

Aus der Klinik für Klautiere und dem Institut für Veterinär-Physiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Untersuchungen zur Diagnose und Behandlung systemischer Azidosen bei Kälbern

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Berchtold

Tierarzt aus Tuttlingen

Berlin 1998

Journal-Nr. 2174

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. K. Hartung
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. W. Hofmann
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. H. Hartmann

Tag der Promotion: 5. Juni 1998

Meiner Familie in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Bedeutung von Erkrankungen des Verdauungs- und Atmungstrakts beim Kalb	3
2.2. Klinik und Pathophysiologie der Azidosen beim Kalb	6
2.2.1. Physiologische Regulation des Säuren-Basen-Haushalts	6
2.2.2. Einfache metabolische Azidose	14
2.2.3. Einfache respiratorische Azidose	18
2.2.4. Gemischt respiratorisch-metabolische Azidose	20
2.3. Diagnostische Verfahren zur Feststellung von Azidosen bei Kälbern	23
2.3.1. Ermittlung anhand klinischer Symptome	23
2.3.1.1. Metabolische Azidose	23
2.3.1.2. Respiratorische Azidose	26
2.3.1.3. Gemischt respiratorisch-metabolische Azidose	28
2.3.2. Diagnostik anhand von Laborparametern des Blutes	30
2.3.2.1. Erfassung des Säuren-Basen-Status im Blut	30
2.3.2.2. Bestimmung des Gesamtkohlendioxids (TCO ₂) im Blut mit dem Harleco-Apparat	32
2.4. Puffertherapie der Azidosen	37
2.4.1. Orale Behandlung mit alkalisierenden Substanzen	37
2.4.2. Intravenöse Zufuhr von bekannten Puffersubstanzen	39
2.4.3. Intravenöse Behandlung mit den Pufferlösungen Carbicarb und Tribonate	46
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	52
3.1. MATERIAL UND METHODEN	52
3.1.1. Patientengut	52
3.1.2. Untersuchungsverfahren	53

3.1.2.1. Klinische Untersuchung	53
3.1.2.2. Probenentnahmen	54
3.1.3. Labormethoden	54
3.1.3.1. <i>S/Pecial Chem</i> [®] <i>Micro-CO₂-System</i> (Harleco-Apparat) zur quantitativen Bestimmung von Gesamt-CO ₂ (TCO ₂) im Blut	55
3.1.3.2. Weitere Parameter in Blut und Plasma	56
3.1.4. Puffertherapie sowie weitere Behandlungen	58
3.1.5. Statistische Auswertungen	63
3.2. ERGEBNISSE	64
3.2.1. Klinische Symptome und Labordaten der Einstellungsuntersuchung	64
3.2.1.1. Befundanalyse	64
3.2.1.2. Beziehung zwischen Säuren-Basen-Status, Blutgasen und ausgewählten Laborparametern	74
3.2.1.3. Beziehung zwischen Säuren-Basen-Status, Blutgasen und klinischen Symptomen	78
3.2.2. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pufferbehandlungen	81
3.2.2.1. Verlauf der Pufferbehandlungen	81
3.2.2.2. Wirksamkeitsnachweis anhand von Laborbefunden	84
3.2.3. Vergleichende Bestimmung des Gesamt-CO ₂ -Gehalts (TCO ₂) im Blut mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5	97
3.2.3.1. TCO ₂ -Bestimmung mit dem Blutgasanalysator ABL 5	97
3.2.3.2. TCO ₂ -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat	98
3.2.3.3. Beziehung zwischen den mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5 bestimmten Werten für TCO ₂	100
3.2.3.4. Diagnostische Präzision des TCO ₂ -Meßverfahrens mit dem Harleco-Apparat	103
3.2.3.5. Validierung des TCO ₂ -Meßverfahrens mit dem Harleco-Apparat	106
4. DISKUSSION	108
4.1. Befundanalyse der Einstellungsuntersuchung	108

4.2.	Beziehung zwischen klinischen Symptomen und Werten für den Säuren-Basen-Status sowie die Blutgase	118
4.3.	Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pufferbehandlungen	121
4.4.	TCO ₂ -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat	128
4.5.	Schlußfolgerungen	135
5.	ZUSAMMENFASSUNG	138
6.	SUMMARY	141
7.	LITERATURVERZEICHNIS	144
8.	DANKSAGUNG	160
9.	LEBENS LAUF	161

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABE	aktueller Basenüberschuß
ad lib.	ad libitum
AG	Anionenlücke (anion gap)
Cl ⁻	Chloridion
CO ₃ ²⁻	Carbonation
COD	Kolloidosmotischer Druck
d	Tag
DTI	Dauertropfinfusion
ETEC	Enterotoxische E. coli
gem.	gemessen
H ⁺	Wasserstoffion, Proton
HCO ₃ ⁻	aktuelles Hydrogencarbonat (Hydrogencarbonationen)
HK	Hämatokrit
i.v.	intravenös
K ⁺	Kaliumion
KM	Körpermasse
kPa	Kilo Pascal
MAT	Milchaustauscher
Na ⁺	Natriumion
ND	Neonatale Diarrhoe
ORT	Orale Rehydratationstherapie
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PaO ₂ , PvO ₂	arterieller, venöser Sauerstoff-Partialdruck
PaCO ₂ , PvCO ₂	arterieller, venöser Kohlendioxid-Partialdruck
P _{Osm.}	Osmotischer Druck (mosmol/kg)
S.	Seite
s.	siehe
s	Standardabweichung der Einzelwerte
SBC	Standard-Hydrogencarbonat

SBE	Standard-Basenüberschuß
SBH	Säuren-Basen-Haushalt
SO ₂	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
Tab.	Tabelle
TCO ₂	Gesamt-CO ₂ -Gehalt
V.	Vena
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung und Fragestellung

Im Jahr 1832 wurde von Thomas Latta (LATTA, 1831/32) erstmals die intravenöse Verabreichung einer kochsalz- und karbonathaltigen Infusionslösung beim Mensch beschrieben, ohne daß zum damaligen Zeitpunkt die zugrundeliegenden pathophysiologischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts bekannt waren (KAEHNY u. ANDERSON, 1994). Zur Behandlung von metabolischen Azidosen ist die Verabreichung von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) als Puffersubstanz bis heute in der Human- und Veterinärmedizin allgemein gebräuchlich.

Als in den 70er Jahren bei der Applikation von HCO_3^- -Ionen an Menschen mit Herzversagen Nebenwirkungen, wie Hyperosmolarität und erhöhter PCO_2 beobachtet worden waren, entwickelten Intensivmediziner neue Puffergemische zur Minimierung der ungünstigen Effekte (KAEHNY u. ANDERSON, 1994).

Bei Patientenkälbern der Klinik für Klautiere der Freien Universität Berlin war das bisher gebräuchliche Verfahren der Azidosebehandlung mit NaHCO_3 teilweise unbefriedigend. Die eingewiesenen Kälber zeigten häufig infolge einer gleichzeitig bestehenden Durchfall- und Lungenerkrankung eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose. Auch bei der Azidosebehandlung von neugeborenen Kälbern mit Früh- oder Spätasphyxie, die ebenfalls u.a. an einer gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose leiden, brachte die Verabreichung von NaHCO_3 keine deutliche Verbesserung des Krankheitsgeschehens (PICKEL u. GRUNERT, 1987).

Es war daher das Ziel dieser Arbeit, Untersuchungen über die Wirkung von drei alkalisierenden Substanzen bei azidotischen Kälbern vorzunehmen. Neben dem NaHCO_3 wurde das äquimolare Natriumcarbonat-Natriumhydrogencarbonat-Gemisch Carbicarb nach FILLEY und KINDIG (1984) und eine Tris-Puffer Mischung in Anlehnung an Tribonate nach WIKLUND et al. (1985) vergleichend geprüft. Mit den Befunden zum Wirksamkeitsvergleich verschiedener Puffersubstanzen soll ein Beitrag zur Verbesserung des Therapieregimes von an Durchfall und Bronchopneumonie erkrankten Kälbern geleistet werden.

Im zweiten Teil wurde ein diagnostisches Problem von Störungen des Säuren-Basen-Haushalts bearbeitet. Die Blutgasanalyse zur korrekten Feststellung von Azidosen bei Kälbern wird in der tierärztlichen Nutztierpraxis bis heute nicht routinemäßig durchgeführt. Obwohl mittlerweile transportable Blutgasgeräte verfügbar sind, scheidet diese Untersuchungsmethode aus

Kostengründen für den praktizierenden Tierarzt gegenwärtig nahezu aus. Da Störungen des Säuren-Basen-Haushalts bei Tieren allein anhand klinischer Symptome nur wenig sicher erkannt werden können, bleibt die labordiagnostische Erfassung des Säuren-Basen-Status im Blut unverzichtbar. Ansonsten ist der Tierarzt gezwungen, anhand von „Daumenregeln“ den Azidosegrad und damit auch den erforderlichen Pufferbedarf für die Behandlung der erkrankten Tiere abzuschätzen. Es ist demzufolge wünschenswert, für die tierärztliche Praxis eine vorteilhaft einfache, möglichst noch auf dem landwirtschaftlichen Betrieb direkt am Patienten durchführbare Methode zur Bestimmung der Azidose aufzuzeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein in den angloamerikanischen Ländern als Harleco-Apparat bekanntes Micro-CO₂-Gerät zur Bestimmung des Gesamtkohlendioxid- (TCO₂-) Gehalts im Blut überprüft. Entgegen den Herstellerangaben wird von GROUTIDES und MICHELL (1990a) anstatt von Serum oder Plasma die Verwendung von Vollblut empfohlen. Durch diese Vereinfachung des Analyseverfahrens soll zur möglichst weitgehenden Anwendung und Verbreitung des Apparats in der tierärztlichen Praxis beigetragen werden. Vergleichende Messungen zur simultanen Bestimmung des TCO₂-Gehalts in Vollblut und Plasma von Kälbern liegen mit dem Harelco-Apparat bisher noch nicht vor. Mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen dieser Arbeit soll für den praktizierenden Tierarzt eine Empfehlung zur Verwendung von Vollblut oder Plasma gegeben werden können. Gleichzeitig wurde die Zuverlässigkeit und die Genauigkeit des Harleco-Apparats überprüft.

2. Literaturübersicht

2.1. Bedeutung von Erkrankungen des Verdauungs- und Atmungstrakts beim Kalb

Die für die Rinderzucht bedeutendsten Kälberkrankheiten der ersten Lebenswochen sind Erkrankungen des Verdauungs- und Atmungsapparats (HOFMANN, 1992; KÜMPER, 1995). Daraus resultierende wirtschaftliche Schäden entstehen durch Totalverluste, Behandlungskosten und krankheitsbedingte Wachstumsverzögerungen (BALJER u. WIELER 1989). Im Schrifttum sind bezüglich der Entwicklung und des Umfangs der Aufzuchtverluste bei Kälbern bis zu einem Alter von 6 Monaten unterschiedliche Angaben zu finden. Sie bewegen sich im Bereich von 6% bis 12% mit Abweichungen nach oben und unten (BERCHTOLD et al., 1990). Während FREESE et al. (1981) in Schleswig-Holstein über eine Zunahme der Kälberverluste von 7,6% im Jahr 1973 auf 11,8% im Jahr 1979 berichten, liegen aus Ungarn für den Zeitraum von 1977 bis 1988 Zahlen vor, die einen Rückgang der Kälbersterblichkeit von 11,3% auf 6,8% belegen (BALLÁSCH, 1993).

Bei einer geschätzten Verlustrate von 8% bis 10% errechnet sich allein für Deutschland (alte Bundesländer) die bedeutende Zahl von 400.000 bis 500.000 Kälbern pro Jahr (BALJER u. WIELER, 1989). Den durch die Kälberverluste verursachten finanziellen Schaden beziffern die Autoren auf jährlich 160 bis 200 Millionen DM. In dieser geschätzten Geldsumme bleiben die Kosten für Behandlung und Wachstumsverzug der Kälber unberücksichtigt. LOTTHAMMER und EHLERS (1990) schätzen die wirtschaftlichen Einbußen der Kälberverluste in Deutschland sogar auf 200 bis 300 Millionen DM. Im Vergleich dazu wird in den USA die Kälbersterblichkeit mit ca. 10% angegeben. Der daraus entstehende Schaden wird auf 300 bis 400 Millionen US-Dollar jährlich beziffert (ZAUGG, 1994).

Ein großer Teil der Kälberverluste (ca. 50%) entsteht nach übereinstimmenden Angaben in den ersten beiden Lebenswochen. Im Zeitraum der dritten und vierten Lebenswoche ist die Kälbermortalität ebenfalls noch beträchtlich (PLÖGER et al., 1978; FREESE et al., 1981; BUHR-PÖHLMANN, 1985; HONDELE, 1986; FRERKING et al., 1990; LOTTHAMMER u. EHLERS, 1990; HINRICHS, 1992; RADOSTITS et al., 1994; BUHR, 1996). Als Ursachen von Todesfällen stehen gastrointestinale Erkrankungen an erster Stelle. So fanden PLÖGER et al. (1978) nach pathologischer Untersuchung von n=464 lebend geborenen Kälbern aus der

Region Weser-Ems in 89% der Fälle eine Abomaso-Enteritis und bei 62% pneumonische Veränderungen. In 54% der Fälle waren bei den verendeten Tieren pathologische Veränderungen gleichzeitig am Verdauungs- und Atmungsapparat zu beobachten. Sie wurden von den Autoren unter der Bezeichnung „Abomaso-Enteritis-Pneumonie-Komplex“ zusammengefaßt. In späteren Untersuchungen aus der gleichen Region berichten LOTTHAMMER und EHLERS (1990) sowie HINRICHS (1992) über ähnliche Zahlen. Von n=1062 seziierten Kälbern wiesen 81% Veränderungen am Gastrointestinal- und 67% am Atmungstrakt auf. Weitere Erhebungen von FRERKING et al. (1990) aus Schleswig-Holstein (n=2273 Kälber) und aus dem Raum Hannover (n=210 Kälber) ergaben bei rund 75% der seziierten Kälber als vermutliche Todesursache gastrointestinale und respiratorische Funktionsstörungen. In Übereinstimmung mit APPEL und SCHÜTTE (1990) sowie HINRICHS (1992) weisen die vorher genannten Autoren auf die in den ersten vier Lebenswochen vorgefundene Dominanz der Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals mit ca. 70% bzw. 64% der in diesem Alter zur Sektion angelieferten Tiere hin. Mit zunehmendem Alter der Kälber, d.h. ab der vierten Lebenswoche, traten die Erkrankungen des Atmungsapparats an die erste Stelle der festgestellten Todesursachen (40-50% bzw. 70%).

Abweichend davon geben RADOSTITS et al. (1994) in den USA für die Kälber der ersten beiden Lebenswochen als Hauptursachen letaler Ausgänge die Septikämie und die Neonatale Diarrhoe (ND) an. Danach, also schon ab der dritten Lebenswoche, tritt nach ihren Angaben die Pneumonie als Todesursache an die erste Stelle. Untersuchungen von HONDELE (1986) aus Süddeutschland an n=4509 verendeten Kälbern bestätigen diese Annahme. Der Autor fand bei 42% der Kälber in den ersten beiden Lebenswochen Diarrhoe als häufigste Abgangsursache, gefolgt von Nabelentzündungen mit 33% und Erkrankungen der Atmungsorgane mit einem Anteil von 17% in der ersten und 13% in der zweiten Lebenswoche. Bereits ab einem Alter von drei Wochen an überwogen bei den verendeten Kälbern mit einem Anteil von 71% die Erkrankungen an den Atmungsorganen als vermutliche Todesursache. Ebenso räumt ROSENBERGER (1978) der Enzootischen Brochnopneumonie der Kälber schon mit dem Alter von zwei Wochen eine große Bedeutung für auftretende Verluste ein.

Neuere Untersuchungen von BUHR (1996) aus Schleswig-Holstein bestätigen die Angaben von ROSENBERGER (1978). Die Autorin wertete pathologische Untersuchungsergebnisse von n=3334 Kälbern im Alter bis zu vier Monaten aus. Bei 49% aller untersuchten Sektions-Tiere bestand eine Abomaso-Enteritis, der in der Altersgruppe bis zu zwei Wochen 73% der Tiere erlagen. Außerdem wiesen 32% der Probanden eine sog. „Pneumo-Abomaso-Enteritis“ auf, die

im Alter bis zu vier Wochen in 48% der Fälle vorgefunden wurde. Nur bei 4,5% der verendeten Tiere fand sich eine alleinige Pneumonie.

Aus den neuen Bundesländern liegen aktuelle epidemiologische Daten über die Kälbersterblichkeit nur in geringem Umfang vor. In einer von LAIBLIN und METZNER (1996) durchgeführten Umfrage unter Mutterkuhhaltern der neuen Bundesländer wurden von den Tierbesitzern Angaben zu Verlusten und Erkrankungsraten bei Kälbern geschätzt. Die Kälberabgänge in n=410 befragten Betrieben nahmen dabei mit steigender Herdengröße deutlich zu. Eine Mortalität von >10% trat bei Herden mit weniger als 20 Mutterkühen nur bei 2,6% der Betriebe auf. Dagegen wurden in Beständen mit mehr als 300 Mutterkühen im Umfang von 9,1% der befragten Betriebe Kälberverluste von >10% angegeben. Die hauptsächlich beobachteten Krankheiten in n=157 Betrieben waren Erkrankungen des Verdauungstrakts (50%) und des Atmungstrakts (38%). Aus den Umfrageergebnissen ermittelten die Autoren ein 2,45mal höheres Erkrankungsrisiko der Kälber nach Aufstallung der Muttertiere während der Abkalbesaison im Vergleich zur ganzjährigen Weidehaltung der Rinder.

Die Angaben der Literatur lassen für die Morbiditäts- und Mortalitätsraten der Kälber in den einzelnen landwirtschaftlichen Betrieben sehr große Unterschiede erkennen. Insbesondere bei Durchfallerkrankungen können mitunter Erkrankungsraten von bis zu 100% der Tiere erreicht werden (HOFMANN, 1987a u. 1992). Die Sterblichkeit kann dabei in Problembeständen ebenfalls bis zu 100% betragen. Nach RADOSTITS et al. (1994) erreicht in den USA die Morbidität der Kälber für Neugeborenenendiarrhoe (ND) Werte bis zu 75%, gewöhnlich aber etwa 30%. Die Mortalität beträgt dabei 10% bis 50%. Trotz inzwischen häufig angewandter Muttertiervakzination gegen Erreger der ND berichten DOLL et al. (1995) über aktuelle Mortalitätsraten durchfallkranker Kälber in süddeutschen Problembetrieben von bis zu 40%.

2.2. Klinik und Pathophysiologie der Azidosen beim Kalb

2.2.1. Physiologische Regulation des Säuren-Basen-Haushalts

Die Erhaltung des physiologischen Säuren-Basen-Gleichgewichts (Isohydrie) gehört zu den lebenswichtigen Aufgaben des Organismus (HARTMANN et al., 1984). Zahlreiche Zellfunktionen, die Molekülform der Proteine und viele enzymatische Reaktionen sind an eine physiologische H^+ -Ionenkonzentration gebunden (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983; KRÜCK, 1994).

Der pH-Wert (= *potentia hydrogenii*) ist das Maß für die freien H^+ -Ionen einer Flüssigkeit und wird als der negative dekadische Logarithmus der molaren H^+ -Ionenkonzentration durch die Formel $pH = - \log [H^+]$ definiert (THEWS, 1995). Bei einem neutralen pH-Wert von 7,00 errechnet sich somit eine H^+ -Konzentration von $[H^+] = 10^{-7}$ mol/l bzw. $[H^+] = 100$ nmol/l. Dem physiologischen pH-Bereich des Blutes (extrazelluläre H^+ -Ionenkonzentration) von 7,35 bis 7,45 entsprechen 45 bzw. 35 nmol/l H^+ -Ionen. Als in der Regel nicht mehr mit dem Leben vereinbar gelten für Säugetiere Blut-pH-Werte $<6,80$ und $>7,80$, entsprechend die H^+ -Ionenkonzentrationen >158 nmol/l bzw. <16 nmol/l (HARTMANN, 1994).

Durch die Reaktionen des Stoffwechsels werden im Körper bei vorwiegender Proteinnahrung der Fleischfresser und des säugenden Jungtieres relativ mehr Säuren als bei Pflanzenfressern und erwachsenen Probanden produziert (BROBST, 1983). Der systemische pH muß auch beim ständigen Anfluten saurer Stoffwechselprodukte in das Blut weitgehend konstant gehalten werden (THEWS, 1995). Im Organismus ist mit einer täglichen durchschnittlichen Bildung von ca. 285 mmol H^+ -Ionen pro kg metabolischer Körpermasse ($KM^{0,75}$) zu rechnen (DiBARTOLA, 1992). Dieser Betrag entsteht zum überwiegenden Teil (ca. 280 mmol/kg^{0,75} und d) durch die mitochondrialen Oxidationsvorgänge der Gewebeatmung nach der Reaktion: $CO_2 + H_2O \hat{=} H_2CO_3 \hat{=} HCO_3^- + H^+$ (DiBARTOLA, 1992; KRÜCK, 1994). Ein viel geringerer Betrag (ca. 3-4 mmol/kg^{0,75} und d) entsteht durch die Produktion an nichtflüchtigen Säuren. Die gesamte täglich entstehende Säurelast unterliegt im Organismus bei ausgewogener Bilanz der entsprechenden Pufferung und Elimination. Ansonsten entstehen systemische Azidosen (s. Abb. 1). An der Ausscheidung der im Körper gebildeten Säuren sind der Gasaustausch in der Lunge (= Exkretion der flüchtigen Säure H_2CO_3) und die Nieren (= Eliminierung der nichtflüchtigen Säuren, wie Lactat⁻, Phosphat⁻ u.a.) beteiligt (THEWS, 1995).

Bei vorwiegend pflanzlicher Ernährung muß der Organismus relativ mehr HCO_3^- über die Nieren ausscheiden, wodurch der pH des Urins auf 7,5 bis 8,5 ins alkalische Milieu verschoben wird (BROBST, 1983).

Wenn die extra- und intrazellulären Puffersysteme sowie die Regelorgane Lunge und Nieren den physiologischen Gehalt an H^+ -Ionen nicht mehr aufrecht erhalten können, entsteht eine Störung des Säuren-Basen-Haushalts. Als Azidose bezeichnet man den pathogenetischen Vorgang, der zur Akkumulation von H^+ -Ionen im Körper mit Anstieg der H^+ -Ionenkonzentration im ECR auf über 45 nmol/l (pH <7,35) führt. Ein Abfall der H^+ -Ionenkonzentration unter 35 nmol/l (pH >7,45) wird Alkalose genannt (KRÜCK, 1994). Der Begriff Azidämie bezieht sich nur auf den pH des Extrazellularraums, der dabei erniedrigt ist. Es ist zu beachten, daß im Körper eine Azidose ohne nachweisbare Azidämie vorliegen kann. In diesem Fall ist die azidotische Stoffwechsellage vollständig kompensiert (HARTMANN, 1995).

Die Abbildung 1 vermittelt einen graphischen Überblick der H^+ -Ionenbilanz im tierischen Organismus.

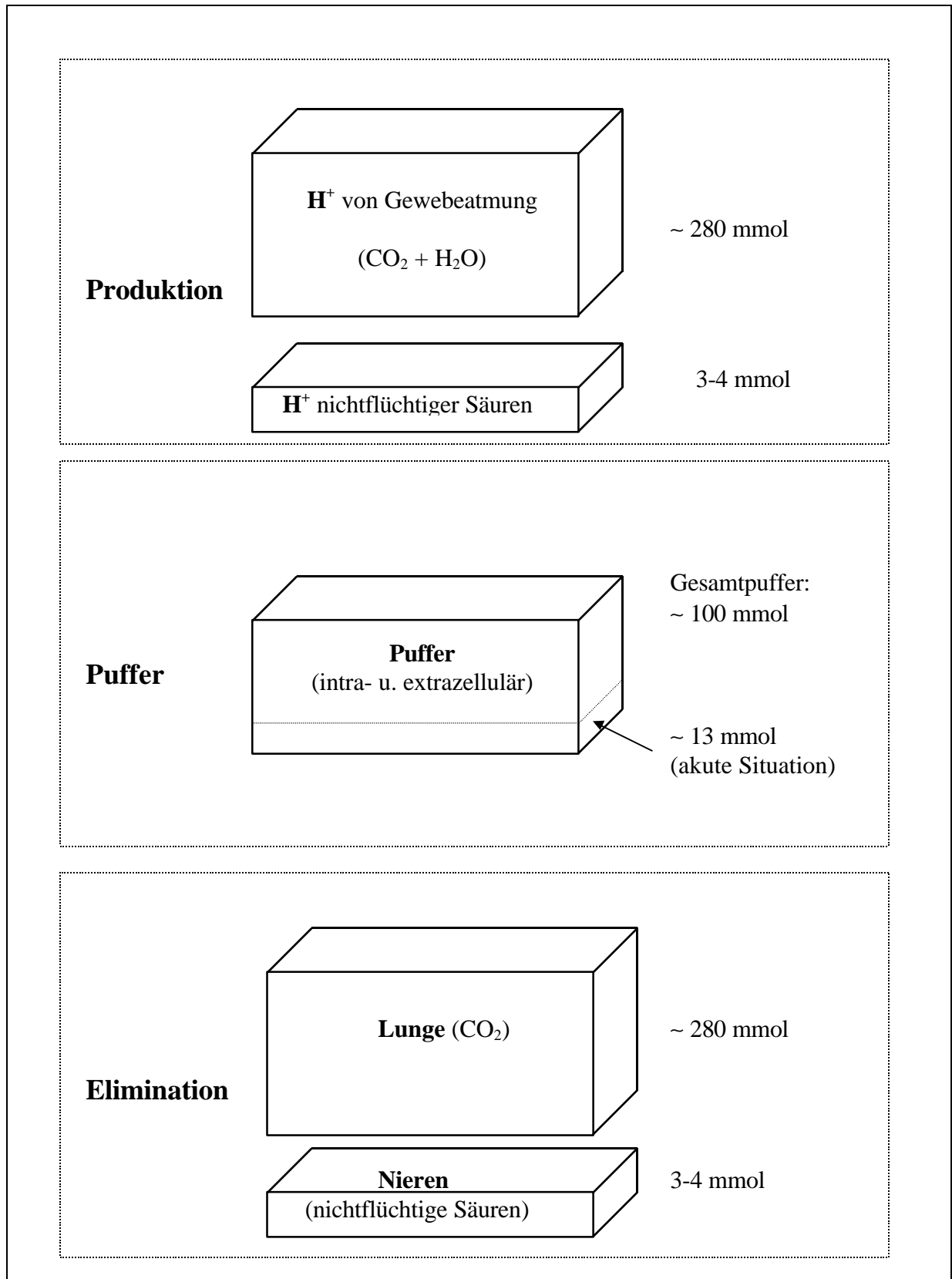


Abb. 1: Kalkulierte Bilanz der H^+ -Ionen bzw. ihrer Säureanionen (=Base) im tierischen Organismus (Angaben je kg $KM^{0.75}$ und Tag)

Puffersysteme: Das Blut verfügt über einen Gesamtpufferbestand von ≈ 48 mmol/l. Er wird als Summe der Pufferbasen angegeben und stellt die Gesamtkonzentration aller Puffer dar. Ein wichtiger Puffer ist das Kohlendioxid-Hydrogencarbonat-System ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ -System). Es umfasst etwa 50% der gesamten extrazellulären Pufferkapazität im Körper (MÜLLER-PLATHE, 1982; SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983). Weitere, sog. Nicht-Hydrogencarbonat-Puffer sind neben den Plasmaproteinen das Hämoglobin in den Erythrozyten, welches etwa ein Drittel der intrazellulären Pufferkapazität darstellt. In anderen Körperzellen stehen Phosphatpuffer ($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -System) im Vordergrund.

Die Reaktionsgleichung des bedeutenden Kohlendioxid-Hydrogencarbonat-Puffersystems illustriert, daß die Kohlensäure im Fließgleichgewicht einerseits mit CO_2 und H_2O und andererseits mit den H^+ - und HCO_3^- -Ionen steht:



Bedingt durch eine sehr geringe Hydratisationskonstante (0,0023 bei 37°C), kommt auf 400 bis 500 Moleküle CO_2 nur eines, das zu H_2CO_3 hydratisiert ist (MÜLLER-PLATHE, 1982). DiBARTOLA (1992) berechnet auf 1 Molekül H_2CO_3 6800 Moleküle HCO_3^- und 340 Moleküle CO_2 . Dadurch kann die Gleichung (1) folgendermaßen vereinfacht werden:



Die Darstellung der Verhältnisse in der Henderson-Hasselbalch'schen Puffergleichung zeigt, daß der pH nicht von den in einer Lösung existierenden Absolutbeträgen für HCO_3^- oder CO_2 abhängt, sondern stets eine Funktion des Quotienten zwischen HCO_3^- und CO_2 ist:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (3)$$

Der pK-Wert stellt den negativen dekadischen Logarithmus der Dissoziationskonstante (K) für Kohlensäure dar und hat bei 37°C den Wert 6,1. Der physiologische pH-Wert im Plasma von 7,40 errechnet sich somit aus dem Konzentrationsverhältnis zwischen Hydrogencarbonat und physikalisch gelöstem Kohlendioxid, das normalerweise im Verhältnis 24 : 1,2 bzw. 20 : 1 im Organismus existiert. Wenn anstelle der Kohlendioxidkonzentration der linear davon abhängige

Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) multipliziert mit dem Löslichkeitsfaktor für CO_2 eingesetzt wird, erhält man folgende Formel:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot \text{PCO}_2} \quad (4)$$

Pulmonale Regulation des Säuren-Basen-Haushalts: Die Pufferung mit HCO_3^- -Ionen erfolgt im „offenen System“ des Organismus, bei dem anfallendes CO_2 normalerweise sofort über die Lunge abgeatmet werden kann (= respiratorische Regulation des SBH). Dies steht im Gegensatz zu den übrigen Puffern, die im „geschlossenen System“ des Körpers wirken (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983). Ohne durch die mit Hilfe der Atemtätigkeit variierbare pulmonale Elimination von CO_2 und damit Ausscheidung der flüchtigen Säure H_2CO_3 wäre die Pufferkapazität des Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Systems für den Körper von geringer Bedeutung und außerdem durch den ständigen Anfall von sauren Stoffwechselprodukten rasch erschöpft (MÜLLER-PLATHE, 1982; HARTMANN, 1994). Bei theoretisch angenommener, fehlender CO_2 -Abgabe (z.B. Atemstillstand) würde sich schon innerhalb von 30 min im Organismus eine lebensbedrohliche Azidämie einstellen (MARSHALL, 1995). Der unter solchen Bedingungen ebenfalls nicht bereitgestellte Sauerstoff (O_2) würde den Körper jedoch bereits nach 5 bis 6 min irreversibel letal schädigen. Die intakte Lunge ist in der Lage, sich innerhalb weniger Sekunden auf wechselnde Anforderungen der CO_2 -Elimination einzustellen und damit gegen eine Übersäuerung anzusteuern (DiBARTOLA, 1992). Dies geschieht durch die Überwachung mit verschiedenen Regelgrößen an peripheren (in Aorta und A. carotis) und zentralen (Medulla oblongata) Chemorezeptoren. Sie vermitteln dem Körper eine Hyperkapnie (= CO_2 -Anstieg) und ebenso den resultierenden pH-Abfall, auf die dieser mit einer Erhöhung des Atemminutenvolumens (Hyperventilation) reagiert. Zwischen dem Atemminutenvolumen und dem arteriellen PCO_2 besteht eine lineare Beziehung (ORSINI, 1989). Dieser Reaktionsmechanismus ist schon bei der Geburt der Tiere funktionsfähig und sorgt für die Umstellung des fetalen Gasaustausches auf die postnatale Lungenatmung (KASKE, 1994). Die pulmonale Kompensationsfähigkeit soll beim Menschen bis zu einem Abfall des PCO_2 auf 1,3 kPa (10 mmHg) möglich sein (ADAMS u. POLZIN, 1989). Für Kälber sind keine diesbezüglichen Werte in der zugänglichen Literatur zu finden.

Renale Ausscheidungsmechanismen für Säuren: Die Elimination der nichtflüchtigen (fixen) Säuren erfolgt über die Nieren (= renale Regulation des SBH; THEWS, 1995). Die

Wiederherstellung des physiologischen Säuren-Basen-Gleichgewichts im Körper nach einer übermäßigen Säurelast geschieht endgültig durch die renale Exkretion der vermehrt vorhandenen H^+ -Ionen. Gleichzeitig erfolgt dabei in den Nieren eine Reabsorption sowie Regeneration der vorher bei der Pufferung verbrauchten HCO_3^- -Ionen (KRÜCK, 1994; s. Abb. 2). Die renale Säureausscheidung geschieht auf unterschiedliche Weise (WEHRLE, 1994):

- (1) Säureausscheidung als
 - a) freie Säure oder Netto- H^+ (Säure)-Ausscheidung
 - b) Titrierbare Azidität
 - c) NH_4^+ (Ammoniumion)
- (2) Reabsorption und Regeneration von zuvor filtrierten HCO_3^- -Ionen

Als freie H^+ -Ionen können maximal 0,1 mmol/l Urin (10^{-4} mol/l Urin) renal ausgeschieden werden (KRÜCK, 1994). Dadurch sinkt der Harn-pH auf maximal 4,0 ab, was der 1000fach höheren H^+ -Konzentration des Blutplasmas entspricht, aber nur ein bis zwei Prozent der gesamten renalen H^+ -Ionensekretion darstellt. Diese Netto- H^+ (Säure)-Ausscheidung ist definiert als die Summe der titrierbaren Azidität plus Ammoniumionen minus dem HCO_3^- -Gehalt des Urins (DiBARTOLA, 1992):

$$\text{Netto-}H^+(\text{Säure})\text{-Ausscheidung im Urin} = (\text{Titrierbare Azidität} + NH_4^+_{\text{Urin}}) - HCO_3^-_{\text{Urin}}$$

Der Ausdruck - titrierbare Azidität - beschreibt die Menge einer starken Base (z.B. NaOH), die nötig ist, um die über 24 h ausgeschiedene Harnmenge eines Tieres auf den pH von 7,40 (= physiologischer Blut-pH) zu bringen. Die so eliminierten H^+ -Ionen werden in der proximalen Tubulusflüssigkeit vorwiegend (~75%) an Phosphatpuffer gekoppelt ($Na_2HPO_4 + H^+ \rightarrow NaH_2PO_4 + Na^+$) (s. Abb. 2). Über diesen renalen Weg werden ca. 40% der täglich im tierischen Organismus gebildeten, nichtflüchtigen Säuren eliminiert (DiBARTOLA, 1992). Die NH_4^+ -Ionen entstehen aus NH_3 , welches in der Tubuluszelle aus Glutamin gebildet wird und leicht in das Tubuluslumen diffundiert:



Die Säureausscheidung mittels Ammoniumionen umfasst ca. 60% der täglich im Organismus anfallenden nichtflüchtigen Säuren. Sie bildet damit den größten Anteil der renalen H^+ -Ionenausscheidung. Die Nieren von Tieren sind nach DiBARTOLA (1992) in der Lage, die Elimination von H^+ -Ionen über NH_4^+ bei Bedarf, z.B. Azidose, bis auf das 5fache, nach LUNN und McGUIRK (1990) sogar bis auf das 10fache zu steigern. Abweichend von den Verhältnissen in der Lunge, die auf eine anfallende Säurelast mit gesteigerter Abatmung von CO_2 sofort beginnen kann, benötigen die Nieren einige Tage (3-5 d) bis zum Erreichen ihrer maximalen H^+ -Ionenausscheidung.

Zur Aufrechterhaltung der physiologischen HCO_3^- -Konzentration im Blut - eine Voraussetzung für die pulmonale Regulation des Säuren-Basen-Haushalts - leisten die Nieren mit der Reabsorption und Regeneration von HCO_3^- -Ionen einen wichtigen Beitrag (Abb. 2). Bei der HCO_3^- -Reabsorption werden die in das Tubuluslumen sezernierten H^+ -Ionen von dort vorhandenen HCO_3^- -Ionen neutralisiert. Die dabei entstehende Kohlensäure dissoziiert in CO_2 und H_2O , so daß das CO_2 in die Tubuluszelle diffundieren kann. Dort entsteht unter Mitwirkung des Enzyms Carboanhydrase wieder (über Kohlensäure) H^+ und HCO_3^- . Das H^+ aus der Tubuluszelle wird mit Na^+ aus dem Tubuluslumen ausgetauscht und damit abgegeben. Gleichzeitig gelangen HCO_3^- und Na^+ ins Blut und sind somit aus dem Harn reabsorbiert (Abb. 2).

Die Regeneration von HCO_3^- geht mit der Ammoniumausscheidung und der Titration von Phosphatpuffern (Titrierbare Azidität) einher. Mit Unterstützung der Carboanhydrase entsteht aus CO_2 und H_2O intrazellulär H^+ und HCO_3^- . Die H^+ -Ionen werden im Austausch gegen Na^+ in das Tubuluslumen abgegeben, dort von NH_3 oder Phosphatpuffern gepuffert und ausgeschieden. Somit bleibt das aus CO_2 und H_2O regenerierte HCO_3^- übrig und steht dem Organismus wieder für z.B. pulmonale Reaktionen zur Verfügung (Abb. 2).

Nach LUNN und McGUIRK (1990) werden allein im proximalen Tubulus der Nieren auf diesem Weg ca. 90% des filtrierten HCO_3^- zurückgewonnen, wobei nur geringgradige Auswirkungen auf den Urin-pH eintreten.

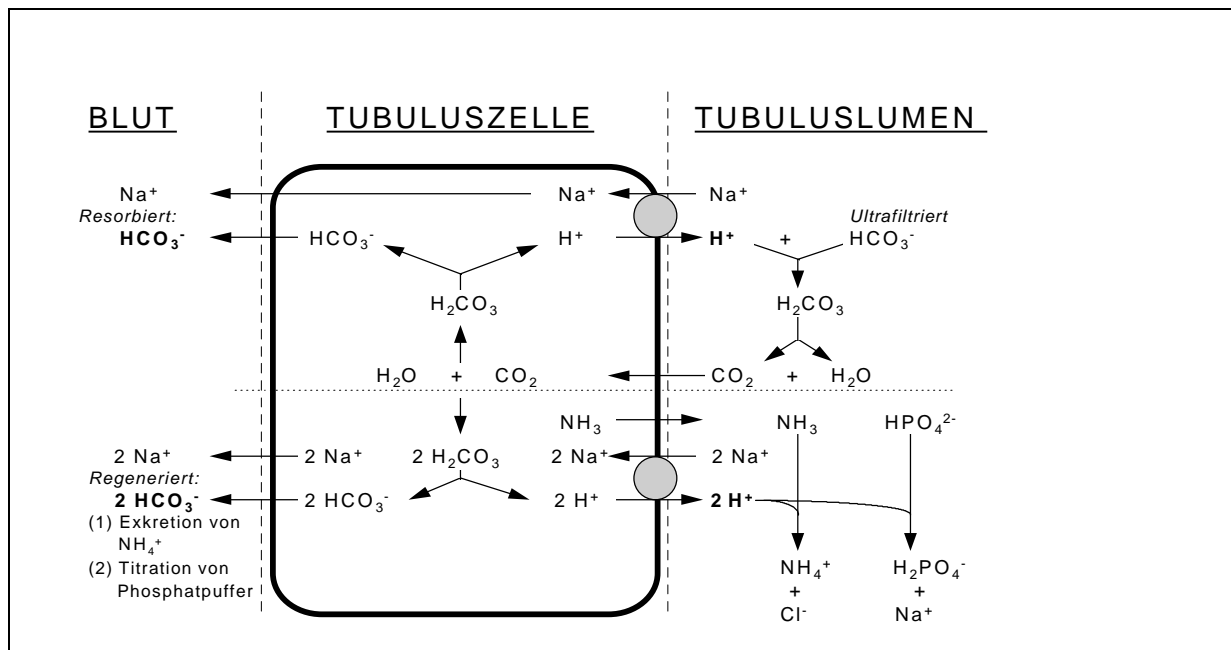


Abb. 2: Resorption und Regeneration der HCO₃⁻-Ionen in den Nieren mittels Titration von Phosphatpuffer und NH₄⁺-Ausscheidung

Hepatische Regulation des Säuren-Basen-Haushalts: In der Leber werden im unterschiedlichen Maß je nach Lage des Stoffwechsels H⁺-Ionen produziert (= azidotischer Effekt) oder verbraucht (= alkalotischer Effekt). Beim Proteinkatabolismus oder nach Metabolisierung von schwefelhaltigen Aminosäuren kommt es zur Bildung von nichtflüchtigen Säuren (z.B. HPO₄²⁻/H₂PO₄⁻, SO₄²⁻) und damit zum Anfall von H⁺-Ionen im Körper. Ebenso bedeutet eine unvollständige oxidative Verwertung von Glucose (anaerobe Glykolyse) zu Lactat oder von Triglyceriden zu Ketosäuren eine Säurebelastung des Organismus (HARTMANN, 1995). Umgekehrt ist die Leber in der Lage, über die vollständige Metabolisierung von Lactat, Citrat, Acetat und anionischen Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) H⁺-Ionen zu verbrauchen und damit alkalische Wirksamkeit zu entfalten (MARSHALL, 1995).

2.2.2. Einfache metabolische Azidose

Unter metabolischer Azidose ist ein erhöhter Betrag von nichtflüchtigen Säuren im Organismus zu verstehen. Die Puffersysteme im Körper sind nicht mehr in der Lage, den Blut-pH im Normalbereich von 7,35 bis 7,45 zu halten. Durch den vermehrten Säurenbetrag sinkt die HCO_3^- -Konzentration im Plasma unter den Referenzbereich. Die metabolische Azidose (\downarrow pH, $\downarrow\downarrow$ HCO_3^-) wird respiratorisch kompensiert (\downarrow PCO_2):

$$\downarrow \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-] \downarrow\downarrow}{0,03 \cdot \text{PCO}_2 \downarrow} \quad \begin{array}{l} \text{(primär)} \\ \text{(kompensatorisch)} \end{array} \quad (5)$$

Eine metabolische Azidose wird häufig beim Durchfallkalb beobachtet (McSHERRY u. GRINYER, 1954; WATT, 1967; TENNANT et al., 1972; DEMIGNÉ et al., 1980; BERCHTOLD et al., 1982; ROUSSEL, 1983; ZEPPERITZ u. SEIDEL, 1983; HARTMANN et al., 1984; KASARI u. NAYLOR, 1985; BOOTH u. NAYLOR, 1986; NAYLOR, 1987b, 1989; GROUTIDES u. MICHELL, 1990a, 1990b, 1990c; LANG, 1991; DOLL, 1992; HERMÜHLHEIM, 1992; MAACH et al., 1992b; GROVE-WHITE u. WHITE, 1993; KASKE, 1994; WEHRLE, 1994; GROVE-WHITE, 1996; SCHLERKA u. SADIEK, 1996; SCHLERKA et al., 1996; GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997a, 1997b). Unabhängig vom Erreger der neonatalen Diarrhoe des Kalbes führen die pathophysiologischen Vorgänge zu einem einheitlichen klinischen Syndrom, bestehend aus Dehydratation, Azidose, Elektrolytimbalance und negativer Energiebilanz mit oder ohne Hypoglykämie (ROUSSEL, 1993). Für das Zustandekommen der metabolischen Azidose beim Durchfallkalb werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen, wie (1) *Additions-*, (2) *Subtraktions-*, (3) *Retentions-* und/oder (4) *Verteilungszidose*, von den Autoren diskutiert.

(1) Die *Additionsazidose* entsteht durch verstärkte endogene Bildung von Säuren, z.B. bei einer Überproduktion von Milchsäure (Laktazidose). Während zirkulatorischer Minderperfusion von Körpergewebe infolge des diarrhoebedingten Flüssigkeitsverlusts entsteht zuerst eine periphere Gewebehypoxie. Nachfolgend produziert der Körper über anaerobe Glykolyse vermehrt Lactat. Die Verstoffwechslung von Lactat in der Leber ist bei niedrigem Blut-pH und Minderdurchblutung des Organs zusätzlich verringert, wodurch es zum weiteren Anstieg der Laktatkonzentration im Blut kommen kann (KASKE, 1994). Eine Laktazidose

wurde fast ausschließlich bei Kälbern innerhalb der ersten Lebenswoche beobachtet (DEMIGNÉ et al., 1980; NAYLOR, 1987b). Bei älteren Kälbern mit Azidose fanden HARTMANN et al. (1984) nur kurz vor dem durchfallbedingten Verenden eine Hyperlaktatämie bzw. Laktazidose.

Der Absorption von durch bakterielle Fermentation im Darm vermehrt gebildeten organischen Säuren wird bei der Entstehung einer Additionsazidose ebenfalls eine Bedeutung zuerkannt (TENNANT et al., 1972; GROUTIDES u. MICHELL, 1990a; ROUSSEL u. KASARI, 1991).

(2) Eine *Subtraktionsazidose* resultiert aus dem Verlust von HCO_3^- -Ionen aus dem Körper im Gefolge fäkaler Elektrolyt- und Basenausscheidung. Die enteralen HCO_3^- -Ionenverluste werden von einigen Autoren als die Hauptursache der Azidose bei durchfallkranken Kälbern angesehen (TENNANT et al., 1972; DEMIGNÉ et al., 1980; BERCHTOLD et al., 1982; HARTMANN et al., 1984; KLEE, 1989). TENNANT et al. (1972) wiesen im Darmschlingenligaturtest nach Einspritzung von *E.-coli*-Enterotoxin u.a. eine erhöhte Konzentration an HCO_3^- -Ionen im Darmlumen nach. Neuere Untersuchungen von DOLL (1992) belegen diese Annahme. Der Autor fand im Kot durchfallkranker Kälber HCO_3^- -Ionenverluste von durchschnittlich 3,6 mmol/kg/d, in extremen Erkrankungsfällen sogar bis zu 16,7 mmol/kg/d. Dies bestätigt die Annahme der anderen Autoren, wonach die durch die enteralen HCO_3^- -Ionenverluste entstehende *Subtraktionsazidose* als wichtige Ursache der metabolischen Azidose des Durchfallkalbes zu gelten hat.

