

**Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der  
Plasmakonzentration von L-Laktat bei Rindern mit akutem  
Abdomen**

*von Stine Johanna Giertzuch*

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

**Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der  
Plasmakonzentration von L-Laktat bei Rindern mit akutem  
Abdomen**

*von Stine Johanna Giertzuch*

*aus Hamburg*

München 2019

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Florian Trefz

Mitbetreuung durch:

Dr. Annette Lorch

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Florian Trefz

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. Petra Kölle

**Tag der Promotion:** 25.02.2019

*Alle guten Dinge haben etwas Lässiges und liegen wie Kühe auf der Wiese*

Friedrich Wilhelm Nietzsche

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Laktat Physiologie und Pathophysiologie .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Hyperlaktatämie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>L-Laktatazidose .....</b>	<b>5</b>
3.1.	Typ A.....	5
3.2.	Typ B.....	6
<b>4.</b>	<b>Bedeutung von L-Laktat bei akutem Abdomen .....</b>	<b>7</b>
4.1.	Rind.....	7
4.1.1.	Präoperativ.....	8
4.1.2.	Postoperativ .....	9
4.2.	Pferd .....	10
4.2.1.	L-Laktat bei akutem Abdomen - Präoperativ.....	11
4.2.2.	L-Laktat bei akutem Abdomen - Postoperativ und seriell gemessene Laktatwerte .....	12
4.3.	Hund .....	13
4.4.	Mensch .....	14
4.5.	L-Laktat in experimentellen Studien .....	15
<b>5.</b>	<b>Portable Laktatmessgeräte .....</b>	<b>17</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
<b>1.</b>	<b>Retrospektive Datenerhebung .....</b>	<b>18</b>
1.1.	Tiere.....	18
1.1.1.	Einschlusskriterien .....	18
1.1.2.	Ausschlusskriterien .....	18
1.2.	Verwendete Dokumente.....	19
1.3.	Therapie.....	19
1.4.	Sektion .....	19
1.5.	Datenerfassung.....	19
1.6.	Labordiagnostische Untersuchungen.....	20

---

<b>2.</b>	<b>Prospektive Datenerhebung .....</b>	<b>20</b>
2.1.	Tiere.....	20
2.1.1.	Einschlusskriterien .....	20
2.1.2.	Ausschlusskriterien .....	20
2.2.	Versuchsablauf .....	21
2.3.	Versuchsdurchführung.....	23
2.3.1.	Wiegen.....	23
2.3.2.	Untersuchung.....	23
2.3.3.	Behandlungsprotokoll.....	23
2.3.4.	Probenentnahme.....	26
2.3.5.	Operation .....	26
2.3.6.	Versuchsabbruch .....	26
2.3.7.	Telefonische Besitzerbefragung.....	27
2.4.	Labordiagnostische Untersuchungen.....	27
<b>3.</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>28</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
<b>1.</b>	<b>Retrospektive Auswertung.....</b>	<b>29</b>
1.1.	Patientengut.....	29
1.1.1.	Rasse, Geschlecht und Alter.....	29
1.1.2.	Fallzahlen und Überlebensraten .....	29
1.1.3.	Dauer des Klinikaufenthalts .....	31
1.2.	Therapieausgang .....	31
1.2.1.	Positiver Therapieausgang .....	31
1.2.2.	Negativer Therapieausgang.....	32
1.3.	Operative Vorgehensweisen .....	32
1.4.	Plasma-L-Laktat als prognostischer Faktor .....	32
1.4.1.	Plasma-L-Laktat in Abhängigkeit von der Diagnose.....	33
1.4.2.	Plasma-L-Laktat in Zusammenhang mit dem Therapieausgang .....	37
1.4.3.	Logistische Regression .....	39
1.4.4.	ROC-Analyse .....	42

---

<b>2.</b>	<b>Auswertung der prospektiv erhobenen Daten .....</b>	<b>43</b>
2.1.	Patientengut.....	43
2.1.1.	Rasse, Alter und Geschlecht.....	43
2.1.2.	Diagnosen und Fallzahlen.....	43
2.2.	Therapieausgang und Überlebensraten .....	45
2.3.	Telefonische Besitzerbefragung.....	45
2.4.	Fehlende Proben.....	46
2.5.	Operative Vorgehensweisen .....	46
2.6.	Plasma-L-Laktat als prognostischer Faktor .....	47
2.6.1.	Plasma-L-Laktat-Konzentrationen zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten .....	47
2.6.2.	Differenz der Plasma-L-Laktatwerte zum Eingangswert .....	50
2.6.3.	ROC-Analysen .....	53
2.6.4.	Logistische Regression .....	55
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>1.</b>	<b>Beantwortung der Fragestellungen.....</b>	<b>58</b>
1.1.	Ist ein präoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor? .....	58
1.2.	Ist die prognostische Aussagekraft von Plasma-L-Laktat von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig?.....	61
1.2.1.	Strangulierender und nicht strangulierender Ileus.....	61
1.2.2.	Lokalisation des Ileusgeschehens .....	62
1.2.3.	Zugrunde liegende Diagnose .....	63
1.3.	Ist ein postoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor? .....	70
1.4.	Verbessert sich die prognostische Aussagekraft von L-Laktat durch serielle Messungen? .....	74
<b>2.</b>	<b>Konzeptionelle Überlegungen und Einschränkungen der Studienergebnisse .....</b>	<b>77</b>
<b>3.</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>82</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>86</b>

---

<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>89</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>98</b>
<b>1.</b>	<b>Untersuchungsprotokoll .....</b>	<b>98</b>
<b>2.</b>	<b>intraoperative Befunddokumentation .....</b>	<b>99</b>
<b>3.</b>	<b>Protokoll für die Besitzerbefragung .....</b>	<b>100</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>101</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Receiver Operating Characteristic Curve
AV	Abomasal Volvulus (Volvulus Abomasi)
CI	Confidence Intervall
DTI	Dauertropfinfusion
ges.	gesamt
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
h	Hour / Stunde
hgrd.	hochgradig
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LAC	L-Laktatkonzentration in mmol/L
mgrd.	mittelgradig
NAD	Nikotinamidadenin- dinukleotid
OP	Operation
OR	Odds Ratio
Q <sub>1</sub> /Q <sub>3</sub>	Interquartilsbereiche
RDA	Right displaced abomasum (Labmagenverlagerung nach rechts mit Drehung ≤ 180°)
ROC	Receiver Operating Characteristic
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität

## I. EINLEITUNG

Unter einem akuten Abdomen versteht man einen Symptomkomplex aus plötzlich auftretenden abdominellen Schmerzen mit Beeinträchtigung der Darmtätigkeit und Kreislaufstörung bis hin zum Schock. Es handelt sich stets um einen Notfall, der sofortiger medizinischer und meist sogar chirurgischer Intervention bedarf. Die Ursachen für das Auftreten dieses Symptomkomplexes können vielfältig sein und die Prognose der Patienten ist, auch bei sofortiger Behandlung, im Vorhinein nicht immer absehbar.

Es gibt daher, sowohl in der human- als auch veterinärmedizinischen Forschung, zahlreiche Versuche prognostische Faktoren zu etablieren, durch die eine Einschätzung der Überlebenschancen betroffener Individuen objektiviert werden kann. Ein Parameter, der sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin großes Interesse erlangte, ist die Konzentration von L-Laktat im Blut. L-Laktat steigt im anaeroben Glykolyse-Stoffwechsel an und könnte somit ein Indikator für lokale Ischämien bei Minderdurchblutung von betroffenen Bauchorganen sein. In der Humanmedizin wird ein Anstieg dieses Blutparameters schon seit Jahrzehnten mit einer schlechten Prognose bei schwer erkrankten Menschen in Verbindung gebracht (HUCKABEE, 1961). Auch bei Pferden und Hunden wurde L-Laktat sowohl vor als auch nach stattgefundenen Operationen hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft überprüft (DE PAPP et al., 1999; DELESALLE et al., 2007; JOHNSTON et al., 2007; GREEN et al., 2011; BEER et al., 2013; ESPINOSA et al., 2017). Beim Rind existiert zum heutigen Zeitpunkt lediglich eine beschränkte Auswahl an Studien zur Plasma-L-Laktatkonzentration und diese wurde hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft lediglich bei dem Komplex der Rinder Grippe (COGHE et al., 2000; BUCZINSKI et al., 2015a) sowie bei Labmagenverlagerungen (CONSTABLE et al., 1998; FIGUEIREDO et al., 2006; BOULAY et al., 2014; BUCZINSKI et al., 2015b) überprüft. Durch die Verfügbarkeit und Validierung (BUCZINSKI et al., 2014) von portablen Laktatmessgeräten, die auch im Stall schnell und einfach zu bedienen sind, gewinnt die Bestimmung von L-Laktat als möglicher prognostischer Faktor auch beim Nutztier zunehmend an Bedeutung. Durch die vorliegende Arbeit sollte überprüft werden, ob eine prognostische Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines positiven bzw. negativen Therapieausgangs bei

Rindern mit akutem Abdomen mit Hilfe von L-Laktat getroffen werden kann und ob die prognostische Aussagekraft dieses Faktors von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig ist. Hierzu wurde eine retrospektive Auswertung aller Patientenakten von Rindern mit akutem Abdomen der Klinik für Wiederkäuer im Zeitraum Mai 2005 bis November 2012 angefertigt, um die präoperativen Plasma-L-Laktatkonzentrationen hinsichtlich einer möglichen prognostischen Aussagekraft zu überprüfen. Auch die Dynamik der Plasma-L-Laktatkonzentration wurde in Studien bei Menschen (VINCENT et al., 1983; HUSAIN et al., 2003; LEONE et al., 2015; STUDER et al., 2015), Pferden (JOHNSTON et al., 2007; TENNENT-BROWN et al., 2010; HASHIMOTO-HILL et al., 2011; PETERSEN et al., 2016) und Hunden (ZACHER et al., 2010) bereits anhand von seriellen Laktat-Messungen untersucht und diese lassen den Schluss zu, dass wiederholte Probenentnahmen eine genauere Aussage zur Prognose der Individuen zulassen als ein einzelner Wert. Beim Rind findet sich jedoch lediglich eine Studie, in welcher sowohl prä-, als auch postoperative Plasma-L-Laktatwerte hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach rechts untersucht wurden (BUCZINSKI et al., 2015b) und der Abstand zwischen den beiden hier untersuchten Proben war mit maximal 150 Minuten verhältnismäßig kurz. Weitere Untersuchungen zu seriellen Laktatmessungen bei Rindern mit akutem Abdomen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde deshalb durch eine prospektive Studie, die Dynamik der Plasma-L-Laktatkonzentration bei Rindern mit akutem Abdomen in der Zeit bis 72 Stunden nach einer erfolgten Operation untersucht und hinsichtlich ihrer prognostischen Möglichkeiten überprüft.

Die Fragestellungen vorliegender Arbeit lauten:

- 1. Ist ein präoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?**
- 2. Ist die prognostische Aussagekraft von Plasma-L-Laktat von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig?**
- 3. Ist ein postoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?**
- 4. Verbessert sich die prognostische Aussagekraft von L-Laktat durch serielle Messungen?**

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Laktat Physiologie und Pathophysiologie

Als Laktat wird die konjugierte Base der Milchsäure bezeichnet. Es kommt in den zwei Isomeren L-Laktat und D-Laktat vor. Während D-Laktat ausschließlich durch Bakterien im Rahmen der Fermentation gebildet wird (VELLA & FARRUGIA, 1998) entsteht L-Laktat im Körper während der Glykolyse. Hierbei wird ein Mol Glukose ( $C_6H_{12}O_6$ ) zu zwei Mol Pyruvat verarbeitet. Dabei entstehen im Netto 2 Mol ATP und 2 Mol  $NAD^+$  werden zu  $NADH+H^+$  reduziert. Diese Reaktion (Emden-Meyerhoff-Weg) findet im Zytoplasma statt und kann sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen ablaufen. Um mehr ATP zu generieren und  $NAD^+$  zurück zu gewinnen kann Pyruvat unter aeroben Bedingungen ins Mitochondrium verbracht und durch Citratzyklus und Atmungskette zu  $CO_2$  und  $H_2O$  abgebaut werden. Pro Mol Pyruvat entstehen hierbei weitere 18 Mol ATP, pro Mol Glukose also 36 Mol ATP. Unter anaeroben Bedingungen ist dieser Abbauweg jedoch nicht möglich. Um den Energiebedarf der Zellen aufrecht zu erhalten, muss die ATP-Gewinnung durch Glykolyse erfolgen. Dabei fallen größere Mengen Pyruvat und  $NADH+H^+$  an. Letzteres muss zu  $NAD^+$  oxidiert werden, um der Zelle wieder für die Glykolyse zur Verfügung zu stehen. Das Enzym Laktatdehydrogenase katalysiert die dafür notwendige Reaktion, in der Pyruvat zu Laktat umgewandelt und ein Mol  $NADH+H^+$  zu  $NAD^+$  oxidiert wird. In Erythrozyten ist dieser Weg die einzig mögliche Form der Energiegewinnung, da sie keine Mitochondrien besitzen. Doch auch in anderen Körperzellen wird durch diese Reaktion stets eine geringe Menge L-Laktat produziert. Im normalen Stoffwechsel entsteht bei einem gesunden Menschen täglich ca. 0,8 mmol/kg/h L-Laktat aus Pyruvat (FALL & SZERLIP, 2005). Insgesamt kommt es so zu einer L-Laktatkonzentration von ca. 0,62 mmol/L in arteriellem bzw. 0,997 mmol/L in venösem Blut bei gesunden, erwachsenen Menschen (HUCKABEE, 1961). DE BACKER (2003) nennen einen Rahmen von 0,5 – 1 mmol/L als Normalbereich. In der Veterinärmedizinischen Literatur finden sich folgende Angaben zu Referenzbereichen bei Rindern: FIGUEIREDO et al. (2006) fanden bei 34 gesunden, laktierenden Kühen einen Mittelwert von 0,54 mmol/L (0,42 – 0,74) und ermittelten darüber einen Referenzbereich von 0,31 – 1,57 mmol/L L-Laktat bei gesunden Kühen

in der Frühaktation. CONSTABLE et al. (1997) fanden bei gesunden, neugeborenen Kälbern Laktatwerte im Blut von 0,6 - 1,3 mmol/L und bei gesunden, nicht laktierenden Kühen (n = 10) Werte von 0,6 - 1,4 mmol/L.

Im Stoffwechsel stellt L-Laktat eine Sackgasse dar. Um es abzubauen, muss es zunächst zurück in Pyruvat umgewandelt werden. Diese Reaktion wird durch das Enzym Pyruvat-Dehydrogenase katalysiert. Halten die anaeroben Bedingungen an, steigt auch die Laktatkonzentration im Blut. Da das entstehende ATP zu ADP+H<sup>+</sup> hydrolysiert wird, steigt im gleichen Maß auch die Konzentration der H<sup>+</sup>-Ionen an und der intrazelluläre pH-Wert fällt ab (MADIAS, 1986). Wenn wieder aerobe Bedingungen herrschen, kann Laktat mittels des Enzyms Pyruvat-Dehydrogenase wieder zu Pyruvat umgewandelt und nachfolgend verstoffwechselt werden. Dies geschieht zu ca. 50 - 60 % in der Leber und zu ca. 20 % in der Niere (COHEN & WOODS, 1976; DE BACKER, 2003). Pyruvat kann entweder zur Energiegewinnung, oder zur Glukoneogenese (Cori-Zyklus) genutzt werden, wobei letzteres hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Nierenrinde geschieht (MADIAS, 1986). Wird das Gleichgewicht aus Produktion und Abbau von L-Laktat in einem Rahmen gestört, der ein Ansteigen der Laktatwerte im Blut über die physiologischen Werte hinaus bewirkt, kommt es zur Hyperlaktatämie.

## 2. Hyperlaktatämie

In der Humanmedizin wird Hyperlaktatämie definiert als ein moderater Anstieg von L-Laktat im Blut auf ca. 2 - 5 mmol/L ohne begleitende Azidose (MIZOCK, 1987). Bei adäquat funktionierenden Puffersystemen und ausreichender Sauerstoffversorgung werden die anfallenden H<sup>+</sup>-Ionen abgepuffert und im Mitochondrium mittels der oxidativen Phosphorylierung verbraucht (LAGUTCHIK et al., 1996; FALL & SZERLIP, 2005; PANG & BOYSEN, 2007). Somit kommt es zwar zu Laktatwerten über dem Normalbereich, jedoch nicht zu einer Azidose. Der vermehrte Anfall von Laktat entsteht unter anderem durch eine gesteigerte Glykolyserate bedingt durch Katecholamingabe oder Alkalose, durch vermehrte Transaminierung von Alanin zu Pyruvat oder eine Hemmung des Enzyms Pyruvatdehydrogenase. Auch bei gesteigertem Metabolismus nach Trauma oder Verbrennungen kommt es häufig zu Hyperlaktatämie, was vermutlich auf die oben genannten Mechanismen zurückzuführen ist (MIZOCK & FALK, 1992; LAGUTCHIK et al., 1996).

Das anfallende Laktat wird, solange aerobe Bedingungen herrschen, nach und nach abgebaut bis wieder Werte von ca. 1 mmol/L erreicht sind. Bei anhaltender Hypoxie oder Hypoperfusion funktioniert dies jedoch nicht und es kommt zu einer Laktatazidose.

### **3. L-Laktatazidose**

Wenn es bei einem Anstieg von L-Laktat auf  $> 5$  mmol/L zusätzlich zu einer Absenkung des Blut-pH unter  $< 7,35$  kommt, spricht man in der Humanmedizin von einer Laktatazidose (COHEN & WOODS, 1983; LUFT et al., 1983; MIZOCK & FALK, 1992; STACPOOLE et al., 1994). Dies geschieht, wenn die Produktion von Laktat den Verbrauch überschreitet und die Kapazitäten der Puffersysteme ausgeschöpft sind. Gründe hierfür können entweder eine stark erhöhte Produktion oder ein verminderter Abbau von L-Laktat im Körper sein. Bei schweren Formen von klinischer Laktatazidose kommen meistens Kombinationen beider Mechanismen vor (STACPOOLE et al., 1994). Die häufigste Ursache für einen erhöhten Anfall von Laktat ist verminderte Sauerstoffzufuhr, meistens bedingt durch Hypotension. Bei Hypoperfusion kann die Leber ihre normale Kapazität im Laktatabbau nicht erreichen und wird bei Hypoxie selbst zu einem laktatproduzierenden Organ. Durch die Azidose wird zusätzlich die Aufnahme von Laktat in die Leber gehemmt (MADIAS, 1986; ARIEFF & GRAF, 1987). HUCKABEE (1961) untersuchte 37 Patienten mit Laktatazidose und stieß dabei sowohl auf Patienten, bei denen Hypoxie als Ursache der Azidose in Frage kam, als auch auf solche, bei denen sich sowohl die Sauerstoffsättigung als auch der Blutdruck im Normalbereich befanden. Daran anknüpfend teilten COHEN and WOODS (1976) Laktatazidosen anhand der zu Grunde liegenden Ursachen in zwei Formen auf. Die Typ A und die Typ B Laktatazidose (s.u.).

#### **3.1. Typ A**

Typ A Laktatazidosen sind die häufigere Art der Laktatazidose (PANG & BOYSEN, 2007). Man spricht von einer Typ A Laktatazidose, wenn die Ursache für die erhöhte Konzentration von L-Laktat im Blut auf eine verminderte Zufuhr oder einen erhöhten Verbrauch von Sauerstoff zurückzuführen ist (COHEN & WOODS, 1976). Eine der Entstehung von Laktat zugrunde liegende Hypoxie kann dabei regional auf bestimmte Organe oder Organsysteme beschränkt sein (lokale Ischämie),

oder systemischen Charakter haben. Ein systemisch erhöhter Sauerstoffbedarf besteht beispielsweise bei Krampfanfällen und exzessiver, körperlicher Betätigung. Verringerte Sauerstoffzufuhr besteht bei Hypotension unter anderem während Schockzuständen, und Hypovolämie, schwerer Anämie oder starker Hypoxie (FALL & SZERLIP, 2005). Auch durch lokale Ischämie, wie beispielsweise bei strangulierendem Ileus, liegt eine verminderte Sauerstoffzufuhr der erhöhten Laktatproduktion des Organs zugrunde (WITTEK et al., 2004). Des Weiteren kann auch die Absorptionskapazität der Gewebe für Sauerstoff aus den Kapillaren, zum Beispiel durch Ödeme, herabgesetzt sein (ALLEN & HOLM, 2008).

### **3.2. Typ B**

Eine Typ B Laktatazidose ist definiert als eine Laktatazidose, die bei normaler Sauerstoffsättigung des Blutes und physiologischem Blutdruck auftritt, ohne Hinweise auf Hypoperfusion und Hypoxie (FALL & SZERLIP, 2005). Ursachen für Typ B Laktatazidosen können beispielsweise SIRS und Sepsis, Neoplasien (besonders Leukämie und Lymphome) oder Intoxikationen sein (COHEN & WOODS, 1976; FALL & SZERLIP, 2005; PANG & BOYSEN, 2007). Auch angeborene metabolische Störungen können Ursache einer Typ B Laktatazidose sein. Einige Autoren unterteilen die Typ B Laktatazidose noch in die Unterpunkte B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, und B<sub>3</sub> (MIZOCK & FALK, 1992; ALLEN & HOLM, 2008). Diese Aufteilung erfolgt nach der zugrunde liegenden Ursache. Nach MIZOCK and FALK (1992) lautet sie wie folgt:

B<sub>1</sub>: Laktatazidose in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen; beispielsweise Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Sepsis, Nierenversagen, Neoplasien und Alkalose

B<sub>2</sub>: Laktatazidose in Zusammenhang mit Toxinen oder Medikamenten; zum Beispiel Ethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Methanol, Epinephrin, oder Salizylate

B<sub>3</sub>: Laktatazidose auf Grund von angeborenen Stoffwechselstörungen

Bei ALLEN and HOLM (2008) ist eine sehr ähnliche Einteilung mit leichten Variationen zu finden. Die Mechanismen für Typ B Laktatazidosen sind vielfältig und bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass es durch Veränderungen des intermediären Stoffwechsels zu erhöhten Glykolyseraten und einer Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase kommt

(PANG & BOYSEN, 2007). Unter anderem kommt jedoch auch eine Stimulierung der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Aktivität durch Epinephrinausschüttung während septischen Schockzuständen in Frage, welche einen höheren Bedarf an ATP und damit eine gesteigerte Laktatproduktion nach sich ziehen könnte (JAMES et al., 1999).

#### **4. Bedeutung von L-Laktat bei akutem Abdomen**

Die Ursachen für das Symptom akutes Abdomen können bei Mensch und Tier vielfältig sein. Beim Rind kommen unter anderem Labmagenverlagerungen nach rechts sowie Invaginationen, Obstruktionen, Torsionen oder starke Dilatationen von Darmabschnitten als Ursache in Frage (RADEMACHER & LORCH, 2005; FECTEAU et al., 2018). Häufig kann man durch eine klinische Untersuchung die genaue Lokalisation und den Schweregrad nur abschätzen aber keine definitive Diagnose stellen (SARR et al., 1983). Da L-Laktat als Produkt des anaeroben Glukosestoffwechsels Hinweise auf lokale Ischämien liefern könnte, wurde es im Hinblick auf die intestinale Diagnosestellung und prognostische Aussagekraft in zahlreichen Studien beim Menschen sowie verschiedenen Tierarten untersucht (s.u.). In einer experimentellen Studie bei Kaninchen fanden LIAO et al. (1995) einen signifikanten Anstieg von L-Laktat in Plasma und Peritonealflüssigkeit bei Tieren mit strangulierendem Ileus. Bei den Kontrollgruppen, die entweder nur einer Schein-Operation unterzogen wurden oder einen obstruktiven, nicht strangulierenden Ileus erhielten, stiegen die Werte während des Probenzeitraums von 6 Stunden nicht signifikant an (s.u.).

##### **4.1. Rind**

Beim Rind kann L-Laktat bei verschiedenen Erkrankungen ein gutes diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel sein. Bei gastro-intestinalen Erkrankungen, besonders bei Labmagenverlagerungen, wurde L-Laktat als prognostischer Faktor in verschiedenen Studien untersucht (HJORTKJAER & SVENDSEN, 1979; CONSTABLE et al., 1998; WITTEK et al., 2004; FIGUEIREDO et al., 2006; BOULAY et al., 2014; BUCZINSKI et al., 2014). Auch bei anderen Erkrankungen kann die Bestimmung von Laktat hilfreich sein. Bei Kälbern mit akuter Bronchopneumonie fanden COGHE et al. (2000) eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Plasma-L-Laktatkonzentration und dem Schweregrad der Erkrankung.

Als verlässlicher prognostischer Faktor ein Verenden innerhalb von 24 Stunden vorherzusagen, stellten sich Laktatwerte von  $> 4$  mmol/L heraus. Bei wiederholten Messungen von Laktat bei Kälbern in Feedlots fanden auch BUCZINSKI et al. (2015a) einen Zusammenhang zwischen hohem L-Laktat und dem Nicht-Überleben bis zur nächsten Untersuchung.

In der folgenden Übersicht wird auf die Bedeutung von L-Laktat bei intestinalen Erkrankungen eingegangen.

#### **4.1.1. Präoperativ**

WITTEK et al. (2004) untersuchten bei Rindern mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung mit Drehung die Laktatwerte im Plasma aus Blutproben, die unmittelbar nach Rückverlagerung des Organs zeitgleich aus der Vena jugularis und der Vena gastroepiploica entnommen wurden. Die Laktatkonzentration in den aus der Vena. gastroepiploica entnommenen Blutproben waren dabei signifikant höher (5,7 mmol/L) als die aus der Jugularvene entnommenen Proben (4,8 mmol/L). Des Weiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein erhöhter Gasdruck im verlagerten, abgedrehten Labmagen zu einer verminderten Sauerstoffsättigung in diesem Organ führt. Demnach konnte die erhöhte Laktatkonzentration im Blut durch lokale Ischämie im Labmagen und damit vermehrte anaerobe Glykolyse begründet werden. Nicht nur im Blut, sondern auch in Peritonealflüssigkeit, konnte bei Labmagenverlagerungen mit Drehung eine Erhöhung von L-Laktat nachgewiesen werden (GROSCHKE et al., 2012). In einer Studie untersuchten FIGUEIREDO et al. (2006) die Laktatwerte im Blut von 34 gesunden Milchkühen in der Früh-laktation, sowie von 131 Kühen mit links- oder rechtsseitiger Labmagenverlagerung mit dem portablen Blutgasanalysegerät i-Stat. Die Untersuchung ergab einen durchschnittlichen Laktatwert von 0,54 mmol/L (0,42 - 0,72) bei gesunden, laktierenden Milchkühen. Die Laktatwerte bei Tieren mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung (mit oder ohne Drehung) waren signifikant höher bei den die Operation nicht überlebenden Tieren (30 Tage post OP) als bei den überlebenden Tieren (5,88 mmol/L vs. 3,24 mmol/L). Zwar war das verwendete Gerät zum Zeitpunkt der Studie noch nicht beim Rind validiert, jedoch fanden KARAPINAR et al. (2013) eine sehr gute Korrelation der mit i-Stat gemessenen Laktatwerte mit ihrer Referenzmethode.

Plasma-L-Laktat allein zeigte sich als prognostischer Faktor verlässlicher als Herzfrequenz und Plasma-Chlorid allein (FIGUEIREDO et al., 2006). Noch verlässlicher wurde die prognostische Aussagekraft allerdings durch die Kombination von hohen L-Laktatwerten mit niedrigen Chloridwerten im Plasma.

BOULAY et al. (2014) untersuchten bei 102 Kühen mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung vor der OP die Plasmalaktatwerte mit Hilfe des portablen Messgeräts Lactate Pro. Die Studie ergab, dass es bei Kühen mit höheren Laktatwerten, mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einem negativen Behandlungsergebnis kommt. Der Unterschied in der Laktatkonzentration zwischen Kühen mit einem erfolgreichen Ausgang der Operation und denen, die keinen positiven Ausgang hatten, war jedoch nur bei Labmagenverlagerung mit Drehung signifikant. Als zusätzlicher Parameter zur Herzfrequenz erhöhte L-Laktat die prognostische Aussagekraft. Die errechneten Grenzen für das Vorhersagen eines positiven bzw. negativen Behandlungsergebnisses fanden sich bei  $\leq 2$  mmol/L (Se = 76,2 %; Sp = 82,7%) und  $\geq 6$  mmol/L L-Laktat (Se = 28,6 %; Sp = 97,5 %). Auch HJORTKJAER and SVENDSEN (1979) und CONSTABLE et al. (1998) untersuchten L-Laktat auf seine prognostische Aussagekraft bei Rindern mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung, konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge feststellen.

Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von präoperativ erhobenen L-Laktatwerten bei anderen Darmverschlusszuständen beim Rind sind zum jetzigen Zeitpunkt in der eingesehenen Literatur nicht zu finden.

#### **4.1.2. Postoperativ**

BUCZINSKI et al. (2015b) untersuchten in einer prospektiven Studie bei 41 Kühen mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung (19 mit und 22 ohne Drehung) die Plasma L-Laktatwerte vor der Operation ( $LAC_1$ ) und nach Abschluss von Operation und Behandlung vor Ort ( $LAC_2$ ). Die Zeit zwischen beiden Probenahmen wurde dokumentiert und betrug maximal 150 Minuten. Obwohl der postoperativ erhobene Laktatwert signifikant höher war (median 2,1 mmol/L) als der präoperativ gemessene (median 1,2 mmol/L;  $P = 0,006$ ), waren die Sensitivität und Spezifität einen negativen Therapieausgang vorherzusagen, bei den Cut-Off-Werten  $LAC_1 > 1,4$  mmol/L und  $LAC_2 > 2,2$  mmol/L, für beide Probenzeitpunkte gleich (100 % Sensitivität und 80 % Spezifität).

Die relative Differenz zwischen  $LAC_1$  und  $LAC_2$  ( $P = 0,43$ ) und die Veränderung der Laktatwerte im Verhältnis zur zwischen beiden Proben vergangenen Zeit ( $P = 0,11$ ) war in dieser Studie nicht signifikant.

Weitere Studien zu postoperativ oder seriell erhobenen Laktatwerten beim Rind existieren bis zum jetzigen Zeitpunkt in der eingesehenen Literatur nicht.

