012) verwendete k_e von 0,134/h zu niedrig war. Zunächst wurde der Einfluss, den eine Erhöhung der k_e auf 0,164/h auf den medianen prozentualen Fehler hatte, untersucht. Dieser Wert ergab sich aus dem Mittelwert der k_e , die zum ZP 5, 6, 7 und 8 aus den Werten der in dieser Arbeit untersuchten Durchfallpatienten berechnet wurde. Dies hatte zum Ergebnis, dass der prozentuale Fehler zum ZP 1, 2 und 3 größer war, als bei Verwendung der k_e von 0,134/h und die gemessene und berechnete Kreatininkonzentration bis zum ZP 4 stark voneinander abwichen. Ab dem ZP 4 verringerte sich der prozentuale Fehler jedoch. Deshalb wurde in einem nächsten Schritt die k_e von 0,134/h für die ZP 1, 2 und 3 eingesetzt und für die ZP 4, 5, 6, 7 und 8 die k_e von 0,164/h verwendet. Damit wurde die bislang größte Übereinstimmung zwischen berechneter und gemessener Kreatininkonzentration erzielt. Allerdings nahm der mediane prozentuale Fehler weiterhin im Verlauf der Untersuchungen zu. Er war zum ZP 8 mit 28,61 % niedriger als bei vorherigen Berechnungen, aber immer noch sehr hoch. In einem weiteren Schritt wurde die k_e ab ZP 2 auf 0,164/h erhöht. Dadurch sollte die berechnete Kreatininkonzentration zum Ende der

Untersuchungen hin weiter absinken, was eine Verringerung des Fehlers bewirkt hätte. Die Auswertung der so erzielten Ergebnisse zeigte jedoch nur eine minimale Abnahme des prozentualen Fehlers. In einem nächsten Versuch, das mathematische Modell zu optimieren, wurde eine Erhöhung der k_e auf 0,184/h zum ZP 7 und 8 vorgenommen. Für den ZP 1 und 2 wurde der Wert 0,134/h verwendet und für die ZP 3, 4, 5 und 6 die k_e von 0,164/h. Das Ergebnis der Fehlerabschätzung zeigte, dass sich der mediane prozentuale Fehler im Vergleich zu vorherigen Modifikationen des Modells kaum verringerte. Zum ZP 7 lag er sogar bei 35,13 % und sank bis zum ZP 8 auf nur 26,01 %. Die daraufhin durchgeführte visuelle Überprüfung der einzelnen Diagramme der Kreatinin-konzentration auf Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten ergab hingegen die bislang beste Übereinstimmung. Der hohe prozentuale Fehler insbesondere zum ZP 7 und 8 ließ sich möglicherweise auf das Einfließen der Werte aus dem Gesamtkollektiv der Kälber zurückführen. Unter diesen Kälbern fanden sich auch die drei Kälber (Kalb 18, 19 und 21), deren Kreatinin-konzentration im Plasma zum Ende der Untersuchungen hin über den berechneten Werten lag. Während die Erhöhung der k_e auf 0,184/h die bislang niedrigsten Werte der berechneten Kreatinin-konzentration zu den ZP 7 und 8 erzielte und somit bei den übrigen 15 Durchfallpatienten zu einer besseren Übereinstimmung mit der gemessenen Kreatinin-konzentration führte, bewirkte sie bei den drei genannten Kälbern, dass die Differenz zwischen berechneter und gemessener Kreatinin-konzentration im Plasma größer wurde. Somit stieg auch der prozentuale Fehler an. Da es in der Regel infolge der Rehydratationstherapie zu einem Absinken der Werte der Kreatinin-konzentration im Plasma kommt, wurde das mathematische Modell so konzipiert, dass die berechnete Kreatinin-konzentration abnimmt. Aus verschiedenen individuellen Gründen, unter V.6.2 erläutert, kam es bei den drei Kälbern zu einem Anstieg der Kreatinin-konzentration, die von dem Modell nicht erfasst wurde. Daher schien es gerechtfertigt, diese drei Kälber aufgrund ihrer individuellen Schwankungen aus der Fehlerabschätzung heraus zu nehmen. Der Ausschluss der drei Kälber führte zu einem deutlichen Absinken des prozentualen Fehlers auf 17,82 % zum ZP 8.

Zur Auswahl der Werte für die Modifikation der k_e muss hinzugefügt werden, dass diese sich zwar an den Werten der k_e der Studie von GAUCHEL (2012) und an Werten vorliegender Arbeit orientierten, aber keineswegs genau darauf

abgestimmt sind. Denn Ziel der Studie sollte sein, das mathematische Modell so allgemein wie möglich zu halten.

Der letzte Teil dieser Arbeit zeigte, dass der Verlauf der Kreatininkonzentration im Blut deutlich präziser vorhergesagt werden konnte, wenn das mathematische Modell durch Erhöhung der k_e (auf 0,164/ h zum ZP 3, 4, 5 und 6 und auf 0,184/ h zum ZP 7 und 8) angepasst wurde. Einen Hinweis auf die Erhöhung der k_e gab die von GAUCHEL (2012) durchgeführte Sensitivitätsanalyse. Darüber hinaus bestätigte der Anstieg der aus Untersuchungswerten dieser Arbeit ermittelten k_e die Vermutung, dass die von GAUCHEL (2012) verwendete k_e zu niedrig war. Mit einem Wert von 17,82 % nach der letzten Modifikation der k_e war der mediane prozentuale Fehler zwar immer noch hoch, jedoch muss berücksichtigt werden, dass die im mathematischen Modell verwendeten Parameter aus einem pathophysiologischen Geschehen herausgegriffen wurden. Diese Parameter stehen im Organismus eines Kalbes in komplexen Wechselbeziehungen zueinander, welche in Gänze nicht von einem relativ einfachen mathematischen Modell erfasst werden können.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Christina Roswitha Seifert (2012): Überprüfung und Modifikation eines mathematischen Modells des Flüssigkeits- und Kreatininhaushaltes bei Kälbern mit Durchfall

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, das von GAUCHEL (2012) erstellte Modell des Flüssigkeitshaushaltes bei Kälbern mit Durchfall zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern. Kreatinin wurde als Bezugsgröße gewählt und die Kreatininkonzentration im Blut (C_p) bei einem Intervall von sechs Stunden über insgesamt 48 Stunden anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot k_e \cdot C_p(t)]}{(a \cdot t + b)} \quad (\text{GAUCHEL, 2012})$$

Dabei definiert k_0 die täglich endogen entstehende Kreatininmasse, t die Zeit, k_e die Kreatinineliminationskonstante, $C_p(t)$ die Anfangskreatininkonzentration im Blut und V das Verteilungsvolumen. Das Verteilungsvolumen wird durch die lineare Gleichung $V(t) = a \cdot t + b$ beschrieben.

Die dieser Arbeit zugrunde gelegte Studie zur Überprüfung der Modellrechnung wurde wie folgt aufgebaut: Blut- und Harnproben wurden von 21 Kälbern im sechs-stündigen Abstand über einen Zeitraum von 48 Stunden genommen. Zusätzlich wurde der Harn über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg quantitativ gesammelt. Anschließend wurde die Kreatininkonzentration mit dem Modell von GAUCHEL (2012) errechnet und mit den in vorliegender Studie gemessenen Werten verglichen. Dabei fiel auf, dass die berechnete Kreatininkonzentration entweder zeitweise oder während der gesamten 48 Stunden höher war als die gemessene Konzentration. Die bereits von GAUCHEL (2012) durchgeführte Sensitivitätsanalyse ergab, dass sich eine Veränderung der Kreatinineliminationskonstante, im Vergleich zu restlichen Parametern, am stärksten auf das Resultat der Modellrechnung auswirkte. Darüber hinaus wurde bei der Berechnung der Kreatinineliminationskonstante mit den Untersuchungswerten aus vorliegender Arbeit, ein Anstieg der Kreatinineliminationskonstante über die 48 Stunden beobachtet. Aus diesen Gründen wurde im Rahmen der Optimierung der Modellrechnung die Kreatinineliminationskonstante zum Ende der Untersuchungen hin erhöht. Für die ersten 12 Stunden wurde der Wert

0,134/ h (GAUCHEL, 2012) beibehalten. In den darauffolgenden 24 Stunden wurde die Kreatinineliminationskonstante auf 0,164/ h erhöht und in den letzten 12 Stunden des Untersuchungsraumes fand eine Erhöhung auf 0,184/ h statt. Die mit dieser modifizierten Modellrechnung gewonnenen Werte stimmten besser mit den gemessenen Werten der Kreatininkonzentration überein. Dadurch wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass der Verlauf der Kreatininkonzentration im Blut deutlich präziser vorhergesagt werden konnte, wenn das mathematische Modell durch Erhöhung der Kreatinineliminationskonstante angepasst wurde.

