

Aus der Klinik für Wiederkäuer
(Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer: Prof. Dr. W. Klee)
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Untersuchungen zum Einfluss des D-Laktatblutspiegels auf Azidose,
Körperhaltung und Verhalten bei Kälbern mit Neugeborenendurchfall**

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

von
Solveig Katharina Vogt
aus Soltau

München 2004

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

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent:	Univ.-Prof. Dr. W. Klee
Korreferent:	Priv.-Doz. Dr. H. Kaltner

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

Für meine Familie

INHALT

1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Formen der metabolischen Azidose	2
2.1.1 Additionsazidose	2
L-Laktat-Azidose	2
D-Laktat-Azidose	4
Metabolische Azidose als Folge von Pansenazidose	7
Metabolische Azidose durch Hungerstoffwechsel	8
2.1.2 Subtraktionsazidose	9
2.1.3 Kombination von verschiedenen Azidoseformen	9
Kombination von Additions- und Subtraktionsazidose	9
Kombination von Additions- und Retentionsazidose	10
2.1.4 Verteilungsazidose	11
2.2 Therapiemöglichkeiten	11
2.2.1 Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat	11
2.2.2 Azidoseausgleich mit anderen Basen oder mit Basenvorläufern	13
2.2.3 Therapiebegleitende Maßnahmen	14
3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
3.1 Material und Methodik	16
Krankengut	16
Haltung	16
Fütterung	17
Körpermasse	17
Behandlung	17
Klinische Untersuchung	17
Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie	18
Probennahme	18
Probenbearbeitung	18
Statistik	19
3.2 Ergebnisse	20

3.2.1 Angaben zum Status der in die Untersuchung einbezogenen Kälber am Tag der Einlieferung in die Klinik	20
Allgemeine Angaben	20
Klinische Befunde bei Einlieferung	20
Labordiagnostische Befunde bei Einlieferung	21
3.2.2 Labordiagnostische Befunde im Verlauf	21
3.2.3 Zusammenhang zwischen den klinischen und den labordiagnostischen Befunden	22
Körperhaltung zu Beginn der Untersuchung	22
Körperhaltung nach den ersten vier Stunden	23
Körperhaltung nach 24 Stunden	23
Verhalten zu Beginn der Untersuchung	24
Verhalten nach vier Stunden	24
Verhalten nach 24 Stunden	25
Zusammenhang zwischen Trinkverhalten nach Versuchsende und Blutwerten	25
3.2.4 D-Laktat-Konzentration und Basenexzess	27
Korrelationen zwischen D-Laktat-Konzentration und Basenexzess	27
Verhalten von D-Laktat-Konzentration und Basenexzess im zeitlichen Verlauf	31
3.2.5 Verlauf der Blutspiegel von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß	32
3.2.6 Aus der Differenz der Basenexzesse neu berechnete Dosierungsfaktoren	33
4 DISKUSSION	35
Allgemeines zu den Probanden	35
Einfluss des D-Laktats auf die Azidose	35
Dosierung von Natriumbikarbonat	38
Einfluss des D-Laktats auf die klinischen Befunde	40
5 ZUSAMMENFASSUNG	43
6 SUMMARY	45
7 LITERATURVERZEICHNIS	47
8 DANKSAGUNG	53
9 LEBENSLAUF	54

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten wurde vielfach davon ausgegangen, dass die Hauptursachen der schweren Azidose bei neugeborenen Durchfallkälbern in den großen Natriumhydrogenkarbonat-Verlusten über den Durchfall und in der Anhäufung von L-Laktat aus anaerober Glykolyse aufgrund dehydratationsbedingter Hypoperfusion der peripheren Gewebe zu suchen sind.

Erst in letzter Zeit ist vermehrt von Untersuchungen zur Bedeutung des D-Laktats bei der neonatalen Kälberdiarrhö zu lesen. Das Interesse an dieser Azidoseform beruht wohl vor allem darauf, dass die Patienten durch deutliche Störung des Allgemeinbefindens auffallen und vor allem anscheinend oftmals weniger gut oder weniger zügig auf die üblichen Therapiemaßnahmen ansprechen. So war es keine Seltenheit, dass Kälber nach Behandlungsversuchen in der Praxis mit Verdacht auf eine andere, vielleicht zusätzliche, Störung zum Durchfall in die Klinik eingeliefert wurden.

Daraus und aus den Beobachtungen, die auch an der Klinik gemacht wurden, stellte sich die Frage, ob Kälber mit einer D-Laktat-Azidose problematischer zu therapieren sind als Kälber mit anderen Azidoseformen. Es war Ziel dieser Arbeit, dies herauszufinden.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Formen der metabolischen Azidose

2.1.1 Additionsazidose

L-Laktat-Azidose

Erhöhung des L-Laktat-Blutspiegels scheint eine häufige Ursache für Azidose beim Durchfallkalb zu sein. Es entsteht bei der anaeroben Glykolyse, die bei den aufgrund von heftigem Durchfall schnell dehydrierten Kälbern bald einsetzt (ANDRESEN und ANDRESEN, 1986; GROVE-WHITE, 1998; KASARI, 1999). Anaerobe Glykolyse findet dann vermehrt statt, wenn aufgrund von Dehydratation Hypovolämie und damit Hypoxie im Gewebe entsteht. Laut NAYLOR (1987) und BINDING et al. (2000) findet man diese Art der Azidose vermehrt bei Durchfallkälbern, die jünger als acht Tage sind, wobei NAYLOR (1987) jedoch nicht zwischen der L- und der D-Form des Laktats unterscheidet und daher davon auszugehen ist, dass – wie bei BINDING et al. (2000) – nur das L-Laktat im Blut bestimmt wurde. Eine Abhängigkeit der Azidoseart vom Alter der Kälber wird von verschiedenen Autoren beschrieben (NAYLOR, 1987; GROVE-WHITE und WHITE, 1993; BINDING et al., 2000). Laut NAYLOR (1987) leiden Kälber unter acht Tagen oft unter einer enterotoxischen *Escherichia coli*-Infektion, und diese Erkrankung verläuft meist sehr akut mit rascher Hämokonzentration und Gewebehypoxie, wobei L-Laktat anfällt. NAYLOR (1987) konnte keine altersabhängigen Unterschiede in der L-Laktat-Clearance feststellen. Allerdings schreiben PHILLIPS und CASE (1980) von einer verminderten Rate der L-Laktat-Verwertung bei einem Kalb mit Coronavirus-induziertem Durchfall. Die niedrigen L-Laktat-Werte von Kälbern im Alter von über einer Woche erklärt NAYLOR (1987) damit, dass diese Kälber oft nur noch geringe Glykogenvorräte besitzen. Da aber zur Milchsäureproduktion bei anaerobem Metabolismus Glukose nötig ist, und somit bei diesen Kälbern mit geringen Glykogenvorräten das Substrat fehlt, wird so die Schwere der L-Laktat-Azidose begrenzt. Den Grund für die Begrenztheit der Glykogenvorräte sieht er darin, dass ältere Kälber mit Durchfall langsamer als jüngere Kälber dehydrieren und so meist für eine längere Periode anorektisch sind. Diese älteren Kälber sind ihm zu Folge meist schwerer azidotisch als Kälber im Alter von unter einer Woche, wobei aber Anhäufung von L-Milchsäure nicht die Ursache ist. Ältere Kälber sind eher für Rotavirus-Infektionen anfällig, in deren Verlauf es wegen Malabsorption zu hohen intestinalen Bikarbonatverlusten

und wegen Abfall der Nierenperfusion zu Verminderung der Wasserstoffionen-Exkretion kommt (NAYLOR, 1987; GROVE-WHITE, 1998). Die Entwicklung einer respiratorischen Kompensation wird – im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Kälbern im Alter von unter einer Woche – bei älteren Kälbern häufig beobachtet, da eine metabolische Azidose nach den Erfahrungen von NAYLOR (1987) mindestens für circa 24 Stunden persistieren muss, bevor die Kälber Zeichen einer respiratorischen Kompensation zeigen. Der rapide Krankheitsverlauf bei Kälbern im Alter von unter einer Woche wirkt somit einer respiratorischen Kompensation entgegen (NAYLOR, 1987). Auch HARTMANN et al. (1997) beschreiben, dass relativ junge Kälber mit Durchfall in fast zwei Drittel der Fälle (von insgesamt 34 Kälbern) keine respiratorische Kompensation aufweisen. Sie führen dies jedoch auf eine zusätzliche subklinische respiratorische Funktionsstörung zurück und gehen davon aus, dass in vielen Fällen eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose vorliegt. Zur Differenzierung der Entstehung des metabolischen Anteils der Azidose bei Durchfallkälbern nutzen sie die Anionenlücke, wobei eine erhöhte Anionenlücke auf das Vorliegen einer Additions- oder Retentionsazidose und eine unveränderte oder erniedrigte Anionenlücke auf eine Subtraktions- oder Verteilungszidose hindeutet. Für den Anstieg der Werte der Anionenlücke ist ihrer Meinung nach eine Erhöhung der Plasmalaktatkonzentration (wobei nicht zwischen der L- und D-Form unterschieden wird) wenig oder gar nicht verantwortlich. Es wird von einer Steigerung der Produktion von nicht-flüchtigen Säure-Anionen berichtet, die zur Additionsazidose führen, auf welche jedoch nicht näher eingegangen wird.

Auch EWASCHUK et al. (2003) konnten keine Korrelation von L-Laktat im Serum und Anionenlücke feststellen.

Im Gegensatz dazu macht KASKE (1994) gerade die erhöhte L-Laktatkonzentration für den Anstieg der Anionenlücke verantwortlich. Er nimmt die Anionenlücke zur groben Abschätzung der L-Laktatkonzentration (auch ohne direkte Laktatbestimmung) zu Hilfe. Auch er beschreibt, dass vor allem Kälber im Alter von unter einer Woche von der L-Laktatazidose betroffen sind.

Laut BINDING et al. (2000) lässt sich die Vergrößerung der Anionenlücke nicht allein durch eine erhöhte Laktatkonzentration erklären, trotz statistisch hochsignifikantem Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen. Aber auch hier wurde nur die L-Form des Laktats bestimmt. Zwischen dem Azidosegrad und der Schwere der Dehydratation besteht nur eine schlechte Korrelation, wohingegen der Schweregrad einer L-Laktatazidose in Beziehung zur Schwere der Dehydratation steht (NAYLOR, 1987), das heißt, Kälber mit hohen L-Laktatwerten sind meist deutlich dehydrierter als Kälber mit normalen Laktatwerten.

Eine andere Ursache für das Entstehen einer L-Laktat-Azidose kann eine kardiopulmonale Dysfunktion sein, die durch einen Endotoxin-Schock entsteht, der vor allem bei neugeborenen Kälbern mit schlechter kolostraler Immunität auftritt. Diese Kälber sind sehr empfänglich für Effekte der Endotoxine von gramnegativen Bakterien auf das Blut, den Metabolismus und die kardiopulmonale Funktion. Die Sauerstoffversorgung des Gewebes sinkt, und es kommt auch zur anaeroben Glykolyse (KASARI, 1999).

D-Laktat-Azidose

KASARI und NAYLOR (1984) beschreiben ein Syndrom der metabolischen Azidose ohne Dehydratation bei neugeborenen Kälbern. Vorberichtlich hatten diese Kälber zwar Durchfall, zum Zeitpunkt der Untersuchungen war dieser jedoch nicht mehr festzustellen.

SCHELCHER et al. (1998) führen diese Art der metabolischen Azidose auf eine Hyper-D-Laktatämie zurück, deren Ursache sie in der bakteriellen Vergärung unverdaut ins Kolon gelangter Milch sehen. D-Laktat kann laut SCHELCHER et al. (1998) in Säugergewebe via Methylglyoxal-Stoffwechselweg synthetisiert werden, aber hierbei liegen immer weniger als 0,5 mmol/l im Plasma vor.

KASARI und NAYLOR (1984) hatten bei den Kälbern nur L-Laktat, Azetat und Azetoazetat gemessen und dabei keine erhöhten Werte festgestellt. LORENZ (2004) hält es für möglich, dass der Grund für das häufige Auftreten von erhöhten D-Laktat-Konzentrationen bei Kälbern, die in die Klinik eingewiesen werden, darin liegt, dass Kälber häufig erst dann für ungewöhnliche Problemfälle gehalten werden, wenn sie bei nur geringer Dehydratation und keinem Durchfall (mehr) eine sehr deutliche Störung des Allgemeinbefindens zeigen. Denn ihre Untersuchungen hatten gezeigt, dass eine hochgradige Störung des Allgemeinbefindens oft mit erhöhten D-Laktat-Konzentrationen einhergeht. Und erhöhte D-Laktat-Werte wurden vermehrt bei Kälbern gefunden, die nicht oder nur geringgradig dehydriert waren.

SCHELCHER et al. (1998) beschreiben dieses Krankheitsbild bei über acht Tage alten Kälbern, die keinen oder wenig Durchfall (Kot meist nicht wässrig, sondern schleimig oder pastös) zeigten und nicht dehydriert waren. Das heißt, dass die Azidoseursache wahrscheinlich nicht in Natriumbikarbonat-Verlusten über den Darm oder in Hypovolämie und L-Laktatämie zu suchen ist. Meist zeigten diese Kälber niedergeschlagenes Verhalten, nur einen schwachen Saugreflex, Ataxie vor allem der Hintergliedmaßen und allgemeine Schwäche. Die Anionenlücke war typischerweise hoch. Fast in gleichem Maße, wie die Anionenlücke zunahm, fielen die Bikarbonat-Werte ab, was auf eine metabolische Azidose mit Ansammlung von ungemessenen Anionen wie organische Säuren hindeutet. Da sich

jedoch laut SCHELCHER et al. (1998) eine „Hyperurämie“, die auch durch Nierenversagen zustande gekommen sein könnte, entwickelte, kann der Anstieg von anorganischen Säuren, wie Sulfat oder Phosphat, nicht ganz ausgeschlossen werden. Jedoch kann die Größe der beobachteten Anionenlücke durch die Retention von anorganischen Säuren nur schlecht erklärt werden. Als Ursache vermuten sie eine Ansammlung von D-Laktat bakteriellen Ursprungs, ähnlich wie sie URIBARRI et al. (1998) bei der D-Laktat-Enzephalopathie des Menschen beschreiben. Verdauungsmechanismen, die zur Überproduktion führen könnten, wurden von SCHELCHER et al. (1998) nicht näher untersucht, aber es scheint festzustehen, dass die üblicherweise beteiligten infektiösen Durchfallerreger nicht die Ursache sind. Sie hatten jedoch eine Pansenazidose als mögliche Ursache der erhöhten D-Laktat-Werte nicht ausgeschlossen. GRUDE (1999) untersuchte die metabolischen Folgen des Pansen Trinkens und stellte dabei erhöhte D-Laktat-Werte im Serum von einigen Kälbern mit Durchfall fest, die keinen unphysiologischen Panseninhalt hatten. Offen blieb jedoch die Frage, woher das angefallene D-Laktat stammte, jedenfalls anscheinend nicht aus dem Hauben-Pansenraum. Weiteres Ergebnis ihrer Studie war, dass die Nierenschwelle des D-Laktats deutlich niedriger ist als die des L-Laktats. Die physiologische Obergrenze für das Auftreten von D- als auch L-Laktat im Blut ist entsprechend ihrer Untersuchung bei 2 mmol/l anzusiedeln. Die obere Grenze des Referenzbereichs von D-Laktat im Serum von Kälbern ist laut LORENZ et al. (2003) jedoch etwas höher, bei 3,96 mmol/l.

LORENZ (2002) schreibt dem D-Laktat eine wesentlich größere Bedeutung als dem L-Laktat bei der Entstehung einer metabolischen Azidose bei Neugeborenen durchfall zu, da bei über der Hälfte der untersuchten Kälber mit Durchfall erhöhte D-Laktat-Werte vorgefunden wurden. Dabei wurde auch festgestellt, dass die D-Laktat-Konzentration nur sehr schwach mit dem Dehydratationsgrad korreliert, und dass die D-Laktat-Konzentrationen im Serum auch vom Basenexzess relativ unabhängig sind, zumindest, wenn ein Basendefizit von mehr als 10 mmol/l besteht.

OMOLE et al. (2001) unterscheiden mit Hilfe von HPLC (high performance liquid chromatography) zwischen den D- und L-Isomeren der Milchsäure. Sie sind der Überzeugung, dass neben dem L-Laktat, das bei der anaeroben Glykolyse und durch Einschränkung der Leber-Clearance anfällt, auch L-Laktat bei Durchfallerkrankungen vermehrt im Darm gebildet wird. Vermehrtes Vorkommen von L-Laktat im Kot spricht dafür. Da sie aber auch D-Laktat vermehrt im Kot von Durchfallkälbern feststellen konnten, vermuten sie, dass Milch-Laktose von Kolonbakterien leicht zu D- und L-Laktat umgewandelt werden kann. Unter Umständen gelangen diese Stoffe dann direkt durch

Diffusion durch die entzündete Schleimhaut oder auch über den Monocarboxylsäure-Transportmechanismus, der L-Laktat und eine Vielzahl anderer organischer Säuren – vor allem bei tiefem pH – transportiert, ins Blut. OMOLE et al. (2001) vermuten, dass im Gegensatz zu L-Laktat das D-Isomer nur beeinträchtigt metabolisiert wird und deshalb im Blut akkumuliert und somit eine schwerwiegendere Azidose als durch die L-Form bewirkt. Eine Altersabhängigkeit im Metabolismus oder der intestinalen Flora konnten sie bei den Kälbern nicht feststellen.