#### **4.2. Pferd**

Bei Pferden mit verschiedenen als Notfall geltenden Erkrankungen fanden TENNENT-BROWN et al. (2010) heraus, dass Laktatwerte im Plasma bei Einlieferung höher sind, wenn die Tiere nicht überlebten. Auch bei Pferden mit akuter Colitis stellte sich der Laktatwert im Blut bei Einlieferung als zuverlässiger prognostischer Faktor heraus. PETERSEN et al. (2016) fanden bei einem Cut-off- Wert von  $> 7$  mmol/L eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 76 % für das Voraussagen des Nicht-Überlebens der Pferde. Ähnliche Werte stellten sich auch bei Fohlen als sinnvoll heraus. Bei Fohlen bis zu einem Alter von 96 Stunden ließ sich bei einem Cut-off-Wert von  $> 6,9$  mmol/L zum Zeitpunkt der Einlieferung in die Klinik, das Überleben oder Nichtüberleben mit einer Sensitivität von 0,6 und einer Spezifität von 0,93 korrekt voraussagen. Bei einer zweiten Messung nach 12 – 36 Stunden stellte sich ein Cut-off-Wert von 3,2 mmol/L als sinnvoll heraus (Sensitivität = 76,9 %; Spezifität = 97,2 %). Mit Hilfe dieses Wertes konnte ein Überleben der Tiere zu 94,1 % korrekt vorhergesagt werden (HENDERSON et al., 2008). L-Laktat bei Einlieferung stellte sich bei PETERSEN et al. (2016) als einziger verlässlicher individueller Indikator heraus. In arteriellen Blutproben von neugeborenen Fohlen mit verschiedenen akuten Krankheitszuständen zum Zeitpunkt der Einlieferung fanden CORLEY et al. (2005) signifikant niedrigere Laktatwerte bei Fohlen, die überlebten (Median 4,37 mmol/L) als bei denen, die nicht überlebten (Median 9,31 mmol/L). Ähnliche Werte wurden auch in Studien von WOTMAN et al. (2009) (3,6 bzw. 8,8 mmol/L) und HENDERSON et al. (2008) (4,4 bzw. 11,18 mmol/L) ermittelt. Bei einer erneuten Messung 18-36 Stunden nach Einlieferung zeigten die überlebenden Fohlen Werte von 3,23 mmol/L, während die nicht überlebenden im Mittel 9,12 mmol/L L-Laktat aufwiesen. Trotzdem konnte weder durch die absoluten ( $P = 0,107$ ), noch durch die relativen ( $P = 0,72$ ) Änderungen der Werte zwischen den Zeitpunkten ein Rückschluss auf das Überleben der Tiere getätigt werden (CORLEY et al., 2005).

Diesem Ergebnis widersprechen Studien von BORCHERS et al. (2013) und WOTMAN et al. (2009). In der retrospektiven Studie von WOTMAN et al. (2009) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Veränderung der Laktatwerte kranker Fohlen über die Zeit. Von Einlieferung bis 48 Stunden nach Einlieferung war der Abfall der Werte bei Tieren, die 96 Stunden nach Einlieferung noch am Leben waren signifikant größer als bei Tieren, die zu diesem Zeitpunkt verstorben waren oder euthanasiert werden mussten ( $P = 0,013$ ). BORCHERS et al. (2013) fanden in einer prospektiven Studie bei akut erkrankten Fohlen einen signifikanten Abfall der Laktatwerte von Einlieferung bis 24 Stunden nach Einlieferung bei überlebenden Tieren, während nicht überlebende Tiere keinen nennenswerten Rückgang der Werte aufwiesen. Bei Einlieferung und bis 48 Stunden nach Einlieferung waren die Laktatwerte der nicht überlebenden Tiere im Vergleich zu den überlebenden signifikant erhöht ( $P < 0,001$ ). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von WOTMAN et al. (2009). HENDERSON et al. (2008) fanden bei neugeborenen Fohlen zwar einen signifikanten Unterschied der Laktatwerte überlebender und nicht überlebender Fohlen, zum Zeitpunkt der Einlieferung und 12 - 36 Stunden nach Einlieferung ( $P < 0,001$ ), ein Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Laktatwerte über die Zeit und dem Überleben, dem Alter der Tiere bei Einlieferung oder der Diagnose konnte jedoch nicht gefunden werden.

Im Folgenden wird näher auf die Bedeutung von L-Laktat bei akutem Abdomen eingegangen.

#### **4.2.1. Präoperativ**

Bei Pferden mit einer 360° Drehung des Colon ascendens ist L-Laktat bei Einlieferung signifikant höher wenn die Tiere nicht überleben (JOHNSTON et al., 2007) als bei überlebenden Tieren. Bei einem Plasmalaktatwert  $< 6$  mmol/L lag die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei 90 %, während bei einem Wert von  $> 7$  mmol/L nur 30 % der Pferde die Operation überlebten. Auch die Vitalität des betroffenen Colonabschnitts korreliert mit den präoperativ erhobenen Laktatwerten (JOHNSTON et al., 2007). Die Plasmalaktatwerte bei Pferden mit nekrotischem Colon waren signifikant höher (9,4 mmol/L) als bei Pferden mit vitalem Colon (3,3 mmol/L). Auch DELESALLE et al. (2007) fanden bei Pferden mit Kolik einen Zusammenhang zwischen Plasmalaktatkonzentration und dem Vorhandensein von nekrotischen

Darmabschnitten sowie dem Überleben der Patienten. Bei Pferden mit nekrotischen Darmabschnitten lag der mittlere Plasmalaktatwert bei 4,6 mmol/L während bei vitalem Darm Werte von 1,18 mmol/L im Mittel gemessen wurden. Kein Pferd mit einem Laktatwert  $> 8,6$  mmol/L überlebte. In dieser Studie wurde des Weiteren gezeigt, dass die Laktatkonzentration in Peritonealflüssigkeit schon zu einem früheren Zeitpunkt des Kolikgeschehens erhöht ist und somit eine bessere Aussagekraft hat, als der im Blut gemessene Wert. Bei Pferden mit strangulierenden Dünndarmerkrankungen fanden ESPINOSA et al. (2017) einen signifikanten Zusammenhang sowohl zwischen abdominal (in der Peritonealflüssigkeit;  $P = 0,001$ ) als auch peripher (im Blut;  $P < 0,001$ ) gemessenen Laktatwerten und dem Überleben der Pferde bis zu einem Zeitpunkt nach Erwachen aus der Anästhesie. Ein Überleben bis zum Entlassen aus der Klinik, konnte durch diese Werte jedoch nicht vorhergesagt werden ( $P_{\text{Abdominal}} = 0,18$ ,  $P_{\text{Peripher}} = 0,32$ ). Hierfür stellten sich allerdings DIFL (Abdominal gemessenes Laktat – peripher gemessenes Laktat) und RATIOL (Abdominal gemessenes Laktat / peripher gemessenes Laktat) als hilfreich dar. Mit DIFL konnte mit einer Sensitivität von 65 % und einer Spezifität von 77 % ein Überleben vorhergesagt werden ( $P = 0,008$ ), mit RATIOL mit einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 79 % ( $P = 0,04$ ).

#### **4.2.2. Postoperativ und seriell gemessene Laktatwerte**

Bei Pferden mit einer 360° Drehung des aufsteigenden Colons konnte gezeigt werden, dass 24 Stunden nach der Operation erhobene Laktatwerte einen Hinweis auf das Überleben oder Nichtüberleben der Pferde geben (JOHNSTON et al., 2007). Pferde, die die Erkrankung überlebten, hatten deutlich geringere Plasmalaktatkonzentrationen als solche, die starben oder euthanasiert werden mussten (0,96 mmol/L vs. 3,24 mmol/L). TENNENT-BROWN et al. (2010) untersuchten bei Pferden, die mit verschiedenen als Notfall eingestuften Erkrankungen in die Klinik eingeliefert wurden, Laktatmessungen bei Einlieferung, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach Einlieferung. Die Laktatwerte bei nicht überlebenden Pferden waren zu allen Probenzeiträumen höher als bei den überlebenden. Dennoch stellten sie auch bei den nicht überlebenden Pferden einen Rückgang der Laktatwerte über die Zeit fest. In einer retrospektiven Auswertung von seriell gemessenen Laktatwerten bei Pferden mit akuter Colitis fanden HASHIMOTO-HILL et al. (2011) einen engen Zusammenhang zwischen einem Abfall des Plasmalaktats nach 4 - 8 Stunden um  $\geq 30$  % im Vergleich zum Eingangswert

und dem Überleben der Pferde. Nach 24 Stunden hatte ein Abfall der Werte um  $\geq 50\%$  eine Sensitivität von 82,4 % und eine Spezifität von 40,0 % ein Überleben vorherzusagen. Bei Pferden mit akuter Colitis fanden PETERSEN et al. (2016) mit dem Klassifizierungsbaum - Modell heraus, dass Pferde mit einem Laktatwert von  $> 4,3$  mmol/L bei Einlieferung in eine Klinik überleben, wenn der Wert nach 6 Stunden auf  $< 2$  mmol/L gesunken ist.

### 4.3. Hund

Auch bei Hunden mit Magendrehung wurde L-Laktat als prognostischer Faktor für das Überleben und hinsichtlich der Vorhersage von intestinalen Nekrosen untersucht. Bei Tieren mit nekrotischen Veränderungen der Magenwand wurden hierbei höhere Werte gemessen als bei intakter Magenwand (DE PAPP et al., 1999; GREEN et al., 2011; BEER et al., 2013). Während DE PAPP et al. (1999) und BEER et al. (2013) ähnliche Ergebnisse bezüglich eines Cut-Off Wertes für das Vorhersagen von Nekrosen der Magenwand fanden ( $> 6$  mmol/L bzw.  $7,4$  mmol/L), waren die von GREEN et al. (2011) veröffentlichten Werte deutlich niedriger ( $2,9$  mmol/L) und damit nur wenig über der oberen Grenze des Referenzbereichs für gesunde Hunde ( $0,3 - 2,5$  mmol/L) (HUGHES et al., 1999). Allerdings wiesen auch bei GREEN et al. (2011) Hunde, die die Operation nicht überlebten signifikant höhere L-Laktatwerte auf als Hunde, die überlebten ( $6,8$  mmol/L bzw.  $3,4$  mmol/L). Auch Hunde mit Nekrosen der Magenwand hatten im Mittel höhere Laktatwerte als solche ohne Nekrosen ( $6,35$  mmol/L bzw.  $3,4$  mmol/L). ZACHER et al. (2010) zeigten in einer retrospektiven Auswertung von 64 Hunden mit Magendrehung anhand von seriellen Laktatmessungen vor der OP, dass ein Abfall der Werte um  $> 42,5\%$  nach Therapiebeginn eine gute Korrelation mit dem Überleben der Patienten aufweist. Der Cut-Off Wert der initialen Laktatmessung um ein Überleben vorherzusagen war in dieser Studie bei  $\leq 9$  mmol/L. Bei Tieren mit höheren Werten konnte durch Ansprechen der Laktatwerte auf präoperative intravenöse Flüssigkeitstherapie zuverlässig zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten unterschieden werden. Die Cut-Off Werte für das Überleben dieser Gruppe waren ein Abfall von Laktat um  $> 4$  mmol/L oder  $42,5\%$  und ein Wert von  $\leq 6,4$  mmol/L bei Abschluss der initialen Therapie. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese von GREEN et al. (2011), dass das Ermitteln eines Abfalls von Laktat über einen gewissen Zeitraum anhand von seriellen Messungen eine bessere Differenzierung von überlebenden und nicht überlebenden Tieren erlaubt.

In dieser Studie zeigte sich bei 70 % der überlebenden Hunde mit serieller Messung ein Rückgang des Ausgangswertes um  $\geq 50$  %.

#### 4.4. Mensch

Auch beim Menschen wird L-Laktat schon seit Jahrzehnten als diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel bei verschiedenen Erkrankungen untersucht und verwendet. Im folgenden Abschnitt sind einige Beispiele aus der humanmedizinischen Literatur aufgeführt. VINCENT et al. (1983) fanden bei Menschen mit schweren Schockzuständen eine Korrelation zwischen dem Abnehmen der Laktatwerte innerhalb von einer Stunde nach Therapiebeginn und dem positiven Ausgang der Behandlung. Auch wenn die Eingangswerte der überlebenden Patienten im Mittel geringer (8 mmol/L) waren als die der Patienten mit fatalem Ausgang (13,1 mmol/L), gab es doch Überschneidungen bei den Werten beider Gruppen. Durch die serielle Messung konnte zuverlässig zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten unterschieden werden. HUSAIN et al. (2003) untersuchten in einer retrospektiven Studie die prognostische Aussagekraft von L-Laktat bei Menschen mit Schockzuständen verschiedener Ursachen. Sie fanden eine gute Korrelation von L-Laktat im Blut sowie der Zeit bis zur Normalisierung der Laktatwerte und dem Ausgang der Behandlung. Patienten, die überlebten, hatten einen durchschnittlichen Eingangswert von 2,8 mmol/L L-Laktat, während der von nicht überlebenden deutlich höher war (4,2 mmol/L). Patienten, die mit gutem Allgemeinbefinden die Intensivstation verließen, hatten einen Eingangswert von 2,8 mmol/L im Mittel und erreichten innerhalb von durchschnittlich 22 Stunden einen normalen Wert von  $\leq 2$  mmol/L. Verglichen damit hatten die Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand bei Entlassung oder Verlegung aus der Intensivstation einen Eingangswert von durchschnittlich 3,9 mmol/L und wiesen erst nach 50 Stunden Werte von  $\leq 2$  mmol/L auf. Bei 34 Patienten mit akuter mesenterialer Ischämie fanden STUDER et al. (2015) bei 17 einen Anstieg und bei 17 einen Abfall der Laktatwerte im Zeitraum von 24 Stunden vor der OP. Dieser Anstieg der Werte korrelierte jedoch weder mit der Länge der nekrotischen Darmabschnitte, noch mit dem Überleben des Patienten. Allerdings waren die durchschnittlichen Laktatwerte der überlebenden Patienten 24 Stunden vor OP signifikant niedriger ( $3,0 \pm 2,2$  mmol/L) als die der nicht überlebenden ( $5,6 \pm 4,8$  mmol/L,  $P = 0,024$ ). Auch LEONE et al. (2015) fanden in einer groß angelegten retrospektiven Studie keinen signifikanten Unterschied im Abfall der Plasmalaktatwerte innerhalb von 24 Stunden

und dem Überleben der Patienten, auch wenn die Werte bei Nichtüberleben zu beiden Probezeitpunkten signifikant höher waren (bei Diagnosestellung  $4 \pm 3,3$  mmol/L bei Überleben und  $6,6 \pm 5,1$  mmol/L bei Nichtüberleben,  $P < 0,001$ ; nach 24 h  $2,8 \pm 2,3$  mmol/L bei Überleben und  $7,1 \pm 5,7$  mmol/L bei Nichtüberleben,  $P < 0,001$ ). Ähnliche Cut-off Werte wie bei verschiedenen Tierarten fanden sich auch beim Menschen. In einer retrospektiven Studie bei Patienten mit akuter mesenterialer Ischämie erwies sich ein Cut-off-Wert von 2,7 mmol/L L-Laktat bei Diagnosestellung als sinnvoll, um überlebende von nicht überlebenden Patienten zu unterscheiden (Se: 77 %, Sp: 50%) (LEONE et al., 2015). NUZZO et al. (2017) fanden in einer prospektiven Studie bei Patienten mit akuter mesenterialer Ischämie L-Laktat  $> 2$  mmol/L als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von irreversiblen intestinalen Nekrosen ( $P = 0,01$ ). In Kombination mit zwei weiteren Risikofaktoren (Organversagen  $\geq 1$  nach dem Marshall Score (MARSHALL et al., 1995) und Darmdurchmesser  $> 2,5$  cm im CT) konnte die Notwendigkeit eines sofortigen chirurgischen Eingriffs mit einer Sensitivität von 36,4 % und einer Spezifität von 100 % vorhergesagt werden.

#### **4.5. L-Laktat in experimentellen Studien**

In verschiedenen experimentellen Modellen wurde die Bedeutung von L-Laktat bei akutem Abdomen untersucht. Bei Neuseeländischen Kaninchen führten LIAO et al. (1995) im Vergleich operativ eine Scheinoperation, eine einfache Obstruktion des Darms (ohne Unterbrechung der Blutversorgung des betroffenen Darmabschnittes) oder eine strangulierende Obstruktion (mit Unterbrechung der Blutversorgung) durch und untersuchten Blutparameter und Peritonealflüssigkeit vor und 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Beginn der Operation. Während in der Gruppe mit scheinoperierten Tieren und Tieren mit einfacher Obstruktion nach 6 Stunden kein signifikanter Anstieg von Laktat im Blut zu verzeichnen war, stiegen die Werte bei den Tieren mit strangulierender Obstruktion schon nach einer Stunde signifikant an (von 2,99 mmol/L auf 3,93 mmol/L;  $P < 0,05$ ) und waren nach 6 Stunden stark erhöht (14,91 mmol/L). Auch in der Peritonealflüssigkeit war der Anstieg von L-Laktat bei Tieren mit strangulierender Obstruktion bereits nach einer Stunde signifikant (von 3,33 mmol/L auf 5,03 mmol/L;  $P < 0,05$ ). Nach 6 Stunden wurden Werte von 16,69 mmol/L erreicht. Der Anstieg von L-Laktat in Blut und Peritonealflüssigkeit war proportional zur Dauer der lokalen Ischämie. NIELSEN et al. untersuchten in zwei Studien an Schweinen

die Relevanz von L-Laktat zur Diagnostik von akuter intestinaler Ischämie (NIELSEN et al., 2011; NIELSEN et al., 2012). Sowohl bei experimentell induzierter venöser (NIELSEN et al., 2011) als auch arterieller (NIELSEN et al., 2012) lokaler Ischämie war L-Laktat gegenüber der Vergleichsgruppe sowohl in der Portal- als auch der Jugularvene deutlich erhöht. Bei durch Ligation der Vena mesenterica major induzierter venöser Ischämie des Darms, stiegen die L-Laktatwerte in der Jugularvene bereits nach 10 Minuten signifikant an (2,36 mmol/L in der operierten und 1,66 mmol/L in der Kontrollgruppe;  $P = 0,018$ ), während sie in der Kontrollgruppe während der ganzen 2 Stunden des Versuchs stabil blieben. Auch bei arterieller intestinaler Ischämie zeigte sich ein deutlicher Anstieg von L-Laktat in der Versuchsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Eine Stunde nach Ligation der Arteria mesenterica major zeigten die Tiere Werte von 2,48 mmol/L im Vergleich zu 1,71 mmol/L in der Kontrollgruppe ( $P = 0,02$ ), gemessen in der Jugularvene. Den oben genannten Ergebnissen widersprechen ACOSTA et al. (2007). In einem Schweinemodell erforschten sie die Korrelation von L-Laktat in zentralvenösem Blut und Dauer und Grad intestinaler Ischämie. Sie stellten nach experimentell erzeugter Okklusion der Arteria mesenterica major auch nach 4 Stunden keinen signifikanten Anstieg von L-Laktat im venösen Blut fest. Die Basalwerte lagen bei median 0,9 mmol/L (0,7-1,0) und stiegen bei scheinoperierten Tieren bis zum Versuchsende nach 4 Stunden gar nicht (median 0,8 mmol/L (0,5 - 4,8)), bei Tieren mit Okklusion der Mesenterialarterie nicht signifikant an (median 1,6 mmol/L (0,4 - 4,6);  $P = 1$ ). Die Laktatkonzentration in der am Ende der Versuchszeit (4 Stunden) einmalig entnommenen Peritonealflüssigkeit der operierten Tiere korrelierte hingegen deutlich mit dem Grad der intestinalen Ischämie ( $r = 0,8$ ;  $P < 0,001$ ) und unterschied sich signifikant ( $P = 0,008$ ) zwischen den operierten Tieren (12,5 mmol/L) und der Vergleichsgruppe (0,8 mmol/L). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass L-Laktat in der Peritonealflüssigkeit ein guter Indikator für intestinale Ischämie darstellt, während venöses Laktat keinen Aufschluss über den Grad der Ischämie erlaubt.

## 5. Portable Laktatmessgeräte

Portable Laktatmessgeräte wurden für die Sportmedizin entwickelt. Ein auf die individuellen Plasmalaktatwerte abgestimmtes Training soll sich positiv auf den Trainingserfolg auswirken. Verschiedene Geräte sind im Laufe der Zeit für die Sportmedizin angeboten worden. Beim Tier finden diese Geräte zur einfachen und schnellen Bestimmung von Laktat zunehmend Bedeutung in der Intensivmedizin.

Beim Rind bietet der Einsatz von mobilen Laktatgeräten, die im Stall mit geringem Aufwand und in kurzer Zeit bedient werden können, eine gute Möglichkeit zusätzlich zur klinischen Untersuchung einen Eindruck über den Schweregrad verschiedener Erkrankungen zu gewinnen. Um das Gerät Lactate Pro beim Rind zu validieren, verglichen BUCZINSKI et al. (2014) die Messergebnisse von Lactate Pro mit dem Laborgerät StatProfile. Bei 61 Rindern verschiedener Altersklassen, die innerhalb eines Jahres akut erkrankt in die Klinik der Universität Montreal eingeliefert wurden, konnte eine gute Korrelation der Messergebnisse festgestellt werden. Ab einem Laktatwert von ca. 10 mmol/L unterschätzte das Lactate Pro die Laktatwerte jedoch, verglichen mit dem Laborgerät. In einer Studie von 2013 untersuchten KARAPINAR et al. (2013) vier verschiedene portable Laktatmessgeräte auf ihre Praxistauglichkeit und Anwendbarkeit beim Rind. Alle getesteten Geräte wiesen eine gute Korrelation mit der Vergleichsmethode auf. Am besten war diese bei i-Stat. Lactate Pro und Accutrend Plus wiesen bis zu Plasmalaktatwerten von 15,7 beziehungsweise 16,6 mmol/L gute Vergleichbarkeiten mit der Referenzmethode auf. Auch in dieser Studie unterschätzten alle portablen Geräte den Plasmalaktatgehalt etwas, mit Ausnahme des i-Stat. DELESALLE et al. (2007) überprüften an Pferden mit und ohne Kolik das Gerät Accusport in seiner Genauigkeit und Vergleichbarkeit mit dem Laborgerät Cobus Integra Lactate. Sowohl bei der Messung von Laktat im Blutplasma, als auch in Peritonealflüssigkeit zeigte das Accusport eine gute Korrelation mit der Labormethode bis zu Werten < 13 mmol/L (BP) und < 20 mmol/L (PF). Erst bei höheren Werten kam es zu signifikanten Abweichungen.

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Retrospektive Datenerhebung**

##### **1.1. Tiere**

Für die Erhebung der Daten wurden retrospektiv alle Patientenakten von Rindern im Alter von mindestens 6 Monaten, die mit Anzeichen für ein akutes Abdomen im Zeitraum von Mai 2005 bis November 2012 in die Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München eingeliefert wurden ausgewertet, welche die untenstehenden Einschlusskriterien erfüllten. Die labordiagnostischen Parameter (u.a. L-Laktat) aus den Eingangsbloodproben wurden im Klinikverwaltungsprogramm erfasst und als Excel-Tabelle ausgegeben. Da die Diagnose „akutes Abdomen“ zu umfangreich ist, um im Klinikverwaltungsprogramm erfasst zu werden, wurden all jene Tiere aus den Anmeldebüchern der Klinik für Wiederkäuer herausgesucht, die mit Anzeichen für ein akutes Abdomen (unter anderem jegliche Form von Ileusgeschehen, Indigestion und Peritonitis) eingeliefert wurden. Die für die Auswertung relevante Unterteilung der Patienten in verschiedenen Diagnosegruppen wurde anhand von Operationsberichten und sonstigen in den Akten erfassten Dokumentationen durchgeführt.

##### **1.1.1. Einschlusskriterien**

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Tiere  $\geq 6$  Monate, die folgende Kriterien erfüllten:

Die Tiere zeigten bei Einlieferung in die Klinik für Wiederkäuer Hinweise auf den Symptomkomplex akutes Abdomen, Kolik oder sonstige Hinweise auf ein Ileusgeschehen und ein Therapieversuch in Form einer Operation wurde durchgeführt. Tiere, die operiert werden sollten, die aber vor einem möglichen OP-Beginn verendeten oder euthanasiert werden mussten, wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen.

##### **1.1.2. Ausschlusskriterien**

Für die Auswertung nicht berücksichtigt wurden Tiere, die jünger als 6 Monate waren, bei denen eine Operation aus wirtschaftlichen oder gesundheitlichen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, bei denen die Dokumentation nicht ausreichte um alle erforderlichen Informationen für die Auswertung zu erhalten,

bei denen Blutgas- oder L-Laktatwerte fehlten oder bei denen die relevanten Blutwerte nicht am Tag der Operation entnommen wurden, sowie Tiere mit Labmagenverlagerung nach links.

### **1.2. Verwendete Dokumente**

Die verwendeten Dokumente setzen sich aus der Anamnese bei Aufnahme des Tieres in die Klinik, der klinischen Allgemeinuntersuchung des/der erstuntersuchenden und behandelnden Tierarztes/Tierärztin, den meist zeitgleich mit der Allgemeinuntersuchung aus der Vena jugularis entnommenen Blutproben, sowie den Operations- und gegebenenfalls Sektionsberichten zusammen. Des Weiteren wurden die täglichen Untersuchungsbefunde, die in den Patientenakten dokumentiert wurden, zum Teil für die Auswertung verwendet.

### **1.3. Therapie**

Die Therapie bestand meist aus einer Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika und einem Antiinfektivum. Nach Ermessen des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin wurde zusätzlich eine orale oder intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution durchgeführt.

Die Operation der Tiere erfolgte überwiegend im Stehen von der rechten Flanke aus. Zur Schmerzausschaltung wurde eine Lokalanästhesie durchgeführt. Einige Tiere wurden in linker Seitenlage auf einem Operationstisch, in Sedation oder Allgemeinanästhesie, operiert.

### **1.4. Sektion**

Die Sektion verendeter oder euthanasierter Tiere erfolgte so zeitnah wie möglich nach dem Tod, entweder an der Klinik für Wiederkäuer oder im Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in Oberschleißheim.

### **1.5. Datenerfassung**

Für die Verarbeitung der Daten wurden die Befunde aus den Patientenakten in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel übertragen. Die zur Auswertung übertragenden Parameter waren unter anderem die Kliniknummer, das Geschlecht, das Alter, die Rasse, der Klinikaufenthalt in Tagen, ob und zu welchem Zeitpunkt der Behandlung (vor, während oder nach der Operation) das Tier euthanasiert werden musste oder verstarb,

ob das Tier abgelegt wurde oder die Operation im Stehen erfolge, sowie die intraoperativen Befunde, welche aus dem Operations- oder Sektionsbericht ersichtlich waren. Als positiver Therapieausgang galt, wenn das Tier aus der Klinik entlassen werden konnte.

### **1.6. Labordiagnostische Untersuchungen**

Die zeitgleich mit der Eingangsuntersuchung entnommenen Blutproben wurden im Labor der Klinik für Wiederkäuer untersucht. Die Untersuchung erfolgte je nach Tag und Uhrzeit entweder gleich nach der Blutentnahme, oder die Proben wurden bis zum Zeitpunkt der Untersuchung gekühlt aufbewahrt. Die Bestimmung von L-Laktat erfolgte aus Probenröhrchen, die Lithiumheparin und Kaliumfluorid zur Hemmung der Glykolyse beinhalten. Die Messung erfolgte mittels enzymatischer Methode mit dem Gerät Roche Hitachi Automatic Analyzer 911.

## **2. Prospektive Datenerhebung**

### **2.1. Tiere**

Für die prospektive Datenerhebung wurden während der Dauer eines Jahres (20.08.2015 - 20.08.2016) alle Tiere  $\geq 6$  Monaten berücksichtigt, die mit Anzeichen für akutes Abdomen in die Klinik für Wiederkäuer der LMU in München eingeliefert wurden, oder die bei ihrem Aufenthalt in der Klinik Anzeichen für ein akutes Abdomen entwickelten und welche die untenstehenden Einschlusskriterien erfüllten. Diese Untersuchung wurde von der Ethikkommission des Zentrums für klinische Tiermedizin der LMU München genehmigt (Aktenzeichen: 39-15-01-2015).

#### **2.1.1. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Tiere, die bei ihrer Einlieferung oder während ihres Aufenthaltes in der Klinik für Wiederkäuer Anzeichen für ein akutes Abdomen aufwiesen und bei denen ein Behandlungsversuch im Sinne einer Laparatomie durchgeführt wurde.

#### **2.1.2. Ausschlusskriterien**

Nicht berücksichtigt wurden Tiere die jünger waren als 6 Monate, Tiere bei denen aus wirtschaftlichen Gründen oder aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes auf einen Therapieversuch verzichtet wurde,

sowie Tiere mit Labmagenverlagerung nach links.

## **2.2. Versuchsablauf**

Der Zeitraum der Datenerhebung am Patienten begann bei Einlieferung in die Klinik und betrug 72 Stunden von Beginn der Operation an. Die Erhebung beinhaltete folgende Punkte:

1. Bestimmung des Körpergewichtes der Tiere, wenn es der Allgemeinzustand zuließ, unmittelbar nach Ankunft in der Klinik und Verbringen der Tiere in den OP oder Stall.
2. Erheben des Vorberichts durch den/die diensthabende(n) Tierarzt/Tierärztin und klinische Eingangsuntersuchung durch die Doktorandin.
3. Legen eines Jugularvenenkatheters, Blutprobenentnahme und Blutgasanalyse (Eingangs-Blutprobe).
4. Erstellen einer Verdachtsdiagnose.
5. Versorgung der Tiere mit einem Antiinfektivum, sowie NSAIDs, als Vorbereitung auf die Operation. Falls nötig wurden kreislaufstabilisierende Maßnahmen durchgeführt und ggf. eine Dauertropfinfusion verabreicht. Anschließend Verbringen der Tiere in den OP, falls nicht bereits geschehen.
6. Blutprobenentnahme zum Zeitpunkt des OP-Beginns (0 h Probe) und anschließend, wenn nicht bereits geschehen, Beginn der ersten Dauertropfinfusion.
7. Durchführen der Operation und intraoperative Diagnosestellung durch den/die Operateur/-in.
8. Orale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution der Tiere post operativ nach untenstehendem Protokoll.
9. 6 Stunden nach der 0 h Probe Blutprobenentnahme (6 h Probe) und kurze klinische Untersuchung, sowie Versorgung der Patienten mit einer weiteren Dauertropfinfusion.
10. 12 Stunden nach der 0 h Probe Blutprobenentnahme (12 h Probe) und klinische Untersuchung, sowie Behandlung der Patienten mit Metamizol und einer weiteren DTI bei starker Dehydratation.