(3) Eine verminderte renale Elimination von H^+ -Ionen kann als *Retentionsazidose* zur Entstehung einer azidotischen Stoffwechsellage beitragen. Auch beim Durchfallkalb kommt es zur verminderten Durchblutung der Nieren und zum Absinken der glomerulären Filtrationsrate, was eine Beeinträchtigung der H^+ -Ionenexkretion zur Folge hat (HARTMANN et al., 1981; KLEE, 1989; KASARI, 1990; GROUTIDES u. MICHELL, 1990a). Eine prärenale Ausscheidungsinsuffizienz mit Retention von Harnstoff und Creatinin und gleichzeitiger Akkumulation von Protonen im Blut wurde von KLEE (1985) nachgewiesen.

(4) Als weitere Form der metabolischen Azidose nennt MÜLLER-PLATHE (1982) die sog. *Verteilungsazidose*. Sie kommt u.a. als hyperkaliämische Azidose vor. Durch intrazelluläre Anhäufung von H^+ -Ionen (= Azidose) werden K^+ -Ionen zur Wahrung der Elektroneutralität verstärkt nach extrazellulär gedrängt, so daß eine Hyperkaliämie (Plasmakalium >6mmol/l)

entsteht. Durchfallkranke Kälber zeigen vor allem bei hochgradiger Erkrankung deutlich erhöhte Kaliumwerte im Plasma (HARTMANN et al., 1983). Demzufolge dürfte die systemische Azidose durchfallkranker Kälber mindestens teilweise infolge Elektrolytverteilungsstörungen zustande kommen.

Wenn sich eine metabolischen Azidose einstellt, setzen Kompensationsmechanismen des Körpers zu deren Beseitigung ein. Nach der oben dargestellten initialen Pufferung durch das Hydrogencarbonat-Kohlensäure-Puffersystem und die Nicht-Hydrogencarbonat-Puffer folgt in einem weiteren Schritt die respiratorische Kompensation durch vermehrte Abatmung von CO_2 über die Lunge (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983; Gleichung 5). Die Stimulation der zentralen Chemorezeptoren geschieht durch die Hyperkapnie ($\downarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \Leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$) und den nachfolgenden pH-Abfall im Liquor cerebrospinalis ($\downarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \Leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Durch Anregung des Atemzentrums erhöht sich das alveoläre Ventilationsvolumen und bewirkt so die verstärkte Abatmung von CO_2 aus dem Körper. Dadurch wird das in der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung (3) ausgedrückte und gestörte $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -Verhältnis wieder den Normalwerten von 20 : 1 angenähert. Als Resultat der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose wird als Laborergebnis ein unter die Norm abgefallener PCO_2 bei gleichzeitig verminderter HCO_3^- -Konzentration und negativem ABE gefunden (ORSINI, 1989).

Nach Untersuchungen von MICHAELIS (1982) sind neugeborene Kälber bereits in den ersten Lebensstunden in der Lage, eine durch Zufuhr von 6%iger Milchsäure induzierte metabolische Azidose genauso gut respiratorisch zu kompensieren, wie einige Tage alte Kälber. Dagegen ist NAYLOR (1987b) der Ansicht, daß beim neonaten Kalb eine metabolische Azidose mindestens 24 Stunden bestehen muß, bevor eine wirksame respiratorische Kompensation einsetzt. KASKE (1994) zufolge sind die Chemorezeptoren beim Kalb bereits bei der Geburt funktionsfähig. Sie können nach einer Hyperkapnie im Körper die erforderliche Hyperventilation vermitteln. Die Steigerung der Atemzüge je min beim Neugeborenen, das im Vergleich zum Adulten schon physiologisch eine höhere Atemfrequenz aufweist, hat bei gleichzeitig umgekehrten Verhältnissen für das Atemvolumen zur Folge, daß unter solchen Bedingungen die Totraumbelüftung der neonaten Lunge relativ gesteigert wird und sich damit die Effektivität der CO_2 -Abgabe verringert (KASKE, 1994).

Ein Abfall des PvCO_2 unter 5,3 kPa (40 mmHg) zeigt nach BERCHTOLD et al. (1982) die respiratorische Kompensation einer Azidose an. Beim Durchfallkalb wird die respiratorische

Kompensation der metabolischen Azidose klinisch an der frequenter werdenden Atmung und dem in der Blutgasanalyse nachweisbaren Abfall des $P_v\text{CO}_2$ häufig, aber nicht in jedem Fall, beobachtet (HARTMANN et al., 1984; DOLL et al., 1995; HARTMANN, 1995). Mehrere Untersuchungen an Durchfallkälbern wiesen bei einigen Patienten des Untersuchungsguts eine fehlende respiratorische Kompensation einer bestehenden metabolischen Azidose nach (GROUTIDES u. MICHELL, 1990c; LANG, 1991; HERMÜHLHEIM, 1992; GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997b). Dabei geht nach GEISHAUSER und TÜNKER (1997b) die metabolische Azidose bei weiter abfallendem HCO_3^- -Gehalt in eine dekompensierte Form über. Weitere Angaben zu diesen Untersuchungsbefunden werden in Kapitel 2.2.4. (s. S. 21) gemacht, da es sich dabei um gemischt respiratorisch-metabolische Azidosen handelt.

Ein weiterer Vorgang der Kompensation der extrazellulären Azidose des Körpers ist der K^+ -Übertritt vom Intrazellularraum, im Austausch mit H^+ -Ionen, nach extrazellulär (DEMIGNÉ et al., 1980). Bei dieser Reaktion steht neben der Pufferwirkung auch der Ausgleich der Osmolarität im Vordergrund, da bei hypotoner Dehydratation des durchfallkranken Organismus sich Flüssigkeit von extra- nach intrazellulär bewegt und zum Zellödem führen kann (KASKE, 1994). Die resultierende Hyperkaliämie wird beim azidotischen Durchfallkalb häufig beschrieben (HARTMANN et al., 1983; ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986; GROUTIDES u. MICHELL, 1990c; MAACH et al., 1992b) und von einigen Autoren als die Ursache für den Eintritt des Todes mit verantwortlich gemacht.

Die Auswirkungen einer azidotischen Stoffwechsellage auf das Herz sind nach ROBERTSON (1990) eine verminderte Kontraktilität und Auswurfleistung des Organs. Dieser Behauptung widersprechen RADOSTITS et al. (1994), welche diese Leistungseinbuße nur für das denervierte Herz erwähnen. Nach ihren Angaben sind über die Antwort des sympathischen Nervensystems auf eine bestehende Azidose die Kontraktilität, Frequenz und die Auswurfleistung des Herzens eher verstärkt. Unbestritten hat die Hyperkaliämie u.a. Auswirkungen auf die Herzmuskelfunktion. Veränderungen des Membranpotentials führen nachweisbar zu Depolarisationsstörungen mit Herzarrhythmien, Extrasystolen, verminderter Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels und gestörtem Blutgefäßtonus (DEEGEN, 1984; ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986).

2.2.3. Einfache respiratorische Azidose

Die respiratorische Azidose (Blut-pH <7,35) entsteht bei ungenügender Elimination der flüchtigen Säure H_2CO_3 ($\uparrow \text{CO}_2$) infolge unvollständiger Belüftung der Lungen (= alveoläre Hypoventilation). Ein Anstieg des PaCO_2 über 6,0 kPa (45 mmHg), der nach der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung den Abfall des pH bedingt, wird als Hyperkapnie bezeichnet.

$$\downarrow \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-] \uparrow \text{ (kompensatorisch)}}{0,03 \cdot \text{PCO}_2 \uparrow \uparrow \text{ (primär)}} \quad (6)$$

Das vermehrt vorhandene CO_2 wird durch das extrazelluläre Hydrogencarbonat-Kohlensäure-System nicht adäquat gepuffert und bewirkt die pH-Verschiebung. Die intrazellulär gelegenen Nicht-Hydrogencarbonat-Puffer, vor allem das Hämoglobin der Erythrozyten, puffern über 90% der CO_2 -Säurelast des Körpers. Das im Erythrozyt aus CO_2 und H_2O entstehende HCO_3^- verlässt im Austausch mit Cl^- die Zelle und führt im Extrazellularraum (Plasma) bei der akuten respiratorischen Azidose zu geringgradig steigender HCO_3^- -Konzentration (BROBST, 1983; DiBARTOLA, 1992).

Die metabolische Kompensation auf einen chronisch erhöhten PCO_2 geschieht im Organismus durch verstärkte renale Exkretion von H^+ -Ionen und zwangsläufig erhöhter tubulärer Rückresorption von HCO_3^- -Ionen in den Nieren (s. Kap. 2.2.1.). Dieser Vorgang benötigt bei Tieren bis zum Erreichen der maximalen Kapazität in der Regel 3 bis 5 Tage. Eine vollständige Kompensation wird hierbei meist nicht erreicht (BROBST, 1983; KRÜCK, 1994). Diese Behauptung steht im Gegensatz zu Untersuchungen beim Kalb und Rind (s.u.), bei denen meist eine vollständige Kompensation, teilweise sogar eine Überkompensation, beschrieben wird (CURRLE, 1985; VERHOEFF et al., 1985a; UNGER, 1989; PAETZNER, 1990; LINDEN et al., 1995). Auf eine chronische Erhöhung des PaCO_2 von 1,33 kPa (10 mmHg) reagiert der Mensch mit einem Anstieg der HCO_3^- -Konzentration um ca. 3,5 mmol/l und der Hund mit 3,4 bis 3,9 mmol/l (ADAMS u. POLZIN, 1992).

Unter physiologischen Bedingungen ist im Körper der CO_2 -Gehalt die entscheidende Regelgröße für die Atmungsintensität (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983; DiBARTOLA, 1992; HARTMANN, 1995; HENKE u. ERHARDT, 1996). Chemosensitive Neuronen in der Medulla oblongata reagieren auf einen CO_2 -Anstieg und dem daraus

folgenden pH-Abfall im Liquor mit der Anregung des Atemzentrums und nachfolgender Veränderung der alveolären Ventilation. Bei chronischer Hyperkapnie geht der Einfluß der CO₂-Moleküle auf das Atemzentrum zurück. Da bei Hyperkapnie des Organismus stets auch eine Hypoxämie existiert, übernehmen bei chronisch erhöhten Werten des PCO₂ zunehmend die erniedrigten Befunde des PaO₂ die Regelung der Atemtätigkeit (SILBERNAGL u. DESPOPOULOS, 1983).

Die Hyperkapnie der akuten respiratorischen Azidose stellt einen bedrohlichen Zustand für den Organismus dar. Komplizierend wirken sich der immer gleichzeitig vorkommende O₂-Mangel (= Hypoxämie) und die nur langsam anlaufenden Kompensationsreaktionen der Nieren aus (MÜLLER-PLATHE, 1982). Eine periphere Gewebshypoxie als Folge eines Abfalls des PaO₂ unter 5,3 kPa (40 mmHg) bzw. des PvO₂ unter 3,6 kPa (27 mmHg) kann zur vermehrten Laktatbildung und damit zur zusätzlichen Säurelast (metabolische Azidose) führen (DiBARTOLA, 1992; KASKE, 1994).

Die bei entzündlichen Erkrankungen des Atmungstrakts von Rind und Kalb beschriebenen Veränderungen der Blutgase und des Säuren-Basen-Haushalts stimmen mit den Befunden überein, die DEEGEN (1984) bei Pferden mit chronischer Bronchitis vorgefunden hat (CURRLE, 1985; VERHOEFF et al., 1985a; UNGER, 1989; PAETZNER, 1990; REINHOLD u. FÖDISCH, 1993; LINDEN et al., 1995). Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Bronchopneumonien steht die arterielle Hypoxämie (PaO₂ <12 kPa (90 mmHg)) im Vordergrund. Dabei ist zu Beginn der Erkrankung bzw. im akuten Krankheitsstadium der PaCO₂ entweder normal oder sogar geringgradig vermindert. Teilweise kann in einem solchen akuten Erkrankungsstadium der pH aufgrund der gestiegenen Atemfrequenz und dadurch vermehrter Abatmung von CO₂ (= respiratorische Überkompensation der Hypoxämie) sogar erhöht sein (VERHOEFF et al., 1985a; PAETZNER, 1990). Wenn im arteriellem Blut eine Hypoxämie ohne gleichzeitige Hyperkapnie nachgewiesen wird, existiert im Körper die respiratorische Partialinsuffizienz (= Hypoxämie plus Normokapnie; HARTMANN, 1994). Erst bei chronischen und hochgradigen Bronchopneumonien wurde von den erwähnten Autoren bei Kalb und Rind zusätzlich zur vorhandenen Hypoxämie ein Anstieg der PCO₂-Werte, also Hyperkapnie, beobachtet. In diesen Fällen ist die Diagnose respiratorische Globalinsuffizienz (= Hypoxämie plus Hyperkapnie) zu stellen.

2.2.4. Gemischt respiratorisch-metabolische Azidose

Bei der gemischten Azidose sind die Parameter für die respiratorische und die metabolische Komponente des Säuren-Basen-Haushalts im Organismus zeitgleich in pathologischer Weise verändert.

$$\downarrow\downarrow \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-] \downarrow (\text{primär})}{0,03 \cdot \text{PCO}_2 \uparrow (\text{primär})} \quad (7)$$

Die HCO_3^- -Konzentration ist verringert und zeigt die metabolische Azidose an. Gleichzeitig verlassen infolge einer CO_2 -Retention im Körper die Werte für den PCO_2 den Normbereich (= Normokapnie) und steigen an (= Hyperkapnie; de MORAIS u. DiBARTOLA, 1994). Somit bestehen im Körper eines solchen Patienten zeitgleich eine primär respiratorische und eine primär metabolische Azidose nebeneinander (ADAMS u. POLZIN, 1989, 1992; de MORAIS u. DiBARTOLA, 1993). Der additive Effekt auf den pH-Wert durch verringerte HCO_3^- -Werte und erhöhte Befunde des PCO_2 kann lebensbedrohliche Ausmaße annehmen (s. Gleichung 7). Die normalerweise vorhandene pulmonale Kompensation der metabolischen Azidose und ebenso die renale Kompensation der respiratorischen Azidose findet im Organismus nicht ausreichend statt (de MORAIS u. DiBARTOLA, 1994).

Die gemischte Azidose kommt im Verlauf einiger Erkrankungen vor. Beim Kleintier nennen ADAMS und POLZIN (1989, 1992) sowie de MORAIS und DiBARTOLA (1994) als in dieser Hinsicht ursächliche Erkrankungen u.a. Herzversagen, hochgradiges Lungenödem, Thoraxtrauma mit hypovolämischem Schock, septischer Schock, Magendrehung und die Narkose eines Patienten mit bereits bestehender metabolischer Azidose.

Für das Kalb liegen im Schrifttum vor allem Angaben über die im Verlauf der neonatalen Atemdepression (Früh- und Spätasphyxie) auftretende, gemischt respiratorisch-metabolische Azidose vor (SCHLERKA et al., 1979; ZAREMBA u. GRUNERT, 1985; PICKEL u. GRUNERT, 1987; BERCHTOLD et al., 1990). Insbesondere bei Schweregeburten mit verstärkter Zughilfe ist die gemischte Azidose der Neugeborenen oft deutlich ausgeprägt und geht mit erhöhter perinataler Sterblichkeit oder vermehrter Krankheitsanfälligkeit und beeinträchtigter Vitalität der lebendgeborenen Kälber einher.

Bei der Frühasphyxie ist der Gasaustausch zwischen Muttertier und Fetus während des Geburtsvorgangs gestört. Als Ursachen werden übermäßige Wehen, Verzögerungen der Öffnungs- und Austreibungsphase oder ein vorzeitiger Abgang der Plazenta aufgeführt (BERCHTOLD et al., 1990). Daraus folgt im Organismus der Abfall der O_2 -Konzentration und der Anstieg der CO_2 -Konzentration mit dem Resultat einer respiratorischen Azidose. Aus dieser entwickelt sich die gemischte Azidose, wenn der Organismus durch den O_2 -Mangel gezwungen ist, auf die anaerobe Glykolyse umzuschalten. Dieser Vorgang führt zur Anhäufung von Pyruvat und Lactat (Hyperlaktatämie → Laktazidose). Eine respiratorische Kompensation kann nicht effizient stattfinden, solange sich das Kalb noch im Geburtsweg befindet. Eine länger bestehende Asphyxie führt fast immer zum Tod des Tieres. Die Spätasphyxie entsteht im Lauf der ersten Lebensstunde, wenn in einer unreifen Lunge ein Surfactantmangel vorliegt (PICKEL u. GRUNERT, 1987, BERCHTOLD et al., 1990).

Bei der Darstellung der metabolischen Azidose für durchfallkranke Kälber wurde bisher im Schrifttum nur vereinzelt das Vorkommen einer gemischten respiratorisch-metabolischen Azidose diskutiert. ROSSOW et al. (1979) erwähnen, daß bei durchfallkranken Kälbern mit zusätzlich bestehender Bronchopneumonie die Azidose infolge eingeschränkter CO_2 -Atemung erheblich verschlimmert werden kann. Ein weiterer Mechanismus, der zur Verstärkung einer bereits bestehenden Azidose führt, ist durch den Rückgang der renalen HCO_3^- -Rückresorption bei stärkerer Funktionsschädigung der Nieren gegeben. BERCHTOLD et al. (1982) fanden bei systematischen Blutgasuntersuchungen an $n=100$ Kälbern mit unterschiedlichen Krankheitsbildern in $n=9$ Fällen eine gemischte respiratorische und metabolische Azidose. Bei $PvCO_2$ -Werten von $>6,7$ kPa (50 mmHg) konnten sie unabhängig vom Leitsymptom immer Anzeichen einer Erkrankung des Respirationstrakts feststellen. Dabei fanden die Autoren in $n=6$ Fällen einen Abfall des Blut-pH auf Werte unter 7,0.

GROUTIDES und MICHELL (1990b) beobachteten bei $n=23$ Kälbern, die im Gefolge der neonatalen Diarrhoe verendeten, einen Anstieg des $PvCO_2$ im Mittel um 0,7 kPa (4,9 mmHg). Die fehlende respiratorische Kompensation führte bei $n=6$ Kälbern kurz vor Eintritt des Todes zu einem Abfall des Blut-pH auf durchschnittlich 6,79 bei einem $PvCO_2$ von 8,4 kPa (63,2 mmHg). Bei den $n=19$ überlebenden Kälbern dieser Studie war eine respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose mit einem Abfall des $PvCO_2$ im Mittel um 0,4 kPa (3,1 mmHg) vorhanden.

In einer retrospektiven Analyse von $n=283$ Durchfallkälbern konnte LANG (1991) Werte für den $PvCO_2$ von über 6,9 kPa (52 mmHg) bei 45% ($n=127$) aller Kälber nachweisen. Stark

erhöhte Befunde für den PvCO₂ auf über 9,3 kPa (70 mmHg) bei gleichzeitig erniedrigten HCO₃⁻-Werten führten bei n=8 Kälbern zu einem Abfall des Blut-pH auf Werte um 7,00. Dabei geht der Autor von einer hochgradigen, gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose mit geringen Überlebenschancen für das Kalb aus.

HERMÜLHEIM (1992) fand bei n=14 von insgesamt n=35 Durchfallkälbern mit Blutazidose zusätzlich zu den Befunden am Gastrointestinaltrakt ein vom Autor als sog. „Lungensymptomatik“ bezeichnetes Krankheitsbild. Beim PvCO₂ zeigten die erkrankten Kälber einen Maximalwert von 8,2 kPa (62 mmHg). Der Mittelwert aller 35 untersuchten Kälber betrug zu Beginn der Untersuchung ($\bar{x} \pm s$) 5,6 ± 1,6 kPa (42,2 ± 11,8 mmHg). Später verendete Kälber (n=9) wiesen bei Untersuchungsbeginn einen deutlich höheren PvCO₂ von 6,2 ± 1,5 kPa (46,2 ± 11,3 mmHg) auf. Kurz vor dem Exitus stieg der Mittelwert auf 6,9 ± 1,1 kPa (52,0 ± 8,1 mmHg) an. Diese Ergebnisse werden vom Autor im Zusammenhang mit dem Säuren-Basen-Haushalt nicht diskutiert, obwohl sich die klinischen Befunde am Atmungsapparat während des Untersuchungszeitraums noch verstärkten. Auch KASARI und NAYLOR (1984, 1986) fanden in ihren Untersuchungen an Kälbern das gleichzeitige Vorkommen von Durchfall und zusätzlichen Affektionen des Atmungstrakts.

Neuere Beobachtungen von GEISHAUSER und TÜNKER (1997b) erwähnen den Übergang der kompensierten metabolischen Azidose in eine dekompenzierte Form bei stark abnehmendem HCO₃⁻-Gehalt. Dabei zeigten 16% der untersuchten Kälbern (n=65) einen Anstieg des PvCO₂ auf über 7,2 kPa (54 mmHg). Die Autoren vermuten als Ursache für die fehlende Kompensationsfähigkeit der Atmung die Belastung des Kälberorganismus durch eine länger anhaltende Durchfallerkrankung.

Nach Beobachtungen von HOFMANN (1992) liegen bei ca. 50% der Fälle von Neugeborenen-Diarrhoe gleichzeitig komplizierende respiratorische Störungen vor. Auch Angaben aus der tierärztlichen Praxis beschreiben die gemischt respiratorisch-metabolische Azidose als ein Hauptproblem der Kälbergesundheit (ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986; ANDRESEN u. KIETZMANN, 1987). Nahezu jedes schwerkranke Kalb mit einer kombinierten Lungen- und Durchfallerkrankung entwickelt nach Ansicht der Autoren eine gemischte Azidose, die ohne adäquate Pufferbehandlung in einen Circulus vitiosus mündet und oftmals den Tod des Kalbes bedingt. Ebenso vermutet HARTMANN (1994) als Ursache für das häufige Verenden von Jungtieren mit der Doppelerkrankung Diarrhoe und Bronchopneumonie die dabei lebensgefährlich entstandene Azidose der Tiere.

2.3. Diagnostische Verfahren zur Feststellung von Azidosen bei Kälbern

2.3.1. Ermittlung anhand klinischer Symptome

2.3.1.1. Metabolische Azidose

Bezüglich der Einschätzung eines veränderten Säuren-Basen-Status bei Kälbern allein anhand klinischer Symptome herrscht im Schrifttum Uneinigkeit. Nach ROSSOW et al. (1979) zeigt eine Azidose nur eine unspezifische klinische Symptomatik. BERCHTOLD et al. (1982) setzen die Ausprägung der Azidose mit dem Rückgang der Milchaufnahme und einer erhöhten Tendenz zum Festliegen in Beziehung. Sie beobachteten desweiteren bei einigen Kälbern eine „primäre idiopathische Azidose“, bei der die Kälber außer zunehmender Saugunlust und fortschreitender Apathie keine weiteren Krankheitszeichen aufwiesen.

ROUSSEL (1983) und HUNT (1985) orientieren sich beim Durchfallkalb bezüglich Abschätzung der Azidoseintensität mit sog. „Daumenregeln“. Die Basis bildet der klinisch hinreichend sicher erfaßbare Dehydratationsgrad des Kalbes als Flüssigkeitsverlust in Prozent der Körpermasse (KM). Letzteren Befund setzen ROUSSEL (1983) und HUNT (1985) in Beziehung zum ungefähren Basendefizit und dem sich daraus ableitenden Pufferbedarf der erkrankten Kälber. Sie unterscheiden die leichte, mittelgradige und schwere Dehydratation und geben für die Behandlung eines 40 kg schweren Kalbes Hydrogenkarbonatmengen von 120 bis 400 mmol als Korrekturbedarf der zugrundeliegenden Azidose an (HUNT, 1985).

Bei bezüglich Diarrhoe unauffälligen Kälbern berichten KASARI und NAYLOR (1984, 1986) über mehrere Fälle einer metabolischen Azidose ohne klinische Anzeichen einer Dehydratation. Im Vordergrund der Symptomatik standen Befunde am ZNS, bei denen deutliche Trägheit und Schwäche, Ataxien und verschiedene Grade einer verminderten sensomotorischen Erregbarkeit (Depression) bis hin zum Koma beobachtet wurden. Daneben konnte angeblich bei einigen Kälbern eine Flüssigkeitsansammlung im vorderen Abdomen mit Hilfe der Schwingauskultation lokalisiert werden. Zur klinischen Diagnosefindung der metabolischen Azidose sowohl für die physiologisch hydratisierten als auch für die dehydratisierten, an Diarrhoe erkrankten Kälber stellten sie ein Untersuchungsschema (Scoring-System) auf (KASARI u. NAYLOR, 1985, 1986). Dieses „Depression-Score-Schema“ beurteilt die (1) Futteraufnahme mittels Saugreflex und Appetit, die (2) Körpertemperatur an den Akren und in der Maulhöhle, das (3) Stehvermögen, die (4) Oberflächen- und Lidreflexe sowie die (5) Lage der Bulbi bei den

Patienten. Die Autoren ermittelten eine hohe Korrelation zwischen den Werten für den „Depression-Score“ und dem vorhandenen Basendefizit bei normal hydratisierten, jedoch azidotischen Kälbern. Für dehydratisierte Durchfallpatienten konnte jedoch keine diagnostisch ausreichende Korrelation zwischen klinischen Symptomen und der bestehenden Azidose festgestellt und dadurch auch keine Verbesserung des von ROUSSEL (1983) benutzten Schemas erreicht werden.

Nach Beobachtungen von KLEE (1989) wird das von KASARI und NAYLOR (1984, 1986) für Kälber beschriebene Syndrom einer schweren metabolischen Azidose ohne Dehydratation auch in Europa zunehmend beobachtet. Der azidotische Zustand des Kalbes ohne Anzeichen einer Austrocknung lässt sich nach Meinung des Autors mit hinreichender Sicherheit klinisch anhand der neurologischen Ausfallserscheinungen diagnostizieren. Allerdings kann die klinisch ähnlich erscheinende, ausgeprägte Hypoglykämie von Kälbern nur durch die Bestimmung der Blutzuckerwerte sicher abgegrenzt werden. Wichtig erscheint KLEE (1989) aber vor allen Dingen, daß der in der Rinderpraxis tätige Tierarzt die Azidose beim Kalb überhaupt in seinem diagnostischen Repertoire führt. Zur differentialdiagnostischen Abklärung der Trinkschwäche des Kalbes sind noch weitere Erkrankungen, wie Vitamin-E/Selen-Mangel, Stomatitiden, ZNS-Defekte nach intrauteriner BVDV-Infektion oder schwergeburtsbedingte Hypoxien von dem Bild der metabolischen Azidose ohne Dehydratation abzugrenzen (KLEE, 1989).

Die Beurteilungsschemata von ROUSSEL (1983) und HUNT (1985) einerseits und KASARI und NAYLOR (1985, 1986) andererseits werden in der Literatur des öfteren, teilweise modifiziert, wiedergefunden (KASARI, 1990; TREMBLAY, 1990; TROMP, 1990; MAACH et al., 1992a, 1992b; ELZE, 1994; VERMUNT, 1995). In weiteren Untersuchungen von NAYLOR (1987b, 1989) konnte der Autor nochmals die fehlende Beziehung zwischen Azidoseintensität und Dehydratationsgrad aufzeigen. Das beobachtete Basendefizit der Kälber stand allerdings in einer engen Beziehung zum Alter sowie zum Verhalten der Tiere. Kälber, die älter als 8 d waren, litten stärker an ausgeprägten Azidosen als jüngere Probanden. Die Gruppe der jüngeren Kälber zeigte dagegen im Vergleich zu den älteren Tieren eine deutlicher ausgeprägte Dehydratation. Ein Grund dafür könnte nach Meinung des Untersuchenden die vor allem in dieser Altersgruppe auftretende ETEC-Infektion sein, die u.a. zu starken Flüssigkeitsverlusten über den Darm führt. Die Altersabhängigkeit bei der Abschätzung der Azidose wurde von GEISHAUSER (1992) und RADOSTITS et al. (1994) übernommen und konnte durch Studien in England bestätigt werden (GROVE-WHITE u. WHITE, 1993; GROVE-WHITE, 1996).

Aufgrund seiner Untersuchungen, wonach zwar die Verdachtsdiagnose einer Azidose beim durchfallkranken Kalb mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann, aber die Abschätzung des Grades der Azidose und damit die Grundlage zur Berechnung des erforderlichen Pufferbedarfs kaum oder gar nicht gelingt, empfiehlt NAYLOR (1989) die Durchführung einer Blutgasanalyse oder die Bestimmung des Gesamt-CO₂-Gehalts (TCO₂) im Serum der Tiere. Dadurch können Fehler in der Puffertherapie, wie Über- oder Unterkorrektur der Azidose, vermieden und differentialdiagnostisch relevante Erkrankungen, wie selbstständige Azidose ohne Diarrhoe, unentdeckte Septikämie oder Toxämie, hypoglykämische Depression u.a., diagnostisch sicher abgegrenzt werden.

MAACH et al. (1992a, 1992b) fanden bei Untersuchungen an Durchfallkälbern in Marokko unter Zuhilfenahme eines modifizierten Beurteilungsschemas nach KASARI und NAYLOR (1985, 1986) eine lineare Korrelation zwischen den klinischen Werten der metabolischen Azidose und den korrespondierenden Befunden des Basendefizits. Eine Einteilung in verschiedene Schweregrade erfolgte von den Autoren nicht. ELZE et al. (1994) sehen in Ergänzung zu den Ergebnissen von MAACH et al. (1992a) eine Korrelation zwischen dem Hautturgor und dem Blut-pH. So sollen pH-Werte unter 7,30 immer mit verzögerter Rückbildung einer aufgezogenen Hautfalte bei Kälbern einhergehen. Dadurch soll sich nach Meinung der Autoren der Azidosegrad bei Kälbern sehr grob abschätzen lassen.

In neueren Beobachtungen von GEISHAUSER und TÜNKER (1997b) konnten die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Basenabweichung einerseits und dem Saugreflex ($r = -0,70$) sowie Stehvermögen ($r = -0,64$) andererseits nachweisen. Kälber mit dem Leitsymptom Diarrhoe hatten bei kräftigem Saugreflex einen durchschnittlichen Basenverlust von 4,2 mmol/l, bei schwachem Saugreflex 11,4 mmol/l und bei fehlendem Saugreflex 21,5 mmol/l.

In Untersuchungen von SCHLERKA et al. (1996) ergab die pH-Bestimmung im Harn durchfallkranker Kälber keine sicheren Hinweise für eine bestehende Azidose im Blut der Tiere. Unter Einbeziehung des klinischen Gesamteindrucks soll sich dagegen der Grad der Azidose beim Durchfallkalb gut abschätzen lassen. Die Autoren sind aufgrund ihrer Ergebnisse sogar der Meinung, daß durch eine exakte klinische Untersuchung die Bestimmung des Grads einer Blutazidose auch ohne Blutgasanalyse möglich ist.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung vertreten GROUTIDES und MICHELL (1990a), GROVE-WHITE (1994), DOLL et al. (1995) und HARTMANN (1995) die Ansicht, daß die Diagnostik des Schweregrads einer Azidose allein durch klinische Symptome kaum oder gar

nicht gelingt. Als verwertbares Kriterium geben die Autoren, ebenso wie RADOSTITS et al. (1994), eine vertiefte oder höherfrequente Atmung der Tiere an. Jedoch muß beim Patienten die als Kompensationsreaktion auf eine metabolische Azidose entstandene Hyperventilation von der bei an Bronchopneumonie erkrankten Kälbern oft existierenden Dyspnoe abgegrenzt werden (DOLL et al., 1995). Die Atemfrequenz beim Durchfallkalb ist deshalb nach übereinstimmender Meinung der Autoren wenig geeignet, den Schweregrad der Azidose richtig einzuschätzen.

Weitere Begleitsymptome der metabolischen Azidose sind Tachykardie und, infolge des Blutdruckabfalls, ein Rückgang der Pulsamplitude (RADOSTITS et al., 1994). Bei einsetzender Muskelaktivität, z.B. Transport, Manipulation bei Behandlung, wird die Azidose der Kälber verschlimmert. Bei bestehender deutlicher Hyperkaliämie (Plasmakaliumgehalt: >10 mmol/l) kann außerdem eine Bradykardie induziert werden, die zum Herzblock mit plötzlichem Kollaps und Tod der Tiere führen kann. Aus diesem Grund sollten hochgradig kranke Tiere nur mit großer Vorsicht transportiert und möglichst schonend behandelt werden.

2.3.1.2. Respiratorische Azidose

Die klinischen Symptome der sekundären respiratorischen Azidose bzw. der Hyperkapnie werden im Organismus durch die primäre respiratorische Erkrankung sowie durch die fast immer gleichzeitig und ebenfalls sekundär bestehende Hypoxämie bestimmt (BROBST, 1983; ROBERTSON, 1989; DiBARTOLA, 1992; MARSHALL, 1995). Ursache für die Symptome bei respiratorischer Azidose sind vor allem die Auswirkungen der erhöhten PCO₂-Werte auf die Gefäße. Die Blutgefäße, v.a. im ZNS, werden durch eine Hyperkapnie erweitert. Daraus entwickeln sich zunächst die für den Mensch intensiver als für das Tier beschriebenen neurologischen Zeichen einer Hirndrucksteigerung mit Gehirn- und Papillenödem, wie Hyperreflexie, Tremor, Angstzuständen, und bei weiterem Ansteigen des CO₂-Gehalts Benommenheit, Somnolenz und Koma (MÜLLER-PLATHE, 1982; KRÜCK, 1994; MARSHALL, 1995). Der systemischen Vasodilatation infolge Hyperkapnie steuert der Organismus durch vermehrte Abgabe von Katecholaminen entgegen. Dadurch kann es zusätzlich zu Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und Blutdrucksteigerung kommen (MÜLLER-PLATHE, 1982; ORSINI, 1989). Die Körpertemperatur der Tiere steigt, ihre Hautoberfläche ist warm und die Schleimhäute sind dabei trotz der meistens vorhandenen

Hypoxämie ziegelrot verfärbt. Dieser Umstand erschwert die Beurteilung der pathologischen respiratorischen Funktion durch alleinige klinische Befunderhebung (ROBERTSON, 1989; HENKE u. ERHARDT, 1996).

Die bei einer respiratorischen Azidose korrespondierend existierende Hypoxämie dominiert die klinischen Erscheinungen beim Tier (DEEGEN, 1984; ROBERTSON; 1989). Die Atmung ist vertieft und die Atemfrequenz oft erhöht, was bei starker Tachypnoe ein relatives Ansteigen des Totraumvolumens mit Verschlechterung des Gasaustauschs zur Folge haben kann (KASKE, 1994; HENKE u. ERHARDT, 1996). Beim Fohlen und anderen Jungtieren ist die alleinige klinische Untersuchung der respiratorischen Störungen nicht ausreichend, um eine Hypoxämie sicher zu diagnostizieren. Bei mittel- bis hochgradiger Hypoxämie werden oft nur Ruhelosigkeit und deutliche Widersetzlichkeit der Tiere beobachtet (KOTERBA et al., 1990). Eine Zyanose ist nur bei deutlich ausgeprägter Hypoxämie ab $\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$ (40 mmHg) und fehlender Anämie feststellbar (KÄHN et al., 1992).

In Untersuchungen an Kälbern und Rindern konnte gezeigt werden, daß es vor allem bei hochgradigen und chronischen Bronchopneumonien zur Retention von CO_2 im Organismus mit der nachfolgenden Ausbildung einer teilweise oder vollständig metabolisch kompensierten respiratorischen Azidose kommt (CURRLE, 1985; UNGER, 1989; PAETZNER, 1990). Wenn bei einem Kalb eine Bronchopneumonie schon unter Ruhebedingungen klinisch diagnostiziert wird, so ist nach REINHOLD und FÖDISCH (1993) in der Regel eine respiratorische Globalinsuffizienz ($\downarrow \text{PaO}_2$ und $\uparrow \text{PaCO}_2$) und damit die respiratorische Azidose nachweisbar. Demgegenüber finden sich beim Kalb im akuten Stadium der Enzootischen Bronchopneumonie als Folge der hypoxämiebedingten Hyperventilation normale bis subnormale Werte für den PaCO_2 , teilweise mit Ausbildung einer respiratorischen Alkalose (PAETZNER, 1990). Ebenso wiesen VERHOEFF et al. (1985a) bei Infektionen mit dem BRSV-Virus im akuten Stadium nur bei drei von insgesamt $n=12$ erkrankten Kälbern eine Hyperkapnie mit konsekutiver respiratorischer Azidose nach. Insgesamt kam es bei den an einer BRSV-Infektion erkrankten Kälbern durchschnittlich zu einer geringen Anhebung des Blut-pH, welche die Ausbildung einer hyperventilationsbedingten respiratorischen Alkalose nahe legt. Mit Hilfe eines Scoring-Systems konnten VERHOEFF et al. (1985b) eine gute Korrelation zwischen der Schwere und dem Verlauf einer BRSV-Erkrankung und der Hypoxämie aufzeigen. Zur Differentialdiagnose einer Hyperventilation beim Kalb gibt KLEE (1989) zu Bedenken, daß die Anzeichen der

Natriumintoxikation des Kalbes leicht mit den Symptomen einer respiratorischen Infektion verwechselt werden können.

Untersuchungen zur klinischen Diagnose einer respiratorisch bedingten Azidose des Kalbes und der Abschätzung des Schweregrades, ähnlich wie bei der metabolischen Azidose, liegen im Schrifttum nicht vor. Nach überwiegender Meinung der Autoren reicht allein die klinische Untersuchung der Patienten zur Diagnose einer respiratorischen Azidose nicht aus. Die Blutgasanalyse ist demzufolge auch beim Kalb das Kernstück der respiratorischen Funktionsdiagnostik (REINHOLD u. FÖDISCH, 1993).

2.3.1.3. Gemischt respiratorisch-metabolische Azidose

Die bei der Geburt infolge einer Asphyxie häufig auftretende, gemischt respiratorisch-metabolische Azidose des neugeborenen Kalbes geht vor allem mit einer verminderten Vitalität des Neugeborenen einher (ZAREMBA u. GRUNERT, 1985; PICKEL u. GRUNERT, 1987; BERCHTOLD et al., 1990). Bei der geburtshilflichen Untersuchung kann schon während der Geburt anhand folgender Zustände das Vorliegen einer Azidose vermutet werden: verminderte Reflexauslösbarkeit beim Fetus, vorzeitiger Abgang von Nachgeburtsanteilen, erhöhte fetale Herzfrequenz (>155 Schläge/min) und Zeitraum zwischen Blasensprung und geburtshilflicher Untersuchung beträgt >6 h (BERCHTOLD et al., 1990). Beim Neugeborenen steht zur Beurteilung des Vitalitätsgrades das APGAR-Schema zur Verfügung, das allerdings nur geringe Aussagen auf eine bestehende Azidose liefert. Das Auftreten einer vorwiegend expiratorischen Dyspnoe mit Anzeichen einer Zyanose in den ersten Lebensstunden gibt bei gleichzeitig verminderter Lebensfrische des Neugeborenen einen Hinweis auf eine gemischte Azidose infolge der Spätasphyxie (PICKEL u. GRUNERT, 1987).

BERCHTOLD et al. (1982) erwähnen erstmalig das Auftreten der gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose bei älteren Kälbern im Alter von 1 bis 12 Wochen. Die Autoren sahen Werte des P_vCO_2 von >6,7 kPa (50 mmHg) als zusätzliche respiratorische Komponente einer bereits bei den Tieren bestehenden metabolischen Azidose an. Klinisch konnten die Untersucher bei sechs von n=9 Kälbern mit einer gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose auch Symptome einer Erkrankung des Respirationstrakts feststellen.

Beobachtungen in der tierärztlichen Praxis an schwerkranken Kälbern sehen die gemischt respiratorisch-metabolische Azidose als ein beachtliches Problem der Kälbergesundheit an (ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986; ANDRESEN u. KIETZMANN, 1987). Nach Angabe der Autoren muß bei jedem schwerkranken Kalb mit Lungenerkrankung und/oder Durchfall mit einer Azidose gerechnet werden. Die fehlende Diagnosemöglichkeit am Patienten im Stall wird beklagt, da die Behandlung u.a. eine „Blindpufferung“ ohne genaue Kenntnis der Schwere der Azidose erforderlich macht.

LANG (1991) fand in einer retrospektiven Analyse bei n=283 an Durchfall erkrankten Kälbern für den PvCO₂ Werte von über 6,9 kPa (52 mmHg) mit der Häufigkeit von 45% (n=127). Als Ursache vermutet der Autor eine mangelnde alveoläre Ventilation oder die respiratorische Kompensation einer metabolischen Alkalose der Tiere. Gleichzeitige Untersuchungsergebnisse des Atmungsapparates wurden bei der Interpretation der Ergebnisse allerdings nicht berücksichtigt. Ein PvCO₂ von >9,3 kPa (70 mmHg) mit einem Blut-pH um 7,00 fand sich bei n=8 Kälbern, von denen n=6 Tiere verendeten. Bei einer so hochgradigen, gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose geht der Autor von geringen Überlebenschancen für das Kalb aus.

In den Untersuchungen von HERMÜLHEIM (1992) zeigten von n=35 Durchfallkälbern mit einer Azidose n=14 Tiere auffallende Befunde am Atmungstrakt. Die ermittelten Atemgeräusche der Kälber waren verschärft (n=10), rasselnd (n=3) und bei einem Kalb hiemend-giemend. Für den PvCO₂ ergab sich bei den Kälbern ein Maximalwert von 8,2 kPa (62 mmHg). Der Autor diskutiert die Befunde der Hyperkapnie jedoch nicht im Zusammenhang mit den von ihm beobachteten Störungen des Säuren-Basen-Haushalts und der Blutgase.

Beobachtungen an der Klinik für Klautiere in den letzten Jahren stellen eine Zunahme der Doppelerkrankung Diarrhoe und Bronchopneumonie beim Kalb im Alter bis zu vier Wochen fest (HOFMANN, 1992).

2.3.2. Diagnostik anhand von Laborparametern des Blutes

2.3.2.1. Erfassung des Säuren-Basen-Status im Blut

Zur korrekten Diagnose von Azidosen ist die Blutuntersuchung mit vollautomatisierten Blutgasanalysegeräten die Methode der Wahl (BROBST, 1983; DEEGEN, 1984; ADAMS u. POLZIN, 1989; ORSINI, 1989; ROBERTSON, 1989; KOTERBA et al., 1990; KÄHN et al., 1992; de MORAIS u. DiBARTOLA, 1993; HARTMANN, 1994, 1995).

Mit ionenselektiven Elektroden werden dabei der pH-Wert, PCO_2 und PO_2 bei 37°C direkt im Blut gemessen. Die Meßelektroden sind von einer semipermeablen Membran umgeben, sodaß die ermittelten Befunde bei Verwendung von Vollblut den Zustand für das Plasma signalisieren (NAYLOR, 1990a). Nach Eingabe der aktuellen Körpertemperatur in den Blutgasautomaten werden die temperaturabhängigen Messergebnisse entsprechend korrigiert. Weitere Blutgas- und Säuren-Basen-Parameter, wie SO_2 , HCO_3^- , ABE, SBC, SBE und TCO_2 , werden durch eingebaute Mikroprozessoren rechnerisch ermittelt. Im arteriellen Blut kann als zusätzlicher aussagekräftiger Parameter der Lungenfunktion die alveolo-arterielle O_2 -Partialdruckdifferenz (A-a DO_2) dargestellt werden. Bei der Blutgasbestimmung sollen tierartige Unterschiede nicht von Bedeutung sein (DEEGEN, 1984).

Für die Charakterisierung des metabolischen Säuren-Basen-Status und zur Berechnung von therapeutischen Puffermengen wird der Parameter ABE verwendet. Für die Ermittlung respiratorischer Störungen des SBH wird der PCO_2 herangezogen. Aufgrund der in Kapitel 2.2.2. und 2.2.3. dargestellten starken Beeinflussung des metabolischen Parameters HCO_3^- durch den CO_2 -Gehalt des Blutes sind die Blutgasparameter HCO_3^- und SBC für die exakte Feststellung von metabolischen Abweichungen ungeeignet. Der Parameter ABE ist die Basenkonzentration des Vollblutes (MÜLLER-PLATHE, 1982) und wird durch Titration mit einer starken Base oder Säure bis zu einem pH von 7,40 bei einem vorgegebenem PCO_2 von 5,3 kPa (40 mmHg) und einer Temperatur von 37°C bestimmt. Der ABE weist somit keinerlei Abhängigkeit vom PCO_2 auf und wird auch nicht wie Standard- HCO_3^- (= SBC) vom Hämoglobingehalt des Blutes beeinflusst. Aus diesem Grund eignet sich der ABE zur Berechnung der therapeutischen Dosierung von Pufferlösungen (MÜLLER-PLATHE, 1982).

Die klinische Fragestellung und der Erkrankungszustand des Patienten entscheiden über den Ort der Blutentnahme sowie die Verwendung von arteriellem oder arterialisiertem Kapillarblut bzw. von peripher-venösem oder gemischt-venösem Blut aus der A. pulmonalis bzw. rechtem

Herzvorhof. Arteriell Blut liefert die diagnostisch vorteilhaftesten Daten (BROBST, 1983). ADAMS und POLZIN (1989) bemerken zur Analyse im arteriellen Blut, daß nur damit die Oxygenierung des Blutes in der Lunge und die pulmonale Kompensation metabolischer Störungen des Körpers sicher erfasst werden können. Ein weiterer Vorteil der Untersuchung arteriellen Blutes ist der ungehinderte Blutfluß während der Probennahme. Die Verwendung von arterialisiertem Kapillarblut ist in der Veterinärmedizin wenig gebräuchlich (DiBARTOLA, 1992).