Für den Metabolismus des D-Laktats ist vermutlich die D-2-Hydroxysäuren-Dehydrogenase verantwortlich. Die Aktivität dieses Enzyms wird in vitro durch Abfall des Blut-pH reduziert (TUBBS, 1965). GRUDE (1999) vermutete, dass die erniedrigte Pufferkapazität aufgrund des Bikarbonatverlustes im Durchfall eine Möglichkeit für die Anhäufung von D-Laktat im Blut darstellt.

Wiederkäuer können D-Laktat effizient, aber dennoch langsamer als L-Laktat, metabolisieren (STANGASSINGER, 1977).

Laut OMOLE et al. (2001) führen Malabsorption durch Zottenatrophie und Maldigestion bei Durchfall dazu, dass die Nährstoffe unverdaut in den distalen Dünndarm und ins große Kolon gelangen. Dort kommt es wahrscheinlich zu einem übermäßigen Wachstum bestimmter Bakterien ("bacterial overgrowth"), die dann vermutlich aus Milch-Laktose unter anderem D-Laktat produzieren. Diese intestinale bakterielle Substratvergärung bei Enteritis trägt zur Azidose bei Durchfall bei. OMOLE et al. (2001) konnten keine Altersabhängigkeit für das Auftreten der einen oder anderen Form der Laktat-Azidose bei Kälbern feststellen.

Die Werte der Anionenlücke sind bei Durchfallkälbern signifikant erhöht (über 14 mmol/l), wobei anscheinend Azetoazetat und Pyruvat nur unwesentlich dazu beitragen. Laut OMOLE et al. (2001) sind L- und D-Laktat zum großen Teil dafür verantwortlich und bilden 9 mmol/l von circa 14 mmol/l. Nur ein sehr kleiner Teil des Anstiegs der Anionenlücke – mit Pyruvat weniger als 3 mmol/l von insgesamt circa 14 mmol/l – ist auf L-Laktat zurückzuführen.

FISHER und McEWAN (1967) vermuten, dass die metabolische Azidose zu kardialen Arrhythmien oder Tod durch Herzversagen wegen Absinken des myokardialen Kaliums, Anstieg des extrazellulären Kaliums und verändertem Membranpotential beiträgt. EWASCHUK et al. (2003) konnten eine signifikante Korrelation von D-Laktat sowie DL-Laktat – im Gegensatz zu L-Laktat – mit der Anionenlücke feststellen und halten die Anionenlücke deshalb für einen Indikator der vorliegenden Azidoseart. Allerdings können sie 40 % Variation der Anionenlücke nicht der DL-Laktat-Konzentration zuschreiben. Bei den 26

gesunden Kälbern ihrer Studie lagen die Werte der Anionenlücke zwischen 3,0 mmol/l und 11,1 mmol/l.

LORENZ und GENTILE (2003) fanden heraus, dass die klinischen Befunde bei Haltung und Verhalten der Kälber mit Neugeborenenendurchfall, die bisher der metabolischen Azidose zugeordnet wurden, nicht durch das Basendefizit selbst, sondern vielmehr durch erhöhte D-Laktat-Werte im Blut der Kälber hervorgerufen werden. Mit dem Absinken der D-Laktat-Werte im Blut verschwanden auch die klinischen Symptome. Auch konnten sie feststellen, dass hohe D-Laktat-Werte keinen Einfluss auf die Prognose haben. Allerdings befürchteten sie, dass eine metabolische Azidose ohne Hyper-D-Laktatämie wegen der Geringfügigkeit der klinischen Symptome unterschätzt werden könnte. LORENZ (2003) konnte zeigen, dass die klinischen Symptome durch intravenöse Verabreichung von Natrium-D-Laktat hervorgerufen werden können, und dass Kälber mit einer D-Laktatämie – ab einer D-Laktatkonzentration von über 6 mmol/l im Blut – anhand ihres Verhaltens und ihrer Haltung klinisch erkannt werden können. Die Kälber zeigten in unterschiedlicher Ausprägung Somnolenz, Ataxie, Verharren in unphysiologischen Haltungen, regungsloses oder leicht schwankendes Stehen mit gesenktem Kopf sowie einen verzögerten oder aufgehobenen Lidreflex. Der Saugreflex war jedoch nicht negativ beeinflusst. Nach LORENZ (2004) ist der Saugreflex mehr mit dem Basenexzess und deutlicher Dehydratation als mit der D-Laktat-Konzentration im Serum assoziiert. Hingegen scheinen Störungen des Lidreflexes fast vollständig durch Erhöhung der D-Laktat-Werte verursacht zu sein. Die höchste D-Laktat-Konzentration, bei welcher noch physiologische Haltung, Verhalten und Lidreflex vorgefunden wurden, war bei dieser Studie 7,2 mmol/l.

Metabolische Azidose als Folge von Pansenazidose

Die Pansenazidose beim Kalb entsteht infolge sogenannten Pansentrinkens, zu welchem es aus verschiedenen Gründen kommen kann. Die zwei Hauptgründe, weshalb beim Kalb Milch in den Pansen, anstatt in den Labmagen, gelangen kann, sind das Vorliegen einer Dysfunktion der Schlundrinne (DIRR und DIRKSEN, 1989) oder Zwangstränkung (DIRKSEN und BAUR, 1991).

Beim noch nicht ruminierenden Kalb spielt die akute oder chronische Pansenazidose, wie sie bei erwachsenen Wiederkäuern nach der exzessiven Aufnahme von leicht verdaulichen Kohlenhydraten auftreten kann, noch keine Rolle (KASARI, 1999).

Denkbar ist es laut KASARI (1999) jedoch, dass bei jungen Kälbern, die bereits einen funktionstüchtigen Pansen ausgebildet haben, durch Aufnahme von viel glukoseenthaltenden

Flüssigkeiten oder Futterstoffen eine rasche Vergärung dieser Stoffe durch Pansen-Mikroorganismen und das Beginnen einer Laktat-Azidose ausgelöst werden könnte.

GRUDE (1999) hatte untersucht, ob es aufgrund von Pansentrinken zur Ausbildung einer metabolischen Azidose kommen kann, und fand heraus, dass die massive Milchsäurevergärung im Hauben-Pansenraum beim sogenannten Pansentrinken nicht notwendigerweise zu Hyperlaktatämie und nicht zu Laktatazidose führt, sofern der Säure-Basen-Haushalt in Ordnung ist. Bei Kälbern mit Durchfall kann es jedoch zu einer Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes kommen, was dann zu einer Blutazidose führen kann. Durchfall ist laut RADEMACHER et al. (2003) die häufigste Primärerkrankung, in deren Folge Pansentrinken auftritt, da durch Leiden des Verdauungsapparates die zum Schluss der Schlundrinne erforderliche Reflexerregbarkeit verringert sein kann. LORENZ (2004) stellte im Rahmen ihrer Untersuchung fest, dass D-Laktat den Willen zu Saugen anscheinend nicht beeinflusst, aber sie vermutet, dass der dazu nötige Muskeltonus in diesem Fall (bei erhöhten D-Laktat-Werten im Blut) reduziert ist, und dass dies unter Umständen der Grund für relativ häufiges Auftreten von Pansentrinken bei Durchfall ist, wie es von RADEMACHER und FRIEDRICH (2003) beschrieben wurde.

Eine Störung des Schlundrinnenreflexes kann auch laut SCHELCHER et al. (1998) als Komplikation bei neonatalem Durchfall auftreten und auch zusätzlich zur Laktatbildung (im Pansen) beitragen.

GENTILE et al. (2002) konnten – im Widerspruch zu den Ergebnissen von GRUDE (1999) – zeigen, dass bei einer experimentell durch mehrmaliges Eingeben von Milch über eine Sonde erzeugten Pansenazidose fast immer eine schwere metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke entsteht. Als Ursache wurden erhöhte D-Laktat-Werte, aber keine erhöhten L-Laktat-Werte, im Blut festgestellt. Sie folgern daraus, dass D-Laktat im Blut akkumuliert, weil es nicht wie L-Laktat von der L-Laktat-Dehydrogenase erkannt wird.

Metabolische Azidose durch Hungerstoffwechsel

Laut HARTMANN et al. (1997) ist es denkbar, dass es bei anhaltender Anorexie von Durchfallkälbern zu einem solchen Energiedefizit, unter anderem mit Hypoglykämie, kommen kann, dass vermehrt Ketonensäuren gebildet werden und somit eine Ketoazidose entsteht. Außerdem halten sie es für möglich, dass bei Kälbern eine Hungerazidose entsteht, wenn Proteine und schwefelhaltige Aminosäuren vermehrt katabolisiert werden und dadurch überdurchschnittlich viel Phosphat- und Sulfat-Ionen frei werden.

2.1.2 Subtraktionsazidose

Als Ursache der metabolischen Azidose bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall wird sehr oft der enterale Natriumbikarbonatverlust angesehen (GLAWISCHNIG et al., 1990; KASARI, 1999). Bei sekretorischer Diarrhö (z.B. durch *Escherichia coli*) kommt es zu Verlusten von verschiedenen Ionen und besonders Bikarbonat über das Darmlumen (GLAWISCHNIG et al., 1990; HARTMANN et al., 1997; SCHELCHER et al., 1998). In diesem Fall ist die berechnete Anionenlücke normal oder reduziert, oft liegt eine hyperchlorämische Azidose vor.

Die Pufferkapazität der extrazellulären Flüssigkeit wird kleiner und somit auch die Möglichkeit, die Produktion organischer Säuren – insbesondere der Milchsäure – zu neutralisieren (KASARI, 1999).

Außerdem wird in der Literatur noch die renal-tubuläre Azidose beschrieben, bei welcher es zu Bikarbonatverlusten über die Niere kommt (ANDRESEN und ANDRESEN, 1986; KASARI, 1999), da die Reabsorption von Bikarbonat aufgrund eines Defekts in den proximalen tubulären Konvoluten gestört ist.

2.1.3 Kombination von verschiedenen Azidoseformen

Kombination von Additions- und Subtraktionsazidose

Bei der gemischten Hohe-Anionenlücke-Azidose liegen sowohl Natriumbikarbonat-Verluste, als auch vermehrte Säureproduktion vor. Nach GROVE-WHITE (1998) liegt hier keine Mitwirkung von endogener Laktat-Produktion vor (vermutet bei Dehydratation und anaerober Glykolyse); hingegen vermutet er, dass die Säure bei Gärung im Kolon anfällt. Dieser Vorgang ist seiner Meinung nach abhängig von der Kolon-Flora, die je nach Management-System stark variiert. Verschlimmert wird die Situation durch Hypovolämie und ein dadurch verursachtes Absinken der Nierenperfusion, mit entsprechender Reduktion der Exkretion von Wasserstoffionen.

KASARI und NAYLOR (1984) beschreiben ein neues Syndrom einer metabolischen Azidose bei vier Kälbern zwar mit Durchfallvorgeschichte, aber ohne offensichtliche Anzeichen einer Dehydratation. Diese Kälber fielen vor allem auf, weil sie sehr geschwächt und teilweise sogar komatös, aber nicht hypoglykämisch oder hyperkaliämisch waren, und auf die Therapie mit Bikarbonat gut ansprachen. Angesichts der Tatsache, dass die Kälber nicht dehydriert waren, erscheint es eher unwahrscheinlich, dass die Azidose von Bikarbonatverlusten über den Durchfallkot oder von Plasma-Laktat-Akkumulation bei Dehydratation und Hypovolämie oder auch von einer Abnahme der renalen Wasserstoff-Ionen Exkretion bei Dehydratation und

Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herrührt. Allerdings wurde eben nur die L-Form des Laktats sowie Azetoazetat und Azetat bestimmt, wobei die Werte im Normalbereich lagen.

Laut KASARI und NAYLOR (1986) legt ein Anstieg der Anionenlücke nahe, dass es zu einer Akkumulation von organischen oder anorganischen Säuren gekommen sein muss, die zumindest teilweise an der Entwicklung der metabolischen Azidose beteiligt sind. Sie gehen aber auch davon aus, dass auch zum Teil Verluste von Bikarbonat über Durchfall eine Rolle spielen, da der Abfall der Bikarbonat-Konzentration im Plasma größer ist als der Anstieg der Anionenlücke.

Auch BINDING et al. (2000) kommen zu dem Ergebnis, dass meist eine Kombination von Subtraktions- und Additionsazidose besteht. Ergebnis der Untersuchungen von KASARI und NAYLOR (1986) ist außerdem, dass eine Korrelation zwischen klinisch erfassbarer "Depression" und dem Azidosegrad besteht, wohingegen keine Korrelation zwischen Dehydratation und Azidosegrad besteht, da diese Kälber zwar schwer azidotisch, aber nicht sehr dehydriert waren.

GROVE-WHITE (1998) hält es für möglich, dass die Produktion von Säure im Kolon – durch bakterielle Vergärung teilweise verdauter Nahrung – eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer schweren Azidose älterer Kälber mit malabsorptiver Diarrhö spielt. GROVE-WHITE und WHITE (1993) schreiben, dass nicht bekannt ist, ob eine "colonic lactic acidosis" auch ohne Durchfall auftreten kann, vermuten es jedoch. Weder die Kolostrumaufnahme, noch die Vorbehandlung, noch die klinische Symptomatik sind ihrer Meinung nach brauchbare Indikatoren für die Schwere der Azidose.

Kombination von Additions- und Retentionsazidose

Bei Verminderung des renalen Plasmaflusses kann es infolge nicht adäquater renaler Exkretion von nicht-flüchtigen Säure-Anionen, die bei Durchfall entstehen, zu einer Retentionsazidose kommen, da diese Anionen nur renal eliminiert werden können. Diese tritt aber meist gleichzeitig mit einer Additionsazidose auf und bewirkt auch einen Anstieg der Anionenlücke (HARTMANN et al., 1997). Auch KASARI (1999) beschreibt eine distale renal-tubuläre Azidose, bei der die Sekretion von Wasserstoffionen in den distalen Konvoluten reduziert ist (hyperchlorämische metabolische Azidose ohne Durchfall). Bei Dehydratation sinkt die GFR, was sowohl zusätzlich zum Anstieg von Harnstoff und Kreatinin, als auch zu Verminderung der Protonenausscheidung führen kann (KASKE, 1994).

2.1.4 Verteilungsazidose

Bei einer an sich physiologischen Bilanz von Säuren und Basen im Körper kann es zu einer Verminderung der Bikarbonat-Ionen im Extrazellularraum oder auch zur Anreicherung von Wasserstoff-Ionen kommen. Dabei läuft die Bildung und Ausscheidung saurer oder basischer Metabolite unverändert ab, aber das Säure-Basen-Gleichgewicht ist durch die Ausdehnung des extrazellulären Kompartiments oder durch Verschiebung von Ionen zwischen intra- und extrazellulärem Raum, zum Beispiel bei einer Verdünnungsazidose oder einer hyperkaliämischen Azidose, gestört. Bei der hyperkaliämischen Azidose des Menschen führt ein extrazellulärer Kalium-Überschuss zu einer typischen Verteilungsazidose. Kalium-Ionen dringen im Austausch gegen Wasserstoffionen in die Zellen ein und bewirken so, dass sich intrazellulär eine Alkalose und extrazellulär eine Azidose entwickelt. Da es auch in den Tubuluszellen zu einer Alkalose kommt, sinkt die renale Ausscheidung von Wasserstoffionen („paradoxe Alkalurie“), was wiederum die extrazelluläre Azidose verstärkt (MÜLLER-PLATHE, 1982). HARTMANN et al. (1997) vermuten, dass es hier einen Zusammenhang mit den deutlich erhöhten Plasmakaliumwerten vieler Durchfallkälber gibt.

Eine mögliche Ursache für die metabolische Azidose neugeborener Kälber mit nur minimalen Anzeichen einer Dehydratation und keinem Durchfall, sieht KASARI (1999) in einer exzessiven Sequestrierung von Bikarbonat im Gastrointestinaltrakt, da bei fast allen diesen Kälbern deutlich auskultierbare Flüssigkeitsgeräusche (Plätschern) bei der Schwingauskultation zu hören waren. Dies wurde jedoch von ihm nicht näher untersucht.

2.2 Therapiemöglichkeiten

2.2.1 Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Der Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat wird aufgrund des sofortigen alkalisierenden Effekts auf den Blut-pH in der Literatur am häufigsten empfohlen (KASARI und NAYLOR, 1984/1985; ANDRESEN und ANDRESEN, 1986; GROVE-WHITE und WHITE, 1993; KASKE, 1994; GEISHAUSER und THÜNKER, 1997; HARTMANN et al., 1997; GROVE-WHITE, 1998; SCHELCHER et al., 1998; KASARI, 1999; BINDING et al., 2000; WENDEL et al., 2001).