Zu der Fragestellung, welche Auswirkungen die Rehydratationstherapie auf an Durchfall erkrankte Kälber hat, wurden weitere, meist von der Nierenfunktion abhängige Blut- und Harnparameter bestimmt. Folgende Ergebnisse wurden dabei ermittelt:

- Aufgrund der Erhöhung des Harnstoff/Kreatinin-Quotienten war die auftretende Azotämie als prärenale Azotämie anzusehen.
- Anhand der Werte der Kreatinin- und Harnstoff-Clearance wurde deutlich, dass die dehydratationsbedingte Funktionseinschränkung der Niere 24 Stunden nach Beginn der Rehydratationstherapie nicht mehr nachweisbar war.
- Die Kreatininausscheidung erwies sich als nicht konstant, und es konnte eine Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und dem Harnminutenvolumen festgestellt werden.
- Eine Erniedrigung der Harndichte und ein Anstieg der Harnflussrate waren Ausdruck der Reaktion der Niere auf die Flüssigkeitssubstitution.

VII SUMMARY

Christina Roswitha Seifert (2012): Validation and modification of a mathematical model concerning fluid and creatinine balance in calves with diarrhoea

The aim of this study was to validate and possibly improve a mathematical model of fluid balance in calves with diarrhoea developed by GAUCHEL (2012). Creatinine concentration was used as the reference figure. The creatinine concentration (C_p) in the calves' blood was calculated for each six-hour-time interval for a total of 48 hours using the following differential equation:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{[k_0 - (a \cdot t + b) \cdot k_e \cdot C_p(t)]}{(a \cdot t + b)} \quad (\text{GAUCHEL, 2012})$$

The daily produced mass of endogenous creatinine was described by k_0 , t defined the time, k_e the fractional excretion rate of creatinine, $C_p(t)$ the initial creatinine concentration in the blood and V the volume of distribution. The volume of distribution is expressed by the mathematical equation: $V(t) = a \cdot t + b$

In the present study blood and urine samples of 21 calves suffering from neonatal diarrhoea were taken every six hours for a total of 48 hours. Additionally the urine of each calf produced during the 48-hour study period was collected and the total amount was determined. The creatinine concentration in blood was measured and compared with theoretical values obtained by applying the differential equation by GAUCHEL (2012). It was striking that the theoretical creatinine concentration as determined by the model was higher than the actual measured values either temporary or for the whole 48-hour study period. The sensitivity analysis of GAUCHEL (2012) showed that changing the fractional excretion rate of creatinine produced the strongest effect on the results, compared to the other parameters included in the mathematical model. The calculation of the fractional excretion rate of creatinine based on the measured values of the calves examined in the present study showed that there was an increase of the fractional excretion rate of creatinine during the 48-hour period. In order to improve the mathematical model, the fractional excretion rate of creatinine was adjusted. In the first 12 hours the value of 0,134/ h (GAUCHEL, 2012) was applied, for the subsequent 24-hour period the value was raised up to 0,164/ h and increased to 0,184/h for the

last 12 hours of the study period. The values obtained with the modified mathematical model showed a better correlation with the values measured in the study. The author was able to demonstrate that it is possible to improve accurate prediction of creatinine concentrations in the blood of the examined calves when using the modified equation.

Additionally, the present study intended to determine the effects of rehydration therapy on selected blood and urine parameters related to the renal function of the enrolled calves. The following results were found:

- Due to the increase of the urea/creatinine-ratio the acotemia of calves suffering from diarrhoea and dehydration proved to be prerenal.
- Based on the values of the creatinine and urea clearance the impairment of the individual calf's kidney function that was caused by dehydration was only detectable during the first 24 hours after the onset of rehydration therapy.
- The excretion of creatinine was not constant. Furthermore a correlation between the creatinine clearance and the urine volume per minute was noted.
- The measured decrease of the urinary density and the increase of the urine flow rate expressed an adjustment of the kidney function after the institution of rehydration therapy.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

Austin JH, Stillman E, van Slyke DD (1920)

Factors governing the excretion rate of urea.

Journal of biological chemistry; 46: 91-112

Barber DML, Doxey DL, Mac Lennan W (1975)

Biochemical studies of the "collapse syndrome" in suckled calves.

Veterinary Record; 97: 424-8

Barthel G (1993)

Pharmakokinetik von Sulfamerazin nach einmaliger intravenöser Applikation bei gesunden und unterschiedlich stark durchfallkranken Kälbern unter Berücksichtigung des Einflusses einer vorhandenen Nierenfunktionseinschränkung.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 100: 152-6

Berchtold J (1999)

Intravenous fluid therapy of calves.

Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice; 15 (3): 505-31

Berchtold J (2009)

Treatment of calf diarrhea: Intravenous fluid therapy.

Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice; 25 (1): 73-99

Bianca W (1965)

Responses of steers to water restriction.

Research in veterinary science; 6: 38-55

Black DA (1973)

The measurement of renal function.

American Heart Journal; 85 (2): 147-52

Blaxter KL, Wood WA (1953)

Some observations on the biochemical and physiological events associated with diarrhoea in calves.

Veterinary Record; 65: 889-92

Boehncke E, Tiews J (1972)

Versuche zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei männlichen Mastkälbern und Jungbullen.

Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung, Futtermittelkunde; 30: 259-64

Boehncke E, Rieder I (1974)

Untersuchungen zur Kreatininausscheidung wachsender Mastkälber.

Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung, Futtermittelkunde; 33 (5): 268-74

Boehncke E (1980)

Untersuchungen zur Kreatininausscheidung bei Mastkälbern und zur endogenen Kreatininclearance bei Jungbullen.

Zentralblatt für Veterinärmedizin A; 27 (5): 421-8

Brooks HW, Gleadhill A, Wagstaff AJ, Michell AR (1997)

Fallibility of plasma urea and creatinine as indices of renal function in diarrhoeic calves treated with conventional or nutritional oral rehydration solutions.

Veterinary Journal; 154 (1): 35-9

Cabello G, Michel MC (1977)

Composition of blood plasma (calcium, phosphorus, magnesium, proteins) during the neonatal period in the calf. Influence of the state of health.

Annales des recherches vétérinaires; 8 (3): 203-11

Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH (1998)

Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhoea.

Journal of the American Veterinary Medicine Association; 212: 991-6

Dallenga HH (1976)

Biochemical changes in the blood of calves with scours and their correction by fluid therapy.

Tijdschr Diergeneeskd; 101 (23): 1314-20

Dalton RG (1964)

Measurement of body water in calves with urea.

British Veterinary Journal; 120 (8): 378-84

Dalton RG, Fisher EW, McIntyre WIM (1965)

Changes in blood chemistry, body weight and haematocrit of calves affected with neonatal diarrhoea.

British Veterinary Journal; 121: 34-41

Dalton RG (1968)

Renal function in neonatal calves: Urea clearance.

British Veterinary Journal; 124 (10): 450-9

de Groot T, Aafjes JH (1960)

On the constancy of creatinine excretion in the urine of the dairy cow.

British Veterinary Journal; 116: 409-18

Dinning JS, Gallup WD, Briggs HM (1949)

Excretion of creatinine and creatine by beef steers.

Journal of biological chemistry; 177: 157-61

Doll K, Breitner W (1990)

Die Harnkonzentration als Parameter zur Beurteilung des Exsikkosegrades bei Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe.

Tierärztliche Umschau; 45: 722-7

Doll K, Weirather O, Küchle HM (1995)

Kälberdurchfall als Bestandsproblem: Betriebsinterne Faktoren und häufige Behandlungsfehler.

Der praktische Tierarzt; 11: 995-1004

Doll K (2006)

Neugeborenenendiarrhoe.

In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Hrsg.)

Parey Verlag, Stuttgart, 5. Auflage. 561-72

Dossetor JB (1966)

Creatininemia versus uremia: The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia.

Annals of intern medicine; 65 (6): 1287-99

Eckert R (2000)

Tierphysiologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2. Auflage.

Edwards KD, Whyte HM (1958)

The measurement of creatinine in plasma and urine.

Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science; 36 (4): 383-94

Espinel CH (1976)

The FeNa Test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure.

Journal of the American Medical Association; 236 (6): 579-81

Fayet JC (1971)

Plasma and faecal osmolality, water kinetics and body fluid compartments in neonatal calves with diarrhoea.

British Veterinary Journal; 127: 37-44

Fayet JC, Overwater J (1978)

Prognosis of diarrhoea in the newborn calf: Statistical analysis of blood biochemical data.

Annales des recherches vétérinaires; 9 (1): 55-61

Fischer W, Butte R (1974)

Vergleichende Untersuchungen des Elektrolyt- und Blutstatus bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern (1. Mitteilung).

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 81 (23): 567-70

Fisher EW, de La Fuente GH (1972)

Water and electrolyte studies in newborn calves with particular reference to the effects of diarrhoea.

Research in veterinary science; 13: 315-22

Fisher EW, Martinez AA (1975)

Studies of neonatal calf diarrhoea: 1. Fluid balance in spontaneous enteric colibacillosis.