Um den Säuren-Basen-Haushalt und den Oxygenierungsstatus des Gesamtorganismus beurteilen zu können, ist neben der arteriellen gleichzeitig die Analyse im gemischt-venösen Blut aus der A. pulmonalis vorteilhaft (ARIEFF, 1991; HARTMANN, 1994; ALEF u. OECHTERING, 1996). Aufgrund des CO₂-Transports von der Körperperipherie zur Lunge und der nicht vollständigen Pufferung liegen die Werte des Säuren-Basen-Haushalts im venösen Blut für den pH um 0,02 bis 0,04 Einheiten niedriger und für den PvCO₂ um 0,6 bis 1,3 kPa (5-10 mmHg) höher als im arteriellen Blut. Die HCO₃⁻-Konzentration im venösen Blut ist ebenfalls um 1 bis 3 mmol/l höher (HARTMANN, 1994; BROBST, 1983). Sollen im erkrankten Organismus anstelle der pulmonalen Funktionen die Verhältnisse des Säuren-Basen-Haushalts in der Körperperipherie beurteilt werden, ist die entsprechende Bestimmung im venösen Blut der Probanden diagnostisch vorteilhaft (HARTMANN, 1995).

Bei der Blutgasuntersuchung ist auf eine anaerobe Gewinnung und Weiterverarbeitung der Blutprobe zu achten, damit eine Kontamination mit atmosphärischem O₂ vermieden wird (DiBARTOLA, 1992). Die Aufbewahrung der verschlossenen Blutprobe soll bei Raumtemperatur möglichst nicht länger als 30 min betragen (IFCC, 1995). Bei kühler Lagerung der Blutprobe auf Eis oder im Eiswasserbad kann die Analyse bis zu 2 h nach Entnahme ohne bedeutende Veränderung der Werte durchgeführt werden (DEEGEN, 1984).

2.3.2.2. Bestimmung des Gesamtkohlendioxids (TCO₂) im Blut mit dem Harleco-Apparat

Das Testprinzip der TCO₂-Messung mit dem Harleco-Apparat beruht auf der vollständigen Überführung der HCO₃⁻-Ionen des Blutes in CO₂. Hierzu wird der Blutprobe eine starke Säure im Überschuß zugesetzt. Die schwache Base HCO₃⁻ wird aus ihrer Verbindung vertrieben und in CO₂ überführt. Die produzierte Menge des gebildeten CO₂ wird mit Hilfe einer Meßskala abgelesen und verhält sich proportional zum HCO₃⁻-Gehalt der Probe.

Der Gesamt-CO₂-Gehalt (TCO₂-Gehalt) umfasst nach SIGGAARD-ANDERSEN et al. (1988) die Summe von freiem und gebundenem Kohlendioxid („CO₂-Spezies“) im Blutplasma. Neben dem freien, physikalisch gelösten CO₂ gehören dazu noch weitere CO₂-Verbindungen, wie HCO₃⁻, H₂CO₃, NaHCO₃, CaHCO₃⁺, CO₃²⁻ und Karbaminoverbindungen. Da etwa 95% des TCO₂ durch den HCO₃⁻-Gehalt repräsentiert wird, kann der TCO₂-Wert mit der existierenden HCO₃⁻-Konzentration annähernd gleichgesetzt werden (BROBST, 1983; ORSINI, 1989; ROBERTSON, 1989).

Nach DiBARTOLA (1992) liegt der TCO₂-Wert eines Tieres meist 1 bis 2 mmol/l über dem entsprechenden HCO₃⁻-Gehalt. NAYLOR (1987a) geht von einem TCO₂-Normalwert für das Kalb von 30 mmol/l aus. Untersuchungen von GROUTIDES und MICHELL (1990a) zufolge beträgt der Normalbereich für TCO₂ beim gesunden Kalb 21 bis 28 mmol/l. Durch die Bestimmung des TCO₂ werden im Organismus nur metabolische Störungen des Säuren-Basen-Haushalts erkannt. Eine respiratorisch bedingte Abweichung des Blut-pH kann mittels TCO₂-Gehalt nicht festgestellt werden, da letzterer nur relativ gering vom physikalisch gelösten CO₂ des Blutes (= PCO₂) abhängt (ROUSSEL, 1993; KILBORN et al., 1995).

Wenn beim Kalb ein pathologisch verminderter TCO₂-Gehalt diagnostiziert wird, errechnet sich nach NAYLOR (1987a, 1990a) der Korrekturbedarf zur Behebung der zugrundeliegenden metabolischen Azidose mit der folgenden Formel:

$$\text{Korrekturbedarf in mmol} = (30 - \text{TCO}_2 \text{ gem.}) \cdot \text{Körpermasse} \cdot 0,6 \quad (8)$$

GROVE-WHITE (1994) gibt hierzu eine geringfügig abgeänderte Formel an, die einen geringeren Korrekturbedarf ermittelt:

$$\text{Korrekturbedarf in mmol} = (25 - \text{TCO}_2 \text{ gem.}) \cdot \text{Körpermasse} \cdot 0,5 \quad (9)$$

Von den vielfältigen Untersuchungsmethoden, die von DODENHOFF (1991) für die Bestimmung des Gesamtkohlendioxids aufgeführt werden, hat sich die Analyse mit dem Harleco-Apparat für die tierärztliche Nutztierpraxis als am geeignetsten erwiesen.

Vor allem im angloamerikanischen Schrifttum wird über die Bestimmung des TCO_2 mit dem Harleco-Apparat bei an Durchfall erkrankten Kälbern berichtet (GENTRY u. BLACK, 1975; BROBST, 1983; ROUSSEL, 1983; TURNER u. McILWRAITH, 1983; NAYLOR, 1987a; MICHELL et al., 1989; ROBERTSON, 1989; GROUTIDES u. MICHELL, 1990a; KASARI, 1990; GROVE-WHITE u. WHITE, 1993; RADOSTITS et al., 1994; GROVE-WHITE, 1994, 1996). Die Autoren beschreiben die Methode im Vergleich zur herkömmlichen Blutgasanalyse als vorteilhaft und einfach in ihrer Durchführbarkeit. Abweichend von der üblicherweise durchgeführten Bestimmung des TCO_2 im Serum oder Plasma verwendeten GROUTIDES und MICHELL (1990a) das Vollblut von Kälbern. Durch die von den Autoren so eingeführte Vereinfachung der Analysenprozedur (= Wegfall der Plasma- bzw. Serumseparierung) kann die Nutzung des Harleco-Apparats noch besser direkt am Tier im landwirtschaftlichen Betrieb erfolgen. Ebenso ist der Preis für den Harleco-Apparat vorteilhaft niedrig (GROUTIDES u. MICHELL, 1990a).

Aus Deutschland sind bisher wenige Arbeiten mit dem Harleco-Apparat bekannt. So berichtet DODENHOFF (1991) über dessen Anwendung zur Diagnose der metabolischen Alkalose bei der Labmagenverlagerung des Rindes. Für die Diagnose der metabolischen Azidose bei durchfallkranken Kälbern nutzten DOLL (1991) sowie DOLL und SEITS (1991) u.a. den Harleco-Apparat und verglichen die Ergebnisse mit zwei weiteren Analyseverfahren. Die Autoren beobachteten für die Befunde des Harleco-Apparats die größten Abweichungen von den Ergebnissen mit herkömmlichen Blutgasanalysegeräten. Dennoch favourisieren sie die Bestimmung des Säuren-Basen-Haushalts mit dem Harleco-Apparat, weil sich mit ihm die Bestimmung am Nutztier auf dem landwirtschaftlichen Betrieb durchführen lässt.

Um einen raschen Überblick für die bisher im Schrifttum mitgeteilte Befunde des Säuren-Basen-Haushalts im venösen Blut von gesunden und kranken Kälbern zu ermöglichen, werden in der Tabelle 1 diesbezügliche Angaben vorgenommen.

Tab. 1a: Im Schrifttum angegebene Parameter des Säuren-Basen-Haushalts und der Blutgase im venösen Blut gesunder Kälber ($\bar{x} \pm s$)

Autor	Anzahl (n)	Alter (d)	pH	PvCO₂ (kPa)*	PvO₂ (kPa)*	HCO₃⁻ (mmol/l)	ABE (mmol/l)	TCO₂ (mmol/l)
BERCHTOLD et al. (1974)*	13	8 - 28	7,38 ± 0,01	6,1 ± 0,2	-	26,0 ± 0,6	-	-
FISCHER u. BUTTE (1974)	38	- 14	7,35 ± 0,06	5,6 ± 1,2	-	21,3 ± 3,5	-	-
SCHLERKA et al. (1979)	20	2	7,39 ± 0,03	5,9 ± 0,4	4,5 ± 0,8	26,3 ± 2,2	1,2 ± 2,2	27,6 ± 2,3
HARTMANN et al. (1984)	12	9 - 26	7,42 ± 0,04	6,7 ± 1,0	-	-	3,7 ± 2,2	-
KASARI u. NAYLOR (1986)	12	- 31	7,34 ± 0,04	7,6 ± 0,6	-	30,3 ± 3,8	- 4,9 ± 4,0	-
NAYLOR (1987a)	24	- 35	7,39 ± 0,04	7,0 ± 0,7	5,0 ± 1,2	30,9 ± 2,8	6,4 ± 2,7	-
GROUTIDES u. MICHELL (1990a)	-	- 14	7,42 ± 0,30	6,7 ± 0,5	-	-	-	34,2 ± 3,1
MAACH et al. (1991)	36	7	7,33 ± 0,03	7,6 ± 0,6	-	28,4 ± 2,7	3,9 ± 2,7	-
REINHOLD u. FÖDISCH (1993)	27	-	7,42 ± 0,01	6,7 ± 0,2	4,8 ± 0,1	-	-	-
SAHAL et al. (1993)	33	1- 15	7,34 ± 0,03	6,7 ± 0,7	3,7 ± 1,1	26,9 ± 1,6	1,7 ± 1,4	-
ALBRYCHT et al. (1995)	51	1 - 10	7,39 ± 0,04	6,2 ± 0,6	-	27,5 ± 2,8	1,9 ± 2,5	-
SCHLERKA u. SADIEK (1996)	60	2 - 28	7,36 ± 0,03	6,2 ± 0,8	-	26,0 ± 2,3	1,6 ± 1,9	-
CONSTABLE et al. (1996)**	16	3 - 5	7,33 ± 0,01	6,9 ± 0,3	4,5 ± 0,3	27,1 ± 0,6	0,8 ± 0,7	-

*) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

**) Werte sind angegeben als $\bar{x} \pm s$

Tab. 1b: Im Schrifttum angegebene Parameter des Säuren-Basen-Haushalts und der Blutgase im venösen Blut von durchfallfreien sowie durchfallkranken Kälbern mit einer metabolischen Azidose ($\bar{x} \pm s$)

Autor	Anzahl (n)	Alter (d)	pH	PvCO₂ (kPa)*	PvO₂ (kPa)*	HCO₃⁻ (mmol/l)	ABE (mmol/l)	TCO₂ (mmol/l)
TENNANT et al. (1972)	11	1 - 10	7,08 ± 0,12	6,2 ± 0,9	-	13,7 ± 4,2	-	-
BERCHTOLD et al. (1974)** / ****	13	8 - 28	7,17 ± 0,05	4,9 ± 0,5	-	14,0 ± 2,6	-	-
FISCHER u. BUTTE (1974)	17	- 14	7,24 ± 0,02	5,9 ± 1,4	-	20,4 ± 12,9	-	-
KASARI u. NAYLOR (1986)*****	12	7 - 31	7,09 ± 0,10	4,6 ± 0,9	-	10,4 ± 2,6	-18,8 ± 4,7	-
NAYLOR (1987a)	20	- 35	7,08 ± 0,13	6,6 ± 1,9	5,2 ± 1,9	15,1 ± 6,8	-15,2 ± 8,5	-
NAYLOR (1987b)**	19	- 8	7,12 ± 0,03	7,6 ± 0,5	-	18,8 ± 1,3	-11,4 ± 1,7	-
NAYLOR (1987b)**	23	8 - 35	7,04 ± 0,13	5,2 ± 0,4	-	15,1 ± 6,8	-19,5 ± 1,2	-
NAYLOR (1989)	123	- 60	7,12 ± 0,15	6,3 ± 1,9	-	16,7 ± 8,4	-13,1 ± 10,1	-
HERMÜHLHEIM (1992)	35	3 - 11	7,12 ± 0,19	5,6 ± 1,6	5,4 ± 1,4	15,2 ± 9,2	-13,8 ± 12,2	16,4 ± 9,4
MAACH et al. (1992b)	119	4 - 60	7,19 ± 0,01	6,8 ± 1,1	-	18,9 ± 5,2***	-7,9 ± 6,6***	-
SAHAL et al. (1993)	33	1 - 15	7,17 ± 0,15	6,4 ± 1,4	3,8 ± 1,2	18,3 ± 6,5	-10,0 ± 1,9	-
SCHLERKA u. SADIEK (1996)	18	10 - 35	7,22 ± 0,08	5,6 ± 0,8	-	18,7 ± 5,8	-8,4 ± 7,4	-

*) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

**) Werte sind angegeben als $\bar{x} \pm s$

***) n=103, Alter 4 - 15 d

****) Kälber mit Diarrhoe und/oder Festliegen

*****) Kälber mit geringgradiger Dehydratation und ohne Diarrhoe

Tab. 1c: Im Schrifttum angegebene Parameter des Säuren-Basen-Haushalts und der Blutgase im arteriellen und venösen Blut von Kälbern und Rindern mit einer unterschiedlich ausgeprägten Bronchopneumonie ($\bar{x} \pm s$)

Autor	Anzahl	Alter	pH	PaCO₂	PaO₂	HCO₃⁻	ABE	TCO₂
<i>arterielle Blutgasanalyse</i>	(n)	(d)		(kPa)*	(kPa)*	(mmol/l)	(mmol/l)	(mmol/l)
VESTWEBER et al. (1977)	28	30 - 365	7,41 ± 0,06	4,8 ± 2,0	7,0 ± 1,6	23,1 ± 4,7	0,2 ± 5,1	24,5 ± 5,0
CURRLE (1985)	13	- 8 Jahre	7,45 ± 0,05	5,4 ± 1,0	7,2 ± 2,3	28,1 ± 3,7	4,8 ± 3,1	-
VERHOEFF et al. (1985a)	12	30 - 150	7,49 ± 0,04	5,9 ± 0,9	6,7 ± 1,8	29,5 ± 3,5	5,6 ± 2,9	-
VERHOEFF et al. (1985b)	20	30 - 180	-	5,8 ± 1,2	8,4 ± 1,9	-	-	-
UNGER (1989)	8	30 - 180	7,34 ± 0,03	7,8 ± 0,4	8,9 ± 1,6	29,8 ± 1,8	4,5 ± 2,2	-
PAETZNER (1990)	20	5 - 88	7,42 ± 0,03	5,6 ± 0,7	9,4 ± 1,0	26,5 ± 3,1	2,7 ± 3,0	-
REINHOLD u. FÖDISCH (1993)**	14	-	7,37 ± 0,02	7,4 ± 0,3	9,8 ± 0,4	-	-	-
LINDEN et al. (1985)***	8	7 - 15	7,36 ± 0,04	6,5 ± 0,9	8,1 ± 2,8	25,2 ± 1,4	-	-
<i>venöse Blutgasanalyse</i>								
UNGER (1989)	8	30 - 180	7,28 ± 0,02	9,5 ± 0,4	5,5 ± 0,5	31,6 ± 2,3	5,1 ± 2,2	-
REINHOLD u. FÖDISCH (1993)**	14	-	7,39 ± 0,02	7,3 ± 0,3	5,2 ± 0,3	-	-	-

*) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

**) Werte sind angegeben als $\bar{x} \pm s$

***) Messung 6 h nach intratrachealer Inokulation einer Suspension mit *Pasteurella haemolytica* A1

2.4. Puffertherapie der Azidosen

2.4.1. Orale Behandlung mit alkalisierenden Substanzen

Die Einführung der oralen Rehydratationstherapie (ORT) beim Menschen gehört nach Angaben der WHO zu den größten Errungenschaften der Medizin in diesem Jahrhundert (KLEE, 1989; MICHELL, 1989, 1994). Auch in der Veterinärmedizin war nach Einführung der ORT in den 70er Jahren eine schnelle Verbreitung und gute Akzeptanz bei der Behandlung dehydratisierter Durchfallkälber zu verzeichnen (NAYLOR, 1990b).

Die Wirksamkeit der oralen Elektrolyt- und Pufferbehandlung ist u.a. davon abhängig, ob das Kalb noch selbstständig trinkt (NAYLOR, 1990b; DOLL et al., 1995). Ist der Saugreflex des Patienten während der Durchfallerkrankung nicht mehr vorhanden, folgt meist ein Krankheitsstadium, das ohne weitergehende Therapie oft zum Tod des Kalbes führt (KASKE, 1994). Der pathogenetische Vorgang, der zum Ausfall des Saugreflexes führt, ist bisher nicht exakt bekannt. Als mögliche Ursachen werden u.a. fortschreitende Dehydratation, metabolische Azidose, Prostaglandin- und Endotoxinwirkung sowie eine hohe Konzentration des Antidiuretischen Hormons (ADH) diskutiert (KASKE, 1994). Um eine zufriedenstellende orale Aufnahme beim Kalb zu erreichen, sollten Elektrolyttränken körperwarm angeboten werden (ROUSSEL, 1983) und einen möglichst süßen Geschmack aufweisen (NAYLOR, 1990b).

Als eine weitere Voraussetzung für den Erfolg der oralen Behandlung mit Elektrolyttränken ist eine beim durchfallkranken Patienten noch erhaltene funktionelle Absorptionsfähigkeit des Darmepithels zu nennen. Die enterale Absorption ist infolge einer Diarrhoeerkrankung bei Kälbern zwar teilweise beeinträchtigt, genügt aber in den meisten Fällen noch zur ausreichenden Aufnahme von Flüssigkeit und Nährstoffen aus dem Darmkanal für den Erhaltungsbedarf (HARTMANN et al., 1985; YOUANES u. HERDT, 1987).

Für den raschen Ausgleich eines hochgradigen Mangels an Elektrolyten und Flüssigkeit (>8% der KM) ist der orale Weg allein nicht ausreichend. Die initiale Behandlung sollte dann vorzugsweise i.v. erfolgen (HOFMANN, 1987b). Für die Weiterbehandlung nach Besserung der Erkrankung ist dann der orale Weg wieder der geeignetere, da hierdurch die benötigten Mengen an Flüssigkeit, Elektrolyten und Nährstoffen einfach und auf natürliche Weise mehrmals täglich verabreicht werden können (HOFMANN, 1987b).

Elektrolyttränken sollen neben dem Flüssigkeitsersatz vor allem auch die Azidose bekämpfen helfen (HARTMANN et al., 1981; HARTMANN et al., 1982; NAYLOR, 1990b). Der Wiederherstellung des gestörten Säuren-Basen-Gleichgewichts räumt MÜLLER (1991) sogar die Priorität vor der Restitution des Flüssigkeitshaushalts ein. So konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, daß mit pufferfreien Rehydratationslösungen eine ausgeprägte Azidose (Blut-pH <7,25) nicht zufriedenstellend behandelt werden kann (BOOTH u. NAYLOR, 1987; NAYLOR et al., 1990; MÜLLER, 1991). Mit der Korrektur der Azidose wird gleichzeitig das Allgemeinbefinden, die Tränkeaufnahme und das Stehvermögen der Kälber deutlich verbessert (NAYLOR et al., 1990; MÜLLER; 1991).

Das Auftreten von chronischen Diarrhoen und Septikämien bei durchfallkranken Kälbern, die oral mit pufferfreien Lösungen behandelt wurden, erklären NAYLOR et al. (1990) als Folge hypoxiebedingter Darmzellschädigungen, ähnlich wie beim Schock. Orale Elektrolyttränken ohne Pufferzusatz sind nach Meinung der Autoren nicht in der Lage, die Homöostase des Flüssigkeitshaushalts bei dehydratisierten Kälbern wieder herzustellen. Aus diesem Grund fordern sie ebenso wie ROUSSEL (1983) eine möglichst frühzeitige therapeutische Anwendung von adäquaten, d.h. pufferhaltigen Elektrolyttränken bei der Behandlung der Kälberdiarrhoe.

Auffällig ist die vielfältige Zusammensetzung der im Handel befindlichen Präparate und die darin in unterschiedlichen Konzentrationen enthaltenen Puffersubstanzen (BOOTH u. NAYLOR, 1987). Als alkalisierende Verbindungen werden neben dem NaHCO_3 die im Körper zu metabolisierenden Basen, wie Acetat, Citrat, Gluconat, Lactat und Propionat, erwähnt. Die optimale Menge an Puffer in Rehydratationslösungen ist noch nicht zufriedenstellend untersucht. Lösungen, die zwischen 40 und 80 mmol/l enthalten, sollen bezüglich klinischer Wirksamkeit die besten Befunde ergeben (NAYLOR, 1990b). Die Mindestmenge an Pufferkonzentration sollte laut DOLL et al. (1995), in Anlehnung an die für den Menschen empfohlene WHO-Lösung, auch für Tiere etwa 30 mmol/l betragen.

Nach HOFMANN (1987b) gehen die Ansichten darüber auseinander, ob zur oralen Azidosebehandlung bei Kälbern Elektrolyttränken mit alkalischem oder saurem pH eingesetzt werden sollen. Die Anhebung des pH-Wertes im Labmagen der Kälber nach Gabe von NaHCO_3 -enthaltenden Tränken führt zur Beeinträchtigung der Milchgerinnung im gleichen Organ (HEATH et al., 1989; NAYLOR, 1992). Außerdem wird durch den Anstieg des pH im Abomasum potentiellen Krankheitserregern in der Nahrung der Übertritt in den Dünndarm

erleichtert (MICHELL, 1988). Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz von infektiös verursachter Diarrhoe bei Kälbern führen, die Elektrolyttränken mit NaHCO_3 erhalten (FETTMANN et al., 1986). Ebenso können auf diese Weise bereits existierende Durchfallerkrankungen bei den Patienten länger bestehen bleiben (SIMMONS u. BYWATER, 1991). Kälber, die während einer oralen Pufferbehandlung Milch zugeführt bekommen, sollten nach Ansicht von NAYLOR (1990b) anstelle des NaHCO_3 eher Tränken mit metabolisierbaren Basen erhalten. Wenn aber NaHCO_3 -haltige Elektrolyttränken verwendet werden, sollten diese als sog. Zwischentränke mit mindestens zweistündigem Abstand zur Milchgabe gegeben werden, um die nachteiligen Effekte auf die Milchgerinnung zu minimieren (NAYLOR, 1990b). Auf keinen Fall sollte NaHCO_3 mit der Milch vermischt oral verfüttert werden (HEATH et al., 1989; ROUSSEL u. KASARI, 1991).

Zwangsweise über eine Schlundsonde eingegebene Lösungen bleiben bei einer existierenden Atonie des Magen-Darm-Trakts größtenteils im Pansen deponiert, werden nur verzögert weitergeleitet und können bei den erkrankten Kälbern Tympanien verursachen (HOFMANN, 1987b; NAYLOR, 1990b; DOLL et al., 1995). So beobachtete MÜLLER (1991) nach der Zwangseingabe einer hypertonen NaHCO_3 -Lösung über eine Sonde bei zwei von $n=12$ behandelten Kälbern die Ausbildung einer Pansentympanie. Bei $n=3$ Tieren trat danach chronisch rezidivierender Durchfall auf. Die Azidose der Kälber konnte jedoch erfolgreich behandelt werden. DOLL et al. (1995) halten eine vorübergehende Zwangstränkung für ein bis zwei Tage bei durchfallkranken und Anorexie aufweisenden Kälbern für vertretbar.

2.4.2. Intravenöse Zufuhr von bekannten Puffersubstanzen

Grundlegende Untersuchungen über den Verlust an Salzen und Wasser im Blut von an Cholera erkrankten und hochgradig dehydratisierten Menschen durch O'SAUGHNESSY (1831) veranlaßten LATTA (1831/1832) erstmals dazu, an solchen Patienten intravenöse Infusionen mit kochsalzhaltigen und karbonathaltigen Lösungen vorzunehmen.

Beim Durchfallkalb räumen ROUSSEL und KASARI (1991) neben der Wiederherstellung eines physiologischen Flüssigkeitshaushalts der Korrektur der Azidämie höchste Priorität ein. Ziel der Azidosebehandlung beim Kalb ist dabei, neben der Minimierung der pathologischen Effekte erhöhter Konzentrationen an H^+ -Ionen auf die Gewebe, eine möglichst rasche

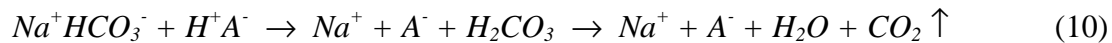
Wiederherstellung der gestörten neurologischen Funktionen zu erreichen (KASARI, 1990). Von großer Bedeutung ist dabei der Saugreflex der erkrankten Kälber, der mit zunehmender Azidose nachweisbar ausfällt und durch eine Korrektur des gestörten Säuren-Basen-Haushalts im Körper wiederhergestellt werden kann (KASARI u. NAYLOR, 1985; KASARI, 1990).

Bei hochgradiger Dehydratation (= Flüssigkeitsverlust >8% der KM) zeigen die Kälber oft keinen Saugreflex mehr und liegen nicht selten fest. In solchen Fällen muß die Substitutionstherapie der hochgradig erkrankten Probanden auf intravenösem Weg erfolgen (BERCHTOLD et al., 1974; DIRKSEN et al., 1976, ROUSSEL, 1983; KLEE, 1989; GEISHAUSER, 1992; DOLL, 1994). Dabei muß parenteral meist nur ein Teil des gesamten Defizits an Flüssigkeit und Puffern ausgeglichen werden. Der verbleibende Rest an fehlenden Puffersubstanzen kann nach Besserung des Allgemeinbefindens und Rückkehr des Saugreflexes beim Patienten einfacher per os verabfolgt werden (ROUSSEL, 1983; TROMP, 1990; GEISHAUSER, 1992).

Fällt der Blut-pH in den therapiepflichtigen Bereich unter 7,20 ab, muß die jetzt deutliche Azidose des erkrankten Organismus durch parenterale Zufuhr von alkalisierenden Lösungen korrigiert werden (HARTMANN, 1989). Übereinstimmend konnte gezeigt werden, daß die alleinige Infusion mit 0,9% NaCl-Lösung ohne Pufferzusatz in solchen Fällen nicht in der Lage ist, die ausgeprägte Azidose (Blut-pH $\leq 7,25$) des Kalbes zu korrigieren (KASARI u. NAYLOR, 1985; NAYLOR u. FORSYTH, 1986; BOOTH u. NAYLOR, 1987; NAYLOR, 1987b; GROUTIDES u. MICHELL, 1990b). Die azidotische Stoffwechsellage der Patienten verstärkte sich sogar nach NaCl-Gabe noch geringgradig, da die vermehrte Applikation von Cl⁻-Ionen eine zusätzliche azidotische Belastung bewirkt (Cl⁻-Gehalt im Blut: ~110 mmol/l sowie in 0,9%iger NaCl-Lösung: ~150 mmol/l). Deshalb wird von ROSSOW et al. (1979) die Zufuhr von NaCl bei einer Azidose als Kontraindikation angesehen.

Über die Behandlung der metabolischen Azidose beim Kalb liegen im Schrifttum zahlreiche Untersuchungen mit verschiedenen Puffersubstanzen vor. Mittlerweile hat die von TENNANT et al. (1972) beschriebene Applikation von NaHCO₃ die größte Bedeutung für das Kalb erlangt. Daneben kommen als sog. HCO₃⁻- oder CO₂-Vorläufer die metabolisierbaren Basen, wie Lactat, Acetat, Citrat u.a., zum Einsatz (HARTMANN, 1995). Von einigen Autoren wird zur Korrektur einer Azidose auch Tris-Puffer (Trometamol, Tris-hydroxymethyl-aminomethan oder THAM), meist in Kombination mit NaHCO₃, vorgeschlagen (BERCHTOLD et al., 1974; MICHAELIS, 1982; HOFMANN, 1987b; GLAWISCHNIG et al., 1990; HARTMANN, 1995; SCHLERKA u. SADIEK, 1996).

Bei einer hochgradigen Azidose des Kalbes ist nach KASARI (1990) NaHCO_3 das Mittel der Wahl zur Korrektur des gestörten Säuren-Basen-Haushalts. An der Reaktionsgleichung wird deutlich, daß der Puffereffekt von NaHCO_3 mit den im Organismus vermehrt vorhandenen H^+ -Ionen sofort im extrazellulären Kompartiment einsetzt:



Die Pufferreaktion findet unter Verbrauch von H^+ -Ionen statt und führt über die Bildung von H_2CO_3 zur Produktion von H_2O und CO_2 . Das entstehende CO_2 muß vom Organismus durch vermehrte Ventilation abgeatmet werden. Voraussetzung dafür ist eine intakte Lungenfunktion. Ansonsten führt die Anhäufung von CO_2 zu einer respiratorischen Azidose bzw. eine bereits bestehende Hyperkapnie würde verstärkt. Aus dieser Tatsache heraus ist die Verwendung von Puffern, die CO_2 produzieren, bei respiratorischen Azidosen wenig wirksam oder sogar kontraindiziert (HARTMANN, 1995).

Liegen Ergebnisse einer Blutgasanalyse oder der TCO_2 -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat vor, so kann nach der bekannten Formel von Mellemgård-Astrup oder den daraus für den Harleco-Apparat abgeleiteten Gleichungen die zur Korrektur notwendige Puffermenge in mmol berechnet werden (s. Kap. 2.3.2.2.). Allgemein gilt:

$$\text{Basenbedarf (mmol)} = \text{ABE (mmol/l)} \cdot \text{Körpermasse (kg)} \cdot \text{Verteilungsraumfaktor (l/kg)} \quad (11)$$

Der Faktor für den „Verteilungsraum“ repräsentiert dabei das Volumen im Körper, indem sich die zugeführte Puffersubstanz verteilt. Für den ausgewachsenen Organismus werden 0,3 l/kg angegeben (entspricht etwa dem extrazellulären Kompartiment im Körper mit ~20% der KM beim Adulten sowie ~40% der KM beim Neonaten). Für das junge Kalb beträgt der Faktor infolge des relativ höheren extrazellulären Wasseranteils an der Körpermasse meist 0,5 bis 0,6 l/kg (HARTMANN, 1995). Einen noch höheren Wert von 1,0 l/kg zur Berechnung des Basenbedarfs schlägt GEISHAUSER (1992) vor, um damit vorsorglich bei anhaltender Diarrhoe auch weitere HCO_3^- -Verluste des erkrankten Organismus zu berücksichtigen. In kürzlich mitgeteilten Untersuchungen von BINDING (1997) konnte diese Vermutung annähernd bestätigt werden. Die Autorin berechnete bei Diarrhoekälbern der Rasse Deutsches Fleckvieh ein Verteilungsraumvolumen für die HCO_3^- -Ionen von durchschnittlich 0,7 l/kg.

Liegen keine Untersuchungsergebnisse des Säuren-Basen-Status vor, muß die notwendige Puffermenge für das Kalb anhand der klinischen Untersuchungsbefunde geschätzt werden (s. Kap. 2.3.1.).

Das NaHCO₃ wird beim Kalb in verschiedenen Konzentrationen und Mengen eingesetzt. Als vorteilhafte Lösungen werden isotone 1,3 bis 1,4%ige NaHCO₃-Lösungen empfohlen (BERCHTOLD et al., 1974, 1982, 1990; RADOSTITS, 1975; ROUSSEL, 1983; NAYLOR, 1990a; TREMBLAY; 1990; GEISHAUSER, 1992; MAACH et al., 1992a; KÜMPER, 1994; GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997a). Zur Berechnung des zur Korrektur der Azidose erforderlichen Basenbedarfs geben GEISHAUSER und TÜNKER (1997a) folgende Formel an:

$$\text{Bedarf (ml) 1,3\%iger NaHCO}_3 = \text{Körpermasse (kg)} \cdot \text{Basenverlust (mmol/l)} \cdot 5 \quad (12)$$

Bei einer hochgradigen Azidose von Kälbern mit einem Blut-pH <7,00 wird allerdings zu einer höherprozentigen Lösung geraten, um eine zufriedenstellende Korrektur der Azidose zu erreichen. BERCHTOLD et al. (1974) schlagen hierzu eine 5%ige oder 8,4%ige Lösung vor, DOLL (1990) eine 4,2%ige Lösung, die zu Beginn der Flüssigkeitstherapie verabfolgt werden sollen.

Neben verschiedenen Konzentrationen finden sich auch differierende Angaben über die Gesamtmenge des bei erkrankten Kälbern zu verwendenden NaHCO₃. Berichte aus der Praxis mit einer Standarddosierung von 25g NaHCO₃ pro Kalb erwähnen, daß diese Dosis teilweise mehrmals verabreicht werden muß (TROMP, 1990). Die von DOLL et al. (1995) per DTI zugeführten Mengen betragen 15 bis 50g, in schweren Fällen bis 60g NaHCO₃ pro Kalb. BINDING (1997) gibt als Richtwert 0,6g NaHCO₃ je kg Körpermasse an. Dabei ist zu beachten, daß selbst hergestellte NaHCO₃-haltige Lösungen nicht hitzesterilisiert und nicht mit kalziumhaltigen Lösungen vermischt werden dürfen (ROUSSEL u. KASARI, 1991).

Die Nebenwirkungen der Pufferung mit NaHCO₃ im Körper sind vielfältig. Sie werden vorwiegend in der humanmedizinischen Literatur diskutiert (s. Kap. 2.4.3.). Für das Kalb liegen bisher keine Angaben über auffällige Nebenwirkungen einer Applikation mit NaHCO₃ vor. ROUSSEL und KASARI (1991) weisen jedoch auf die Gefahren einer zu schnellen Infusion hin. Es kann bei Verwendung der stark hypertonen 8,4%igen Lösung (2000 mosmol/kg) zur Hypernatriämie und Hyperosmolarität der Extrazellulärflüssigkeit der Tiere mit daraus folgender Hyperhydratation und der Bildung von Ödemen kommen

(hyperosmolarer Schock). Weiter kann die verstärkte Produktion von CO_2 aus der Pufferreaktion bei unzureichender pulmonaler Ventilation zur paradoxen intrazellulären und zerebrospinalen Azidose führen, wobei gleichzeitig im Organismus der Blut-pH weitgehend normalisiert sein kann (HARTSFIELD et al., 1981; ORSINI, 1989). Das CO_2 gelangt aufgrund seines guten Diffusionsvermögens im Organismus viel schneller durch Zellwände und über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquor cerebrospinalis als es die HCO_3^- -Ionen vermögen (VAN PELT et al., 1990; DiBARTOLA, 1992). In den angegebenen Kompartimenten entsteht dann mit Hilfe des Enzyms Carboanhydrase aus CO_2 und H_2O die Kohlensäure (H_2CO_3), die nach Dissoziation in H^+ + HCO_3^- die pH-Absenkung herbeiführt. Daß nach einer Applikation von NaHCO_3 und bei nicht ausreichender Lungenfunktionen das CO_2 im Körper akkumuliert, konnten KOTERBA et al. (1990) bei einem septikämischen Fohlen mit gemischt respiratorisch-metabolischer Azidose nachweisen. So stieg der PaCO_2 von 6,5 kPa (49 mmHg) nach Zufuhr von NaHCO_3 auf 8,4 kPa (63 mmHg) an, was den Abfall des Blut-pH um 0,02 Einheiten bewirkte. Die potentiellen Nebenwirkungen beim Einsatz von NaHCO_3 werden von ROUSSEL und KASARI (1991) zwar erwähnt, aber das Vorkommen beim Kalb bezweifelt.

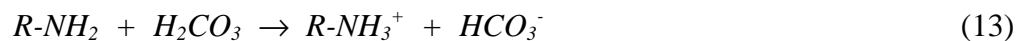
Bei zu schneller Verabreichung von Infusionslösungen (Stoß-Infusion) kann es zu hydrostatischen Druckerhöhungen in den Gefäßen kommen. Nachfolgend können im Organismus Lungen- und Hirnödeme sowie intrakranielle Blutungen entstehen (HARTSFIELD et al., 1981; ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986). Weitere Nebenwirkungen, die nach einer NaHCO_3 -Behandlung durch überschießende Alkalisierung des Blutes induziert werden können, sind nach DiBARTOLA (1992) eine Hypokalzämie durch Verlagerung des ionisierten Calciums in die proteingebundene Form, eine Gewebhypoxie infolge erhöhter Affinität von O_2 an Hämoglobin (= Linksverschiebung der Hämoglobin- O_2 -Bindungskurve) und eine Hypokaliämie (Ausstrom von H^+ -Ionen aus dem Zellinnern im Austausch mit extrazellulären K^+ -Ionen). Die Wirkung einer NaHCO_3 -Behandlung auf den K^+ -Blutspiegel ist beim Diarrhoe Kalb mit azidotisch bedingter Hyperkaliämie allerdings vorteilhaft (TREMBLAY, 1990).

Im Gegensatz zur oralen Behandlung hat sich in der intravenösen Puffertherapie beim stark azidotisch belasteten Kalb die Gabe von CO_2 -Vorläufersubstanzen nicht durchgesetzt. KASARI und NAYLOR (1985) prüften vergleichend die Stoß-Infusion (82 ml/KM·h) verdünnter Lösungen (50 mmol Puffersubstanz je 1 Infusionslösung) von NaHCO_3 , Na-L-Lactat und Na-Acetat bei Kälbern mit hochgradiger Azidose. Am schnellsten und effektivsten

konnten die Autoren das Basendefizit der erkrankten Kälber mit NaHCO_3 ausgleichen. Die Fähigkeit von Na-L-Lactat und Na-Acetat zur Pufferung war im Vergleich zu NaHCO_3 vermindert und ihre Wirkung trat zeitverzögert ein. In einer weiteren Untersuchung an gesunden Kälbern zeigte sich auch für Na-Propionat eine alkalisierende Wirkung (NAYLOR u. FORSYTH, 1986). Für die Natriumsalze von Gluconat und Citrat war kein Puffereffekt bei den Kälbern nachweisbar.

Die Ursache für den geringeren Wirkungsumfang der Basen liegt in ihrer indirekten Wirksamkeit begründet (KASARI, 1990). Sie müssen, um Protonen abzapuffern, erst im Organismus und dabei v.a. in der Leber verstoffwechselt werden. Dafür ist eine adäquate Perfusion der Organe und eine ausreichende Oxygenierung der Gewebe Voraussetzung (KASARI u. NAYLOR, 1985). Beim dehydratisierten Durchfallkalb sind diese Bedingungen häufig nicht ausreichend erfüllt, so daß nur in Erkrankungsfällen mit einem Blut-pH $\geq 7,20$ die CO_2 -Vorläufer als Puffer zum Einsatz gelangen sollten (KASARI, 1990).

Tris-Puffer ist eine organische aminhaltige Base, die bei intravenöser Applikation v.a. mit der freien Kohlensäure unter gleichzeitiger Bildung von HCO_3^- nach folgender Formel reagiert:



Tris-Puffer hat aufgrund seines hohen pKa-Wertes im Körper bei einem Blut-pH von $\sim 7,40$ eine stark basische Reaktion und kann unter Verbrauch von CO_2 die Kohlensäure abpuffern (MÜLLER-PLATHE, 1982). Die Substanz ist damit auch bei der respiratorischen Azidose einsetzbar, da der erhöhte PCO_2 des Patienten ohne Beanspruchung seiner Lungenfunktion absinkt. Jedoch müssen die mit H^+ -Ionen beladenen Trismoleküle aus dem Körper über die Nieren eliminiert werden, wobei dieser Vorgang erst innerhalb von 3 bis 5 Tagen nachhaltig gesteigert werden kann. Die vorteilhafte Wirkungsweise von Tris-Puffer ist u.a. eine schnelle intrazelluläre Wirkung, die nach Gabe von NaHCO_3 so nicht gegeben ist (HARTMANN, 1995).

Als Nebenwirkungen der Behandlung mit Tris-Puffer werden K^+ -Verschiebungen vom Intra- in den Extrazellularraum mit passagerer Hyperkaliämie angeführt. Durch die im Anschluß an die Hyperkaliämie gesteigerte K^+ -Diurese können Kaliumverluste des Gesamtorganismus auftreten (MICHAELIS, 1982). Als zusätzlicher nachteiliger Effekt kann durch die Gabe von Tris eine Hypoglykämie induziert werden. Da Tris-Puffer im Körper eine sehr hohe Alkalität besitzt,

kann es insbesondere zu Schäden an der Venenwand und bei paravenöser Infusion zu Gewebenekrosen kommen. Aus diesem Grund sollte Tris-Puffer nur stark verdünnt und streng intravenös, vorzugsweise über einen zentralen Venenkatheter, appliziert werden (MÜLLER-PLATHE, 1982).

Über die Anwendung von Tris-Puffer beim neugeborenen Kalb berichtet erstmals MICHAELIS (1982). Die Autorin stellte bei schneller Gabe von 250 ml des 0,3 molaren Tris-Puffers in 15 min (Trismenge = 75 mmol) zur Behandlung einer bei Versuchskälbern künstlich induzierten, gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose ein deutlich gestörtes Allgemeinbefinden mit starkem Muskelzittern und Mattigkeit in Kombination mit einer Hypoventilation fest. Die Erklärung für diese Nebeneffekte sind nach Meinung der Autorin die Auswirkungen der Hyperkaliämie (s.o.) sowie der Hypoglykämie auf den Organismus. Schlußfolgernd aus ihren Beobachtungen schlägt MICHAELIS (1982) zur Reduzierung der Nebenwirkungen vor, die Puffersubstanzen NaHCO_3 und Tris-Puffer im Verhältnis zwei zu eins kombiniert für die Behandlung einer gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose infolge einer Asphyxie anzuwenden. Die Autorin gibt den Hinweis, daß nach jeder alleinigen Zufuhr von Tris-Puffer möglichst eine Glukoseinfusion erfolgen sollte.

Bei der Behandlung von azidotischen Durchfallkälbern konnten mit der von MICHAELIS (1982) vorgeschlagenen, kombinierten Anwendung von NaHCO_3 und Tris-Puffer (Verhältnis 2 : 1) in umfangreichen Untersuchungen gute Erfahrungen ohne auftretende Komplikationen gesammelt werden (GLAWISCHNIG et al., 1990; SCHLERKA u. SADIEK, 1996).

2.4.3. Intravenöse Behandlung mit den Pufferlösungen Carbicarb und Tribonate

Die in den 70er Jahren erstmalig beschriebenen und daraufhin eingehend untersuchten Nebenwirkungen der bis dahin allgemein gebräuchlichen und unkritisch praktizierten NaHCO_3 -Applikation bei der metabolischen Azidose des Menschen veranlassten Intensivmediziner, nach Puffersubstanzen mit geringeren oder keinen Nebenwirkungen zu suchen (KAEHNY u. ANDERSON, 1994).

Zwei dieser neueren, sog. *nicht- CO_2 -produzierender Puffer*, sind das **Carbicarb** und das **Tribonate**. Carbicarb ist eine äquimolare Mischung aus NaHCO_3 und Na_2CO_3 . Es wurde von FILLEY und KINDIG (1984) erstmalig beschrieben. Die Tris-Puffer Mischung Tribonate ist von WIKLUND et al. (1985) erstmals vorgestellt worden. Die Zusammensetzung sowie Eigenschaften der Puffer sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2: Zusammensetzung und Eigenschaften der Lösungen 8,4%iges NaHCO_3 , Carbicarb und Tribonate

Parameter	8,4% NaHCO_3	Carbicarb	Tribonate
Na^+ (mmol/l)	1000	1000	200
HCO_3^- (mmol/l)	1000	333	160
CO_3^{2-} (mmol/l)	-	333	-
HPO_4^{2-} (mmol/l)	-	-	20
Essigsäure (mmol/l)	-	-	200
Tris-Puffer (mmol/l)	-	-	300
pH	8,0*	9,6*	8,1
PCO_2 (kPa) 37°	> 26,7	0,4	-
mosmol/kg	2000	1667	720

*) pH bei 25°C nach SUN et al. (1987)

Die Tatsache, daß die HCO_3^- -Homöostase und damit der Säuren-Basen-Haushalt des Körpers nur durch seine Funktion im offenen System aufrechterhalten werden kann, wurde nach

Meinung von FILLEY und KINDIG (1984) bei der Behandlung von Intensivpatienten mit eingeschränkter Ventilation oftmals regelrecht „vergessen“. Da die Verabreichung von NaHCO_3 an solche Patienten, z.B. mit Schock, Trauma, Herzstillstand oder akuter Laktazidose oft nicht den erwarteten Anstieg des Blut-pH zur Folge hatte, wurden die applizierten Mengen an Puffersubstanz gesteigert und dabei nicht selten überdosiert. Diese Beobachtungen gaben für FILLEY und KINDIG (1984) den Anstoß zur Entwicklung von Carbicarb.

Die Anforderungen, die an einen Puffer mit geringem oder sogar keinem Nebenwirkungsrisiko zu stellen sind, wurden von WIKLUND et al. (1985) präzise formuliert. Vor allem soll die Wirkung des Puffers zur Korrektur der metabolischen Azidose berechenbar und das Risiko zur Überkompensation minimal sein. Der Puffer soll nur einen geringen Effekt auf die Werte des PaCO_2 ausüben, die Osmolarität und der Na^+ -Gehalt des Blutes sollen beim Patienten in möglichst physiologischen Grenzen beeinflusst werden. Die Anwendung des Puffers durch Infusion in kleine Venen der Körperperipherie soll ohne das Risiko einer Gefäßschädigung möglich sein und er sollte eine nachhaltige intrazelluläre Wirksamkeit aufweisen sowie eine geringe Menge Phosphat enthalten. Insbesondere soll der Puffer in Notfallsituationen und auf Intensivstationen einfach angewendet werden können und dabei gleichzeitig hochwirksam sein. Diese Vorgaben führten zur Erarbeitung von Tribonate durch WIKLUND et al. (1985). Tribonate wird, im Gegensatz zu Carbicarb, mittlerweile beim Mensch routinemäßig in ganz Skandinavien verwendet. Nach Angaben von WIKLUND (1995) wurde Tribonate schon bei ca. 50.000 Patienten erfolgreich eingesetzt.