Der Hauptanteil der nötigen Natriumbikarbonatmasse geht zu Lasten der Korrektur der bereits bestehenden Azidose und nur ein kleinerer Teil ist für den Ausgleich fortlaufender Verluste und für den Verbrauch durch dauernd im Stoffwechsel anfallende Protonen nötig. Für die

Infusionstherapie ist es unbedeutend, ob es sich um eine reine Subtraktionsazidose oder um eine Kombination von dieser mit einer Additionsazidose handelt (BINDING et al., 2000).

Auch LORENZ und GENTILE (2003) schreiben, dass es für die Behandlung keinen Unterschied macht, ob die Ursache der metabolischen Azidose D-Laktat-Absorption oder Bikarbonat-Verlust ist.

In vielen Fällen wird die benötigte Bikarbonat-Masse anhand der gängigen Gleichung:

$$\text{HCO}_3^- \text{ (mmol)} = \text{Körpermasse (kg)} \times \text{Basendefizit (mmol/l)} \times \text{Faktor (l/kg)}$$

errechnet. Dabei variiert die empfohlene Größe des Faktors erheblich. Die Spanne reicht von 0,3 (GLAWISCHNIG et al., 1990) über 0,5 (NAYLOR, 1987; SAHAL et al., 1993), durchschnittlich 0,65 (BINDING et al., 2000) und 0,8 (GEISHAUSER und THÜNKER, 1997) bis zu 1,0 oder gar 1,5 bei sehr schwerer Azidose (GROVE-WHITE, 1998). Empirisch ermittelt hatten die Faktoren jedoch nur BINDING et al. (2000) und KASARI und NAYLOR (1986). BINDING et al. (2000) formten die erwähnte Formel in „Faktor = $\text{mmol NaHCO}_3 \times \text{KM}^{-1} \times \Delta\text{BD}^{-1}$ “ um und setzten die bekannten Größen wie Körpermasse, durch die Infusion bewirkte Änderung des Basendefizits und Menge infundierter Millimol Natriumhydrogenkarbonat in diese Formel ein. KASARI und NAYLOR (1986) ermittelten ebenfalls über die bekannte Körpermasse der Kälber und den Grad der durch die Infusion bewirkten Korrektur einen Faktor von 0,44 und empfehlen daher einen Faktor von 0,5. Auch bestehen unterschiedliche Meinungen, ob es sich bei dem Faktor um einen Verteilungsraumfaktor (GEISHAUSER und THÜNKER, 1997) oder um einen Dosierungsfaktor (BINDING et al., 2000) handelt. Laut BINDING et al. (2000) handelt es sich bei dem Faktor nicht um einen reinen Verteilungskoeffizienten, da die Größe des Faktors außer durch den Verteilungsraum von Natriumhydrogenkarbonat noch durch andere Einflüsse, wie zum Beispiel eingeschränkte Enzymtätigkeiten oder auch besonders große enterale oder renale Bikarbonatverluste, mitbestimmt wird, die wiederum individuell sehr unterschiedlich sein können. Außerdem beschreiben sie, dass der Faktor sowohl mit zunehmendem Zeitraum, als auch mit sinkendem Azidosegrad zunimmt. Ältere oder bereits längere Zeit an Durchfall erkrankte Kälber benötigten in ihrem Versuch etwas höhere Dosierungen. 41-mal ermittelten sie Faktorgrößen von über 1,0, die zeigen, dass es sich bei den Faktoren nicht um reine Verteilungskoeffizienten handeln kann. Sie konnten bei Kälbern, die eine Wiederholungsbehandlung mit Bikarbonat benötigten, keine konstanten individuellen Besonderheiten feststellen.

KASARI und NAYLOR (1984) erwähnen, dass die insgesamt benötigte Natriumbikarbonat-Menge auch bei ähnlichem Gewicht und Azidosegrad sehr variabel ist.

Von der reinen Rehydratation zur Verbesserung der Nierenfunktion (ohne den Einsatz von alkalisierenden Verbindungen), wird bei Kälbern abgeraten (KASARI und NAYLOR, 1985; GROVE-WHITE, 1998; KASARI, 1999), da Kälber nicht in der Lage sind, damit die Azidose zu korrigieren, wenn der pH-Wert erst einmal unter 7,2 gefallen ist (GROVE-WHITE, 1998). Die Effekte einer peroralen Verabreichung von Natriumhydrogenkarbonat treten wesentlich langsamer ein als bei intravenöser Verabreichung (KASARI, 1999) und können eine schwere Azidose trotz Verabreichung einer hohen Dosis nicht korrigieren (GROVE-WHITE, 1998). Beim zusätzlichen Vorliegen einer respiratorischen Störung befürchten HARTMANN et al. (1997), dass die Pufferwirkung des Bikarbonats beeinträchtigt ist, da das entstehende Kohlenstoffdioxid ihrer Meinung nach dann nicht ausreichend über die Lunge eliminiert werden kann (vorübergehender Anstieg des Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks). Deshalb bevorzugen sie die Verwendung von sogenanntem "Carbicarb". Dieses besteht aus äquimolaren Teilen von Natriumbikarbonat und Natriumkarbonat (Na_2CO_3), ist auch ohne Metabolisierung sofort wirksam und bildet ihrer Ansicht nach vor allem wenig Kohlenstoffdioxid. So werden für die Wirksamkeit keine Organfunktionen zusätzlich beansprucht, was eine gute Wirksamkeit, auch bei gemischt respiratorisch-metabolischer Azidose, erwarten lässt.

2.2.2 Azidoseausgleich mit anderen Basen oder mit Basenvorläufern

Die Natrium-Salze von L-Milch-, Essig- und Propionsäure haben einen ähnlich alkalisierenden Effekt auf das Blut-pH wie Natrium-Bikarbonat (KASARI, 1999). KASARI und NAYLOR (1985) verglichen in ihrer Studie den Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat, Natrium-Laktat und Natrium-Azetat, und kommen wie HARTMANN et al. (1997) zu dem Schluss, dass Bikarbonat am schnellsten und effektivsten eine bestehende Azidose ausgleicht, da im Gegensatz zu den anderen keine Metabolisierung im Körper mehr nötig ist. HARTMANN et al. (1997) halten Laktat, Azetat und Zitrat angesichts der Beeinträchtigung der Verstoffwechslung bei Durchfallkälbern sogar für kontraindiziert, da sie gleichzeitig Basen und nichtflüchtige Säure-Anionen sind. Da laut KASARI und NAYLOR (1985) Laktat in der Leber und in peripheren Geweben metabolisiert wird und dazu eine angemessene Sauerstoffversorgung für eine effektive Nutzbarmachung von Laktat nötig ist, ist die Anwendung bei durchfallkranken, dehydrierten Kälbern von eher zweifelhaftem Wert. Bei Azetat verhält es sich ähnlich: es muss erst in Muskeln und anderen Geweben oxidiert werden; es ist jedoch etwas wirksamer als Laktat. Der alkalisierende Effekt von Laktat verbesserte sich, je mehr Flüssigkeit infundiert wurde. KASARI (1999) schreibt,

dass das D-Isomer von Natrium-Laktat nur sehr langsam metabolisiert wird, da Rinder angeblich nur eine unbedeutende Menge von dem Enzym D-Laktat-Dehydrogenase haben. Deshalb hat es nur einen unbedeutenden alkalisierenden Effekt. Auch bei kommerziell erhältlichen Flüssigkeiten, die DL-Laktat enthalten, muss damit gerechnet werden, dass ein berechnetes Bikarbonatdefizit unterkorrigiert wird, da DL-Laktat einen deutlich geringeren alkalisierenden Effekt hat als L-Laktat. Sowohl Natrium-D-Gluconat als auch Natrium-Zitrat erwiesen sich beim gesunden Kalb bei intravenöser Verabreichung als ineffektiv. Dazu kommt, dass Natrium-Zitrat ungewollte neuromuskuläre Nebeneffekte, wie Ataxie und Festliegen, zu haben scheint. Die Symptome sind der Hypokalzämie ähnlich, obwohl die Gesamt-Kalzium-Konzentration während der Infusion von diesem alkalisierenden Stoff noch ansteigt (KASARI, 1999).

Basenvorläufer wie Zitrat oder Propionat empfiehlt GROVE-WHITE (1998) nur zusätzlich zu Bikarbonat zur Unterstützung der Azidosekorrektur.

Tris-Puffer (Trishydroxymethylaminomethan, THAM) hat den Vorteil, dass er – im Gegensatz zu Natriumbikarbonat und Phosphatpufferlösungen – intrazellulär wirkt. Nachteilig ist jedoch seine atemdepressive und hyperkaliämie- und hyperglykämie-fördernde Wirkung, weshalb er wenig für die Praxis geeignet ist, da er nicht ohne vorherige entsprechende Serum-Untersuchung verwendet werden sollte (ANDRESEN und ANDRESEN, 1986). GLAWISCHNIG et al. (1990) kombinierten Trispuffer mit Natriumbikarbonat in einer isoionischen Vollelektrolytlösung (Sterofundin®). Tris-Puffer wirkt prompt, da er direkt mit Wasserstoffionen reagiert und über den Harn ausgeschieden wird. Allerdings kann es zu Venenreizungen oder auch Gewebsnekrosen kommen.

2.2.3 Therapiebegleitende Maßnahmen

Einige Autoren, wie zum Beispiel ANDRESEN und ANDRESEN (1986), NAYLOR (1987), SCHELCHER et al. (1998) und RADEMACHER et al. (2002), empfehlen bei noch trinkenden Kälbern mit Durchfall das Anbieten von oralen Elektrolytlösungen. GLAWISCHNIG et al. (1990) empfehlen nach Wiedereinsetzen der Sauglust das Anbieten von einer Diättränke. GROVE-WHITE (1998) hält es wegen der Wirkung auf die Nierenfunktion für sinnvoll, hypertone orale Ersatzlösungen einzusetzen, die hohe Glukosekonzentrationen enthalten. Seiner Meinung nach sind sie bei der Korrektur einer metabolischen Azidose hilfreicher als das Beifügen von zusätzlichen Basen.

SCHELCHER et al. (1998) entziehen den Kälbern für drei Tage strikt die Milch, um eine abnormale Gärung zu vermeiden. Zusätzlich setzen sie oral Antibiotika, wie Colistin oder

Amoxicillin-Clavulan-Säure, ein. Eine Reduktion der Kolon-Flora durch oral-verabreichte Antibiose könnte ihrer Meinung nach hilfreich sein, da theoretisch jedes therapeutische Anheben des Kolon-pHs die D-Milchsäure-Absorption herabsetzt.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material und Methodik

Krankengut

In die Untersuchung aufgenommen wurden 73 Kälber bis zu einem Alter von drei Wochen, die zwischen September 2002 und März 2003 in die II. Medizinische Tierklinik eingeliefert wurden und entweder zum Zeitpunkt der Untersuchung oder aber vorberichtlich Durchfall hatten. Die Kälber wurden nur dann in die Untersuchungen einbezogen, wenn sie ein Basen-defizit aufwiesen, das größer als 10 mmol/l war. Es wurden also deutlich azidotische Kälber ausgewählt, deren vorberichtlich einziges Problem Durchfall war.

Ausschlusskriterien waren:

- Hypoglykämie (Blutzuckerspiegel < 2,5 mmol/l)
- Hyperkaliämie (Kaliumkonzentration > 8 mmol/l)
- Myodystrophie (Kreatinkinase (CK) bei Einlieferung > 2000 U/l und/oder Aspartat-Amino-Transferase (AST) > 400 U/l)
- schwere Lungenentzündungen (am Tag der Einlieferung Röhrenatmen feststellbar)
- Nabelentzündungen, die einer chirurgischen Behandlung bedurften
- nötiger Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika

Hypoglykämie, Hyperkaliämie oder Myodystrophie führten zum Ausschluss von der Untersuchung, damit sie als Ursachen für auffällige Verhaltensweisen und Körperhaltungen möglichst ausgeschlossen waren. Ebenso wurden Kälber, die antiphlogistisch behandelt werden mussten, nicht in die Untersuchung einbezogen, da ein Einfluss derartiger Behandlung auf das Verhalten nicht ausgeschlossen werden konnte.

Haltung

Die Kälber wurden in Einzelboxen mit durchlässigem Boden gehalten, die mit Stroh eingestreut waren.

Fütterung

Je nach Körpermasse wurden die Kälber dreimal täglich mit einer Gesamtmilchmenge von ca. 12 % ihrer Körpermasse aus dem Nippleimer getränkt. Wenn sie im Herkunftsbetrieb Milchaustauscher erhalten hatten, wurde dies auch in der Klinik so beibehalten. Außerdem standen jedem Kalb Heu, Kälberkorn, frisches Wasser aus dem Eimer zur freien Aufnahme und ein Salzleckstein zur Verfügung. In den 24 Stunden des Versuchs wurde den Kälbern keine Elektrolyttränke angeboten.

Körpermasse

Die Körpermasse der Kälber wurde bei Einlieferung mit Hilfe der digitalen Viehwaage „iconix FX 1“ der Firma Texas Trading ermittelt. Die Genauigkeit dieser Waage liegt bei 0,1 Kilogramm.

Behandlung

Allen Tieren wurde am ersten Behandlungstag – sofern nicht schon vom Haustierarzt verabreicht – ein Kombinationspräparat von Vitamin E und Selen subkutan verabreicht. Beim Vorliegen von Fieber oder wenn es aus anderen Gründen indiziert war, wurden Antibiotika eingesetzt.

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der Kälber unter besonderer Berücksichtigung von Körperhaltung und Verhalten erfolgte bei Einlieferung, nach Korrektur des Basendefizits nach vier Stunden und 24 Stunden nach Beginn der Untersuchung.

Bei der Untersuchung wurde das Verhalten der Kälber als „ruhig“ und/oder „aufmerksam“, „munter“, „interessiert“, „müde“, „apathisch“ oder „komatös“ beschrieben. Aus Gründen der besseren Auswertbarkeit wird dann jedoch nur noch in zwei Gruppen unterteilt, wobei „ruhig“, „aufmerksam“, „munter“ und/oder „interessiert“ als physiologisch und alles andere als auffällig (krankhaft) bewertet wurde.

Bei der Beurteilung der Körperhaltung wurde darauf geachtet, ob das Kalb sicher für längere Zeit stehen konnte, oder ob es wackelig stand, nur kurze Zeit oder vielleicht gar keine Last aufnahm und dann entweder in Seiten- oder Brustlage lag. Auch unphysiologische Stellungen wurden notiert. Im Ergebnisteil wird jedoch auch wieder aus Gründen der Auswertbarkeit nur unterteilt in „steht sicher“ oder „steht nicht sicher“.

Die erste Tränkeaufnahme nach Ablauf der 24 Versuchsstunden wurde wie folgt bewertet: mit „guter Tränkeaufnahme“ ist gemeint, dass die Kälber die gesamte angebotene Milchmenge (meist um die 1,5 Liter) zügig ausgetrunken haben. Alles andere galt als „trinkt nicht gut“.

Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie

Alle Probanden erhielten eine standardisierte Therapie nach folgendem Schema:

Sofort nach Vorliegen des Basendefizit-Wertes wurde durch Multiplikation dessen mit der Körpermasse in Kilogramm und einem Faktor von 0,6 (in Liter pro Kilogramm) die benötigte Natriumbikarbonatmasse (8,4 %) in Millilitern errechnet und die Infusion folgendermaßen zusammengestellt:

Das benötigte Natriumbikarbonat in einer Konzentration von 8,4 % wurde mit Ampuwa® (destilliertes Wasser) auf ein Gesamtvolumen von 2,5 Litern aufgefüllt. War nur eine relativ geringe Puffermenge nötig, wurde darauf geachtet, dass die Natriumbikarbonatkonzentration möglichst nicht kleiner als 1,3 % sein würde. Gegebenenfalls wurde das entsprechende Volumen der 1,3 %-igen Lösung mit isotonischer (0,9 %) Natriumchloridlösung auf 2,5 Liter aufgefüllt. Somit wurde die Infusion einer hypotonen Lösung vermieden.

Die Infusionsflüssigkeit wurde in der Mikrowelle auf 30-40 °C erhitzt.

Die Verabreichung der Infusionslösung erfolgte meist über eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene. Bei drei Kälbern musste ein Venenverweilkatheter in die Jugularvene gelegt werden. Das Infusionsvolumen von 2,5 Litern wurde den Kälbern innerhalb von circa dreieinhalb Stunden zugeführt.

Nach der Entnahme der zweiten Blutprobe erhielten die Kälber je nach immer noch bestehendem Dehydratationsgrad eine zweite Infusion, die jedoch nur isotonische Natriumchloridlösung enthalten durfte, auch wenn das Basendefizit noch nicht vollständig ausgeglichen war. Meist erhielten sie ein Volumen von drei oder vier Litern.

Probennahme

Die Entnahme von Blutproben erfolgte aus der Vena jugularis unmittelbar bei Einlieferung, nach vier Stunden und nach 24 Stunden.

Probenbearbeitung

Die Bearbeitung und Untersuchung der Blutproben fand im Labor der II. Medizinischen Tierklinik statt. Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, nach welchen Methoden und mit welchen Geräten die Blutparameter bestimmt wurden.