British Veterinary Journal; 131: 190-204

Foster DM, Smith GW (2009)

Pathophysiology of diarrhea in calves.

Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice; 25 (1): 13-36

Fromm M, Hierholzer K (2000)

Niere.

In: Physiologie der Haustiere. von Engelhardt W, Breves G (Hrsg.)

Enke Verlag, Stuttgart, 1. Auflage. 254-88

Fürll M (2006)

Störungen des Wasserhaushaltes.

In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Dirksen G, Gründer HD,

Stöber M (Hrsg.)

Parey Verlag, Stuttgart, 5. Auflage. 253-9

Gäbel G (2000)

Wasser- und Elektrolythaushalt.

In: Physiologie der Haustiere. von Engelhardt W, Breves G (Hrsg.)

Enke Verlag Stuttgart, 1. Auflage. 289-94

Garcia JP (1999)

A practitioner`s view on fluid therapy in calves.

Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice; 15: 533-43

Gauchel F (2012)

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

München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Dissertation.

Groutides CP, Michell AR (1990)

Intravenous solutions for fluid therapy in calf diarrhoea.

Research in veterinary science; 49 (3): 292-7

Gründer HD (2006)

Störungen der Nierenfunktion.

In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Hrsg.)

Parey Verlag Stuttgart, 5. Auflage. 698-704

Hartmann H, Meyer H, Steinbach G (1981)

Zur Pathogenese des Kälberdurchfalls mit Schlussfolgerungen für Diätmaßnahmen.

Monatshefte für Veterinärmedizin; 36: 371-7

Hartmann H, Meyer H, Steinbach G, Rossow N, Lesche R (1983)

Zum Einfluss der Durchfallerkrankung auf den Elektrolytgehalt und die Osmolalität im Blut von Kälbern.

Monatshefte für Veterinärmedizin; 38: 292-6

Hartmann H, Finsterbusch L, Lesche R (1984)

Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes, 2. Mitteilung: Die Flüssigkeitsräume in Abhängigkeit vom Alter der Tiere und ihre Beeinflussung durch eine Durchfallerkrankung.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin; 6: 913- 22

Hartmann H, Schmietendorf L, Devaux S, Finsterbusch L, Meyer H, Rudolph C (1987)

Beziehung zwischen Durchfallerkrankung und Nierenfunktion beim Kalb.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin; 41 (2): 129-39

Hartmann H, Finsterbusch L, Rudolph C, Meyer H, Schweinitz P (1988)

Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes, 3. Mitteilung: Die Transferrate des Radioindikators als Maß für den Flüssigkeitsaustausch und die Wirkung einer Infusion auf die Flüssigkeitsräume während der Diarrhoe.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin; 42: 41-51

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: 342-50

Heath SE, Naylor JM, Guedo BL, Petrie L, Rousseaux CG, Radostits OM (1989)

The effects of feeding milk to diarrheic calves supplemented with oral electrolytes.

Canadian Journal of Veterinary Research; 53 (4): 477-85

Horn F, Moc I, Schneider I, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G (2005)

Biochemie des Menschen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Auflage.

Iben B (2001)

Durchfallerkrankungen des Kalbes (Teil 1).

Großtierpraxis; 7: 27-36

Kaske M (1993)

Physiologische Funktionen des Gastrointestinaltrakts und pathophysiologische Veränderungen bei der neonatalen Diarrhoe des Kalbes.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 100 (11): 434-9

Kaske M (1994)

Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kälberdiarrhoe.

Tierärztliche Umschau; 49: 336-48

Kaske M, Smolka K, Andresen U (2008)

Die neonatale Diarrhoe des Kalbes, 1. Mitteilung: Ätiologie und Pathophysiologie.

Der praktische Tierarzt; 89: 852-9

Kassirer JP (1971)

Clinical evaluation of kidney function - Glomerular function.

The New England journal of medicine; 285 (7): 385-9

Kerner F, Klee W (1992)

Beeinflussung der Konzentrationen von Kreatinin und Natrium in Blutserum und Harn sowie der fraktionellen Elimination von Natrium durch Elektrolyttherapie bei Kälbern.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 99 (4): 127-33

Ketz HA (1959)

Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim Kalb und Rind.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin; 14: 321-35

Klee W, Schillinger D, Dirksen G (1979)

Blutharnstoff und Hämatokrit bei der Kälberdiarrhoe - diagnostische und prognostische Bedeutung.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 86 (12): 465-70

Klee W (1985)

Untersuchungen über die Nierenfunktion bei gesunden und bei an akutem Durchfall erkrankten Kälbern.

München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Habilitations-Schrift.

Klee W, Seitz A, Damaris EE (1985)

Untersuchungen über den Kreatinin- und Harnstoff-Blutspiegel gesunder neugeborener Kälber im Hinblick auf deren Nierenfunktion.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 92: 405-7

Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD (2000)

Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age.

Veterinary Record; 147 (21): 593-8

Koch A, Andresen U, Smolka K, Kaske M (2009)

Die neonatale Diarrhoe des Kalbes, 2. Mitteilung: Pathophysiologische Konsequenzen, Klinik und Intensivtherapie.

Der praktische Tierarzt; 90 (1): 46-57

Kolb E, Gürtler H (1962)

Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.

Urban & Fischer Verlag, Jena.

Kraft W, Dürr UM (2005a)

Harnapparat.

In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Kraft W, Dürr UM (Hrsg.)

Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage. 186-219

Kraft W, Dürr UM (2005b)

Serum-Protein.

In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Kraft W, Dürr UM (Hrsg.)

Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage. 284-92

Kraft W, Wirth W (2005)

Elektrolyte.

In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Kraft W, Dürr UM (Hrsg.)

Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage. 272-80

Kraft W (2005)

Hämatologie.

In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Kraft W, Dürr UM (Hrsg.)
Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage. 49-92

Kreutzig T (2002)

Kurzlehrbuch Biochemie.

Urban & Fischer Verlag, München, Jena.

Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J (2010)

Statistik. Eine verständliche Einführung.

VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Lewis LD, Phillips RW (1971)

Water and electrolyte losses in neonatal calves with acute diarrhea. A complete balance study.

The Cornell Veterinarian; 62: 596-607

Lewis LD, Phillips RW (1978)

Pathophysiologic changes due to coronavirus-induced diarrhea in the calf.

Journal of the American Veterinary Medical Association; 173 (5): 636-42

Maach L, Gründer HD, Faio A (1991)

Hämozytologische und hämobiochemische Untersuchungen bei schwarzbunten, klinisch gesunden Aufzuchtälbern in Marokko.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 98 (3): 94-102

Maach L, Gründer HD, Boujija A (1992)

Klinische und hämatologische Untersuchungen bei schwarzbunten an Durchfall erkrankten neugeborenen Aufzuchtälbern in Marokko.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 99 (4): 133-40

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; 1: 367-9

Marsh CL, Mebus CA, Underdahl NR (1969)

Loss of serum proteins via the intestinal tract in calves with infectious diarrhea.
American journal of veterinary research; 30: 163-6

Marshall EK, Davis DM (1914)

Urea: Its` distribution and elimination from the body.
Journal of biological chemistry; 18 (1): 53-80

Massip A (1979)

Haematocrit, biochemical and plasma cortisol changes associated with diarrhoea in the calf.
British Veterinary Journal; 135: 600-5

Matthies K (2000)

Harnstoff- und Kreatinin-Clearance bei durchfallkranken Kälbern.
München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Dissertation.

McMurray CH, Logan EF, McParland PJ, McRory FJ, O`Neill OG (1978)

Sequential changes in some blood components in the normal neonatal calf.
British Veterinary Journal; 134: 590-7

Meyer DJ, Harvey JW (1998)

Veterinary laboratory medicine: Interpretation and diagnosis.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2.Auflage.

Möller E, Mc Intosh JF, Van Slyke DD (1928)

Studies of urea excretion 2. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults.
Journal of clinical investigation; 6: 427-65

Niethammer FM (2007)

Untersuchungen zur Dehydratation bei Kälbern mit akuter Diarrhoe unter Berücksichtigung ausgewählter klinischer und labordiagnostischer Parameter. München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Dissertation.

Phillips RW, Lewis LD, Knox KL (1971)

Alterations in body water turnover and distribution in neonatal calves with acute diarrhea.

Annals of the New York Academy of Sciences; 176: 231-50

Phillips RW, Lewis LD (1973)

Viral induced changes in intestinal transport and resultant body fluid alterations in neonatal calves.

Annales des recherches vétérinaires; 4: 87-98

Poulsen E (1957)

Renal clearance in the cow.

K Vet Og Landbohojskole Arsskr: 97-126

Prölss E (2001)

Untersuchungen zum Ausscheidungsverhalten von Harnstoff und Kreatinin bei an Durchfall erkrankten und wieder genesenen Kälbern.

München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Dissertation.

Rademacher G, Lorenz I, Klee W (2002)

Tränkung und Behandlung von Kälbern mit Neugeborenenendurchfall.