Die Entwicklung neuer Puffer hat die Auseinandersetzung in der humanmedizinischen Fachliteratur über die Vor- und Nachteile einer NaHCO_3 -Gabe an erkrankte Probanden intensiviert (KAEHNY u. ANDERSON, 1994). Für die Betrachtung der Nebenwirkungen von NaHCO_3 ist zu beachten, daß die Funktionsabläufe des Herz-Kreislauf-, Respirations- und Nervensystems schon per se durch die Azidose im Körper beeinträchtigt sind. Bei einem starken Abfall des Blut-pH auf Werte unter 7,10 wurden beim Mensch Herzinsuffizienz, ventrikuläre Rhythmusstörungen, bedingt durch negative Ionotropie, Vasodilatation und Blutdruckabfall mit verminderter Organdurchblutung beobachtet (PEER u. GRAF, 1991; LEUNG et al., 1994). Die **Nebenwirkungen und nachteiligen Effekte** einer in diesem Zustand des Organismus einsetzenden **Applikation von HCO_3^- -Ionen**, wurden von ARIEFF (1991) zusammenfassend dargestellt (s. auch 2.4.2.):

- (1) Die Pufferreaktion mit HCO_3^- -Ionen führt im Organismus zur Produktion von CO_2 . Nachfolgend steigt der PCO_2 (= Hyperkapnie) im arteriellen, venösen und gemischt-venösen Blut (A. pulmonalis) an. Bei nicht ausreichender Ventilation der Lunge mit mangelhafter Abatmung von CO_2 kommt es zur CO_2 -Akkumulation im Körper. Dabei konnte teilweise eine Anhebung des PaCO_2 auf über 13,3 kPa (100 mmHg) beobachtet werden (FILLEY u. KINDIG, 1984).
- (2) Die Hyperkapnie nach NaHCO_3 -Gabe kann eine paradoxe Azidose des Intrazellularraums und des Liquor cerebrospinalis zur Folge haben. Das CO_2 diffundiert infolge eines vorteilhaften Löslichkeitskoeffizienten durch biologische Membranen sehr gut und erheblich schneller als das HCO_3^- . Im intrazellulären Kompartiment bildet sich aus CO_2 und H_2O mit Hilfe der Carboanhydrase das H_2CO_3 , und damit entsteht für den Organismus eine intrazelluläre Säurelast. Der Abfall des intrazellulären Gewebe-pH konnte für Leber-, Myokard-, Skelettmuskel- und Gehirnzellen sowie für Erythrozyten nachgewiesen werden (LEUNG et al., 1994).
- (3) In der Herzmuskelzelle kommt es durch den pH-Abfall zur Reduktion der Kontraktilität (negative Ionotropie) und zum Blutdruckabfall. Das Herzminutenvolumen und die Herzleistung nehmen ab.
- (4) Die zerebrospinale Azidose hat eine beeinträchtigte Funktion des ZNS zur Folge.
- (5) Bei einem starken pH-Abfall in den Leberzellen nimmt die Metabolisierung von Lactat ab.
- (6) Die hepatische Glukoneogenese aus Lactat wird beeinträchtigt (BEECH et al., 1995).
- (7) Eine Gewebehypoxie kann durch die gesteigerte Affinität von O_2 an das Hämoglobin der Erythrozyten entstehen (= Linksdrift der Hämoglobin- O_2 -Bindungskurve).
- (8) Auf die O_2 -Unterversorgung der Zellen folgt eine Steigerung der anaeroben Glykolyse mit zusätzlicher Bildung von Lactat. Die Ansammlung und Produktion von Lactat wiederum führt zur Gewebeazidose und zum weiteren Anstieg der CO_2 -Produktion in den Zellen. Daraus kann sich ein der NaHCO_3 -Behandlung entgegengerichteter, paradoxer Abfall des pH und der HCO_3^- -Konzentration im Blut entwickeln. Zur Diagnose dieser Gewebeazidose ist eine venöse Blutgasanalyse erforderlich.
- (9) Bei einer schon bestehenden hypoxischen und hochgradigen Laktazidose des Körpers, z.B. im Gefolge eines Herz-Kreislauf-Versagens, führt eine Pufferbehandlung mit NaHCO_3 in vielen Fällen nicht zur Verbesserung des klinischen Status und der Azidose.
- (10) Eine Gefäßkongestion mit Druckerhöhung im Gehirn erhöht die Gefahr von intrakraniellen Hämorrhagien beim Säugling.

(11) Die Verabreichung hoher NaHCO_3 -Dosen führte bei einigen Patienten mit Herzversagen zu einer hochgradigen Hypernatriämie und Hyperosmolalität verbunden mit hoher Letalität der Patienten.

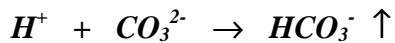
(12) Überdosierungen von NaHCO_3 bewirken bei manchen Patienten eine mit zeitlicher Verzögerung eintretende Alkalose.

Die in der humanmedizinischen Fachliteratur als „*bicarbonate-controversy*“ bezeichnete Debatte über die Nebenwirkungen der Behandlung mit NaHCO_3 führte u.a. dazu, daß die früher bei der diabetischen Ketoazidose vorbehaltlos eingesetzte NaHCO_3 -Behandlung zwischenzeitlich als obsolet angesehen wird (PEER u. GRAF, 1991; KAEHNY u. ANDERSON, 1994). Die bei der NaHCO_3 -Behandlung dieser Azidoseform beobachteten Nebenwirkungen waren ein paradoxer pH-Abfall im Liquor, eine Gewebehypoxie und eine lebensgefährliche Hypokaliämie. Von der *American Heart Association* wurde für die Behandlung der Azidose im Gefolge des Herzstillstands beim Menschen 1986 empfohlen, die Dosierungen von NaHCO_3 zu reduzieren und die bisher routinemäßig durchgeführte Pufferbehandlung mit NaHCO_3 nicht mehr generell einzusetzen (ARIEFF, 1991).

Die von den Erstautoren FILLEY und KINDIG (1984) beschriebenen, vorteilhaften Eigenschaften von Carbicarb, die in In-vitro-Studien erarbeitet wurden, sind vielschichtig. Das CO_3^{2-} -Ion zeigt nach Applikation in den Organismus eine sehr stark basische Reaktion. Für den Puffervorgang im Plasma werden die H^+ -Ionen aus zwei Protonen-Reservoirs des Körpers entnommen (s. Gleichungen 14-16). Erstens liefern bei annähernd physiologischem HCO_3^- -Gehalt im Plasma die im Blut vorhandenen Proteine die meisten Protonen (s. Gleichung 14). Abweichend davon werden bei vermindertem Puffergehalt des Plasmas die H^+ -Ionen hauptsächlich aus im Blut gelöstem CO_2 über die Bildung von HCO_3^- und Protonen geliefert (s. Gleichung 16). Die Reaktionsgleichungen dafür sind:



↓



(15)

↑



Nach RHEE (1993) ist bei einer Hyperkapnie eine stärkere Pufferwirkung von Carbicarb zu erwarten, als wenn der PCO_2 im Normbereich liegen würde. Es kommt zu einem Abfall des PCO_2 und der Produktion von HCO_3^- -Ionen, da primär aus dem zuviel vorhandenen CO_2 die Protonen zur Pufferung angeliefert werden (s. Gleichung 15 u. 16). Aufgrund dieser „zusätzlichen“ HCO_3^- -Produktion aus Gleichung 16 steigt die metabolische Komponente des Säuren-Basen-Haushalts stärker an, als wenn die Protonen primär von den Plasmaproteinen angeliefert werden. Dies steht im Einklang mit Angaben zur Pufferwirkung von Tris bei hohem PCO_2 . Auch dabei puffert der stark basisch wirkende Tris-Puffer primär Protonen aus im Blut gelösten CO_2 unter gleichzeitiger Bildung von HCO_3^- ab (MÜLLER-PLATHE, 1982).

Obwohl mit Carbicarb (1665 mosmol/kg) etwas weniger als mit 8,4%igem $NaHCO_3$ (2000 mosmol/kg) osmotisch wirksame Teilchen pro Volumeneinheit appliziert werden, steigt die Osmolalität des Plasmas bei Injektion beider Puffer ähnlich stark an. Dafür ist nach FILLEY und KINDIG (1984) nicht nur die direkte Bildung von HCO_3^- -Ionen aus CO_3^{2-} -Ionen, sondern auch die Entstehung von HCO_3^- aus im Blut gelösten CO_2 verantwortlich (s. Gleichung 16). Das Carbicarb wirkt somit als Plasmaexpander und lässt die Erythrozyten „schrumpfen“. Dieser Effekt kann beim hypovolämischen und hypotonen Schock jedoch nützlich sein, da nach FILLEY und KINDIG (1984) anzunehmen ist, daß die Erythrozyten in diesem Fall „ödematisiert“, d.h. angeschwollen sind.

Die Erstbeschreiber von Carbicarb zogen aus ihren In-vitro-Untersuchungen das Fazit, daß die alkalisierende Fähigkeit von Carbicarb im Vergleich zum $NaHCO_3$ deutlich stärker ausgeprägt ist und deshalb die zu applizierenden Mengen bei gleicher Wirksamkeit geringer sein können. Seit der Erstbeschreibung von Carbicarb liegen eine ganze Reihe von In-vivo-Untersuchungen mit verschiedenen Tiermodellen sowie erste Untersuchungen beim Mensch vor. Nahezu übereinstimmend finden sich dabei Angaben, daß durch die Pufferung mit Carbicarb, abweichend von den Verhältnissen nach $NaHCO_3$ -Applikation, kein oder nur im geringen Umfang CO_2 entsteht (SUN et al., 1987; BERSIN u. ARIEFF, 1988; KINDIG et al., 1989;

KUCERA et al., 1989; BLECIC et al., 1991; RHEE et al., 1993; BENJAMIN et al., 1994; LEUNG et al., 1994; BEECH et al., 1995). Eine Steigerung der Laktatproduktion und eine verminderte Laktatverwertung wurden im Gegensatz zu NaHCO_3 nach Gabe von Carbicarb nicht beobachtet (SUN et al., 1987; BERSIN u. ARIEFF, 1988; KUCERA et al., 1989; RHEE et al., 1993). Carbicarb führte in den meisten Studien zu einem effektiveren Anstieg der Werte für den extrazellulären, intrazellulären und den intrazerebrospinalen pH, verglichen mit der Wirkung gleicher Mengen an NaHCO_3 (SUN et al., 1987; BERSIN u. ARIEFF, 1988; KUCERA et al., 1988; RHEE et al., 1993; BENJAMIN et al., 1994).

Beim Einsatz von Carbicarb in der Humanmedizin an Patienten mit einer geringgradigen spontan aufgetretenen metabolischen Azidose beschrieben LEUNG et al. (1994) einen geringen Anstieg des Blutdrucks, der bei der Applikation von NaHCO_3 nicht vorhanden war. Neben dem Blutdruck konnte in dieser Pilotstudie auch das Herzminutenvolumen durch die Gabe von Carbicarb deutlicher als mit NaHCO_3 angehoben werden. Auch führte der Vergleich von Carbicarb und NaHCO_3 in einer von BERSIN und ARIEFF (1988) durchgeführten Untersuchung an Hunden mit einer künstlich induzierten hypoxämischen Laktazidose zu einem erhöhtem O_2 -Verbrauch in der Muskulatur nach Gabe von Carbicarb. Da bei der Applikation von NaHCO_3 der O_2 -Verbrauch sank, ist nach Meinung der Autoren die Gefahr der Ausbildung einer Gewebhypoxie bei Applikation von Carbicarb geringer als wenn NaHCO_3 verabfolgt wird.

Als nachteilige Wirkung von Carbicarb beschrieb LANDOW (1994) eine überschießende Alkalinisierung des intramyokardialen pH nach direkter Applikation in die Koronararterien von Hunden bei einer Dosierung von 2 ml/min und Hund. Beim Mensch beobachteten KOLLÖFFEL et al. (1994) bei drei Patienten mit einer metabolischen Azidose im Gefolge eines septischen Schocks Hautnekrosen nach Applikation von verdünntem Carbicarb (1 : 1) in periphere Körpervenen. Die Autoren vermuten als Ursache dieser Nebenwirkung eine Diffusion der Pufferlösung aus dem bereits vorgeschädigten Blutgefäß in das umgebende Gewebe der Patienten.

Für die Veterinärmedizin liegen bisher noch keine Ergebnisse klinischer Untersuchungen mit Carbicarb vor. Für die potentielle Anwendung von Carbicarb beim Tier sind klinische Studien notwendig und werden von mehreren Autoren gefordert (ADAMS u. POLZIN, 1989; MICHELL, 1990; VAN PELT et al., 1990; DiBARTOLA, 1992; de MORAIS u. DiBARTOLA, 1994).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Patientengut

Für die vorliegenden Untersuchungen zur Bestimmung des TCO₂-Gehalts mit dem Harleco-Apparat und zur Überprüfung der Pufferwirksamkeit von NaHCO₃, Carbicarb und einer Tris-Puffer-Mischung in Anlehnung an Tribonate standen insgesamt n=36 Kälber zur Verfügung. Sie waren als Patienten an der Klinik für Klauentiere der FU Berlin in den Monaten Januar bis April 1996 stationär behandelt worden. In die Auswertungen einbezogen wurden Kälber mit einer azidotischen Störung des Säuren-Basen-Haushalts (Blut-pH <7,30), bei denen eine intravenöse Behandlung der Azidose aus klinischer Sicht notwendig geworden war.

Der Beginn der intravenösen Pufferbehandlung richtete sich nach den bei der klinischen und labordiagnostischen Untersuchung am Tag der Einstellung in die Klinik erhobenen Befunde. Zusätzlich wurden drei Kälber, die erst einige Tage nach Klinikeinweisung eine behandlungsbedürftige Azidose entwickelten, in die Untersuchungen mit einbezogen.

Die Mehrzahl der Kälber gehörte der Rasse Deutsches Schwarzbuntes Rind an (n=27). Hinzu kamen zwei Tiere der Rasse Deutsch-Angus und eines der Rasse Deutsches Fleckvieh. Weitere sechs Kälber waren Deutsch-Schwarzbunte Kreuzungstiere. Die n=36 Kälber stammten aus insgesamt n=11 Betrieben. Die Probanden waren 21 mal weiblichen und 15 mal männlichen Geschlechts. Ihre Körpermasse betrug bei der Einstellung in die Klinik $\bar{x} \pm s = 36,6 \pm 5,2$ kg und das Alter der Kälber lag zwischen drei und 28 d ($\bar{x} \pm s = 8,7 \pm 5,0$ d). Zu Beginn der Pufferbehandlung waren die Kälber $\bar{x} \pm s = 9,0 \pm 4,8$ d alt (Tab. 3).

Tab. 3: Alter der Kälber bei Beginn der Pufferbehandlung

Anzahl Kälber	Alter in Tagen													
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	18	28
(n=36)	1	2	-	4	5	6	5	5	2	1	1	1	2	1

Die Kälber wurden in stroheingestreuten gefliesten Einzelboxen mit Holzlattenrosten untergebracht. Bei einer Rektaltemperatur unter 38° C wurde in 80 bis 100 cm Höhe über dem Tier eine Wärmelampe angebracht. Die Fütterung der Kälber erfolgte zweimal täglich um 7.00 Uhr und 14.00 Uhr. Zum Einsatz kam angesäuerter Vollmilchaustauscher MAT (16 ml 8,5%ige Ameisensäure pro Liter MAT). Bei Tränkeverweigerung oder Hinweisen der Tierbesitzer auf bisherige Tränkegewohnheiten wurde den Kälbern zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Nahrungsversorgung Vollmilch von Kühen aus dem Bestand der Klinik angeboten. In diesem Fall wurden die Kälber bei guter Tränkeaufnahme innerhalb von zwei Tagen auf angesäuerte Austauschetränke umgestellt. Daneben stand Wasser ad libitum und ab dem Alter von einer Woche Heu zur freien Aufnahme zur Verfügung.

Zur Behandlung der Azidose mit den drei Pufferlösungen NaHCO₃, Carbicarb und einer Tris-Puffer-Mischung in Anlehnung an Tribonate wurden die Kälber in drei Behandlungsgruppen eingeteilt. Ein vom Institut für Biometrie der FU Berlin erstellter Randomisierungsplan diente der zufälligen Verteilung in Gruppen mit jeweils n=12 Tieren.

3.1.2. Untersuchungsverfahren

3.1.2.1. Klinische Untersuchung

Die Angaben des Vorberichts wurden bei der Einlieferung in die Klinik festgehalten und durch telefonisches Nachfragen bei den Betrieben ergänzt. Bei der Einstellungsuntersuchung in die Klinik wurden neben der Körpermasse die Befunde der allgemeinen und der speziellen Untersuchung in den kliniküblichen Untersuchungsbögen festgehalten. Besondere Berücksichtigung fanden dabei die Symptome der Dehydratation und Azidose. Sie wurden bei den Kälbern in Anlehnung an Vorgaben von HERMÜHLHEIM (1992) und MAACH et al. (1992b) dokumentiert. Die weitere tägliche klinische Untersuchung der Kälberpatienten erfolgte nach der Morgentranke. Dabei wurden Rektaltemperatur, Allgemeinverhalten, Tränkeaufnahme, die Befunde am Atmungs- und Kreislaufapparat erhoben sowie die Kotkonsistenz und mögliche Beimengungen festgehalten.

3.1.2.2. Probenentnahmen

Zur Ermittlung der Laborparameter wurde Blut aus der V. jugularis der Kälber durch Punktion mit einer 0,9 x 40 mm sterilen Einmalkanüle (Fa. HSW, Tuttlingen) entnommen. Die Blutentnahme erfolgte in ein mit Lithium-Heparin (= Antikoagulanzen) beschichtetes 10 ml Plasmaröhrchen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) und in eine mit Lithium-Heparin beschichtete 2 ml Blutgasmonovette (Fa. Sarstedt, Nümbrecht). Die Blutgasmonovette wurde aus der möglichst nur kurzzeitig gestauten Vene unter weitgehend anaeroben Bedingungen aufgezogen. Luftblasen wurden sofort nach der Entnahme durch Verwerfen der ersten Blutropfen entfernt. Die Analyse der Blutgase und des Säuren-Basen-Status erfolgten meist unmittelbar im Anschluß, jedoch höchstens 60 min nach der Probenentnahme. Zur Korrektur der Blutgaswerte auf die aktuelle Körpertemperatur wurde diese bei jeder Blutentnahme rektal gemessen.

Die erste Blutentnahme zur Ermittlung des Status praesens fand bei den Kälbern unmittelbar nach der Aufnahmeuntersuchung statt. Weitere Blutentnahmen erfolgten zur Überwachung des Therapieerfolgs während der Pufferbehandlung jeweils nach der Applikation von 1 Liter Infusionslösung, der 100 mmol/l Pufferanionen zugesetzt waren. Nach Beendigung der Puffertherapie wurden während des in die Untersuchungen einbezogenen 96stündigen Beobachtungszeitraums bei den Probanden täglich ein bis zwei weitere Blutproben entnommen. Von den eingestellten Kälbern wurde jeweils eine Kotprobe zur virologischen, bakteriologischen und parasitologischen Untersuchung in die jeweiligen Institute eingesandt.

3.1.3. Labormethoden

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde der Laktatgehalt mit dem transportablen Laktat-Meßgerät *Accusport*[®] (Fa. Boehringer, Mannheim) bestimmt. Anschließend erfolgte innerhalb von 60 min die Blutgasanalyse, die Bestimmung des Hämatokrit und des TCO₂-Gehalts mit dem Harleco-Apparat. Bis zur Untersuchung der weiteren Blutinhaltsstoffe wurde durch Zentrifugation (10 min bei 4000 U/min) an der Minifuge RF (Fa. Heraeus, Hanau) Plasma gewonnen und tiefgefroren bei etwa -20°C aufbewahrt.

3.1.3.1. *S/Pecial Chem*[®] *Micro-CO₂-System* (Harleco-Apparat) zur quantitativen Bestimmung von Gesamt-CO₂ (TCO₂) im Blut

Das *S/Pecial Chem*[®] *Micro-CO₂-System* ist das in der Fachliteratur als Harleco-Apparat bezeichnete Gerät. Es setzt sich aus dem Mikro-CO₂-Apparat (Fa. Baxter Diagnostics, Düringen, Schweiz; Best.-Nr. B 6488-1), und dem Mikro-CO₂-Reagenzien Set (Fa. Baxter Diagnostics, Düringen, Schweiz; Best.-Nr. B 6488-5) zusammen.

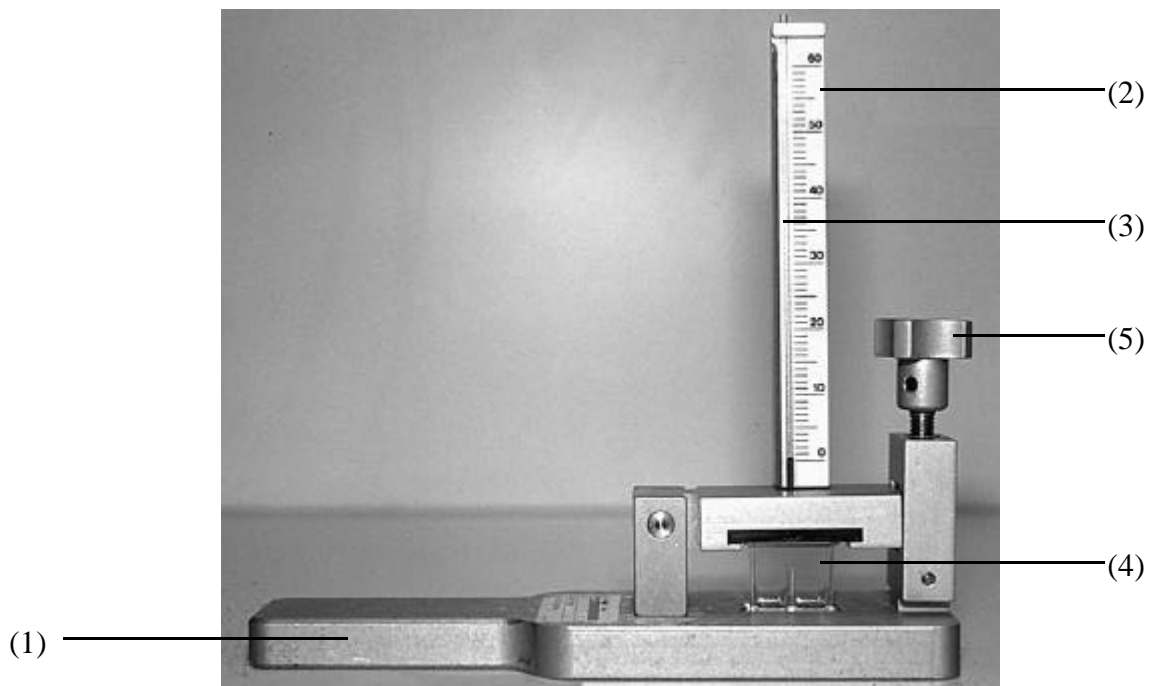


Abb. 3: Ansicht des *S/Pecial Chem*[®] *Micro-CO₂-System* (Harleco-Apparat)

Der Harleco-Apparat besteht aus einem Aluminium-Grundgerüst mit einem Handgriff (1) und einer an einem schwenkbaren Arm angebrachten Ablese skala (2). Über die Ablese skala wird eine Glaskapillare (3), die bis zu einer Marke mit Indikatorflüssigkeit gefüllt wird, in eine Halterung eingeschoben. In die rechte Hälfte der Reaktionskammer aus Kunststoff (4) werden 0,5 ml CO₂-freisetzende Milchsäure (216 ml 85%ige Milchsäure ad 1000 ml Aqua dest.) pipettiert und in die linke Kammer 0,1 ml der zu untersuchenden Probenflüssigkeit (Vollblut, Serum, Plasma oder Standardlösung) eingefüllt. Das Reaktionsgefäß (4) wird nun in die auf dem Boden des Apparats ausgesparte Vertiefung gestellt und mit dem Schwenkarm und den zwei darin befindlichen Dichtungen mit Hilfe einer Feststell-Schraube (5) luftdicht verschlossen. Dabei wird die Schraube gerade soweit festgedreht, bis das obere Ende der Indikatorflüssigkeitssäule in der Glaskapillare auf dem Nullwert der Ablese skala liegt.

Anschließend wird der Harleco-Apparat mit der Hand horizontal nach links geneigt, bis die Milchsäure aus der rechten in die linke Reaktionskammer geflossen ist. Innerhalb von 30 s wird nun das Gerät 60 mal horizontal auf einem Tisch schnell um Armeslänge (ca. 50 cm) vor und zurück bewegt. Die Indikatorflüssigkeit steigt dabei durch das mit Hilfe der Milchsäure aus HCO_3^- freigesetzte CO_2 nach oben. Die Ablesung des Meßwerts der Probe erfolgt am oberen Rand der Indikatorsäule auf der Ablese skala (2) 30 s nach Beginn des Schwenkvorgangs. Für jede Probe wird dieser Vorgang mit einer Standardlösung von 25 mmol/l NaHCO_3 wiederholt. Die Berechnung des Gesamt- CO_2 -Gehalts (TCO_2) erfolgt dann nach der vom Hersteller angegebenen Formel:

$$\text{Harleco-TCO}_2 \text{ (mmol/l)} = \frac{\text{Probenwert}}{\text{Standardwert}} \cdot 25 \quad (17)$$

Zur Bestimmung des Gesamt- CO_2 -Gehalts mit dem Harleco-Apparat im Blutplasma und im Vollblut standen von den unter 3.1.1. genannten Kälbern insgesamt n=376 Proben zur Verfügung. In Abwandlung der Angaben des Herstellers zur Verwendung von Serum erfolgte in den vorliegenden Untersuchungen die Bestimmung des TCO_2 -Gehalts korrespondierend sowohl im Plasma als auch im Vollblut. Dazu wurde nach der Messung des TCO_2 -Gehalts in 0,1 ml Vollblut die luftdicht verschlossene Blutgasmonovette zur Gewinnung von Plasma in der Minifuge GL (Fa. Heraeus, Hanau) zentrifugiert (5 min bei 3000 U/min). Unmittelbar danach wurde die Messung mit 0,1 ml Plasma wiederholt. Bei jeder Analyse wurde zur Berechnung des TCO_2 -Gehalts nach Formel Nr. 17 eine Messung mit der Standardlösung (= Standardwert) vorgenommen.

3.1.3.2. Weitere Parameter im Blut und Plasma

Die Bestimmung der Parameter des Säuren-Basen-Haushalts erfolgte am Blutgasanalysator ABL 5 (Fa. Radiometer, Kopenhagen). Unmittelbar vor der Analyse wurden aus der Blutgasmonovette noch eventuell vorhandene Luftblasen durch kurzes Reiben zwischen den Händen in den Konus befördert und mit den ersten Tropfen Blut verworfen. Die von dem Analysator gemessenen Werte für pH, PvCO_2 und PvO_2 wurden nach Eingabe der aktuellen Rektaltemperatur auf diese korrigiert. Die weiteren Parameter Sauerstoffsättigung (SO_2), aktueller Basenüberschuß (ABE), aktuelles Hydrogencarbonat (HCO_3^-), Gesamt- CO_2 (TCO_2),

Standard-Basenexzeß (SBE) und Standard-Hydrogencarbonat (SBC) wurden von dem Gerät berechnet.

Der Hämatokrit (HK) wurde nach der Mikrohämatokritmethode durch Zentrifugation (5 min bei 12000 U/min) mit der Haemofuge A (Fa. Heraeus, Hanau) bestimmt. Die Bestimmung der weiteren Inhaltsstoffe im Plasma erfolgte nach den in Tabelle 4 angegebenen Methoden.

Tab. 4: Parameter im Blutplasma und dabei verwendete Bestimmungsmethoden bzw. Analysengeräte

Parameter	Bestimmungsmethode und verwendete Geräte
Na ⁺	flammenphotometrisch am Olympus AU 800
K ⁺	flammenphotometrisch am Olympus AU 800
Cl ⁻	trockenchemisch am Kodak Ektachem 700
Harnstoff	GLDH-Methode (Olympus Test-Kit) am Olympus AU 800
Glucose	Hexokinase-Methode (Olympus Test-Kit) am Olympus AU 800
Gesamtbilirubin	DPD-Methode (Boehringer Mannheim Test-Kit) am Olympus AU 800
Creatinin	Jaffé-Methode (Olympus Test-Kit) am Olympus AU 800
Gesamteiweiß	Biuret-Methode (Olympus Test-Kit) am Olympus AU 800
Albumin	Elektrophoresegerät Olympus Hite 310
Osmolalität	Gefrierpunkt-Osmometer Osmomat 030 (Fa. Gonotec)
Kolloidosmotischer Druck (COD)	Membranonkometer Osmomat 050 (Fa. Gonotec)

Nach der Bestimmung der weiteren Blutparameter wurde die Berechnung der Anionenlücke (= anion gap oder AG) durchgeführt und wie folgt kalkuliert:

$$\text{Anionenlücke (mmol/l)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) \quad (18)$$

3.1.4. Puffertherapie sowie weitere Behandlungen

Herstellung der Infusionslösungen: Die drei zu vergleichenden Pufferlösungen NaHCO_3 , Carbicarb und das Tribonate wurden mit Ausnahme der 8,4%igen NaHCO_3 -Lösung (Fa. B. Braun, Melsungen) kurzzeitig vor der Applikation selbst angefertigt. Zur Herstellung von einem Liter Carbicarb wurden 28g NaHCO_3 (Fa. Merck, Darmstadt) und 35,3g Na_2CO_3 (Fa. Merck, Darmstadt) mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt. Für die Tribonate-Stammlösung wurden 14,3g NaHCO_3 (Fa. Merck, Darmstadt), 3,6g Na_2HPO_4 (= Di-Natriumhydrogenphosphat; Fa. Chem. Fabrik Budenheim, Budenheim), 36,3g Tris(hydroxymethyl)aminomethan (= Tris-Puffer, Fa. Merck, Darmstadt) und 27,2g CH_3COONa (= Natriumacetat-Trihydrat; Fa. Merck, Darmstadt) auf einen Liter Aqua dest. gegeben. Die Zusammensetzung der verwendeten Stammlösungen ist Inhalt der Tabelle 5.

Tab. 5: Zusammensetzung der Stammlösungen 0,9% NaCl, 8,4% NaHCO_3 , Carbicarb und Tribonate

Konzentration (mmol/l)	0,9% NaCl	8,4% NaHCO_3	Carcicarb	Tribonate
Na^+	154	1000	999	410
Cl^-	154	-	-	-
HCO_3^-	-	1000	333	170
CO_3^{2-}	-	-	333	-
HPO_4^{2-}	-	-	-	20
Acetat $^-$	-	-	-	200
Tris	-	-	-	300
Osmolarität (mosmol/l)	308	2000	1665	1100
Pufferanionen/l	0	1000	999	710

Um die Wirksamkeit der Puffer vergleichen zu können, wurden die in Tabelle 5 angegebenen Puffer-Stammlösungen mit Aqua dest. und 0,9%iger NaCl-Lösung (9g-NaCl-Tabletten, Fa. Merck, Darmstadt) verdünnt. Die Verdünnung wurde so gewählt, daß in jedem Liter pufferhaltiger und gebrauchsfertiger Infusionslösung Pufferäquivalente zur Neutralisation von theoretisch 100 mmol H⁺-Ionen enthalten und die Lösung annähernd blutisoton (~300 mosmol/l) war. In der Tabelle 6 sind die jeweils verwendeten Mengen der verschiedenen Lösungen zur Herstellung der gebrauchsfertigen Pufferlösungen angegeben.

Tab. 6: Menge der verwendeten Stammlösungen und Verdünnungen zur Herstellung von 1 l gebrauchsfertiger Pufferlösung A, B und C

Menge (ml)	Pufferlösung A	Pufferlösung B	Pufferlösung C
Stammlösung	100 ml 8,4% NaHCO ₃	100 ml Carbicarb	140 ml Tribonate
0,9% NaCl	350 ml	350 ml	490 ml
Aqua dest.	550 ml	550 ml	370 ml

Durch die intravenöse Verabreichung dieser verdünnten Pufferlösungen wurde neben der Azidosebehandlung gleichzeitig eine Volumensubstitution erreicht. Die dem Kalb infundierten Lösungen wurden unmittelbar vor deren Gebrauch hergestellt und in sterilisierte 1-Liter Glasflaschen abgefüllt. Einen Überblick über die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen pufferhaltigen Infusionslösungen gibt die Tabelle 7.

Tab. 7: Zusammensetzung von 1 Liter gebrauchsfertiger Infusionslösung

Konzentration (mmol/l)	Pufferlösung A	Pufferlösung B	Pufferlösung C	Elektrolyt- Glucose-Lsg.
Na ⁺	154	154	133	154
Cl ⁻	54	54	75	154
HCO ₃ ⁻	100	33	24	-
CO ₃ ²⁻	-	33	-	-
HPO ₄ ²⁻	-	-	3	-
CH ₃ COO ⁻	-	-	28	-
Tris	-	-	42	-
Glucose	-	-	-	278
Osmolarität (mosmol/l)	308	273	305	586

Durchführung der Infusionen: Zur intravenösen Puffer- und Volumensubstitution wurde allen Kälbern unter aseptischen Kautelen eine 0,8 x 22 mm (22 G) Vasocan[®] Braunüle (Fa. Braun, Melsungen) in eine zugängliche Ohrvene gelegt. Nach Fixation der Braunüle wurde die Applikation der Infusionslösungen über einen Intrafix Air[®] Infusionsschlauch (Fa. Braun, Melsungen) aus 1-Liter Glasflaschen vorgenommen.

Der Beginn der Pufferbehandlung richtete sich nach den bei den klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen der Kälber festgestellten Schwere der Allgemeinstörung, der Dehydratation und der Azidose des Patienten. Ein in die Auswertung einbezogener erster Behandlungsabschnitt bestand aus der intravenösen Gabe von 1 Liter pufferhaltiger Infusionslösung, dem 100 mmol Pufferanionen zugesetzt waren (Tab. 6; Pufferlösung A, B oder C). Die weiteren Behandlungen wurden bis zur annähernden Normalisierung der Werte des Säuren-Basen-Haushalts (Blut-pH >7,30) und des Allgemeinbefindens in gleicher Weise fortgeführt. Häufig konnte dabei die i.v. Pufferbehandlung der erkrankten Kälber innerhalb von 24 h nach Klinikeinweisung abgeschlossen werden.

Nach Abschluß der intravenösen Pufferbehandlung wurde den Kälbern ihr Flüssigkeits- und Energiebedarf in dem darauffolgenden 96stündigen Beobachtungszeitraum nach Möglichkeit ausschließlich über die Tränke verabreicht. Einigen Kälbern musste jedoch aufgrund mangelhafter Tränkeaufnahme oder weiteren diarrhoebedingten Flüssigkeitsverlusten zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Volumen- und Energiesubstitution die in der Klinik gebräuchliche Elektrolyt-Glucose-Lösung i.v. verabreicht werden. Diese bestand aus 0,9%iger NaCl-Lösung, der pro Liter 50g Glucose (Fa. WdT, Garbsen) zugegeben wurde (Tab. 9).

Das erneute Auftreten einer behandlungsbedürftigen Blutazidose während des Klinikaufenthalts wurde als Rezidiv gewertet. Die Behandlung geschah auf die gleiche Weise wie bei der Erstbehandlung der Azidose. Die dabei ermittelten Ergebnisse wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Orale Rehydrationsbehandlung: Auf oralem Weg wurde allen Kälbern zusätzlich zur i.v. Pufferbehandlung die NaHCO₃-haltige Elektrolyttränke Lytafit[®] (Fa. Albrecht, Aulendorf) in der Menge von 1 bis 2 Liter zur freiwilligen Aufnahme zwei- bis dreimal täglich angeboten. Die Menge NaHCO₃ pro Liter gebrauchsfertiger Elektrolyttränke beträgt 50 mmol. Die Elektrolytbehandlung war an die Wiederherstellung des Saugreflexes gebunden und wurde je nach Schwere der Azidose frühestens nach der i.v. Applikation von 200 ml Pufferanionen begonnen. Lytafit[®] wurde zeitversetzt, mindestens jedoch eine Stunde nach der Gabe von Milch- bzw. MAT-Tränke zur Aufnahme angeboten.

Insgesamt erhielten n=14 Kälber (38,9%) mit hochgradiger Diarrhoe, beginnend zwischen dem 2. und 5. Kliniktag, das NaHCO₃- und citrathaltige Antidiarrhoikum Diaproof-K[®] (Fa. Atarost, Twistring) mit der Tränke vermischt verabreicht. Zweimal täglich wurden pro Mahlzeit jeweils 3 Meßlöffel für die Dauer von insgesamt 8 Mahlzeiten verabreicht. Das entspricht einer Menge von ca. 50 mmol Pufferbasen (45 mmol NaHCO₃ und 5 mmol Na-Citrat) pro Mahlzeit.

Weitere Behandlungen: Nach klinischer Notwendigkeit erhielten die Patientenkälber zusätzlich Antibiotika, Vitaminpräparate, Bronchospasmolytika und selten weitere Medikamente verabreicht. Bei n=31 Kälbern (86,1%) wurden bei deutlicher Störung des Allgemeinbefindens, Verdacht auf Septikämie, Infektionen des Nabels und Bronchopneumonien Antibiotika parenteral über 5 bis 7 d verabreicht. Zum Einsatz kam bei n=17 (47,2%) Tieren Enrofloxacin (Baytril[®] 10%, Fa. Bayer, Leverkusen; 5 mg/kg KM einmal täglich), bei n=7 (19,4%) Kälbern Florfenicol (Nuflor[®], Fa. Essex, München; 20 mg/kg KM

einmal täglich), bei n=3 (8,3%) Gentamicin (Vetrigent[®], Fa. Sanoficeva, Düsseldorf; 5 mg/kg KM zweimal täglich) und bei jeweils zwei Kälbern (5,6%) Ceftiofur-Na (Excenel[®], Fa. Upjohn, Heppenheim; 1,0 mg/kg KM einmal täglich) sowie Cefquinomsulfat (Cobactan[®] 2,5%, Fa. Hoechst, Unterschleißheim; 1 mg/kg KM, einmal täglich). Bei n=8 (22,2%) Kälbern war während des Klinikaufenthalts eine zweite Antibiotikagabe über die Dauer von 5 d mit einem anderen der genannten Präparate notwendig.

Zusätzlich erhielten n=10 (27,8%) Kälber einmalig 5 bis 10 ml eines Vitamin-E/Selen-Präparats (Vitaselen[®], Fa. O. Fischer, Weyarn-Holzolling) und anschließend Vitamin E (Vitamin E aquosum[®], Fa. Albrecht, Aulendorf) und bei n=6 (16,7%) Tieren zusätzlich Vitamin-B-1 (Thiaminhydrochlorid, Fa. Merck, Darmstadt) in fallender Dosis über einige Tage verabreicht. Bei n=11 Patienten (30,6%) wurde das Bronchospasmolytikum Clenbuterolhydrochlorid (Ventipulmin[®], Fa. Boehringer Ingelheim, Ingelheim; 0,8 µg/kg KM zweimal täglich) über mehrere Tage eingesetzt. Sämtliche Injektionen erfolgten subkutan seitlich am Hals und im Bereich des Triels.

3.1.5. Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit Hilfe dankenswerter Unterstützung von Mitarbeiterinnen des Instituts für Biometrie und Informationsverarbeitung der FU Berlin mit den Statistikprogrammen SPSS und SAS. Als Irrtumswahrscheinlichkeit aller statistischen Testverfahren wurde $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) angesetzt.

Zur Darstellung der klinischen Befunde aus der Einstellungsuntersuchung wurden Häufigkeitsverteilungen herangezogen. Die Beschreibung der Parameter des Säuren-Basen-Haushalts und der weiteren Laborparameter erfolgte mit Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Minimal- ($x_{\min.}$) und Maximalwert ($x_{\max.}$). Die labordiagnostischen Parameter wurden mit der Korrelations- und Regressionsanalyse untersucht. Für die statistische Feststellung von Unterschieden der nach dem P_vCO_2 eingeteilten Gruppen der Kälber wurde die einfache Varianzanalyse und der Anschlußtest nach Scheffé verwendet. Der Vergleich der Altersgruppen der Kälber erfolgte mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. Die Beziehung zwischen den Befunden der klinischen und der blutgasanalytischen Untersuchung wurde nach Kodierung der klinischen Befunde mit Korrelationskoeffizienten nach Spearman dargestellt. Die Beurteilung der Korrelationskoeffizienten erfolgte nach der von BÜHL und ZÖFEL (1996) vorgeschlagenen Einteilung.

Die Wirksamkeit der Puffertherapie wurde in Diagrammen anhand des Verlaufs von Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) der drei Behandlungsgruppen dargestellt. Zur statistischen Überprüfung der Wirksamkeit der Pufferbehandlungen und zum Vergleich der drei Behandlungsgruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse herangezogen. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe des multiplen F-Tests nach RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH auf Signifikanz geprüft.

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse des Harleco-Apparats erfolgte mit dem t-Test nach Student für verbundene Stichproben. Berechnet wurden ferner Pearson'sche Korrelationskoeffizienten (r) und lineare Regressionen. Der Variationskoeffizient des Harleco-Apparats wurde an der Standardlösung (25 mmol/l $NaHCO_3$) berechnet.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Klinische Symptome und Labordaten der Einstellungsuntersuchung

3.2.1.1. Befundanalyse

Anamnestische Angaben: Laut Vorbericht waren in allen n=11 (100%) Betrieben, von denen die Kälber der vorliegenden Untersuchung stammten, Durchfallerkrankungen ein aktuelles Bestandsproblem. Die Erkrankungsrate bis zum Alter von 14 d schwankte von 8% bis 90% aller lebend geborenen Kälber. Die Mortalität der Kälber betrug in den befragten Betrieben 2 bis 30%.

Der Geburtsverlauf war bei den n=36 (100%) in die Untersuchung einbezogenen Kälbern normal. Die neugeborenen Tiere erhielten mehrmals Kolostrum vom Muttertier verabreicht. Die Dauer der Erkrankung bis zur Einlieferung in die Klinik schwankte zwischen 12 h und mehr als 7 d (Tab. 8). Bei n=20 Patienten (55,6%) wurde von den Tierbesitzern angegeben, daß das Kalb zum Zeitpunkt der Einlieferung erst bis zu einem Tag krank gewesen sei.

Tab. 8: Erkrankungsdauer der n=36 Patientenkälber bei Einstellung in die Klinik

Erkrankungsdauer (d)	<1	1	2	3	4	5	6	7	>7
Anzahl der Kälber (n)	5	15	5	2	2	1	1	1	4

Zur Prophylaxe von Durchfällen war bei n=16 (44,4%) Kälbern eine Muttertiervakzination mit verschiedenen Impfstoffen durchgeführt worden. Eine Vorbehandlung durch Haustierarzt oder Besitzer fand bei n=30 (83,3%) Patienten statt. Dabei erhielten n=26 (72,2%) Kälber ein- oder mehrmalig Antibiotika verabreicht. Bei n=17 (47,2%) Kälbern kamen verschiedene Elektrolyttränken bis zu einer Verabreichungsdauer von 3,5 d zum Einsatz. Infusionen unbekannter Zusammensetzung und Menge wurden bei n=7 (19,4%) der Patienten appliziert. Zusätzliche Injektionen mit Vitaminsuspensionen, Spasmolytika, Antiphlogistika und anderen Medikamenten waren bei n=8 (22,2%) der Probanden bereits vor der Einweisung in die Klinik eingesetzt worden.

Klinische Symptome: Die bei der Einstellungsuntersuchung erhobenen Befunde wurden in Befundkategorien eingeteilt (Tab. 9). Ergebnisse, die in die Korrelationsanalyse eingingen, wurden mit einem Zahlencode (= Rang) versehen.