Die D-Laktat-Bestimmung erfolgte nach der Methode, wie sie von LORENZ et al. (2003) beschrieben wurde. Sie beruht auf der Oxidation von D-Laktat zu Pyruvat durch die D-Laktat-Dehydrogenase unter gleichzeitiger Umwandlung von NAD^+ zu NADH und wurde – analog zur L-Laktat-Bestimmung – für den Hitachi Automatic Analyzer 911 automatisiert.

Tab. 1: Verwendete Methoden und Geräte bei der Untersuchung der Laborparameter

Parameter	Methode	Gerät
Basendefizit	Rechenparameter	Ciba Corning Blutgas-System 855
Anionenlücke	Rechenparameter	Ciba Corning Blutgas-System 855
L-Laktat	enzymatischer in vitro UV-Test mittels L-Laktatdehydrogenase	Hitachi Automatic Analyzer 911
D-Laktat	enzymatischer in vitro UV-Test (ohne Enteiweißung) mittels D-Laktatdehydrogenase	Hitachi Automatic Analyzer 911
Glukose	Hexokinase-Methode (enzymatischer in vitro Test)	Hitachi Automatic Analyzer 911
Harnstoff	kinetischer UV-Test (enzymatischer in vitro Test)	Hitachi Automatic Analyzer 911
Kreatinin	Jaffé-Methode, Rate-Blanked mit Kompensation (kinetischer in vitro Test)	Hitachi Automatic Analyzer 911
Gesamteiweiß	Biuret Methode	Hitachi Automatic Analyzer 911
Albumin	Bromcresolgrün	Hitachi Automatic Analyzer 911

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS für Windows 11.5.1 (der SPSS Inc.).

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zum Vergleich zwischen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Die Beurteilung der Tests erfolgte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5 \%$. Obwohl bei den untersuchten Parametern nicht von normalverteilten Daten auszugehen ist, werden zur Verbesserung der Vergleichbarkeit zu anderen Untersuchungen neben den Medianen Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Angaben zum Status der in die Untersuchung einbezogenen Kälber am Tag der Einlieferung in die Klinik

Allgemeine Angaben

In 86 % der Fälle handelte es sich bei den Kälbern um die Rasse Deutsches Fleckvieh.

Tabelle 2 ist die jeweilige Rassenzugehörigkeit der insgesamt 73 Kälber zu entnehmen.

Tab. 2: Rassenzugehörigkeit der 73 Probanden

Deutsches Fleckvieh	63
Braunvieh	2
Schwarzbunt	1
Kreuzungen	7

Vorberichtlich wurde bei allen Kälbern – außer einem – zu Hause Durchfall beobachtet. Das mittlere Alter der Probanden lag bei 10 Tagen, die mittlere Körpermasse bei 44 Kilogramm. Aus Tabelle 3 sind Alter, Geschlecht und Körpermasse der Probanden zu entnehmen.

Tab. 3: Allgemeine Angaben zu den 73 Patienten

Alter	
bis 7 Tage	15
8 bis 14 Tage	53
15 bis 17 Tage	5
Geschlecht	
männlich	39
weiblich	34
Körpermasse	
20-30 kg	1
>30-40 kg	25
>40-50 kg	32
>50-60 kg	9
>60-70 kg	6

Klinische Befunde der Kälber bei Einlieferung

Tabelle 4 ist die Anzahl der Kälber mit unauffälligem und mit auffälligem Verhalten, sowie die Anzahl der Kälber mit unauffälliger und mit auffälliger Körperhaltung bei Einlieferung zu entnehmen.

Tab. 4: Verhalten und Körperhaltung der 73 Kälber bei Einlieferung

Verhalten	
ruhig/aufmerksam/munter oder interessiert	10
müde, apathisch oder komatös	63

Körperhaltung	
sicheres Stehvermögen	2
kein sicheres Stehvermögen	71

Labordiagnostische Befunde bei Einlieferung

In Tabelle 5 sind die wichtigsten Werte der ersten Blutprobe, die bei Einlieferung der 73 Tiere entnommen wurde, aufgeführt. Der Tabelle zu entnehmen sind der jeweilige Referenzbereich, die Anzahl der Probanden (n) mit ihren jeweils erniedrigten, erhöhten oder im Referenzbereich liegenden Werten, Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung und Median.

Tab. 5: Labordiagnostische Befunde der 73 Kälber bei der Eingangsuntersuchung (erste Blutprobe)

Parameter	Referenzbereich (mmol/l)	Im Referenzbereich (n)	erhöht (n)	erniedrigt (n)	Minimum (mmol/l)	Maximum (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	Median
BE	-3 bis 3				-26,7	(-10,3)	-17,81 ± 4,00	-18,00
D-Laktat	bis 4	11	62		0,23	19,47	9,99 ± 4,94	10,26
Anionenlücke	14 bis 26	57	2	14	3,2	28,1	17,99 ± 4,64	18,2

Bei den in Tabelle 5 vorliegenden Werten ist zu beachten, dass die Kälber nur dann in die Untersuchung einbezogen wurden, wenn ihr Basenexzess kleiner als -10 mmol/l war.

62 der insgesamt 73 Kälber, das heißt 85 %, wiesen zu Beginn der Untersuchung erhöhte D-Laktat-Werte auf.

3.2.2 Labordiagnostische Befunde im Verlauf

Tabelle 6 zeigt die wichtigsten labordiagnostischen Befunde vier Stunden nach Versuchsbeginn, also nachdem die Kälber 2,5 Liter der Pufferlösung erhalten hatten. Die Anzahl der Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten ist auf 64 gestiegen.

Tab. 6: Labordiagnostische Befunde der 73 Kälber vier Stunden nach Versuchsbeginn

Parameter	Referenzbereich (mmol/l)	Im Referenzbereich (n)	erhöht (n)	erniedrigt (n)	Minimum (mmol/l)	Maximum (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	Median
BE	-3 bis 3	46	11	16	-6,2	7,7	-0,40 ± 3,22	-0,70
D-Laktat	bis 4	9	64		0,19	24,08	9,81 ± 4,82	10,12
Anionenlücke	14 bis 26	36		37	-0,5	22,3	12,83 ± 5,40	13,7

Am zweiten Tag, also nach 24 Stunden sind zwar immer noch bei 47 der insgesamt 73 Probanden die D-Laktat-Konzentrationen erhöht, aber der Mittelwert des D-Laktats liegt nur noch bei 5,39. Wie Tabelle 7 zu entnehmen ist, haben mehr als doppelt so viele Kälber als nach den ersten vier Stunden wieder einen erniedrigten Basenexzess.

Tab.7: Labordiagnostische Befunde der 73 Kälber 24 Stunden nach Versuchsbeginn

Parameter	Referenzbereich (mmol/l)	Im Referenzbereich (n)	erhöht (n)	erniedrigt (n)	Minimum (mmol/l)	Maximum (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	Median
BE	-3 bis 3	28	11	34	-16,6	6	-2,97 ± 5,48	-2,10
D-Laktat	bis 4	26	47		0,08	15,01	5,39 ± 3,40	5,28
Anionenlücke	14 bis 26	6		67	-3,6	19,5	7,04 ± 5,05	7,0

3.2.3 Zusammenhang zwischen den klinischen und den labordiagnostischen Befunden

Körperhaltung zu Beginn der Untersuchung

Zwischen der Körperhaltung und der D-Laktat-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bestehen signifikante Zusammenhänge. Da bei der Eingangsuntersuchung nur zwei der insgesamt 73 Kälber sicher stehen konnten, ist ein statistisch sinnvoller Gruppenvergleich nicht möglich. Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der Körperhaltung bei der Eingangsuntersuchung und dem zu diesem Zeitpunkt bestimmten Basenexzess und der D-Laktat-Konzentration.

Körperhaltung nach den ersten vier Stunden

Nach den ersten vier Stunden des Versuchs können 12 der 73 Kälber sicher stehen. Auch hier bestehen signifikante Zusammenhänge mit der D-Laktat-Konzentration zu diesem Zeitpunkt, mit der D-Laktat-Konzentration und dem Basenexzess der Eingangsblutprobe, sowie mit der D-Laktat-Konzentration nach 24 Stunden. Kälber, die bei der Vier-Stunden-Kontrolle noch immer erhöhte D-Laktat-Werte haben, fallen auch weiterhin durch ihre Körperhaltung auf. Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, besteht zu diesem Zeitpunkt der signifikante Zusammenhang zum Basenexzess nicht mehr.

Tab. 8: Zusammenhang zwischen Körperhaltung und Blutwerten nach vier Stunden

Körperhaltung nach vier Stunden	„steht sicher“ (n = 12)		„steht nicht sicher“ (n = 61)		p
	$(\bar{x} \pm s)$	Median	$(\bar{x} \pm s)$	Median	
Basenexzess in mmol/l	0,61 ± 3,69	-0,75	-0,60 ± 3,12	-0,70	0,409
D-Laktat-Konzentration in mmol/l	6,29 ± 3,63	6,60	10,50 ± 4,75	10,69	0,002

Körperhaltung nach 24 Stunden

Nach 24 Stunden können 39 Kälber wieder sicher stehen (siehe Tabelle 9). Die Kälber, die nach dieser Zeit wieder sicher stehen können, haben signifikant tiefere D-Laktat-Konzentrationen und höhere Basenexzesswerte als die anderen 34 Kälber. Außerdem bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der Körperhaltung nach 24 Stunden und der D-Laktat-Konzentration zu Beginn und nach vier Stunden.

Tab. 9: Zusammenhang zwischen Körperhaltung und Blutwerten nach 24 Stunden

Körperhaltung nach 24 Stunden	„steht sicher“ (n = 39)		„steht nicht sicher“ (n = 34)		p
	$(\bar{x} \pm s)$	Median	$(\bar{x} \pm s)$	Median	
Basenexzess in mmol/l	-0,44 ± 3,87	0,20	-5,87 ± 5,66	-6,05	<0,001
D-Laktat-Konzentration in mmol/l	3,58 ± 2,32	3,60	7,47 ± 3,28	7,29	<0,001

Verhalten zu Beginn der Untersuchung

Signifikante Zusammenhänge bestehen nicht nur – wie in Tabelle 10 gezeigt – zwischen dem Verhalten zu Beginn der Untersuchung und dem D-Laktat-Wert der ersten Probe, sondern auch zwischen dem Verhalten am Anfang und der D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden. Die D-Laktat-Werte der Kälber mit unphysiologischem Verhalten sind gegenüber den Werten der Kälber, die vom Verhalten her unauffällig sind, signifikant erhöht.

Tab. 10: Zusammenhang zwischen Verhalten und Blutwerten bei der Eingangsuntersuchung

Verhalten zu Beginn	„ruhig/aufmerksam/interessiert“ (n = 10)		„müde/apathisch/komatös“ (n = 63)		p
	($\bar{x} \pm s$)	Median	($\bar{x} \pm s$)	Median	
Basenexzess in mmol/l	-17,46 ± 3,79	-18,95	-17,86 ± 4,06	-17,90	0,955
D-Laktat-Konzentration in mmol/l	6,17 ± 3,58	6,12	10,60 ± 4,87	10,74	0,005

Verhalten nach vier Stunden

Vier Stunden nach dem Beginn der Untersuchung besteht, wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhalten und der D-Laktat-Konzentration zu diesem Zeitpunkt. Fast die Hälfte der Kälber ist vom Verhalten her jetzt unauffällig.

Außerdem bestehen noch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Verhalten nach vier Stunden und sowohl der Anfangs-D-Laktat-Konzentration als auch der D-Laktat-Konzentration nach 24 Stunden. Dies bedeutet, dass Kälber, die bei der Vier-Stunden-Kontrolle durch ihr Verhalten auffallen, schon zu Beginn der Untersuchung und auch noch nach 24 Stunden erhöhte D-Laktat-Werte aufwiesen.

Bei der Vier-Stunden-Kontrolle besteht ein signifikanter Zusammenhang des Verhaltens mit dem Basenexzess-Wert der ersten Blutprobe.

Bei einem Kalb fehlt die Angabe zum Verhalten nach den ersten vier Stunden.

Tab.11: Zusammenhang zwischen Verhalten und Blutwerten nach vier Stunden

Verhalten nach vier Stunden	„ruhig/aufmerksam/interessiert“ (n = 34)		„müde/apathisch/komatös“ (n = 38)		p
	($\bar{x} \pm s$)	Median	($\bar{x} \pm s$)	Median	
Basenexzess in mmol/l	-0,23 ± 3,43	-0,55	-0,41 ± 2,99	-0,85	0,804
D-Laktat-Konzentration in mmol/l	7,68 ± 4,50	8,77	11,48 ± 4,25	11,70	0,001

Verhalten nach 24 Stunden

24 Stunden nach Beginn der Untersuchung bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen dem Verhalten und dem Basenexzess und dem Verhalten und der D-Laktat-Konzentration zu diesem Zeitpunkt. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen der D-Laktat-Konzentration zu Beginn und nach vier Stunden und dem Verhalten nach 24 Stunden. Von einem Kalb fehlt die Angabe des Verhaltens nach 24 Stunden, weshalb in der Tabelle 12 Daten von insgesamt nur 72 Kälbern verarbeitet sind.

Tab.12: Zusammenhang zwischen Verhalten und Blutwerten nach 24 Stunden

Verhalten nach 24 Stunden	„ruhig/aufmerksam/interessiert“ (n = 55)		„müde/apathisch/komatös“ (n = 17)		p
	($\bar{x} \pm s$)	Median	($\bar{x} \pm s$)	Median	
Basenexzess in mmol/l	-1,78 ± 4,94	-0,80	-7,08 ± 5,33	-6,40	0,001
D-Laktat-Konzentration in mmol/l	4,66 ± 3,03	4,71	7,92 ± 3,47	7,68	0,001

Zusammenhang zwischen Trinkverhalten nach Versuchsende und Blutwerten

Da die Kälber zu ganz unterschiedlichen Tageszeiten in die Klinik eingeliefert wurden und somit auch zu recht unterschiedlichen – also schlecht vergleichbaren – Zeitpunkten ihre erste Milchtränke in der Klinik erhielten, wurde zur besseren Vergleichbarkeit das Trinkverhalten bei der ersten Milchtränkung nach Ablauf der 24 Stunden der Untersuchung ausgewählt und auf Zusammenhänge mit den Blutwerten hin untersucht.

Von den insgesamt 73 Kälbern zeigten 50 nach dem Ende der Untersuchungen, also mindestens 24 Stunden nach Versuchsbeginn, gute Tränkeaufnahme. 21 Kälber hingegen zeigten keine gute Tränkeaufnahme und bei zwei Kälbern wurde die Tränkeaufnahme nicht

notiert. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der ersten Tränkeaufnahme nach dem Ende der Untersuchung und den D-Laktat-Konzentrationen, den Basenexzessen oder einem der anderen Blutwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten festgestellt werden. In den folgenden Tabellen 13 bis 15 wird die erste Tränkeaufnahme nach Versuchsende in Abhängigkeit von den jeweiligen Blutwerten – am Anfang, nach vier und nach 24 Stunden – dargestellt.

Tab. 13: Trinkverhalten nach Versuchsende in Abhängigkeit von den Blutwerten der Eingangsuntersuchung

Tränkeaufnahme	„trinkt alles gut“ (n = 50)		„trinkt nicht alles gut“ (n = 21)		p
	$(\bar{x} \pm s)$	Median	$(\bar{x} \pm s)$	Median	
Basenexzess (mmol/l)	-17,32 ± 3,73	-17,10	-19,06 ± 4,36	-18,5	0,147
Glukosekonzentration (mmol/l)	4,52 ± 1,15	4,35	5,31 ± 2,74	4,50	0,364
L-Laktat-Konzentration (mmol/l)	1,45 ± 1,77	0,65	2,29 ± 2,38	1,34	0,060
D-Laktat-Konzentration (mmol/l)	9,56 ± 4,90	10,16	10,63 ± 5,12	11,61	0,305
Harnstoffkonzentration (mmol/l)	14,97 ± 10,29	11,55	16,88 ± 7,87	15,40	0,093
Kreatininkonzentration (µmol/l)	179,39 ± 122,44	143,25	236,47 ± 144,96	183,10	0,099

Tab. 14: Trinkverhalten nach Versuchsende in Abhängigkeit von den Blutwerten nach den ersten vier Stunden

Tränkeaufnahme	„trinkt alles gut“ (n = 50)		„trinkt nicht alles gut“ (n = 21)		p
	$(\bar{x} \pm s)$	Median	$(\bar{x} \pm s)$	Median	
Basenexzess (mmol/l)	-0,68 ± 2,86	-0,70	0,41 ± 4,03	0,70	0,354
D-Laktat-Konzentration (mmol/l)	9,26 ± 4,80	9,54	10,79 ± 4,95	12,19	0,052

Tab. 15: Trinkverhalten nach Versuchsende in Abhängigkeit von den Blutwerten nach 24 Stunden

Tränkeaufnahme	„trinkt alles gut“ (n = 50)		„trinkt nicht alles gut“ (n = 21)		p
	$(\bar{x} \pm s)$	Median	$(\bar{x} \pm s)$	Median	
Basenexzess (mmol/l)	-2,43 ± 5,79	-1,00	-4,52 ± 4,66	-4,5	0,091
D-Laktat-Konzentration (mmol/l)	4,94 ± 3,32	4,52	6,40 ± 3,61	6,22	0,054

3.2.4 D-Laktat-Konzentration und Basenexzess

Korrelationen zwischen D-Laktat-Konzentration und Basenexzess

Abbildung 1 zeigt die negative Korrelation von D-Laktat-Konzentration und Basenexzess bei Versuchsbeginn mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,50 ($p < 0,001$). Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten zeigen meist auch kleinere Basenexzess-Werte. Da es eines der Auswahlkriterien war, liegen alle Basenexzess-Werte unter -10 mmol/l. Ein Großteil der Kälber weist D-Laktat-Konzentrationen von über 4 mmol/l auf.