11. Zwischen der 12 h und der 24 h Probe bei Bedarf erneute orale Eingabe der Tiere. Dies geschah nach Ermessen des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin.
12. 24 Stunden nach der 0 h Probe Blutprobenentnahme (24 h Probe) und klinische Untersuchung, sowie Behandlung der Tiere nach untenstehendem Protokoll.
13. 48 Stunden nach der 0 h Probe Blutprobenentnahme (48 h Probe) und klinische Untersuchung, sowie Behandlung der Tiere nach untenstehendem Protokoll.
14. 72 Stunden nach der 0 h Probe abschließende Blutprobenentnahme (72 h Probe) und klinische Untersuchung, sowie Behandlung der Tiere nach untenstehendem Protokoll.
15. Die Entlassung der Tiere geschah zeitnah nach Abschluss der Probenentnahmen, je nach Allgemeinbefinden und Begleiterkrankungen der Patienten im Ermessen des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin.
16. Eine telefonische Befragung der Besitzer/-innen über den postoperativen Verlauf der Tiere wurde ca. 3 Monate nach der Operation durch die Doktorandin durchgeführt.

Eine Übersicht über die Probenentnahmezeitpunkte, mit den im Folgenden verwendeten Probenbezeichnungen zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Übersicht über die Probenentnahmezeitpunkte und die jeweilige Probenbezeichnung der prospektiven Datenerhebung.**

<b>Probenentnahmezeitpunkt</b>	<b>Probenbezeichnung</b>
Eingangsuntersuchung	EG Probe
Operationsbeginn	0 h Probe
6 h post OP	6 h Probe
12 h post OP	12 h Probe
24 h post OP	24 h Probe
48 h post OP	48 h Probe
72 h post OP	72 h Probe

### **2.3. Versuchsdurchführung**

Die Untersuchungen, Blutprobenentnahmen und Behandlungen der Tiere wurden von den Doktorandinnen Corinna Lausch und Stine Giertzuch durchgeführt. Vor Versuchsbeginn stimmten diese ihre Untersuchungsmethoden und -ergebnisse aufeinander ab. Die Anamneseerhebung geschah durch den/die diensthabende(n) Tierarzt/Tierärztin. Die Operationen fanden im Beisein jeweils einer der beiden Doktorandinnen statt.

#### **2.3.1. Wiegen**

Das Körpergewicht der Tiere wurde bei Einlieferung in die Klinik auf einer Viehwage bestimmt, soweit es der Allgemeinzustand und die Umgänglichkeit der Patienten zuließ. Es diente der genauen Dosierung der Medikamente.

#### **2.3.2. Untersuchung**

Die Allgemeinuntersuchung erfolgte nach den üblichen Grundlagen der klinischen Untersuchung des Rindes (ROSENBERGER & DIRKSEN, 1990) durch eine der beiden Doktorandinnen. Die erhobenen Daten wurden auf eigens dafür entworfenen Formblättern dokumentiert (s. Anhang 1).

#### **2.3.3. Behandlungsprotokoll**

Jedes Tier, das die oben genannten Einschlusskriterien erfüllte, wurde nach einem bestimmten, vorher ausgearbeiteten, standardisierten Protokoll behandelt. Die Dosierung der Medikamente erfolgte nach dem genauen Gewicht der Patienten, sofern dieses bekannt war. Abweichungen vom Standardprotokoll wurden genau dokumentiert. Jedes Tier erhielt vor der Operation nichtsteroidale Antiphlogistika und ein Antiinfektivum. Post operationem wurde zusätzlich jedes Tier gedrencht.

#### **Nichtsteroidale Antiphlogistika**

Als nichtsteroidale Antiphlogistika wurden Metamizol (Firma WDT, Wirkstoff Metamizol-Natrium, 500 mg/ml) und Flunidol® (Firma CP-Pharma, Wirkstoff Flunixin-Meglumin, 50 mg/ml) verwendet. Die Dosierungen und Behandlungszeitpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

## Antiinfektiva

Als Antiinfektivum erhielten die Patienten Duphamox® (Firma Zoetis, Wirkstoff Amoxicillin, 150 mg/ml). Waren die Tiere bereits mit einem anderen Antiinfektivum vorbehandelt, wurde diese Behandlung fortgeführt. Die Behandlungszeitpunkte und die Dosierung sind Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2: Übersicht über die Behandlungszeitpunkte sowie die Dosierung von NSAIDs und Antiinfektivum für die Patienten der prospektiven Datenerhebung.**

Medikament	Zeitpunkt	Dosierung
<b>Metamizol-Natrium</b> , 500 mg/ml (Metamizol, WDT)	bei Einlieferung	40 mg/kg (8 ml/100 kg)
	12 h post OP	40 mg/kg (8 ml/100 kg)
	24 h post OP	40 mg/kg (8 ml/100 kg)
<b>Flunixin-Meglumin</b> , 50 mg/ml (FlunidoI® CP- Pharma)	bei Einlieferung	2,2 mg/kg (4,4 ml/100 kg)
	24 h post OP	2,2 mg/kg (4,4 ml/100 kg)
	48 h post OP	1,1 mg/kg (2,2 ml/100 kg)
<b>Amoxicillin</b> , 150 mg/ml (Duphamox®, Zoetis)	bei Einlieferung	7,5 mg/kg (0,5 ml/10 kg)
	24 h post OP	7,5 mg/kg (0,5 ml/10 kg)
	48 h post OP	7,5 mg/kg (0,5 ml/10 kg)
	72 h post OP	7,5 mg/kg (0,5 ml/10 kg)

## Dauertropfinfusionen

Jede Kuh erhielt mindestens zwei standardisierte Dauertropfinfusionen (DTI). Diese beinhalteten jeweils: 10 L 0,9 % NaCl und 0,5 L 40 % Glukose. Zusätzlich enthielt die erste Infusion 0,3 L Kalzibosel (Firma Selectavet, Wirkstoff Kalziumborogluconat; 215 mg/ml Kalziumgluconat, 37 mg/ml Borsäure). Bei allen weiteren Infusionen wurde nur Kalziumborogluconat zugesetzt, wenn der Wert für ionisiertes Kalzium in der Blutgasanalyse  $\leq 1,3$  mmol/L betrug. Die erste Infusion wurde zu Beginn der Operation (nach Entnahme der 0 h Probe) gestartet. Bei Tieren, die aufgrund eines schlechten Allgemeinbefindens bereits vor Operationsbeginn infundiert werden mussten um einen operationsfähigen Zustand zu erreichen, wurde die erste DTI bereits im Stall begonnen. Bei diesen Patienten wurde das Gewicht der Infusion vor dem Beginn der Infusionstherapie und zum Zeitpunkt der 0 h Probe gemessen

und dokumentiert. Vor der Blutprobenentnahme wurde eine 15-minütige Infusionspause eingehalten. Die zweite DTI wurde nach der Blutprobenentnahme 6 h post operationem verabreicht. Waren die Tiere zum Zeitpunkt der 6 h Probe hochgradig dehydriert (bei gerader Kopfhaltung Bulbi deutlich eingesunken, Hautturgor am Oberlid des Auges hochgradig reduziert), bekamen sie nach der 12 h Probe eine weitere Dauertropfinfusion. Tiere, die vor der Operation eine Hypokalzämie zeigten ( $< 0,8$  mmol/L ionisiertes Kalzium im Blutgas), erhielten zusätzlich vor OP-Beginn eine Infusion mit 0,3 L Kalziumborogluconat als Vorlauf. Tiere, bei denen zum Zeitpunkt der 12 h Probe eine Ketonurie festgestellt wurde, bekamen nach der 2. Dauertropfinfusion 1 L 40 % Glukose langsam intravenös verabreicht. War eine dritte Infusion bei diesen Tieren vorgesehen, wurde die standardisierte Dauertropfinfusion durch 0,5 L 40 % Glukose ergänzt und zum Ausgleich der infundierten Menge 0,5 L 0,9 % NaCl verworfen. Alle Infusionen wurden vor Beginn der Verabreichung gewogen und die Gewichte dokumentiert.

### **Orale Therapie**

Nach Abschluss der Operation wurden Flüssigkeit und Elektrolyte oral substituiert. Dazu erhielt jedes Tier 20 L H<sub>2</sub>O sowie Kaliumchlorid (wenn die Kaliumkonzentration bei der Blutgasanalyse  $\geq 3$  mmol/L betrug, wurden 0,2 g/kg Körpergewicht verabreicht, wenn die Konzentration  $< 3$  mmol/L betrug, wurden 0,3 g/kg Körpergewicht verabreicht). Des Weiteren wurden die Tiere mit Glaubersalz (Natriumsulfat; 1 g/kg Körpergewicht) abgeführt und bekamen Vitamin E und Selen verabreicht (Firma CP-Pharma, Vitamin E (100 mg/ml) + Selen (0,658 mg/ml) Injektionslösung; 1 ml/10 kg Körpergewicht). Nach Ermessen des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin wurden einige Tiere zwischen 12 und 24 h post OP wiederholt oral therapiert, sofern dies erforderlich war, und diese Therapie gesondert dokumentiert.

## **Neostigmin**

Nach Ermessen des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin wurden einige Tiere zur Steigerung der Darmmotilität mit Konstigmin behandelt (Neostigminbromid, 2,5 mg/ml, Dosierung 1 ml/100 kg Körpergewicht alle 3 Stunden; Therapiebeginn nach Verschluss der Bauchfellfasziennaht).

### **2.3.4. Probenentnahme**

Die Blutprobenentnahmen erfolgten aus der Vena jugularis mit Hilfe eines Jugularvenenkatheters (Firma Braun, Cevafix® Certo® mit Splittocan® 335; 14 G), der bei der Einlieferung der Tiere nach antiseptischer Vorbereitung und unter lokaler Anästhesie gelegt wurde. Zu jedem Probenentnahmezeitpunkt erfolgte die Entnahme der Blutproben nach Spülen des Katheters mit 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung. Zur Bestimmung von L-Laktat wurden, nach Verwerfen von 10 ml Vollblut, 2 ml venöses Blut in ein Probenröhrchen gegeben, welches Kaliumfluorid und Lithiumheparin zur Hemmung der Glykolyse und der Gerinnung enthielt. Des Weiteren erfolgte eine Blutgasmessung, indem 2 ml anaerob in Blutgas-Monovetten® der Firma Sarstedt gewonnenes Blut mit dem Gerät Rapidpoint® 405 der Firma Bayer Vital GmbH analysiert wurde. Die Monovetten beinhalten Kalzium-balanciertes Lithium-Heparin zur Hemmung der Blutgerinnung.

### **2.3.5. Operation**

Die Operation erfolgte in den meisten Fällen im Stehen von der rechten Flanke aus und wurde im Beisein einer der beiden Doktorandinnen durchgeführt. Eine lokale Anästhesie erfolgte durch den/die Operateur/-in. Tiere, die im Liegen operiert wurden, erhielten zusätzlich eine Sedation mit Xylazin (Xylavet®; Firma CP-Pharma, 20 mg/ml Xylazin als Hydrochlorid) sofern dies erforderlich war. Die intraoperativen Befunde wurden von einer der Doktorandinnen auf einem Formblatt (s. Anhang 2) und durch den/die Operateur/-in in Form eines schriftlichen Operationsberichtes dokumentiert.

### **2.3.6. Versuchsabbruch**

Die Entscheidung zum Abbruch eines Therapieversuchs oblag dem/der behandelnden Tierarzt/Tierärztin. Diese/-r war für alle auf die Eingangsbloodproben folgenden Plasma-L-Laktatkonzentrationen verblindet. Eine Entscheidung zur Euthanasie wurde ausschließlich aus medizinischen und/oder tierschutzrechtlichen Gründen getroffen,

wenn das Allgemeinbefinden des Tieres nicht mit einer Weiterbehandlung vereinbar war. Wirtschaftliche Gründe wurden ausgeschlossen, indem die Kosten für eine Weiterbehandlung und Re-OP, falls erforderlich, durch die Klinik getragen wurden, wenn die Besitzer aus Kostengründen eine weitere Therapie ablehnten.

### **2.3.7. Telefonische Besitzerbefragung**

Die Besitzer aller Tiere, die aus der Klinik entlassen werden konnten, wurden 3 Monate nach der Operation durch die Doktorandin telefonisch kontaktiert und nach dem Befinden und der Produktivität ihres Tieres in der Herde befragt. Diese Befragung wurde anhand eines Protokolls durchgeführt das die Doktorandin vor Versuchsbeginn in Anlehnung an die von FIGUEIREDO et al. (2006), BOULAY et al. (2014) und BUCZINSKI et al. (2015b) durchgeführten postoperativen Befragungen der Besitzer anfertigte (s. Anhang 3). Unter anderem wurde erfragt, ob sich die Kuh zum Zeitpunkt des Telefonats noch in der Herde befand, oder ob sie geschlachtet oder euthanasiert wurde und wenn ja aus welchen Gründen. Des Weiteren wurde die aktuelle Leistung des Tieres, auch im Vergleich mit anderen Tieren der Herde in einem ähnlichen Laktationsstadium, die aktuelle Futteraufnahme und die Futteraufnahme zum Zeitpunkt der Rückkehr in den Betrieb und die Zufriedenheit des Besitzers mit der Leistung des Tieres und mit dem Therapieerfolg erfragt und dokumentiert.

### **2.4. Labordiagnostische Untersuchungen**

Die aus der Vena jugularis entnommenen Blutproben wurden im Labor der Klinik für Wiederkäuer bearbeitet und untersucht. Die Blutgasanalyse erfolgte unmittelbar nach der Probenentnahme mit dem Gerät Rapidpoint® 405 der Firma Bayer Vital GmbH durch eine der beiden Doktorandinnen.

Die Plasma-Laktat-Konzentration wurde durch das Gerät Cobas c 311 von der Firma Roche mittels enzymatischer Methode bestimmt (s.1.6). Die Blutproben für die Bestimmung von Plasma-L-Laktat wurden unmittelbar nach ihrer Entnahme untersucht oder, wenn dies nicht möglich war, gekühlt aufbewahrt. War die Bearbeitung der Proben erst nach mehr als 48 Stunden möglich, wurden die Probenröhrchen bereits im Stalllabor zentrifugiert, das Plasma in Eppendorf-Gefäße überführt und bis zur Verarbeitung gekühlt aufbewahrt.

### 3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23 und mit Microsoft Office Excel 2016 durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 5\%$  ( $P = 0.05$ ) festgelegt. Kontinuierliche Parameter wurden mit Hilfe von QQ-plots und des Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Da im Falle der erhobenen Plasma-L-Laktatwerte nicht von einer Normalverteilung auszugehen war, wurden diese in Form von Medianen und Interquartilsbereichen ( $Q_1 - Q_3$ ) angegeben. Gruppenvergleiche kontinuierlicher Parameter wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U Tests durchgeführt. Zur Überprüfung der prognostischen Aussagekraft der ermittelten Plasma-L-Laktatwerte wurde eine univariable binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt und die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für einen negativen Therapieausgang in Abhängigkeit der Plasma-L-Laktatkonzentration graphisch dargestellt. Zusätzlich wurden zur Überprüfung der prädiktiven Werte Receiver-Operating-Characteristic Analysen (ROC) durchgeführt. Diese beinhalteten die Bestimmung der Fläche unter der entsprechenden ROC-Kurve und die Berechnung des zugehörigen 95 % Konfidenzintervalls. Ferner wurden mit Hilfe dieser Methodik Trennwerte ermittelt, bei denen die berechnete Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines negativen Therapieausgangs optimiert wurde (Youden-Index). Für die statistische Auswertung wurde ein negativer Therapieausgang als Nicht-Entlassen aus der Klinik definiert.

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die Überlebensraten der Rinderpatienten in Abhängigkeit von Dezilen der Plasma-L-Laktatkonzentration überprüft und graphisch dargestellt. Zu diesem Zweck wurde ein Chi-Quadrat-Tests durchgeführt um die Überlebensraten in den jeweiligen Dezilen mit dem Dezil zu vergleichen, das am besten im Referenzbereich ( $\leq 2,2$  mmol/L (ROSENBERGER & DIRKSEN, 1990)) für L-Laktat lag (TREFZ et al., 2017). Für diese Analyse wurde das Signifikanzniveau für den Vergleich der 9 Dezile mit dem Referenzdezil mit Hilfe der Bonferroni-Methode korrigiert ( $P \leq 0,006$ ).

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Retrospektive Auswertung**

#### **1.1. Patientengut**

Im Zeitraum Mai 2005 bis November 2011 erfüllten 806 Tiere, die in die Klinik für Wiederkäuer eingeliefert wurden, die Einschlusskriterien und konnten in die Auswertung einbezogen werden.

##### **1.1.1. Rasse, Geschlecht und Alter**

Die insgesamt 806 Tiere gehörten folgenden Rassen an: Deutsches Fleckvieh (n = 649; 80,5 %), Schwarzbunt (n = 70; 8,7 %), Braunvieh (n = 49; 6,1 %), Kreuzungen (n = 24; 3 %) und andere Rassen (n = 9; 1,1 %). Bei 5 Tieren war die Rasse unbekannt. Die Geschlechterverteilung ergab 97 % weibliche und 3 % männliche Tiere. Das durchschnittliche Alter der Tiere betrug  $4,6 \pm 2,0$  Jahre.

##### **1.1.2. Fallzahlen und Überlebensraten**

Eine Auflistung der verschiedenen aus den Akten ersichtlichen Diagnosen inklusive der jeweiligen Fallzahlen und Überlebensraten finden sich in Tabelle 3. Soweit möglich, wurden die aus den Operationsberichten ersichtlichen intraoperativen Befunde für die Auswertung auf eine Hauptdiagnose beschränkt um Mehrfachnennungen zu vermeiden. Jedoch war dies auf Grund des retrospektiven Charakters der Untersuchung nicht immer möglich. Bei 30 Tieren mussten zur Auswertung zwei, bei 4 Tieren drei Diagnosen berücksichtigt werden. Diese tauchen entsprechend in den verschiedenen Diagnosegruppen auf.

Die gestellten Diagnosen wurden nach Lokalisationen wie folgt unterteilt:

- **Vormägen und Labmagen**
  - Verschiedene Erkrankungen der Vormägen
  - Labmagenverlagerung nach rechts mit Drehung  $\leq 180^\circ$
  - Volvulus abomasi
  - Sonstige

- **Dünndarm**
  - Invaginationen
  - Volvulus jejuni
  - Obstipation mit koaguliertem Blut
  - Obstipation anderer Ursache
  - Duodenumdilataion und -drehung
  - Strangulation durch Riss in Netz oder Gekröse
  - Sonstige
  
- **Dickdarm**
  - Blinddarmdilataion und -verlagerung
  - Blinddarmtorsion
  - Sonstige
  
- **Gesamtes Darmkonvolut**
  - Darmscheibendrehung
  - paralytischen Ileus
  
- **Bauchhöhle**
  - Generalisierte Peritonitis
  - Lokale Peritonitis inklusive Adhäsions- und Bridenileus

Die häufigsten Diagnosen waren Labmagenverlagerungen nach rechts mit (n = 290) und ohne Drehung (n = 104) (s. Tabelle 3). Zur Diagnose Labmagenverlagerung nach rechts mit Drehung (Volvulus abomasi) wurden alle Tiere gezählt, bei denen eine Drehung des Organes um > 180° sowie Verlagerung des Pylorus nach cranial dokumentiert wurde. Diagnosen, die nur in geringer Fallzahl vorkamen, wurden zu „Sonstige“ zusammengefasst. Eine Auflistung der in „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen inklusive der jeweiligen Fallzahlen findet sich in den Fußnoten von Tabelle 3.

Sieben Tiere, die mit Verdacht auf Ileusgeschehen und klinischen Anzeichen für ein akutes Abdomen operiert wurden, bei denen sich während der Operation lediglich dilatierte oder vermehrt gefüllte Darmschlingen ohne oder mit schlechter Motorik zeigten, wurden der Diagnose „paralytischer Ileus“ zugeteilt.

Von den insgesamt 806 Rindern mit akutem Abdomen konnten 524 (65%) wieder aus der Klinik entlassen werden. Einen Überblick über die Überlebensraten für die verschiedenen erfassten Diagnosen zeigt Tabelle 3, eine Übersicht über die Ausscheidungszeitpunkte und die Überlebensrate der Gesamtpopulation zeigt Abbildung 1. Die höchste Überlebensrate zeigte sich bei Tieren mit der Diagnose Duodenumdilatation und -torsion (93 %) und Labmagenverlagerung nach rechts ohne Drehung (84 %). Alle Patienten, bei denen intraoperativ die Diagnose generalisierte Peritonitis gestellt wurde, wurden euthanasiert. Die zweit niedrigste Überlebensrate wiesen Tiere mit Invaginationen auf, diese lag bei 27 %.

### **1.1.3. Dauer des Klinikaufenthalts**

Die Dauer des Klinikaufenthalts wurde aus den Patientenakten ermittelt. Vom Tag der Einlieferung bis zur Entlassung aus der Klinik oder dem Verenden bzw. der Euthanasie der Tiere, betrug der Aufenthalt in der Klinik im arithmetischen Mittel  $5,5 \pm 5,9$  Tage.

## **1.2. Therapieausgang**

Auf Basis der vorhandenen Daten in den Patientenakten wurden die Tiere in die Gruppen „positiver Therapieausgang“ (das Tier wurde geheilt oder gebessert aus der Klinik entlassen) und „negativer Therapieausgang“ (das Tier musste vor, während oder nach der Operation euthanasiert werden oder verendete) aufgeteilt. Eine Übersicht über die Ausscheidungszeitpunkte im Verlauf des Klinikaufenthaltes inklusive der jeweiligen Tierzahlen zeigt Abbildung 1. Die medianen Laktatwerte für positiven bzw. negativen Therapieausgang bei den verschiedenen Diagnosen sind in Tabelle 3 vergleichend aufgeführt.

### **1.2.1. Positiver Therapieausgang**

Die Tiere wurden der Gruppe „positiver Therapieausgang“ zugeteilt, wenn sie als gebessert oder geheilt aus der Klinik entlassen wurden. Als Tag der Entlassung wurde hierbei das dokumentierte Entlassungsdatum aus der

Patientenakte oder der Tag der letzten Patientendokumentation verwendet. Die durchschnittliche Dauer des Klinikaufenthaltes betrug in der Gruppe von Patienten, die entlassen werden konnten  $7,1 \pm 6,6$  Tage.

### **1.2.2. Negativer Therapieausgang**

Rinder, die vor, während oder nach der Operation verendeten oder euthanasiert werden mussten, wurden der Gruppe „negativer Therapieausgang“ zugeteilt ( $n = 282$ ). Von den 253 euthanasierten Tieren wurden acht vor OP-Beginn, 124 während der OP und 121 post operativ eingeschläfert. Insgesamt verstarben 29 Rinder, davon eines intra operationem und 28 nach der OP. Der durchschnittliche Klinikaufenthalt der Gruppe von Rindern mit negativem Therapieausgang betrug  $2,5 \pm 2,6$  Tage.

### **1.3. Operative Vorgehensweisen**

Da es sich bei den meisten Rindern um adulte Tiere handelte, war die häufigste Operationsmethode die Laparatomie im Stehen von der rechten Flanke aus ( $n = 708$ ). Wenn der Allgemeinzustand der Tiere oder die gestellte Diagnose eine Operation im Stehen nicht zuließ, wurden sie schon vor OP-Beginn, oder während der OP auf einen Operationstisch abgelegt und in linke Seitenlage verbracht ( $n = 79$ ).

Elf Tiere im Alter von 0,5 - 1,1 Jahren wurden in Seitenlage unter Inhalationsnarkose mit Isofluran operiert.

Wenige Tiere mussten bereits vor der Operation euthanasiert werden oder verstarben. Bei diesen Tieren ( $n = 8$ ) wurde, entweder in der Klinik für Wiederkäuer oder am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim, eine Sektion durchgeführt und die dadurch ermittelte Diagnose für die Auswertung verwendet.

### **1.4. Plasma-L-Laktat als prognostischer Faktor**

Die Verlässlichkeit von Plasma-L-Laktat als prognostischer Faktor wurde bei der gesamten Studienpopulation sowie bei den fünf verschiedenen Lokalisationen Vormägen und Labmagen, Dünndarm, Dickdarm, gesamtes Darmkonvolut und Bauchhöhle unter anderem anhand von binärlogistischen Regressionsanalysen und ROC-Analysen durchgeführt.

#### **1.4.1. Plasma-L-Laktat in Abhängigkeit von der Diagnose**

Die Medianwerte für präoperativ gemessenes Plasma-L-Laktat bei den in dieser Auswertung erfassten Diagnosen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die höchsten medianen Laktatwerte ( $> 6,0$  mmol/L), unabhängig vom Therapieausgang, fanden sich bei Obstipationen des Darms mit koaguliertem Blut, Obstipationen anderer Ursachen und Darmscheibendrehungen. Die niedrigsten Werte zeigten sich ( $< 2,7$  mmol/L) bei Blinddarmdilatation und -verlagerung, paralytischer Ileus und Labmagenverlagerung nach rechts  $\leq 180^\circ$  (RDA).

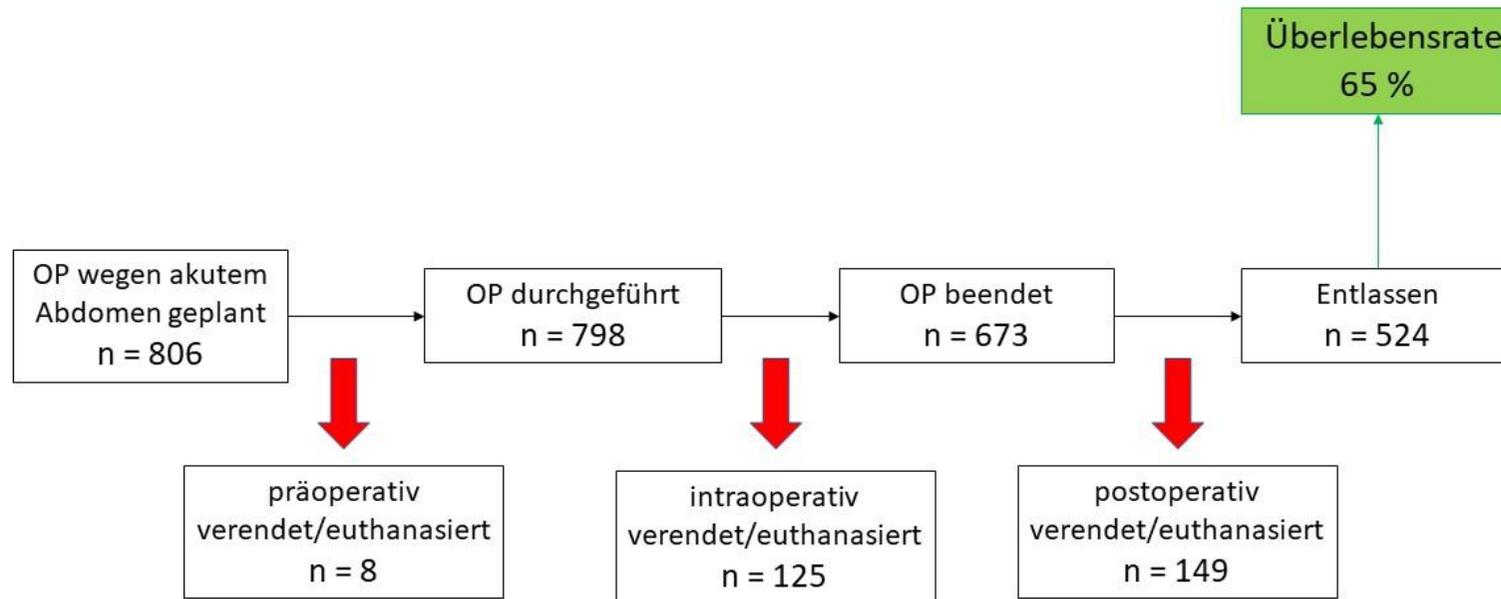


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht über die Ausscheidungszeitpunkte und Tierzahlen (n) der retrospektiven Auswertung im Verlauf der Beobachtungszeit.