Tierärztliche Umschau; 57: 177-89

Rademacher G (2003)

Kälberkrankheiten - Ursachen und Früherkennung: Neue Wege für Vorbeugung und Behandlung.

Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 2. Auflage.

Reder S, Hartmann H (1994)

Diagnostische und pathophysiologische Aspekte der Nierenfunktionsbestimmung bei Tieren.

Zentralblatt für Veterinärmedizin A; 41 (4): 253-67

Rossow N, Verter W, Benda A (1979)

Pathophysiologische und klinische Aspekte der Therapie von Dehydratationszuständen beim Kalb.

Monatshefte für Veterinärmedizin; 34: 701-5

Roussel AJ, Kasari TR (1990)

Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves.

Veterinary Medicine; 85: 303-11

Schiffter HA (2009)

Pharmakokinetik - Modelle und Berechnungen.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Schweizer F (1976)

Behandlungsversuche des Kälberdurchfalls bei gleichzeitigen Blutuntersuchungen auf Elektrolyte: Glucose, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Hämoglobin und Hämatokrit.

Tierärztliche Umschau; 5: 231-5

Sommardahl C, Olchoway T, Provenza M, Saxton AM (1997)

Urinary diagnostic indices in calves.

Journal of the American Veterinary Medicine Association; 211 (2): 212-4

Tennant B, Harrold M, Reina- Guerra M (1972)

Physiologic and metabolic factors in the pathogenesis of neonatal enteric infections in calves.

Journal of the American Veterinary Medicine Association; 161: 993-1007

Thornton JR, Willoughby RA, McSherry BJ (1972)

Studies on diarrhea in neonatal calves: The plasma proteins of normal and diarrheic calves during the first ten days of age.

Canadian journal of comparative medicine and veterinary science; 36 (1): 17-25

Thornton JR, Butler DG, Willoughby RA (1973)

Blood urea nitrogen concentrations and packed cell volumes of normal calves and calves with diarrhoea.

Australian Veterinary Journal; 49 (1): 20-2

Thornton JR, English PB (1976)

Specific gravity and osmolality as measures of urine concentration in the calf.

Australian Veterinary Journal; 52: 335-7

Turnheim K (2005)

Wasser und Elektrolyte - Therapie von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg.)

Elsevier Verlag, München, 9. Auflage. 493-508

Vorburger C (1969)

Quantitative and semiquantitative kidney function tests.

Schweizerische medizinische Wochenschrift; 99 (7): 201-7

Watt JG (1965)

The use of fluid replacement in the treatment of neonatal diseases in calves.

Veterinary Record; 77: 1474-81

Watt JG (1967)

Fluid therapy for dehydration in calves.

Journal of the American Veterinary Medicine Association; .150: 742-50

Wiest D, Klee W (1998)

Retrospektive Auswertung von Harnstoff- und Kreatininblutspiegeln bei an Durchfall erkrankten Kälbern.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 105 (9): 335-9

Zepperitz H, Seidel H (1982)

Ein Beitrag zur Diagnostik und Therapie der Dehydratation des Saugkalbes unter Praxisbedingungen.

Monatshefte für Veterinärmedizin; 37: 484-90

IX ANHANG

Untersuchungsprotokoll

Datum/Uhrzeit Studienbeginn:
 Kalb-Nr./Klinik-Nr./Standplatz:
 Rasse:
 Alter:
 Dauer der Erkrankung:

Klinische Untersuchung

Zeitpunkt:	0	4	8		0	4	8
Verhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Körperhaltung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Skleralgefäße	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hautturgor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidreflex				Augenlid [s]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reaktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brustwand [s]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schleimhaut			
Flotzmaul				Farbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Feuchtigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feuchtigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kot			
Temperatur				Menge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rektal [° C]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Konsistenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
peripher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Farbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Vordergliedmaßen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Geruch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Hintergliedmaßen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beimengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Flotzmaul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herz			
Atmung				Frequenz [1/min]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frequenz [1/min]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rhythmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Typ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intensität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auskultation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Abgesetztheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nabel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Geräusche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saugreflex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bulbi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PA/SA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enopht. [mm]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körpermasse [kg]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Abbildung 57: Untersuchungsprotokoll.

Legende siehe nächste Seite.

Legende zu Abbildung 57: Nr. = Nummer; PA/SA = Perkussions-/Schwingauskultation; Enophth. = Enophthalmus

Tabelle 7: Verhalten der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 20; ohne Kalb 5)

	ZP 0	ZP 4	ZP 8
1: reagiert adäquat auf akustische und optische Reize schaut sich um, schnüffelt, saugt an Untersucher und Kälberbox	2	12	14
2: reagiert adäquat auf akustische und optische Reize	5	6	5
3: reagiert verzögert und langsam auf Reize	11	2	1
4: reagiert nur auf schmerzhaft Reize	2	0	0

Tabelle 8: Körperhaltung der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 20; ohne Kalb 5)

	ZP 0	ZP 4	ZP 8
1: steht bei Annäherung auf	2	9	11
2: steht nach Antreiben auf	4	7	8
3: steht nach Aufheben sicher	3	2	0
4: steht nach Aufheben wacklig, lässt sich nicht umwerfen	7	1	0
5: steht nach Aufheben wacklig, lässt sich umwerfen	3	0	1
6: liegt in Brust-Seitenlage fest	1	1	0

Tabelle 9: Kotkonsistenz der Kälber im Untersuchungszeitraum von 48 Stunden (n = 20; ohne Kalb 5)

	ZP 0	ZP 4	ZP 8
1: dickbreiig	0	0	1
2: mittelbreiig	2	4	3
3: dünnbreiig	5	2	6
4: suppig	5	6	5
5: wässrig	8	8	5

Tabelle 10: Korrelative Beziehungen bestimmter Parameter von Zeitpunkt 0 bis Zeitpunkt 8

ZP	CHST/kg und HMV/kg	CKrea/kg und KreaB	CKrea/kg und HMV/kg	Harndichte und Harn- volumen	Hämatokrit und Hämoglobin
0					0,964**
1	0,713**	-0,458	0,432	-0,777**	0,986**
2	0,871**	-0,085	0,571*	-0,606**	0,933**
3	0,890**	-0,245	0,741**	-0,811**	0,979**
4	0,751**	-0,207	0,439	-0,809**	0,922**
5	0,825**	-0,115	0,513*	-0,814**	0,961**
6	0,306	-0,204	0,07	-0,749**	0,948**
7	0,558*	-0,751**	0,455	-0,722**	0,917**
8	0,659**	-0,616**	0,484*	-0,823**	0,949**

Legende zu Tabelle 10: ZP = Zeitpunkt; CHST/kg = Harnstoff-Clearance bezogen auf die Körpermasse; HMV/kg = Harnminutenvolumen bezogen auf die Körpermasse; CKrea/kg = Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körpermasse; KreaB = Kreatininkonzentration im Blut; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; p = Signifikanzniveau

Tabelle 11: Kreatininkonzentration im Plasma [$\mu\text{mol/l}$]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	188,41	129,06	111,31	75,94	53,91	59,14	52,21	54,61	46,52
2	100,1	85	67,31	51,62	46,67	48,27	46,7	43,55	55,45
3	194,96	154,05	187,32	137,26	103,66	66,03	64,57	58,24	54,45
4	97,34	52,07	58,92	48,48	54,27	63,79	56,71	53,72	66,62
5	101,62	97,89	74,09	65,71	74,76	62,77			
6	249,33	195,74	137,54	106,1	91,68	84,93	89,6	76,15	74,98
7	90,35	78,88	82,81	81,44	81,37	79,37	76,11	75,56	74,27
8	194,56	150,63	131,11	107,73	79,57	70,06	62,99	42	56,99
9	130,13	118,99	111,06	112,4	99,42	94,02	87,29	77,6	78,34
10	105,71	112,79	86,49	81,84	75,5	64,32	57,03	52,94	62,81
11	391,19	256,9	164,65	112,35	92,23	75,75	74,37	86,13	71,63
12	74,25	72,23	73,19	71,02	70,37	70,72	72,06	80,16	70,51
13	324,55	312,06	216,16	172,75	136,97	111,66	89,03	88	91,68
14	125,73	124,14	111,68	133,83	105,6	78,71	68,51	66,57	55,18
15	148,05	132,17	101,69	84,44	79,63	75,68	72,93	77,73	61,62
16	37,68	35,94	42,04	50,16	50,97	56,86	53	49,77	51,01
17	100,16	84,02	79,07	67,62	64,85	58,95	56,8	56,2	57,66
18	104,98	103,48	104,99	114,18	112,51	115,53	110,57	117,4	120,04
19	170,67	159,83	200,83	182,47	185,56	152,92	138,87	121,11	120,81
20	166,43	141,71	116,84	110,62	108,97	99,71	99,96	100,29	96,73
21	96,19	92,84	86,73	92,13	64,58	97,86	98,96	113,04	111,28