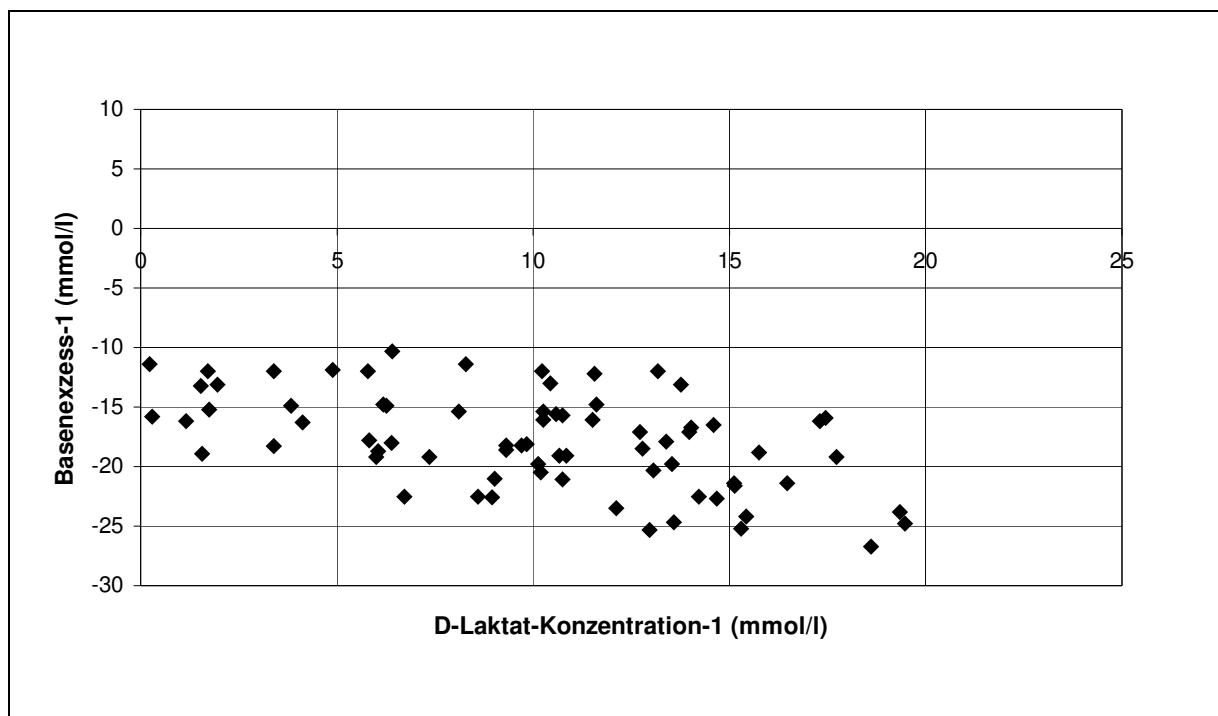


Abb. 1: Korrelation von Basenexzess und D-Laktat-Konzentration von 73 Kälbern bei Versuchsbeginn

Abbildung 2 zeigt die negative Korrelation von Basenexzess und D-Laktat-Konzentration nach den ersten vier Stunden ($r = -0,43$). Auch hier besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). Nur noch bei wenigen Kälbern liegt der Basenexzess unter -5 mmol/l. Dagegen zeigen noch die meisten Kälber D-Laktat-Werte über 4 mmol/l.

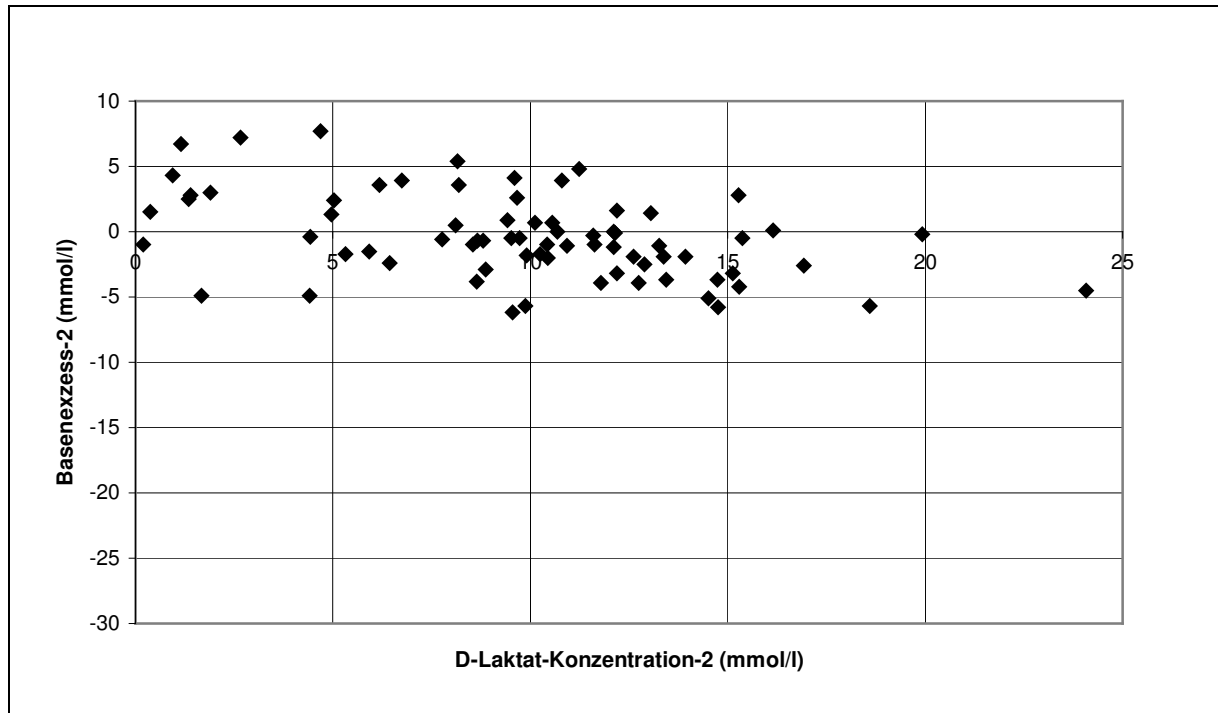


Abb. 2: Korrelation von D-Laktat-Konzentration und Basenexzess der 73 Kälber vier Stunden nach Versuchsbeginn

Nach 24 Stunden ist die negative Korrelation von Basenexzess und D-Laktat-Konzentration im Blut am deutlichsten ($r = -0,81$). Die Patienten, die am zweiten Tag noch hohe D-Laktat-Werte zeigen, sind wieder oder immer noch deutlich azidotisch ($p < 0,001$), wie das Streudiagramm (Abbildung 3) zeigt. Zwar liegen jetzt deutlich weniger D-Laktat-Werte über 10 mmol/l als nach vier Stunden, jedoch liegen die meisten noch über 4 mmol/l. Der Basenexzess liegt im Vergleich zur Vier-Stunden-Kontrolle bei vielen Kälbern wieder unter -5 mmol/l. Die Kälber, deren D-Laktat-Werte unter 4 mmol/l liegen, sind fast immer entweder vom Basenexzess her ausgeglichen oder aber schon im alkalischen Bereich zu finden.

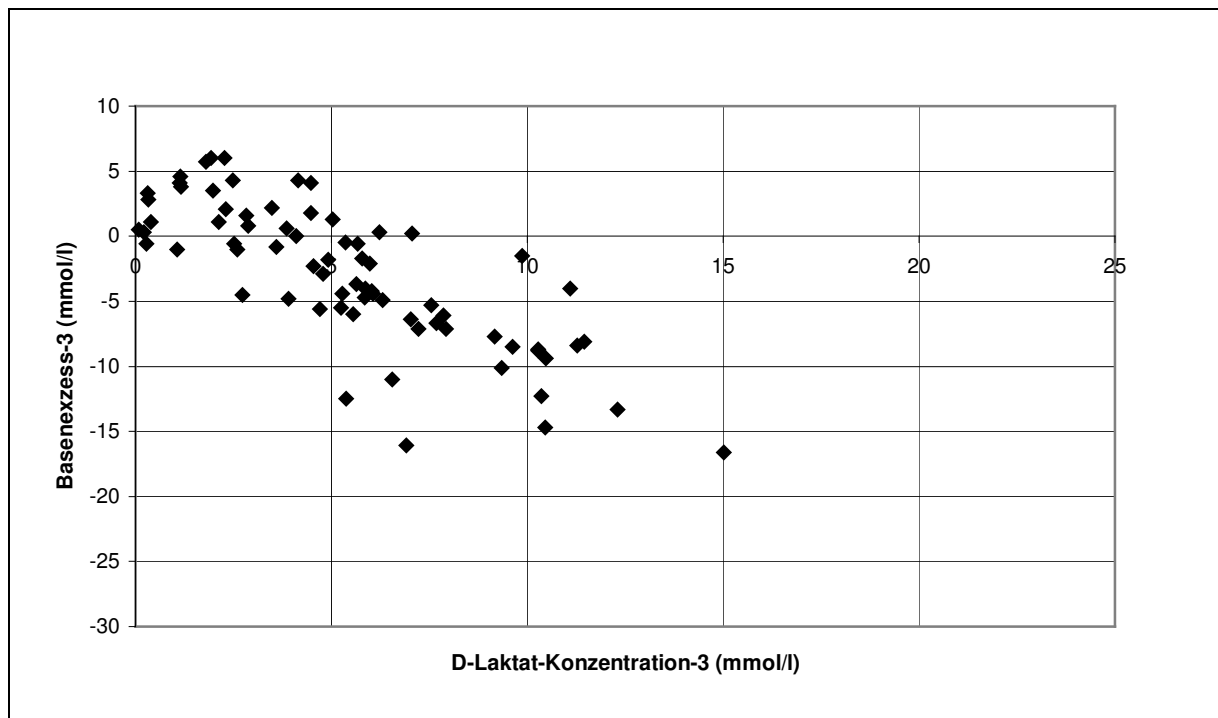


Abb. 3: Korrelation von Basenexzess und D-Laktat-Konzentration der 73 Kälber nach 24 Stunden

Kälber, die zu Beginn der Untersuchung erhöhte D-Laktat-Konzentrationen aufwiesen, zeigen nach den ersten vier Stunden immer noch signifikant tiefere Basenexzess-Werte ($p < 0,001$), wie in Abbildung 4 zu sehen ist. Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,45.

Patienten, die schon bei Beginn der Untersuchung hohe D-Laktat-Werte hatten, zeigen nach Ablauf der 24 Stunden immer noch oder wieder signifikant tiefere Basenexzesse ($p < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient beträgt hier -0,43 (siehe hierzu Abbildung 5).

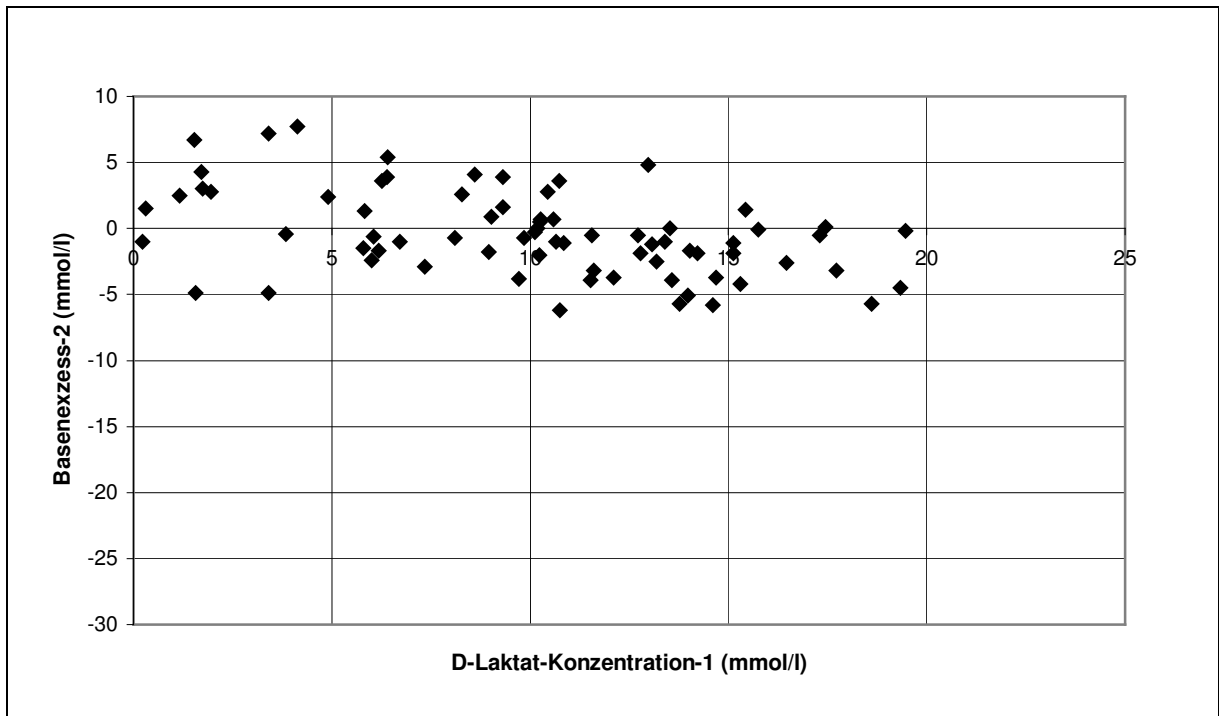


Abb. 4: Zusammenhang zwischen der D-Laktat-Konzentration zu Beginn der Untersuchung und dem Basenexzess nach vier Stunden

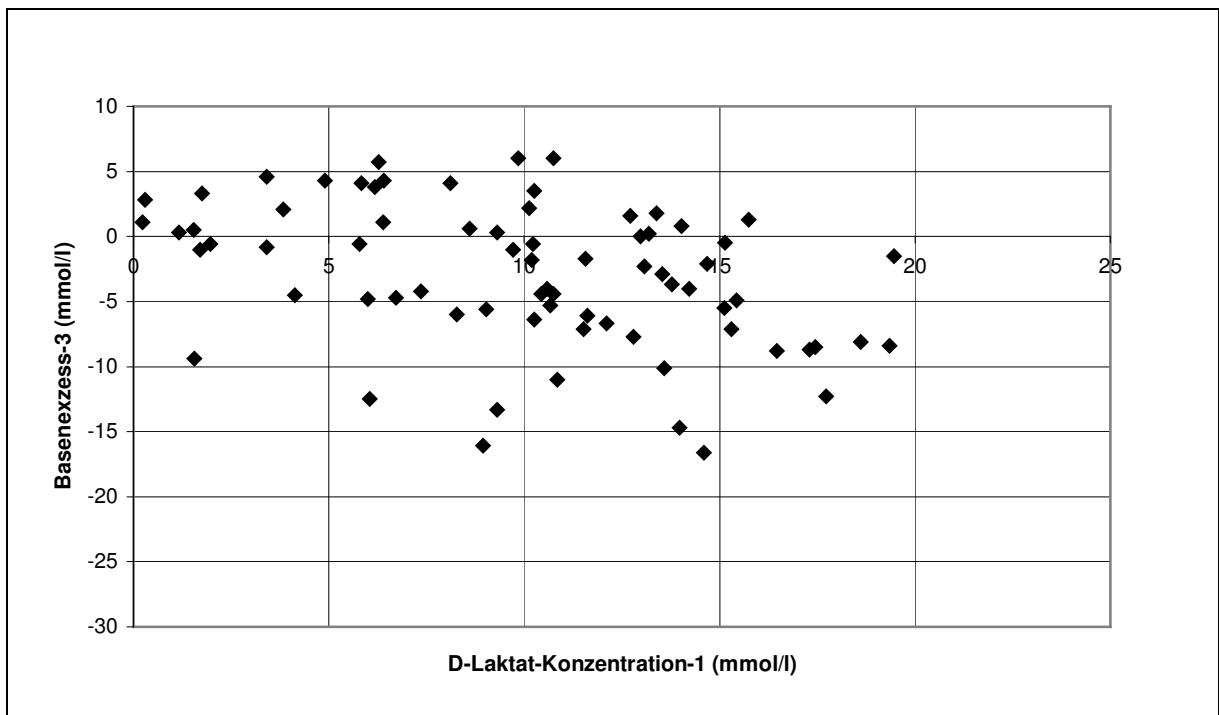


Abb. 5: Zusammenhang zwischen der Anfangs-D-Laktat-Konzentration und dem Basenexzess nach 24 Stunden

Verhalten von D-Laktat-Konzentration und Basenexzess im zeitlichen Verlauf

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der D-Laktat-Konzentrationen der 73 Probanden in Form von Boxplots bei Einlieferung, nach vier und nach 24 Stunden. Dabei enthält eine Box immer 50 % aller Werte (zwei Quartile) und der Median liegt als horizontaler Balken in der Box. Die Länge einer Box entspricht dem Interquartilbereich. Die Balken in T-Form, die unter- und oberhalb einer Box zu finden sind, stellen die Extremwerte dar, die innerhalb von 1,5 Interquartilbereichen liegen. Extremwerte, die außerhalb von 1,5 Interquartilbereichen liegen, sind in Form eines Kreises dargestellt.