Tab. 9: Anzahl der Kälber (n; %) in Befundkategorien bei der Einstellungsuntersuchung und Rang der Befundkategorie für die Korrelationsanalyse

Befund	Rang	Befundkategorie	Kälber (n)	(%)
<i>1. Allgemeinzustand</i>				
Verhalten	1	lebhaft	0	(0)
	2	träge	16	(44,4)
	3	apathisch	11	(30,6)
	4	komatös	9	(25,0)
Stehvermögen	1	unverändert	4	(11,1)
	2	schwankend-unsicher	15	(41,7)
	3	festliegend in Brustlage	12	(33,3)
	4	festliegend in Seitenlage	5	(13,9)
Füllung des Abdomens	-	gut	4	(11,1)
	-	mäßig	18	(50,0)
	-	schlecht	14	(38,9)
Herzfrequenz (Schläge/min)	1	≤ 110	15	(41,7)
	2	111 - 130	11	(30,6)
	3	> 130	10	(27,8)
Rektaltemperatur (°C)	1	≤ 37,0	7	(19,4)
	2	37,1 - 38,0	8	(22,2)
	3	38,1 - 39,5	17	(47,2)
	4	> 39,5	4	(11,1)
Schleimhäute	-	blaß-rosa	21	(58,3)
	-	gerötet	3	(8,3)
	-	zyanotisch	2	(5,6)
	-	porzellanfarben	10	(27,8)
<i>2. Respiratorische Symptome</i>				
Atemfrequenz (Züge/min)	1	20 - 50	31	(86,1)
	2	51 - 60	4	(11,1)
	3	> 60	1	(2,8)
Nasenausfluß	1	ohne	14	(38,9)
	2	serös bis mukös	9	(25,0)
	3	mukös-eitrig	13	(36,1)
Atemgeräusch	1	bronchovesikulär	8	(22,2)
	2	verschärft bronchial	25	(69,4)
	3	rasselnd und röchelnd	2	(5,6)
	4	hiemend-giemend	1	(2,8)

Tab. 9 (Fortsetzung):

Anzahl der Kälber (n; %) in Befundkategorien bei der Einstellungsuntersuchung und Rang der Befundkategorie für die Korrelationsanalyse

Befund	Rang	Befundkategorie	Kälber (n)	(%)
<i>3. Symptome der Dehydratation und Azidose</i>				
Enophthalmus	1	fehlt	5	(13,9)
	2	geringgradig	13	(36,1)
	3	mittelgradig	10	(27,7)
	4	hochgradig	8	(22,2)
Verstreichen der Augenlidfalte (s)	1	< 2	5	(13,9)
	2	2 - 5	16	(44,4)
	3	> 5	15	(41,7)
Verstreichen der Halsfalte (s)	1	< 2	5	(13,9)
	2	2 - 5	14	(38,9)
	3	> 5	17	(47,2)
Lidreflex	1	kräftig	18	(50,0)
	2	schwach	15	(41,7)
	3	fehlt	3	(8,3)
Körperoberflächen-temperatur der Akren	1	warm	18	(50,0)
	2	kühl	11	(30,6)
	3	kalt	7	(19,4)
Temperatur der Maulhöhle	1	warm	22	(61,1)
	2	kühl	8	(22,2)
	3	kalt	6	(16,7)
Saugreflex	1	kräftig	6	(16,7)
	2	schwach	16	(44,4)
	3	unregelmäßig	5	(13,9)
	4	fehlt	9	(25,0)
Hautsensibilität	1	Hautzittern mit Kopfbewegung	7	(19,4)
	2	Hautzittern ohne Kopfbewegung	13	(36,1)
	3	keine Reaktion	16	(44,4)
<i>4. Faezesbefunde</i>				
Kotkonsistenz	-	breiig	3	(8,3)
	-	dünnbreiig	14	(38,9)
	-	wässrig	19	(52,8)
Kotbeimengungen	-	ohne	27	(75,0)
	-	Blut	4	(11,1)
	-	Schleim	2	(5,4)
	-	Fibrin	3	(8,3)

Bei der Einstellungsuntersuchung wiesen alle Kälber ein gestörtes Allgemeinbefinden auf. Der veränderte Allgemeinzustand variierte von leichter Müdigkeit und Trägheit bis zum komatösen Festliegen in Seitenlage ohne Reaktion auf exogene Reize. Zum Zeitpunkt der Einlieferung in die Klinik lag annähernd die Hälfte der Kälber (n=17; 47,2%) fest. Der Mittelwert der rektal gemessenen Körpertemperatur betrug ($\bar{x} \pm s$) $38,0 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$, bei einer Schwankungsbreite von $35,4^{\circ}\text{C}$ bis $40,3^{\circ}\text{C}$. Bei n=15 (41,7%) Kälbern bestand eine Untertemperatur ($<38,0^{\circ}\text{C}$) und bei vier Kälbern eine auf $>39,5^{\circ}\text{C}$ erhöhte Rektaltemperatur.

Die Untersuchung des Atmungstrakts ergab bei n=5 (13,9%) Kälbern eine auf >50 Atemzüge pro Minute angestiegene Atemfrequenz. Dagegen waren in der Mehrzahl der Fälle die Atemgeräusche bronchial verschärft (n=25; 69,4%) und bei drei Kälbern bereits pathologisch rasselnd, röchelnd oder hiemend-giemend.

Die Beurteilung des Exsikkosegrades erfolgte anhand der Lage der Bulbi und der Zeitdauer bis zum Verstreichen einer Hautfalte, die am oberen Augenlid und seitlich am Hals aufgezogen wurde. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kälber konnte ein Enophthalmus diagnostiziert werden, der nur bei n=5 (13,9%) Probanden fehlte. In ähnlicher Verteilung zeigte sich bei der Mehrzahl der Kälber die Dehydratation am herabgesetzten Hautturgor sowohl am oberen Augenlid als auch seitlich am Hals.

Die Störung des Allgemeinbefindens führte bei einem Viertel der Kälber zum vollständigen Ausfall des Saugreflexes (n=9; 25%). Bei n=21 (58,3%) Patientenkälbern war dieser schwach oder unregelmäßig vorhanden. Einen kräftigen Saugreflex wiesen n=6 (16,7%) Kälber auf.

Das Leitsymptom Durchfall war bei n=33 (91,7%) Kälbern vorhanden und stand neben dem gestörten Allgemeinbefinden im Vordergrund der klinischen Befunde. Die Durchfallkälber zeigten dabei entweder eine wässrige oder dünnbreiige Kotkonsistenz.

Bei der mikrobiologischen Kotuntersuchung konnten nahezu ausschließlich Mischinfektionen nachgewiesen werden. Eine mittel- bis hochgradige Ausscheidung von bedingt pathogenen *E.-coli*-Keimen war bei n=27 (75%) Kälbern vorhanden. Dagegen gelang nur bei einem Kalb ein pathogener *E.-coli*-Serovar (K99) Nachweis. Von den „klassischen“ Erregern der Neonatalen Kälberdiarrhoe standen Kryptosporidien an erster Stelle mit 66,7% Nachweisrate, gefolgt von Rota- und Coronaviren mit 58,3% bzw. 33,3%. Weitere Durchfallerreger, wie Hefen, Salmonellen und Klebsiellen, wurden nur jeweils einmal nachgewiesen und waren demzufolge von untergeordneter Bedeutung.

Säuren-Basen-Haushalt (SBH) und Blutgase: Während der Einstellungsuntersuchung erfolgte bei den Kälbern die erste Blutentnahme zur Erfassung des SBH, der Blutgase und der weiteren Laborparameter. Die Blutgasanalyse lieferte die in Tabelle 10 aufgeführten statistischen Befunde.

Tab. 10: Befunde des Säuren-Basen-Haushalts und der Blutgase von n=36 Patientenkälbern bei der Einstellungsuntersuchung

Parameter (Einheit)	$\bar{x} \pm s$	$x_{\min.}$	$x_{\max.}$	Referenzbereich ^{1,2)}
pH	7,09 ± 0,16	6,73	7,37	7,33 - 7,37 ¹⁾
PvCO ₂ (kPa)*	6,2 ± 1,6	3,2	11,1	5,8 - 7,2 ¹⁾
PvO ₂ (kPa)*	4,3 ± 1,3	2,0	7,3	4,8 - 6,2 ¹⁾
SO ₂ (%)	36,6 ± 16,6	8	71	-
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	14,5 ± 7,3	5	32	22 - 30 ²⁾
TCO ₂ (mmol/l)	15,7 ± 7,4	6	34	24 - 32 ²⁾
ABE (mmol/l)	-15,6 ± 10,1	-30	6	-4 - +4 ²⁾

¹⁾ nach STÖBER und GRÜNDER (1990); ²⁾ nach LANG (1991)

*) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

Abweichungen der Mittelwerte konnten außer für den pH auch bei den Parametern HCO₃⁻, ABE und TCO₂ des Säuren-Basen-Haushalts festgestellt werden. Die Veränderungen zeigten eine hochgradige metabolische Azidose an. Demgegenüber lag der Mittelwert für den PvCO₂ als der respiratorischen Komponente des Säuren-Basen-Haushalts im Normalbereich und ließ keine respiratorische Kompensation auf den verminderten pH erkennen. Der mittlere PvO₂ lag geringgradig unterhalb des Referenzbereichs.

Aktueller Basenexcess (ABE): Zur Darstellung physiologischer und pathologischer Ergebnisse des SBH bei den Patientenkälbern wurden die Eingangsbefunde in Kategorien gruppiert. Anhand des ABE erfolgte die Angabe der Verteilung der metabolischen Befunde des SBH in 5 Kategorien in Anlehnung an LANG (1991) (Tab. 11).

Tab. 11: Gruppierung der n=36 Kälberpatienten in 5 Kategorien für ABE in Anlehnung an LANG (1991)

Parameter (Einheit)	ABE (mmol/l)				
	+6	-4 bis +4	-5 bis -10	-11 bis -20	-21 bis -30
Befund	erhöht	normal	leicht vermindert	mäßig vermindert	stark vermindert
Kälber n (%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	8 (22,2%)	8 (22,2%)	16 (44,4%)
Kalb-Nr.*	19	10, 11, 15	8, 12, 16, 23, 24, 28, 31, 32	2, 4, 17, 25, 27, 30, 33, 39	3, 5, 6, 7, 9, 14, 21, 22, 26, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 40

*) fett gedruckte Zahlen bedeuten verendete Kälber

Die Tabelle 11 macht das überwiegende Vorkommen von verminderten ABE-Werten bei ca. 90% der Patientenkälber deutlich. Annähernd die Hälfte der Kälber (n=16; 44,4%) zeigten eine hochgradige Abweichung des ABE (ABE: -21 bis -30 mmol/l). Vier Kälber hatten einen physiologischen oder leicht erhöhten positiven ABE. Diese vier Kälber verendeten während des Aufenthalts in der Klinik.

PvCO₂: Für die Darstellung der respiratorischen Ergebnisse des SBH wurden die Befunde des PvCO₂ in die von BERCHTOLD et al. (1982) vorgeschlagenen Kategorien eingruppiert (Tab. 12). Diese Einteilung geht bei einer bestehenden metabolischen Azidose und einem PvCO₂ <5,3 kPa (40 mmHg) von einer respiratorischen Kompensation der metabolischen Azidose aus. Der angenommene Normalbereich für den PvCO₂ liegt zwischen 5,3 und 6,7 kPa (40 - 50 mmHg). Bei Werten >6,7 kPa (50 mmHg) besteht eine zusätzliche respiratorische Azidose, die bei einer gleichzeitig vorliegenden metabolischen Azidose insgesamt eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose des Patienten bedingt.

Tab. 12: Gruppierung der n=36 Kälber in 3 Kategorien bezüglich physiologischer oder veränderter Werte des PvCO₂ und korrespondierende Werte des Säuren-Basen-Status

Parameter (Einheit)	PvCO ₂ (kPa)*		
	vermindert (<5,3 kPa)*	normal (5,3 - 6,7 kPa)*	erhöht (>6,7 kPa)*
Anzahl n (%)	10 (27,8%)	15 (41,7%)	11 (30,6%)
Kalb-Nr.**	2, 9, 14, 17, 21, 22, 29, 35, 37, 40	4, 5, 6, 7, 8, 16, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 38, 39	3, 10, 11, 12, 15, 19, 23, 28, 30, 34, 36
pH	7,03 ± 0,12 a	7,11 ± 0,14 a	7,12 ± 0,22 a
PvO ₂ (kPa)*	5,2 ± 1,1 a	4,4 ± 1,6 a	3,4 ± 0,8 b
SO ₂ (%)	46,3 ± 13,2 a	39,0 ± 18,9 a	25,9 ± 13,4 b
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	8,6 ± 2,4 a	14,1 ± 4,7 a	20,3 ± 8,8 b
ABE (mmol/l)	-22,1 ± 5,3 a	-15,4 ± 7,6 a,b	-10,2 ± 13,1 b

a,b) Werte mit verschiedenen Buchstaben unterscheiden sich statistisch signifikant (p<0,05)

*) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

***) fett gedruckte Zahlen bedeuten verendete Kälber

Nach der Einteilung in Tabelle 12 zeigten etwas mehr als ein Viertel der Patienten (n=10; 27,8%) eine respiratorische Kompensation (PvCO₂ <5,3 kPa) auf die primäre metabolische Azidose. Die Kälber dieser Kategorie wiesen im Durchschnitt eine hochgradige metabolische Azidose auf (ABE: ≤-21 mmol/l), die teilweise respiratorisch kompensiert war. Kein Kalb dieser Gruppe verendete während des Aufenthalts in der Klinik.

Bei einem größeren Teil der Tiere (n=15; 41,7%) lag der PvCO₂ zwischen 5,3 und 6,7 kPa im angenommenen Normalbereich. Damit zeigten die Kälber dieser Gruppe anhand dieser Einteilung keine pulmonale Reaktion im Sinne einer respiratorischen Kompensation. Die Mittelwerte der Parameter des Säuren-Basen-Status und der Blutgase dieser Gruppe zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Gruppe mit erniedrigtem PvCO₂ (<5,3 kPa). Die Patienten der Gruppe mit normalem PvCO₂ hatten im Durchschnitt eine mittelgradige metabolische Azidose ohne Anzeichen einer respiratorischen Kompensation. Während des

Aufenthalts in der Klinik verendeten in dieser Gruppe $n=5$ von insgesamt $n=10$ gestorbenen Kälbern (Tab. 12).

Bei immerhin fast einem Drittel der Patienten ($n=11$; 30,6%) war der $PvCO_2$ bei der Einstellung in die Klinik auf über 6,7 kPa erhöht und machte damit eine Beteiligung der respiratorischen Komponente am Zustandekommen der Azidose deutlich. Die Mittelwerte der weiteren Laborparameter in dieser Gruppe unterschieden sich für HCO_3^- mit $20,3 \pm 8,8$ mmol/l und für ABE mit $-10,2 \pm 13,1$ mmol/l signifikant von den Mittelwerten der beiden anderen Gruppen. Für den Mittelwert des pH ($\bar{x} \pm s = 7,12 \pm 0,22$) bestand für diese Gruppe keine statistisch signifikante Differenz zu den pH-Mittelwerten der beiden anderen Gruppen. In der Gruppe mit auf $>6,7$ kPa erhöhtem $PvCO_2$ zeigte der pH im Mittel mit $7,11 \pm 0,14$ ebenfalls eine ausgeprägte Azidose, die jedoch hier gemischt respiratorisch-metabolischen Ursprungs war. In dieser Gruppe verendeten $n=5$ von insgesamt $n=10$ verendeten Kälbern.

Zu beachten ist, daß vier Kälber (Nr. 10, 11, 15 u. 19) mit erhöhtem $PvCO_2$ anhand Tabelle 12 physiologische bzw. leicht erhöhte Werte für ABE aufwiesen. Für diese Patienten sind die erhöhten Werte für den $PvCO_2$ entweder primär im Sinne einer respiratorischen Azidose oder aber als Kompensationsreaktion auf eine metabolische Alkalose zu werten.

Weitere Laborparameter: Die statistischen Angaben für die bei der Einstellung gemessenen weiteren labordiagnostischen Parameter im Blutplasma sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tab. 13: Übersicht verschiedener Laborbefunde bei n=36 Patientenkälbern zum Zeitpunkt der Einstellung in die Klinik

Parameter (Einheit)	$\bar{x} \pm s$	$x_{\min.}$	$x_{\max.}$	Referenzbereich ^{1,2)}
Hämatokrit (l/l)	0,43 ± 0,10	0,27	0,70	0,30 - 0,40 ¹⁾
Gesamteiweiß (g/l)	71,7 ± 13,7	42,6	94,8	59 - 70 ¹⁾
Anionenlücke (mmol/l)	26,2 ± 9,6	5,9	54,2	14 - 20 ²⁾
Lactat (mmol/l)*	2,0 ± 1,5	0,8	6,6	0,4 - 2,2 ¹⁾
Harnstoff (mmol/l)	24,1 ± 13,9	2,7	60,4	2,0 - 5,5 ¹⁾
Creatinin (µmol/l)	253 ± 161	60	785	110 - 180 ¹⁾
Gesamt-Bilirubin (µmol/l)	4,9 ± 8,2	1,7	48,4	5 - 15 ¹⁾
Na ⁺ (mmol/l)	138,3 ± 11,5	115	176	115 - 145 ¹⁾
K ⁺ (mmol/l)	6,2 ± 1,5	4,1	10,2	3,5 - 5,0 ¹⁾
Cl ⁻ (mmol/l)	103,8 ± 9,8	98,0	123,3	75 - 115 ¹⁾
Albumin (g/l)	32,3 ± 5,8	21,6	43,1	35 - 42 ¹⁾
Glucose (mmol/l)	4,3 ± 1,5	0,1	7,5	4,4 - 6,0 ¹⁾
COD (kPa)**	2,5 ± 0,7	1,5	4,4	2,7 - 3,0 ²⁾
P _{Osm.} (mosmol/kg)	288 ± 31	192	351	276 - 296 ²⁾

¹⁾ nach STÖBER und GRÜNDER (1990); ²⁾ nach HARTMANN (1995)

*) n=32; **) zur Berechnung von mmHg aus kPa: (mmHg) = (kPa) · 7,502

Bei Betrachtung der Mittelwerte aus Tabelle 13 waren insbesondere Veränderungen der Parameter für den Flüssigkeitshaushalt und die Nierenfunktionen erkennbar. Der Mittelwert des Hämatokrit war ebenso wie der von Gesamteiweiß geringgradig über den oberen Normalbereich hinaus angestiegen. Diese Abweichungen signalisierten im Mittel eine

geringgradige Dehydratation der Patientenkälber bei der Einstellung in die Klinik. Die durchschnittliche Anionenlücke war auf $\bar{x} \pm s = 26,2 \pm 9,6$ mmol/l erhöht.

Deutlichere Abweichungen ergaben sich für die Parameter der Nierenfunktionen. So war für Harnstoff und für Creatinin ein ausgeprägter Anstieg der Mittelwerte über den oberen Referenzbereich hinaus augenfällig (Tab. 13). Diese Abweichungen wiesen zusätzlich auf die Dehydratation hin und machten auf eine gleichzeitig bestehende Hypoperfusion (= prärenale Niereninsuffizienz) aufmerksam.

Insbesondere bei Betrachtung der Maximalwerte (x_{\max}) der weiteren Laborparameter wurden teilweise große Abweichungen deutlich, die bei einigen Patienten das Vorhandensein einer hochgradigen Dehydratation anzeigten. Daneben fand sich nur eine geringgradige Abweichung des Mittelwerts für Gesamt-Bilirubin (Tab. 13).

Der Abfall der mittleren Glukosekonzentration auf $\bar{x} \pm s = 4,3 \pm 1,5$ mmol/l ließ eine leichte Hypoglykämie erkennen. Die Mittelwerte der Konzentrationen der Elektrolyte Natrium und Chlorid lagen in den angegebenen Normalbereichen. Dagegen war der mittlere Kaliumgehalt mit $6,2 \pm 1,5$ mmol/l erhöht und zeigte eine beginnende Hyperkaliämie. Die mittlere Laktatkonzentration lag im oberen Referenzbereich. Die mittleren osmotischen Druckverhältnisse lagen im Normalbereich. Dagegen war der Mittelwert des kolloidosmotischen Drucks (COD) geringgradig erniedrigt (Tab. 13).

3.2.1.2 Beziehung zwischen Säuren-Basen-Status, Blutgasen und ausgewählten Laborparametern

Die Abbildungen 4 bis 10 zeigen einige Beziehungen der Parameter des SBH und der Blutgase untereinander sowie zu den Plasmakonzentrationen für K^+ und Lactat. Abgebildet sind dabei die Punktwolken der Meßwertepaare der jeweiligen Laborparameter und die Regressionsgerade.

Die Abbildungen 4 und 5 weisen auf den Zusammenhang zwischen dem bei den Kälbern ermittelten pH und den metabolischen Parametern HCO_3^- (Abb. 4) und ABE (Abb. 5) hin. Die Korrelationskoeffizienten von $r = 0,8215$ bzw. $r = 0,9476$ zeigen, daß der Abfall des pH und damit die Azidose vor allem metabolischen Ursprungs war. Die Regression der Abbildung 4 ergab, daß bei einem mittleren Rückgang der HCO_3^- -Konzentration um 10 mmol/l ein Abfall des pH um 0,184 pH-Einheiten hervorgerufen wurde. Aus Abbildung 5 errechnete sich der Zusammenhang zwischen ABE und dem pH. Ein mittlerer Abfall von ABE um 10 mmol/l führte zu einem Rückgang des pH um 0,154 pH-Einheiten.

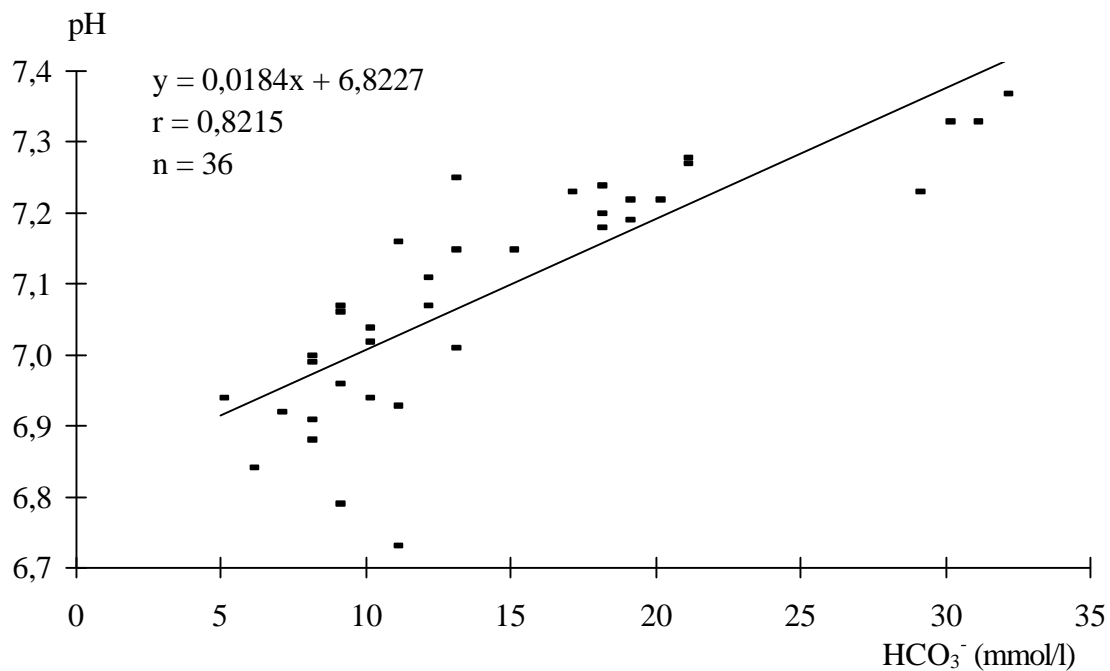


Abb. 4: Punktwolke mit Regressionsgerade zwischen pH und HCO_3^-

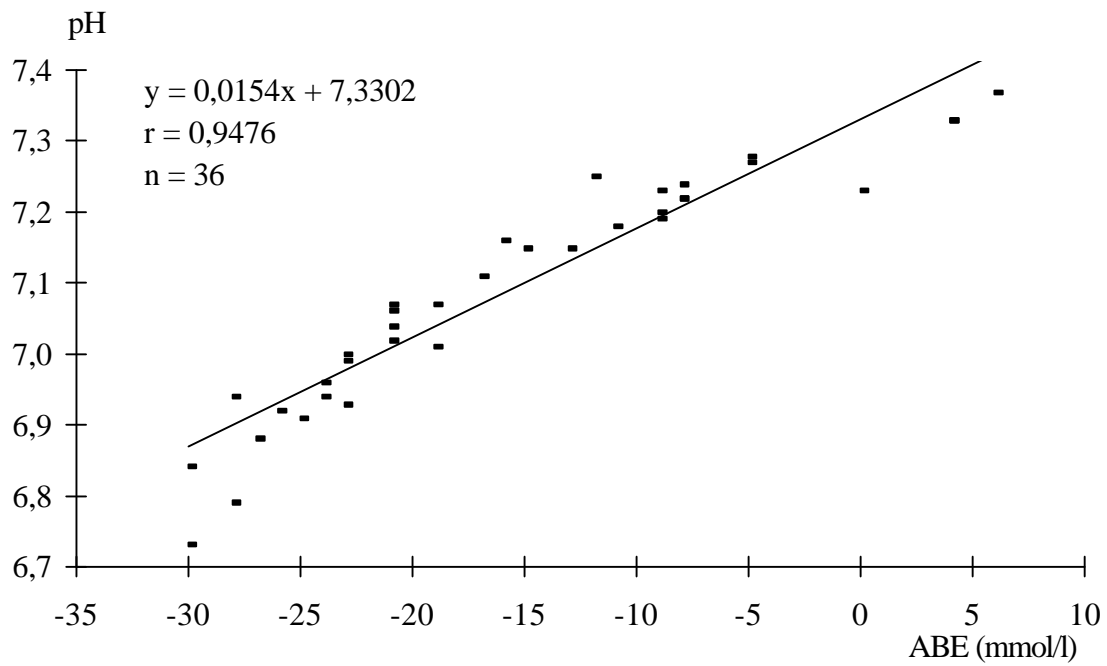


Abb. 5: Punktwolke mit Regressionsgerade zwischen pH und ABE

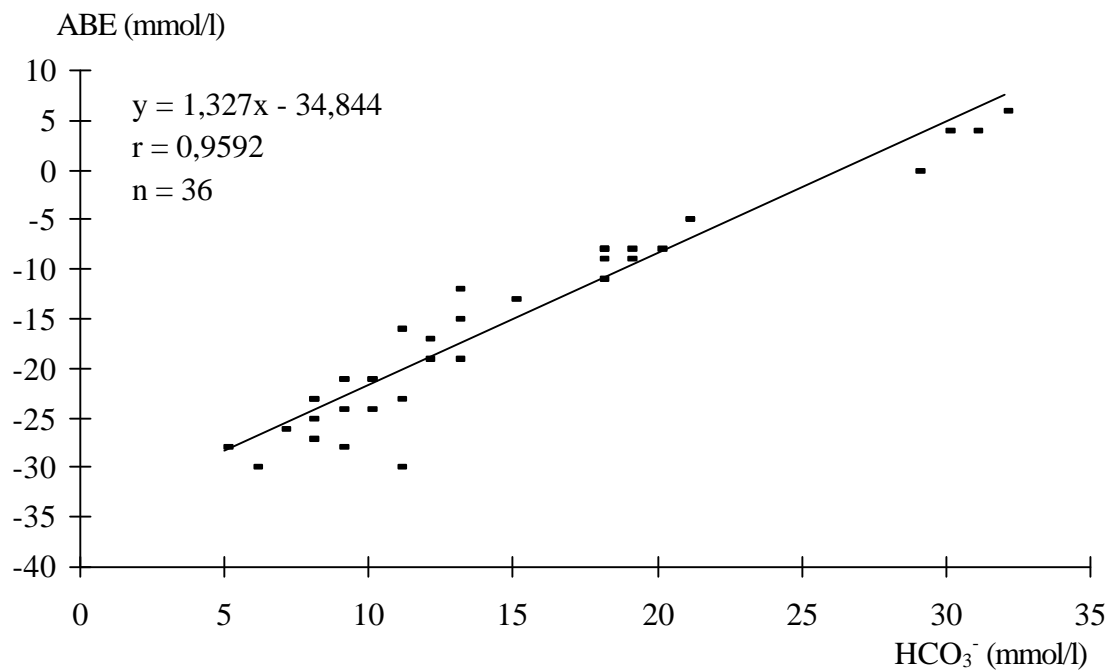


Abb. 6: Punktwolke mit Regressionsgerade zwischen HCO_3^- und ABE

Die Abbildung 6 zeigt den engen Zusammenhang der beiden metabolischen Parameter des Säuren-Basen-Status ABE und HCO_3^- ($r = 0,9592$).

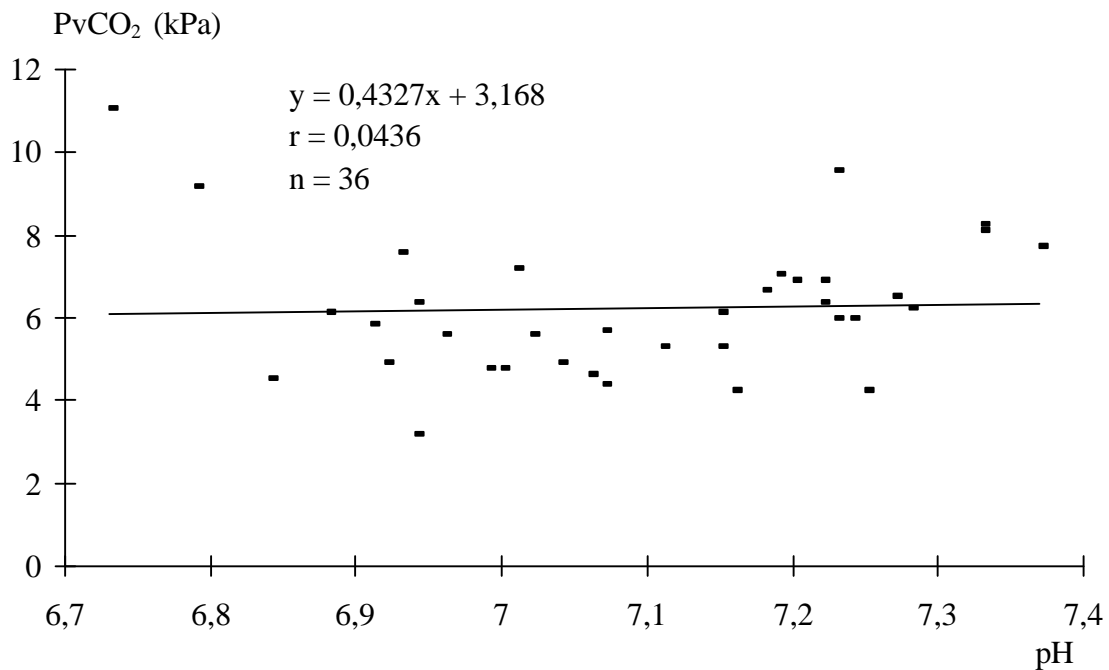


Abb. 7: Punktelwolke mit Regressionsgerade zwischen pH und PvCO₂

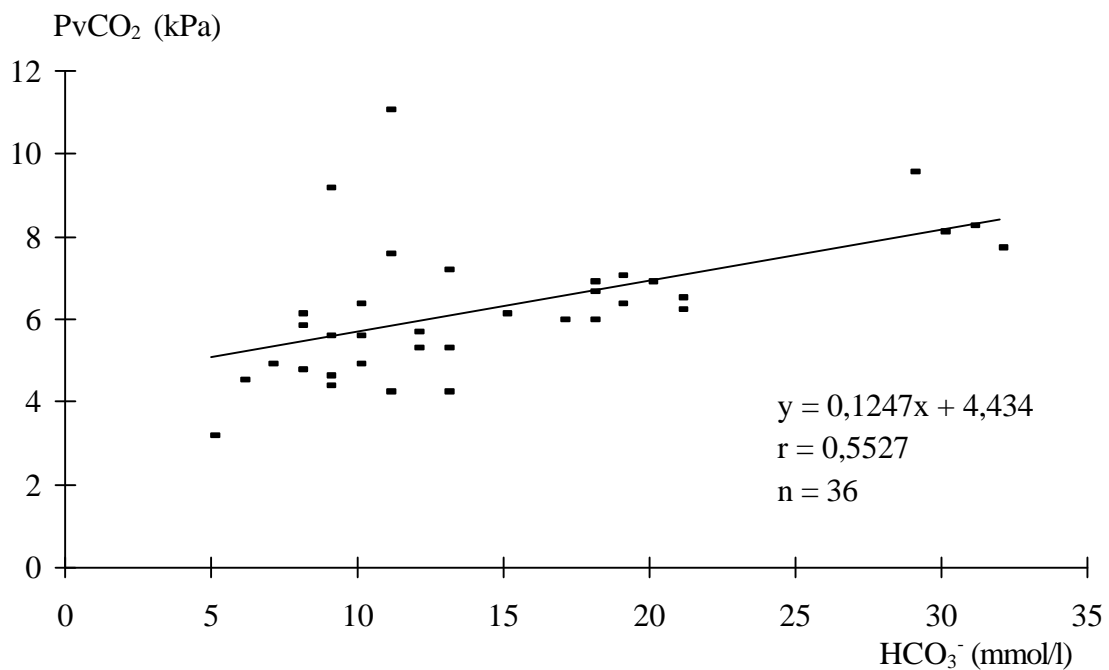


Abb. 8: Punktelwolke mit Regressionsgerade zwischen HCO₃⁻ und PvCO₂

Die Abbildung 7 macht deutlich, daß zwischen dem PvCO₂ und dem pH keine lineare Korrelation vorlag ($r = 0,0436$). Die Abbildung 8 zeigt die Meßwertpaare aus PvCO₂ und HCO₃⁻ zur Darstellung der respiratorischen Kompensation der metabolischen Azidose ($r = 0,5527$). Im Bereich von 8 bis 13 mmol/l HCO₃⁻ wurde eine starke Streuung der Punktelwolke offenkundig. Der mittlere Abfall der HCO₃⁻-Konzentration um 10 mmol/l führte zu einem Rückgang des PvCO₂ um 1,247 kPa (9,35 mmHg).

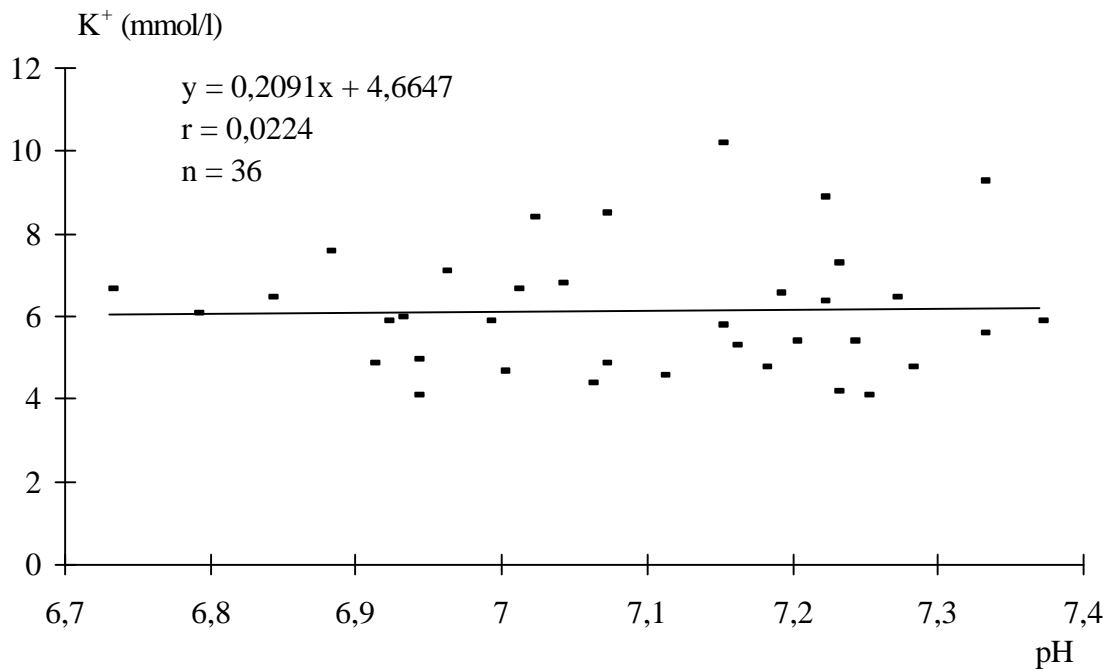


Abb. 9: Punktwolke mit Regressionsgerade zwischen dem pH-Wert und K^+

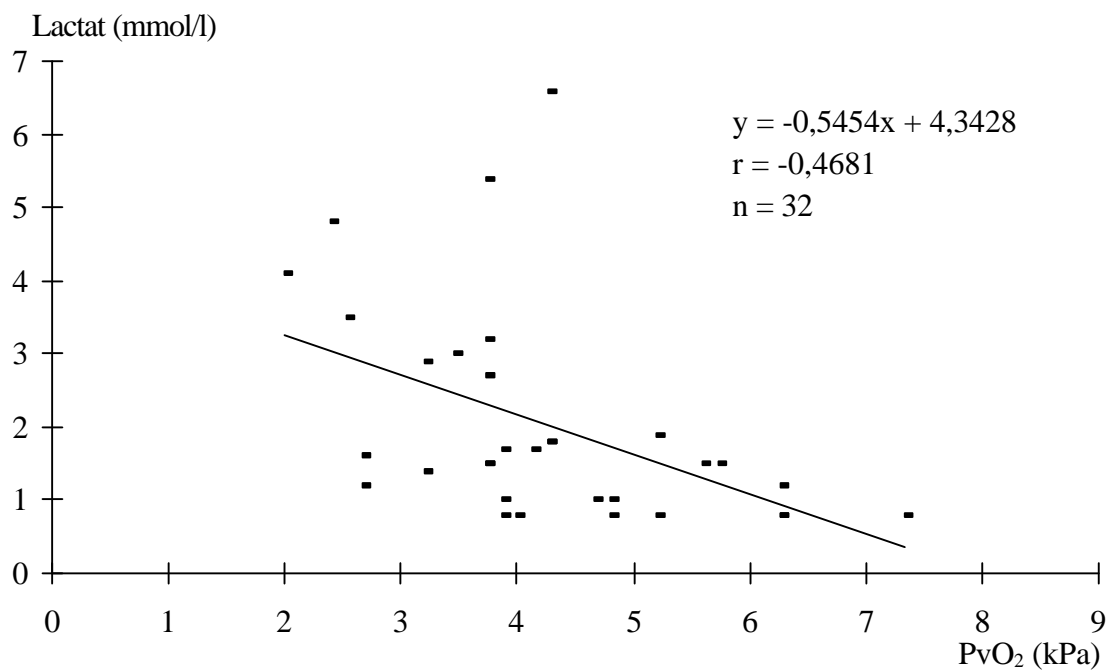


Abb. 10: Punktwolke und Regressionsgerade zwischen PvO_2 und Lactat

Die Abbildung 9 zeigt die fehlende Korrelation zwischen dem pH und der K^+ -Konzentration ($r = 0,0224$). Dabei wird offenkundig, daß der mit dem Rückgang des pH erwartete weitere Anstieg der K^+ -Konzentration ausblieb. In der in Abbildung 10 dargestellten Beziehung zwischen Lactat und dem PvO_2 ($r = -0,4681$) fiel auf, daß erst unterhalb eines PvO_2 von etwa 4,3 kPa das Lactat auf Werte >2 mmol/l anstieg und damit Hyperlaktatämie existierte.

3.2.1.3. Beziehung zwischen Säuren-Basen-Status, Blutgasen und klinischen Symptomen

Lebensalter der Kälber und beobachtete Azidoseintensität: Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Kälber und dem Azidosegrad wurde für die von NAYLOR (1987b) vorgegebene Alterseinteilung geprüft. Dafür wurden in Tabelle 14 die zwei Altersklassen „jünger als 8 d (<8 d)“ sowie „8 d und älter (≥8 d)“ verglichen.

Tab. 14: Beziehung zwischen Lebensalter der Kälberpatienten und Parametern des SBH

Parameter (Einheit)	Altersgruppe		Signifikanz
	<8 d	≥8 d	
Anzahl (n)	18	18	-
pH	7,13 ± 0,18	7,05 ± 0,14	n. s.
PvCO ₂ (kPa)	6,8 ± 1,4	5,7 ± 1,7	sign.
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	17,8 ± 8,4	11,1 ± 3,8	sign.
ABE (mmol/l)	-11,8 ± 11,4	-19,6 ± 6,7	sign.
Lactat (mmol/l)	1,9 ± 0,9 *	2,0 ± 1,6 *	n. s.
Hämatokrit (l/l)	0,44 ± 0,10	0,42 ± 0,10	n. s.

*) n=14

Das Lebensalter der Kälber zeigte einen signifikanten Einfluß auf die Parameter PvCO₂, HCO₃⁻ und ABE. Der beträchtliche Unterschied für den pH von im Mittel 0,08 pH-Einheiten war wegen der großen Streuung zwischen den beiden Altersgruppen nicht signifikant. Für die Laktatkonzentration und den Hämatokrit ergaben sich zwischen den beiden Altersgruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Klinische Befunde und beobachtete Azidoseintensität: Mit den in Tabelle 9 aufgeführten Rangzahlen für die Befundkategorien der klinischen Symptome der Aufnahmeuntersuchung wurden die Korrelationen zwischen den klinischen Befunden und den Laborwerten des SBH und der Blutgase anhand der Berechnung der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) ermittelt. Auf die Bildung eines Score-Systems, ähnlich wie bei KASARI und NAYLOR (1984, 1985), wurde verzichtet, um den statistischen Zusammenhang zwischen dem jeweiligen, nach Tabelle 9 kategorisierten Einzelbefund der klinischen Untersuchung und den Azidoseparametern der Blutgasanalyse festzustellen. In Tabelle 15 werden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für ausgewählte klinische Symptome aus Tabelle 9 angegeben.

Tab. 15: Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) zwischen ausgewählten Befunden der klinischen Untersuchung und den labordiagnostischen Parametern des SBH bei n=36 Patientenkälbern

Klinischer Befund (Rangzahlen)	Parameter des SBH*			
	pH	PvCO₂	ABE	HCO₃⁻
Verhalten (1-4)	-0,5427	0,1422	-0,4811	-0,3301
Stehvermögen (1-4)	-0,3963	0,1282	-0,3651	-0,2158
Rektaltemperatur (1-4)	0,4460	0,0480	0,4062	0,2976
Enophthalmus (1-4)	-0,2925	0,2803	-0,1972	-0,0366
Lidreflex (1-3)	-0,3578	-0,0724	-0,3372	-0,2802
Körperoberflächen-temperatur der Akren (1-3)	-0,4431	0,0665	-0,3781	-0,2507
Temperatur der Maulhöhle (1-3)	-0,4024	0,2644	-0,3250	-0,1455
Saugreflex (1-4)	-0,2687	0,1085	-0,2578	-0,1801
Hautsensibilität (1-3)	-0,5021	-0,0416	-0,4823	-0,3930

*) fett gedruckte Korrelationskoeffizienten sind signifikant von Null verschieden ($p < 0,05$)

Die Tabelle 15 zeigt zwischen den angegebenen Untersuchungsbefunden und den Parametern des SBH meist nur geringe Korrelationskoeffizienten zwischen $0,2 < r_s < 0,5$. Dabei lagen für die Befunde Verhalten, Rektaltemperatur, Körperoberflächentemperatur der Akren und der Maulhöhle sowie für die Hautsensibilität die Korrelationskoeffizienten nach Spearman zum Blut-pH bei $r_s > 0,4$. Für die Parameter Verhalten und Hautsensibilität bestanden mittlere Korrelationen zum pH ($r_s = -0,5427$ bzw. $r_s = -0,5021$) und geringe Korrelationen zu ABE ($r_s = -0,4811$ bzw. $r_s = 0,4823$). Für die rektal gemessene Körpertemperatur lag die Korrelation zum pH bei $r_s = 0,4460$ und zum ABE bei $r_s = 0,4062$. Hingegen konnte für die Befunde Körperoberflächentemperatur der Akren und Temperatur der Maulhöhle zum pH nur ein Korrelationskoeffizient von etwa $r_s = 0,4$ ermittelt werden, der zu ABE unter $r_s = 0,4$ lag. Für die Untersuchungsbefunde Lidreflex, Saugreflex und überraschend auch für Enophthalmus lagen die Korrelationen deutlich unter $r_s = 0,4$. Zur Meßgröße HCO_3^- lagen alle Korrelationskoeffizienten unter denen zum ABE und pH. Zum PvCO_2 waren außer zur Temperatur der Maulhöhle nur sehr geringe Zusammenhänge zwischen $0 < r_s < 0,2$ nach feststellbar.

Für die weiteren in Tabelle 9 aufgeführten Untersuchungsbefunde Atemfrequenz, Nasenausfluß, Atemgeräusche, Verstreichen der Augenlidfalte bzw. Halsfalte, Enophthalmus und Lidreflex wurden generell geringe bis sehr geringe Korrelationskoeffizienten ermittelt. Auf die Angabe dieser Werte wurde verzichtet. Für die Untersuchungsbefunde zur Füllung des Abdomens, der Herzfrequenz und der Schleimhäute wurden keine Korrelationen bestimmt.

3.2.2. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pufferbehandlungen

3.2.2.1. Verlauf der Pufferbehandlungen

Die Therapie der azidotischen Stoffwechsellagen der Patientenkälber mit NaHCO_3 (Pufferlösung A), Carbicarb (Pufferlösung B) oder Tribonate (Pufferlösung C) wurde in mehrere Behandlungsabschnitte eingeteilt. Auf diese Weise konnte die Wirksamkeit von definierten und vergleichbaren Mengen an eingesetzten Puffersubstanzen bei den $n=36$ Kälbern erfasst werden. Ein Behandlungsabschnitt (= 1 Behandlung) bestand aus der Applikation von 1 Liter Pufferlösung A oder B oder C, dem Pufferäquivalente zur Neutralisation von 100 mmol H^+ -Ionen zugesetzt waren (Zusammensetzung der Pufferlösungen s. Tabellen 6 u. 7). Unmittelbar nach jeder Behandlung erfolgte eine Blutgas-analyse zur Ermittlung des weiteren Pufferbedarfs.

Die Kälberpatienten zeigten zu Beginn der Therapie erwartungsgemäß eine individuell unterschiedliche Azidoseintensität (Abb. 13). Aufgrunddessen waren bis zur erfolgreichen Azidosekorrektur (= Behandlungsende) eine unterschiedliche Anzahl an Behandlungen bzw. Puffermengen pro Kalb notwendig. Die Gesamtzahl der so erforderlichen Behandlungen pro Kalb schwankte zwischen 1 bis 11 (Tab. 17). In der Regel war die Puffertherapie der Kälber innerhalb von 24 h abgeschlossen.