Tabelle 12: Harnstoffkonzentration im Plasma [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	38	31,4	23,6	17	11	8,2	4,5	4,4	4,2
2	5,9	3,9	2,9	2,8	1,8	2,9	1,1	1,5	1,7
3	20,7	24,1	26,2	23,2	15,2	8,3	6,3	5,7	5,3
4	8,3	6,9	7,9	7,3	6,6	6,3	5,5	6,3	6,5
5	4,4	4,9	3,9	2,8	4,2	2,8			
6	14,4	13	8,6	6,3	5	3,8	3,2	3,1	2,9
7	2,7	2,7	2,6	3	2,9	3	3,2	3,3	3,5
8	14,7	12,6	13,2	11,3	8	6	5,2	3,4	3,6
9	11,8	11	9,3	9,4	8,3	7,1	5,3	5,3	4,8
10	16,2	13,4	10,4	8,1	5,8	5	4,2	3	3,3
11	22,4	18,5	12,8	8,9	6	3,9	3,2	3,5	3,3
12	5,2	5,5	5,3	5,4	4,5	4,5	4,7	4,4	3,5
13	42	39	28,1	22,9	18,6	13,9	9,8	9,3	8,6
14	12,7	12,5	10	11	8,8	5,9	5	4,2	2,8
15	15,3	15,4	12,5	10,5	8,9	9,1	9,3	11,5	8,6
16	2,5	2,8	2	3	3	3,2	3,6	4,5	3,48
17	9,3	6,8	5,2	4,4	3,6	2,9	2,4	2,3	2
18	2,7	2,5	2,3	2,7	3,1	2,8	2,9	2,9	3,2
19	15,4	10,1	10,9	7,9	7,5	5,7	4,5	4,1	4,4
20	6,1	6,6	5,4	5,2	5,2	4,3	3,5	3,1	4,4
21	3,1	2,7	2,4	2,2	2,4	2,6	2,8	2,7	1,7

Tabelle 13: Hämatokrit [%]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	45,8	42,3	36,3	35,8	35,5	35,3	33	33,7	31,5
2	45	33	30	33,9	32,3	31,8	34,4	36,4	35
3	39,4	39,7	42,9	28,1	28,3	28,5	29,6	28,3	29,2
4	25,9	25,8	26,8	26,3	25,5	26,6	26,1	26,7	25,9
5	42,7	35,1	41,1	37,6	37,1	34,1			
6	53,9	43,5	43,2	38,7	43,5	40,3	38,7	37,8	37,2
7	24,1	23,5	23,5	23,9	25,3	24,8	24,7	25,9	25,2
8	35,8	33	33	31,2	31	30,4	30,7	29,3	30,7
9	44,4	36,5	36,5	35,8	34,4	33,6	34,5	33	35,9
10	36	26,6	26,1	26,6	29,2	26,4	27,8	28	29,5
11	58,6	44,2	37,6	40,9	39,2	42,1	41	43,8	46,2
12	32,1	29,8	29,4	30,6	30,3	30,2	30	29,5	28,3
13	69,6	55	54,8	60,5	59,8	55,6	55	59,6	58,8
14	53,4	38,8	43	44,5	37,2	33,5	35,3	34,8	36,2
15	37,6		26,3	28,9	28,4	31	32,2	33,8	28,4
16	39,8	33,6	37,7	36,7	35,1	34,9	36,3	35,9	33,9
17	31,4	24	26,8	26,7	28,3	25,1	25,7	27	27,1
18	45,3	42,9	42,9	46	46,5	45,3	42,1	44,4	41,5
19	41,7	36,9	35,1	38,6	33,5	36,3	33,3	38	34,3
20	32	27,5	26,2	28,2	27,6	27,8	27,3	26,8	28
21	39,6	39,7	37,1	42,7	28	39,9	37,2	39,7	38,9

Tabelle 14: Hämoglobinkonzentration [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	8,32	7,89	6,89	6,71	6,64	6,64	6,15	6,33	5,9
2	8,2	6,09	5,59	6,27	5,96	6,02	6,33	6,64	6,52
3	7,2	7,27	7,76	5,15	5,34	5,28	5,46	5,15	5,46
4	4,84,	4,84	5,03	4,84	4,72	4,91	4,84	4,91	4,78
5	7,51	6,33	7,14	6,71	6,52	6,09			
6	9,38	7,76	7,45	6,83	7,33	7,02	6,83	6,46	6,77
7	4,53	4,53	4,53	4,47	4,66	4,78	4,6	4,84	4,72
8	6,83	6,27	6,46	6,21	5,9	5,96	5,84	5,53	5,9
9	8,32	7,02	6,89	6,71	6,58	6,27	6,4	6,27	6,71
10	6,71	5,15	5,03	5,22	5,59	4,97	5,28	5,34	5,53
11	11,18	8,32	7,51	8,07	7,64	8,01	7,95	8,38	8,82
12	5,71	5,53	5,4	5,46	5,59	5,4	5,46	5,28	5,15
13	11,43	9,25	9,13	10,18	9,94	9,32	9,19	9,81	9,75
14	9,5	7,14	7,95	8,07	6,89	6,96	7,33	7,27	7,51
15	7,02		4,97	5,53	5,34	5,71	5,9	6,09	5,22
16	7,33	6,46	6,83	6,89	6,71	6,58	6,89	6,64	6,4
17	5,9	4,66	4,97	5,03	5,28	4,78	4,84	4,97	5,09
18	7,82	7,45	7,51	8,07	8,07	7,95	7,33	7,76	7,39
19	7,14	6,56	6,21	6,71	5,84	6,09	5,71	6,33	5,78
20	7,02	6,15	5,96	6,02	5,9	5,9	5,84	5,78	5,9
21	7,08	7,2	6,64	7,64	5,84	7,08	6,58	6,96	6,96

Tabelle 15: Gesamteiweißkonzentration im Plasma [g/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	59,9	45,9	47,4	48,2	46,3	44,1	39,7	39,7	44,2
2	67,1	49,2	48,2	48,8	49,3	48,6	50,2	52,8	53,8
3	61,3	61,3	64,5	46,2	44,7	37,2	44,7	45,7	46,8
4	45,9	45,8	44,8	45,2	44	44,5	41,9	42	41,1
5	44,4	35,6	35,9	34,4	33,8	31,9			
6	71,1	54,6	52,1	48,6	50,4	48,4	50,6	47,3	49,1
7	68,2	65,6	63,8	63,7	66,8	67,7	67,5	70,4	68,9
8	65,8	59,3	60,2	57	52,6	51,3	50,4	42,1	51,1
9	56	44,5	45,1	45,6	43,8	40,5	42,8	40,4	41,8
10	55,5	41,1	43,5	43,6	45,6	39,9	40,9	40,8	43,9
11	53,2	32,2	31,7	39,2	34,5	37,7	38,7	41	44,8
12	48,6	47	45,4	44,6	46	45,2	44,9	43,1	42,7
13	63,2	45,5	43,3	46,6	46,8	43,8	44,4	48,6	51,9
14	74,2	53,5	52,6	58,1	51,6	49,1	50,7	51,3	51,8
15	48,1	39	38,9	42,1	39	40,1	40,5	43	31,7
16	52	46,1	47,7	48,6	46,5	47,8	48,9	47,8	47,5
17	52,4	42,8	45,7	44,4	44,9	43,5	43,4	42,7	44,9
18	54,8	53,1	52,1	53	53	52,6	49,9	52,2	51,1
19	51,6	37,7	39,1	40,2	38,5	39,4	41,5	40,3	38,9
20	61,4	50	48,1	52	50,9	50,9	52,5	53,2	52,1
21	43,7	42,9	40,4	43,3	42,4	43,9	41,6	43,8	44,5

Tabelle 16: Albuminkonzentration im Plasma [g/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	27,8	22,7	24,1	23,4	23	20,9	20,3	19,2	20,4
2	29,4	23,2	22,2	22,1	22,5	21,9	22,6	23,5	24,1
3	32,8	32,8	33,8	25,4	24,7	20,7	25,4	25,1	25,8
4	25,3	25,5	25,1	24,9	24,5	24,3	23,9	23,4	23,5
5	22,7	18,3	18,9	18,8	17,3	17,7			
6	35	27,8	27,4	25,6	26,5	25,4	26	25	26,2
7	30	29,3	28,9	28,2	30	30	30,1	31,5	31,8
8	29,1	27	27,4	25,3	24,2	23,8	23,4	18,8	23,2
9	29,1	23,8	24	25,2	23,7	21,9	22,9	22,1	22,5
10	29,8	22	23,5	23,9	24,6	22,2	23,7	22,5	24,4
11	31,3	20,1	20,1	20,9	8	23,3	23,1	26,1	23
12	31	30,4	29,8	29,4	30,7	29,9	29,6	29	28,4
13	33,4	26,7	25,6	27,4	27,3	27,1	26,3	28,6	30,6
14	36,6	28,3	27,4	30,2	26,1	26,3	27,1	26,6	27,4
15	29,3	24,4	24,3	25,6	23,9	24,8	24,3	25,7	19,8
16	29,2	25,6	27,4	27,1	24,9	25,6	26,9	26,2	26
17	30	25,8	28,4	27,3	27,6	26,9	27,1	26,7	28,2
18	30,7	30,1	30	29,9	30,2	30,1	28,7	29,9	25,8
19	28,9	15,6	20,5	19,5	17,3	20,2	20,5	22,4	18,6
20	27,7	21,8	19,1	24,2	22,4	22,8	22,4	23,8	22,9
21	21,4	21,5	18,7	22,1	17,8	21,7	20,2	16,3	21,6