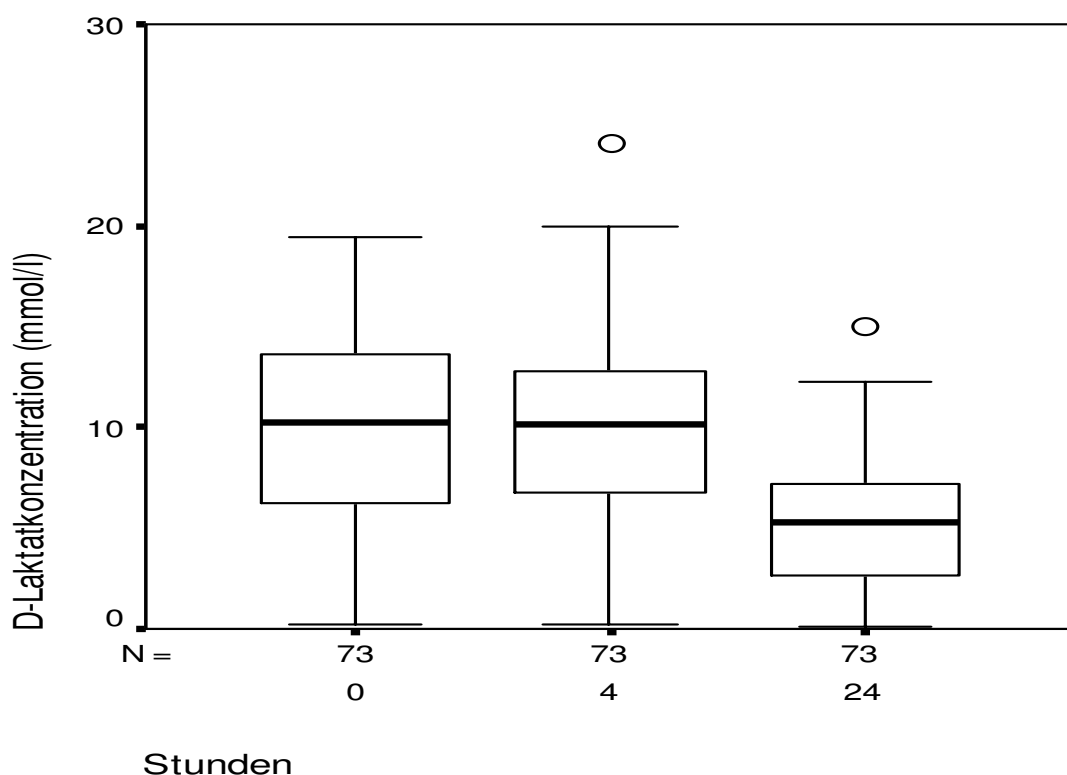


Abb. 6: D-Laktat-Konzentrationen der 73 Kälber in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf

Abbildung 7 zeigt dementsprechend, wie sich im zeitlichen Verlauf die Verteilung der Basenexzess-Werte der 73 Probanden verändert. Die zwei waagrechten Linien bei 3 mmol/l und bei -3 mmol/l kennzeichnen den Referenzbereich des Basenexzess-Wertes.

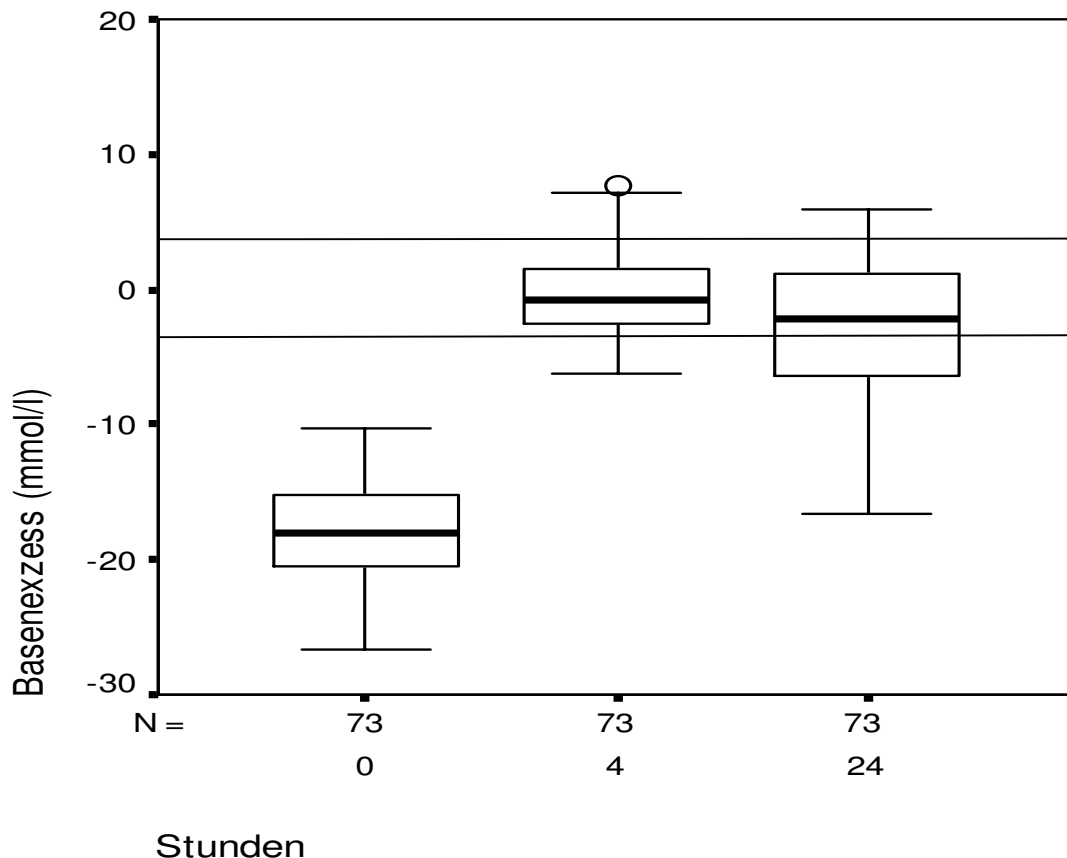


Abb. 7: Basenexzess der 73 Kälber in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf

3.2.5 Verlauf der Blutspiegel von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß

In Tabelle 16 werden in der zweiten Spalte die Mittelwerte der Quotienten aller Kälber aus der Vier-Stunden-Konzentration und der Konzentration zu Untersuchungsbeginn von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß miteinander verglichen. Wenn man von einem Anfangswert von jeweils 1 ausgeht, sieht man, dass der D-Laktat-Wert so gut wie nicht abgenommen hat. Im Gegensatz dazu haben die übrigen Parameter, vor allem Albumin, in diesen ersten vier Stunden seit Versuchsbeginn etwas deutlicher abgenommen.

In der dritten Spalte sind die Mittelwerte der Quotienten aus der 24-Stunden-Konzentration und der Konzentration zu Untersuchungsbeginn von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß aufgeführt. Vergleicht man nun diese Werte mit denen aus der zweiten Spalte, so sieht man, dass nach Ablauf weiterer 20 Stunden sowohl D-Laktat als auch Harnstoff deutlich abnehmen. Die Albumin- und Gesamteiweiß-Konzentrationen nehmen dahingegen etwas zu.

Tab. 16: Vergleich der Mittelwerte der Quotienten aus Vier-Stunden-Konzentration und anfänglicher Konzentration bzw. 24-Stunden-Konzentration und anfänglicher Konzentration von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß

Quotient	Abnahme nach vier Stunden ($\bar{x} \pm s$)	Ab-/Zunahme nach 24 Stunden ($\bar{x} \pm s$)
D-Laktat	0,99 ± 0,17	0,62 ± 0,76
Harnstoff	0,92 ± 0,09	0,65 ± 0,47
Albumin	0,83 ± 0,06	0,85 ± 0,11
Gesamteiweiß	0,91 ± 0,08	0,95 ± 0,16

3.2.6 Aus der Differenz der Basenexzesse neu berechnete Dosierungsfaktoren

In der durchgeführten Untersuchung wurde die zu verabreichende Natriumhydrogenkarbonat-Masse anhand der erwähnten Formel „Körpermasse x Basendefizit x Faktor 0,6“ berechnet. Zur nachträglichen Berechnung des tatsächlich benötigten Faktors wurde die obengenannte Formel – unter Einsetzen der verabreichten (vorher berechneten) 8,4 %-igen Natriumhydrogenkarbonat-Masse (NaHCO_3) in Millimol und der bekannten Körpermasse (KM) – umgestellt. In der folgenden Tabelle 17 sind die unter Verwendung der ermittelten Basenexzessdifferenz (ΔBD) errechneten Faktoren aufgeführt. Dabei wurde zur Ermittlung des Faktor 1 die Differenz aus dem Basenexzess zu Beginn der Untersuchung und dem nach vier Stunden berechnet, und zur Ermittlung des Faktor 2 die Differenz aus dem Basenexzess zu Beginn und dem nach 24 Stunden berechnet.

Die Korrelation zwischen der D-Laktat-Konzentration zu Beginn der Untersuchung und dem Faktor 1 hat einen Koeffizienten von 0,42 ($p < 0,001$), nach 24 Stunden von 0,53 ($p < 0,001$). Weniger deutlich ist der Zusammenhang des Faktor 1 mit der D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden ($r = 0,40$; $p < 0,01$). Die Korrelation zwischen der D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden und dem Faktor 2 hat einen Koeffizienten von 0,48 ($p < 0,001$), nach 24 Stunden von 0,71 ($p < 0,001$). Und es besteht hier ein weniger deutlicher Zusammenhang zwischen dem Faktor 2 und der D-Laktat-Konzentration zu Beginn der Untersuchung ($r = 0,36$; $p < 0,01$).

Der Mittelwert mit Standardabweichung für Faktor 1 beträgt $0,63 \pm 0,13$ und der Median beträgt 0,63. Der Mittelwert mit Standardabweichung für Faktor 2 beträgt $-0,53 \pm 11,70$, der Median 0,66.

Tab. 17: Berechnete Faktoren und jeweilige Anzahl (n) der Kälber. Dabei ist:

$$\text{Faktor} = \text{mmol NaHCO}_3 \times \text{KM}^{-1} \times \Delta\text{BD}^{-1};$$

bei Faktor 1 ist ‚ Δ Basendefizit‘ = Differenz aus Basendefizit zu Beginn und Basendefizit nach vier Stunden;

bei Faktor 2 ist ‚ Δ Basendefizit‘ = Differenz aus Basendefizit zu Beginn und Basendefizit nach 24 Stunden;

Faktorgröße	Faktor 1 (n)	Faktor 2 (n)
-99,00	-	1
0,3 bis \leq 0,4	2	-
0,41 bis \leq 0,5	13	11
0,51 bis \leq 0,6	15	15
0,61 bis \leq 0,7	24	13
0,71 bis \leq 0,8	13	6
0,81 bis \leq 0,9	3	9
0,91 bis \leq 1,0	1	3
1,01 bis \leq 1,5	2	10
1,51 bis \leq 2,0	-	2
2,01 bis \leq 2,5	-	2
4,28	-	1

4 DISKUSSION

Allgemeines zu den Probanden

Die geographische Lage der Klinik ist wohl dafür verantwortlich, dass es sich bei den Kälbern hauptsächlich (in circa 86 % der Fälle) um die Rasse Deutsches Fleckvieh handelte.

Einfluss des D-Laktats auf die Azidose

Der vorliegenden Arbeit lag die Vermutung zugrunde, dass bei einem Teil der in die Klinik eingelieferten Durchfallkälber die bestehende Azidose wegen hoher D-Laktat-Werte schwieriger zu therapieren war, als bei Kälbern ohne erhöhte D-Laktat-Werte im Blut, bei welchen eine Behandlung mit Natriumbikarbonat oft innerhalb weniger Stunden einen durchschlagenden Erfolg – besonders wenn eine ausgeprägte Subtraktionsazidose vorlag – zeigte.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob es zwischen den D-Laktat-Konzentrationen im Serum der Kälber und dem Erfolg der Azidosebehandlung nach einmaliger Infusion mit der berechneten Bikarbonatmenge oder der Rückfallquote Zusammenhänge gibt.

Mit Rückfall ist gemeint, dass Kälber, deren Blut-pH ausgeglichen werden konnte, nach einigen Stunden doch wieder azidotisch waren.

Voranzustellen ist, dass der D-Laktat-Blutspiegel dem Quotienten aus extrazellulärem D-Laktat-Pool und Extrazellulärraum entspricht. Dabei hängt die Größe des Pools von der Differenz aus Zuflussrate ($\text{Masse Laktat} \times \text{Körpermasse}^{-1} \times \text{Zeit}^{-1}$) und Abflussrate ($\text{Plasmaspiegel} \times \text{Totalclearance}$) ab. Dies bedeutet, dass der D-Laktat-Blutspiegel von weit mehr Faktoren als nur dem Verteilungsraum abhängig ist.

Auffallend ist, dass nach dem versuchten Azidoseausgleich sogar 64 Kälber (zwei Kälber mehr als zu Beginn) erhöhte D-Laktat-Werte mit fast unverändertem Mittelwert aufwiesen, wohingegen nur 16 der zu Beginn alle unter 10 mmol/l liegenden Basenexzess-Werte nach vier Stunden noch immer nicht ausgeglichen waren. 11 Kälber zeigten sogar erhöhte Basenexzess-Werte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass die D-Milchsäure zwar sofort im Blut abgepuffert wird, dann aber weiterhin in der Salzform vorliegt, was den Basenexzess jedoch nicht mehr direkt, sondern nur noch durch den Mangel an dabei verbrauchtem Bikarbonat, beeinflusst. Vielleicht muss dies bei der Betrachtung der Korrelationen von D-Laktat-Konzentration und Basenexzess zu den verschiedenen Zeitpunkten beachtet werden. So

müssen hohe D-Laktat-Werte nicht zwangsläufig zu einem negativen Basenexzess führen, zum Beispiel nachdem den Patienten Puffer zugeführt wurde.

Dies würde die Ergebnisse von LORENZ (2003) bestätigen, die gezeigt hatten, dass die typischen klinischen Erscheinungen nicht von der metabolischen Azidose an sich, sondern vielmehr von dem D-Laktat selbst herrühren. Es hatte sich gezeigt, dass auch Natrium-D-Laktat die typischen Symptome, die zuvor der metabolischen Azidose zugeordnet wurden, hervorruft.

Auch eine fortlaufende übermäßige Produktion von D-Laktat im Dickdarm, wie sie unter anderen GROVE-WHITE und WHITE (1993) vermuten, kann zu den kaum abnehmenden D-Laktat-Konzentrationen innerhalb der ersten vier Stunden beigetragen haben.

Die Untersuchungen dieser Arbeit haben gezeigt, dass der Basenexzess der meisten Kälber (57 von 73) nach der alkalisierenden Therapie zunächst entweder im Referenzbereich oder gar darüber lag, die D-Laktat-Werte hatten sich jedoch fast nicht verändert. Erst nach weiteren 20 Stunden ist eine Abnahme der D-Laktat-Konzentrationen zu beobachten. TUBBS (1965) fand heraus, dass die Enzymaktivität der D-2-Hydroxysäuren-Dehydrogenase, von welcher vermutet wird, dass sie für den D-Laktat-Metabolismus in tierischen Geweben zuständig ist (CAMMACK, 1969), *in vitro* bei niedrigen pH-Werten beeinträchtigt ist. So ist es vorstellbar, dass bei Kälbern mit einer Blutazidose der D-Laktat-Metabolismus nur eingeschränkt stattfindet. Dies ist sehr wahrscheinlich, da in unserem Fall der D-Laktat-Metabolismus erst nach der Zeit, in der der Puffer verabreicht wurde (also nach dem Anheben des Blut-pHs), deutlich zunimmt. Im Gegensatz dazu scheint der L-Laktat-Metabolismus vom Blut-pH relativ unabhängig zu sein, was erklären würde, weshalb Kälber mit einer L-Laktat-Azidose anscheinend wesentlich schneller auf die Pufferbehandlung hinsichtlich des Absinkens der L-Laktat-Konzentration im Blut ansprechen. Auch OMOLE et al. (2001) hatten vermutet, dass D-Laktat im Gegensatz zu L-Laktat langsam oder beeinträchtigt metabolisiert wird.