In Tabelle 16 sind die Anzahl der zur Azidosekorrektur verabreichten Infusionen mit jeweils 100 mmol Pufferanionen für jede Therapiegruppe, die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen pro Kalb ($\bar{x} \pm s$) und die Rezidive im Beobachtungszeitraum angegeben.

Tab. 16: Anzahl (n) der Behandlungen je Therapiegruppe und Auftreten von Rezidiven im Beobachtungszeitraum

Behandlungen (n)	Pufferlösung A	Pufferlösung B	Pufferlösung C
je Therapiegruppe	50	43	51
je Kalb ($\bar{x} \pm s$)	$4,2 \pm 2,7^a$	$3,6 \pm 1,8^a$	$4,3 \pm 1,4^a$
Rezidive	5	2	4

a) Werte mit gleichen Buchstaben unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$)

Die folgende Tabelle 17 zeigt die Anzahl der Kälber, die in den drei Behandlungsgruppen während der Pufferbehandlung und im Beobachtungszeitraum bis 96 h nach letzter Puffergabe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten labordiagnostisch analysiert wurden.

Tab. 17: Anzahl (n) der je Therapiegruppe während der Pufferbehandlung und im 96stündigen Beobachtungszeitraum einbezogenen Kälber

Untersuchungszeitpunkt / Pufferbedarf	Pufferlösung A	Pufferlösung B	Pufferlösung C
Behandlungsbeginn (= 0)	12	12	12
100 mmol	12	12	12
200 mmol	11	10	12
300 mmol	9	8	11
400 mmol	6	6	9
500 mmol	4	5	4
600 mmol	3	2	2
700 mmol	1	-	1
800 mmol	1	-	-
900 mmol	1	-	-
1000 mmol	1	-	-
1100 mmol	1	-	-
Behandlungsende (= Endw.)	11	11	11
24 h nach Behandlungsende	11	10	11
48 h nach Behandlungsende	11	10	10
72 h nach Behandlungsende	10	9	10
96 h nach Behandlungsende	9	9	10

Die im Verlauf der Puffergaben abnehmende Anzahl an Behandlungen zeigt u.a. die Normalisierung der azidotischen Stoffwechsellage bei den Kälbern an (Tab. 17). Meistens wurden zur Normalisierung des pH nur Puffermengen bis zu 500 mmol Pufferanionen verabreicht. Drei Kälber aus der Gruppe A und jeweils zwei aus den Gruppen B und C benötigten eine darüberhinausgehende Puffertherapie (Tab. 17). Während der Puffergaben zeigte sich bei den meisten Kälbern eine rasche Verbesserung ihres zu Beginn der Behandlungen unterschiedlich schwer gestörten Allgemeinbefindens.

Anzahl verendeter Kälber: Von den n=36 untersuchten Kälbern verendeten insgesamt n=10 (27,8%) während des Aufenthalts in der Klinik. Neben jeweils drei während der Pufferbehandlung (Kalb Nr. 11, 24 u. 26) und im Beobachtungszeitraum (Kalb Nr. 6, 10 u. 23) verendeten Tieren kamen weitere vier Kälber außerhalb des Untersuchungszeitraums nach einem Klinikaufenthalt von mehr als 10 d ad exitum (Kalb Nr. 4, 15, 19 u. 25).

Die häufigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen der verendeten Kälber wurden am Atmungs- und Verdauungstrakt lokalisiert. Bei n=8 Kälbern fanden sich verschiedene Ausprägungen und Stadien einer Bronchopneumonie, ein weiteres Kalb wies eine Lungenatelektase mit konsekutivem Lungenödem auf. Ebenfalls n=8 verendete Tiere zeigten unterschiedliche Ausprägungen und Formen einer Gastroenteritis. Desweiteren dominierten bei den pathologisch-anatomischen Diagnosen die systemischen und in verschiedenen Organen lokalisierten Ausprägungen von stattgefundenen Infektionen.

3.2.2.2. Wirksamkeitsnachweis anhand von Laborbefunden

Die Wirksamkeit der Pufferbehandlung bei den azidotischen Kälbern wurde anhand von Laborwerten im venösen Blut der Tiere geprüft. Das Verhalten der untersuchten Blutparameter zu Beginn, während, am Ende und bis zu 96 h nach der Pufferbehandlung vermitteln die Abbildungen 12 bis 21. Die obere und untere Grenze des für den Parameter geltenden Referenzbereichs (s. Tab. 10 u. 13) sind außer in Abbildung 19 durch Strichlinien angegeben. Der Verlauf der Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) wurde für den Zeitraum bis einschließlich der Infusion von 500 mmol Pufferanionen dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Standardabweichung (s) nur in eine Richtung abgebildet.

Bei Behandlungsende (= Endw.) wurden je Gruppe n=11 Kälber in die Auswertung einbezogen (Tab. 17). Zur Darstellung der individuellen Schwankungen der Patientenkälber wurde in Beispieldiagrammen für den pH-Wert (Abb. 13) und den PvCO₂ (Abb. 15) der Kurvenverlauf der Einzelwerte angegeben.

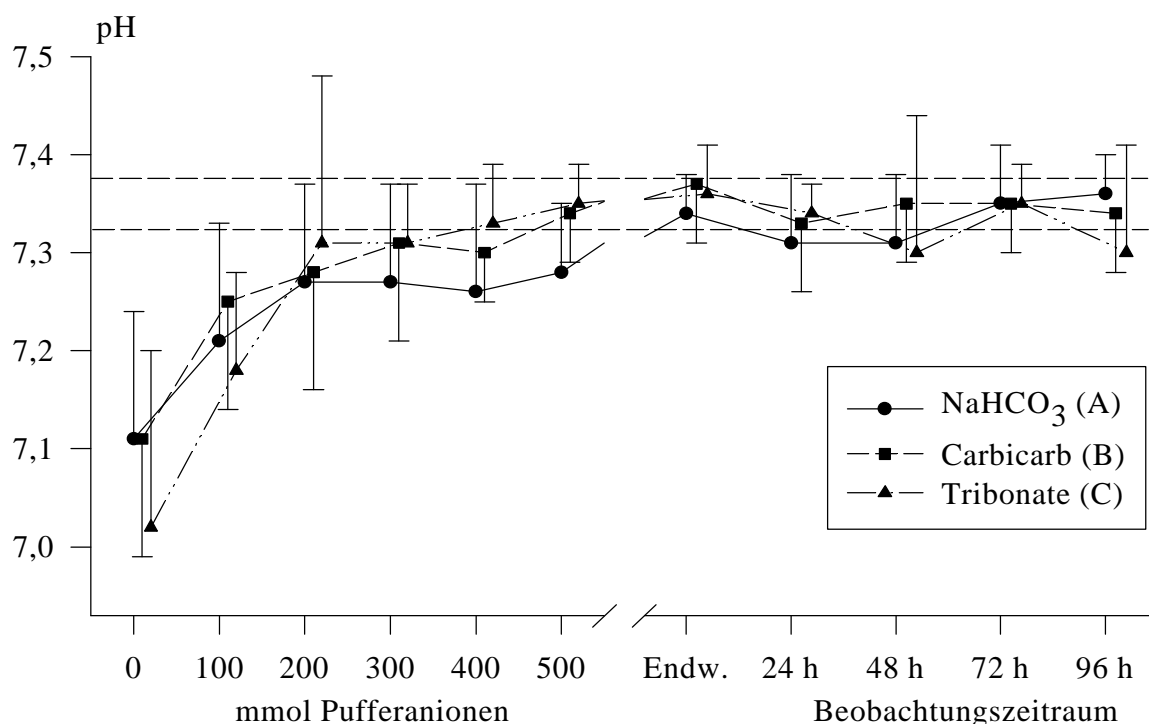


Abb. 12: Verlauf der pH-Werte im venösen Blut ($\bar{x} \pm s$) bei Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

pH-Wert im venösen Blut: Die Abbildung 12 macht deutlich, daß die Gruppenmittelwerte in Behandlungsgruppe A (NaHCO_3) und B (Carbicarb) mit $\bar{x} \pm s = 7,11 \pm 0,13$ bzw. $7,11 \pm 0,12$ nahezu identisch waren. Dagegen lag der mittlere pH in Behandlungsgruppe C (Tribonate) mit $\bar{x} \pm s = 7,02 \pm 0,18$ unter denen der beiden anderen Gruppen. Nach der Applikation der ersten 200 mmol Pufferanionen an die Kälber war ein steiler Anstieg des pH in allen drei Gruppen zu verzeichnen. Dieser Anstieg war nach 200 mmol mit 0,29 pH-Einheiten am stärksten in Gruppe C. Im weiteren Verlauf nach 300 mmol Puffergabe war in den Gruppen nur noch ein geringer Anstieg, teilweise sogar ein kurzzeitiger Abfall des mittleren pH zu beobachten.

Am Ende der ausgewerteten Puffertherapie (= Endw.) betrug der pH in Gruppe A $\bar{x} \pm s = 7,34 \pm 0,04$, in Gruppe B $\bar{x} \pm s = 7,37 \pm 0,06$ und in Gruppe C $\bar{x} \pm s = 7,36 \pm 0,05$. Im anschließenden 96stündigen Beobachtungszeitraums blieb der pH im Mittel unverändert oder sank geringfügig ab.

Auf der Abbildung 13 wird der Kurvenverlauf der pH-Werte der Einzeltiere angegeben. Die Schwankungsbreite des pH betrug bei Behandlungsbeginn in Gruppe A 6,88 - 7,24, in Gruppe B 6,92 - 7,28. Sie war in Gruppe C mit pH-Werten zwischen 6,73 - 7,27 am größten. Bei Betrachtung der Kurvenverläufe wurde nach der Applikation von 100 und 200 mmol Pufferanionen deutlich, daß die Kurven in Gruppe B und C meist einen steileren Anstieg aufwiesen als in Gruppe A. Insbesondere bei Kälbern mit pH-Werten unter 7,00 wurde in den Gruppen B und C dieser Unterschied zu Gruppe A sichtbar (Abb. 13). Neben dem steileren Anstieg in der Tribonategruppe wurde einmalig eine überschießende Alkalisierung des Blutes mit einem pH-Anstieg auf 7,81 bei Kalb Nr. 6 nach 200 mmol Pufferanionen beobachtet (Abb. 13 unten). Ebenso kam es bei der Applikation von Carbicarb bei Kalb Nr. 14 nach Applikation von 300 mmol Pufferanionen zu einer überschießenden Alkalisierung mit einem pH von 7,53 (Abb. 13 Mitte).

Im Verlauf des 96stündigen Beobachtungszeitraums konnte für wenige Kälber an den Einzelverläufen ein geringfügiger Abfall des pH beobachtet werden. Ein deutlicher Abfall des pH ging bei diesen Kälbern mit dem Auftreten von Rezidiven im Beobachtungszeitraum einher.

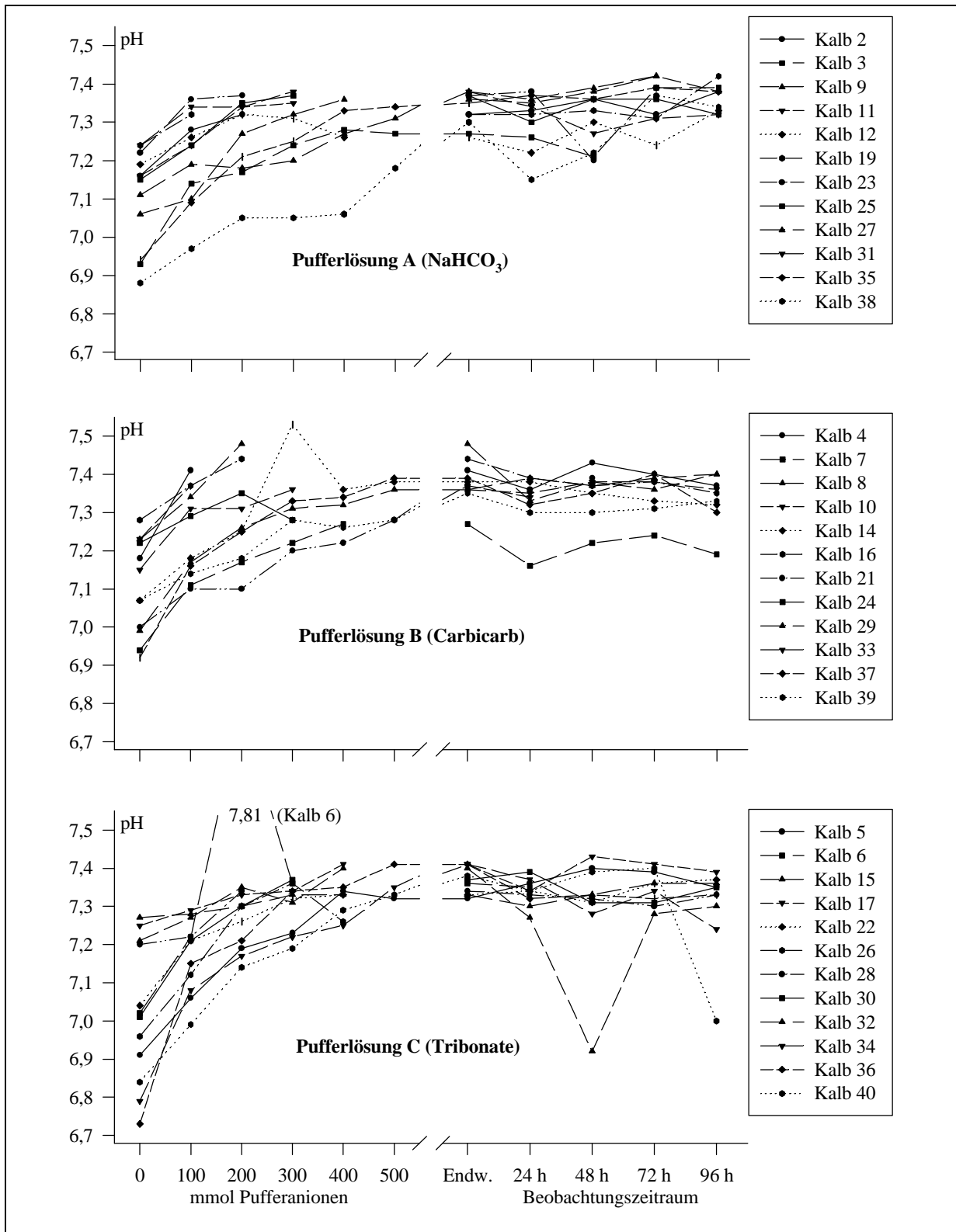


Abb. 13: Verlauf der Einzelwerte für den pH im venösen Blut bei n=36 Kälbern zu Beginn, während und nach Behandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

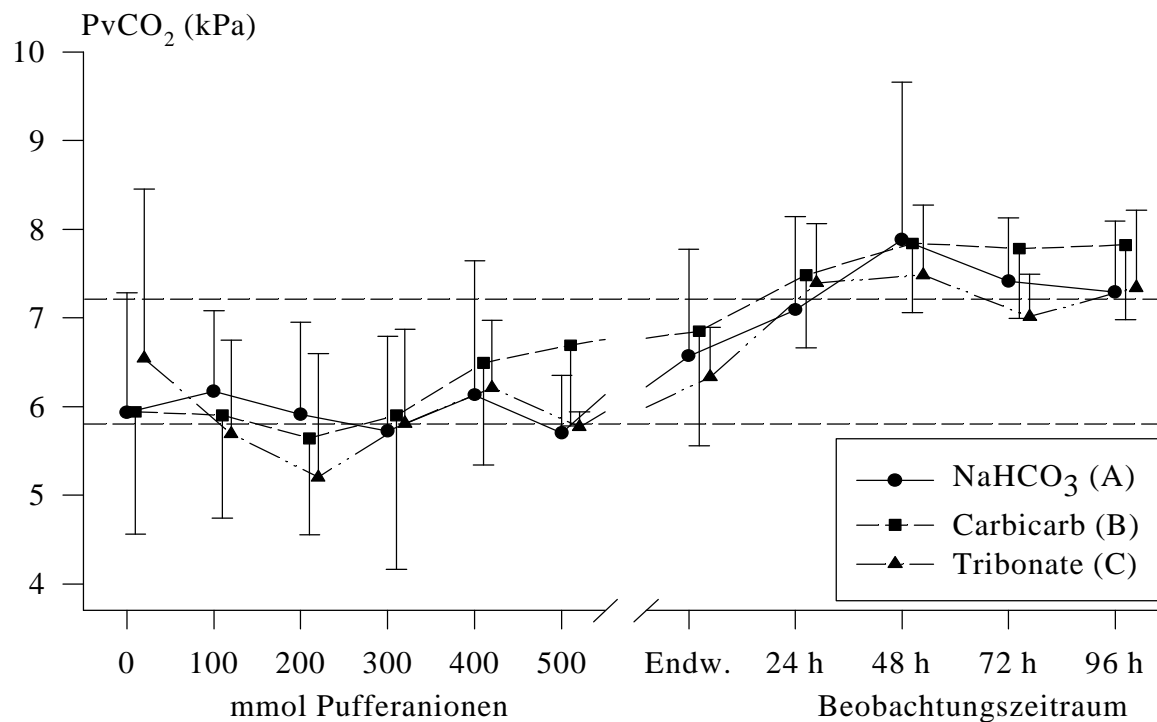


Abb. 14: Verlauf der Werte für den PvCO₂ ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Werte für PvCO₂: Die Abbildung 14 zeigt, daß ähnlich wie für den pH, die Mittelwerte des PvCO₂ bei Behandlungsbeginn in Gruppe A und B mit jeweils $\bar{x} \pm s = 5,9 \pm 1,4$ kPa identisch waren. In Gruppe C lag der PvCO₂ hingegen mit $\bar{x} \pm s = 6,5 \pm 1,9$ kPa höher und zeigte im folgenden auch die größten Schwankungen. Nach der Applikation von 100 mmol und noch deutlicher nach 200 mmol Pufferanionen der Tribonatelösung kam es hier zu einem starken Abfall des PvCO₂ um 1,3 kPa auf $\bar{x} \pm s = 5,2 \pm 1,4$ kPa.

Mit der Applikation von NaHCO₃ war nach 100 mmol ein geringer Anstieg des durchschnittlichen PvCO₂ auf $\bar{x} \pm s = 6,2 \pm 0,9$ kPa zu verzeichnen, der im weiteren Verlauf wieder leicht fiel (Abb. 14). Carbicarb hingegen beeinflusste den mittleren PvCO₂ bis zur Gabe von 300 mmol wenig. Nachdem der mittlere PvCO₂ in dieser Gruppe bis zum Beobachtungszeitpunkt 200 mmol geringgradig fiel, stieg er bei 300 mmol wieder an, um dann im weiteren Verlauf und auch am Ende der Puffergabe den höchsten Wert der drei Gruppen mit $\bar{x} \pm s = 6,9 \pm 1,3$ kPa einzunehmen. Bei Behandlungsende lag der PvCO₂ in Gruppe C mit $\bar{x} \pm s = 6,3 \pm 0,6$ kPa immer noch unter dem Wert zu Behandlungsbeginn, um danach, wie die Mittelwerte der beiden anderen Gruppen im Beobachtungszeitraum, deutlich auf über 7,0 kPa anzusteigen (Abb. 14). Die höchsten PvCO₂-Mittelwerte wurden in allen drei Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt 48 h nach Ende der Puffertherapie gemessen.

Die folgende Abbildung 15 vermittelt einen Eindruck der erheblichen Unterschiede des PvCO₂ zwischen den Kälberpatienten bei Behandlungsbeginn. Die Schwankungsbreite des PvCO₂ betrug in Gruppe A 3,2 - 7,6 kPa, in Gruppe B 4,4 - 9,6 kPa und in Gruppe C 4,3 - 11,1 kPa. Ferner zeigt die Abbildung 15 einen unterschiedlichen Verlauf des PvCO₂ in den drei Behandlungsgruppen. In Gruppe A stieg die Mehrzahl der PvCO₂-Einzelwerte nach Beginn der Puffertherapie an. Es konnte in dieser Gruppe bei Initialwerten von unter 6,0 kPa immer ein Anstieg beobachtet werden. Lagen die PvCO₂-Werte über 6,0 kPa, fielen sie zum Beobachtungszeitpunkt 100 mmol teilweise ab. In Gruppe B war dagegen bei der Mehrzahl der Kälber ein initialer Abfall des PvCO₂ bis 100 mmol zu beobachten. In Gruppe C wurde bei einigen Kälbern mit einem über 7,0 kPa liegenden PvCO₂ ein extremer Abfall dieses Parameters während der initialen Pufferbehandlung beobachtet (Abb. 15). Im weiteren Verlauf wurden in allen drei Behandlungsgruppen starke Schwankungen des PvCO₂ erkennbar.

Aus den Kurvenverläufen der Abbildung 15 wird weiterhin deutlich, daß die Endwerte (= Endw.) mit der Applikation von NaHCO₃ und Carbicarb etwas über deren Ausgangsniveau lagen. Dagegen lagen die Endwerte bei Tribonate nach extremen Schwankungen während der Puffergabe näher beieinander als in den beiden anderen Gruppen.

In dem auf die Puffertherapie folgenden Beobachtungszeitraum zeigten sich deutlich geringere Schwankungen der Einzelwerte für den PvCO₂ als während der Phase der Pufferbehandlungen. Auffallend war im Beobachtungszeitraum der extreme Anstieg des PvCO₂ bei Kalb Nr. 23 aus Gruppe A, welches zum Beobachtungszeitpunkt 48 h einen Wert von 12,9 kPa aufwies und danach verendete.

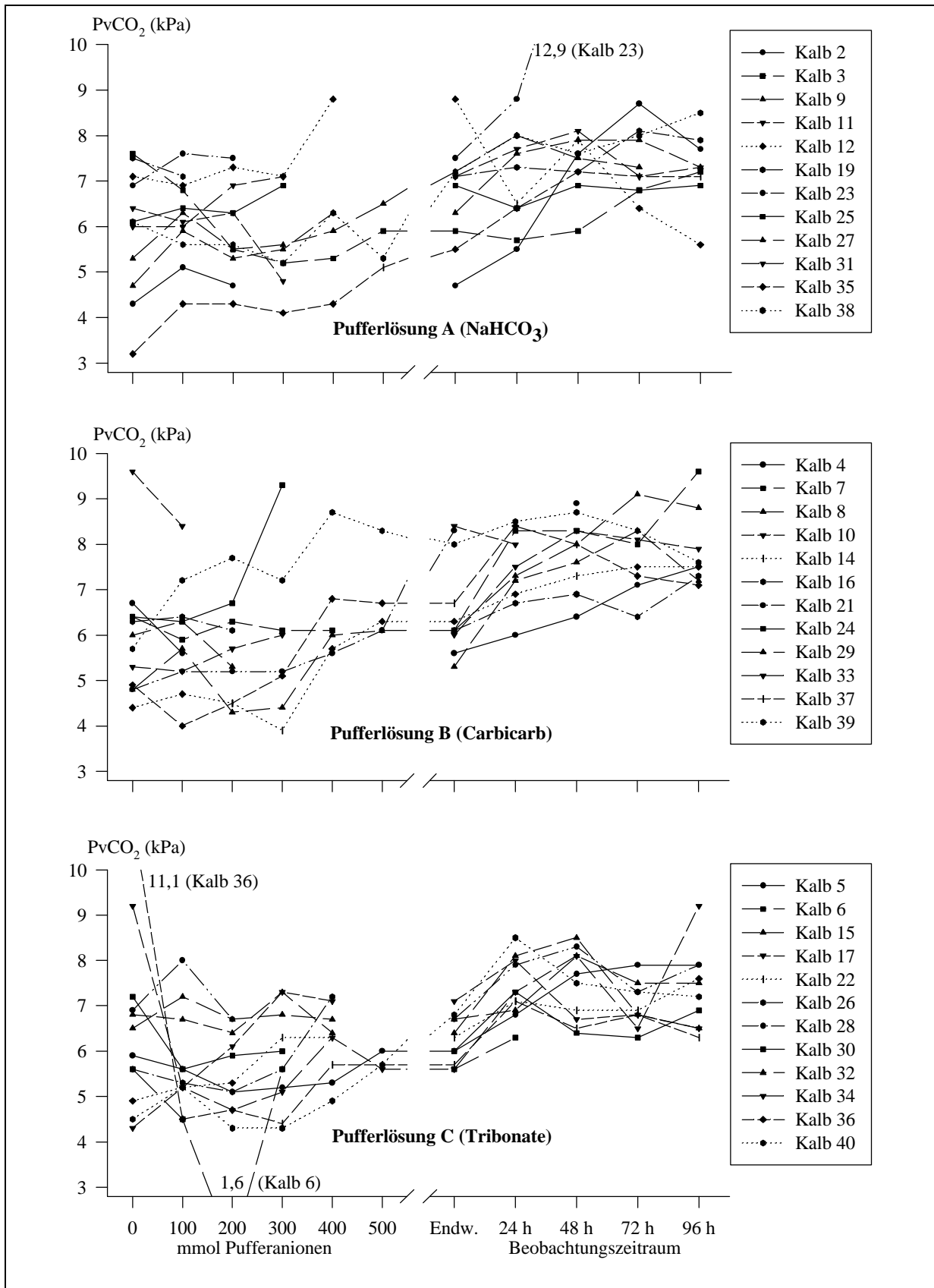


Abb. 15: Verlauf der Einzelwerte für den PvCO₂ bei n=36 Kälbern zu Beginn, während und nach Behandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

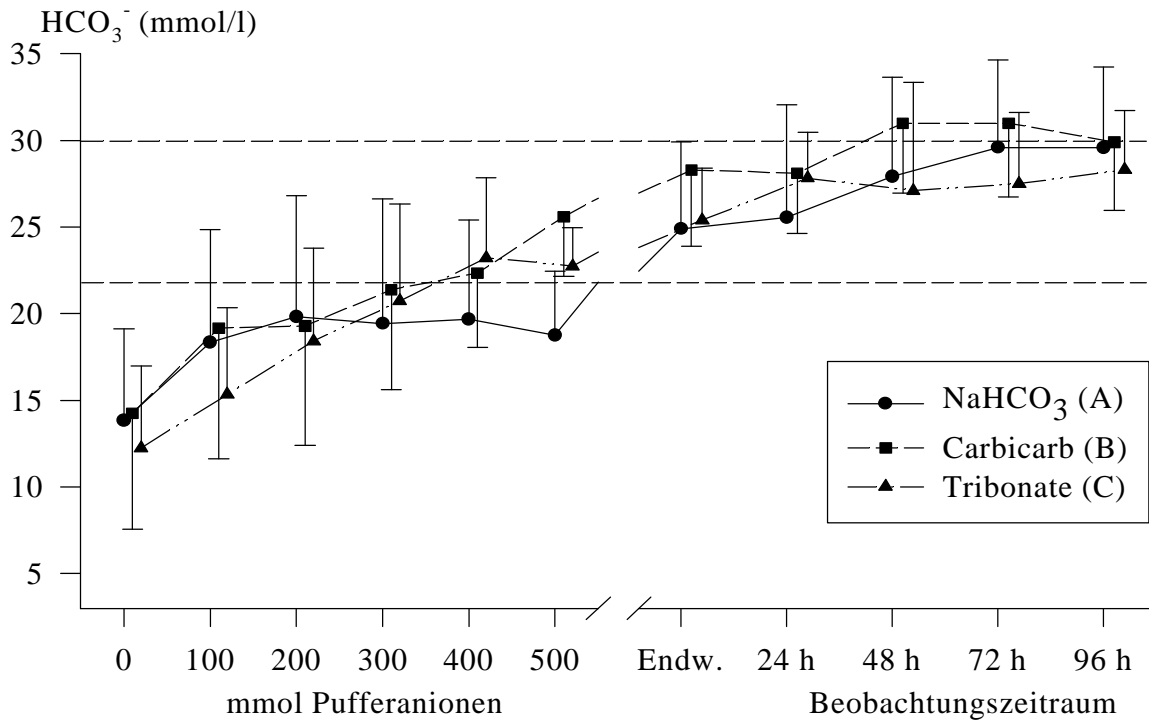


Abb. 16: Verlauf der Werte für HCO_3^- im venösen Blut ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

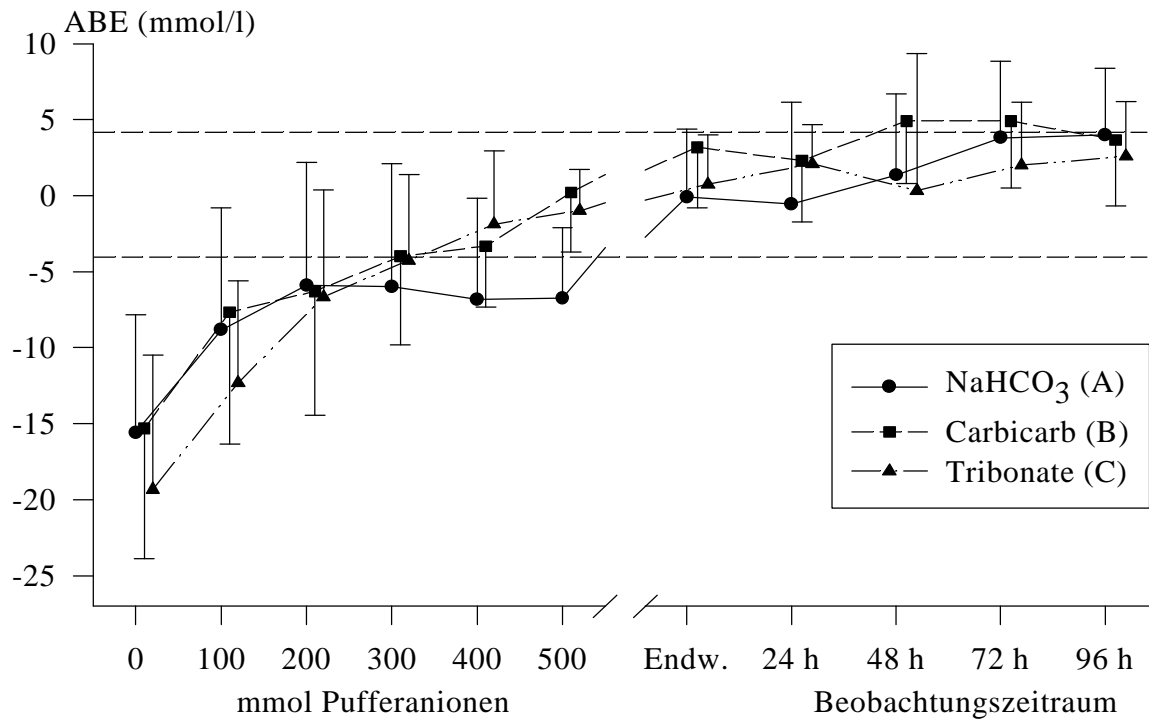


Abb. 17: Verlauf der Werte für ABE im venösen Blut ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Werte für HCO_3^- und ABE im venösen Blut: Die beiden Abbildungen 16 und 17 zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf der Gruppenmittelwerte. Wie schon für die Befunde des pH und PvCO_2 beobachtet, lagen auch hier die Ausgangswerte zu Beginn der Behandlung in Gruppe A und B nahe beieinander. Der Mittelwert für die HCO_3^- -Ionen betrug in Gruppe A $\bar{x} \pm s = 13,8 \pm 5,3$ mmol/l und in Gruppe B $\bar{x} \pm s = 14,3 \pm 6,7$ mmol/l (Abb. 16). Für den Wert ABE betragen die Ausgangswerte $\bar{x} \pm s = -15,6 \pm 7,8$ mmol/l in Gruppe A und $\bar{x} \pm s = -15,3 \pm 8,6$ mmol/l in Gruppe B (Abb. 17). Für beide Parameter lagen die Ausgangsmittelwerte der Gruppe C mit $\bar{x} \pm s = 12,3 \pm 4,7$ mmol/l HCO_3^- bzw. $\bar{x} \pm s = -19,3 \pm 8,8$ mmol/l ABE deutlich unter denen der beiden anderen Gruppen.

Am Behandlungsende (= Endw.) waren die HCO_3^- -Werte in Gruppe A auf $\bar{x} \pm s = 24,9 \pm 5,0$ mmol/l, in Gruppe B auf $\bar{x} \pm s = 28,3 \pm 4,4$ mmol/l und in Gruppe C auf $\bar{x} \pm s = 25,4 \pm 3,0$ mmol/l angestiegen. Im nachfolgenden Beobachtungszeitraum stiegen die Mittelwerte geringgradig weiter an und bewegten sich zwischen 28 und 31 mmol/l. Für die ABE-Befunde war auch zum Behandlungsende und im anschließenden Beobachtungszeitraum ein fast identischer Kurvenverlauf wie für HCO_3^- erkennbar. Die Mittelwerte für ABE lagen bei Behandlungsende in Gruppe A bei $\bar{x} \pm s = -0,1 \pm 4,4$ mmol/l, in Gruppe B bei $\bar{x} \pm s = 2,3 \pm 4,0$ mmol/l und in Gruppe C bei $\bar{x} \pm s = 0,8 \pm 3,3$ mmol/l.

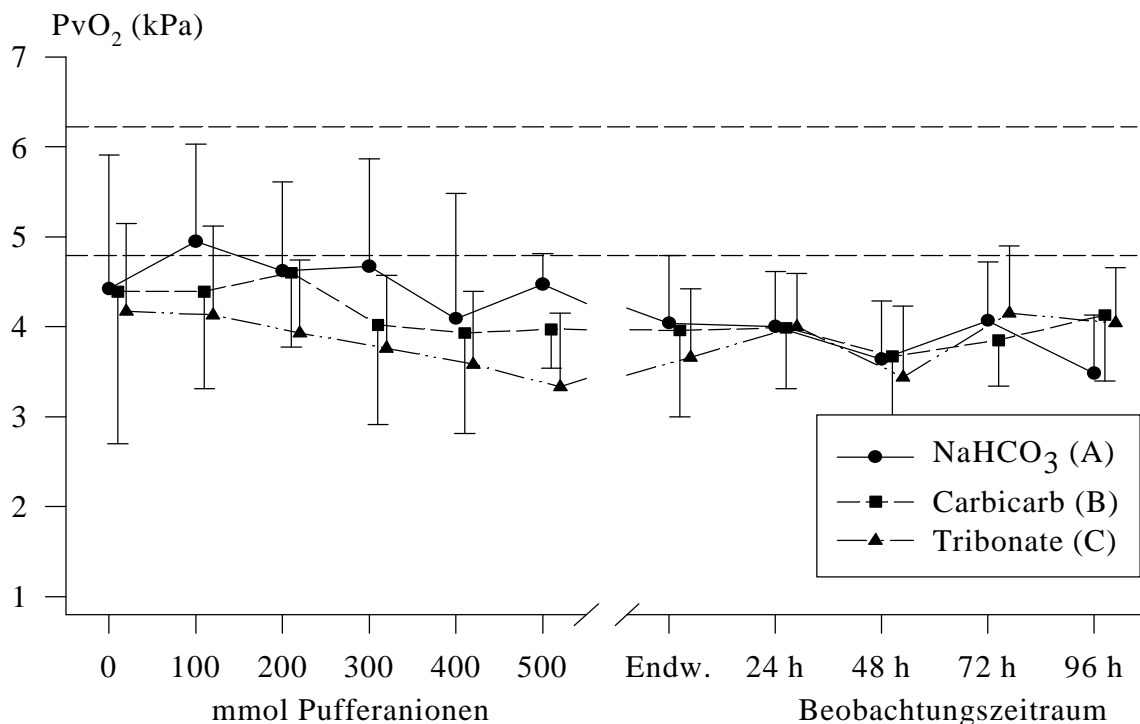


Abb. 18: Verlauf der Werte für den PvO_2 ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Werte für PvO₂: Die Ausgangswerte des PvO₂ lagen mit $\bar{x} \pm s = 4,4 \pm 1,5$ kPa in Gruppe A, $4,4 \pm 1,7$ kPa in Gruppe B und $4,2 \pm 1,0$ kPa in Gruppe C nur geringgradig über den Werten, die am Ende der Pufferbehandlung in den Gruppen A, B und C mit $\bar{x} \pm s = 4,0 \pm 0,8$; $4,0 \pm 1,0$ bzw. $3,7 \pm 0,8$ gemessen wurden. In Gruppe A war nach Applikation von 100 mmol Pufferanionen ein deutlicher Anstieg des Mittelwerts um 0,5 kPa zu beobachten, der im weiteren Verlauf bis zum Behandlungsende stetig bis unter das Ausgangsniveau fiel. In Gruppe B war ein geringer Anstieg zum Beobachtungszeitpunkt 200 mmol vorhanden, der im folgenden aber ebenso unter den Nullwert zurückfiel. In Gruppe C fiel der Mittelwert kontinuierlich ab. Im Beobachtungszeitraum pendelten die Mittelwerte aller drei Gruppen im Bereich von 3,4 bis 4,1 kPa geringgradig unter den Werten, die zu Beginn der Behandlungen ermittelt wurden.

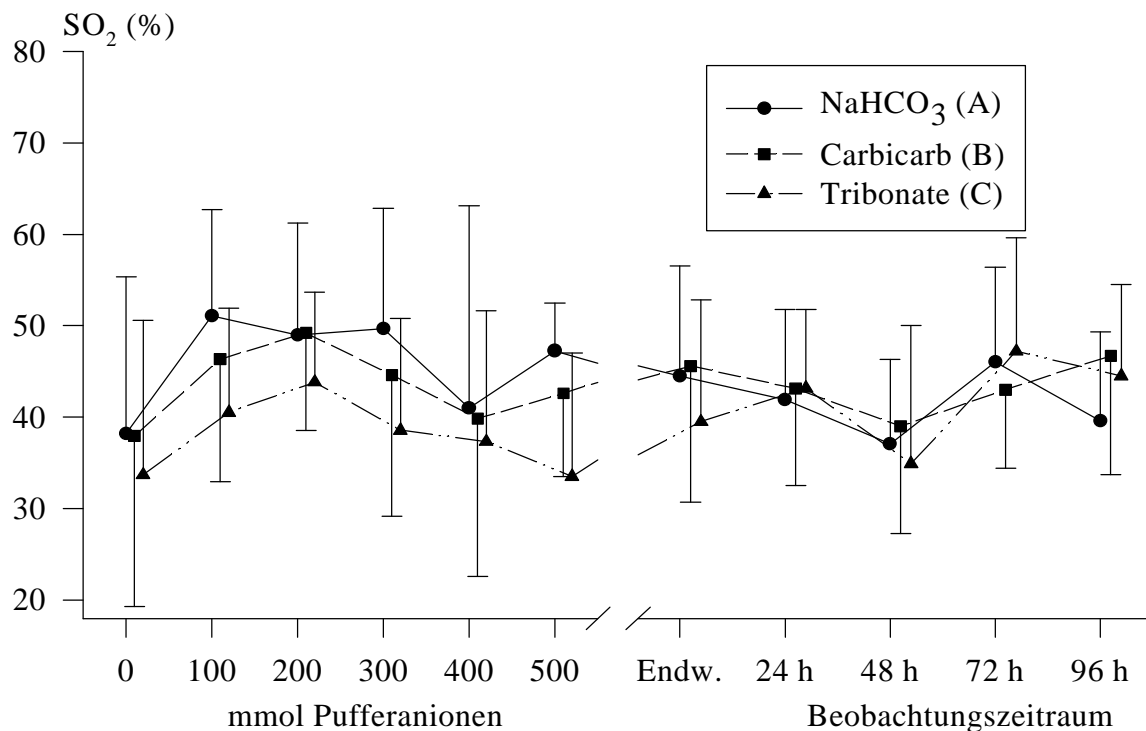


Abb. 19: Verlauf der Werte für SO₂ im venösen Blut ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Wert für SO₂ im venösen Blut: Die mittlere Sauerstoffsättigung des venösen Blutes stieg zu Beginn der Behandlungen von den Ausgangswerten $\bar{x} \pm s = 38 \pm 17\%$ in Gruppe A, $38 \pm 19\%$ in Gruppe B und $34 \pm 17\%$ in Behandlungsgruppe C in allen drei Gruppen an. Dieser deutliche Anstieg vollzog sich bis zum Untersuchungszeitpunkt 100 mmol und in den Gruppen B und C bis 200 mmol. Im weiteren Verlauf nahmen die Werte dann wieder ab, um am

Behandlungsende in Gruppe A bei $45 \pm 12\%$, in Gruppe B bei $46 \pm 15\%$ und in Gruppe C bei $40 \pm 13\%$ etwas über den durchschnittlichen Ergebnissen zu Behandlungsbeginn zu liegen. Im weiteren Beobachtungszeitraum nahmen die Mittelwerte dann wieder deutlich ab und lagen zum Untersuchungszeitpunkt 48 h fast wieder bei den initial gemessenen Nullwerten. Die letzten beiden Beobachtungspunkte zeigten im Mittelwert wieder einen deutlichen Anstieg.

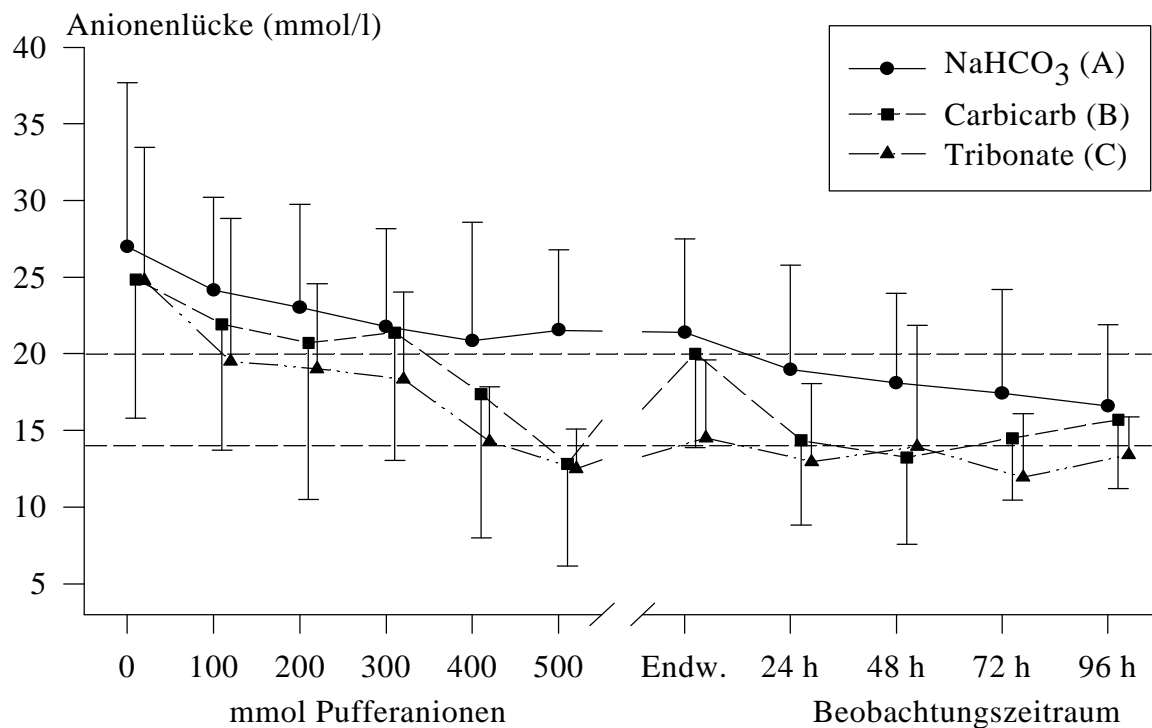


Abb. 20: Verlauf der Werte für die Anionenlücke im venösen Blut ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Werte für die Anionenlücke: Die Mittelwerte für die Anionenlücke waren in den Gruppen B und C mit $\bar{x} \pm s = 24,9 \pm 9,1$ bzw. $24,8 \pm 8,7$ mmol/l annähernd gleich. In Gruppe A lag der Wert mit $27,0 \pm 10,7$ mmol/l etwas darüber. Während der Pufferbehandlung kam es in allen drei Behandlungsgruppen zu einem stetigen Abfall der Anionenlücke, der sich im 96stündigen Beobachtungszeitraum weiter fortsetzte. Bei Behandlungsende betrug die Anionenlücke in der NaHCO₃-Gruppe $\bar{x} \pm s = 21,4 \pm 6,1$ mmol/l, in der Carbicarb-Gruppe $20,0 \pm 6,1$ mmol/l und in der Tribonate-Gruppe $14,5 \pm 5,1$ mmol/l. Der weitere Rückgang der Anionenlücke im Beobachtungszeitraum führte zu mittleren Werten zwischen 12 und 19 mmol/l.