Tabelle 17: Natriumkonzentration im Plasma [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	138,1	149,7	150,1	151,7	141,4	138,7	133,6	134,5	132,9
2	142,1	150,4	139,4	138,3	134,4	132,8	133,8	132,8	134,5
3	140	143	145,6	126,4	133,2	134,1	134,3	132,2	131,5
4	134,1	137,5	138,2	136,5	136	135,7	135,9	134,1	131,9
5	136,7	138,7	137,7	135,9	133,4	137,7			
6	133,1	130,5	130	133	133,1	130,7	133,4	133,6	134,5
7	130,4	127,6	126,2	125,2	123,4	122,3	120,8	120,8	121
8	128,5	130,1	131,7	132,4	133,5	134,3	133,2	135,8	136,5
9	143,5	148,6	147,4	147	146,4	143,3	141,9	141,2	139,2
10	130,5	139,7	136,8	133,9	131,9	130,1	132,5	131,6	131,3
11	123,8	125,9	132,2	134,5	135,9	136,2	136,6	134,5	132,6
12	123,2	122,3	123,8	123,6	124,8	124,5	124,9	125,3	125,6
13	134,9	134,6	137,1	142,5	135,8	136,5	136,3	136	135,3
14	138,5	145,1	146	150,6	148,1	143	141,9	139,4	137,8
15	125,5	130,7	131,4	132,2	134	135,4	137	137,1	134,3
16	131,6	132,1	135,8	130,7	131	131,9	130,5	130,4	127,8
17	132,5	139,7	139,4	137,7	134,3	137,3	135,9	133,7	132,3
18	133,9	133,2	133,3	134,6	134,2	133,9	135	133,2	133,7
19	154,7	163,5	160,7	162,8	162,9	156,3	153,7	149,8	144,4
20	133,4	137,4	134,2	132	134,6	139,4	133,1	132,2	133,4
21	132,7	135,6	135,2	135,6	134,7	136,6	137	139	134,1

Tabelle 18: Harnvolumen [ml]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	459	758	1501	1164	663	341	536	803	2700
2	103	525	1061	679	2159	1974	3749	1202	2815
3	113	105	42	181	756	849	404	498	838
4	146	1447	1184	752	2069	862	1477	197	778
5	208	500	486	93	712	609			
6	56	183	512	96	948	149	215	321	2398
7	249	147	246	127	166	158	314	163	212
8	214	242	164	18	544	375	261	1246	1211
9	9	469	291	180	123	249	548	521	707
10	405	266	1251	571	1997	1398	2253	1412	2206
11	36	428	973	1432	2284	3511	489	158	308
12	2,5	216	9	123	483	77	128	106	713
13	3	16	56	234	908	368	352	178	68
14	10	308	1182	233	2200	1487	1083	753	2370
15	15	276	639	574	503	304	418	183	376
16	360	1169	566	2850	2412	1680	208	1500	2265
17	29	442	855	429	42	1210	1537	546	668
18	175	2032	1019	1520	2039	1727	1909	1122	2186
19	58	1298	551	1585	305	2189	1204	345	428
20	6	364	1057	2415	1237	3034	136	185	458
21	124	1415	1283	1638	2761	2886	1376	889	1978

Tabelle 19: Kreatininkonzentration im Harn [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	14,47	3,41	3,62	3,81	4,61	5,99	3,91	2,60	1,14
2			2,39	4,42	2,15	0,71	0,98	2,01	0,91
3	16,02	15,58	36,01	12,16	3,06	4,10	8,37	6,43	3,34
4	4,91	1,32	2,26	3,15	0,94	1,11	1,27	11,76	3,49
5	4,09	5,33	4,62	7,01	1,35	3,39			
6	1,44	11,76	13,22	9,50	6,27	8,71	13,73	3,22	1,76
7	14,71	18,63	10,31	23,03	19,58	15,92	10,31	19,78	15,15
8	14,06	7,70	10,60	10,53	8,82	5,10	6,97	1,18	8,49
9	9,47	4,19	5,57	16,86	11,88	6,45	4,71	7,00	4,64
10	5,42	5,42	4,14	3,70	2,18	1,69	1,09	1,66	1,04
11	21,73	19,49	6,73	4,70	1,65	0,92	3,10	3,67	6,04
12	19,95	12,56	12,60	11,92	15,55	18,23	18,17	17,45	7,53
13	14,10	10,19	4,52	4,21	6,63	9,00	7,04	14,88	17,67
14	10,25	7,79	3,93	8,84	2,85	1,61	2,82	4,65	0,88
15	14,67	5,88	2,84	2,61	4,52	4,18	4,36	9,17	4,46
16	2,07	1,75	0,98	0,74	1,05	0,96	2,32	2,37	1,20
17	10,40	0,39	0,75	7,17	4,39	0,41	1,12	4,52	0,64
18	0,95	1,84	1,89	3,30	1,66	2,52	2,04	4,13	2,70
19	5,97	2,67	7,62	2,18	16,35	2,50	3,31	4,50	10,70
20	6,51	7,08	3,76	1,49	2,14	0,27	7,07	2,27	1,10
21	1,06	0,23	1,19	1,50	0,63	0,56	1,54	2,78	1,17

Tabelle 20: Harnstoffkonzentration im Harn [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	361,2	251,9	328,9	357,5	388,3	419,1	218,9	144	46,2
2			75,9	85,8	31,9	11	11	22	16,5
3	392,7	248,6	199,1	420	242	328,9	419,1	290,4	160,6
4	298,1	115,1	157,3	231	82,5	82,5	79,2	412,5	169,4
5	103,8	111	106,8	145,8	32,4	70,2			
6	92,4	222	249	195	193	243	256	63	33
7	143	23,6	158,4	354,2	346,5	308,7	222,6	378	319,2
8	252	275,1	273	270,9	401,1	235,2	270,9	65,1	31,5
9	301,4	156,2	143	257,4	256,3	185,9	136,4	169,4	115,5
10	260,7	242	207,9	176	113,3	77	51,7	58,3	39,6
11	209	221,1	240,9	190,3	79,2	47,3	68,2	73,7	105,6
12	599,5	315,7	288,2	240,9	349,8	421,3	437,8	471,9	214,5
13	192,5	180,4	293,7	301,4	390,5	522,5	410,3	525,8	460,9
14	357	283,5	174,3	289,8	121	88,2	105	142,8	42
15	310,8	300,3	222,6	212,1	288,2	254,1	282,7	507,1	323,4
16	57,9	52,5	46,2	37,8	42	42	67,2	75,6	39,9
17		35,2	66	205,7	121	18,7	27,5	71,5	18,7
18	14,3	26,4	24,2	38,5	26,4	37,4	30,8	50,6	34,1
19	196,9	107,8	218,9	70,4	256,3	61,6	62,7	69,3	122,1
20	80,3	154	99	52,8	68,2	23,1	104,5	38,5	25,3
21	17,6	24,2	29,7	27,5	19,8	23,1	26,4	30,8	14,3

Tabelle 21: Harndichte [g/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1032	1022	1024	1025	1027	1028	1022	1016	1010
2	1042	1030	1023	1023	1012	1007	1008	1012	1003
3	1034	1032	1032	1025	1013	1018	1025	1021	1015
4	1022	1013	1016	1016	1008	1010	1010	1026	1012
5	1021	1021	1018	1022	1013	1015			
6	1035	1035	1030	1025	1022	1022	1028	1011	1008
7	1023	1039	1025	1040	1033	1028	1022	1035	1029
8	1028	1035	1038	1037	1040	1028	1030	1011	1009
9	1027	1025	1032	1030	1030	1024	1022	1022	1019
10	1023	1022	1020	1018	1016	1013	1012	1012	1009
11	1028	1026	1018	1016	1012	1011	1015	1013	1014
12	1039	1024	1023	1025	1026	1035	1034	1034	1016
13	1032	1024	1023	1022	1023	1026	1025	1034	1036
14	1030	1023	1014	1022	1012	1012	1012	1015	1005
15	1029	1024	1019	1019	1025	1023	1022	1032	1025
16	1012	1011	1011	1010	1011	1010	1012	1009	1008
17	1027	1011	1015	1027	1019	1012	1013	1017	1009
18	1009	1011	1010	1014	1008	1010	1010	1014	1009
19	1025	1019	1030	1022	1035	1017	1017	1019	1025
20	1036	1022	1022	1009	1009	1008	1019	1011	1007
21	1009	1008	1011	1011	1007	1007	1011	1011	1009