**Tabelle 3: Präoperative Plasma-L-Laktatkonzentration (in mmol/L) bei den verschiedenen erfassten Diagnosen der retrospektiven Auswertung in Bezug auf den Therapieausgang. Die Werte sind in Form von Median und Interquartilsbereichen (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) angegeben.**

Lokalisation	Diagnose	n	L-Laktat Median (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )	Überlebensrate %	Positiver Therapieausgang		Negativer Therapieausgang		P- Wert <sup>1</sup>
					n	Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	n	Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	
Vormägen und Labmagen	Labmagenverlagerung ≤ 180° (RDA)	104	2,66 (1,67- 6,49)	84	88	2,60 (1,71- 5,33)	16	4,33 (1,44- 9,55)	0,28
	<b>Volvulus abomasi</b>	290	5,41 (2,82- 8,88)	77	223	4,39 (2,48- 7,73)	67	8,33 (5,53- 11,98)	<b>&lt; 0,001</b>
	Sonstige <sup>2</sup>	11	4,59 (2,46- 8,79)	73	8	4,13 (2,47- 8,73)	3	8,29 (n.z.)	0,92
Dünndarm	Invagination	30	4,08 (2,81- 6,22)	27	8	4,92 (3,15- 7,94)	22	3,89 (2,58- 5,98)	0,26
	<b>Volvulus jejuni</b>	20	2,86 (1,47- 5,56)	50	10	2,03 (1,27- 3,05)	10	4,15 (2,87- 8,28)	<b>0,029</b>
	Obstipation mit koaguliertem Blut	98	6,94 (4,83- 9,57)	49	48	6,19 (4,46- 8,78)	50	8,02 (5,07- 10,53)	0,07
	Obstipation anderer Ursache	24	6,40 (2,87- 11,44)	75	18	6,23 (2,38- 11,86)	6	7,18 (4,32- 11,85)	0,58
	Duodenumdilatation und -torsion	15	3,40 (1,85- 6,97)	93	14	2,95 (1,75- 7,19)	1	6,61 (n.z.)	0,67
	Strangulation durch Riss im Netz oder Gekröse	12	4,49 (2,74- 5,35)	58	7	4,77 (2,70- 5,32)	5	3,53 (2,43- 5,51)	1
	<b>Sonstige<sup>3</sup></b>	20	3,15 (2,26- 7,48)	40	8	2,17 (1,28- 4,41)	12	4,71 (2,78- 9,03)	<b>0,016</b>
Dickdarm	<b>Blinddarmdilatation und - verlagerung</b>	33	2,32 (1,24- 5,25)	82	27	2,18 (1,11- 3,93)	6	4,67 (2,15- 17,82)	<b>0,045</b>
	Blinddarmtorsion	41	2,72 (1,73- 4,26)	76	31	2,99 (1,89- 4,23)	10	2,12 (1,56- 7,03)	0,78
	<b>Sonstige<sup>4</sup></b>	13	4,19 (1,64- 6,38)	77	10	2,26 (1,34- 5,34)	3	8,98 (n.z.)	<b>0,049</b>
Gesamtes Darmkonvolut	Darmscheibendrehung	15	6,20 (4,13- 8,05)	40	6	4,69 (3,53- 6,61)	9	7,36 (5,03- 9,02)	0,18

n.z. = nicht zutreffend

<sup>1</sup> Paarweiser Vergleich von L-Laktat (median) bei Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang

<sup>2</sup> Labmagenanschnüppungen (n= 5), Labmagendilatationen (n= 4), Psalteranschnüppung (n= 1), v.a. hintere funktionelle Stenose (n= 1)

<sup>3</sup> Dünndarmdislokalisierungen (n= 8), Darmlumenverlegung durch Ulcus (n= 5), Abschnürung des Ileums durch Caecumkörper (n= 1), Nekrose von Jejunum und Ileum (n= 1), Dilatation von Dünndärmen (n=3), Strangulation an Übergang von Jejunum zu Ileum (n= 1), Gekröseödem (n= 1)

<sup>4</sup> Dickdarmdislokalisierungen (n= 4), Verdrehung der nicht integrierten Colonscheibe (n= 2), Anschnüppungen (n= 3), Dilatationen (n= 4)



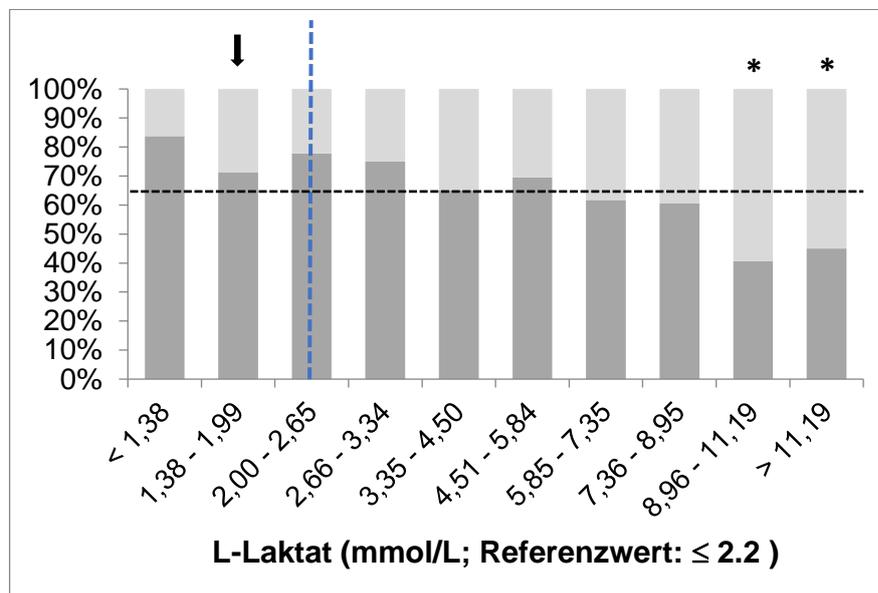
#### 1.4.2. Plasma-L-Laktat in Zusammenhang mit dem Therapieausgang

Die Auswertung der retrospektiv erhobenen Plasma-L-Laktatwerte der gesamten Studienpopulation ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tieren mit einem positivem (Median = 3,71 mmol/L;  $Q_1/Q_3 = 2,04/6,97$  mmol/L;  $n = 524$ ) und Tieren mit einem negativem (Median = 6,49 mmol/L;  $Q_1/Q_3 = 3,24/9,77$  mmol/L;  $n = 282$ ) Therapieausgang ( $P < 0,001$ ).

Die Medianen Laktatwerte für einen positiven und negativen Therapieausgang bei den verschiedenen Diagnosen sind vergleichend in Tabelle 3 aufgeführt.

Am deutlichsten war der Unterschied der medianen Laktatwerte bei Tieren mit Volvulus abomasi ( $P < 0,001$ ). Weitere Diagnosen, bei denen der Unterschied zwischen überlebenden und nicht überlebenden Tieren statistische Signifikanz zeigte, waren Volvulus jejuni, Blinddarmdilatation und -verlagerung und die sonstigen Diagnosen des Dün- und Dickdarms.

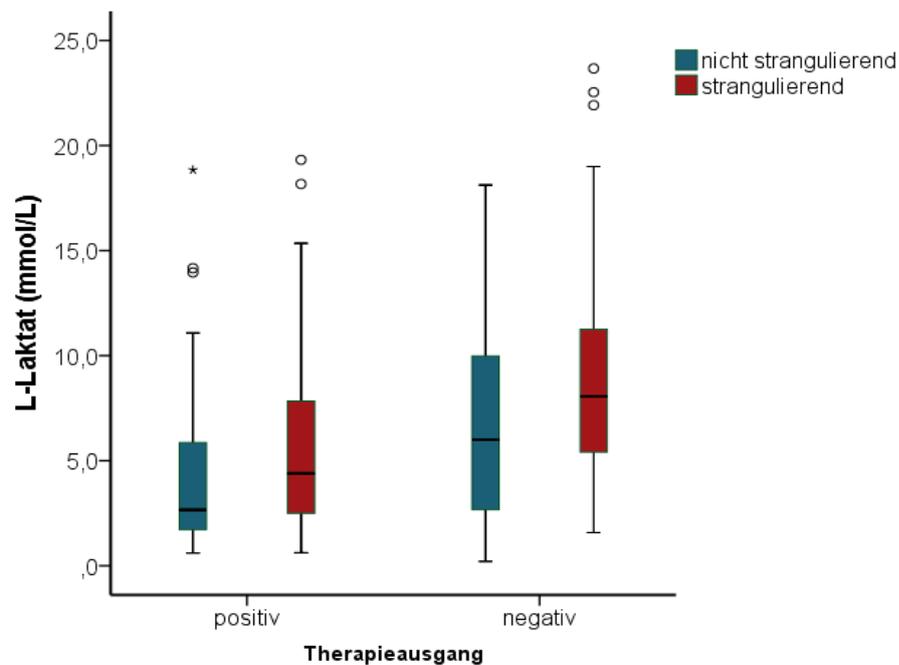
Für die generalisierte Peritonitis konnte kein P-Wert berechnet werden, da sich keine Tiere in der Gruppe mit positivem Therapieausgang befanden.



**Abbildung 2: Überlebensraten in Abhängigkeit von Dezilen der Plasma-L-Laktatkonzentration bei 806 Rinderpatienten mit akutem Abdomen (retrospektive Auswertung). Die dunkelgrauen Felder zeigen die Überlebensraten der Patienten in den jeweiligen Dezilen, die gestrichelte horizontale Linie die Überlebensrate der gesamten Studienpopulation, die blaue gestrichelte Linie entspricht dem Referenzwert für L-Laktat; \*  $P \leq 0,001$ .**

Abbildung 2 zeigt die Überlebensraten der gesamten Studienpopulation in Abhängigkeit von den Dezilen der Plasma-L-Laktatkonzentration. Lediglich das 9. ( $P < 0,001$ ) und das 10. ( $P = 0,001$ ) Dezil unterschieden sich im Chi-Quadratstest statistisch signifikant vom zweiten Dezil, welches als Vergleichswert verwendet wurde.

Zusätzlich zu den zu Grunde liegenden Diagnosen wurden die Tiere anhand der Ileusursache in die Gruppen strangulierender ( $n = 433$ ) bzw. nicht strangulierender ( $n = 373$ ) Ileus unterteilt. In die Gruppe strangulierender Ileus wurden hierbei alle Tiere einbezogen, bei denen eine Strangulation des Labmagens oder Darms und damit einhergehende Unterbrechung der Blutversorgung stattfand. Zu diesen Diagnosen zählen Volvulus abomasi, Invagination, Duodenumtorsion, Strangulationen des Darmes durch Riss in Netz oder Gekröse, Blinddarmtorsion, Darmscheibendrehung, Bridenileus und einige unter Sonstige zusammengefasste Diagnosen, die mit einer Strangulation des Darms einhergehen. Betrachtet man den Therapieausgang in Bezug auf die Plasma-L-Laktatkonzentration bei der Unterscheidung in strangulierende bzw. nicht strangulierende Ileusgeschehen, zeigen sich signifikante Unterschiede der medianen Laktatwerte zwischen negativem und positivem Therapieausgang in beiden Gruppen (strangulierend  $P < 0,001$ ; nicht strangulierend  $P < 0,001$ ). Die medianen Laktatwerte von Tieren mit strangulierendem Ileus (Median = 4,5;  $Q_1 - Q_3$ : 2,58 - 7,99) unterschieden sich jedoch nicht signifikant ( $P = 0,26$ ) von den Werten jener Tiere mit nicht strangulierendem Ileus (Median = 4,50;  $Q_1 - Q_3$ : 2,1 - 8,46). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

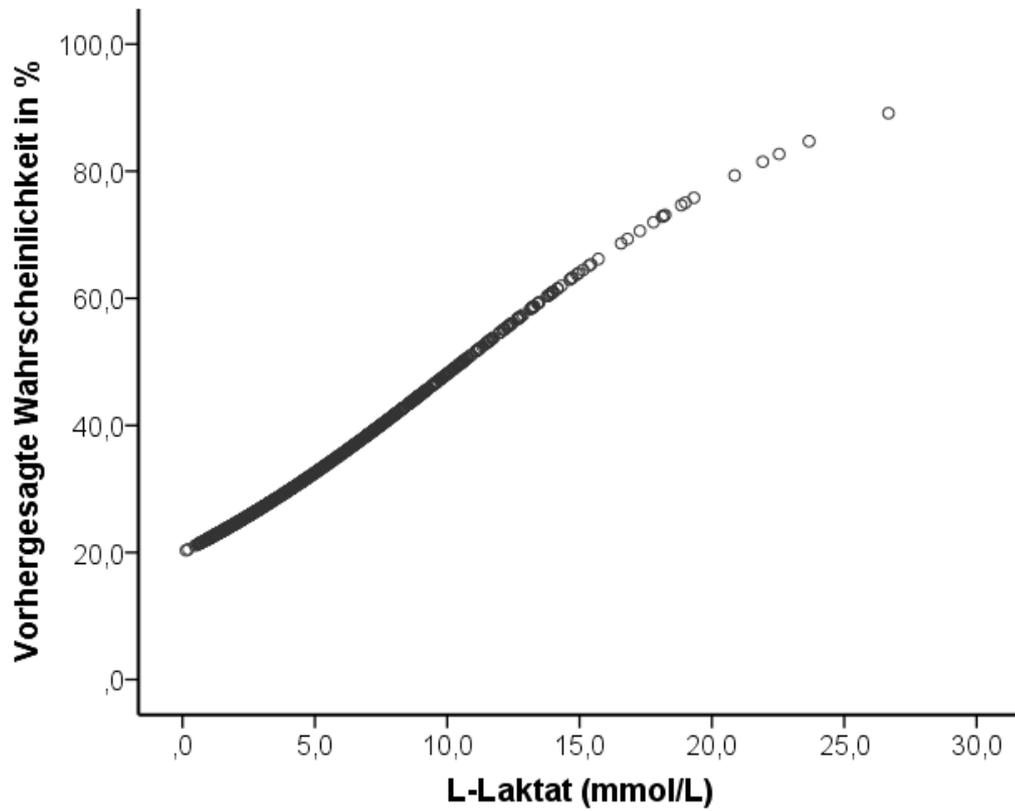


**Abbildung 3: Präoperative Plasma-L-Laktatkonzentration in Bezug zum Therapieausgang bei strangulierendem bzw. nicht strangulierendem Ileusgeschehen bei 806 Rinderpatienten mit akutem Abdomen (retrospektive Auswertung).**

#### 1.4.3. Logistische Regression

Die binär logistische Regression zeigte für die gesamte Studienpopulation einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Plasma-L-Laktatkonzentration und einem negativen Therapieausgang ( $P < 0,001$ ; OR = 1,14; 95 % Konfidenzintervall 1,10 bis 1,18). Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Überleben (negativer Therapieausgang) in Abhängigkeit von der Plasma-L-Laktatkonzentration ist in Abbildung 4 dargestellt. Diese Abbildung bezieht sich auf alle 806 Tiere, unabhängig von ihrer Diagnose.

Die Ergebnisse der binär logistischen Regression in Bezug auf die Lokalisationen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei den Lokalisationen Vormägen, Dünndarm, Dickdarm und dem gesamten Darmkonvolut war L-Laktat signifikant mit einem negativen Therapieausgang assoziiert. Nur bei der Lokalisation gesamte Bauchhöhle ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.



**Abbildung 4:** Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für einen negativen Therapieausgang bei 806 Rinderpatienten mit akutem Abdomen in Abhängigkeit von der präoperativen Plasma-L-Laktat-Konzentration (retrospektive Auswertung).

**Tabelle 4: Logistische Regression und ROC-Analysen zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs durch präoperative Plasma-L-Laktatkonzentrationen bei verschiedenen Lokalisationen (retrospektive Auswertung).**

		Logistische Regression			ROC-Analysen					
Lokalisation	n	OR	95% CI	P-Wert	AUC	95% CI (AUC)	P-Wert	Cut-off Wert (L-Laktat mmol/L)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Vormägen und Labmagen	405	1,200	1,13- 1,27	<b>&lt; 0,001</b>	0,72	0,66 - 0,78	<b>&lt; 0,001</b>	5,24	74,4	62,9
Dünndarm	219	1,073	1,00 - 1,15	<b>0,047</b>	0,59	0,51 - 0,67	<b>0,027</b>	2,61	89,8	26,8
Dickdarm	87	1,244	1,06 - 1,46	<b>0,008</b>	0,65	0,50 - 0,80	<b>0,045</b>	5,88	42,1	91
Gesamtes Darmkonvolut	30	1,628	1,11 - 2,38	<b>0,012</b>	0,78	0,60 - 0,97	<b>0,010</b>	3,79	83,3	72,2
Bauchhöhle	103	1,080	0,93 - 1,25	0,312	0,57	0,42 - 0,72	0,391	8,74	31,8	85,7

#### 1.4.4. ROC-Analyse

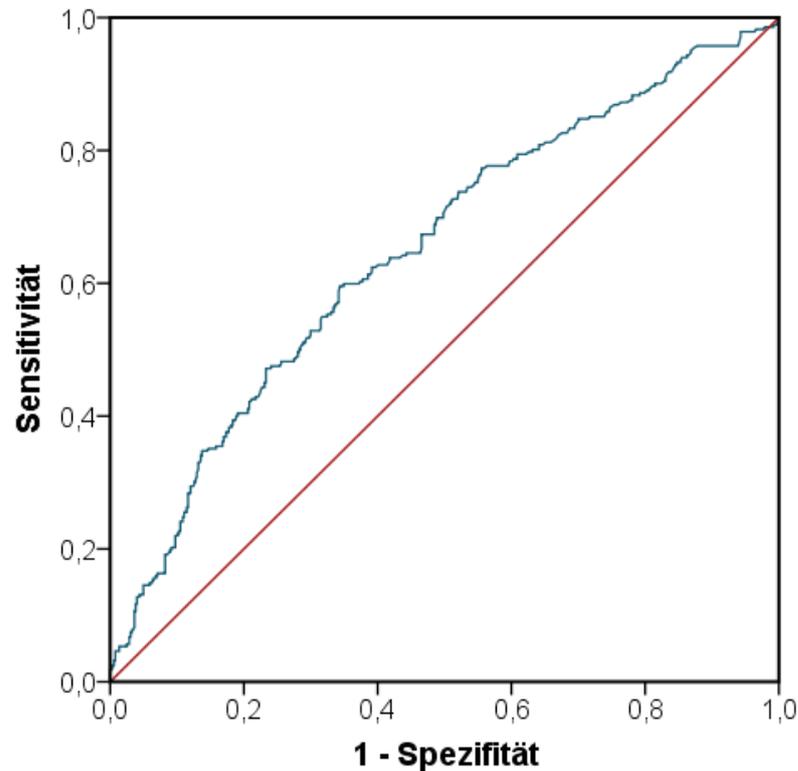
Die ROC-Kurve für alle 806 Tiere mit akutem Abdomen zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs durch die Plasma-L-Laktatkonzentration zeigt Abbildung 5. Die Fläche unter der Kurve (AUC) für alle 806 Tiere betrug 0,65 bei einem 95 % Konfidenzintervall von 0,61 bis 0,69 ( $P < 0,001$ ). Bei einem Cut-Off-Wert von 5,4 mmol/L betrug die Sensitivität 59,6 % und die Spezifität 65,6 %.

Die Ergebnisse der ROC-Analysen für die verschiedenen Lokalisationen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Bei allen Lokalisationen, außer der gesamten Bauchhöhle ( $P = 0,391$ ), wurden mit der ROC Analyse statistisch signifikante Ergebnisse erzielt. Die größte Fläche unter der Kurve fand sich bei der Lokalisation gesamtes Darmkonvolut. Hier betrug der Cut-Off-Wert für L-Laktat 3,79 mmol/L bei einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 72,2 %.

Auch für die drei Diagnosen, Labmagenvolvulus, Volvulus jejuni und Blinddarmdilatation und -verlagerung, bei denen sich die medianen Plasma-L-Laktatwerte zwischen Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang statistisch signifikant voneinander unterschieden, wurden ROC-Analysen durchgeführt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: ROC Analysen zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs durch präoperative Plasma-L-Laktatkonzentrationen bei den Diagnosen Labmagenvolvulus, Volvulus jejuni und Blinddarmdilatation und -verlagerung (retrospektive Auswertung).**

Diagnose	n	ROC-Analysen					
		AUC	95 % CI (AUC)	P-Wert	Cut-off Wert (L-Laktat mmol/L)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Labmagenvolvulus	290	0,74	0,68 - 0,80	<b>&lt; 0,001</b>	5,24	82,1	58,3
Volvulus jejuni	20	0,79	0,57 - 1,00	<b>0,028</b>	2,74	90,0	70,0
Blinddarmdilatation und -verlagerung	33	0,77	0,56 - 0,97	<b>0,045</b>	2,34	83,3	59,3



**Abbildung 5:** ROC Analyse der präoperativen Plasma-L-Laktatkonzentration zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs bei 806 Kühen mit akutem Abdomen (retrospektive Auswertung).

## 2. Auswertung der prospektiv erhobenen Daten

### 2.1. Patientengut

Das Patientengut, das die Einschlusskriterien der prospektiven Datenerhebung erfüllte, umfasst insgesamt 98 adulte Rinder.

#### 2.1.1. Rasse, Alter und Geschlecht

Die meisten Tiere gehörten der Rasse Deutsches Fleckvieh an ( $n = 87$ ; 88,8 %), sieben Tiere der Rasse Schwarzbunte (7,1 %), zwei der Rasse Braunvieh (2 %) und zwei Tiere waren Kreuzungen (2 %). Das Alter der in die Studie einbezogenen Tiere lag zwischen 2,1 und 11,7 Jahren und betrug im arithmetischen Mittel  $4,4 \pm 1,7$  Jahre. Die Tiere der prospektiven Datenerhebung waren ausschließlich weiblichen Geschlechts.

#### 2.1.2. Diagnosen und Fallzahlen

Eine Übersicht über die intraoperativ gestellten Diagnosen inklusive der jeweiligen Fallzahlen und Überlebensraten zeigt Tabelle 6.

**Tabelle 6: Übersicht über die intraoperativ gestellten Diagnosen der Patienten der prospektiven Datenerhebung (n = 98) inklusive der jeweiligen Fallzahlen und Überlebensraten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik.**

<b>Lokalisation</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Fallzahl (n)</b>	<b>Überlebensrate (%)</b>
Vormägen und Labmagen	Labmagenverlagerung $\leq 180^\circ$	10	100
	Labmagenvolvulus	23	70
	Labmagenanschoppung	1	100
	V.a. hintere funktionelle Stenose	1	100
Dünndarm	Obstipation mit koaguliertem Blut	27	56
	Invagination	2	50
	Invagination + Obstipation mit Blut	4	50
	Duodenumdilataion + -torsion	3	100
	Volvulus jejuni	2	50
	Obstipation anderer Ursache	2	100
Dickdarm	Blinddarmtorsion	5	80
	Blinddarmdilataion und -verlagerung	3	67
gesamtes Darmkonvolut	Darmscheibendrehung	4	25
	V.a. paralytischen Ileus	3	100
Bauchhöhle	Lokale Peritonitis inkl. Adhäsions- und Bridenileus	5	60
	Generalisierte Peritonitis	3	0

Die häufigste Diagnose war die Obstipation mit koaguliertem Blut, die zweithäufigste der Labmagenvolvulus (Verlagerung nach rechts mit Drehung  $> 180^\circ$ ; AV). Drei Tiere, die vor der Operation deutliche klinische Anzeichen für ein akutes Abdomen aufwiesen, bei denen sich intraoperativ dilatierte oder vermehrt gefüllte Därme mit schlechter oder fehlender Motorik zeigten, wurden der Gruppe paralytischer Ileus zugeordnet. Bei vier Tieren wurde in der Operation sowohl eine Obstipation mit koaguliertem Blut als auch eine Invagination festgestellt. Die drei Tiere mit generalisierter Peritonitis hatten zusätzlich einen Volvulus abomasi mit durchgebrochenem Duodenalulkus (n = 1) oder durchgebrochene Labmagenulzera (n = 2). Eines dieser beiden Tiere hatte zusätzlich eine Labmagenverlagerung nach rechts  $\leq 180^\circ$ . Bei dem Tier mit Labmagenanschoppung wurde intraoperativ zusätzlich eine geringgradige Blinddarmdilataion diagnostiziert.

## 2.2. Therapieausgang und Überlebensraten

Der Therapieausgang wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten definiert. Der erste ist der Zeitpunkt des Entlassens aus der Klinik, der zweite die telefonische Besitzerbefragung 3 Monate nach der Operation. Eine Übersicht über die Tierzahl im Verlauf der Datenerhebung und die Überlebensraten zu den beiden Therapieausgangszeitpunkten zeigt Abbildung 6.

Die statistischen Berechnungen vorliegender Arbeit beziehen sich ausschließlich auf den Therapieausgang zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik. Als positiver Therapieausgang galt, wenn Tiere als gebessert oder geheilt aus der Klinik entlassen werden konnten. Dies traf auf 64 (65,3 %) der insgesamt 98 Patienten zu. Als negativer Therapieausgang galt, wenn Tiere im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes euthanasiert werden mussten oder verstarben. Dies betraf 34 der insgesamt 98 Patienten (34,7 %). Insgesamt wurden 29 Tiere euthanasiert und 5 verstarben. In zwölf Fällen mussten Tiere intraoperativ auf Grund einer infausten Prognose euthanasiert werden. Im Zeitraum zwischen der 12 h und 24 h Probe wurden weitere 9 Tiere euthanasiert, da ihr schlechter Allgemeinzustand (z.B. Stöhnen, Festliegen, Kreislaufinsuffizienz und/oder fehlender Kotabsatz) keine Weiterbehandlung zuließ und eine erneute Operation nicht als erfolgversprechend eingeschätzt wurde. Zwei Tiere mit Labmagenvolvulus wurden einige Tage nach der 72 h Probe in der Klinik euthanasiert. Eines dieser Tiere entwickelte eine generalisierte Peritonitis, das andere ein Hoflund-Syndrom. Beide Tiere gehören der Gruppe negativer Therapieausgang an. Einen Überblick über die Überlebensraten zum Zeitpunkt der Entlassung zeigt Tabelle 6.

## 2.3. Telefonische Besitzerbefragung

Zum Zeitpunkt der telefonischen Besitzerbefragung befanden sich 56 der 64 aus der Klinik entlassenen Tiere noch in ihren Betrieben. Die Besitzer gaben an, zufriedenstellende Leistungen und gute Futteraufnahmen bei ihren Tieren zu beobachten. Die Frage nach der Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis in Schulnoten wurde von 49 Besitzern (87,5 %) mit 1 (sehr gut) und von 7 Besitzern (12,5 %) mit 2 (gut) bewertet.

Insgesamt 4 Tiere zeigten im Betrieb Anzeichen für Rezidive (Kolik, schlechtere Milchleistung und Futteraufnahme) und wurden von ihren Besitzern abgeschafft. Die ursprünglichen intraoperativen Diagnosen dieser vier Tiere waren Obstipation mit koaguliertem Blut (n = 2),

Obstipation mit koaguliertem Blut und Invagination (n = 1) sowie Duodenumtorsion (n = 1). Der Zeitraum zwischen der Entlassung aus der Klinik und dem Auftreten der Rezidivanzeichen variierte zwischen vier bis fünf Wochen (n = 2) und knappen 3 Monaten (n = 2). Zwei weitere Kühe wurden von ihren Besitzern abgeschafft, da ihnen das Risiko eines Rezidivs zu hoch war. Die in der Klinik gestellten Diagnosen dieser Tiere waren Blinddarmdilataion und -verlagerung sowie Anschoppung durch koaguliertes Blut. Beide Tiere hatten sich nach Angaben der Besitzer bis zum Zeitpunkt des Abschaffens von ihren Operationen gut erholt. Darüber hinaus musste ein Tier wegen eines gebrochenen Beines euthanasiert werden und eines wurde aus wirtschaftlichen Gründen abgeschafft, da es keine Milch mehr hatte und nicht tragend war. Trotz der auftretenden Komplikationen waren die Besitzer bis zum Abgang ihrer Tiere mit dem Behandlungsergebnis und der Rekonvaleszenz ihrer Kühe zufrieden (dreimal Schulnote 1 und fünfmal Schulnote 2). Eine schlechtere Note als Schulnote 2 wurde von keinem der Besitzer vergeben.

#### **2.4. Fehlende Proben**

Trotz des prospektiven Charakters dieser Studie, kam es leider vor, dass einige Proben auf Grund von logistischen Problemen, oder weil Tiere nicht zu handhaben waren, nicht entnommen werden konnten. Insgesamt fehlen deshalb drei 0 h Proben, und eine 72 h Probe. Die fehlenden Werte der 0 h Proben wurden für die Auswertung mit den EG Proben der entsprechenden Tiere gleichgesetzt. Die mediane zeitliche Differenz zwischen EG und 0 h Probe betrug für die gesamte Studienpopulation 50 Minuten.

#### **2.5. Operative Vorgehensweisen**

Bei allen Tieren, die operiert wurden, wurde eine Laparatomie in der rechten Flanke unter Lokalanästhesie durchgeführt. Die meisten Tiere (n = 89) wurden im Stehen operiert, einige Tiere (n = 9) mussten wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes oder ihrer in der OP gestellten Diagnose in linker Seitenlage operiert werden. Die Operationsmethode unterschied sich je nach intraoperativ gestellter Diagnose und Operateur/-in. Ein Tier verstarb bereits vor OP Beginn und wurde in der Klinik einer Sektion unterzogen. Insgesamt elf Tiere wurden ein zweites Mal operiert. Von diesen Tieren überlebten vier, sieben Tiere wurden im Verlauf des Klinik-Aufenthaltes euthanasiert.

## **2.6. Plasma-L-Laktat als prognostischer Faktor**

### **2.6.1. Plasma-L-Laktat-Konzentrationen zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten**

Tabelle 7 zeigt die absoluten Plasma-L-Laktat Werte (Median;  $Q_1 - Q_3$ ) zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten (EG - 72 h) im Vergleich zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang. Gezeigt werden die Werte für die Gesamtpopulation ( $n = 98$ ), sowie für die beiden häufigsten Diagnosen: Labmagenverlagerung nach rechts (Volvulus abomasi und Verlagerung  $\leq 180^\circ$ ;  $n = 33$ ) und Obstipation durch koaguliertes Blut ( $n = 31$ ; inklusive vier Tiere mit zusätzlicher Dünndarminvagination). Während sich bei Tieren mit der Diagnose Labmagenverlagerung nach rechts die medianen L-Laktatwerte nur zu den Probenentnahmezeitpunkten EG und 0 h, also präoperativ, statistisch signifikant unterschieden, zeigten sich bei der Diagnose Anschoppung durch koaguliertes Blut lediglich zu den postoperativen Probenentnahmezeitpunkten 6 - 24 h statistisch signifikante Unterschiede.

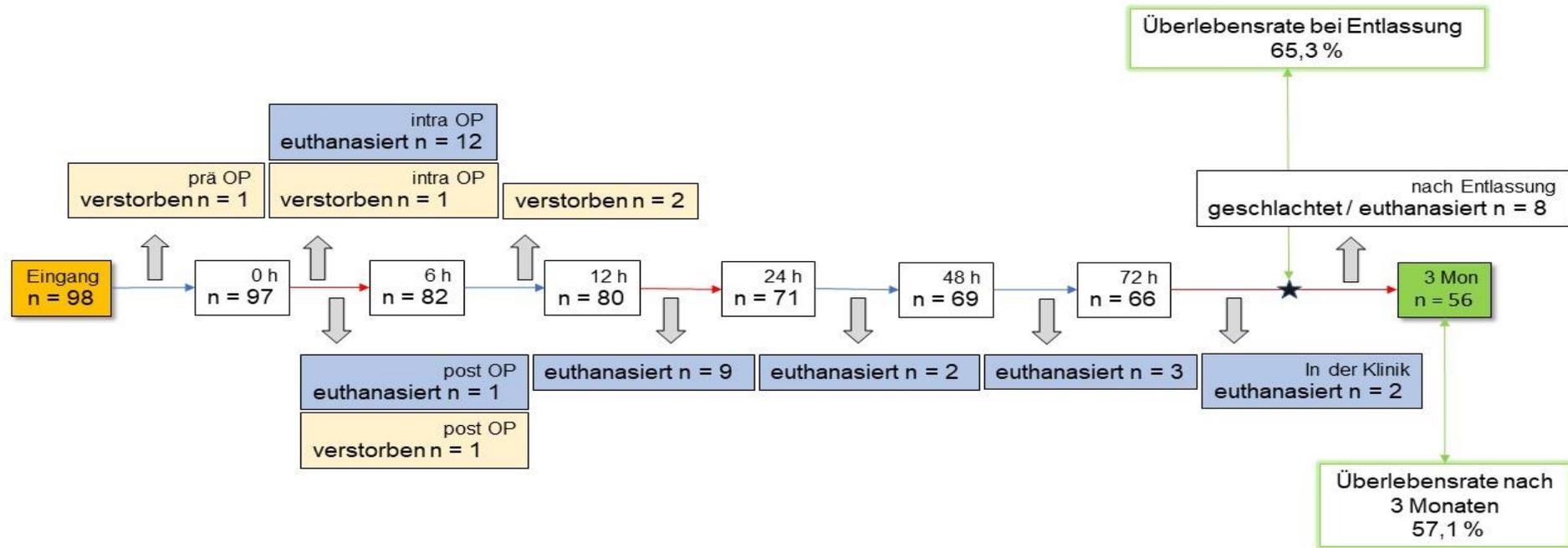


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Übersicht über die Ausscheidungszeitpunkte und Tierzahlen während der Versuchszeit der prospektiven Datenerhebung. Die Fallzahlen der horizontalen Achse stellen die zum jeweiligen Probenentnahmezeitpunkt (Eingang bis 3 Monate post OP) noch lebenden Tiere dar. Die roten Pfeile markieren die Zeiträume mit den meisten Abgängen.