Allerdings ist innerhalb der folgenden 20 letzten Stunden der Untersuchung nach Anheben des pH-Niveaus eine deutliche Abnahme des D-Laktats zu erkennen. Das heißt, dass dann entgegen den Vermutungen von OMOLE et al. (2001) doch auch ein nicht ganz so langsamer Metabolismus der D-Form des Laktats stattfindet. Bei diesen Überlegungen ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass außer dem Metabolismus auch die renale Elimination zu einer Konzentrations-Abnahme des D-Laktats im Blut führt.

Was die Situation eines solchen Kalbes jedoch komplizierter macht, ist, dass anscheinend weiterhin D-Laktat anfällt. D-Milchsäure wird wohl bei so einem Durchfallkalb fortwährend in unterschiedlichem Ausmaß produziert, was oft zu einem erneuten pH-Abfall führt und eine

weitere Behandlung mit Puffern nötig macht (deutliche Korrelation von D-Laktat und Basenexzess nach 24 Stunden). Wahrscheinlich ist dies der Grund dafür, dass die Kälber in unserer Untersuchung oft auch nach 24 Stunden von Blutwerten, Verhalten und Körperhaltung her noch immer auffällig sind.

Kälber, deren Basenexzess nach dem versuchten Azidoseausgleich – also nach den ersten vier Stunden – immer noch kleiner als -3 mmol/l ist, hatten anscheinend zu wenig Puffer erhalten. Kälber, deren Basenexzess auch nach 24 Stunden immer noch kleiner -3 mmol/l war, waren wohl auch nicht durch die weiterhin erfolgte Flüssigkeitstherapie in der Lage, ihre Azidose auszugleichen. Und letztlich bedurften Kälber, die nach 24 Stunden wieder – nach vorübergehendem Ausgleich – ein Basendefizit aufwiesen, einer Wiederholungsbehandlung, da sie sozusagen einen Rückfall erlitten hatten. Wichtig bei diesen Überlegungen ist, dass zu allen Zeitpunkten Korrelationen zwischen dem Basenexzess und der D-Laktat-Konzentration bestanden, was stark auf einen Zusammenhang hindeutet. So benötigen Kälber oft nach 24 Stunden eine weitere alkalisierende Therapie, wenn bei diesen zu Beginn der Untersuchung erhöhte D-Laktat-Konzentrationen im Serum festgestellt wurden oder die klinischen Symptome auf erhöhte Konzentrationen schließen ließen.

Bemerkenswert ist, dass Kälber, deren D-Laktat-Werte nach 24 Stunden unter 4 mmol/l lagen, fast immer entweder vom Basenexzess her ausgeglichen oder aber schon im alkalischen Bereich zu finden waren. Daraus kann man schließen, dass die berechnete Puffermenge für diese Kälber ausreichend und zum Teil sogar zu hoch berechnet (überdosierte) war.

Der Vergleich von D-Laktat, Harnstoff, Albumin und Gesamteiweiß im Verlauf hat gezeigt, dass das D-Laktat im Gegensatz zu den anderen Werten – insbesondere zu Albumin – durch die erste Infusion so gut wie nicht verdünnt wird, vermutlich weil es weiter produziert und resorbiert wird. Die D-Laktat-Konzentration als Quotient kann wie anfangs beschrieben durch viele Faktoren (nicht nur durch die Größe des Verteilungsraumes) beeinflusst werden. Erst nach 24 Stunden ist eine deutliche Abnahme – möglicherweise durch wieder vermehrt stattfindenden Metabolismus infolge von pH-Wert-Veränderung und durch renale Ausscheidung – zu beobachten. Außerdem ist zu sehen, dass die Harnstoff-Clearance mit weiterer Flüssigkeitszufuhr wieder zunimmt. Andererseits erfolgt nach vorläufiger Verdünnung von Albumin und Gesamteiweiß dann innerhalb der nächsten 20 Stunden wieder eine leichte Konzentrierung im Blut, die schwer zu erklären ist.

Im Gegensatz zu den Vermutungen von einigen Autoren (wie GLAWISCHNIG et al., 1990 oder KASARI, 1999) schienen die Natriumhydrogenkarbonat-Verluste über den Kot wohl nur eine untergeordnete Rolle zu spielen – wenn man die Korrelationen von D-Laktat und

Basenexzess betrachtet –, aber möglicherweise unterstützten sie dennoch durch zusätzliche Senkung des Blut-pHs die Reduzierung des D-Laktat-Metabolismus.

Dosierung von Natriumbikarbonat

Der in der Untersuchung verwendete Dosierungsfaktor von 0,6 war – bezogen auf den Basenexzess-Wert nach vier Stunden – im Nachhinein gesehen für circa 15 % der Kälber zu groß und für 22 % der Kälber zu klein. Dies bedeutet, dass für 22 % der Patienten die Verwendung eines Faktors von 0,6 von vornherein zu einer Unterdosierung von Natriumbikarbonat geführt hat. Bezogen auf den Basenexzess-Wert nach 24 Stunden war der Faktor 0,6 für 15 % der Kälber zu groß und für 47 % der Kälber zu klein. Diese Angaben zeigen, dass vor allem nach 24 Stunden wieder viele Kälber azidotisch sind und einer Wiederholungsbehandlung bedürfen. Die alleinige Beachtung der Basenexzess-Werte eine halbe Stunde nach versuchtem Azidoseausgleich würde kein verlässliches oder endgültiges Ergebnis zeigen, da es sich – wegen weiter in unterschiedlichem Ausmaß anfallendem D-Laktat und auch fortlaufenden Pufferverlusten über den Kot – nur um eine „Momentaufnahme“ handelt. Es ist daher zu beachten, dass mit der verwendeten Formel nur auf die bereits bestehenden Defizite Rücksicht genommen wurde, die laufenden Verluste (die meisten Kälber hatten ja noch Durchfall) blieben dabei jedoch unberücksichtigt. Eine Unterdosierung scheint aber im Gegensatz zu einer Überdosierung aufgrund der klinischen Symptomatik wesentlich relevanter zu sein.

Wenn man von den nachträglich berechneten Faktoren ausgeht, ergeben sich noch deutlichere Zahlen. Für 43 Patienten (circa 59 %) war ein Faktor von 0,6 zu klein, wenn man von Faktor 1 (siehe Tabelle 17), welcher unter anderem aus der Differenz von Basenexzess zu Beginn und Basenexzess nach vier Stunden im Nachhinein berechnet wurde, ausgeht. Für mindestens 20 % war er in diesem Fall zu groß. Wenn man von Faktor 2 (u.a. aus der Differenz aus Basenexzess zu Beginn und Basenexzess nach 24 Stunden berechnet) ausgeht, war ein verwendeter Faktor von 0,6 sogar für 46 Patienten zu klein (circa 63 %) und für mindestens 12 Patienten zu groß.

Die nachträglich berechnete Faktorgröße variiert sowohl bei den einzelnen Probanden, als auch im Vergleich von Faktor 1 und Faktor 2 erheblich. Dies deutet darauf hin, dass individuell sehr große Unterschiede bestehen – wie auch von BINDING et al. (2000) beschrieben – und, dass es wenig sinnvoll erscheint, einen allgemein gültigen Faktor zu empfehlen. Vielmehr erscheint es sinnvoll, den jeweils verwendeten Faktor von einem weiteren Parameter – der D-Laktat-Konzentration – abhängig zu machen. Auch ohne die

Möglichkeit, labordiagnostisch Auskünfte zu erhalten, bietet die klinische Untersuchung der Kälber, wie gezeigt werden konnte, sehr wichtige Hinweise auf Erhöhung der D-Laktat-Konzentrationen.

Die Korrelationen von der Anfangs-D-Laktat-Konzentration und dem Basenexzess nach vier Stunden, sowie der D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden und dem Basenexzess nach vier Stunden zeigen, dass die Kälber, die zu Beginn der Untersuchung (oder auch noch nach vier Stunden) keine erhöhten D-Laktat-Werte hatten, mit einem verwendeten Faktor von 0,6 eher „überdosiert“ wurden. Das bedeutet wiederum, dass das D-Laktat dafür verantwortlich ist, wenn ein Faktor von 0,6 nicht ausreicht.

Zwischen den D-Laktat-Konzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten und sowohl Faktor 1 als auch Faktor 2 bestehen unterschiedlich deutliche Korrelationen. Vor allem die D-Laktat-Konzentration nach 24 Stunden scheint einen deutlichen Einfluss auf die Höhe der nachträglich berechneten Faktoren zu haben. Die weniger deutlichen Korrelationen mit den früheren Blutuntersuchungsergebnissen legen nahe, dass auch noch andere Einflüsse (außer der D-Laktat-Blutspiegel) auf die Höhe der berechneten Faktoren einwirken.

Auffallend ist besonders der nachträglich berechnete Faktor 2 von zwei Kälbern; der des einen Kalbes beträgt 4,28 und der des anderen -99,0. Gemeinsam haben beide, dass die D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden gegenüber dem ersten Wert noch angestiegen ist, und dass der Basenexzess nach den ersten vier Stunden zwar deutlich angehoben, aber noch nicht wieder im Referenzbereich ist. Der Basenexzess nach 24 Stunden ist bei dem ersten Probanden wieder fast so tief wie zu Beginn, aber der D-Laktat-Wert beginnt langsam etwas abzunehmen. Bei dem zweiten Kalb (mit dem Faktor 2 von -99,00) ist der Basenexzess nach 24 Stunden sogar noch etwas tiefer als zu Beginn, was mit dem, zwar nur geringfügig, aber weiter angestiegenen D-Laktat-Wert zusammenpasst. Das negative Vorzeichen des Faktors und seine Größe lassen sich dadurch erklären, dass das Basendefizit bei diesem Patienten nach Zufuhr des Natriumbikarbonats, vermutlich durch andauernde massive Verluste von Puffer, innerhalb der letzten 20 Stunden der Untersuchung noch angestiegen ist.

Auch KASARI und NAYLOR (1984) stellten fest, dass bei Kälbern mit ähnlichem Gewicht und ähnlichem Azidosegrad sehr unterschiedliche Natriumbikarbonat-Massen zum Azidoseausgleich benötigt werden. Sie hatten D-Laktat nicht als mögliche Ursache in Betracht gezogen. BINDING et al. (2000) hatten für ältere oder bereits längere Zeit an Durchfall erkrankte Kälber eine geringradig höhere Dosierung als 0,65 empfohlen, wobei es sich bei diesen Kälbern wegen des protrahierten Krankheitsverlaufes gut um Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten gehandelt haben könnte. Sie konnten bei Kälbern, die wiederholt

mit Bikarbonat behandelt werden mussten, keine konstanten individuellen Besonderheiten feststellen.

Der Median (und auch der Mittelwert) von Faktor 1 liegt bei 0,63 und der Median von Faktor 2 liegt bei 0,66. Der Mittelwert von Faktor 2 ($\bar{x} = -0,53$) ist wenig aussagekräftig, da er durch die Ausreißer stark beeinflusst ist (Standardabweichung $\pm 11,70$). Das negative Vorzeichen ist auf den Faktor 2 des einen Kalbes (-99,00) zurückzuführen. Circa 63 % der Probanden benötigten (ausgegangen von Faktor 2) über den Zeitraum von 24 Stunden einen größeren Faktor als 0,6. Bei Kälbern mit hohen D-Laktat-Werten müsste wahrscheinlich meist ein Faktor von 0,9 bis 1,5 gewählt werden, wobei die Nachkontrolle am nächsten Tag besonders wichtig sein dürfte, von welcher eine eventuelle Nachbehandlung abhängig gemacht werden sollte. Da klinisch Hinweise auf eine Hyper-D-Laktatämie erhoben werden können, ist es auch davon abhängig zu machen, wie hoch man den Puffer dosiert und wie lange man die Behandlung fortsetzt.

Einfluss des D-Laktats auf die klinischen Befunde

Die Untersuchung von Körperhaltung und Verhalten erfolgte immer vor der Blutentnahme und vor allen anderen klinischen Untersuchungen, da vermieden werden sollte, dass durch die möglicherweise stress-verursachenden Manipulationen vor allem das Verhalten beeinflusst wird.

Im Gegensatz zu einer L-Laktat-Azidose, die vor allem bei Kreislaufinsuffizienz infolge von Hypovolämie entsteht, und bei welcher die Heilungsquote mit ansteigenden L-Laktat-Werten deutlich sinkt, ist das Bild einer D-Laktat-Azidose geprägt von der deutlichen Störung des Allgemeinbefindens, wobei jedoch die Prognose laut LORENZ und GENTILE (2003) durch die Höhe der D-Laktat-Konzentration nicht verschlechtert wird.

Wie bereits von LORENZ (2003) festgestellt, scheint das D-Laktat einen größeren Einfluss auf Verhalten und Körperhaltung der Tiere zu haben als die metabolische Azidose an sich. Im Gegensatz dazu beschreiben KASARI und NAYLOR (1984) einen Zusammenhang zwischen „Depression“ und Azidosegrad, wohingegen GROVE-WHITE und WHITE (1993) in der klinischen Symptomatik keinen Indikator für den Azidosegrad feststellen konnten.

In der vorliegenden Untersuchung sind die Zusammenhänge von der D-Laktat-Konzentration und der Körperhaltung sowie dem Verhalten zu allen drei Zeitpunkten signifikant.

Zwischen dem Basenexzess und dem Verhalten zeigen sich erst 24 Stunden nach Beginn der Untersuchung signifikante Zusammenhänge. Nur zwischen dem Basenexzess und der

Körperhaltung zeigen sich sowohl zu Beginn, als auch nach 24 Stunden signifikante Zusammenhänge.

Der signifikante Zusammenhang zwischen der D-Laktat-Konzentration nach vier Stunden und dem Verhalten nach 24 Stunden deutet darauf hin, dass Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten einen verzögerten Krankheitsverlauf in Bezug auf das Verhalten aufweisen. Die Auswertungen erbrachten, dass Kälber, die nach dem versuchten Azidoseausgleich immer noch erhöhte D-Laktat-Werte hatten, am Anfang auch schon durch ihre Körperhaltung aufgefallen sind.

Aus Gründen der Auswertbarkeit wurde bei der Körperhaltung nur zwischen zwei Gruppen unterschieden. So ist möglicherweise ein weniger deutliches Ergebnis entstanden, da viele Kälber in der Untersuchung waren, deren Körperhaltung als „steht fast sicher“ bezeichnet wurde, und die dann in die Gruppe ohne sicheres Stehvermögen eingeteilt wurden.

Aufgrund der signifikanten Zusammenhänge zwischen diesen klinischen Befunden und der D-Laktat-Konzentration können die klinisch erhaltenen Informationen als wichtige Hinweise auf die vorliegende Azidoseform verwendet werden. Die Befürchtungen von LORENZ und GENTILE (2003), dass eine metabolische Azidose ohne Hyper-D-Laktatämie wegen weniger ausgeprägten klinischen Symptomen unterschätzt werden könnte, lassen sich jedoch auch nicht ganz entschärfen, obwohl auch zwischen dem Basenexzess und der Körperhaltung sowohl am Anfang, als auch nach 24 Stunden signifikante Zusammenhänge bestehen.

Schwierig zu erklären ist das Phänomen, dass einige Kälber sich in Körperhaltung und Verhalten nach den ersten vier Stunden normalisiert haben, obwohl sich die D-Laktat-Konzentrationen praktisch nicht verändert haben. Möglicherweise kann man der Blutazidose nicht jegliches Mitwirken an der Entstehung der klinischen Symptomatik absprechen. Die teilweise bestehenden signifikanten Zusammenhänge der klinischen Symptome mit dem Basenexzess lassen dies vermuten. Allerdings bestehen gerade bei der Vier-Stunden-Kontrolle diese Zusammenhänge nicht. Möglicherweise spielt auch der erfolgte Volumenausgleich eine Rolle, oder die Symptome sind zum Teil auch durch den stressverursachenden Transport mitbedingt, von welchem sich die Kälber nach vier Stunden schon etwas erholt haben könnten. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Kälber kein Schmerzmittel erhalten hatten, und dass dies somit nicht als Ursache in Betracht kommt.

Bei der ersten Tränkung mit Milch nach Versuchsende konnten keinerlei Zusammenhänge mit der D-Laktat-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten im Blut der Kälber festgestellt werden. Der Saugreflex wird also durch die Wirkung des D-Laktats nicht beeinflusst. Zu demselben Ergebnis ist LORENZ (2003) gekommen. Allerdings konnte bei unserem Versuch

auch kein signifikanter Zusammenhang mit dem Basenexzess (also mit dem Azidosegrad) festgestellt werden. Da das D-Laktat nun offensichtlich keinen Einfluss auf das Trinkverhalten hat, muss die oft beobachtete Störung der Trinklust bei Durchfall eine andere Ursache haben.