Tabelle 22: Natriumkonzentration im Harn [mmol/l]

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	10	85	82	102	136	128	142	130	115
2			247	308	168	102	94	143	90
3	13	47	17	9	31	74	110	126	113
4	12	112	137	161	91	110	109	51	19
5	53	53	101	137	26	90			
6	10	16	14	22	60	120	148	88	109
7	34	32	14	12	11	9	8	10	10
8	11	36	64	66	61	103	133	74	114
9	37	128	98	54	91	127	167	163	206
10	21	65	98	126	114	75	90	133	116
11	111,36	13	79,85	61	98	138	175	142	104
12	11	39,93	10	14	7	8	8	9	8
13	27	20	43	41	33	41	69	51	32
14	38	91	133	138	163	182	193	181	100
15	15	11	67	63	75	101	129	44	108
16	19	101	101	146	87	74	101	71	35
17	18	142	184	248	180	133	12,62	233	89
18	56	64	50	103	42	63	60	135	75
19	94	183	251	194	259	251	271	320	335
20	12	136	161	57	40	90	252	74	94
21	191	134	195	195	157	172	107	106	48

Tabelle 23: Volumen der zugeführten Dauertropfinfusion [ml]

ZP Kalb	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1	2900	1336	1336	1336	1800	500	500	1200
2	4600	1500	500	1160	1650	1250	400	600
3	800	1100	1050	3550	1400	1100	650	1100
4	1500	625	525	1500	1950	1900	250	800
5	1500	1750	2250	2450	1900	0	0	0
6	2750	2000	2250	1500	1750	1000	125	2000
7	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1850	400	1250	1500	1000	750	1750	750
9	2250	2250	500	2000	1900	2200	1650	1500
10	3750	1600	0	0	1500	750	1650	200
11	3250	2750	500	900	2500	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1900	2850	1250	1000	1000	1000	1000	500
14	3500	2750	500	2500	2500	500	0	0
15	2500	3000	375	1625	1000	1000	0	1000
16	800	2500	1500	0	0	0	0	0
17	5000	0	0	0	4000	1000	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	3100	1600	2300	1500	1350	1400	0	0
20	2000	2400	600	250	4500	0	0	250
21	750	1000	1250	1250	500	0	0	0

Tabelle 24: Volumen der aufgenommenen Milch [ml]

ZP Kalb	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1	0	300	0	1500	1300	1000	0	2000
2	0	1500	0	1200	1500	1250	0	1500
3	1500	0	1300	100	1500	0	1400	100
4	1500	0	1500	1250	900	0	1200	1200
5	0	0	0	400	0	500	0	0
6	1400	0	1750	0	0	0	1600	0
7	850	1000	0	1150	750	750	0	800
8	1150	0	1600	500	1500	0	1650	1400
9	0	0	0	0	0	0	0	500
10	0	800	0	1500	1000	1600	0	2000
11	1000	0	1100	500	1500	0	2000	500
12	1000	0	500	500	700	0	100	500
13	0	0	0	400	0	0	800	1600
14	0	0	0	1500	2000	0	2000	1500
15	1000	0	1500	600	600	0	850	700
16	1500	0	2000	1500	2000	0	2000	1500
17	1000	700	0	800	1300	1800	0	2500
18	0	1700	0	4000	0	2000	0	2000
19	0	0	0	0	1500	2000	0	1500
20	400	0	750	1500	1500	0	1500	1500
21	1500	0	2000	200	2000	0	2000	1500

Tabelle 25: Volumen der aufgenommenen oralen Rehydrationslösung [ml]

ZP Kalb	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1	0	0	1000	1200	700	0	1000	1500
2	0	500	0	0	0	1300	0	1000
3	0	1250	1000	1000	0	800	1050	1000
4	0	750	300	100	0	1500	100	0
5	0	0	0	0	100	0	0	0
6	1400	0	250	0	0	0	0	0
7	900	0	0	600	300	500	0	800
8	100	0	600	900	750	0	100	250
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	600	1000	0	0	200	600	0	250
11	0	1500	0	1000	1500	1700	0	600
12	0	1300	0	1000	900	500	0	500
13	0	0	0	0	1150	700	0	900
14	0	0	0	1000	0	1500	1000	1000
15	300	0	200	400	100	0	500	300
16	1500	0	1000	1500	1400	0	500	1500
17	0	1500	0	700	1000	1325	0	1000
18	1000	2000	0	1000	1500	2000	0	1000
19	0	1000	0	0	0	1000	1000	0
20	0	0	0	300	100	1000	0	250
21	0	1000	0	1000	1000	1500	1	1000

Tabelle 26: Volumen des aufgenommenen Wassers [ml]

ZP Kalb	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1	0	0	2800	0	0	400	200	200
2	0	0	50	1500	0	0	750	250
3	0	2000	4500	750	0	0	0	500
4	0	0	1650	0	500	200	300	0
5	0	500	750	500	1000	0	0	0
6	1250	1250	0	100	0	800	0	500
7	0	0	0	500	450	250	0	0
8	250	0	250	250	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	2250	1000	1000	0	0	0	0
11	0	0	0	500	0	0	400	0
12	0	0	300	200	0	400	100	0
13	0	0	0	1750	350	300	100	0
14	0	0	0	150	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	3100	1250	500	750	0	1500	1000
21	0	0	1000	0	0	0	0	0

Tabelle 27: Körpermasse [kg]

ZP Kalb	0	4	8
1	47	51,8	54,5
2	46,5	50,2	50,5
3	39,3	46	45,6
4	39,7	43,6	42,3
5	40,5	41,3	
6	58	60,5	61,5
7	46,4	46,4	45,4
8	34	36,2	37,6
9	48	48	51
10	44,8	48,8	48
11	48,6	52	51
12	39,2	38,8	39,4
13	38,2	39,8	38,6
14	49,8	50,5	53,5
15	33,2	34,4	34,4
16	46,6	47,6	48,3
17	47,4	49	51,5
18	61,5	61,5	61,5
19	51,5	51,5	55,5
20	50,5	51,5	52
21	42,2	42,4	42

Tabelle 28: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante der Wert 0,134/ h eingesetzt wird (Kreatinineliminationskonstante von GAUCHEL, 2012) (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,146	0,126	0,115	0,109	0,105	0,102	0,099	0,097
3	0,195	0,148	0,126	0,114	0,108	0,103	0,100	0,097	0,095
4	0,097	0,099	0,099	0,099	0,098	0,097	0,096	0,095	0,095
6	0,249	0,167	0,130	0,113	0,105	0,101	0,099	0,097	0,096
7	0,090	0,092	0,093	0,093	0,094	0,094	0,094	0,095	0,095
8	0,195	0,146	0,123	0,112	0,106	0,103	0,100	0,098	0,096
9	0,130	0,116	0,109	0,105	0,103	0,101	0,100	0,099	0,098
10	0,106	0,103	0,101	0,100	0,098	0,097	0,096	0,095	0,094
11	0,391	0,229	0,156	0,124	0,109	0,102	0,098	0,096	0,095
12	0,074	0,087	0,092	0,094	0,096	0,096	0,096	0,096	0,096
13	0,325	0,197	0,140	0,115	0,103	0,098	0,096	0,095	0,094
14	0,126	0,114	0,108	0,104	0,102	0,101	0,099	0,098	0,097
15	0,148	0,120	0,108	0,102	0,099	0,097	0,096	0,096	0,095
16	0,038	0,071	0,086	0,092	0,095	0,095	0,095	0,095	0,095
17	0,100	0,103	0,103	0,102	0,101	0,100	0,099	0,097	0,096
18	0,105	0,099	0,097	0,097	0,095	0,095	0,095	0,095	0,095
19	0,171	0,135	0,118	0,110	0,105	0,102	0,101	0,099	0,098
21	0,096	0,095	0,095	0,095	0,095	0,096	0,097	0,098	0,098

Tabelle 29: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatinin-konzentration [mmol/l], wenn das Verteilungsvolumen 86 % beträgt (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,137	0,113	0,101	0,095	0,091	0,088	0,086	0,084
3	0,195	0,139	0,113	0,101	0,094	0,09	0,087	0,085	0,083
4	0,097	0,092	0,089	0,087	0,086	0,085	0,084	0,083	0,083
6	0,249	0,16	0,119	0,101	0,092	0,088	0,086	0,085	0,084
7	0,090	0,085	0,083	0,082	0,082	0,082	0,083	0,083	0,083
8	0,195	0,138	0,111	0,099	0,093	0,089	0,087	0,085	0,084
9	0,130	0,108	0,097	0,092	0,089	0,088	0,086	0,086	0,085
10	0,106	0,096	0,09	0,088	0,086	0,085	0,084	0,083	0,082
11	0,391	0,222	0,146	0,112	0,096	0,089	0,086	0,084	0,083
12	0,074	0,08	0,082	0,083	0,084	0,084	0,084	0,084	0,084
13	0,325	0,19	0,13	0,104	0,092	0,086	0,084	0,083	0,082
14	0,126	0,106	0,096	0,092	0,089	0,087	0,086	0,085	0,084
15	0,148	0,113	0,098	0,09	0,087	0,085	0,084	0,083	0,083
16	0,038	0,064	0,076	0,081	0,082	0,083	0,083	0,083	0,083
17	0,100	0,095	0,092	0,09	0,088	0,087	0,086	0,085	0,084
18	0,105	0,093	0,087	0,085	0,084	0,083	0,083	0,083	0,083
19	0,171	0,126	0,106	0,096	0,092	0,089	0,087	0,086	0,085
21	0,096	0,088	0,084	0,083	0,082	0,082	0,082	0,082	0,082