**Tabelle 7: Plasma-L-Laktat (mmol/L; Median, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) im Vergleich zwischen Tieren mit positivem bzw. negativem Therapieausgang zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik für die verschiedenen Probenzeitpunkte der prospektiven Datenerhebung. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den medianen Plasma-L-Laktatwerten von Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang sind fett gedruckt.**

L-Laktat (Median; Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> ) zu den Probenentnahmezeitpunkten	EG	0 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
<b>Alle Tiere (n = 98)</b>							
Positiver Therapieausgang	3,32 (1,56 – 7,10) (n = 64)	2,29 (1,45 – 5,74) (n = 64)	1,36 (0,94 – 2,01) (n = 64)	1,07 (0,88 – 1,29) (n = 64)	0,75 (0,60 – 0,87) (n = 64)	0,62 (0,56 – 0,72) (n = 64)	0,65 (0,58 – 0,72) (n = 64)
Negativer Therapieausgang	6,12 (3,26 – 10,0) (n = 34)	5,40 (3,68 – 9,10) (n = 33)	4,12 (2,26 – 9,26) (n = 18)	2,50 (1,39 – 7,03) (n = 16)	0,94 (0,75 – 2,58) (n = 7)	0,83 (0,64 – 1,46) (n = 5)	0,70 (n.z.) (n = 2)
P-Wert	<b>0,002</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,047</b>	0,07	0,73
<b>Labmagenverlagerung ≤ 180° und -volvulus (n = 33)</b>							
Positiver Therapieausgang	2,61 (1,23 – 6,04) (n = 26)	1,99 (1,44 – 5,42) (n = 26)	1,07 (0,84 – 2,21) (n = 26)	1,02 (0,72 – 1,32) (n = 26)	0,64 (0,57 – 0,86) (n = 26)	0,61 (0,58 – 0,64) (n = 26)	0,68 (0,58 – 0,77) (n = 26)
Negativer Therapieausgang	6,76 (4,47 – 10,60) (n = 7)	7,27 (3,46 – 10,60) (n = 7)	1,79 (1,38 – 11,16) (n = 5)	1,24 (0,82 – 1,58) (n = 4)	0,75 (n.z.) (n = 3)	0,74 (n.z.) (n = 3)	0,70 (n.z.) (n = 2)
P-Wert	<b>0,027</b>	<b>0,039</b>	0,063	0,425	0,710	0,251	0,821
<b>Obstipation mit koaguliertem Blut<sup>1</sup> (n = 31)</b>							
Positiver Therapieausgang	7,17 (1,71 – 9,22) (n = 17)	5,79 (2,06 – 7,56) (n = 17)	1,53 (1,17 – 1,72) (n = 17)	1,16 (0,91 – 1,29) (n = 17)	0,80 (0,69 – 1,03) (n = 17)	0,64 (0,57 – 0,78) (n = 17)	0,66 (0,57 – 0,72) (n = 17)
Negativer Therapieausgang	7,76 (2,59 – 10,57) (n = 14)	6,15 (3,32 – 9,72) (n = 14)	6,65 (2,96 – 12,04) (n = 9)	5,05 (3,20 – 11,44) (n = 8)	5,04 (n.z.) (n = 2)	n.z. (n = 0)	n.z. (n = 0)
P-Wert	0,444	0,399	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,012</b>	n.z.	n.z.

<sup>1</sup> Inklusive 4 Tieren mit zusätzlicher Dünndarminvagination

### 2.6.2. Differenz der Plasma-L-Laktatwerte zum Eingangswert

Um die prognostische Bedeutung des Anstiegs oder Abfalls der Plasma-L-Laktatkonzentration zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten 0 h bis 72 h im Vergleich zum Eingangswert zu beurteilen, wurde die Differenz ( $\Delta\text{Lak}$ ) der jeweiligen Werte zum Eingangswert berechnet. Sowohl die absoluten Differenzen in mmol/L als auch die relativen Differenzen in % vom Eingangswert wurden auf ihre prognostische Aussagekraft überprüft. Abbildung 7 zeigt die Differenzen der Plasma-L-Laktatkonzentrationen im Verlauf der Versuchszeit. Bei der Betrachtung der absoluten Differenzen der L-Laktatkonzentration unterschied sich nur die Differenz  $\Delta\text{Lak}_{6\text{h}}$  (L-Laktatkonzentration 6 h – L-Laktatkonzentration EG) zwischen Tieren mit positivem (Median = -1,53;  $Q_1$  = -5,02;  $Q_3$  = -0,16) und Tieren mit negativem Therapieausgang (Median = 0,65;  $Q_1$  = -3,22;  $Q_3$  = 3,84) statistisch signifikant voneinander ( $P = 0,013$ ). Es zeigte sich zudem, dass die L-Laktatkonzentration bei Tieren mit einem negativen Therapieausgang zunächst ansteigt und erst zum Probenentnahmezeitpunkt 24 h deutlich abfällt (s. Abbildung 7). Betrachtet man die absoluten Differenzen  $\Delta\text{LAC}_{6\text{h}}$  der zum Zeitpunkt 6 h noch lebenden Tieren mit negativem Therapieausgang ( $n = 18$ ) fällt auf, dass bei zehn (56 %) ein Anstieg von L-Laktat um 0,14 – 16,8 mmol/L zu verzeichnen war (s. Tabelle 8). Hingegen zeigte sich lediglich bei 9 Tieren (14 %) mit positivem Therapieausgang ( $n = 64$ ) zum Zeitpunkt 6 h ein Anstieg von L-Laktat im Vergleich mit der Eingangsblutprobe und dieser betrug maximal 1,37 mmol/L. Kein Tier mit einem Anstieg der L-Laktatkonzentration zwischen EG und 6 h von  $\geq 1,66$  mmol/L überlebte (s. Abbildung 8).

Die prozentuale Differenz der Plasma-L-Laktatkonzentration zum Eingangswert zeigte zu den Probenentnahmezeitpunkten 6 h und 12 h einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang. Zum Zeitpunkt der 6 h Probe betrug die Differenz zum Ausgangswert für Tiere mit positivem Therapieausgang - 50,7 %, während sie bei Tieren mit negativem Therapieausgang sogar + 27,8 % betrug (s. Abbildung 7).

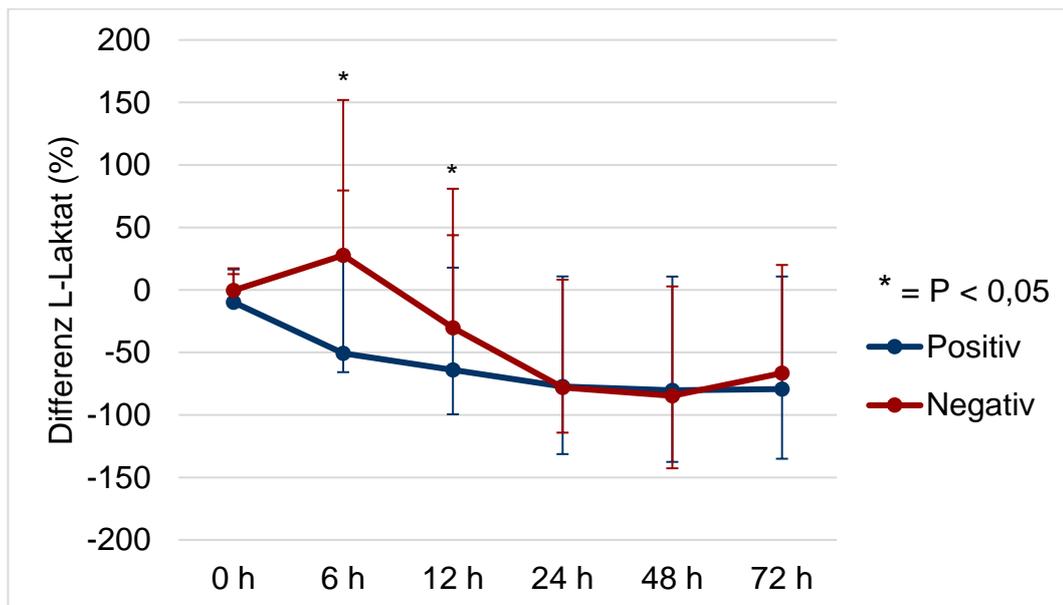
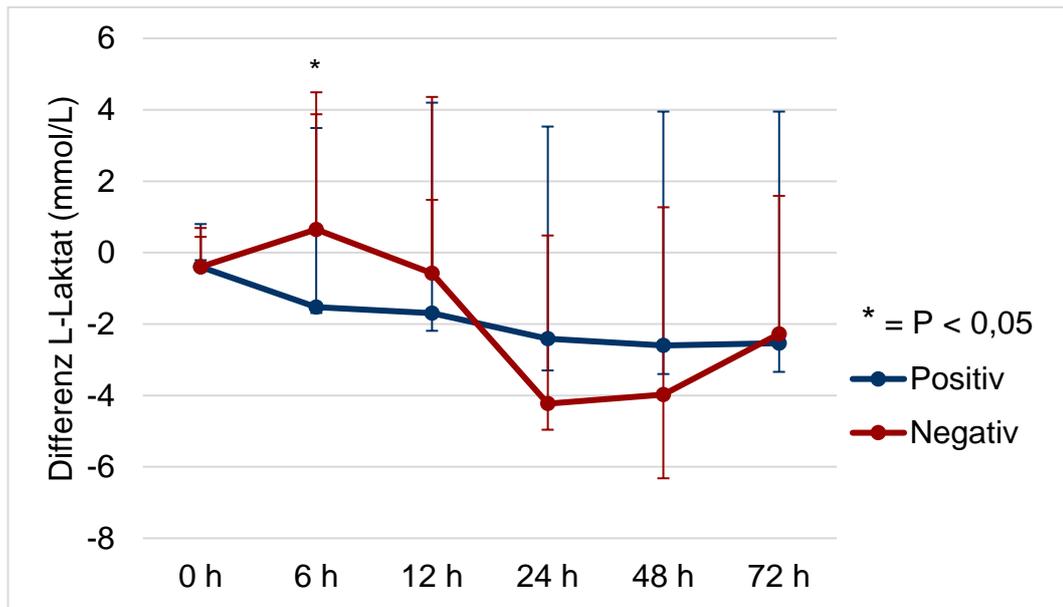


Abbildung 7: Übersicht über die Differenz der Plasma-L-Laktatkonzentration, absolut (oben) und in % (unten), zu den Probenentnahmezeitpunkten 0 h bis 72 h verglichen mit dem Eingangswert für Tiere mit positivem (blau) bzw. negativem (rot) Therapieausgang zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik (prospektive Datenerhebung). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang sind mit einem \* markiert.

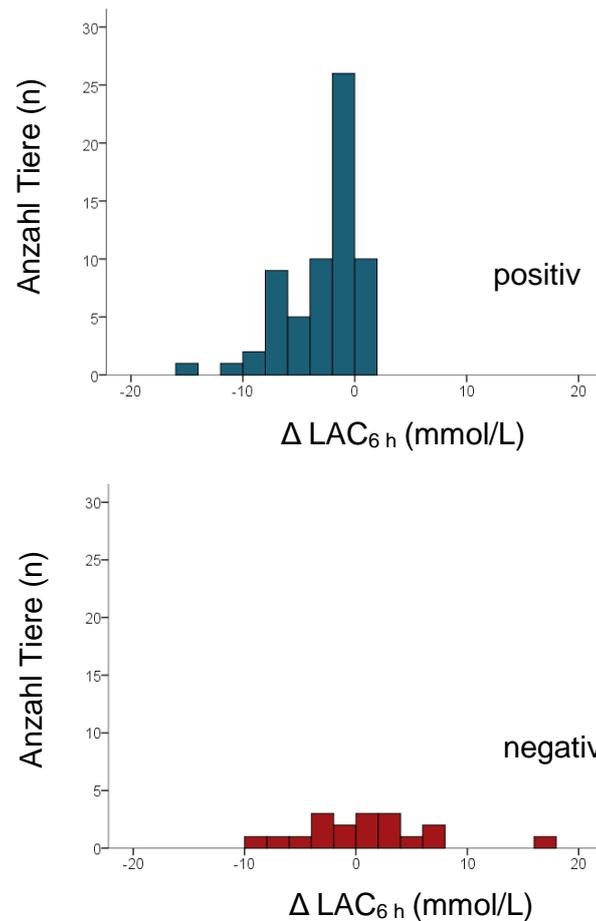


Abbildung 8: Differenzen der L-Laktatkonzentration zwischen 6 h und Eingang ( $\Delta LAC_{6h}$ ) für Tiere mit positivem (blau;  $n = 64$ ) und negativem Therapieausgang (rot;  $n = 18$ ) zum Zeitpunkt der Entlassung (prospektive Datenerhebung). Positive Differenzen bedeuten einen Anstieg von L-Laktat, negative einen Abfall.

Tabelle 8: Übersicht über die L-Laktatkonzentrationen (in mmol/L) der Tiere, mit negativem Therapieausgang, die zum Zeitpunkt der 6 h Probe noch am Leben waren ( $n = 18$ ), sowie die Differenz der Werte ( $\Delta LAC_{6h}$ ). Unten die Mediane und Mittelwerte. Fett gedruckt sind die positiven Differenzen (Anstieg von L-Laktat von EG bis 6 h).

n = 18	LAC EG	LAC 6 h	$\Delta LAC_{6h}$
	10,19	26,99	<b>+16,8</b>
	7,12	14,42	<b>+7,3</b>
	2,85	9,13	<b>+6,28</b>
	1,66	6,65	<b>+4,99</b>
	6,2	9,65	<b>+3,45</b>
	6,03	9,13	<b>+3,1</b>
	1,76	4,7	<b>+2,94</b>
	1,5	3,16	<b>+1,66</b>
	1,23	2,38	<b>+1,15</b>
	3,4	3,54	<b>+0,14</b>
	1,48	1,24	-0,24
	19,8	18,89	-0,91
	4,47	1,51	-2,96
	5,43	2,25	-3,18
	6,76	3,42	-3,34
	11,72	6,16	-5,56
	9,35	2,26	-7,09
	9,93	1,79	-8,14
Median	5,73	4,12	+0,65
Mittelwert	6,16	7,07	+0,91

### 2.6.3. ROC-Analysen

#### Absolute Plasma-L-Laktatwerte

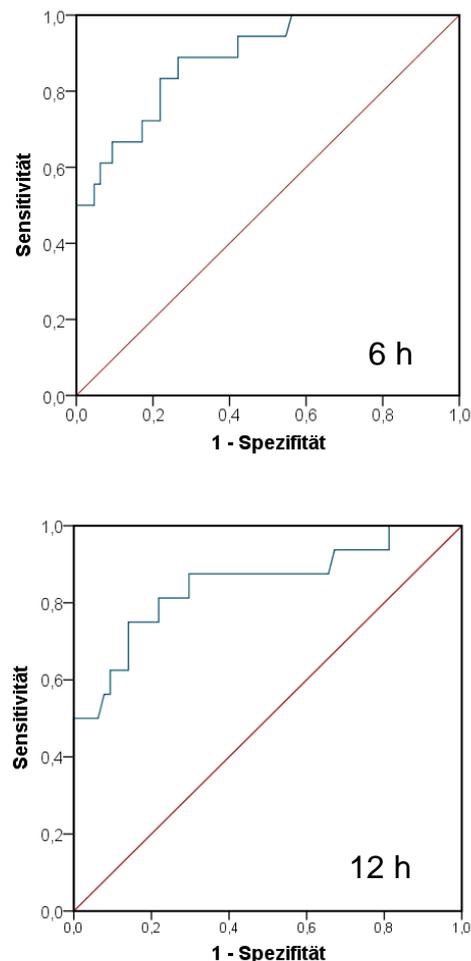
Die Ergebnisse der ROC-Analysen der absoluten Plasma-L-Laktatkonzentrationen zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten (EG bis 72 h), zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs, sind in Tabelle 9 dargestellt. Die größte Fläche unter der Kurve (AUC) zeigten die Probenentnahmezeitpunkte 6 h und 12 h (s. Abbildung 9). Bis einschließlich der 24 h Probe wurden durch die ROC-Analysen signifikante Zusammenhänge zwischen Plasma-L-Laktatkonzentration und negativem Therapieausgang festgestellt.

#### Differenz der Plasma-L-Laktatwerte zum Eingangswert

Für die Differenzen der Plasma-L-Laktatkonzentrationen, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang zeigten, wurden weitere ROC-Analysen durchgeführt. Bei der Betrachtung der absoluten Differenzen der L-Laktatkonzentration unterschied sich nur die Differenz  $\Delta\text{Lak}_{6\text{h}}$  zwischen Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang statistisch signifikant voneinander (s.o.). Die AUC für diese Differenz betrug 0,69 (95 % CI = 0,52 - 0,86). Der errechnete Cut-off-Wert betrug 1,08 mmol/L und hatte eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 98,4 %. Die prozentuale Differenz der L-Laktatkonzentration zum Eingangswert unterschied sich für die Probenentnahmezeitpunkte 6 h und 12 h signifikant zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang. Für die Differenz zum Probenentnahmezeitpunkt 6 h betrug die AUC 0,75 (95 % CI = 0,61 - 0,90), der Cut-off-Wert +40,5 % zeigte die höchste Sensitivität (50 %) und Spezifität (96,9 %). Für den Probenentnahmezeitpunkt 12 h ergab sich eine AUC von 0,70 (95 % CI = 0,54 - 0,86) und der errechnete Cut-off-Wert von -13,2 % wies eine Sensitivität von 50,0 % und eine Spezifität von 90,6 % auf.

**Tabelle 9: ROC Analysen und binär logistische Regressionsanalysen für die Probenentnahmezeitpunkte EG bis 72 h der prospektiven Datenerhebung zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs zum Zeitpunkt Entlassung aus der Klinik; statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.**

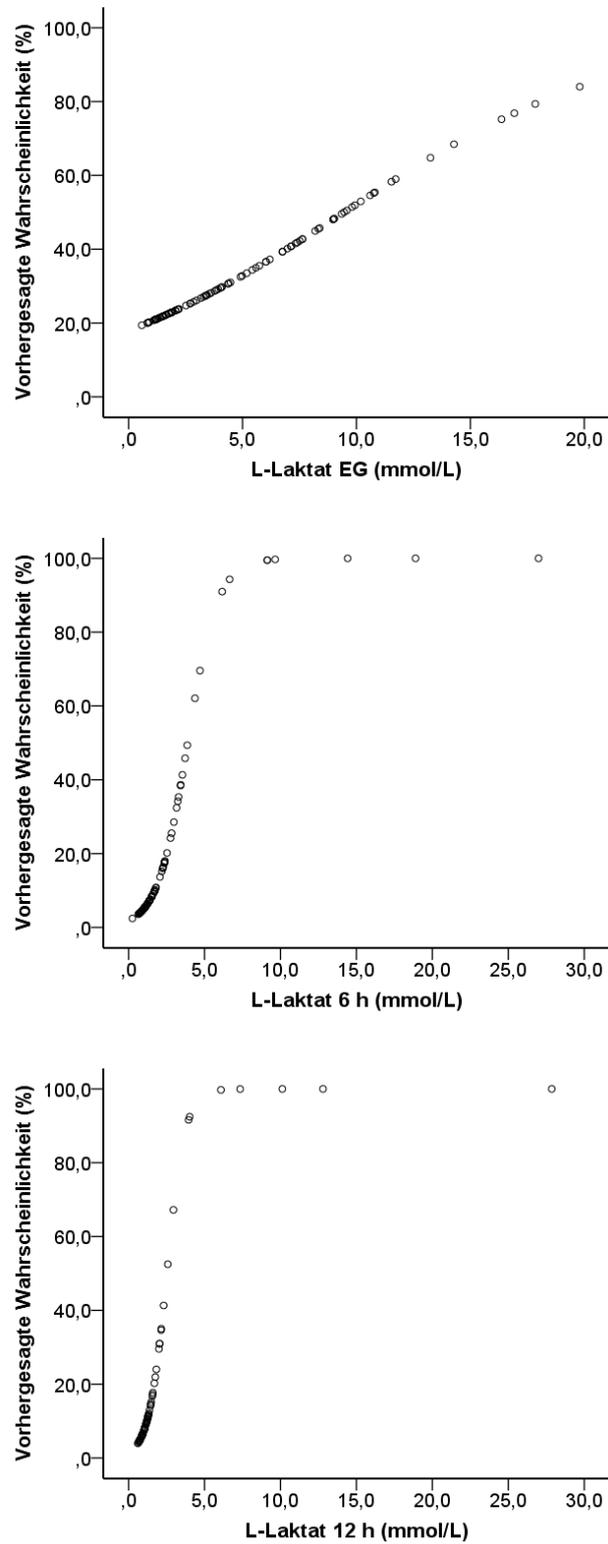
Proben- entnahme- zeitpunkt	n	ROC-Analysen						Logistische Regression		
		AUC	95 % CI	P-Wert	Cut-off Wert (L-Laktat mmol/L)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	OR	95 % CI	P- Wert
EG	98	0,69	0,58 - 0,80	<b>0,002</b>	3,89	73,5	62,5	1,17	1,05 - 1,31	<b>0,004</b>
0 h	97	0,72	0,61 - 0,83	<b>&lt; 0,001</b>	3,23	81,8	60,9	1,27	1,10 - 1,46	<b>0,001</b>
6 h	82	0,89	0,80 - 0,97	<b>&lt; 0,001</b>	1,77	88,9	73,4	2,76	1,54 - 4,96	<b>0,001</b>
12 h	80	0,85	0,72 - 0,97	<b>&lt; 0,001</b>	1,52	75,0	85,9	5,32	1,78 - 15,90	<b>0,003</b>
24 h	71	0,73	0,52 - 0,94	<b>0,047</b>	0,94	57,1	84,4	9,06	1,13 - 72,63	<b>0,038</b>
48 h	69	0,75	0,48 - 1,00	0,064	0,73	80,0	76,6	59,69	0,85 - 4172,67	0,059
72 h	65	0,58	0,20 - 0,95	0,704	0,79	50,0	84,1	0,93	0,00 - 739,66	0,982



**Abbildung 9:** ROC-Analysen der medianen Plasma-L-Laktatkonzentration für den Probenentnahmezeitpunkt 6 h (oben) und 12 h (unten) der prospektiven Datenerhebung zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik.

#### 2.6.4. Logistische Regression

Die Ergebnisse der binär logistischen Regression sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden für alle Probenentnahmezeitpunkte bis inklusive der 24 h Probe erzielt. Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für einen negativen Therapieausgang in Abhängigkeit von der Plasma-L-Laktatkonzentration zu den Probenentnahmezeitpunkten EG bis 12 h sind in Abbildung 10 dargestellt. Zum Probenentnahmezeitpunkt 6 h stieg das Risiko für einen negativen Therapieausgang pro Anstieg von L-Laktat um 1 mmol/L um das 2,76-fache, zum Zeitpunkt 12 h sogar um das 5,3-fache. Die Grafiken zeigen ferner, dass bei einer Plasma-L-Laktatkonzentration von  $> 9,13$  mmol/L zum Probenentnahmezeitpunkt 6 h bzw.  $> 6,08$  mmol/L zum Probenentnahmezeitpunkt 12 h, die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für einen negativen Therapieausgang in der untersuchten Studienpopulation 100 % beträgt.



**Abbildung 10: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für einen negativen Therapieausgang zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik in Abhängigkeit von der Plasma-L-Laktat-Konzentration zu den Probenentnahmezeitpunkten EG bis 12 h (prospektive Datenerhebung).**

## V. DISKUSSION

Ein akutes Abdomen stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar, der sofortiges Handeln des Tierarztes voraussetzt um ein Überleben des Patienten zu ermöglichen. Trotz intensiver Behandlung überleben jedoch nicht alle Rinder, die mit akutem Abdomen vorgestellt werden. Von den in vorliegender Arbeit betrachteten Patienten, die mit akutem Abdomen in die Klinik für Wiederkäuer eingeliefert wurden, konnten sowohl in der retrospektiven als auch der prospektiven Auswertung 65 % wieder entlassen werden. Weitere 9 % (n = 6) der Tiere, bei denen 3 Monate nach einer erfolgten Operation durch ein Besitzergespräch der postoperative Verlauf nach Entlassung aus der Klinik erfragt wurde, hatten aufgrund von Rezidiven oder der Angst der Besitzer vor Rezidiven den Betrieb verlassen. Die Überlebensraten schwanken stark zwischen den verschiedenen Diagnosen, die einem akuten Abdomen zugrunde liegen. Es wäre deshalb wünschenswert, einen prognostischen Faktor zu etablieren, mit Hilfe dessen ein Überleben bzw. nicht Überleben der Patienten vorhergesagt werden kann, um Entscheidungen bezüglich Operation und Therapie dieser Patienten vereinfachen und objektivieren zu können.

### **Ziele der vorliegenden Studie**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Plasma-L-Laktat-Konzentration bei Rindern mit akutem Abdomen hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz zu überprüfen.

Durch eine retrospektive Auswertung wurde untersucht, ob die Höhe von präoperativ gemessenen L-Laktatkonzentrationen im Plasma erkrankter Rinder mit dem Therapieausgang in Zusammenhang steht. Dies wurde sowohl unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose als auch nach Lokalisation und Diagnose differenziert betrachtet. Des Weiteren wurde anhand einer prospektiven Studie der postoperative Verlauf der Plasma-L-Laktatkonzentration über einen 72-stündigen Zeitraum untersucht und geprüft, ob die Dynamik der Laktatwerte als prognostisches Hilfsmittel für Kühe mit akutem Abdomen verschiedener Ursachen herangezogen werden kann.

Im Folgenden sollen die in der Einleitung dieser Arbeit formulierten Fragestellungen aufgegriffen und beantwortet werden.

**Fragestellungen vorliegender Arbeit:**

1. Ist ein präoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?
2. Ist die prognostische Aussagekraft von Plasma-L-Laktat von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig?
3. Ist ein postoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?
4. Verbessert sich die prognostische Aussagekraft von L-Laktat durch serielle Messungen?

**1. Beantwortung der Fragestellungen****1.1. Ist ein präoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?**

Betrachtet man die medianen präoperativen L-Laktatwerte der gesamten Studienpopulationen in beiden Teilen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zwischen Tieren mit einem positiven und Tieren mit einem negativen Therapieausgang, so unterscheiden sich die Werte statistisch signifikant voneinander. Die binärlogistische Regressionsanalyse zeigt deutlich einen Zusammenhang zwischen hohen Laktatwerten und dem Risiko, nicht zu überleben. Die Medianwerte sowie OR unterscheiden sich hierbei zwischen der retrospektiven und der prospektiven Studienpopulation kaum. Die Ergebnisse der ROC-Analysen für das Vorhersagen eines negativen Therapieausgangs lassen sich jedoch nur begrenzt für eine Aussage zur Prognose verwenden. Die Fläche unter der Kurve betrug für die Daten der retrospektiven Auswertung lediglich 0,65 und der errechnete Cut-Off Wert für Plasma-L-Laktat von 5,4 mmol/L wies eine Sensitivität von 59,6 % und eine Spezifität von 65,6 % auf. Die Berechnungen für die Eingangsbloodproben der prospektiven Auswertung ergeben ähnliche Werte (AUC 0,69; Cut-Off 3,89 mmol/L; Se = 73,5; Sp = 62,5).

Vergleichbare Daten aus der Literatur sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Hier sind die Ergebnisse der ROC-Analysen überwiegend wesentlich besser als die in dieser Studie erzielten, beziehen sich jedoch ausschließlich auf Labmagenverlagerungen nach rechts (mit und ohne Volvulus abomasi).

Studien über die prognostische Aussagekraft von L-Laktat bei anderen Ursachen für ein akutes Abdomen beim Rind fanden sich in der eingesehenen Literatur nicht.

Bei der Betrachtung der Dezile der Plasma-L-Laktatkonzentration (s. Abbildung 2) wird deutlich, dass erst bei sehr hohen Konzentrationen von L-Laktat im Plasma das Überleben der Tiere signifikant schlechter ist als das jener Tiere, die Plasma-L-Laktatkonzentrationen im Referenzbereich aufweisen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass ein einmalig gemessener, präoperativer Plasma-L-Laktatwert beim Rind mit akutem Abdomen kein verlässlicher, negativ prognostischer Faktor ist. Bei sehr hohen Werten (ab ca. 9 mmol/L) ist jedoch die Chance zu überleben unabhängig von der Diagnose signifikant schlechter, als bei Tieren mit Laktatwerten im Referenzbereich.

**Ist ein präoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?**

*Nein.*

*Hohe Konzentrationen von L-Laktat sind bei Rinderpatienten mit akutem Abdomen mit einem negativen Therapieausgang assoziiert, aber die Sensitivität und Spezifität sind nicht ausreichend hoch um eine verlässliche Aussage über den Therapieausgang treffen zu können.*

**Tabelle 10: Übersicht über die in der Literatur vorhandenen Werte zu L-Laktat bei an rechtsseitiger Labmagenverlagerung erkrankten, adulten Rindern im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie (retrospektiver Teil).**

Autor	n	PT LAC (mmol/L)	NT LAC (mmol/L)	LAC <sup>1</sup> (mmol/L)	AUC (95 % CI)	Cut-Off; (Sens.; Spez.)	OR (95 % CI)
<b>CONSTABLE et al. (1998)</b>	41	4,5 ± 3,9	3,5 ± 2,4	-	-	-	-
<b>WITTEK et al. (2004)<sup>2</sup></b>	15	-	-	4,8 ± 2,8	-	-	-
<b>FIGUEIREDO et al. (2006)<sup>2</sup></b>	54	3,23 (2,0 - 5,8)	5,88* (4,88 - 9,3)	-	0,84 <sup>3</sup>	-	1,28 (1,04 - 1,56)
<b>BOULAY et al. (2014)</b>	RDA: 57 AV: 45	RDA: 0,8 (0,79 - 1,2) AV: 1,2 (0,79 - 2,3)	RDA: 1,0 (0,79 - 1,8) AV: 3,0* (2,4 - 6,6)	-	0,92 (0,87 - 0,97)	2 mmol/L (Se 76,2; Sp 82,7) 6 mmol/L (Se 28,6; Sp 97,5)	-
<b>BUCZINSKI et al. (2015b)<sup>2</sup></b>	41	0,85 (0,79 - 5,3)	2,8* (1,8 - 12,9)	-	0,92	>1,4 mmol/L (Se 100; Sp 80)	13,5 (2,03 - 89,84) <sup>4</sup>
<b>HOFFMANN (2018)<sup>2</sup></b>	457	3,62 (2,09 - 7,13)	8,87* (5,59 - 11,98)	-	0,77 (0,72 - 0,82)	7,05 (Se 69,1; Sp 74,2)	-
<b>Vorliegende Studie (retrospektiver Teil)</b>	RDA: 104 AV: 290	RDA: 2,6 (1,71 - 5,33) AV: 4,39 (2,48 - 7,73)	RDA: 4,33 (1,44 - 9,55) AV: 8,33* (5,53 - 11,98)	RDA: 2,66 (1,67 - 6,49) AV: 5,41 (2,82 - 8,88)	n.s. 0,74 (0,68 - 0,80)	- 5,24 (Se 82,1; Sp 58,3)	- -

<sup>1</sup> Unabhängig vom Therapieausgang

<sup>2</sup> Für Tiere mit AV und RDA

<sup>3</sup> AUC für ein Model aus einer Kombination aus Plasma-Laktat, Plasma-Chlorid und Herzfrequenz

<sup>4</sup> basierend auf logarithmierten Werten (ln)

\* signifikanter Unterschied zu den Werten bei Tieren mit positivem Therapieausgang

PT = positiver Therapieausgang

NT = negativer Therapieausgang

LAC = L-Laktat in mmol/L; Median (Q<sub>25</sub>/Q<sub>75</sub>)

n.s. = nicht signifikant

## **1.2. Ist die prognostische Aussagekraft von Plasma-L-Laktat von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig?**

Durch eine Differenzierung der Patienten in die dem akuten Abdomen zugrunde liegenden Ursachen, sollte untersucht werden, ob die prognostische Aussagekraft von L-Laktat von der Diagnose der Patienten abhängig ist.