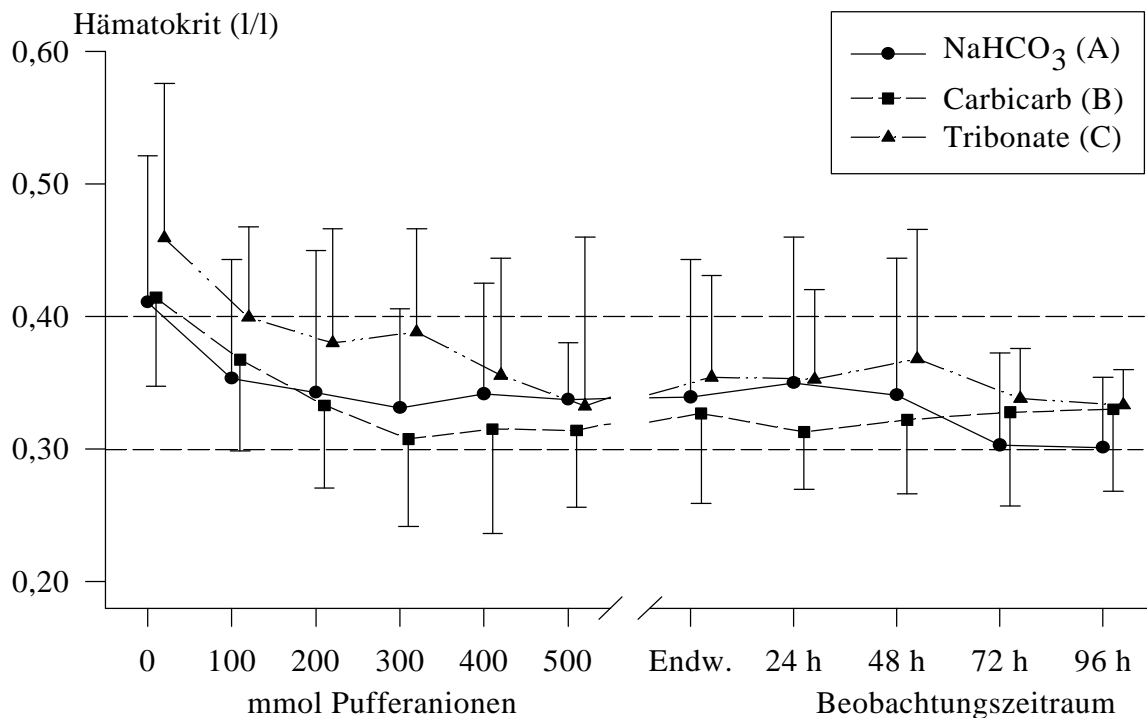


Abb. 21: Verlauf der Werte für den Hämatokrit ($\bar{x} \pm s$) zu Beginn, während und bis zu 96 h nach Pufferbehandlung mit drei unterschiedlichen Pufferlösungen

Hämatokritwert: Die mittleren Hämatokritwerte der Gruppen A und B lagen mit $\bar{x} \pm s = 0,41 \pm 0,11$ l/l und $0,41 \pm 0,08$ l/l über dem oberen Referenzbereich von 0,40 l/l und zeigten eine Dehydratation an. Der Mittelwert in Gruppe C wies mit $0,46 \pm 0,12$ l/l auf eine stärkere Dehydratation hin. Während der Pufferbehandlung kam es in allen drei Behandlungsgruppen zu einem raschen Abfall des Hämatokrits. Am Behandlungsende war der Hämatokrit in allen drei Gruppen deutlich abgesunken und lag mit $0,34 \pm 0,10$ l/l in Gruppe A, bzw. $0,33 \pm 0,07$ l/l in Gruppe B und $0,35 \pm 0,08$ l/l in Gruppe C im Normalbereich von 0,30 bis 0,40 l/l. Im Beobachtungszeitraum war ein weiterer leichter Rückgang auf Mittelwerte knapp oberhalb von 0,30 l/l in Gruppe A und auf ca. 0,33 l/l in den Gruppen B und C zu verzeichnen.

Zusammenfassung der Wirksamkeit der Puffertherapie: Um die unterschiedliche Anzahl an Behandlungen pro Therapiegruppe zu berücksichtigen, wurde zur Ermittlung statistischer Gruppenunterschiede für jeden Laborparameter die *durchschnittliche Wirksamkeit* aller pro Therapiegruppe verabreichter Behandlungen berechnet. Es ist darunter die durchschnittliche Wirksamkeit der Applikation von 100 mmol Pufferanionen pro Behandlungsgruppe zu verstehen (= *Δalle Beh.*). Zu dessen Berechnung wurde bei jedem Kalb der Behandlungsendwert eines Parameters vom Nullwert bei Behandlungsbeginn abgezogen und durch die Anzahl der durchgeführten Behandlungen geteilt (s. Formel Nr. 19).

$$\text{Durchschnittliche Wirksamkeit } (\Delta pH) = \frac{pH_{\text{Endwert}} - pH_{\text{Nullwert}}}{n \text{ Behandlungen}} \quad (19)$$

Aus den durchschnittlichen Wirksamkeiten pro Behandlung beim Einzeltier wurde die durchschnittliche Wirksamkeit aller Behandlungen bei den n=12 Kälbern einer Behandlungsgruppe durch Bildung des Mittelwerts errechnet (*Δalle Beh.*; Tab. 18). Diese diente zur Ermittlung von statistischen Unterschieden zwischen den Therapiegruppen und wurde mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse und dem multiplen F-Test nach RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH auf Signifikanz geprüft.

Dabei konnte nur für die *durchschnittliche Wirksamkeit* der Parameter HCO_3^- und TCO_2 ein signifikanter Unterschied zwischen der Carbicarb- und der NaHCO_3 - bzw. Tribonate-Gruppe festgestellt werden. Zwischen den Therapiegruppen NaHCO_3 und Tribonate wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt (Tab. 18).

Tab. 18: Laborparameter, welche die Wirksamkeit (Δ alle Beh.) der Puffertherapie bei den n=36 erkrankten Kälbern dokumentieren

Parameter (Einheit)	Pufferlösung A	Pufferlösung B	Pufferlösung C
pH	0,06 ± 0,02 ^a	0,09 ± 0,05 ^a	0,08 ± 0,03 ^a
PvCO ₂ (kPa)	0,12 ± 0,34 ^a	0,03 ± 0,64 ^a	-0,03 ± 0,48 ^a
PvO ₂ (kPa)	0,07 ± 0,52 ^a	-0,01 ± 0,56 ^a	-0,12 ± 0,21 ^a
SO ₂ (%)	4,15 ± 8,12 ^a	4,56 ± 7,83 ^a	1,40 ± 3,90 ^a
HCO₃⁻ (mmol/l)	3,07 ± 1,42 ^a	4,37 ± 1,26 ^b	3,18 ± 1,00 ^a
TCO₂ (mmol/l)	3,07 ± 1,50 ^a	4,43 ± 1,25 ^b	3,15 ± 1,00 ^a
ABE (mmol/l)	4,20 ± 1,49 ^a	5,89 ± 2,31 ^a	4,73 ± 1,56 ^a
Anionenlücke (mmol/l)	-1,73 ± 3,34 ^a	-1,69 ± 2,38 ^a	-2,50 ± 1,71 ^a
Hämatokrit (l/l)	-0,024 ± 0,019 ^a	-0,027 ± 0,021 ^a	-0,025 ± 0,018 ^a
Rektaltemperatur (°C)	0,25 ± 0,17 ^a	0,53 ± 0,72 ^a	0,36 ± 0,47 ^a
Na ⁺ (mmol/l)	0,33 ± 4,30 ^a	0,41 ± 2,16 ^a	0,42 ± 1,50 ^a
K ⁺ (mmol/l)	-0,35 ± 0,45 ^a	-0,19 ± 0,63 ^a	-0,38 ± 0,32 ^a
Cl ⁻ (mmol/l)	-1,37 ± 2,47 ^a	-2,47 ± 2,05 ^a	-0,64 ± 1,81 ^a
Harnstoff (mmol/l)	-0,90 ± 2,28 ^a	-1,70 ± 2,23 ^a	-1,07 ± 1,55 ^a
Creatinin (µmol/l)	-8,61 ± 19,79 ^a	-24,93 ± 21,55 ^a	-17,17 ± 17,44 ^a
Gesamt-Bilirubin (µmol/l)	0,74 ± 1,77 ^a	0,01 ± 0,38 ^a	0,18 ± 0,93 ^a
Gesamteiweiß (g/l)	-2,31 ± 4,02 ^a	-5,16 ± 3,99 ^a	-5,14 ± 3,04 ^a
Albumin (g/l)	-1,00 ± 2,43 ^a	-3,50 ± 6,04 ^a	-1,86 ± 1,79 ^a
Glucose (mmol/l)	-0,35 ± 1,34 ^a	-0,25 ± 0,80 ^a	0,33 ± 1,69 ^a
COD (kPa)	-0,13 ± 0,20 ^a	-0,35 ± 0,48 ^a	-0,20 ± 0,21 ^a
P _{Osm.} (mosmol/kg)	4,39 ± 20,62 ^a	-14,69 ± 16,04 ^a	-4,64 ± 7,86 ^a

a,b) Werte mit verschiedenen Buchstaben in einer Zeile unterscheiden sich statistisch signifikant (p<0,05)

3.2.3. Vergleichende Bestimmung des Gesamt-CO₂-Gehalts (TCO₂) im Blut mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5

3.2.3.1. TCO₂-Bestimmung mit dem Blutgasanalysator ABL 5

Die n=376 mit dem Harleco-Apparat und der Referenzmethode am Blutgasanalysator ABL 5 bezüglich ihres TCO₂-Gehalts untersuchten Blutproben stammten von den unter 3.1.1. genannten n=36 Kälbern. Der am Blutgasanalysator ABL 5 bestimmte Mittelwert für TCO₂ lag bei $\bar{x} \pm s = 23,9 \pm 7,4$ mmol/l. Der Minimalwert ($x_{\min.}$) betrug 6 mmol/l und der Maximalwert ($x_{\max.}$) 43 mmol/l. Zur Darstellung der Verteilung der n=376 TCO₂-Werte und zur Ermittlung der Prävalenz vermindelter, normaler und erhöhter TCO₂-Werte wurden diese in 5 Kategorien in Anlehnung an DOLL (1993) eingruppiert (Tab. 19).

Tab. 19: Anzahl (n; %) der Blutproben in 5 Kategorien der am Blutgasanalysator ABL 5 gemessenen Werte für TCO₂ mit Angaben zur Befundinterpretation

Parameter (Einheit)	TCO ₂ (mmol/l)				
	≤12	>12 bis ≤18	>18 bis ≤24	>24 bis ≤30	>30
Anzahl n (%)	32 (8%)	55 (15%)	106 (28%)	104 (28%)	79 (21%)
Befund- interpretation	stark vermindert	mäßig vermindert	leicht vermindert	normal	erhöht

Etwa die Hälfte der untersuchten Blutproben (n=193; 51%) wiesen einen verminderten TCO₂-Gehalt ≤24 mmol/l auf und zeigten azidotische Veränderungen des Blutes an. Die Prävalenz azidotischer Abweichungen im Probengut lag bei 51%. Etwas über ein Viertel der Proben (n=106; 28%) lag im Normalbereich zwischen >24 bis ≤30 mmol/l TCO₂. Auf >30 mmol/l erhöhte TCO₂-Werte fanden sich bei n=79 (21%) der Proben. Die Prävalenz alkalotischer Abweichungen im Probengut lag bei 21%.

3.2.3.2. TCO₂-Bestimmung mit dem Harleco-Apparat

Präzision und Richtigkeit des Bestimmungsverfahrens: Der Variationskoeffizient des Harleco-Apparats wurde aus n=376 Analysen der Standardlösung (25 mmol/l NaHCO₃) zur Prüfung der Präzision des Bestimmungsverfahrens berechnet. Die Analysen der Standardlösung wurden parallel zur Untersuchung der Blutproben durchgeführt. Der Mittelwert aus n=376 Analysen für das Harleco-TCO₂ der Standardlösung betrug $\bar{x} \pm s = 27,3 \pm 2,2$ mmol/l TCO₂ (Variationsbreite: 22 bis 33 mmol/l TCO₂). Der Variationskoeffizient für das Meßverfahren mit dem Harleco-Apparat betrug VK = 8,2% (= Präzision des Bestimmungsverfahrens) und die mittlere Wiederauffindungsrate $109,2 \pm 8,8\%$ (= Richtigkeit des Bestimmungsverfahrens).

TCO₂-Bestimmung im Vollblut und Plasma mit dem Harleco-Apparat: Die Auswertung des im Vollblut und Plasma bestimmten TCO₂-Gehalts mit dem Harleco-Apparat (= Harleco-TCO₂) erfolgte mit zwei unterschiedlichen Methoden:

$$\text{Methode 1:} \quad \text{Harleco-TCO}_2 \text{ (mmol/l)} = \frac{\text{Probenwert}}{\text{Standardwert}} \cdot 25 \quad (17)$$

$$\text{Methode 2:} \quad \text{Harleco-TCO}_2 \text{ (mmol/l)} = \text{Probenwert} \quad (20)$$

Neben der vom Hersteller vorgegebenen Methode 1 (Formel Nr. 17) zur Berechnung des Harleco-TCO₂ in Vollblut und Plasma mit Analyse der Standardlösung, wurden auch die direkt auf der Meßskala des Harleco-Apparats abgelesenen Ergebnisse der Proben nach Methode 2 (Formel Nr. 20) mit dem Blutgasanalysator-TCO₂ verglichen. Bei Methode 2 wurde auf die Präzisionskontrolle bei Verwendung der Standardlösung bewußt verzichtet, um deren Einfluß auf das nach Methode 1 ermittelte Harleco-TCO₂ überprüfen zu können. In jeder Blutprobe wurden somit insgesamt 4 Harleco-TCO₂-Werte bestimmt (Tab. 20).

In der folgenden Tabelle 20 sind die TCO₂-Meßgrößen des Blutgasanalysators ABL 5 und des Harleco-Apparats aufgelistet. Ferner zeigt die Tabelle 20 die vom Untersucher gewählten Bezeichnungen der mit dem Harleco-Apparat in jeder Blutprobe ermittelten 4 verschiedenen Werte für das Harleco-TCO₂.

Tab. 20: Bezeichnungen der mit dem Blutgasanalysator ABL 5 und dem Harleco-Apparat ermittelten Werte für TCO₂

Meßgröße	Bestimmungsmethode und verwendete Analysengeräte
TCO ₂	TCO ₂ ermittelt am Blutgasanalysator ABL 5
VB _{err}	Harleco-TCO ₂ im Vollblut nach Methode 1 (Formel Nr. 17)
VB _{dir}	Harleco-TCO ₂ im Vollblut nach Methode 2 (Formel Nr. 20)
PL _{err}	Harleco-TCO ₂ im Plasma nach Methode 1 (Formel Nr. 17)
PL _{dir}	Harleco-TCO ₂ im Plasma nach Methode 2 (Formel Nr. 20)

Die statistischen Maßzahlen der mit dem Harleco-Apparat in n=376 Proben ermittelten Harleco-TCO₂-Werte im Vollblut (VB_{err} u. VB_{dir}) und Plasma (PL_{err} u. PL_{dir}) sind in Tabelle 21 angegeben.

Tab. 21: Übersicht der mit dem Harleco-Apparat im Vollblut und Plasma bestimmten Werte für Harleco-TCO₂ (mmol/l)

Statistische Maßzahl	Harleco-TCO ₂ (mmol/l)			
	VB _{err}	VB _{dir}	PL _{err}	PL _{dir}
$\bar{x} \pm s$	19,4 ± 4,5 ^a	21,1 ± 4,9 ^b	22,6 ± 5,4 ^c	24,5 ± 5,8 ^d
$x_{\min.} - x_{\max.}$	7,5 - 29,6	8,0 - 32,5	9,2 - 36,0	10,5 - 38,5

a-d) Werte mit verschiedenen Buchstaben unterscheiden sich statistisch signifikant (p<0,05)

Die Mittelwerte der im Vollblut gemessenen Harleco-TCO₂-Werte (VB_{err} u. VB_{dir}) lagen niedriger als die Mittelwerte im Plasma (PL_{err} u. PL_{dir}). Die beiden mit der Standardlösung errechneten Mittelwerte des Harleco-TCO₂ nach Methode 1 (VB_{err} u. PL_{err}) lagen niedriger als der jeweils korrespondierende, direkt im Vollblut (VB_{dir}) bzw. im Plasma (PL_{dir}) bestimmte Befund nach Methode 2. Der Mittelwert für PL_{dir} lag dem Mittelwert des Blutgasanalysator-TCO₂ ($\bar{x} \pm s = 23,9 \pm 7,4$ mmol/l) am nächsten (s. 3.2.3.1.).

3.2.3.3. Beziehung zwischen den mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5 bestimmten Werten für TCO₂

Die mit dem Harleco-Apparat gemessenen TCO₂-Werte *VBerr*, *VBdir*, *PLerr* und *PLdir* wiesen durchweg hohe ($0,7 < r < 0,9$) bis sehr hohe ($0,9 < r < 1$) positive Korrelationen zum Blutgasanalysator-TCO₂ auf. In Tabelle 22 sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen der TCO₂-Bestimmung mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5 angegeben.

Tab. 22: Korrelationskoeffizienten und Regressionsgleichungen zwischen dem Harleco-TCO₂ (y) und dem Blutgasanalysator-TCO₂ (x)

Blutgas- analysator- TCO ₂ (x)	Harleco-TCO ₂ (y)			
	<i>VBerr</i>	<i>VBdir</i>	<i>PLerr</i>	<i>PLdir</i>
	r = 0,8657	r = 0,9015	r = 0,9116	r = 0,9529
	y = 6,73 + 0,53x	y = 6,71 + 0,60x	y = 6,77 + 0,66x	y = 6,57 + 0,75x

Überraschenderweise wiesen die direkt abgelesenen (Methode 2) Harleco-TCO₂-Werte *VBdir* und *PLdir* höhere Korrelationskoeffizienten zum Blutgasanalysator-TCO₂ auf, als die mit der Standardlösung errechneten Harleco-TCO₂-Werte *VBerr* und *PLerr* (Methode 1). Die stärkste Beziehung bestand zwischen *PLdir* und TCO₂ (r = 0,9529). Die Steigungen (*b*) der Regressionsgleichungen lagen zwischen *b* = 0,53 für *VBerr* und *b* = 0,75 für *PLdir*.

Die graphische Darstellung der Punktwolken der Meßwertepaare zwischen den mit dem Harleco-Apparat und den am Blutgasanalysator ermittelten TCO₂-Werten zeigen die folgenden Abbildungen 22 bis 26. Die Regressionsgeraden und die Winkelhalbierenden wurden in die Abbildungen eingearbeitet.

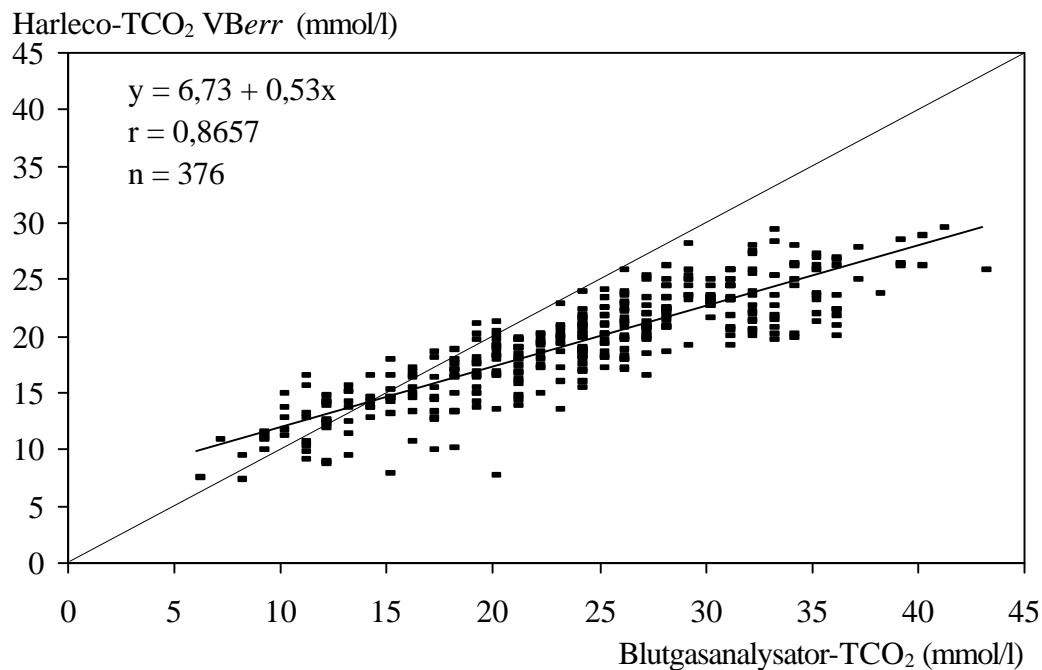


Abb. 22: Beziehung der TCO₂-Werte zwischen VBerr und dem Blutgasanalysator

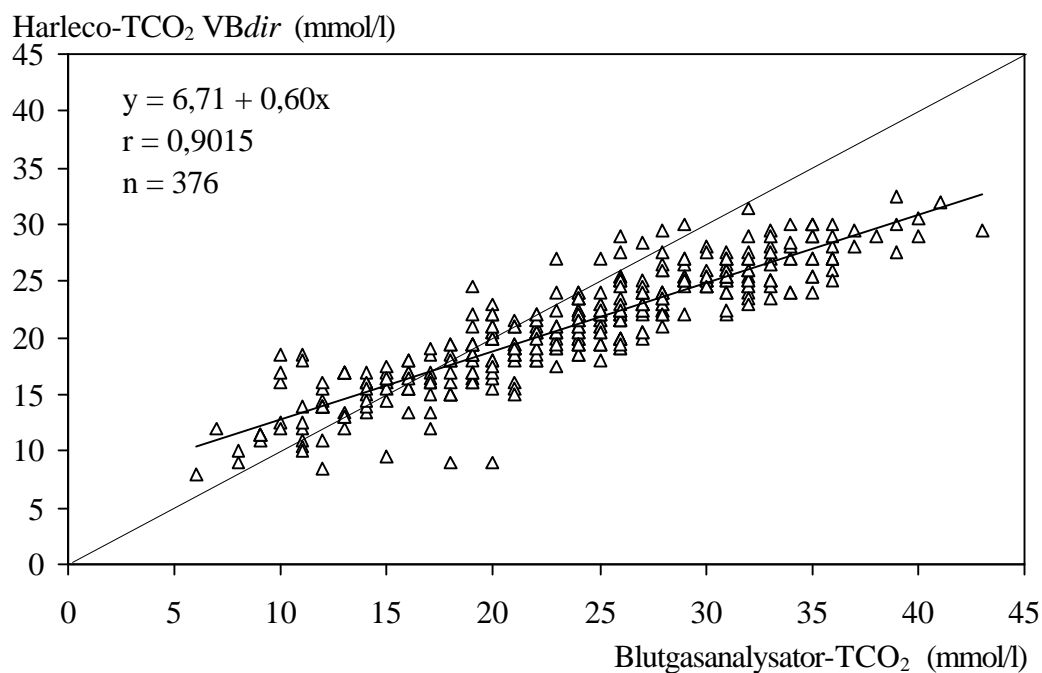


Abb. 23: Beziehung der TCO₂-Werte zwischen VBdir und dem Blutgasanalysator

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die lineare Beziehung zwischen den mit dem Harleco-Apparat im Vollblut bestimmten TCO₂-Werten und dem Blutgasanalysator-TCO₂. Die Regressionsgeraden schnitten die Winkelhalbierende bei etwa 14 mmol/l (Abb. 22) bzw. 17 mmol/l (Abb. 23) Blutgasanalysator-TCO₂.

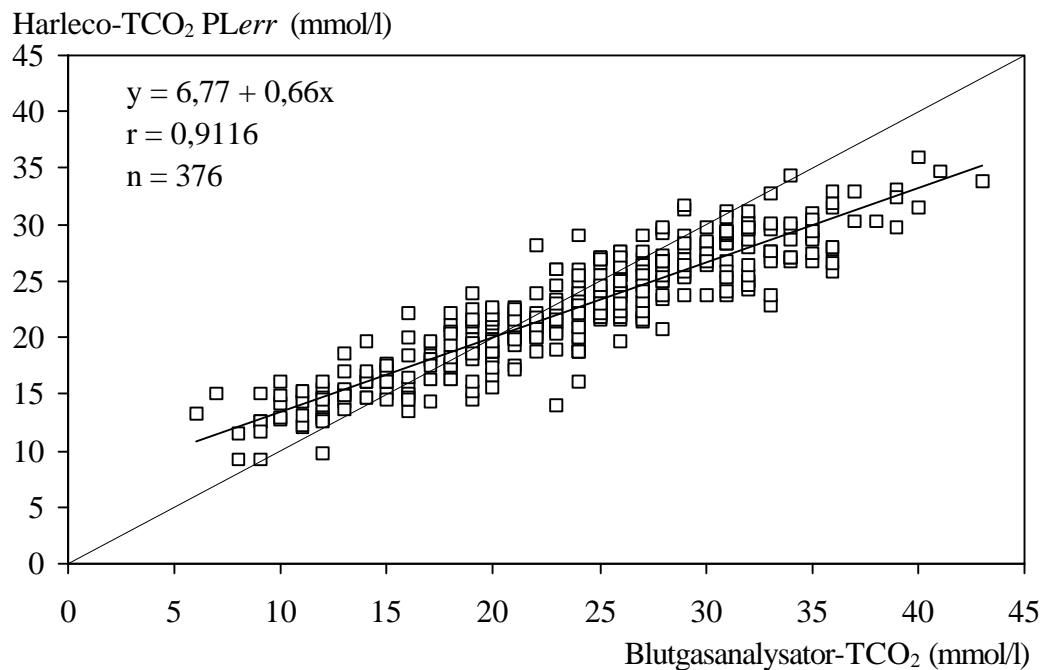


Abb. 24: Beziehung der TCO₂-Werte zwischen PL_{err} und dem Blutgasanalysator

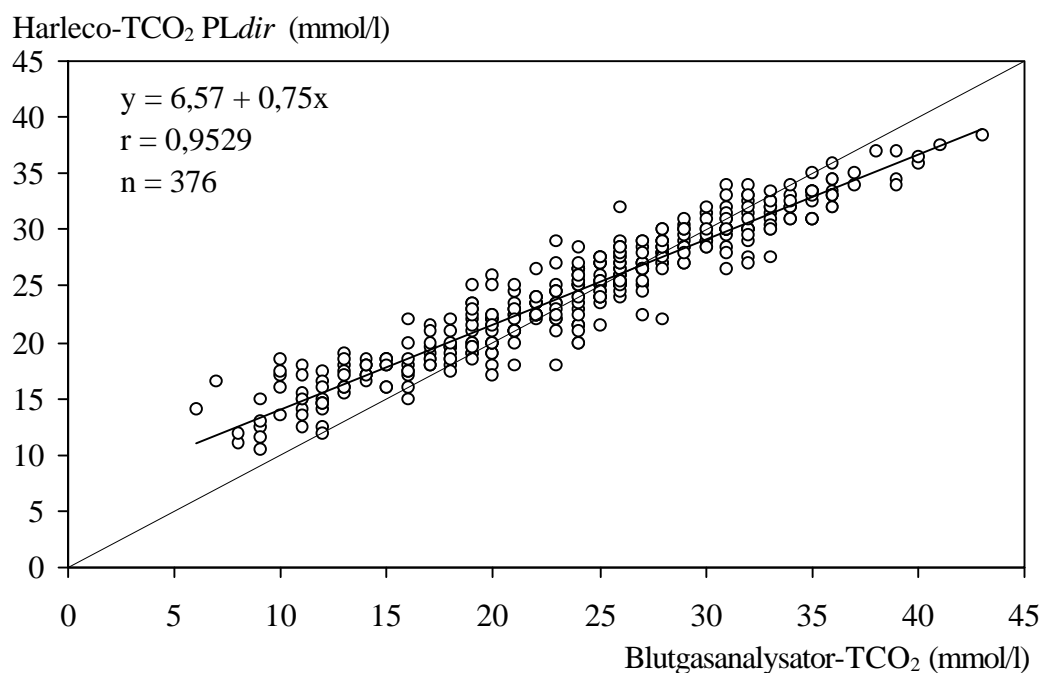


Abb. 25: Beziehung der TCO₂-Werte zwischen PL_{dir} und dem Blutgasanalysator

Die Regressionsgeraden der Abbildungen 24 und 25 bei der Harleco-Analyse von Plasma lagen der Winkelhalbierenden näher, zeigten eine größere Steigung (b) und eine geringere Streuung der Einzelwerte um die Regressionsgeraden als die Abbildungen 22 und 23 für Vollblut. Die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit der Winkelhalbierenden lagen für PL_{err} bei ca. 20 mmol/l und für PL_{dir} bei ca. 26 mmol/l Blutgasanalysator-TCO₂.

3.2.3.4. Diagnostische Präzision des TCO₂-Meßverfahrens mit dem Harleco-Apparat

Zur Ermittlung der Diagnostischen Präzision des Meßverfahrens mittels Harleco-Apparat in verschiedenen Meßbereichen wurden die Analysenwerte des Harleco-TCO₂ entsprechend der Eingruppierung des Blutgasanalysator-TCO₂ aus Tabelle 19 ebenfalls in 5 Kategorien eingeteilt. Zur Abgrenzung der Harleco-TCO₂- Kategorien wurden für die Klassengrenzen 12, 18, 24 und 30 mmol/l des Blutgasanalysator-TCO₂ die entsprechenden Trennwerte mit den Regressionsgleichungen (s. Tab. 22) errechnet und in Tabelle 23 dargestellt.

Tab. 23: Übersicht der mit Hilfe der Regressionsgleichungen errechneten Trennwerte für die Harleco-TCO₂ Kategorien

Angenommener Trennwert Blutgasanalysator-TCO ₂ (mmol/l) (s. Tab. 19) [Referenzverfahren]	Errechneter Trennwert Harleco-TCO ₂ (mmol/l)			
	<i>VBerr</i>	<i>VBdir</i>	<i>PLerr</i>	<i>PLdir</i>
12,0	13,0	14,0	14,5	15,5
18,0	16,5	17,5	18,5	20,0
24,0	19,5	21,0	22,5	24,5
30,0	22,5	24,5	26,5	29,0

Mit den Trennwerten des Harleco-TCO₂ aus Tabelle 23 wurden 5 Meßbereiche für *VBerr*, *VBdir*, *PLerr* und *PLdir* gebildet, ähnlich dem Vorgehen mit den Befunden für das Blutgasanalysator-TCO₂ in Tabelle 19.

Die Tabellen 24 bis 27 zeigen die Anzahl der Proben, die mittels Meßverfahren am Harleco-Apparat in die übereinstimmenden oder in andere Kategorien eingestuft wurden als mit dem Referenzverfahren am Blutgasanalysator. Die zweidimensionalen Häufigkeitsverteilungen geben dabei die Diagnoserichtigkeit anhand des Prozentsatzes der pro Kategorie richtigen Zuordnungen des Harleco-TCO₂ (fett gedruckt) in die korrespondierenden Kategorien des Blutgasanalysator-TCO₂ an.

Tab. 24: Zuordnung der Proben (n; %) von *VBerr* in die korrespondierenden oder andere Kategorien als mit dem Referenzverfahren am Blutgasanalysator ABL 5

TCO ₂ (ABL 5) (mmol/l)	Harleco-TCO ₂ <i>VBerr</i> (mmol/l)				
	≤13	>13 - ≤16,5	>16,5 - ≤19,5	>19,5 - ≤22,5	>22,5
≤12 (n=32)	23 (72%)	8 (25%)	1 (3%)	-	-
>12 - ≤18 (n=55)	10 (18%)	31 (56%)	14 (26%)	-	-
>18 - ≤24 (n=106)	1 (1%)	17 (16%)	52 (49%)	34 (32%)	2 (2%)
>24 - ≤30 (n=104)	-	-	19 (18%)	41 (40%)	44 (42%)
>30 (n=79)	-	-	1 (1%)	25 (32%)	53 (67%)

Tab. 25: Zuordnung der Proben (n; %) von *VBdir* in die korrespondierenden oder andere Kategorien als mit dem Referenzverfahren am Blutgasanalysator ABL 5

TCO ₂ (ABL 5) (mmol/l)	Harleco-TCO ₂ <i>VBdir</i> (mmol/l)				
	≤14	>14 - ≤17,5	>17,5 - ≤21	>21 - ≤24,5	>24,5
≤12 (n=32)	24 (75%)	5 (16%)	3 (9%)	-	-
>12 - ≤18 (n=55)	11 (20%)	35 (64%)	9 (16%)	-	-
>18 - ≤24 (n=106)	1 (1%)	13 (12%)	66 (62%)	25 (24%)	1 (1%)
>24 - ≤30 (n=104)	-	-	19 (18%)	53 (51%)	32 (31%)
>30 (n=79)	-	-	-	14 (18%)	65 (82%)

Für die beiden Harleco-Werte *VBerr* und *VBdir* ergab sich anhand der Tabellen 24 und 25 eine höhere Diagnoserichtigkeit für *VBdir*. Die Anzahl der richtigen Zuordnungen für *VBdir* lag in allen 5 Kategorien über denen von *VBerr*. Die Verteilung der nicht richtig zugeordneten Harleco-Werte erstreckte sich für *VBerr* und *VBdir* in den meisten Fällen auf die benachbarten Kategorien. Nur wenige Proben wurden in die übernächst gelegenen Kategorien eingeordnet.

Tab. 26: Zuordnung der Proben (n; %) von *PLerr* in die korrespondierenden oder andere Kategorien als mit dem Referenzverfahren am Blutgasanalysator ABL 5

TCO ₂ (ABL 5) (mmol/l)	Harleco-TCO ₂ <i>PLerr</i> (mmol/l)				
	≤14,5	>14,5 - ≤18,5	>18,5 - ≤22,5	>22,5 - ≤26,5	>26,5
≤12 (n=32)	21 (66%)	11 (34%)	-	-	-
>12 - ≤18 (n=55)	4 (7%)	40 (73%)	11 (20%)	-	-
>18 - ≤24 (n=106)	1 (1%)	12 (11%)	68 (64%)	23 (22%)	2 (2%)
>24 - ≤30 (n=104)	-	-	16 (15%)	52 (50%)	36 (35%)
>30 (n=79)	-	-	-	14 (18%)	65 (82%)

Tab. 27: Zuordnung der Proben (n; %) von *PLdir* in die korrespondierenden oder andere Kategorien als mit dem Referenzverfahren am Blutgasanalysator ABL 5

TCO ₂ (ABL 5) (mmol/l)	Harleco-TCO ₂ <i>PLdir</i> (mmol/l)				
	≤15,5	>15,5 - ≤20	>20 - ≤24,5	>24,5 - ≤29	>29
≤12 (n=32)	22 (69%)	10 (31%)	-	-	-
>12 - ≤18 (n=55)	2 (4%)	48 (87%)	5 (9%)	-	-
>18 - ≤24 (n=106)	-	20 (19%)	63 (59%)	23 (22%)	-
>24 - ≤30 (n=104)	-	-	13 (13%)	77 (74%)	14 (13%)
>30 (n=79)	-	-	-	7 (9%)	72 (91%)

In der Kategorie >18 bis ≤24 mmol/l Blutgasanalysator-TCO₂ lag die Diagnoserichtigkeit von *PLerr* (Tab. 26) geringfügig höher als von *PLdir* (Tab. 27). Ansonsten wurden mit *PLdir* höhere Trefferquoten erzielt. Gegenüber Vollblut (Tab. 24 u. 25) waren die Trefferquoten der Plasmawerte (Tab. 26 u. 27) in den korrespondierenden Kategorien höher und die Anzahl der nicht richtig eingeordneten Proben in die benachbarten Kategorien geringer.

3.2.3.5. Validierung des TCO₂-Meßverfahrens mit dem Harleco-Apparat

Zur Validierung des TCO₂-Meßverfahrens mit dem Harleco-Apparat wurde dessen Fähigkeit zur Erkennung azidotischer und alkalotischer Blutproben herangezogen. Dazu wurden anhand der Klassengrenzen 12, 18, 24 und 30 mmol/l des Blutgasanalysator-TCO₂ die Sensitivität und der positive Vorhersagewert ermittelt. Die Sensitivität gibt dabei Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, mit der das Testverfahren eine Krankheit erkennt. Die Sensitivität wird aus der Anzahl der testpositiven Kranken geteilt durch die Gesamtzahl der Kranken errechnet (s. Formel Nr. 21). Der positive Vorhersagewert gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, daß eine Krankheit bei einem positiven Testergebnis vorliegt. Der positive Vorhersagewert wird aus der Anzahl der kranken Testpositiven geteilt durch die Anzahl der insgesamt Testpositiven bestimmt (s. Formel Nr. 22).

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der testpositiven Kranken}}{\text{Gesamtzahl der Kranken}} \quad (21)$$

$$\text{positiver Vorhersagewert} = \frac{\text{Anzahl der testpositiven Kranken}}{\text{Gesamtzahl der Testpositiven}} \quad (22)$$

Mit Hilfe der Tabellen 24 bis 27 wurden Sensitivität und positiver Vorhersagewert anhand von Vierfeldertafeln für die Trennwerte der Klassengrenzen des Blutgasanalysator-TCO₂ errechnet (Tab. 28). Der Trennwert von auf >30 mmol/l erhöhter Blutgasanalysator-TCO₂-Werte zeigt dabei die Veränderung der Probe in den alkalotischen Bereich an. Die Abweichungen in den azidotischen Bereich wurden in unterschiedliche Intensitätsgrade durch die Trennwerte ≤24 mmol/l Blutgasanalysator-TCO₂ für mindestens geringgradig, ≤18 mmol/l für mindestens mittelgradig und ≤12 mmol/l für mindestens hochgradig azidotisch abgestuft. Der Trennwert ≤30 mmol/l umfasste sowohl Proben im azidotischen als auch im Normalbereich.

Tab. 28: Sensitivität (%; linke Zahl) und positiver Vorhersagewert (%; rechte Zahl) des Harleco-TCO₂ für 5 Trennwerte des Blutgasanalysator-TCO₂ in n=376 Blutproben

Trennwert TCO₂ ABL 5 (mmol/l)	Harleco-TCO₂ (%)			
	VBerr	VBdir	PLerr	PLdir
≤12	72 / 68	75 / 67	66 / 81	69 / 92
≤18	83 / 80	86 / 84	87 / 85	94 / 80
≤24	89 / 81	87 / 90	87 / 91	88 / 93
≤30	85 / 91	89 / 95	87 / 95	95 / 98
>30	67 / 54	82 / 66	82 / 63	91 / 84

Die Ergebnisse für die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert des direkt abgelesenen Harleco-TCO₂ VBdir und PLdir lagen meist höher als für das errechnete Harleco-TCO₂ VBerr und PLerr. Insgesamt wurden für PLdir die höchsten Werte für die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert zwischen dem Referenzverfahren der TCO₂-Bestimmung am Blutgasanalysator ABL 5 und dem Meßverfahren am Harleco-Apparat erzielt.

4. Diskussion

4.1. Befundanalyse der Einstellungsuntersuchung

Anamnestic Angaben: Die Angaben aus dem Vorbericht lassen die Bedeutung der infektiösen Kälbererkrankungen am Verdauungs- und Atmungstrakt als Bestandsproblem in den landwirtschaftlichen Betrieben, von denen die Kälber dieser Untersuchung stammten, erkennen. Trotz aufwendiger Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen kam es in allen n=11 befragten Betrieben zum Auftreten von Diarrhoen. Als Erkrankungsdaten wurden Werte bis 90% und für die durchfallbedingte Kälberletalität solche von 2% bis 30% vorgefunden. Diese Angaben decken sich mit neueren, von HOFMANN (1987a, 1992), RADOSTITS (1994) und DOLL et al. (1995) angegebenen Zahlen zur Morbidität und Mortalität von Durchfallerkrankungen bei Kälbern. Daneben spielten im Bestandsgeschehen auch Erkrankungen der Atemwege eine wichtige Rolle. Teilweise wurden dazu Hinweise von den Tierbesitzern oder Haustierärzten abgegeben, die jedoch wegen Unvollständigkeit nicht ausgewertet werden konnten. Aufgrund der vorausgegangenen, teilweise mehrmaligen Antibiotikaverabreichung bei fast drei Viertel aller Patienten, kann die Beteiligung des Atmungstrakts am Erkrankungsgeschehen im Bestand nur vermutet werden.

Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie zeigte einen perakuten bis akuten Krankheitsverlauf. Von n=36 Kälbern waren nach Angaben des Vorberichts drei Viertel zum Zeitpunkt der Einstellung in die Klinik erst ≤ 3 d und n=20 (55,6%) sogar nur ≤ 1 d erkrankt (Tab. 8). Ähnliche Angaben zum Krankheitsverlauf erhob LANG (1991) an einer deutlich höheren Zahl von Durchfallpatienten (n=289) und HERMÜHLHEIM (1992) bei n=35 Patienten, die eine vorausgegangene Erkrankungsdauer im Betrieb von bis zu 3 d bei 72,3% bzw. 82% ihrer Patienten erhoben.

Klinische Symptome: Im Vordergrund des klinischen Bildes standen bei allen Kälbern unterschiedliche Stadien eines beeinträchtigten Allgemeinbefindens und die Leitsymptome der Durchfallerkrankung mit Anzeichen einer Dehydratation. Das Allgemeinbefinden der Kälber variierte dabei zwischen Apathie mit unsicherem Stehvermögen bis hin zum Koma und Festliegen in Seitenlage. Ein schwacher, unregelmäßiger oder fehlender Saugreflex fand sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten (n=30; 83,3%). Die bei der klinischen Untersuchung in dieser Studie erhobenen Befunde wurden von anderen Autoren regelmäßig bei mit einer

Azidose einhergehenden Durchfallerkrankungen für Kälber angegeben (BERCHTOLD et al., 1982; HARTMANN et al., 1984; KASARI u. NAYLOR, 1985; NAYLOR, 1987b, 1989; ROUSSEL u. KASARI, 1991; HERMÜHLHEIM, 1992; GROVE-WHITE u. WHITE, 1993; SAHAL et al., 1993; ELZE et al., 1994; SCHLERKA et al., 1996; GEISHAUSER u. TÜNKER 1997a).

Das nach KASKE (1994) häufige Vorkommen einer Hypothermie bei Durchfallkälbern konnte durch diese Studie annähernd bestätigt werden. Die Rektaltemperatur der Kälber lag in der eigenen Untersuchung bei $\bar{x} \pm s = 38,0 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$ an der unteren Grenze des Normalbereichs von $38,0^{\circ}\text{C}$ bis $39,5^{\circ}\text{C}$. Mit einer Schwankungsbreite von insgesamt $35,4^{\circ}\text{C}$ bis $40,3^{\circ}\text{C}$ wiesen $n=15$ (41,7%) der erkrankten Kälber eine Hypothermie ($<38,0^{\circ}\text{C}$) auf. Die in den eigenen Untersuchungen gefundene Rektaltemperatur der Kälber war beinahe identisch mit dem von NAYLOR (1989) bei $n=104$ Durchfallkälbern erhobenen Wert mit $\bar{x} \pm s = 38,0 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$. Dabei fand der Autor eine Rektaltemperatur im Bereich $<38,5^{\circ}\text{C}$ bei 65% von $n=104$ Durchfallkälbern. Im Gegensatz dazu beschrieb HERMÜHLHEIM (1992) bei $n=35$ Kälbern mit Durchfall eine im Mittelwert deutlich höhere Rektaltemperatur von $\bar{x} \pm s = 39,2 \pm 2,3^{\circ}\text{C}$ mit einer Schwankungsbreite von $35,6$ bis $40,7^{\circ}\text{C}$. Eine Hypothermie ($<38,0^{\circ}\text{C}$) fand der Autor bei $n=12$ (34,3%) der untersuchten Kälber.

In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Berichten zeigten einige der an Durchfall erkrankten Kälber zusätzlich von der Norm abweichende Befunde am Atmungstrakt. HERMÜHLHEIM (1992) fasste diese Anzeichen als „Lungensymptomatik“ zusammen und beobachtete sie bei $n=14$ Kälbern (40%) in seinen Untersuchungen. Bei den eigenen Patientenkälbern ließ die bei $n=5$ (13,9%) Tieren auf über 51 Atemzüge pro Minute angestiegene Atemfrequenz, eitrig-trüber Nasenausfluß ($n=13$; 36,1%), das Vorkommen bronchial verschärfter ($n=25$; 69,4%) sowie pathologischer Atemgeräusche ($n=3$; 8,3%) auf eine Beteiligung des Respirationstrakts am Krankheitsgeschehen der Probanden schließen. Die Feststellung, wonach Diarrhoeälber gleichzeitige Affektionen am Atmungsapparat aufweisen, erwähnen ROSSOW et al. (1979). Nachfolgend wurde von BERCHTOLD et al. (1982), ANDRESEN und KIETZMANN (1987), KLEE (1989), LANG (1991), HOFMANN (1992) sowie SAHAL et al. (1993) darauf verwiesen, daß der Durchfall bei Kälbern zusätzlich mit respiratorischen Funktionsstörungen in unterschiedlicher Ausprägung und Häufigkeit einhergeht.

Die mikrobiologische und parasitologische Untersuchung der Kotproben bestätigte die vordergründige Bedeutung von Erregern in der Pathogenese der Saugkälberdiarrhoe (HOFMANN, 1987a u. 1992). Dabei standen Mischinfektionen mit viralen, bakteriologischen und parasitologischen Durchfallerregern im Vordergrund, die ebenso von HERMÜHLHEIM (1992) beschrieben wurden.

Säuren-Basen-Haushalt (SBH) und Blutgase: Die Blutgasanalyse der n=36 Kälber zeigte für den pH mit $\bar{x} \pm s = 7,09 \pm 0,16$ eine ausgeprägte Azidose (Tab. 10). Die hochgradigen mittleren Abweichungen von HCO_3^- und ABE wiesen auf die vorwiegende metabolische Genese der Azidosen hin. Diese Befunde stehen im Einklang mit den in Tabelle 1b aufgeführten Ergebnissen früherer Untersuchungen.

Die Beziehungen zwischen den Einzelwerten für pH und HCO_3^- (Abb. 4) und noch offenkundiger zwischen den Werten für pH und ABE (Abb. 5) zeigen den sehr engen Zusammenhang zwischen den metabolischen Parametern und dem pH, der sich in hohen Korrelationen von $r = 0,8215$ bzw. $r = 0,9476$ ausdrückte. Diese enge Beziehung des pH und ABE beim Durchfallkalb wurde mehrmals angegeben (LANG, 1991; WEHRLE, 1994; GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997b).