Tabelle 30: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,128	0,104	0,094	0,089	0,085	0,083	0,081	0,079
3	0,195	0,13	0,104	0,093	0,087	0,084	0,082	0,08	0,078
4	0,097	0,088	0,084	0,082	0,081	0,08	0,079	0,078	0,078
6	0,249	0,145	0,106	0,091	0,085	0,082	0,08	0,079	0,0078
7	0,090	0,081	0,078	0,077	0,077	0,077	0,078	0,078	0,078
8	0,195	0,128	0,102	0,091	0,086	0,084	0,082	0,08	0,079
9	0,130	0,102	0,091	0,086	0,084	0,083	0,082	0,081	0,08
10	0,106	0,092	0,086	0,083	0,081	0,080	0,079	0,078	0,077
11	0,391	0,197	0,124	0,096	0,086	0,081	0,079	0,078	0,077
12	0,074	0,077	0,079	0,079	0,079	0,079	0,079	0,078	0,079
13	0,325	0,17	0,112	0,09	0,082	0,079	0,078	0,077	0,077
14	0,126	0,101	0,091	0,086	0,084	0,082	0,081	0,08	0,079
15	0,148	0,106	0,09	0,084	0,081	0,08	0,079	0,078	0,078
16	0,038	0,065	0,075	0,078	0,079	0,079	0,079	0,078	0,078
17	0,100	0,091	0,087	0,085	0,083	0,082	0,081	0,08	0,079
18	0,105	0,088	0,082	0,079	0,079	0,078	0,078	0,078	0,078
19	0,171	0,118	0,098	0,089	0,086	0,084	0,082	0,081	0,08
21	0,096	0,084	0,08	0,079	0,079	0,079	0,080	0,080	0,081

Tabelle 31: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatininkonzentration [mmol/l], wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 der Wert 0,134/h und zum Zeitpunkt 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,146	0,126	0,115	0,101	0,094	0,090	0,087	0,085
3	0,195	0,148	0,126	0,114	0,099	0,093	0,089	0,086	0,083
4	0,097	0,099	0,099	0,099	0,089	0,085	0,082	0,081	0,08
6	0,249	0,167	0,13	0,113	0,094	0,087	0,084	0,082	0,081
7	0,090	0,092	0,093	0,093	0,083	0,079	0,078	0,077	0,077
8	0,195	0,146	0,123	0,112	0,097	0,090	0,087	0,085	0,083
9	0,130	0,116	0,109	0,105	0,093	0,088	0,085	0,084	0,083
10	0,106	0,103	0,101	0,100	0,089	0,085	0,082	0,081	0,08
11	0,391	0,229	0,156	0,124	0,097	0,087	0,083	0,081	0,079
12	0,074	0,087	0,092	0,094	0,085	0,081	0,08	0,079	0,079
13	0,325	0,197	0,14	0,115	0,092	0,083	0,079	0,078	0,078
14	0,126	0,114	0,108	0,104	0,093	0,088	0,085	0,083	0,082
15	0,148	0,12	0,108	0,102	0,089	0,084	0,081	0,08	0,079
16	0,038	0,071	0,086	0,092	0,085	0,082	0,081	0,08	0,079
17	0,100	0,103	0,103	0,102	0,092	0,088	0,085	0,084	0,082
18	0,105	0,099	0,097	0,097	0,085	0,081	0,079	0,078	0,078
19	0,171	0,135	0,118	0,11	0,095	0,089	0,086	0,084	0,083
21	0,096	0,095	0,095	0,095	0,084	0,080	0,079	0,079	0,079

Tabelle 32: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatininkonzentration [mmol/l] wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/ h und zum Zeitpunkt 3, 4, 5, 6, 7 und 8 der Wert 0,164/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,146	0,126	0,105	0,096	0,091	0,087	0,085	0,083
3	0,195	0,148	0,126	0,104	0,094	0,089	0,086	0,084	0,081
4	0,097	0,099	0,099	0,089	0,085	0,082	0,081	0,08	0,079
6	0,249	0,167	0,13	0,101	0,089	0,085	0,082	0,081	0,08
7	0,09	0,092	0,093	0,083	0,079	0,078	0,077	0,077	0,078
8	0,195	0,146	0,123	0,101	0,092	0,087	0,085	0,083	0,081
9	0,13	0,116	0,109	0,094	0,088	0,085	0,084	0,083	0,082
10	0,106	0,103	0,101	0,09	0,085	0,082	0,081	0,08	0,079
11	0,391	0,229	0,156	0,109	0,091	0,084	0,081	0,08	0,079
12	0,074	0,087	0,092	0,084	0,081	0,08	0,079	0,079	0,079
13	0,325	0,197	0,14	0,101	0,086	0,081	0,079	0,078	0,077
14	0,126	0,114	0,108	0,094	0,088	0,085	0,084	0,082	0,081
15	0,148	0,12	0,108	0,091	0,084	0,082	0,08	0,079	0,079
16	0,038	0,071	0,086	0,083	0,081	0,08	0,08	0,079	0,079
17	0,1	0,103	0,103	0,092	0,088	0,085	0,084	0,082	0,081
18	0,105	0,099	0,097	0,085	0,081	0,079	0,078	0,078	0,078
19	0,171	0,135	0,118	0,098	0,09	0,087	0,085	0,083	0,082
21	0,096	0,095	0,095	0,084	0,08	0,079	0,079	0,079	0,08

Tabelle 33: Mit dem mathematischen Modell berechnete Kreatininkonzentration [mmol/l] wenn für die Kreatinineliminationskonstante zum Zeitpunkt 1 und 2 der Wert 0,134/ h, zum Zeitpunkt 3, 4, 5 und 5 der Wert 0,164/ h und zum Zeitpunkt 7 und 8 der Wert 0,184/ h eingesetzt wird (n = 18, ohne Kalb 2, 5, 20)

ZP Kalb	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,188	0,146	0,126	0,105	0,096	0,091	0,087	0,084	0,081
3	0,195	0,148	0,126	0,104	0,094	0,089	0,086	0,083	0,080
4	0,097	0,099	0,099	0,089	0,085	0,082	0,081	0,076	0,074
6	0,249	0,167	0,130	0,101	0,089	0,085	0,082	0,077	0,075
7	0,090	0,092	0,093	0,083	0,079	0,078	0,077	0,071	0,069
8	0,195	0,146	0,123	0,101	0,092	0,087	0,085	0,080	0,078
9	0,130	0,116	0,109	0,094	0,088	0,085	0,084	0,079	0,076
10	0,106	0,103	0,101	0,090	0,085	0,082	0,081	0,076	0,074
11	0,391	0,229	0,156	0,109	0,091	0,084	0,081	0,075	0,073
12	0,074	0,087	0,092	0,084	0,081	0,080	0,079	0,073	0,072
13	0,325	0,197	0,140	0,101	0,086	0,081	0,079	0,072	0,077
14	0,126	0,114	0,108	0,094	0,088	0,085	0,084	0,079	0,077
15	0,148	0,120	0,108	0,091	0,084	0,082	0,080	0,075	0,073
16	0,038	0,071	0,086	0,083	0,081	0,080	0,080	0,075	0,073
17	0,100	0,103	0,103	0,092	0,088	0,085	0,084	0,079	0,077
18	0,105	0,099	0,097	0,085	0,081	0,079	0,078	0,072	0,070
19	0,171	0,135	0,118	0,098	0,090	0,087	0,085	0,080	0,077
21	0,096	0,095	0,095	0,084	0,080	0,079	0,079	0,072	0,07

X DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Klee für die Überlassung des Themas und die freundliche und humorvolle Betreuung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. A. Lorch für die Unterstützung bei dem klinischen Teil dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt Frau Dr. C. Sauter-Louis für ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft bei allen Problemen, die der mathematische Teil dieser Arbeit mit sich brachte.

Frau I. Hartmann, Frau C. Beyer und Frau M. Altmann danke ich für die Bearbeitung der Laborproben.

Besonders danke ich dem gesamten Pflegerteam für die tatkräftige Unterstützung bei der Versorgung der Kälber.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern der Rinderklinik für die interessante und lehrreiche Zeit und für eine Zusammenarbeit, die mir viel Spaß gemacht hat.