### **1.2.1. Strangulierender und nicht strangulierender Ileus**

Um die dem akuten Abdomen zugrunde liegenden Diagnosen zunächst in zwei Gruppen zu unterteilen, wurde eine Unterscheidung zwischen Tieren mit strangulierendem und Tieren mit nicht strangulierendem Ileus vorgenommen. Die Erwartung war, dass bei Tieren mit strangulierendem Ileus die lokale Ischämie stärker ausgeprägt und somit die Laktatwerte im Blut höher seien als bei Tieren mit nicht strangulierendem Ileus.

Bei Pferden mit Kolik zeigten sich in einer Studie von DELESALLE et al. (2007) statistisch signifikant höhere Werte bei Tieren mit strangulierendem Ileus (Median 4,9 mmol/L) als bei Tieren mit nicht strangulierendem Ileus (Median 1,2 mmol/L). Erstaunlicher Weise zeigte sich in vorliegender Arbeit zwar sowohl bei strangulierendem als auch bei nicht strangulierendem Ileus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang, jedoch unterschieden sich die Plasma-L-Laktatwerte der Gruppen strangulierender und nicht strangulierender Ileus, nicht signifikant voneinander (Abbildung 3). Die Gruppe strangulierender Ileus beinhaltet unter anderem die Diagnosen Invagination (n = 30), Strangulation durch Riss in Netz oder Gekröse (n = 12) und Blinddarmtorsion (n = 41), bei denen L-Laktat nicht mit dem Therapieausgang assoziiert war und bei Tieren mit negativem Therapieausgang zum Teil sogar niedrigere Werte zu verzeichnen waren als bei überlebenden Tieren. In der Gruppe nicht strangulierender Ileus befinden sich hingegen knapp 100 Tiere mit Anschoppung durch koaguliertes Blut, welche sehr hohe Laktatwerte aufwiesen (s.u.).

Es ist denkbar, dass durch die Komprimierung der Venen in betroffenen Organen bzw. Darmabschnitten keine ausreichende Verteilung des lokal entstehenden L-Laktats im peripheren Blutkreislauf stattfindet, um erhöhte L-Laktatkonzentrationen im aus der Jugularvene entnommenen Blut nachweisen zu können.

Diese These wird gestützt durch Ergebnisse von WITTEK et al. (2004). In dieser Studie konnte bei Rindern mit Labmagenverlagerungen nachgewiesen werden, dass die L-Laktatkonzentration bei Tieren mit AV in der Vena gastroepiploica signifikant höher war als die Konzentration in der Jugularvene. Bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach links, wo keine Strangulation des Organs stattfand, waren die Laktatwerte insgesamt niedriger und es konnte kein Unterschied zwischen der Konzentration im peripheren Blut und der organ-nah entnommenen Probe festgestellt werden. Bei Pferden mit Kolik konnte gezeigt werden, dass die L-Laktatwerte bei Tieren mit strangulierendem Ileus in Peritonealflüssigkeit höher waren als im peripheren Blut und dort auch bei längerer Dauer der Erkrankung stärker ansteigen (DELESALLE et al., 2007).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine lokale Organischämie durch Strangulation nicht als alleinige Ursache einer L-Laktatämie beim Rind in Frage kommt. Allein durch eine hohe Konzentration von L-Laktat im peripheren Blut lässt sich demnach kein Rückschluss auf das mögliche Vorliegen eines strangulierenden Ileus ziehen.

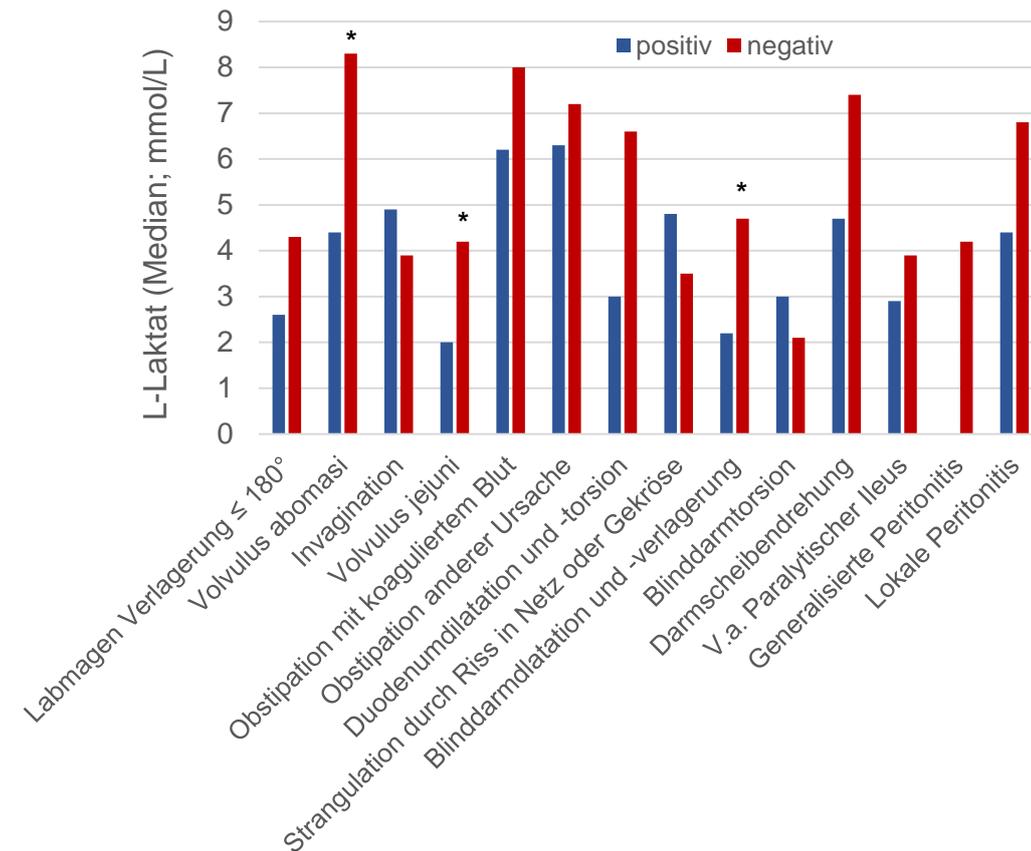
### **1.2.2. Lokalisation des Ileusgeschehens**

Anschließend wurden die Patienten anhand der Lokalisation der Ursache des akuten Abdomens und fünf Gruppen unterteilt: Vormägen und Labmagen, Dünndarm, Dickdarm, gesamtes Darmkonvolut und Bauchhöhle. Für jede dieser Lokalisationen wurden ROC-Analysen und Regressionsberechnungen durchgeführt (s. Tabelle 4). Bei allen Lokalisationen, mit Ausnahme der Bauchhöhle, führten diese Berechnungen zu statistisch signifikanten Ergebnissen. Diese Lokalisation umfasst Tiere mit generalisierter und lokaler Peritonitis, inklusive Adhäsions- und Bridenileus. Da sämtliche Tiere, bei denen intraoperativ eine generalisierte Peritonitis diagnostiziert wurde noch während der Operation euthanasiert wurden, kann bei dieser Diagnose kein Rückschluss von L-Laktat auf die Prognose getroffen werden. Auch Tiere mit einer lokalen Peritonitis wiesen sehr schlechte Überlebensraten auf (35 %), somit ist die prognostische Aussagekraft von L-Laktat bei Tieren mit einem Problem, welches die gesamte Bauchhöhle umfasst als wenig aussagekräftig einzustufen.

Die größte Fläche unter der ROC-Kurve (0,78) ergab sich für das gesamte Darmkonvolut (s. Tabelle 4). Bei dieser Lokalisation erreichte der errechnete Cut-Off-Wert von 3,79 mmol/L eine Sensitivität von 83 und eine Spezifität von 72 %. Mit jedem mmol/L Anstieg von L-Laktat im Plasma stieg das Risiko nicht zu überleben um das 1,63-fache. Die anderen Lokalisationen wiesen etwas niedrigere Werte auf. Bei der Lokalisation Dünndarm war die Fläche unter der Kurve (AUC) am geringsten (0,59). Auch der Einfluss des Anstiegs von L-Laktat auf das Risiko nicht zu überleben war hier am geringsten ausgeprägt (OR = 1,07).

### **1.2.3. Zugrunde liegende Diagnose**

Bei Differenzierung der Ergebnisse vorliegender Arbeit nach der dem akuten Abdomen zugrunde liegenden Diagnose zeigten sich lediglich bei drei der Diagnosen signifikante Unterschiede zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang (s. Tabelle 3 und Abbildung 11). Dies kann jedoch zum Teil darauf zurück zu führen sein, dass sich die Gruppengrößen zwischen den einzelnen Diagnosen- und Therapieausgangsgruppen teils erheblich voneinander unterscheiden. Die drei Diagnosen bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den medianen L-Laktatkonzentrationen von überlebenden und nicht-überlebenden Tieren zeigten waren Volvulus abomasi (Abomasal Volvulus = AV), Volvulus jejuni und Blinddarmdilatation und -verlagerung.

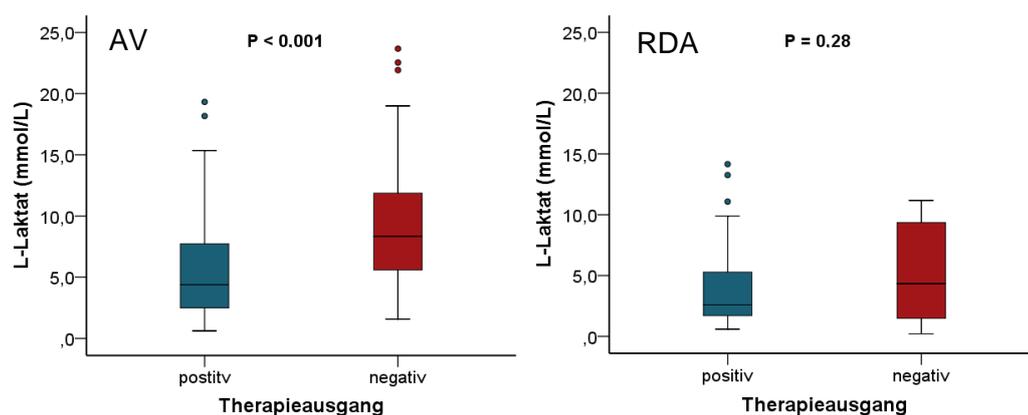


**Abbildung 11: Mediane L-Laktatwerte bei den verschiedenen Diagnosen im Vergleich zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang; statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem \* gekennzeichnet (retrospektiver Teil).**

Diese Werte und auch die Sensitivitäten und Spezifitäten der errechneten Cut-Off-Werte sind damit wesentlich höher als die in vorliegender Studie erreichten Werte. Es fällt jedoch auch auf, dass die Tiere in den beiden oben genannten Studien wesentlich geringere L-Laktat-Werte aufweisen als die Tiere in vorliegender Arbeit und sich die errechneten Cut-Off-Werte teilweise unter dem für Plasma-L-Laktat beim Rind geltenden Referenzwert von 2,2 mmol/L befinden. Diese beiden Studien wurden darüber hinaus bei Tieren durchgeführt, die durch eine ambulatorische Einrichtung auf den Betrieben behandelt und operiert wurden. Da die Tiere, die in die Klinik für Wiederkäuer eingeliefert werden, in den meisten Fällen schon im Betrieb untersucht wurden und dann von ihrem Haustierarzt überwiesen und in die Klinik transportiert werden, ist hier eine längere Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der Probenentnahme wahrscheinlich, was die wesentlich höheren Werte erklären könnte. Des Weiteren ist es möglich, dass die prognostische Aussagekraft

auch durch die intensive Behandlung in der Klinik beeinflusst wird, durch welche auch Tiere, die mit sehr hohen L-Laktatwerten eingeliefert werden, trotz der Schwere der Erkrankung noch geheilt werden können. Dies zeigt sich auch in den wesentlich höheren Überlebensraten für Tiere mit AV in vorliegender Arbeit (77 %) verglichen mit den Werten von anderen Autoren (BOULAY et al. (2014) 60 %; BUCZINSKI et al. (2015b) 47,4 %; FIGUEIREDO et al. (2006) 35 %). Darüber hinaus bezieht sich die Aussage der Studien von BOULAY et al. (2014) und BUCZINSKI et al. (2015b), ob ein Tier einen negativen oder einen positiven Therapieausgang hatte auf ein Besitzergespräch 30 Tage postoperativ. Der Beobachtungszeitraum ist somit wesentlich länger als im retrospektiven Teil vorliegender Arbeit, wo die Tiere im Mittel 5,5 Tage in der Klinik beobachtet wurden.

Bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach rechts ohne Drehung (RDA) unterscheiden sich die Werte der beiden Therapieausgangsgruppen in vorliegender Arbeit nicht statistisch signifikant voneinander. Dies entspricht der Ergebnisse von BOULAY et al. (2014). Diese Studie, welche als einzige ebenfalls die Diagnosen Volvulus abomasi (AV) und Labmagenverlagerung nach rechts mit Drehung  $\leq 180^\circ$  (RDA) als zwei verschiedene Diagnosen behandelt, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich die Werte von Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang lediglich bei AV, nicht jedoch bei RDA statistisch signifikant voneinander unterscheiden.



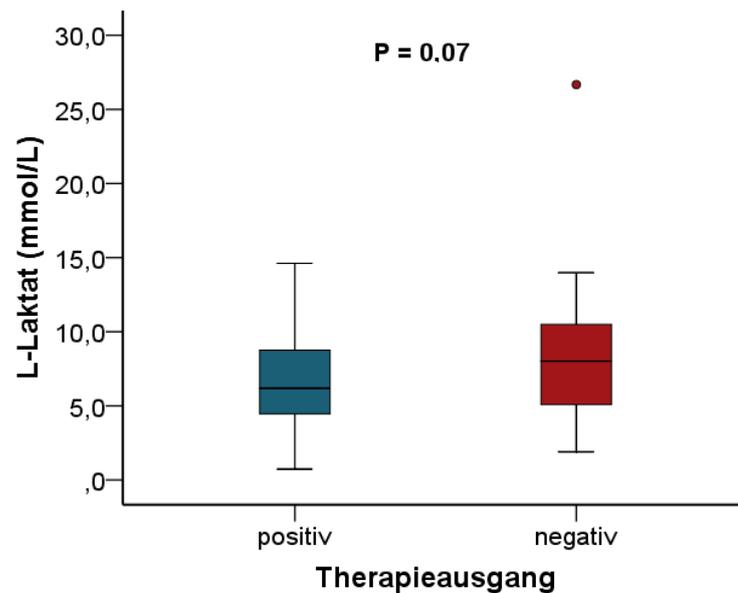
**Abbildung 12: Plasma-L-Laktatkonzentration in mmol/L bei Rindern mit Labmagenvolvulus (AV; links; n = 290) bzw. Labmagenverlagerung nach rechts mit Drehung  $\leq 180^\circ$  (RDA; rechts; n = 104) im Vergleich zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang (retrospektiver Teil); P-Werte beziehen sich auf den Vergleich von Tieren mit positivem und Tieren mit negativem Therapieausgang innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppe.**

Die ROC Analysen bei Tieren mit Volvulus jejuni und Blinddarmdilatation und -verlagerung zeigen ähnliche Flächen unter den ROC-Kurven (s. Tabelle 5). Auffällig sind jedoch die niedrigeren Cut-Off-Werte bei diesen beiden Diagnosen im Vergleich zu Tieren mit AV. Diese liegen mit 2,74 und 2,34 mmol/L nur knapp über dem Referenzwert (2,2 mmol/L). Bei diesen beiden Diagnosen ist jedoch auch der Mediane präoperative Plasma-L-Laktatwert mit 2,86 bzw. 2,32 mmol/L deutlich niedriger als bei Tieren mit AV (5,41 mmol/L). Da es hier keine Vergleichswerte in der Literatur gibt, kann nur spekuliert werden, wodurch dies zustande kommt. Beim Volvulus jejuni kommt es zu einer Drehung des Jejunums um seine eigene Achse, meist an der Stelle der halbinselförmigen Ausziehung, und somit zu einem strangulierenden Ileus und einer verminderten Durchblutung eines unterschiedlich großen Teils von Darmgewebe (FUBINI et al., 1986; ANDERSON et al., 1993). Man würde demnach recht hohe L-Laktatwerte bei dieser Diagnose erwarten. Tiere mit Volvulus jejuni zeigen in der Regel deutliche Kolihsymptome (RADEMACHER & LORCH, 2005; DESROCHERS & ANDERSON, 2016) und ein stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden. Möglicher Weise werden sie deshalb schneller von den Besitzern in eine Klinikeinrichtung gebracht als beispielsweise Tiere mit einer Labmagenverlagerung nach rechts, bei denen die Kolihsymptome weniger ausgeprägt sind. Es ist daher denkbar, dass bei Tieren mit Volvulus jejuni die Zeitspanne zwischen Erkrankungsbeginn und Blutprobenentnahme in der Klinik für Wiederkäuer kürzer ist als bei anderen Erkrankungen und die geringeren Laktatwerte daher rühren. Des Weiteren ist vorstellbar, dass durch die erhebliche Kompression der Venen in den betroffenen Darmabschnitten durch lokale Ischämie anfallendes L-Laktat nur begrenzt im peripheren Blut ankommt (s.o.). Zwar besteht dieses Phänomen auch bei der Darmscheibendrehung, hier sind die medianen L-Laktatwerte jedoch wesentlich höher als bei Tieren mit Volvulus jejuni. Dies kommt vermutlich zum einen dadurch zustande, dass der von lokaler Ischämie betroffene Darmabschnitt bei dieser Diagnose wesentlich größer ist und somit mehr Laktat lokal gebildet wird, und zum anderen durch den mit dieser Diagnose zumeist vergesellschafteten Kreislaufschock (RADEMACHER et al., 1995; DESROCHERS & ANDERSON, 2016). Bei Tieren mit Darmscheibendrehung, die nicht überlebten, waren die L-Laktatkonzentrationen zwar (7,36 mmol/L) im Median höher als die der überlebenden Tiere (4,69 mmol/L), es zeigte sich jedoch kein statistisch

signifikanter Unterschied. Dies ist möglicherweise auf die geringe Gruppengröße von insgesamt 15 Tieren zurückzuführen.

Bei Tieren mit einer Blinddarmdilatation mit -verlagerung ist der Blinddarm zwar stark dilatiert, aufgegast und verlagert, es kommt jedoch nicht zu einer Strangulation des Organs mit Unterbrechung der Blutversorgung. Bei dieser Diagnose zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Tieren mit einem positiven (2,18 mmol/L) und einem negativen (4,67 mmol/L) Therapieausgang. Die wesentlich höheren Laktatwerte bei nicht überlebenden Tieren kommen vermutlich durch einen höheren Gasdruck im betroffenen Organ und damit verbundener Minderperfusion des stark überdehnten Gewebes zustande (vergl. WITTEK et al. (2004)).

Die Diagnose mit der höchsten präoperativen Plasma-L-Laktatkonzentration stellte in dieser Arbeit die Obstipation mit koaguliertem Blut dar. Der Mediane L-Laktatwert betrug bei der Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten unabhängig vom Therapieausgang 6,94 mmol/L bzw. 7,14 mmol/L in der prospektiven Studie. Die präoperativen Konzentrationen von L-Laktat unterschieden sich jedoch weder im retrospektiven ( $P = 0,07$ ) noch im prospektiven Teil ( $P = 0,44$ ) dieser Studie signifikant zwischen Tieren mit positiven und jenen mit negativem Therapieausgang (s. Abbildung 13). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studien die erklären, wodurch die hohen L-Laktatwerte bei Tieren mit Anschoppung durch koaguliertes Blut zustande kommen. Insgesamt ist über die Ätiologie dieser Erkrankung bis dato wenig bekannt. Denkbar ist, in Anlehnung an die Einteilung der Laktatazidosen nach Ursachen von COHEN and WOODS (1976), sowohl eine Typ A (Ischämie, Hypoxie) als auch eine Typ B (Sepsis, Toxine) Laktatazidose. Zwar ist kein Darmabschnitt stranguliert und von der Blutversorgung abgeschnitten (lokale Ischämie), jedoch zeigten die meisten Tiere mit Anschoppungen durch koaguliertes Blut eine starke Beeinträchtigung der Kreislauffähigkeit. Einerseits auf Grund der Dehydratation durch das Ileusgeschehen und andererseits durch die teils erheblichen Blutverluste in den Darm.



**Abbildung 13: Plasma-L-Laktatkonzentration in mmol/L bei Rindern mit Anschoppung durch koaguliertes Blut im Vergleich zwischen Tieren mit positivem (n = 48) und negativem (n = 50) Therapieausgang (retrospektive Datenauswertung).**

Diese Hypovolämie kann eine Hypoperfusion und damit eine erhöhte Produktion von L-Laktat im Körpergewebe bewirken. Bei starkem Blutverlust kann darüber hinaus die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes herabgesetzt sein und eine Produktion von L-Laktat in minderversorgten Körpergeweben nach sich ziehen (PANG & BOYSEN, 2007). Des Weiteren ist auch eine Septikämie als Ursache der L-Laktatämie denkbar. Durch eine massive Schädigung der Darmwand an der Stelle des blutenden Geschwürs ist der Durchtritt großer Mengen an Endotoxinen durch die Blut-Darmschranke möglich (ELHANAFY et al., 2013; DESROCHERS & ANDERSON, 2016), welcher eine systemische Entzündungsreaktion nach sich zieht. Verschiedene Studien, die sich mit der prognostischen Relevanz von Plasma-L-Laktat bei Sepsis und SIRS beschäftigen, konnten zeigen, dass anhaltend erhöhte L-Laktatwerte bei diesen Krankheitszuständen sowohl zu finden, als auch mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (TENHUNEN et al., 2003; NGUYEN et al., 2004; CORLEY et al., 2005; FALL & SZERLIP, 2005).

Insgesamt bleibt zu sagen, dass nur bei wenigen Diagnosen durch eine einmalige Bestimmung von L-Laktat vor der Operation ein Rückschluss auf die Prognose getätigt werden kann. Dies setzt außerdem voraus, dass diese Diagnose bereits vor Operationsbeginn bekannt sein muss. Beispielsweise bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach rechts wird jedoch auch ein erfahrener

Tierarzt vor begonnener Operation nicht mit Sicherheit sagen können, ob das Organ um  $\geq 180^\circ$  verdreht ist oder nicht. Es kann lediglich vermutet werden, dass es sich um einen AV handelt, wenn das Tier ein stark beeinträchtigt Allgemeinzustand und Anzeichen für ein akutes Ileusgeschehen aufweist. Unter anderem Anorexie, eine erhöhte Herzfrequenz, Dehydratation, ein durch Perkussion nicht darstellbares Leberfeld und reduzierte Pansentätigkeit können auf eine Verdrehung des Organs hindeuten. In einigen Fällen lässt sich ein stark dilatierter Labmagen auch bei der rektalen Untersuchung tasten (BOUCHER & ABT, 1968; KÜMPER, 1995). Ist das Allgemeinzustand des Patienten bereits stark beeinträchtigt, besteht jedoch ohnehin eine schlechtere Überlebenschance für das Tier als bei frischerkrankten Patienten.

**Ist die prognostische Aussagekraft von Plasma-L-Laktat von der zugrunde liegenden Diagnose abhängig?**

*Ja.*

*Die zugrunde liegende Diagnose bestimmt die prognostische Aussagekraft präoperativer L-Laktatwerte.*

*Bei einigen Diagnosen lässt sich durch eine einmalige Messung von L-Laktat eine Aussage über die Prognose treffen.*

*Dies setzt jedoch voraus, dass die Diagnose bereits vor Beginn der Operation bekannt sein muss.*

### **1.3. Ist ein postoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem Abdomen ein belastbarer prognostischer Faktor?**

Im prospektiven Teil der vorliegenden Arbeit wurde der postoperative Verlauf von L-Laktat hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft überprüft, um herauszufinden, welcher Zeitpunkt nach einer erfolgten Operation eine möglichst verlässliche Aussage zur Prognose der Tiere erlaubt.

Betrachtet man zunächst die medianen L-Laktatkonzentrationen der gesamten Studienpopulation der prospektiven Datenerhebung zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten so sieht man einen Rückgang der L-Laktatkonzentration im Plasma sowohl bei den überlebenden Tieren (n = 64), als auch bei den nicht überlebenden Tieren (n = 34) bis zum Probenentnahmezeitpunkt 48 h postoperativ.

Zu allen Probenentnahmezeitpunkten zeigten Tiere mit einem negativen Therapieausgang höhere L-Laktatkonzentrationen im Blut als die überlebenden Tiere, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapieausgangsgruppen zeigten sich jedoch lediglich bis inklusive der 24 h Probe. Zu den späteren Probenentnahmezeitpunkten (48 h und 72 h) erreichten die Unterschiede der L-Laktatkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen keine statistische Signifikanz. Zu ähnlichen Ergebnisse kommen TENNENT-BROWN et al. (2010) bei Pferden mit akuten Notfallkrankungen. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die L-Laktatwerte bei Pferden mit positivem Therapieausgang zu den Zeitpunkten 6 - 72 h nach Einlieferung niedriger sind als bei Pferden mit negativem Therapieausgang. Obwohl auch in dieser Studie die Werte von Pferden, die nicht überlebten über die Zeit kontinuierlich absanken, ließen sich zu allen Probenentnahmezeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden Tieren feststellen. JOHNSTON et al. (2007) konnten bei Pferden mit 360° Drehung des aufsteigenden Colons zeigen, dass die L-Laktatwerte von überlebenden Tieren sowohl vor der Operation, als auch 24 h nach der Operation einen Hinweis auf das Überleben der Pferde geben. Die L-Laktatkonzentration überlebender Pferde war zu beiden Probenentnahmezeitpunkten signifikant niedriger, als die der nicht überlebenden Tiere. Der Verlauf der Werte zwischen Operation und 24 Stunden nach der OP wurde jedoch in dieser Studie nicht untersucht.

Eine Differenzierung in die verschiedenen zugrunde liegenden Diagnosen war im prospektiven Teil dieser Studie nur für die Diagnosen Labmagenverlagerung nach rechts (AV + RDA; n = 33) sowie Anschoppung mit koaguliertem Blut (inklusive vier Tiere mit zusätzlicher Invagination; n = 31) möglich, da die kleinen Gruppengrößen der weiteren Diagnosen keine repräsentativen Berechnungen zuließen. Betrachtet man die absoluten L-Laktatwerte bei den beiden oben genannten Diagnosen im Verlauf der Probenentnahmen so fällt auf, dass sich die Werte bei Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang bei Rindern mit Labmagenverlagerung nach rechts nur zu den beiden präoperativen Zeitpunkten (EG und 0 h) statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Die Werte von Rindern mit Anschoppung durch koaguliertes Blut hingegen unterschieden sich ausschließlich zu den Zeitpunkten 6 h – 24 h post OP (s. Tabelle 7) statistisch signifikant zwischen den beiden Therapieausgangsgruppen. Diese Unterschiede sind vermutlich in der Ursache der jeweiligen Erkrankung zu begründen. Während bei einer Labmagenverlagerung nach rechts das Organ nicht mehr ausreichend durchblutet wird und eine lokale Ischämie im Labmagen für die hohen präoperativen L-Laktatwerte verantwortlich ist (s.o.), besteht bei Anschoppungen durch koaguliertes Blut keine direkte Unterbrechung der Blutversorgung im betroffenen Darmabschnitt. Die Wiederdurchblutung des Labmagens und damit auch Normalisierung der L-Laktatwerte bei Labmagenverlagerungen beginnt direkt postoperativ mit dem Korrigieren des verlagerten Organs in seine physiologische Position (KÜMPER & SEEGER, 2003). Tiere, bei denen zum Zeitpunkt der Operation der Labmagen bereits stark geschädigt oder sogar rupturiert war wurden intraoperativ euthanasiert und fehlen entsprechend bei den postoperativen Probenentnahmen. Eine häufige Ursache für ein Nicht-Überleben bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach rechts, welche die Operation zunächst überstanden haben, stellt die Schädigung der Nerven des Organs mit einhergehender funktioneller Stenose dar (KÜMPER, 1995; SATTLER et al., 2000). Diese Tiere zeigen jedoch vermutlich deshalb postoperativ keine erhöhten L-Laktatwerte, weil der Labmagen nach Reposition wieder ausreichend durchblutet wird und keine lokale Ischämie mehr besteht.

Bei Tieren mit Anschoppungen durch koaguliertes Blut ist eine lokale Ischämie im betroffenen Darmabschnitt vermutlich nicht die Ursache der Hyperlaktatämie bzw. Laktatazidose (s.o.). Ob Tiere mit Anschoppung durch koaguliertes Blut die Erkrankung überleben, hängt maßgeblich davon ab, ob die intestinale Blutung zum Stillstand kommt, sich die Darmschleimhaut regeneriert und dass keine lokale Peritonitis entsteht. Die Prognose dieser Patienten ist somit sowohl vor als auch direkt nach erfolgter Operation auch durch erfahrene Chirurgen nicht immer vorhersehbar. Dies zeigt auch die Überlebensrate von 49 bzw. 56 % in vorliegender Arbeit. Ein postoperatives Absinken der L-Laktatkonzentration ist vermutlich mit einem Ansprechen auf die Flüssigkeitstherapie, zumindest vorübergehend sistierender Blutung und Wiederherstellung der Darmpassage assoziiert.