Offen bleibt die Frage, ab welcher D-Laktat-Konzentration die Kälber bezogen auf die Azidosekorrektur und die Störung des Allgemeinbefindens schwieriger zu therapieren sind. Da zu Beginn der Untersuchung ungefähr 85 % der Probanden und nach 24 Stunden immerhin noch circa 64 % der Kälber erhöhte D-Laktat-Werte aufweisen, kann man nicht davon ausgehen, dass alle Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten „schwieriger zu therapieren“ sind. Zumindest bei weiterbestehenden Mindest-D-Laktat-Werten von über 6 mmol/l, ab welchen LORENZ (2003) Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems feststellen konnte, sind wohl weiterhin Pufferbehandlungen nötig. Bei der Behandlung sind sowohl das bereits angefallene und noch nicht vollständig metabolisierte D-Laktat als auch das weiterhin in unterschiedlicher Menge produzierte und resorbierte D-Laktat zu berücksichtigen.

Nicht geklärt ist weiterhin, woher das D-Laktat stammt. SCHELCHER et al. (1998) vermuteten, dass „normale“ Durchfallerreger nicht die Ursache sind, was jedoch fraglich erscheint, da ja fast alle Kälber dieser Untersuchung zumindest geringgradig erhöhte D-Laktat-Werte aufwiesen.

Abschließend ist zu sagen, dass zwar der Dosierungsfaktor außer von D-Laktat sicherlich noch von zusätzlichen Faktoren abhängig ist, aber dass Kälber mit hohen D-Laktat-Konzentrationen im Plasma insgesamt eine größere Puffermenge und auch öfter eine Wiederholungsbehandlung, je nach weiter anfallendem D-Laktat, benötigen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Solveig Vogt (2004)

Untersuchungen zum Einfluss des D-Laktatblutspiegels auf Azidose, Körperhaltung und Verhalten bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall

Neugeborene Kälber mit Durchfall und deutlich gestörtem Allgemeinbefinden, die auf die übliche Azidose Therapie weniger gut ansprachen, und bei welchen erhöhte D-Laktat-Konzentrationen im Serum festgestellt wurden, waren der Anlass für die Überlegungen, ob es einen Zusammenhang zwischen D-Laktat-Konzentration und Erfolg der Azidosebehandlung gibt. Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten von Beginn an höhere Dosierungen von Natriumbikarbonat und vergleichsweise öfter Wiederholungsbehandlungen als Kälber ohne erhöhte D-Laktat-Konzentrationen im Serum benötigen.

Das Patientengut bestand aus 73 Kälbern bis zu einem Alter von drei Wochen, die in dem Zeitraum zwischen September 2002 und März 2003 in die II. Medizinische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeliefert wurden. Diese Kälber mussten entweder vorberichtlich oder noch bestehenden Durchfall haben und es musste eine Blutazidose mit einem Basenexzess von mindestens -10 mmol/l bestehen. Ausschlusskriterien waren Hypoglykämie, Hyperkaliämie, Myodystrophie, schwere Bronchopneumonie, sowie Nabelentzündungen, die chirurgisch behandelt werden mussten. Die Kälber erhielten im Untersuchungszeitraum keine Antiphlogistika und keine Elektrolyttränke.

Sie erhielten eine standardisierte Therapie in einem bestimmten Zeitraum, damit die Werte möglichst gut vergleichbar waren. Die Natriumbikarbonatmasse wurde nach der allgemein üblichen Formel ‚Körpergewicht x Basendefizit x Faktor 0,6‘ berechnet und in einem Volumen von 2,5 Litern innerhalb von dreieinhalb Stunden verabreicht. In den folgenden 20 Stunden erhielten sie je nach Dehydratationsgrad nur noch 0,9 %-ige Kochsalzlösung.

Für die Untersuchungen wurde den Kälbern zu Beginn und im Abstand von vier und 24 Stunden eine Blutprobe entnommen, und diese auf D-Laktat-Konzentration und Basenexzess untersucht. Außerdem wurden besonders das Verhalten und die Körperhaltung zu den drei

Zeitpunkten, sowie die erste Tränkeaufnahme nach dem Ende der Untersuchung in Hinsicht auf einen möglichen Zusammenhang mit der D-Laktat-Konzentration hin untersucht.

Auffallend war, dass bei circa 85 % der Kälber erhöhte D-Laktat-Werte festgestellt werden konnten.

Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der D-Laktat-Konzentration und dem Verhalten sowie der Körperhaltung zu den verschiedenen Zeitpunkten, die es ermöglichen, von den klinischen Symptomen relativ zuverlässig auf das Vorliegen einer Hyper-D-Laktatämie zu schließen. Körperhaltung und Verhalten scheinen mehr durch das D-Laktat als durch den Azidosegrad beeinflusst zu sein. Es konnten keine Zusammenhänge zwischen der Tränkeaufnahme und der D-Laktat-Konzentration oder dem Basenexzess festgestellt werden. Die Mittelwerte der D-Laktat-Konzentrationen nahmen nach den ersten vier Stunden kaum ab, erst nach weiteren 20 Stunden war eine deutliche Abnahme zu beobachten, woraus sich schließen lässt, dass D-Laktat erst nach Anheben des pH-Niveaus wieder vermehrt metabolisiert wird.

Die signifikanten Zusammenhänge zwischen D-Laktat-Konzentration und Basenexzess nach der Natriumbikarbonat-Infusion zeigen, dass Kälber mit erhöhten D-Laktat-Werten oftmals von Beginn an zu wenig Puffer erhalten hatten, folglich ein verwendeter Faktor von 0,6 bei diesen Kälbern zu einer Unterdosierung führte. Außerdem zeigen signifikante Zusammenhänge zwischen D-Laktat-Konzentration und Basenexzess nach 24 Stunden, dass die Kälber, die nach dieser Zeit immer noch erhöhte D-Laktat-Werte hatten, meist eine Wiederholungsbehandlung mit Puffern benötigten. Bei der Berechnung der Puffermenge empfiehlt es sich folglich, die D-Laktat-Konzentration und/oder die klinischen Befunde zusätzlich als Orientierung für die Dosierung von Natriumbikarbonat zu berücksichtigen.

6 SUMMARY

Solveig Vogt (2004)

Investigations on the influence of D-lactate blood levels on acidosis, posture and behavior in calves with neonatal diarrhea

Some calves with neonatal diarrhea and distinctly disturbed general condition have elevated blood levels of D-lactate and respond poorly to the usual correction of acidosis. This observation led to this prospective study with the objective to elucidate whether calves with elevated D-lactate levels require higher doses of sodium bicarbonate and more frequent treatments than calves with normal D-lactate levels.

Among the calves admitted to the clinic between September, 2002, and March, 2003, 73 calves with an age of up to 3 weeks were included in this study. Further selection criteria were diarrhea (according to the history or upon admission), and metabolic acidosis with a base excess below -10 mmol/l. Exclusion criteria were hypoglycemia, hyperkalemia, evidence of myodystrophy, severe bronchopneumonia, and navel ill requiring surgical intervention.

Within the period of investigation (24 hours) the calves received a standardized therapy but no anti-inflammatory drugs and no oral rehydration solutions. Dosage of sodium bicarbonate was calculated using the formula $\text{body weight} \times \text{base deficit} \times 0.6$ and administered in a volume of 2.5 liters within 3.5 hours. During the subsequent 20 hours the calves received infusions of 0.9 % sodium chloride in volumes corresponding to the estimated fluid loss.

Blood samples were taken before the infusion and after four and 24 hours and assayed for D-lactate concentration and base excess; additionally, behavior and posture of the calves were recorded. Voluntary milk intake at the first regular feeding after the end of the investigation was also recorded.

Approximately 85 % of the calves had elevated D-lactate levels.

Significant correlations between D-lactate levels and both behavior and posture were found, allowing for a relatively reliable diagnosis of hyper-D-lactatemia on the basis of clinical signs. Posture and behavior seemed to be more strongly influenced by D-lactate than by degree of acidosis. No correlations were found between either D-lactate level or base excess, and milk

intake. Mean D-lactate concentration decreased very little after the first four hours, whereas a distinct drop was observed after the subsequent 20 hours. A possible explanation for this finding is that metabolism of D-lactate increases after the normalization of blood pH.

Significant correlations between D-lactate levels and base excess after the sodium bicarbonate infusion indicate that calves with elevated D-lactate levels have received too little buffer. Furthermore significant correlations between D-lactate levels and base excess after 24 hours indicate that those calves, which still had elevated D-lactate levels after this period of time, in most cases required a repeated treatment with buffer.

Conclusion:

Calves with clinical evidence of D-lactate acidosis require higher doses of buffer and possibly repeated treatments.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Andresen, U., P. Andresen (1986)

Zur Infusionstherapie bei Kälbern (1. Mitteilung)

Tierärztl. Umschau 41, 904-913

Binding, U., G. Seemann, W. Klee (2000)

Untersuchungen zur Art und zur Korrektur der metabolischen Azidose bei jungen Kälbern mit Durchfall

Prakt. Tierarzt 81, 314-317

Cammack, R. (1969)

Assay, Purification and Properties of Mammalian D-2-Hydroxy Acid Dehydrogenase

Biochem. J. 115, 55-64

Dirksen, G., T. Baur (1991)

Pansenazidose beim Milchkalb infolge Zwangsfütterung

Tierärztl. Umschau 46, 257-261

Dirr, L., G. Dirksen (1989)

Dysfunktion der Schlundrinne (»Pansentrinken«) als Komplikation der Neugeborenenendiarrhoe beim Kalb

Tierärztl. Prax. 17, 353-358

Ewaschuk, J. B., J. M. Naylor, G. A. Zello (2003)

Anion Gap Correlates with Serum D- and DL-Lactate Concentration in Diarrheic Neonatal Calves

J. Vet. Intern. Med. 17, 940-942

Fisher, E. W., A. D. McEwan (1967)

Death in neonatal calf diarrhoea. Pt. II: The role of oxygen and potassium

Br. Vet. J. 123, 4-7

Geishauser, Th., B. Thünker (1997)

Metabolische Azidose bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall - Behandlung mit isosmolarer Natriumbikarbonat-Lösung
Prakt. Tierarzt 78, 595-600

Gentile, A., S. Sconza, I. Lorenz, G. Otranto, G. Rademacher, P. Famigli Bergamini, W. Klee (2002)

D-lactic metabolic acidosis in calves as a consequence of experimentally induced ruminal acidosis
Proceedings XXII World Buiatrics Congress 2002, 549-235

Glawischnig, E., N. Greber, G. Schlerka (1990)

Die Dauertropfinfusion bei Kälbern mit hochgradiger Azidose
Tierärztl. Umschau 45, 562-569

Grove-White, D. H., D. G. White (1993)

Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in calves: a field study
Vet. Rec. 133, 499-501

Grove-White, D. H. (1998)

Monitoring and management of acidosis in calf diarrhoea
J. R. Soc. Med. 91, 195-198

Grude, T. (1999)

Laktat in Blut, Harn und Pansensaft von Kälbern, insbesondere bei „Pansentrinkern“
Vet. med. Diss., München

Hartmann, H., J. Berchtold, W. Hofmann (1997)

Pathophysiologische Aspekte der Azidose bei durchfallkranken Kälbern
Tierärztl. Umschau 52, 568-574

Kasari, T. R., J. M. Naylor (1984)

Metabolic acidosis without clinical signs of dehydration in young calves
Can. Vet. J. 25, 394-399

Kasari, T. R., J. M. Naylor (1985)

Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves

J. A. V. M. A. 187, 392-397

Kasari, T. R., J. M. Naylor (1986)

Further studies on the clinical features and clinicopathological findings of a syndrome of metabolic acidosis with minimal dehydration in neonatal calves

Can. J. Vet. Res. 50, 502-508

Kasari, T. R. (1999)

Metabolic acidosis in calves

Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 15, 473-486

Kaske, M. (1994)

Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kälberdiarrhoe

Tierärztl. Umschau 49, 336-348

Lorenz, I. (2002)

Untersuchungen zur Bedeutung der D-Laktatazidose bei Kälbern mit Neugeborenendurchfall

Proceedings 11. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische

Laboratoriumsdiagnostik“, 19-20

Lorenz, I. (2003)

Klinische Erscheinungen der D-Laktatämie beim Kalb

Proceedings 12. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische

Laboratoriumsdiagnostik“, 5-6

Lorenz, I., I. Hartmann, A. Gentile (2003)

Determination of D-lactate in calf serum samples – an automated enzymatic assay

Comp. Clin. Path. 12, 169-171

Lorenz, I., A. Gentile (2003)

Metabolic acidosis due to D-lactate in newborn calves with diarrhoea – clinical signs, treatment and prognosis

Société Française de Buiatrie: From Research to Clinic, Paris, 20-23

Lorenz, I. (2004)

Investigations on the influence of serum D-lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis

Vet. J. (in Druck)

Müller-Plathe, O. (1982)

Säure-Basen-Haushalt und Blutgase

In: Breuer, H., H. Büttner, D. Stamm (Hrsg.)

Klinische Chemie in Einzeldarstellungen, 2.Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 65

Naylor, J. M. (1987)

Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age

Can. Vet. J. 28, 168-173

Omole, O. O., G. Nappert, J. M. Naylor, G. A. Zello (2001)

Both L- and D-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves

J. Nutr. 131, 2128-2131

Phillips, R. W., G. L. Case (1980)

Altered metabolism, acute shock, and therapeutic response in a calf with severe coronavirus-induced diarrhea

Am. J. Vet. Res. 41, 1039-1044

Rademacher, G., I. Lorenz, W. Klee (2002)

Tränkung und Behandlung von Kälbern mit Neugeborenenendurchfall

Tierärztl. Umschau 57, 177-189

Rademacher, G., A. Friedrich (2003)

Untersuchungen zur Prognose von Kälbern mit Pansenazidose infolge Pansentrinkens
Tierärztl. Umschau 58, 63-70

Rademacher, G., N. Korn, A. Friedrich (2003)

Der Pansentrinker als Patient in der Praxis
Tierärztl. Umschau 58, 115-125

Sahal, M., H. Ünsüren, H. Y. Imren (1993)

Untersuchungen zur Infusionstherapie bei neugeborenen durchfälligen Kälbern aus der
Umgebung von Ankara unter spezieller Berücksichtigung einer Azidose (1. Mitteilung)
Dtsch. tierärztl. Wschr. 100, 129-168

**Schelcher, F., S. Marcillaud, J.-P. Braun, M. Contrepolis, J.-F. Valarcher, H. Navetat
(1998)**

Metabolic acidosis without dehydration and no or minimal diarrhoea in suckler calves is
caused by hyper D-lactatemia
Proceedings XX World Buiatrics Congress 1998, 371-374

Stangassinger, M. (1977)

Die Stoffwechselkinetik von D(-)Milchsäure bei Wiederkäuern
Vet. med. Diss., München

Tubbs, P. K. (1965)

The metabolism of d-alpha hydroxy acids in animal tissues
Ann. N. Y. Acad. Sci. 119, 920-926

Uribarri, J., M. S. Oh, H. J. Carroll (1998)

D-lactic acidosis – a review of clinical presentation, biochemical features, and
pathophysiologic mechanisms
Medicine 77, 73-82

Wendel, H., R. Sobotka, G. Rademacher (2001)

Untersuchungen zur klinischen Abschätzung des Azidosegrades bei Kälbern mit
Neugeborenenendurchfall

Tierärztl. Umschau 56, 351-356

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Klee für die Überlassung des Themas, die kritische und wertvolle Korrektur, sowie die Geduld beim Beantworten meiner Fragen.

Bei Dr. Inge Lorenz bedanke ich mich von Herzen für ihre allzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, für ihre Geduld, dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für Fragen hatte, für ihre Ermutigungen, sowie nicht zu Letzt für die gründlichen und zügigen Korrekturen.

Der Doktoranden-Mafia ;-) danke ich herzlich sowohl für die mentale Aufmunterung und Motivation als auch für die praktische Mitarbeit bei den Versuchen.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Wiederkäuer sei herzlich für ihre tatkräftige Unterstützung bei meinen Untersuchungen gedankt.

Danken möchte ich auch Ingrid Hartmann & Christina Beyer für ihre Hilfe im Labor.

Fritz möchte ich für das unermüdliche und absolut köstliche Kochen, für sein Korrekturlesen, seine Geduld und Rücksichtnahme ganz besonders Dank sagen.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich sehr herzlich für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Mein Dank gilt auch meiner Chefin Gigi Seemann für das freundliche Entgegenkommen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Alexander Kuhn danke ich für die jederzeit so bereitwillige und selbstlose Computer- und sonstige Hilfe.

9 LEBENSLAUF

Name: Vogt
Vornamen: Solveig Katharina
Geburtstag: 16.01.1976
Geburtsort: Soltau
Eltern: Dr. Heinz H. Vogt
Christa G. Vogt (geb. Schnabel)

Schulbildung:

1982-1986 Grundschole in Aira, Äthiopien
1986-1989 Heinrich-von-Zügel-Gymnasium in Murrhardt
1989-1995 Kopernikus-Gymnasium in Aalen-Wasseralfingen
27.06.1995 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1995 - 2001 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
26.11.2001 Staatsexamen
11.02.2002 Tierärztliche Approbation

Dissertation:

2002 - 2004 II. Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in
München

Berufstätigkeit:

seit Dezember 2001 Teilzeitassistentin in der Praxis von Brigitte Seemann in Lenglingen bei
Göppingen