Zum Zeitpunkt der Besitzerbefragung zeigten 3 Tiere mit Anschoppungen durch koaguliertes Blut Rezidive. Die Laktatwerte dieser Tiere hatten sich über den Zeitraum des Klinikaufenthaltes jedoch normalisiert. Ein späteres Rezidiv lässt sich somit auch durch serielle Messungen von L-Laktat nicht sicher vorhersagen. Eine Bestimmung von L-Laktat 6 bis 12 Stunden nach erfolgter Operation kann bei Patienten mit Anschoppung durch koaguliertes Blut jedoch einen hilfreichen Hinweis darauf geben, ob die Tiere die Erkrankung bis zum Zeitpunkt des Entlassens aus der Klinik überleben oder nicht.

Die ROC-Analysen für die gesamte Studienpopulation ergaben die größte Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) für das Vorhersagen eines negativen Therapieausgangs für den Probenentnahmezeitpunkt 6 h postoperativ (AUC = 0,89). Der errechnete Cut-Off-Wert zum Zeitpunkt 6 h für einen negativen Therapieausgang betrug 1,77 mmol/L und wies eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 73,4 % auf. Diese Werte sind damit deutlich höher als die präoperativ erreichten Werte. Auch die Ergebnisse der logistischen Regressionsberechnung zeigen für den postoperativen Zeitpunkt 6 h ein 2,76-faches Risiko nicht zu überleben pro 1 mmol/L Anstieg von L-Laktat. Bis 12 h postoperativ stieg das Risiko pro 1 mmol/L Anstieg sogar um das 5,32-fache. Bei Pferden fanden TENNENT-BROWN et al. (2010) ähnliche Werte für den Probenentnahmezeitpunkt 24 h nach Einlieferung (OR = 5,62). Diese Werte beziehen sich jedoch nicht ausschließlich auf abdominale Notfallerkrankungen.

Es wird somit deutlich, dass beim Rind mit akutem Abdomen eine einmalige Messung von L-Laktat 6 bis 12 Stunden nach der Operation eine deutlich bessere Aussage zur Prognose erkrankter Tiere erlaubt als ein einmaliger präoperativ gemessener Wert (Werte s.o.). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von PETERSEN et al. (2016). In dieser Studie bei Pferden mit akuter Colitis zeigten sich zwar sowohl bei Einlieferung als auch 6 Stunden nach Einlieferung statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden Pferden ( $P < 0,005$ ), die logistische Regressionsanalyse zeigte jedoch nur für die Eingangswerte einen Zusammenhang zwischen Therapieausgang und L-Laktatkonzentration ( $OR = 1,4$ ). Bis dato gibt es lediglich eine Studie, welche die prognostische Bedeutung postoperativer L-Laktatwerte beim Rind untersuchte (BUCZINSKI et al., 2015b).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Kühen mit Labmagenverlagerung nach rechts sowohl der prä- als auch der postoperative L-Laktatwert mit der Prognose der Tiere in statistisch signifikantem Zusammenhang steht, konnten jedoch keine Unterschiede in der prognostischen Relevanz beider Werte feststellen. Der Abstand von der postoperativen Probenentnahme zur Operation war hier mit maximal 150 Minuten allerdings wesentlich kürzer als der in vorliegender Studie.

**Ist ein postoperativ gemessener L-Laktatwert bei Rindern mit akutem ein belastbarer negativ prognostischer Faktor?**

*Ja.*

*Ein 6 bis 12 Stunden nach erfolgter Operation gemessener L-Laktatwert lässt eine gute Aussage zur Prognose zu.*

*Das Risiko nicht zu überleben steigt zum Zeitpunkt 6 h pro 1 mmol/L Anstieg von L-Laktat um das 2,76-fache, zum Zeitpunkt 12 h um das 5,32-fache.*

*Ein geeigneter L-Laktat-Cut-Off-Wert 6 Stunden nach erfolgter Operation bei Rindern mit akutem Abdomen beträgt 1,77 mmol/L (Se 89 %, Sp 73 %).*

*Aber: Bei Tieren mit Labmagenverlagerung nach rechts hat der präoperative L-Laktat-Wert eine bessere prognostische Aussagekraft!*

#### **1.4. Verbessert sich die prognostische Aussagekraft von L-Laktat durch serielle Messungen?**

Verschiedene Studien aus der Human- und Veterinärmedizin haben bereits die Bedeutung serieller Messungen von L-Laktat bei verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen untersucht. Um die Veränderungen der L-Laktatkonzentration bei Rindern mit akutem Abdomen über den Zeitraum EG bis 72 h postoperativ hinsichtlich einer möglichen prognostischen Aussagekraft zu untersuchen, wurde in vorliegender Arbeit sowohl die absolute, als auch die relative Differenz (in %) der Laktatwerte der verschiedenen Probenentnahmezeitpunkte zum Eingangswert bestimmt. Die absoluten Differenzen der Laktatkonzentrationen der verschiedenen Probenentnahmezeitpunkte zum jeweiligen Eingangswert spiegeln den Abfall oder Anstieg von L-Laktat in mmol/L über den jeweiligen Zeitabstand zur Eingangsblutprobe wieder. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianwerten dieser Differenzen für Tiere mit positivem Therapieausgang und nicht überlebenden Tieren konnte hierbei lediglich für die Probedifferenz  $\Delta\text{LAC}_{6\text{h}}$  gezeigt werden ( $P = 0,013$ ).

Auch bei Pferden konnte in einer Studie von TENNENT-BROWN et al. (2010) kein guter Zusammenhang zwischen der Differenz der Werte über die Zeit und dem Überleben festgestellt werden. Sie fanden eine größere Differenz der Laktatwerte über 24 - 48 Stunden bei Tieren mit negativem Therapieausgang, als bei Tieren mit positivem Therapieausgang. Erst ab 48 Stunden nach Einlieferung stiegen die Werte bei den nicht überlebenden Tieren im Vergleich zum vorherigen Wert an und unterschieden sich signifikant von den Differenzen der Tiere mit positivem Therapieausgang. Auch bei Hunden mit Magendrehung fanden ZACHER et al. (2010) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den absoluten Differenzen von L-Laktat und dem Überleben der Tiere, jedoch erlangten die relativen Differenzen (in %) statistische Signifikanz.

Bei Betrachtung der Differenzen der Laktatwerte zwischen EG und 6 h postoperativ in vorliegender Arbeit fällt auf, dass lediglich bei 14 % der Tiere mit positivem Therapieausgang ein geringfügiger Anstieg von L-Laktat im Vergleich mit der Eingangsblutprobe bestand. Kein Tier mit einem Anstieg von  $\geq 1,66$  mmol/L L-Laktat zum Zeitpunkt 6 h überlebte (s. Abbildung 8). Auch die ROC Analysen der Differenzen der L-Laktatkonzentrationen zeigten, dass zum Probenentnahmezeitpunkt 6 h ein deutlicher Anstieg von L-Laktat mit einem

hohen Risiko nicht zu überleben assoziiert ist. Durch einen Abfall von L-Laktat kann jedoch nicht sicher ein Überleben vorhergesagt werden. Auch die Regressionsanalysen zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen hohen Laktatwerten und dem Risiko eines negativen Therapieausgangs (s. Abbildung 10). Die OR steigen im Verlauf des Probenentnahmezeitraums merklich an und verdeutlichen, dass anhaltend hohe L-Laktatkonzentrationen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht zu Überleben assoziiert sind (s. Tabelle 9).

Für die relativen Differenzen von L-Laktat in % von Eingangswert ergaben sich für die Zeitpunkte 6 h und 12 h post OP statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden Tieren. Die Flächen unter den Kurven fielen für diese beiden Differenzen höher aus, als für die absoluten Differenzen. Auch hier zeigten sich zwar geringe Sensitivitäten (50 %), jedoch recht hohe Spezifitäten (97 % bzw. 91 %). Der errechnete Cut-Off-Wert zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs zum Zeitpunkt 6 h betrug  $\geq 40$  % Anstieg verglichen mit dem Eingangswert.

ZACHER et al. (2010) konnten bei Hunden mit Magendrehung einen deutlichen Zusammenhang zwischen den relativen Differenzen der Laktatkonzentrationen während der präoperativen Behandlungsphase und dem Überleben der Tiere zeigen. Hier stellte sich ein Cut-Off-Wert von 42 % Abfall von Laktat als zuverlässiger prognostischer Faktor für das Überleben der Tiere heraus. Diese Differenzen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den Zeitpunkt vor der Operation und das Ansprechen auf eine intravenöse Flüssigkeitstherapie.

Für Rinder mit akutem Abdomen existiert zum jetzigen Zeitpunkt lediglich eine Untersuchung, welche die relative Differenz zweier aufeinander folgender L-Laktatproben untersuchte. BUCZINSKI et al. (2015b) kamen zu dem Schluss, dass die Differenz der beiden Werte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Therapieausgang aufweist ( $P = 0,43$ ). Man muss allerdings beachten, dass die zwischen den beiden Probenentnahmen vergangene Zeit mit maximal 150 Minuten als recht kurz zu bewerten ist, und sowohl bei Tieren mit positivem, als auch bei Tieren mit negativem Therapieausgang die medianen Laktatwerte in diesem Zeitraum zunächst anstiegen.

In Tabelle 7 zeigt sich ein deutlicher Rückgang der medianen Laktatwerte im Zeitraum EG bis 6 h, bei der Berechnung der Differenzen jedoch ein geringfügiger Anstieg bei Tieren mit negativem Therapieausgang (s. Abbildung 7). Dieser scheinbare Widerspruch kann auf die Berechnung von Medianen an Stelle von Mittelwerten zurückgeführt werden. Die Mittelwerte aller zum Zeitpunkt 6 h noch lebenden Tiere (n = 18) zum Zeitpunkt EG und 6 h sowie der Mittelwert der jeweiligen Differenzen zeigen einen Anstieg der Werte bei Tieren, die nicht überleben (s. Tabelle 8).

**Verbessert sich die prognostische Aussagekraft von L-Laktat durch serielle Messungen?**

*Ja und Nein.*

*Die Differenzen der L-Laktatkonzentrationen zum Eingangswert haben keine größere prognostische Aussagekraft als ein einmalig 6 bis 12 Stunden nach erfolgter Operation erhobener Wert, aber*

- *sie lassen eine genauere Aussage zur Prognose zu als ein einmalig präoperativ erhobener Wert.*
- *eine wiederholte Messung 6 Stunden postoperativ kann einen guten Hinweis auf das Nicht-Überleben der Tiere geben, wenn die Werte um  $> 1,08$  mmol/L oder  $> 40$  % ansteigen.*
- *Tiere, bei denen die L-Laktatkonzentration im Verhältnis zum Eingangswert deutlich ansteigt ( $\geq 1,66$  mmol/L) zeigten in vorliegender Studie stets einen negativen Therapieausgang.*

## **2. Konzeptionelle Überlegungen und Einschränkungen der Studienergebnisse**

### **Patientenmaterial:**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie muss bedacht werden, dass es sich bei den Tieren möglicherweise um eine vorselektierte Gruppe von Patienten handelt, die für die Besitzer einen so großen Wert aufweisen, dass eine aufwändige und teure Behandlung in einer Klinik für sie infrage kommt. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass die in der Klinik durchgeführte Intensivtherapie den Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst hat und somit die Ergebnisse der Studie nur bedingt auf eine Situation unter Praxis- und Feldbedingungen übertragbar sind. Die Geschlechterverteilung von 100 % weiblichen Tieren in der prospektiven Arbeit und 97% weiblichen Tieren in der retrospektiven Arbeit liegt hauptsächlich darin begründet, dass die Klinik für Wiederkäuer wegen der Gefahr einer BHV-1 Infektion keine Tiere aus Mastbeständen aufnimmt. Demnach besteht die Klinikpopulation in der Gruppe der Adulten hauptsächlich aus weiblichen Tieren und wenigen männlichen Jung- und Zuchttieren. Die Überrepräsentation von Rindern der Rasse Fleckvieh (> 80 %) in dieser Arbeit ist regional bedingt.

### **Ein- und Ausschlusskriterien:**

Die Einschlusskriterien für beide Teile der vorliegenden Studie umfasste Rinder, im Alter  $\geq 6$  Monaten, welche mit Anzeichen für ein akutes Abdomen in die Klinik für Wiederkäuer eingeliefert wurden und einem Therapieversuch in Form einer Operation unterzogen wurden. Tiere mit Labmagenverlagerung nach links wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da es sich bei dieser Erkrankung nicht um einen Notfall handelt, der sofortiger, chirurgischer Intervention bedarf. Zwar trifft dies auch auf andere Diagnosen wie zum Beispiel Anschoppungen mit Futter oder Blinddarmdilatationen ohne Drehung zu, diese lassen sich, im Gegensatz zur Labmagenverlagerung nach links, jedoch klinisch nicht sicher von anderen abdominalen Erkrankungen unterscheiden und wurden deshalb in die Auswertung einbezogen, sofern ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde.

Das ausgewählte Mindestalter von 6 Monaten nimmt eine große Altersspanne der Tiere in Kauf. Während das Alter der Tiere im prospektiven Teil dieser Studie zwischen 2,1 und 11,7 Jahren lag und es sich somit bei allen in die

Auswertung einbezogenen Tieren tatsächlich um Adulte handelte, war das jüngste Tier der retrospektiven Auswertung 6 Monate, das älteste Tier 12,5 Jahre alt. Insgesamt befanden sich in der Gruppe der Rinder in der retrospektiven Auswertung jedoch nur 14 Jungrinder im Alter zwischen 0,5 und 2,0 Jahren. Zwar ist es möglich, dass das Alter einen Einfluss auf die L-Laktatkonzentration im Plasma und die prognostische Aussagekraft hat, da sich die Anzahl der Jungrinder jedoch auf 14 von 806 Tieren beschränkt und das mediane Alter der Tiere in beiden Studien annähernd gleich ist (retrospektiv 4,3; prospektiv 4,1 Jahre), wurden die Daten dieser Jungtiere nicht gesondert behandelt.

### **Therapie:**

Während sich die Therapie bei den Tieren der retrospektiven Auswertung im Detail unterschied, wurde im prospektiven Teil versucht, Menge und Art der Infusionen und Medikamente so gut wie möglich zu standardisieren. Da im retrospektiven Teil lediglich der präoperative L-Laktatwert zur Verfügung stand, und zum Zeitpunkt der Eingangsblutprobenentnahme selten bereits eine Behandlung stattgefunden hat, wurde bei diesen Tieren die Therapie nicht für die Auswertung berücksichtigt. Es ist jedoch nicht ganz auszuschließen, dass eine Vorbehandlung vom Haustierarzt oder in der Klinik für Wiederkäuer stattgefunden und einen Einfluss auf die L-Laktatkonzentration gehabt hat. Im prospektiven Teil dieser Arbeit, erhielten die Tiere Antiinfektiva und Antiphlogistika entsprechend ihres Gewichtes und der Dosierungsanweisung des Herstellers und standardisierte Infusionsmengen bis zu den jeweiligen Probenentnahmezeitpunkten, um eine mögliche Beeinflussung der L-Laktatwerte durch die Therapie so gering als möglich zu halten. Dennoch ließ sich nicht verhindern, dass es bei einzelnen Patienten zu Abweichungen in der Therapie oder der zu den Probenentnahmezeitpunkten verabreichten Infusionsmengen kam. Dies war sowohl auf technische als auch organisatorische Probleme im Klinikablauf zurückzuführen.

Zum Zeitpunkt der 0 h Probe musste bei einigen Tieren bereits eine Infusionstherapie begonnen werden, da ihr schlechtes Allgemeinbefinden eine Verzögerung nicht zuließ oder Patienten vor einer Operation im Stehen zunächst stabilisiert werden mussten. Da die unterschiedlichen Infusionsmengen, besonders bei stark dehydrierten Tieren einen großen Einfluss auf die L-Laktatkonzentration im peripheren Blut haben können, wurde

bei der Berechnung der Differenzen von L-Laktat über die Zeit die Eingangsblutprobe und nicht die 0 h Probe als Ausgangswert verwendet. Dies nimmt zeitliche Variationen für  $\Delta\text{LAC}$  in Kauf, da die Zeit zwischen Eingangsblutprobe und Operationsbeginn (0 h) von Tier zu Tier unterschiedlich war, diese beschränkte sich jedoch auf wenige Stunden (Median 50 Minuten).

Weitere Abweichungen im Behandlungsplan mussten durch individuelle Anpassungen der Therapieform zum Beispiel bei vorbehandelten Tieren, in Kauf genommen werden. Auf eine Intensivierung der Therapie bei Tieren, die sich weniger schnell von der Operation erholten als vergleichbare Tiere wurde weitestgehend verzichtet. Eine Beeinflussung der Therapie durch die postoperativ gemessenen Laktatwerte wurde durch Verblindung der behandelnden Tierärzte/-innen für diese Werte sichergestellt.

Bei Tieren, bei denen eine Re-OP stattfand, wurde die Therapie den Umständen entsprechend angepasst und die Operationsbefunde und eventuellen Variationen im Therapieablauf dokumentiert. Eine Auswertung von Re-OPs im retrospektiven Teil dieser Arbeit wurde nicht durchgeführt. Ein Einfluss dieser intensiven Therapie auf das Überleben der Patienten ist nicht auszuschließen und spiegelt sich möglicherweise in den Überlebensraten wieder.

Insgesamt ließ sich eine geringe Variation der Behandlungen, trotz aller Bemühungen, nicht immer vermeiden. Dies ist jedoch bei jeder vergleichbaren Studienpopulation der Fall.

### **Versuchsabbruch:**

Die Entscheidung einen Therapieversuch abubrechen oblag den behandelnden Tierärzten/-innen, die für die L-Laktatkonzentration ihres Patienten zu allen Zeitpunkten außer der Eingangsprobe verblindet waren. Die Entscheidung, einen Therapieversuch abubrechen und ein Tier zu euthanasieren, erfolgte ausschließlich aus medizinischen oder tierschutzrechtlichen Aspekten, wenn der/die behandelnde Tierarzt/-ärztin eine Weiterbehandlung nicht für erfolgreich hielt. Hierbei lässt sich jedoch nicht sicher ausschließen, dass bei einigen Tieren eine intensive Fortführung der Therapie doch zu einem positiven Therapieausgang geführt hätte. Auch bei intraoperativ aufgrund von infauster Prognose euthanasierten Tieren kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass einige Tiere die

Operation überlebt hätten, wäre sie zu Ende geführt worden. Um einen Therapieabbruch aus wirtschaftlichen Aspekten auszuschließen, wurde, wenn nötig, eine weitere Operation auf Kosten der Klinik durchgeführt.

### **Beobachtungszeitraum:**

Der Beobachtungszeitraum der Tiere in der Klinik variierte im retrospektiven Teil der Studie stark. Während einige Tiere schon nach wenigen Tagen entlassen wurden, blieben andere wochenlang in der Klinik, wenn sie beispielsweise Begleiterkrankungen zeigten oder sich eine Wundinfektion entwickelte.

Um den Beobachtungszeitraum im prospektiven Teil der Studie besser zu standardisieren, wurde eine Besitzerbefragung nach dem Befinden und der Leistung ihrer Tiere sowie der Zufriedenheit der Landwirte durch die Doktorandin durchgeführt. Der Zeitpunkt der Befragung war für 3 Monate nach der durchgeführten Operation angesetzt. Während FIGUEIREDO et al. (2006) und BOULAY et al. (2014) die Besitzer 30 Tage nach erfolgter Operation nach dem Zustand ihrer Tiere befragten, führten BUCZINSKI et al. (2015b) die Befragung sowohl 30 Tage als auch 3 Monate postoperativ durch.

In vorliegender Arbeit wurde die Befragung der Besitzer nach einem 3-monatigen Rekonvaleszenz-Intervall durchgeführt, um spät auftretende Rezidive mit einbeziehen zu können. Auf eine weitere Befragung zu einem früheren Zeitpunkt wurde verzichtet. Dieser lange Beobachtungszeitpunkt hatte zur Folge, dass zwei Tiere in der Zwischenzeit, aus nicht mit der ursprünglichen Erkrankung in Zusammenhang stehenden Gründen, aus den Betrieben ausschieden. Unklar bleibt, ob diese Tiere bei einem längeren Verbleiben im Betrieb erneut Auffälligkeiten gezeigt hätten. Insgesamt zeigten vier Tiere Anzeichen für ein Rezidiv (Kolik, fehlender Kotabsatz, sistierende Futteraufnahme) und wurden von ihren Besitzern der Schlachtung zugeführt. Es ist jedoch nicht sicher auszuschließen, dass auch Tiere in diese Gruppe fallen, die eine andere als die in der Klinik behandelte Ursache für ihren Zustand hatten, oder mit einer erneuten Behandlung hätten überleben können, da hier nur nach der Einschätzung des Besitzers gefragt und kein Tier nachuntersucht wurde. Zusätzlich wurden zwei Tiere nach ihrer Rückkehr in den Betrieb der Schlachtung zugeführt, da den Landwirten die Gefahr eines Rezidivs zu hoch war, obwohl sie keine erneuten Symptome zeigten. Auch bei diesen Tieren kann nicht vorhergesagt werden, ob es tatsächlich zu einem Rezidiv gekommen wäre, hätten die Besitzer sie im Betrieb belassen.

Eine eindeutige Einteilung der Tiere in eine positive und eine negative Therapieausgangsgruppe für den Zeitpunkt der Besitzerbefragung 3 Monate nach der Operation war unter den gegebenen Umständen demnach nicht möglich. Dieser Therapieausgangszeitpunkt wurde deshalb für die statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass die Laktatwerte jener Tiere, die in den Betrieben später Rezidive zeigten, oder die wegen der Gefahr eines Rezidivs abgeschafft wurden, sich während des Klinikaufenthaltes vollständig normalisierten. Ein Rückschluss auf ein mögliches Rezidiv bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach erfolgter Operation konnte unter den Bedingungen vorliegender Studie daher nicht getroffen werden.

### **Einteilung in Diagnosegruppen:**

Die Dokumente, die für den retrospektiven Studienteil verwendet wurden, setzen sich hauptsächlich aus den Patientenakten inklusive der darin vorhandenen Dokumentationen zusammen. Diese stellen sich als sehr unterschiedlich umfangreich und nachvollziehbar dar. Besonders die Form und der Umfang der Operationsberichte gestaltete sich sehr variabel. Dies führte dazu, dass nicht immer eine eindeutige Diagnosestellung durch die Doktorandin möglich war oder teilweise mehrere Diagnosen in die Auswertung eingeschlossen werden mussten. Die Einteilung und Zusammenfassung der Diagnosen erfolgte nach Lokalisation und betroffenem Organsystem in der für die Doktorandin sinnvollsten Art und Weise. Bei Darm- oder Labmagenperforationen wurden die Tiere der Gruppe „generalisierte Peritonitis“ zugeteilt, auch wenn noch keine Anzeichen für Fibrin in der Bauchhöhle dokumentiert waren. Da alle Tiere mit Darm- oder Labmagenperforationen und generalisierter Peritonitis intraoperativ euthanasiert wurden, ist diese Zusammenfassung hinsichtlich der einheitlichen Prognose vertretbar.

Da im prospektiven Teil dieser Arbeit bei jeder Operation eine der beiden Doktorandinnen (Corinna Lausch oder Stine Giertzuch) anwesend war, konnte dieses Problem in diesem Teil der Studie weitestgehend ausgeschlossen werden.

### 3. Fazit

Die Einbeziehung von Plasma-L-Laktat in die prognostische Evaluierung von Rinderpatienten mit akutem Abdomen kann hilfreich sein, um Entscheidungen zu objektivieren und den Besitzer vor oder auch nach bereits erfolgter Operation bezüglich bestehender Überlebenschancen seines Tieres zu beraten. Sicherlich wäre es wünschenswert, eine Abschätzung über den Therapieausgang der Patienten bereits vor Operationsbeginn treffen zu können um dem Tier unnötige Leiden und Besitzer und Tierarzt Kosten und Zeit zu ersparen. Hierbei sollte man sich jedoch nicht auf L-Laktat allein verlassen. Je nach zugrunde liegender Diagnose ist die Vorhersagekraft zwar gerade bei hohen Laktatwerten gut, jedoch setzt dies voraus, dass die Diagnose bereits vor Operationsbeginn bekannt ist. Dies ist mit Sicherheit selbst den erfahrensten Untersuchern nicht immer möglich. Hat man jedoch nach bereits erfolgter Operation und Diagnosestellung Zweifel, ob die Therapie weitergeführt oder abgebrochen werden soll, kann ein 6 bis 12 Stunden postoperativ gemessener Plasma-L-Laktatwert helfen, diese Entscheidung zu stützen und zu objektivieren. Obwohl eine Operation in diesem Fall bereits stattgefunden hat, kann es dennoch hilfreich sein, bei einer schlechten Prognose die weitere Therapie rechtzeitig abubrechen, um sowohl dem Tier ein weiteres Leiden als auch dem Halter die Kosten einer aussichtslosen Weiterbehandlung zu ersparen.

Vorliegende Arbeit berücksichtigt ausschließlich L-Laktat als prognostischen Faktor. Dies ist jedoch kein Ersatz für die gründliche Untersuchung der Tiere sowie Berücksichtigung der Wünsche des Besitzers bezüglich eines Behandlungsversuchs. Klinische, sowie andere labordiagnostische Befunde, sollten bei Abschätzung der Prognose betroffener Patienten stets mit einbezogen werden.

Abschließend darf nicht außer Acht gelassen werden, dass vorliegende Studie unter Klinikbedingungen an einer vorselektierten Gruppe von Tieren durchgeführt wurde und die Ergebnisse der Arbeit möglicherweise nur mit Einschränkungen auf Situationen unter Praxis- und Feldbedingungen übertragbar sind.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Stine Giertzuch (2019)

### *Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der Plasmakonzentration von L-Laktat bei Rindern mit akutem Abdomen*

L-Laktat entsteht während der anaeroben Glykolyse im Zytoplasma von Körperzellen. Unter physiologischen Stoffwechselbedingungen wird es zu Pyruvat umgewandelt und über Citratzyklus und Atmungskette unter Gewinnung von ATP zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut. Halten anaerobe Bedingungen über längere Zeiträume an, wie es bei verschiedenen schweren Erkrankungszuständen der Fall ist, kann L-Laktat im Plasma ansteigen. In Human- und Veterinärmedizin wurde es deshalb bereits bei verschiedenen Erkrankungen als negativ prognostischer Faktor etabliert. Bei Rindern mit akutem Abdomen ist L-Laktat bisher jedoch ausschließlich bei Labmagenerkrankungen hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft untersucht worden. Das Ziel vorliegender Studie war es, Plasma-L-Laktat bei Rindern mit akutem Abdomen unterschiedlicher Ursachen hinsichtlich seiner prognostischen Möglichkeiten zu überprüfen.

Dies wurde anhand einer retrospektiven Auswertung präoperativ gemessener L-Laktatwerte und einer prospektiven Auswertung des postoperativen Verlaufs von L-Laktat bei Rinderpatienten ab 6 Monaten durchgeführt, die mit akutem Abdomen in die Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München eingeliefert wurden.

Die Auswertung der retrospektiv erhobenen, präoperativen Plasma-L-Laktatwerte der gesamten Studienpopulation (n = 806) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tieren mit positivem (Median = 3,71 mmol/L; Q<sub>1</sub>/Q<sub>3</sub> = 2,04/6,97 mmol/L; n = 524) und negativem (Median = 6,49 mmol/L; Q<sub>1</sub>/Q<sub>3</sub> = 3,24/9,77 mmol/L; n = 282) Therapieausgang (P < 0,001). Die binär logistische Regressionsanalyse zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen hohen Plasma-L-Laktatwerten und dem Risiko nicht zu überleben (OR = 1,14; 95 % KI = 1,1 - 1,2; P < 0,001). Bei einem L-Laktat-Trennwert von  $\geq 5,37$  mmol/L betrug die Sensitivität zur Vorhersage eines negativen Therapieausgangs 59,6 % und die Spezifität 65,6 % (AUC = 0,65; 95% KI = 0,6 - 0,7; P < 0,001).

Die Differenzierung in die verschiedenen, dem akuten Abdomen zugrunde liegenden Diagnosen, ergab nur für Rinder mit Labmagenvolvulus (4,4 vs. 8,3 mmol/L;  $P < 0,001$ ), Volvulus jejuni (2,0 vs. 4,0 mmol/L;  $P = 0,029$ ) und Blinddarmdilataion und -verlagerung (2,2 vs. 4,7 mmol/L;  $P = 0,045$ ) statistisch signifikante Unterschiede der medianen L-Laktat-Werte von Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang. Die mit ROC Analysen ermittelten AUC Werte für diese drei Diagnosen waren höher (0,74, 0,79 und 0,77) als der Wert der Gesamtpopulation. Bei der Diagnose Volvulus jejuni mit der größten Fläche unter der Kurve wies der L-Laktat-Trennwert 2,7 mmol/L eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 70 % auf.

Bei Betrachtung des postoperativen Verlaufs von L-Laktat der gesamten Studienpopulation der prospektiven Erhebung ( $n = 98$ ) fiel auf, dass die mediane Konzentration unabhängig vom Therapieausgang im Verlauf der Zeit abnimmt (Eingang bis 72 Stunden postoperativ). Bei Tieren, die nicht überlebten, blieb sie jedoch bis zum Ende der Versuchszeit höher als bei überlebenden Tieren. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich bis zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der OP. ROC-Analysen ergaben die größte Fläche unter der Kurve für den Probenentnahmezeitpunkt 6 h postoperativ (AUC 0,89; 95 % KI = 0,8 - 0,97;  $P < 0,001$ ). Bei einem Trennwert für L-Laktat von 1,77 mmol/L konnte zu diesem Zeitpunkt mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 73 % ein negativer Therapieausgang vorhergesagt werden. Das Risiko nicht zu überleben stieg zu diesem Zeitpunkt pro 1 mmol/L Anstieg von L-Laktat um das 2,76-fache ( $P = 0,001$ ), 12 h postoperativ sogar um das 5,32-fache an ( $P = 0,003$ ). Die Differenzen der Laktatkonzentration zu den verschiedenen Probenentnahmezeitpunkten verglichen mit dem Eingangswert ergaben, dass ein Abfall der Werte keine zuverlässige Aussage zum Therapieausgang zulässt. Stiegen die Werte jedoch um  $\geq 1,08$  mmol/L an, konnte ein Nicht-Überleben mit einer Spezifität von 98,4 % vorhergesagt werden (AUC = 0,69; Se = 50 %; Sp = 98,4 %). Kein Tier mit einem Anstieg  $\geq 1,66$  mmol/L zum Zeitpunkt 6 h überlebte.

Abschließend lässt sich sagen, dass Plasma-L-Laktat beim Rind mit akutem Abdomen ein hilfreicher Faktor zu Objektivierung der Prognose sein kann. Eine Messung vor und 6 h nach erfolgter Operation kann dem Tierarzt helfen, eine Aussage zur Überlebenschance betroffener Patienten zu treffen, wenn die Werte vor der Operation bereits sehr hoch sind oder im postoperativen Verlauf deutlich ansteigen. Durch die Verfügbarkeit portabler Laktatmessgeräte ist die Bestimmung dieser Werte auch unter Praxisbedingungen schnell und einfach möglich. Eine Evaluierung klinischer Parameter durch eine gründliche Untersuchung der Patienten, sowie Einbeziehung weiterer Faktoren (z.B. die Bereitschaft des Besitzers in eine möglicherweise teure Behandlung seines Tieres zu investieren) sollte jedoch einer Entscheidungsfindung stets zugrunde liegen.

## VII. SUMMARY

Stine Giertzuch (2019)

*Investigations on the prognostic value of plasma L-lactate concentrations in cattle with acute abdominal emergencies*

L-lactate is produced during anaerobic glycolysis in the cytoplasm of body cells. Under physiological conditions, it is converted to pyruvate and metabolized via the Krebs cycle and respiratory chain. If anaerobic conditions persist for an extended period of time, as it is the case for various severe disease states, plasma L-lactate concentrations can increase. In human and veterinary medicine, L-Lactate is therefore a well-established biomarker of disease severity, tissue hypoxia and mortality. However, until now the prognostic utility of increased plasma L-Lactate concentrations in cattle with acute abdominal emergencies has only been evaluated for abomasal disorders.

Consequently, the aim of this study was to investigate the predictive value of pre- and postoperatively determined plasma L-Lactate concentrations in cattle with acute abdominal emergencies of varied origins. For this purpose, a retrospective analysis of preoperatively measured plasma L-Lactate concentrations from 806 cattle (age  $\geq$  6 months) admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich, for reasons of an acute abdominal emergency between 2005 and 2012 was carried out. Additionally, the prognostic value of postoperatively determined plasma L-Lactate concentrations of 98 cattle that were hospitalized between August 2015 and August 2016 was evaluated postoperatively.

The evaluation of the preoperative plasma L-Lactate concentrations of the retrospective study population showed statistically significant differences between patients with a positive (median = 3.71 mmol/L;  $Q_1/Q_3 = 2.04/6.97$  mmol/L;  $n = 524$ ) and patients with a negative (median = 6.49 mmol/L;  $Q_1/Q_3 = 3.24/9.77$  mmol/L;  $n = 282$ ) outcome ( $P < 0.001$ ). Binary logistic regression analysis revealed a statistically significant association between increased plasma L-lactate concentrations and the probability of non-survival (OR = 1.14, 95% CI = 1.1 - 1.2;  $P < 0.001$ ). The area under the curve (AUC) for a receiver operating characteristics (ROC) analysis was 0.65 (95% CI = 0.6 - 0.7;  $P < 0.001$ ) and the identified L-Lactate cut-off value of  $\geq 5.37$  mmol/L showed a sensitivity and specificity for the

prediction of a negative outcome of 60% and 66%, respectively.

Only for the three diagnoses Volvulus abomasi (4.4 vs. 8.3 mmol/L,  $P < 0.001$ ), Volvulus jejuni (2.0 vs. 4.0 mmol/L;  $P = 0.029$ ) and cecal dilatation and displacement (2.2 vs. 4.7 mmol/L;  $P = 0.045$ ) the median plasma L-Lactate concentrations differed significantly between animals with a positive and a negative outcome. The AUC values obtained with ROC analyses for these three diagnoses were higher (0.74, 0.79 and 0.77) than the value for the whole study population. For animals with a diagnoses of Volvulus jejuni a cut-off value for L-Lactate of 2.7 mmol/L was identified, which had a sensitivity and specificity for predicting a negative outcome of 90% and 70%, respectively.

Regardless of the outcome, a postoperative decrease of plasma L-Lactate concentrations was observed in patients of the prospective study population. However, in non-surviving animals ( $n = 34$ ), plasma L-Lactate concentrations remained higher during the entire study period than in surviving animals ( $n = 64$ ). Statistically significant differences between those groups were observed at all sampling times during the first 24 h after initiation of surgical intervention.

ROC analysis revealed the largest AUC for plasma L-Lactate determined 6 h after initiation of surgical intervention (AUC = 0.89; 95% CI = 0.8 - 0.97;  $p < 0.001$ ). A L-lactate cut-off value of 1.77 mmol/L allows to predict a negative outcome six hours after initiation of surgery with a sensitivity and specificity of 89% and 73%, respectively. At this time point the risk of non-survival increased by a factor of 2.76 ( $p = 0.001$ ) per 1 mmol/L increase in L-lactate, and by a factor of 5.32 twelve hours postoperatively ( $p = 0.003$ ). The calculated differences of plasma L-Lactate between baseline values on admission and subsequent sampling times did not allow a reliable prediction of the outcome of therapy. However, if values increased by  $\geq 1.08$  mmol/L until 6 h after initiation of surgical intervention, non-survival could be predicted with a specificity of 98.4% (AUC = 0.69; Se = 50%; Sp = 98.4%). All animals which experienced an increase of plasma L-Lactate  $\geq 1.66$  mmol/L until 6 h died or had to be euthanized.

In conclusion, the present study shows that increased plasma L-Lactate concentrations are a prognostic factor in cattle suffering from acute abdominal emergencies. However, a single preoperative determination of plasma L-Lactate concentration is of limited value for the prediction of the outcome of

therapy, unless obtained values are already very high. The present study also shows that a delayed normalization of plasma L-Lactate concentrations is a more reliable indicator for a negative outcome in affected animals. Postoperative determination of plasma L-Lactate concentrations is therefore a clinically useful tool to identify patients with a high mortality risk at an early stage after surgical intervention was carried out.

Due to the availability of cheap and portable lactate devices, the determination of blood L-Lactate concentrations is nowadays also easily possible under farm conditions. However, an evaluation of clinical parameters through examination of affected patients, as well as the inclusion of other factors such as the owner's willingness to invest in a potentially expensive treatment of his animal, should always be considered in the decision-making process.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M. L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. *Journal of Surgical Research* 2007; 143: 320-328.

Allen SE, Holm JL. Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 123-132.

Anderson D, Constable P, St Jean G, Hull B. Small-intestinal volvulus in cattle: 35 cases (1967-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993; 203: 1178-1183.

Arieff AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 1987; 253: E271-E276.

Beer KA, Syring RS, Drobatz KJ. Evaluation of plasma lactate concentration and base excess at the time of hospital admission as predictors of gastric necrosis and outcome and correlation between those variables in dogs with gastric dilatation-volvulus: 78 cases (2004-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2013; 242: 54-58.

Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Schwarzwald C, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC. Sequential L-lactate concentration in hospitalised equine neonates: A prospective multicentre study. *Equine Veterinary Journal* 2013; 45: 2-7.

Boucher WB, Abt D. Right-sided dilatation of the bovine abomasum with torsion. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1968; 153: 76-80.

Boulay G, Francoz D, Doré E, Dufour S, Veillette M, Badillo M, Bélanger AM, Buczinski S. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *Journal of Dairy*

Science 2014; 97: 212-221.

Buczinski S, Doré E, Boulay G, Francoz D. Validation of the handheld Lactate-Pro analyzer for measurement of blood L-lactate concentration in cattle. *Veterinary Clinical Pathology* 2014; 43: 567-572.

Buczinski S, Rademacher RD, Tripp HM, Edmonds M, Johnson EG, Dufour S. Assessment of L-lactatemia as a predictor of respiratory disease recognition and severity in feedlot steers. *Preventive Veterinary Medicine* 2015a; 118: 306-318.

Buczinski S, Boulay G, Francoz D. Preoperative and Postoperative L-Lactatemia Assessment for the Prognosis of Right Abomasal Disorders in Dairy Cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015b; 29: 375-380.

Coghe J, Uystepuyst CH, Bureau F, Detilleux J, Art T, Lekeux P. Validation and Prognostic Value of Plasma Lactate Measurement in Bovine Respiratory Disease. *The Veterinary Journal* 2000; 160: 139-146.

Cohen RD, Woods HF (1976) *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*. Blackwell Scientific Publications. 1. Aufl., Oxford.

Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181-191.

Constable P, Streeter R, Koenig G, Perkins N (1998) Blood L-lactate and pyruvate concentrations and lactate-pyruvate ratio in 41 cattle with abomasal volvulus. *Proceedings of the Australian Association of Cattle Veterinarians Sydney*. Seite 121-123

Constable PD, Streeter RN, Koenig GJ, Perkins NR, Gohar HM, Morin DE. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11: 71-79.

Corley KTT, Donaldson LL, Furr MO. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Veterinary Journal* 2005; 37: 53-59.

De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 699-702.

De Papp E, Drobatz K, Hughes D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 215: 49-52.

Delesalle C, Dewulf J, Lefebvre RA, Schuurkes JAJ, Proot J, Lefere L, Deprez P. Determination of Lactate Concentrations in Blood Plasma and Peritoneal Fluid in Horses with Colic by an Accusport Analyzer. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 293-301.

Desrochers A, Anderson DE. Intestinal Surgery. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 2016; 32: 645-671.

Elhanafy MM, French DD, Braun U. Understanding jejunal hemorrhage syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2013; 243: 352-358.

Espinosa P, Le Jeune SS, Cenani A, Kass PH, Brosnan RJ. Investigation of perioperative and anesthetic variables affecting short-term survival of horses with small intestinal strangulating lesions. *Veterinary Surgery* 2017; 46: 345-353.

Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine* 2005; 20: 255-271.

Fecteau G, Desrochers A, Francoz D, Nichols S. Diagnostic Approach to the Acute Abdomen. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 2018; 34: 19-33.

Figueiredo MD, Nydam DV, Perkins GA, Mitchell HM, Divers TJ. Prognostic Value of Plasma L-Lactate Concentration Measured Cow-Side with a Portable Clinical Analyzer in Holstein Dairy Cattle with Abomasal Disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 1463-1470.

Fubini S, Smith D, Tithof P, Perdrizet J, Rebhun W. Volvulus of the distal part of the jejunioileum in four cows. *Veterinary Surgery* 1986; 15: 150-152.

Green TI, Tonozzi CC, Kirby R, Rudloff E. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003–2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011; 21: 36-44.

Grosche A, Furll M, Wittek T. Peritoneal fluid analysis in dairy cows with left displaced abomasum and abomasal volvulus. *Veterinary Record* 2012; 170: 413.

Hashimoto-Hill S, Magdesian KG, Kass PH. Serial Measurement of Lactate Concentration in Horses with Acute Colitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1414-1419.

Henderson ISF, Franklin RP, Wilkins PA, Boston RC. Association of hyperlactatemia with age, diagnosis, and survival in equine neonates. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 496-502.

Hjortkjaer R, Svendsen C. Right abomasal displacement in dairy cows. Clinical, clinical chemical and hemodynamic findings with special reference to prognosis and circulatory disturbance. *Nordisk Veterinaermedicin* 1979; 31: 1-28.

Hoffmann K (2018) Vergleich der prognostischen Relevanz klinischer und labordiagnostischer Befunde zwischen Kühen und Kälbern mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung unter besonderer Berücksichtigung der Plasma-L-Laktatkonzentration. Diss. vet. med. 2018. Ludwig-Maximilians-Universität, München

Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate: I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *The American Journal of Medicine* 1961; 30: 833-839.

Hughes D, Rozanski E, Shofer F, Laster L, Drobatz K. Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO<sub>2</sub> on plasma lactate concentration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999; 60: 521-524.

Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery* 2003; 185: 485-491.

James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The Lancet* 1999; 354: 505-508.

Johnston K, Holcombe SJ, Hauptman JG. Plasma Lactate as a Predictor of Colonic Viability and Survival After 360° Volvulus of the Ascending Colon in Horses. *Veterinary Surgery* 2007; 36: 563-567.

Karapinar T, Kaynar O, Hayirli A, Kom M. Evaluation of 4 Point-of-Care Units for the Determination of Blood I-Lactate Concentration in Cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2013; 27: 1596-1603.

Kümper H. Right displacement of the abomasum in cattle. 1. Pathogenesis, clinical course and prognosis. *Tierärztliche Praxis* 1995; 23: 351-359.

Kümper H, Seeger T. Labmagenverlagerung beim erwachsenen Rind. Teil 3: Therapie (Fortsetzung), pra-und postoperative Behandlung, Prognose. *Tierärztliche Praxis* 2003; 31: 224-230.

Lagutchik MS, Ogilvie GK, Wingfield WE, Hackett TB. Lactate Kinetics in veterinary Critical Care: A Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 1996; 6: 81-95.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Ouattara A, Collange O, Augustin P, Annane D, Arbelot C, Asehnoune K, Baldesi O, Bourcier S, Delapierre L, Demory D, Hengy B, Ichai C, Kipnis E, Brasdefer E, Lasocki S, Legrand M, Mimoz O, Rimmele T, Aliane J, Bertrand PM, Bruder N, Klasen F, Friou E, Levy B, Martinez O, Peytel E, Piton A, Richter E, Toufik K, Vogler MC, Wallet F, Boufi M, Allaouchiche B, Constantin JM, Martin C, Jaber S, Lefrant JY. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 667-676.

Liao X-p, She Y-x, Shi C-r, Li M. Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *Journal of Pediatric Surgery* 1995; 30: 1412-1415.

Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *American Journal of Clinical Pathology* 1983; 80: 484-489.

Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney International* 1986; 29: 752-774.

Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1638-1652.

Mizock BA. Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association* 1987; 258: 497-501.

Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 80-93.

Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 1637-1642.

Nielsen C, Lindholt JS, Erlandsen EJ, Mortensen FV. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs. *International Journal of Surgery* 2011; 9: 428-432.

Nielsen C, Mortensen FV, Erlandsen EJ, Lindholt JS. L- and D-lactate as biomarkers of arterial-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs. *International Journal of Surgery* 2012; 10: 296-300.

Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Corcos O. Predictive Factors of Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: Prospective Study from an Intestinal Stroke Center. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: 597-605.

Pang DS, Boysen S. Lactate in Veterinary Critical Care: Pathophysiology and Management. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2007; 43: 270-279.

Petersen MB, Tolver A, Husted L, Tølbøll TH, Pihl TH. Repeated measurements of blood lactate concentration as a prognostic marker in horses with acute colitis evaluated with classification and regression trees (CART) and random forest analysis. *The Veterinary Journal* 2016; 213: 18-23.

Rademacher G, Dirksen G, Klee W. Diagnose, Therapie und Prognose der Darmscheibendrehung beim Rind. *Tierärztliche Umschau* 1995; 50: 271-280.

Rademacher G, Lorch A. Das Rind mit Kolik als Patient in der Praxis. *Tierärztliche Umschau* 2005; 60: 236-249.

Rosenberger G, Dirksen G (1990) Die klinische Untersuchung des Rindes. Parey, 3. Aufl., Berlin.

Sarr MG, Bulkley GB, Zuidema GD. Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction. *The American Journal of Surgery* 1983; 145: 176-182.

Sattler N, Fecteau G, Helie P, Lapointe JM, Chouinard L, Babkine M, Desrochers A, Couture Y, Dubreuil P. Etiology, forms, and prognosis of gastrointestinal dysfunction resembling vagal indigestion occurring after surgical correction of right abomasal displacement. *The Canadian Veterinary Journal* 2000; 41: 777-785.

Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan C, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. *The American Journal of Medicine* 1994; 97: 47-54.

Studer P, Vaucher A, Candinas D, Schnuriger B. The value of serial serum lactate measurements in predicting the extent of ischemic bowel and outcome of patients suffering acute mesenteric ischemia. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015; 19: 751-755.

Tenhunen JJ, Uusaro A, Karja V, Oksala N, Jakob SM, Ruokonen E. Apparent heterogeneity of regional blood flow and metabolic changes within splanchnic tissues during experimental endotoxin shock. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97: 555-563

Tennent-Brown BS, Wilkins PA, Lindborg S, Russell G, Boston RC. Sequential Plasma Lactate Concentrations as Prognostic Indicators in Adult Equine Emergencies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 198-205.

Trefz FM, Lorenz I, Lorch A, Constable PD. Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *PLoS One* 2017; 12: e0182938.

Vella A, Farrugia G. D-lactic acidosis: pathologic consequence of saprophytism. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 73: 451-456.

Vincent J-I, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute J-p, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical Care Medicine* 1983; 11: 449-451.

Wittek T, Constable PD, Furll M. Comparison of abomasal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomasal volvulus. *American Journal of Veterinary Research* 2004; 65: 597-603.

Wotman K, Wilkins PA, Palmer JE, Boston RC. Association of Blood Lactate Concentration and Outcome in Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 598-605.

Zacher LA, Berg J, Shaw SP, Kudej RK. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2010; 236: 892-897

# IX. ANHANG

## 1. Untersuchungsprotokoll

Untersuchungsprotokoll Laktatstudie Kuh				Eingangsuntersuchung	
Stine Giertzuch					
<b>Rektaltemperatur (in °C):</b>				<b>Lfd. Nummer:</b>	-1
<b>Verhalten:</b>				<b>Probe:</b>	
<input type="checkbox"/> ruhig, aufmerksam (0) <input type="checkbox"/> sehr ruhig/matt (1) <input type="checkbox"/> apathisch (2) <input type="checkbox"/> somnolent (3) <input type="checkbox"/> unruhig (4)				<b>Uhrzeit:</b>	
spontanes Stöhnen:				Datum:	
<input type="checkbox"/> Ja (1) <input type="checkbox"/> Nein (0)				Kliniknummer:	
<b>Haltung:</b> <input type="checkbox"/> physiologisch (0) <input type="checkbox"/> aufgekrümmt (1) <input type="checkbox"/> sägebockartig (2)				Standplatz:	
<b>Stehvermögen:</b>				<b>Kolik:</b>	
<input type="checkbox"/> steht/steht von alleine auf (0) <input type="checkbox"/> steht nach Auftreiben auf (1) <input type="checkbox"/> steht mit Tendenz zum Niedergehen (2) <input type="checkbox"/> festliegend (3)				<input type="checkbox"/> keine (0) <input type="checkbox"/> ggrd. Kolik (1) <input type="checkbox"/> mgrd. Kolik (2) <input type="checkbox"/> hgrd. Kolik (3)	
<b>Schleimhautfarbe:</b>					
<input type="checkbox"/> blass-rosa (0) <input type="checkbox"/> rosa (1) <input type="checkbox"/> gerötet (2) <input type="checkbox"/> blass (3) <input type="checkbox"/> weiß/porzellan (4) <input type="checkbox"/> zyanotisch (5) <input type="checkbox"/> ikterisch (6)					
<b>Hautturgor:</b>					
<input type="checkbox"/> erhalten (0) <input type="checkbox"/> ggrd. reduziert (1) <input type="checkbox"/> mgrd. reduziert (2) <input type="checkbox"/> hgrd. reduziert (3)					
<b>Bulbi:</b>					
<input type="checkbox"/> nicht eingesunken (0) <input type="checkbox"/> ggrd. eingesunken (1) <input type="checkbox"/> mgrd. eingesunken (2) <input type="checkbox"/> hgrd. eingesunken (3)					
<b>Skleralgefäße:</b>				<b>Herz:</b> /min	
<input type="checkbox"/> fein gez. (0) <input type="checkbox"/> deutl. gez. (1) <input type="checkbox"/> injiziert (2) <input type="checkbox"/> mäßig gez. (3) <input type="checkbox"/> schlecht gez. (4) <input type="checkbox"/> nicht gez. (5) <input type="checkbox"/> verwaschen (6)				Rhythmus:	
Atmung: /min				Intensität:	
Typ:				Abgesetztheit:	
Auskultation:				Nebengeräusche:	
Lungenperkussion:				<b>Leberperkussion:</b>	
<b>PA/SA:</b>				<input type="checkbox"/> Leberfeld darstellbar (0) <input type="checkbox"/> Leberfeld nicht darstellbar (1) <input type="checkbox"/> Leberfeld verkleinert (2)	
				<b>Darmperistaltik:</b>	
				<input type="checkbox"/> normal (0) <input type="checkbox"/> reduziert (1) <input type="checkbox"/> kaum/nicht (2) <input type="checkbox"/> hypermotorisch (3)	
<b>FK-Proben:</b>					
Rückengriff <input type="checkbox"/> negativ (0) <input type="checkbox"/> positiv (1) <input type="checkbox"/> fraglich (2)					
Schmerzperkussion <input type="checkbox"/> negativ (0) <input type="checkbox"/> positiv (1) <input type="checkbox"/> fraglich (2)					
Wenn positiv: Wo?					
<b>Bauchdeckenspannung:</b> <input type="checkbox"/> weich (0) <input type="checkbox"/> ggrd. gespannt (1) <input type="checkbox"/> mgrd. gespannt (2) <input type="checkbox"/> hgrd.gespannt (3)					
<b>Abdomenform:</b>					
<input type="checkbox"/>					
<b>Abdomenfülle:</b>					
<input type="checkbox"/> nicht vermehrt gefüllt (0) <input type="checkbox"/> ggrd. vermehrt gefüllt (1) <input type="checkbox"/> mgrd. vermehrt gefüllt (2) <input type="checkbox"/> hgrd. vermehrt gefüllt (2)					
<b>Sonstiges:</b>					
<b>Kot:</b>				<b>Pansen:</b>	
Menge: <input type="checkbox"/> ausreichend (0) <input type="checkbox"/> reduziert (1) <input type="checkbox"/> kaum/nicht (2)				Kontraktionen / 2 Minuten	
Konsistenz:				Intensität	
Farbe:				Füllung	
				Schichtung	
Beimengungen:				tympänisch <input type="checkbox"/> Nein (0) <input type="checkbox"/> Ja (1)	
<b>Rektal:</b>				<b>Pansensaft:</b>	
Kot im Rektum <input type="checkbox"/> ausreichend (0) <input type="checkbox"/> wenig (1) <input type="checkbox"/> kein Kot im Rektum (2)				Menge	
Unterdruck <input type="checkbox"/> erhalten (0) <input type="checkbox"/> reduziert (1)				Farbe	
Labmagen tastbar <input type="checkbox"/> Nein (0) <input type="checkbox"/> Ja (1)				Geruch	
Darmteile tastbar <input type="checkbox"/> Nein (0) <input type="checkbox"/> Ja (1)				Viskosität	
Bauchfell <input type="checkbox"/> glatt (0) <input type="checkbox"/> sandpapierartig (1)				pH	
Pansenfüllung <input type="checkbox"/> gut (0) <input type="checkbox"/> mäßig (1) <input type="checkbox"/> schlecht (2)				Chloridgehalt	
Weitere Auffälligkeiten:					
<b>Untersuchungszeitpunkte:</b>					
-1 = Eingangsuntersuchung    6 h post OP    12 h post OP    24 h post OP    48 h post OP    72 h post OP					
0-Blutprobe unmittelbar vor dem Setzen der Lokalanästhesie, hier keine Untersuchung des Tieres					
<b>Laktat mit Lactate Pro 2 messen!</b>					
Wert: <input type="text"/>					

Anhang 1: Eingangsuntersuchungsprotokoll für die Patienten der prospektiven Auswertung.

## 2. intraoperative Befunddokumentation

<b>Checkliste für intraoperative Befunde Laktatstudie</b>						
Corinna Lausch, Stine Giertzuch						
<b>Unterdruck erhalten</b>	Ja	Nein	Reduziert	Überdruck		
<b>Bauchhöhlenflüssigkeit</b>				<b>Pansen</b>		
Menge				Füllung		
Farbe				Schichtung	geschichtet	durchmischt
Geruch				Tympanie	Ja	Nein
Beimengungen						
<b>Bauchfell</b>				<b>Psalter</b>		
glatt	rau			Größe		
Fibrin				Inhalt		
Auflagerungen				Konsistenz		
Verklebungen				<b>Haube</b>	Ja	Nein
Verwachsungen				frei beweglich		
<b>Darm</b>				<b>Leber</b>		
Drehung/Strangulation (Grad)				Ränder	scharf	stumpf
Invagination						
Anschoppung				<b>Gallenblase</b>		
Dilatation				Größe		
veränderter Abschnitt				Füllung		
Länge				Konsistenz		
Farbe						
Motorik				<b>Uterus</b>		
Füllung				Größe		
Nerkorsen						
Verklebungen/Verwachsungen				<b>Nieren</b>		
Wenn ja: Lösbar?	Ja	Nein		Größe		
restlicher Darm				Form		
Füllung				Lage		
Motorik insgesamt						
Farbe				<b>Nabel</b>		
prä-stenotische Darmschlingen ggr./mgrd./hgrd. dilatiert				Bruch	Ja	Nein
nach Ursachenbehebung				Vene		
Motorik				Arterien		
Farbe				Urachus		
Füllung distaler Darmschlingen				Verklbungen/Verwachsungen		
Kotabsatz	Ja	Nein				
<b>Labmagenverlagerung</b>				<b>Netz</b>		
Rechts/Links				normal	Ja	Nein
Drehung	Ja	Nein		gerissen	Nein	Ja
Grad der Drehung				Wenn Ja: Lokalisation		
Dilatation ggr./mgrd./hgrd.				ödematös	Nein	Ja
Farbe				gestaut	Nein	Ja
Füllung				infarziert	Nein	Ja
Voverlagerbar	Ja	Nein	Schwer	<b>Gekrösewurzel</b>		
Op-Methode				verdreht	Ja	Nein
				ödematisiert	Ja	Nein

**Anhang 2: Protokoll für die intraoperative Befunddokumentation für die Patienten der prospektiven Datenerhebung.**

### 3. Protokoll für die Besitzerbefragung

<b>Telefonprotokoll Kuh</b>	Lfd. Nummer Kuh:								
Stine Giertzuch									
Datum:		Datum OP/Einlieferung:							
Kliniknummer:		Ohrmarke:							
Alter:		Rasse, Geschlecht:							
Fragen:									
	<i>Ist die Kuh noch im Bestand?</i>								
	<b>Nein:</b>								
	<i>Wann abgegangen?</i>		Datum:						
	<i>Abgangsgrund?</i>								
	Zusammenhang mit Erkrankung				anderer Grund				
	<i>Wenn anderer Grund welcher:</i>								
	<i>Art des Abgangs:</i>								
	Euthanasie				Schlachtung				
	<i>Zufriedenheit mit Ergebnis der Behandlung vor dem Abgangszeitpunkt (1 = sehr zufrieden, 6 = überhaupt nicht zufrieden)</i>								
	1	2	3	4	5	6			
	<b>Ja:</b>								
	<i>Zufriedenheit insgesamt in Schulnoten (1 = sehr zufrieden, 6 = überhaupt nicht zufrieden)</i>								
	1	2	3	4	5	6			
	<b>Milchleistung:</b>								
	<i>Milchleistung aktuell in L</i>								
	<i>Milchleistung in % verglichen mit anderen Tieren der Herde im gleichen Laktationsstadium</i>								
	0%	25%	50%	75%	100%				
	<i>Zufriedenheit mit erbrachter Leistung in Schulnoten</i>								
	1	2	3	4	5	6			
	<b>Futteraufnahme/Appetit</b>								
	<i>Futteraufnahme aktuell in % verglichen mit anderen Tieren der Herde im gleichen Laktationsstadium</i>								
	0%	25%	50%	75%	100%				
	<i>Futteraufnahme bei Rückkehr in Betrieb</i>								
	gut	mäßig	schlecht						
	<i>Zufriedenheit mit Futteraufnahme in Schulnoten</i>								
	1	2	3	4	5	6			
	<b>Wie ist die OP Wunde verheilt?</b>								
	Unauffällig/Gut			Es gab Komplikationen					
	Wenn Ja:								
	<i>War Eiter vorhanden?</i>			Ja	Nein				
	<i>Hat sich ein Abszeß gebildet?</i>			Ja	Nein				
	<i>Musste nachbehandelt werden?</i>			Ja	Nein				
	<i>Wenn ja was wurde gemacht?</i>								
	<b>Sonstige Auffälligkeiten / Krankheiten / Schwierigkeiten in den letzten 3 Monaten</b>								

Anhang 3: Protokoll für die telefonische Besitzerbefragung 3 Monate nach erfolgter Operation für die Tiere der prospektiven Datenerhebung.

## **X. DANKSAGUNG**

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei meinen Betreuern Priv.-Doz. Dr. Florian Trefz und Dr. Annette Lorch für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die herausragende Unterstützung während der letzten Jahre bedanken!

Florian, Vielen Dank für die großartige Betreuung! Danke, dass du immer erreichbar warst, für deine Hilfe und Unterstützung während der Projektzeit und während des Schreibens, deine Geduld und deine schnellen Korrekturen! Annette, Danke für deine zahlreichen Anregungen bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit, deine Unterstützung, deine ansteckende Begeisterung für die Buiatrik und für alles was ich von dir lernen durfte!

Mein Dank gilt weiterhin Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer für die vielen wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit und die Bereitstellung meiner Arbeitsstelle als wissenschaftliche Hilfskraft an der Klinik für Wiederkäuer.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen wunderbaren Kollegen und dem gesamten Tierpflegerteam der Klinik für Wiederkäuer, für die Unterstützung und Geduld während meines Projektes und die lehrreiche und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dir, Corinna. Ohne deinen Einsatz zu allen Tages- und Nachtzeiten wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen!

Ich möchte mich des Weiteren bei meinen Mitdoktoranden bedanken, für die unvergessliche Zeit, die wir miteinander verbracht haben, den Rückhalt, die Hilfsbereitschaft und die gegenseitige Unterstützung. Es war wunderschön mit euch zusammen zu arbeiten!

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen Freunden Danken, für das Verständnis und die Rücksicht während der Bereitschaftszeit und die Unterstützung in allen Lebenslagen! Und natürlich auch meinen Mitbewohnern Dominik, Julia, Miroslav und Sebastian für das liebevolle Miteinander der letzten drei Jahre irgendwo zwischen Familienleben und Klassenfahrt, und dafür, dass Ihr München für mich zu einem Zuhause gemacht habt.

Danke auch an die Kühe Frieda, Dalmatinernase, Gisela und ihre Kolleginnen für die Geduld und die Gelassenheit trotz etlicher, nächtlicher Untersuchungen und Blutprobenentnahmen.

Zu guter Letzt, herzlichen Dank an meine Familie, besonders an meine Eltern und meinen Bruder Peter-Lasse, für das grenzenlose Vertrauen und die stetige, bedingungslose Unterstützung, auf die ich mich jederzeit verlassen kann. Danke, dass ihr immer für mich da seid!