Die respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose war im Mittel nicht vorhanden, da der PvCO_2 mit $\bar{x} \pm s = 6,2 \pm 1,6$ kPa (47 ± 12 mmHg) in den von BERCHTOLD et al. (1982) sowie von STÖBER und GRÜNDER (1990) angegebenen Normalbereichen lag. Die höchsten Abweichungen der Einzelwerte (Tab. 10) lagen für den pH unter 6,8, für ABE bei -30 mmol/l und für HCO_3^- bei 5 mmol/l in einem Bereich, der von einigen Autoren als für Kälber äußerst lebensbedrohlich erachtet wird (HARTMANN et al., 1984; GROUTIDES u. MICHELL, 1990b). Von insgesamt n=11 (30,6%) Kälbern mit einem pH unter 7,00 konnten in Übereinstimmung mit Erfahrungen von HERMÜHLHEIM (1992) auch in dieser Arbeit n=10 Tiere geheilt werden. Damit ist die Prognosestellung allein anhand des pH unzureichend und sollte vorsichtig erfolgen.

Die Beeinflussung der metabolischen Komponente HCO_3^- des SBH durch die respiratorische Komponente PvCO_2 und umgekehrt geht u.a. aus Abbildung 4 hervor. Der CO_2 -Transport im Blut erfolgt zum größten Teil als HCO_3^- im Plasma und Erythrozyt (ca. 85%). Dabei entsteht das HCO_3^- aus CO_2 und H_2O im Erythrozyt mit Hilfe des Enzyms Carboanhydrase und wird im Austausch mit Cl^- wieder größtenteils an das Plasma abgegeben (BROBST, 1983;

DiBARTOLA, 1992). Somit führt eine hohe CO_2 -Konzentration auch zu einem relativ erhöhten HCO_3^- -Gehalt im Plasma.

Die Schwankungen des PvCO_2 in den Werten aus der Einstellungsuntersuchung führten vermutlich dazu, daß die HCO_3^- -Konzentration weniger gut mit dem pH korrelierte (Abb. 4; $r = 0,8215$) als der vom PCO_2 unabhängige ABE (Abb. 5; $r = 0,9576$). Diese Befunde stehen im Einklang mit denen von LANG (1991), der an einer größeren Zahl von Durchfallkälbern ($n=283$) zwischen dem pH und ABE ebenso einen engeren Zusammenhang als zwischen dem pH und HCO_3^- gefunden hat. Die sehr hohe Korrelation der beiden metabolischen Säuren-Basen-Parameter HCO_3^- und ABE geht aus Abbildung 6 hervor ($r = 0,9592$).

Aus Abbildung 7 ist ersichtlich, daß zwischen den Werten für pH und dem PvCO_2 bei den Kälbern keine nachweisbare Beziehung bestand ($r = 0,0436$). Dieses Diagramm zeigt auch, wie Abbildung 8, die Beteiligung der respiratorischen Komponente des SBH PvCO_2 an der Azidoseform. Bei hochgradigen Azidosen ($\text{pH} < 7,00$) geht insbesondere aus Abbildung 7 hervor, wie bei zwei Patienten mit einem pH unter 6,8 der hohe PvCO_2 zu einer hochgradigen gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose geführt hat. Zur näheren Charakterisierung der Azidosen erfolgt eine Betrachtung des PvCO_2 getrennt weiter unten.

Die eigenen Untersuchungsbefunde des Säuren-Basen-Status an durchfallkranken Kälbern unterscheiden sich nur gering von im Schrifttum mitgeteilten Befunden (Tab. 1b). Von anderen Untersuchern wurden z.B. für den pH im venösen Blut meist Mittelwerte angegeben, die über 7,10 lagen. Nur TENNANT et al. (1972), KASARI und NAYLOR (1986) sowie NAYLOR (1987a, 1987b) beschrieben in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen Mittelwerte für den pH unter 7,10. Die pathophysiologischen Vorgänge, die zum Entstehen einer metabolischen Azidose beitragen können, sind im Literaturteil ausführlich dargestellt (S. 14 ff.).

Die Schwere der Erkrankungsintensitäten dieser Untersuchung spiegelt die Verteilung des Patientenaufkommens in der tierärztlichen Routinepraxis nur bedingt wieder. Der praktizierende Tierarzt wird vermutlich in einem früheren Erkrankungsstadium hinzugezogen, da die mögliche Einweisung in eine Tierklinik erst nach Vorbehandlung und Beurteilung durch den Haustierarzt erfolgt. Somit stellt das Patientenmaterial dieser Studie zwar einen Querschnitt der in der tierärztlichen Praxis vorkommenden Azidosen dar, doch dürften dort die weniger hochgradigen Erkrankungsintensitäten dominieren.

PvCO_2 : Die Differenzierung der bei den Patientenkälbern vorhandenen Azidoseformen erfolgte u.a. anhand der Werte des PvCO_2 nach BERCHTOLD et al. (1982) in Tabelle 12. Mit

dieser Einteilung konnten die Azidosen der Kälber genauer charakterisiert werden, z.B. in eine einfache metabolische oder in eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose andererseits. In der vorliegenden Untersuchung wiesen die Mehrzahl der Kälberpatienten (n=25; 69,4%) bei der Einstellung in die Klinik eine einfache metabolische Azidose auf. Die metabolische Azidose war allerdings nur bei n=10 (27,8%) Kälbern mit einem PvCO₂ <5,3 kPa (40 mmHg) teilweise respiratorisch kompensiert (Tab. 12). Bei n=15 (41,7%) Kälbern lag der PvCO₂ zwischen 5,3 und 6,7 kPa (40-50 mmHg) im angenommenen Normalbereich und ließ keine respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose erkennen. Insgesamt n=11 (30,6%) Kälber wiesen bei der Einstellung in die Klinik einen auf >6,7 kPa (50 mmHg) erhöhten Wert des PvCO₂ auf. Diese Befunde stehen im Einklang mit einigen früheren Studien, in denen ebenfalls in unterschiedlicher Häufigkeit erhöhte Werte für den PvCO₂ beschrieben wurden (BERCHTOLD et al., 1982; HARTMANN et al., 1984; GROUTIDES u. MICHELL, 1990c; LANG, 1991; HERMÜHLHEIM, 1992; GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997b).

Fehlende respiratorische Kompensation und gemischt respiratorisch-metabolische

Azidose: Die Suche nach der Ursache der bei einigen Kälbern dieser und vorhergehender Studien fehlenden respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose stellt eine wichtige Frage dieser Arbeit dar. Bei einer einfachen metabolischen Azidose (= erhöhter Anteil nichtflüchtiger Säuren im Körper) kompensiert der Organismus normalerweise die erhöhte H⁺-Ionenkonzentration durch Neutralisierung mit verschiedenen Puffersystemen und durch vermehrte Abatmung von CO₂. Diese Kompensationmechanismen können beim Durchfallkalb teilweise an einer erhöhten Atemfrequenz und in einigen Fällen, jedoch nicht regelmäßig, an einem sinkenden PvCO₂ registriert werden (BERCHTOLD et al., 1982; HARTMANN et al., 1984; GROUTIDES u. MICHELL, 1990c; LANG, 1991; HERMÜHLHEIM, 1992; DOLL et al., 1995; HARTMANN, 1995, GEISHAUSER u. TÜNKER, 1997b). In den eigenen Untersuchungen zeigte jedoch nur ein Teil der Durchfallkälber (n=10; 27,8%) eine partielle respiratorische Kompensation des gestörten SBH, nachweisbar am Rückgang des PvCO₂ unter 5,3 kPa (40 mmHg).

Zur exakten Beurteilung der Elimination von CO₂ über die Lunge ist die simultane Blutgasanalyse des arteriellen Blutes sowie des gemischt-venösen Blutes aus der A. pulmonalis notwendig (ADAMS u. POLZIN, 1989). Da in den vorliegenden Untersuchungen die Blutgase und der Säuren-Basen-Status im arteriellen Blut nicht bestimmt werden konnte, bleibt zu

beantworten, wie die teilweise sehr hohen Werte des $PvCO_2$ pathophysiologisch erklärt werden können.

Ursächlich kämen dafür zuerst gleichzeitig neben der Diarrhoe bestehende respiratorische Funktionsstörungen mit nachfolgend unzureichender Elimination von CO_2 in Betracht. Dies kann aber nur eine Vermutung sein, da im Anfangsstadium einer Lungenerkrankung der $PaCO_2$ infolge einer erhöhten Atemfrequenz abfallen kann (VERHOEFF et al., 1985; PAETZNER, 1990). Erst bei hochgradigen und chronischen Bronchopneumonien wird eine Akkumulation von CO_2 im Organismus infolge verminderter Abatmung evident (CURRLE, 1983; UNGER, 1989; PAETZNER, 1990). Die dabei immer gleichzeitig bestehende Hypoxämie bedingt eine respiratorische Globalinsuffizienz ($\downarrow PaO_2$ u. $\uparrow PaCO_2$), deren Nachweis unter Ruhebedingungen nach Untersuchungen von FÖDISCH und REINHOLD (1993) regelmäßig auf eine beim Kalb vorhandene Bronchopneumonie schließen lässt.

Die Patientenkälber der eigenen Untersuchungen wiesen klinische Befunde auf, die Hinweise auf eine Lungenerkrankung, neben der Diarrhoe, erbrachten. Auch die pathologisch-anatomischen Diagnosen während des Klinikaufenthalts verendeter Kälber verdeutlichen die potentielle Einflußnahme von Erkrankungen des Atmungstrakts auf die Blutgasparameter. Ableitend daraus könnte ebenso eine respiratorische Störung als Ursache eines über die Norm angestiegenen $PvCO_2$ vermutet werden. BERCHTOLD et al. (1982) beschrieben das stetige Vorkommen von klinischen Anzeichen einer Erkrankung des Respirationstrakts, wenn der $PvCO_2$ über 6,7 kPa (50 mmHg) erhöht war. Im Gegensatz dazu konnten in den eigenen Untersuchungen nur bei Kälbern mit einer respiratorischen Kompensation ($PvCO_2 < 5,3$ kPa) pathologische Atemgeräusche (rasselnd, röchelnd, hiemend-giemend) festgestellt werden. Hingegen zeigten die Kälber mit einem $PvCO_2 > 6,7$ kPa nur bronchial verschärfte Atemgeräusche, eitriger Nasenausfluß fehlte in dieser Gruppe vollständig. Trotzdem verendeten $n=10$ (27,8%) Kälber aus den Gruppen mit normalem und erhöhtem $PvCO_2$ zum Zeitpunkt der Klinikeinstellung unter Beteiligung pathologisch-anatomischer Veränderungen am Atmungstrakt. Den Zusammenhang zwischen hohen $PvCO_2$ -Werten und dem Verenden der Tiere beschrieben bereits GROUTIDES und MICHELL (1990b) sowie HERMÜHLHEIM (1992). Die Autoren wiesen bei verendeten Diarrhoekälbern signifikant höhere Werte für den $PvCO_2$ als bei überlebenden durchfallkranken Probanden nach.

Nach NAYLOR (1987b) sollen auch die Kompensationsreaktionen des Körpers auf einen systemischen Volumenmangel infolge der durchfallbedingten Dehydratation zu einem erhöhtem $PvCO_2$ führen können. Der Organismus im hypovolämischen Schock reagiert mit der

Stimulation des sympathischen Nervensystems und Ausschüttung von Stresshormonen. Diese Gegenreaktionen führen u.a. zu einer erhöhten Herzfrequenz, erhöhter myokardialer Aktivität und einer systemischen Vasokonstriktion, die nach KASKE (1994) auch die Pulmonalgefäße einschließt. Dieser Adaptationsvorgang könnte eine CO₂-Retention zur Folge haben.

Eine weitere von KASKE (1994) diskutierte Ursache der verminderten CO₂-Elimination aus dem Körper besteht im Anstieg des Totraumvolumens durch eine erhöhte Atemfrequenz. Dadurch sinkt gleichzeitig das funktionell wirksame Atemminutenvolumen mit negativen Auswirkungen auf die CO₂-Elimination (KASKE, 1994).

Die Frage nach der Ursache bzw. den Ursachen der fehlenden respiratorischen Kompensation beim Durchfallkalb kann mit den Ergebnissen dieser Untersuchung abschließend nicht beantwortet werden. Zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere Untersuchungen notwendig.

Weitere Laborparameter: Die Analyse der weiteren Laborparameter ergab neben der Azidämie ein regelmäßig in der Literatur im Gefolge der Neonatalen Kälberdiarrhoe beschriebenes Bild, bestehend aus Dehydratation, eingeschränkter Nierenfunktion und Hyperkaliämie (ROSSOW et al., 1979; ROUSSEL, 1983; HARTMANN et al., 1983; KLEE, 1989; GROUTIDES u. MICHELL, 1990b; LANG, 1991; HOFMANN, 1992; MAACH et al., 1992b; SAHAL et al., 1993; KASKE, 1994; HARTMANN, 1995; GROVE-WHITE, 1996). Die Hämokonzentration konnte labordiagnostisch an den marginal angestiegenen Werten für Hämatokrit und Gesamteiweiß demonstriert werden. Sie ist Folge der massiven Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste über den Darm, die nach Beobachtungen von DOLL (1992) bei einem 35 kg schweren Kalb bis zu 7,5 Liter in 24 h betragen können. Aufgrund der erheblichen individuellen Unterschiede (ROUSSEL u. KASARI, 1991), dem häufigen Vorkommen von Anämien bei Säugkälbern sowie Proteinverlusten über diarrhoeische Fäzes können die beiden Parameter Hämatokrit und Gesamteiweiß nur in Verbindung mit dem klinischen Bild zur Feststellung des Dehydratationsgrades beitragen (HARTMANN, 1995).

Nach NAYLOR (1987b) weisen Durchfallkälber jünger als 8 d einen stärkeren Anstieg des Hämatokrit auf als Kälber, die älter als 8 d sind. Das bedeutet, jüngere Kälber (<8 d) dehydratisieren während einer Durchfallerkrankung stärker. Die eigenen Daten bestätigten diese Annahme insofern, als der Hämatokritmittelwert der jüngeren Kälber zwar höher lag, der Unterschied zum Wert bei den älteren Kälbern aber statistisch nicht signifikant war.

Bei der im Mittel festgestellten Dehydratation handelte es sich um eine isotone Dehydratation, da der osmotische Druck ($P_{\text{Osm.}}$) im Normalbereich lag. Jedoch zeigte die Schwankungsbreite des $P_{\text{Osm.}}$ von 192 bis 351 mosmol/kg das Vorhandensein sowohl von hypotonen als auch von hypertonen Dehydratationen bei den Kälberpatienten an.

Da nach Untersuchungen von BERCHTOLD et al. (1982), KASARI und NAYLOR (1984, 1986) sowie KLEE (1989) beim Kalb auch Azidosen ohne Anzeichen einer Dehydratation vorkommen können, sind die Parameter des Flüssigkeitshaushalts im Zusammenhang mit der Störung des Säuren-Basen-Haushalts nur eingeschränkt interpretierbar.

Das prärenale Nierenversagen konnte anhand des proportional stärker über den Normalbereich angestiegenen Harnstoff- als Creatininspiegel erkannt werden (GROUTIDES u. MICHELL, 1990b). Diese Nierenfunktionsstörung ist das Resultat der durch die Dehydratation bedingten, herabgesetzten renalen Perfusion. Sie wurde regelmäßig bei Untersuchungen an Durchfallkälbern beschrieben (HARTMANN et al., 1984; GROUTIDES u. MICHELL, 1990b; LANG, 1991; ROUSSEL u. KASARI, 1991; HERMÜHLHEIM, 1992; WEHRLE, 1994; GROVE-WHITE, 1996; SCHLERKA u. SADIEK, 1996). Die individuellen Werte für Harnstoff und Creatinin wiesen sehr große Schwankungsbreiten auf (Tab. 13).

Im eigenen Patientengut befanden sich die Mittelwerte der Einstellungsbefunde für Na^+ und Cl^- wie auch bei SAHAL et al. (1993) im Normalbereich. Daneben bestand im Gegensatz zu der von MAACH et al. (1992a, 1992b) und WEHRLE (1994) vorgefundenen, ausgeprägten Hypoglykämie bei den eigenen Patienten nur eine geringgradige Verminderung der Plasmaglukosewerte. Die bei den Kälberpatienten der eigenen Untersuchung nicht vorhandene Hypoglykämie ist wahrscheinlich die Folge der intensiven Vorbehandlung mit Elektrolyttränken und Infusionen im Betrieb, die ca. die Hälfte der Patienten erhielt. Bemerkenswert waren die enormen Schwankungsbreiten für Na^+ (115-176 mmol/l) und für Glucose (0,1-7,5 mmol/l). Daran zeigte sich das individuell sehr verschiedenartige Bild dieser beiden Laborparameter und das nach KLEE (1989) nicht seltene Vorkommen von Hypo- und Hypernatriämien sowie Hypoglykämien bei Durchfallkälbern.

Bei diarrhoeischen Kälbern mit einer Azidose werden häufig Hyperkaliämien mit Werten für das Plasmakalium >6 mmol/l beschrieben (DEMIGNÈ et al., 1980; HARTMANN et al., 1983; ROUSSEL, 1983; ANDRESEN u. ANDRESEN, 1986; GROUTIDES u. MICHELL, 1990b;

MAACH et al., 1992b; SAHAL et al., 1993). Die Hyperkaliämie entsteht durch den Ausstrom von intrazellulären K^+ -Ionen nach extrazellulär. Zur Aufrechterhaltung der Elektroneutralität und zum Ausgleich der Osmolarität (ROSSOW et al., 1979; KASKE, 1994) kommt es infolge des Einstroms von H^+ -Ionen in das Zellinnere, welche als Teilreaktion der Kompensation einer Azidose anzusehen ist, zum K^+ -Flux nach extrazellulär (HARTMANN, 1995). Die eigenen Untersuchungen konnten einen teilweise starken Anstieg für das Plasmakalium aus früheren Arbeiten bestätigen. Jedoch ging der Anstieg der Kaliumkonzentration nicht parallel mit der Verminderung des pH einher (Abb. 9). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu MAACH et al. (1992b), die mit abnehmendem pH eine Zunahme der K^+ -Konzentration beobachteten. Dagegen stehen sie im Einklang mit den Angaben von KASARI und NAYLOR (1984, 1986) an hochgradig azidotischen und nicht dehydratisierten Kälbern ohne Durchfall, die trotz einer ausgeprägten Azidose der Probanden keine Hyperkaliämie fanden. Es kann also festgehalten werden, daß bei den untersuchten Kälbern für die Pathogenese der Hyperkaliämie bei einer Azidose nicht nur der intra-/extrazelluläre Kaliumaustausch zum Ausgleich der Elektroneutralität verantwortlich gemacht werden kann.

MAACH et al. (1992b) fanden übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren (HARTMANN et al., 1984; MÜLLER, 1991; GROVE-WHITE, 1996) auch im Hinblick auf das Alter der Kälber keine nachweisbare Beziehung zwischen dem Laktatgehalt und der Azidose. Die eigenen Ergebnisse bestätigten dies, da sich bezüglich des Laktatgehalts kein signifikanter Unterschied zwischen älteren ($\geq 8d$) und jüngeren ($< 8d$) Durchfallkälbern zeigte (Tab. 14). Bei Betrachtung der Schwankungsbreite der Laktatkonzentration (0,8-6,6 mmol/l) wird jedoch kenntlich, daß bei einigen Tieren eine zumindest partielle Laktazidose ursächlich an der Azidoseentstehung beteiligt war (Tab. 13). Der Laktatanstieg ging parallel mit dem Anstieg des $PvCO_2$ und dem Abfall des PvO_2 ($r = -0,4681$; Abb. 10) einher. In Anlehnung an DiBARTOLA (1992) und KASKE (1994), die für die Ausbildung einer Laktazidose im Gefolge einer Gewebhypoxie den Schwellenwert für den PvO_2 von $< 3,6$ kPa (27 mmHg) angeben, konnte bei den eigenen Patientenkälbern anhand der Abbildung 10 die Ausbildung einer Gewebhypoxie mit der Folge der Umschaltung auf die anaerobe Glykolyse und dem Anstieg der Laktatkonzentration bereits unterhalb eines PvO_2 von ca. 4,3 kPa (32 mmHg) beobachtet werden. Da bei jüngeren Durchfallkälbern ein von NAYLOR (1987b) aufgezeigter und mit den vorliegenden Ergebnissen bestätigter, signifikant höherer $PvCO_2$ vorlag (Tab. 14), sollte der Laktatgehalt auch im Zusammenhang mit den Blutgasparametern PvO_2 und $PvCO_2$

interpretiert werden, da eine Gewebhypoxie zu einer vermehrten Laktatbildung führt (KASKE, 1994).

Die Anionenlücke berechnet die Differenz zwischen den ungemessenen Anionen und den ungemessenen Kationen nach Formel Nr. 18. Da die gemessenen Kationen Na^+ und K^+ normalerweise einen höheren Anteil als die gemessenen Anionen Cl^- und HCO_3^- ausmachen, gibt die Anionenlücke die Menge an nicht gemessenen Anionen wieder (HARTMANN, 1995; GROVE-WHITE, 1996). Veränderungen der Anionenlücke zeigen somit die Konzentrationsänderungen der ungemessenen Elektrolyte an. Nach dem von HARTMANN (1995) angegebenen Normalbereich für die Anionenlücke von 14 bis 20 mmol/l wiesen die Kälber eine im Mittelwert erhöhte Anionenlücke auf (Tab. 13). Bei der Betrachtung der Schwankungsbreite der Anionenlücke im Patientenmaterial (5,9-54,2 mmol/l) konnten Azidosen mit normaler, erhöhter und erniedrigter Anionenlücke festgestellt werden (Tab. 13). Diese Befunde stehen im Einklang mit GROVE-WHITE (1996), der ebenfalls eine nicht einheitliche Verteilung der Anionenlücke in seinem Patientenmaterial fand.

4.2. **Beziehung zwischen klinischen Symptomen und Werten für den Säuren-Basen-Status sowie die Blutgase**

Lebensalter der Kälber und beobachtete Azidoseintensität: Der in der Literatur von DEMIGNÉ et al. (1980), NAYLOR (1987b) und GROVE-WHITE (1996) aufgezeigte Zusammenhang zwischen einerseits dem Alter und andererseits der Intensität sowie der Qualität einer Azidose wurde in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt. Anhand der von NAYLOR (1987b) vorgenommenen Einteilung von Durchfallkälbern in die beiden Altersgruppen <8 d sowie ≥ 8 d, zeigten die älteren Kälber der eigenen Untersuchung zwar einen deutlich niedrigeren pH, der aber im Gegensatz zu NAYLOR (1987b) sich nicht statistisch signifikant von den Befunden der jüngeren Kälber unterschied (Tab. 14). Für die metabolischen Säuren-Basen-Parameter HCO_3^- und ABE konnten jedoch in Übereinstimmung mit NAYLOR (1987b) ebenfalls signifikant niedrigere Konzentrationen bei der Gruppe der älteren Patienten festgestellt werden (Tab. 14).

Ein signifikant niedrigerer PvCO_2 war bei der Gruppe der älteren Kälber als Zeichen einer vorhandenen respiratorischen Kompensation nach der Einteilung von NAYLOR (1987b) nachweisbar (Tab. 14). Ein Unterschied in der Laktatkonzentration konnte dagegen nicht festgestellt werden. Vielmehr lagen die Laktatgehalte bei älteren Kälbern im Mittelwert marginal über denen der jüngeren Kälbergruppe.

Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungsergebnissen und denen von NAYLOR (1987b) sowie GROUTIDES und MICHELL (1990b) fanden GEISHAUSER und TÜNKER (1997b) bei durchfallkranken Kälbern für die Basenabweichung (ABE) keinen und WEHRLE (1994) nur für den PvCO_2 einen signifikanten Einfluss des Alters.

Wie bereits von NAYLOR (1987b) und GROVE-WHITE (1996) gezeigt wurde, lag bei den jüngeren Kälbern (<8 d) der eigenen Untersuchungen ein nicht signifikant höherer Hämatokrit gegenüber den älteren (≥ 8 d) vor (Tab. 14). Die Ursache, warum Kälber <8 d stärker dehydrieren als Durchfallkälber ≥ 8 d, vermuten NAYLOR (1987b) und GROVE-WHITE (1996) in einer höheren Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit enterotoxinbildenden *E.-coli*-Keimen. Diese *E.-coli*-Infektionen sollen nach Angaben der Autoren aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs zu einer stärkeren Dehydratation bei den Kälbern <8 d führen. Zur Frage, warum die jüngeren Durchfallkälber eine metabolische Azidose schlechter respiratorisch kompensieren können als ältere Tiere, wurde von NAYLOR (1987b) vermutet, daß infolge der stärkeren Dehydratation im peripheren Gewebe der CO_2 -Gehalt ansteigt. Endgültig kann aber

nach NAYLOR (1987b), in Übereinstimmung mit den o.a. Angaben zur fehlenden respiratorischen Kompensation bei einigen Patienten, nur die simultane arterielle und venöse Blutgasanalyse eine Klärung dieser Frage erreichen.

Klinische Befunde und beobachtete Azidoseintensität: Die Einzelbefunde der klinischen Untersuchung aus Tabelle 11 zeigten bei der Einstellung in die Klinik nur geringe Korrelationen ($0,2 < r_s < 0,5$) mit dem Azidosegrad (Tab. 15). Von den von KASARI und NAYLOR (1984 u. 1985) vorgeschlagenen Symptomen zur Charakterisierung einer Azidose am Blut-pH zeigte das Verhalten der Kälber den stärksten Zusammenhang ($r_s = -0,5427$) gefolgt von der Hautsensibilität ($r_s = -0,5021$). Zum ABE fanden sich wenig darunter liegende Korrelationen von $r_s = -0,4811$ für das Verhalten und $r_s = -0,4823$ für die Hautsensibilität.

Ebenfalls geringe Korrelationen zu der am pH beurteilten Azidose fanden sich für die Rektaltemperatur ($r_s = 0,4460$), die Körperoberflächentemperatur der Akren ($r_s = -0,4431$), die Temperatur der Maulhöhle ($r_s = -0,4024$) und das Stehvermögen ($r_s = -0,3963$). Dabei überraschend war die relativ geringe Beziehung zwischen dem pH und dem Saugreflex ($r_s = -0,2687$). Generell lagen die Korrelationen der klinischen Befunde zum pH etwas über denen zum ABE und deutlicher über denen zu HCO_3^- . Außerdem waren die so gut wie fehlenden korrelativen Zusammenhänge zwischen den Untersuchungsparametern und dem PvCO_2 auffällig.

Dagegen lagen die Korrelationen der Exsikkoseparameter Enophthalmus, Verstreichen der Augenlidfalte und Halsfalte zu den Blutgasparametern unter $r_s = 0,3$. Sie zeigten somit in Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen den sehr ungenauen Zusammenhang zwischen der klinisch relativ gut beurteilbaren Dehydratation und der Intensität der Azidose.

Die im Schrifttum vorliegenden sehr inhomogenen Betrachtungen zur klinischen Feststellung einer Azidose geben teilweise extrem unterschiedliche Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen den klinischen Symptomen und der Azidämie wieder. So fanden KASARI und NAYLOR (1985) mit Hilfe ihres *Depression-Score-Systems* zwar einen linearen Verlauf innerhalb verschiedener klinischer Symptome. Die Korrelation des Symptomen-Score zum Basendefizit betrug jedoch bei $n=36$ Durchfallkälbern nur $r = 0,30$. Dieselben Autoren stellten ein Jahr später an $n=12$ azidotischen Kälbern ohne Durchfall und Dehydratation eine deutlich höhere Korrelation von $r = 0,87$ zwischen dem Symptomen-Score (ohne Beurteilung des Enophthalmus) und dem Basendefizit fest (KASARI u. NAYLOR, 1986). In einer weiteren Veröffentlichung fand NAYLOR (1987b) überraschenderweise zwischen dem Basendefizit und

dem Dehydratationsgrad keinen Zusammenhang ($r = 0,05$) entgegen den Vorgaben von ROUSSEL (1983) und HUNT (1985), die sich zur klinischen Erfassung des Azidosegrades ausschließlich am Dehydratationsgrad orientierten. Zwischen dem Basendefizit und dem Verhaltensstatus, beurteilt am (1) Stehvermögen und (2) Saugreflex, konnte derselbe Autor (NAYLOR 1989) in einer retrospektiven Analyse von $n=103$ Diarrhoekälbern eine Korrelation von $r = 0,50$ aufzeigen. Dieser Wert gleicht ungefähr den eigenen (Tab. 15) und den von WEHRLE (1994) angegebenen ($n=45$; $r_s = 0,55$) Korrelationen zwischen dem Allgemeinverhalten und dem Grad der Azidose.

Entgegen früherer Arbeiten und auch den eigenen Untersuchungsergebnissen konnten GEISHAUSER und TÜNKER (1997b) extrem hohe Korrelationen zwischen dem Basendefizit und dem Einzelbefund Saugreflex ($r_s = -0,70$) sowie dem Stehvermögen ($r_s = -0,64$) bei $n=65$ Durchfallkälbern feststellen. Diese mittleren bis hohen Korrelationen wurden in den eigenen Untersuchungen weit unterschritten, in denen diese zwischen dem Saugreflex und ABE bei $r_s = 0,2578$ und zwischen dem Stehvermögen und ABE bei $r_s = -0,3963$ lagen.

Angesichts der großen Variabilität und der teilweise extremen Unterschiede, die neben den eigenen Ergebnissen auch durch die Angaben im Schrifttum belegt sind, ist die Abschätzung des Azidosegrades allein anhand klinischer Symptome mit großen Unsicherheiten verbunden. Daher kann in Übereinstimmung mit NAYLOR (1987b u. 1989) und den eigenen Untersuchungen die zusätzlich zur klinischen Untersuchung vorgenommene Bestimmung des Gesamt-Kohlendioxid-Gehalts mit dem Harleco-Apparat im Blut zweifelsohne der Vorzug vor der alleinigen klinischen Untersuchung gegeben werden. Als Alternative zur klinischen Untersuchung für die Diagnostik von azidotischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts wurde von einigen anderen Autoren die Harnanalyse verwendet (MÜLLER, 1991; WEHRLE, 1994; SCHLERKA et al. 1996). Doch auch dieses Hilfsmittel wurde von den Untersuchern für die Praxis als zu ungenau beurteilt und hat sich aufgrund der nicht praxisgerechten Untersuchungstechnik bisher nicht durchgesetzt.

4.3. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pufferbehandlungen

Die vorliegenden Untersuchungen beschreiben erstmals die Wirkungsweise von Carbicarb und Tribonate im Vergleich zu NaHCO_3 zur Behandlung spontan aufgetretener Azidosen des Kalbes. Dabei zeigten die drei Pufferlösungen eine unterschiedliche Einflussnahme auf die untersuchten Laborparameter. Zum Vergleich stehen in der Literatur bisher Ergebnisse an Versuchstieren und am Menschen zur Verfügung.

NaHCO₃: Die Applikation von NaHCO_3 an die azidotischen Kälber bewirkte im Vergleich zu Carbicarb und Tribonate einerseits die relativ geringsten Veränderungen der Parameter des Säuren-Basen-Haushalts, wie pH, ABE und HCO_3^- , und hatte andererseits beträchtliche Auswirkungen auf die Blutgasparameter PvCO_2 , PvO_2 und SO_2 . Diese Beobachtungen stimmen mit Erfahrungen aus früheren tierexperimentellen Studien zur Wirksamkeit von Tribonate (WIKLUND et al., 1985) und Carbicarb (FILLEY u. KINDIG, 1984; SUN et al., 1987; BERSIN u. ARIEFF, 1988; KUCERA et al., 1989; RHEE et al., 1993; BENJAMIN et al., 1994) im Vergleich zu NaHCO_3 überein. Dabei fanden die Untersucher sowohl im arteriellen als auch im venösen Blut von Versuchstieren für NaHCO_3 stetig eine geringere alkalisierende Wirkung als für Carbicarb oder Tribonate. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren in den Literaturangaben nicht regelmäßig und nicht für alle untersuchten Parameter statistisch signifikant. Die schwächere alkalisierende Wirkung von NaHCO_3 konnte in den eigenen Untersuchungen nur gegenüber Carbicarb an den Parametern HCO_3^- und TCO_2 durch einen signifikanten Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 22).

Als ein Vorteil der NaHCO_3 -Applikation erwies sich aber, daß die gewählte Verdünnung zu keiner Überkorrektur des pH (= Alkalose, pH >7,45) führte, wie dies in den beiden anderen Gruppen je einmal bei n=43 Behandlungen mit Carbicarb- und n=51 mit Tribonate-Pufferlösung beobachtet wurde (s.u.). Die Behandlung mit NaHCO_3 führte aufgrund der schwächeren alkalisierenden Wirkung zu einer relativ „weichen“ Pufferung, wie am wenig schwankenden Kurvenverlauf des pH der Einzeltiere deutlich wurde (Abb. 13).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Säuren-Basen-Haushalt konnten in der NaHCO_3 -Gruppe bei den Blutgaswerten für PvCO_2 , PvO_2 und SO_2 teilweise erhebliche Schwankungen beobachtet werden. Die Infusion von NaHCO_3 führte zu einem deutlichen Anstieg des PvCO_2 von durchschnittlich $\bar{x} \pm s = 0,12 \pm 0,34$ kPa pro Behandlung (Tab. 22), wohingegen die anderen Puffer nur minimale Veränderungen des PvCO_2 bewirkten. Zu Beginn der

Behandlungen konnte die CO_2 -Produktion aus der Pufferreaktion des NaHCO_3 (s. Gleichung 10) an dem kurzzeitigen Anstieg des PvCO_2 -Mittelwerts beobachtet werden (Abb. 14). Aufgrund der Ergebnisse von FILLEY und KINDIG (1984), WIKLUND et al. (1985), SUN et al. (1987), BERSIN u. ARIEFF, (1988), KINDIG et al. (1989), KUCERA et al. (1989), RHEE et al. (1993), BENJAMIN et al. (1994), LEUNG et al. (1994) sowie BEECH et al. (1995) war ein CO_2 -Anstieg durch die NaHCO_3 -Infusion erwartet worden. Damit konnte abermals gezeigt werden, daß es sich bei NaHCO_3 um einen *CO_2 -produzierender Puffer* handelt.

Das in der NaHCO_3 -Pufferreaktion angefallene CO_2 muß durch verstärkte Ventilation aus dem Körper entfernt werden. Gelingt dies in Fällen eingeschränkter Ventilation oder aus anderen Gründen verminderter Fähigkeit zur Abatmung von CO_2 nicht, kann es zur Ausbildung einer paradoxen intrazellulären und intrazerebrospinalen Azidose mit deren negativen Folgen kommen (s. Kap. 2.4.2. u. 2.4.3.). Durch die CO_2 -Akkumulation im Körper ist auch der Anstieg des extrazellulären Blut-pH nicht entsprechend hoch (SUN et al., 1987).

Da ein Anstieg des venösen PCO_2 auch bei der in dieser Untersuchung verwendeten sehr geringen Konzentration einer 10-fachen Verdünnung von 8,4% NaHCO_3 aufgetreten ist, muß bei der Verwendung von höher konzentrierten NaHCO_3 -Lösungen, wie 4,2% (= halb-molar) oder 8,4% (= molar), eher mit der Bildung von CO_2 im Körper und möglicherweise dem Auftreten der paradoxen Azidose gerechnet werden (RHEE et al., 1993). Dies trifft insbesondere bei Verwendung von hyperosmolaren NaHCO_3 -Lösungen zu, wenn diese zu schnell oder als Stoß-Infusion verabreicht werden.

Nach Angaben von BERSIN und ARIEFF (1988), VAN PELT et al. (1990), PEER und GRAF (1991), DiBARTOLA (1992) sowie BEECH et al. (1995) führt die Alkalitherapie mit NaHCO_3 , im Gegensatz zu Carbicarb zu einer abrupten Linksverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve im Blut. Die dadurch stärker werdende Bindung von O_2 an Hämoglobin erleichtert zwar die O_2 -Aufnahme in der Lunge, bedingt jedoch andererseits eine schlechtere O_2 -Abgabe im peripheren Gewebe bis hin zur Entstehung einer Gewebhypoxie. Der in den Untersuchungen von SUN et al. (1987), BERSIN und ARIEFF (1988) sowie RHEE et al. (1993) beobachtete Laktatanstieg nach NaHCO_3 -Applikation deutet auf eine Gewebhypoxie hin. Die eigenen Ergebnisse spiegeln diese Angaben aus der Literatur nicht wider. So war jeweils in der NaHCO_3 -Gruppe nach Applikation der ersten 100 mmol Pufferanionen der stärkste Anstieg von SO_2 (Abb. 19) als auch des PvO_2 (Abb. 18) zu verzeichnen. In den beiden anderen Behandlungsgruppen blieb dagegen der PvO_2 annähernd konstant, aber ein Anstieg

von SO_2 war ebenso vorhanden. Der nach Gabe aller Puffer an die azidotischen Kälber beobachtete Anstieg von SO_2 kann zu einer verstärkten O_2 -Bindung an Hämoglobin geführt haben. In allen drei Behandlungsgruppen war somit die Gefahr der Ausbildung einer peripheren Gewebehypoxie durch die Alkalitherapie vorhanden. Ob der stärkere Anstieg von SO_2 nach NaHCO_3 -Gabe wirklich eine schlechtere O_2 -Versorgung der Gewebe beim Durchfallkalb bedingt, müssen weitere Untersuchungen, z.B. mit kontinuierlicher Messung des Laktatgehalts während der Puffertherapie, zeigen. Inwieweit diese Befunde nur durch die Puffergabe zu erklären sind oder ob sich noch andere Einflußfaktoren, z.B. die Atemfrequenz, auf die Blutgase ausgewirkt haben, kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht eindeutig beantwortet werden.

Als Konsequenz aus den Untersuchungsergebnissen wäre für die Behandlung dehydratisierter und azidotischer Kälber mit NaHCO_3 eine am Beginn der Flüssigkeitstherapie stehende, zumindest partielle Volumenauffüllung mit einer Elektrolytlösung dringend geboten. Durch die Bekämpfung des hypovolämischen Schocks wird die Gewebepfusion verbessert, vorhandenes CO_2 besser abtransportiert und die Herzfunktion entlastet. Nachdem das Blutvolumen teilweise wieder aufgefüllt ist, kann anschließend NaHCO_3 mit einer geringeren Gefahr von Nebenwirkungen vorzugsweise als isotonische Lösung appliziert werden.

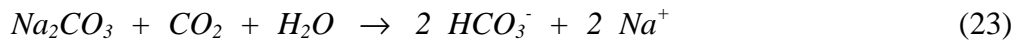
Die eigene Empfehlung steht im Gegensatz zu denen von BERCHTOLD et al. (1974), KLEE (1989) und DOLL (1990), die eine Puffertherapie mit hypertonen NaHCO_3 -Lösungen gleich am Beginn der Flüssigkeitstherapie beim Durchfallkalb vorschlagen. Neuere Mitteilungen zur Behandlung dehydratisierter Kälber mit hypertonen NaCl -Lösung unterstützen jedoch die Forderung zur initialen Rehydratation durch wirksame Volumensubstitution (CONSTABLE et al., 1996).

Carbicarb: Im Vordergrund der vorteilhaften Wirkungsweise von Carbicarb stand die Pufferwirksamkeit ohne nachhaltige Veränderung des mittleren CO_2 -Gehalts im venösen Blut der azidotischen Kälber. Auch bei der durchschnittlichen Wirkung (ΔPvCO_2 *alle Beh.*) wurde nur ein minimaler Anstieg von $\bar{x} \pm s = 0,03 \pm 0,64$ kPa ($0,2 \pm 4,8$ mmHg) durch Carbicarb hervorgerufen. In der kritischen Phase zu Beginn der Puffergabe zeigte sich bei der Infusion von Carbicarb ein nahezu unbeeinflusster Mittelwert für den PvCO_2 (Abb. 14). Dieses Ergebnis bestätigt Schrifttumsangaben, nach denen der PCO_2 weder im arteriellen noch im venösen Blut durch die Applikation von Carbicarb signifikant verändert wird (FILLEY u. KINDIG, 1984; SUN et al., 1987; BERSIN u. ARIEFF, 1988; KUCERA et al., 1989; RHEE et al., 1993;

BENJAMIN et al., 1994). Dadurch konnten die in den Kapiteln 2.4.2. und 2.4.3. eingehend beschriebenen Nebenwirkungen der CO₂-Produktion in den vorliegenden Untersuchungen am ehesten mit Carbicarb verhindert werden.

Die Einzelwerte des PvCO₂ (Abb. 15) zeigten geringgradig steigende Werte zu Beginn der Puffergabe nur bei Kälbern mit Anzeichen einer respiratorischen Kompensation der metabolischen Azidose, d.h. mit einem PvCO₂ <6,0 kPa (45 mmHg). Die beobachteten Rückgänge des PvCO₂ weisen auf die von FILLEY und KINDIG (1984) erwähnte CO₂-verbrauchende Eigenschaft von Carbicarb bei Pufferung des im Blut vorhandenen CO₂ nach Gleichung 16 (s.u.) hin, wenn zu wenig Protonen aus den Proteinen des Blutes bereitgestellt werden. Die von BENJAMIN et al. (1994) geäußerte Vermutung, daß bei sehr niedrigen pH-Werten das Carbicarb zu relativ stärkerer CO₂-Bildung führen soll, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Wie schon von den Erstbeschreibern FILLEY und KINDIG (1984) angenommen und in den Arbeiten von SUN et al. (1987), BERSIN und ARIEFF (1988), KUCERA et al. (1989), RHEE et al. (1993), BENJAMIN et al. (1994) und LEUNG et al. (1994) unterstrichen, konnte auch in dieser Untersuchung für Carbicarb eine stärkere alkalisierende Wirkung als für NaHCO₃ nachgewiesen werden. Der Anstieg des pH und der metabolischen Säuren-Basen-Parameter HCO₃⁻, TCO₂, und ABE war mit gleichen Mengen an Pufferanionen in der Lösung mit Carbicarb am höchsten (Tab. 22). Dabei unterschied sich die durchschnittliche Wirksamkeit von Carbicarb auf HCO₃⁻ und TCO₂ von beiden anderen Behandlungsgruppen signifikant. Die Erklärung, weshalb nur für die metabolischen Parameter HCO₃⁻ und TCO₂ eine signifikant bessere Wirkung von Carbicarb vorlag, ergibt sich aus der Zusammensetzung und den Reaktionsgleichungen der Puffer. Im Gegensatz zur Pufferreaktion von NaHCO₃ kann das Carbicarb auf mehreren Wegen H⁺-Ionen abpuffern. Nach FILLEY und KINDIG (1984) sowie RHEE et al. (1993) kommt es bei Carbicarb durch die im Vordergrund stehende, stark basische Pufferreaktion des CO₃²⁻-Ions zur Bildung von HCO₃⁻ (s. Gleichung 15) und damit zum Verbrauch von Protonen ohne CO₂-Produktion. Das sehr starke Reaktionsvermögen von Na₂CO₃ bedingt nach dessen Zugabe ins Blut eine sofort erfolgende komplette Umwandlung in HCO₃⁻ (LEUNG et al., 1994). Stammen die H⁺-Ionen zur Pufferung bei hohem CO₂-Gehalt des Plasmas aus H₂CO₃ bzw. CO₂ + H₂O, entsteht zusätzlich HCO₃⁻ aus der umgekehrten Reaktionsgleichung von H₂CO₃ nach Gleichung 16 (RHEE et al., 1993). Die Reaktionsgleichung zur Darstellung dieser „doppelten“ HCO₃⁻-Produktion von Na₂CO₃ lautet nach LEUNG et al. (1994):



Die Eigenschaft, im Überschuß vorhandenes CO_2 unter gleichzeitiger Bildung von HCO_3^- zu puffern (s. Gleichung 13) wird von MÜLLER-PLATHE (1982) auch dem synthetischen Tris-Puffer zugeschrieben (s.u.). Schließlich können die aus der Pufferreaktion von Na_2CO_3 entstandenen HCO_3^- -Ionen ebenso wie das mit Carbicarb gleichzeitig applizierte NaHCO_3 weitere H^+ -Ionen erst dann neutralisieren, nachdem alle CO_3^{2-} -Ionen hydratisiert worden sind.

Die dargelegten Reaktionsprozesse führten in der vorliegenden Untersuchung zu einer vorteilhaften alkalisierenden Wirkung des Carbicarb. Zur Azidosekorrektur ist damit eine geringere Dosis notwendig als bei alleiniger Gabe von NaHCO_3 (FILLEY u. KINDIG, 1984). Daraus entstehende Vorteile sind die Vermeidung von Hypernatriämie (= Hypervolämie), hyperosmolaren Zuständen und überschießender Alkalisierung des Blutes (SUN et al., 1987).

Im Gegensatz dazu konnte in den eigenen Untersuchungen als Nebenwirkung bei einem Kalb eine überschießende Alkalisierung des Blut-pH beobachtet werden (Abb. 13). LANDOW (1994) beschrieb beim Hund diese Nebenwirkung für den intramyokardialen pH nach der direkten Applikation von Carbicarb in die Coronararterien der Tiere.

Für die Infusionsbehandlung mit Carbicarb muß aufgrund seiner stärkeren alkalisierenden Eigenschaften und den eigenen Erfahrungen eine Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 20 (entspricht 100 mmol/l bis 50 mmol/l Pufferanionen je Liter Infusionslösung) der in der Literatur vorgeschlagenen Lösung bei der Anwendung am Kalb gefordert werden. Dadurch können Überkorrekturen des Blut-pH, wie in den eigenen Untersuchungen beobachtet, sowie Schädigungen der Gefäßwände sicherlich vermieden werden, wie sie KOLLÖFFEL et al. (1994) nach Applikation von 1 : 1 verdünntem Carbicarb beschrieben.

Tribonate: Die Applikation von Tribonate führte bei den azidotischen Kälbern zu einer nachhaltigen Verminderung des mittleren PvCO_2 nach den ersten Behandlungen (Abb. 14). Dieser überraschend starke Abfall stellt einen der auffälligsten Befunde der durchgeführten Pufferbehandlungen dar und war in diesem Umfang nicht erwartet worden. Bei Betrachtung der Einzelwerte des PvCO_2 wurde bei zwei Kälbern mit extrem hohen Werten für den PvCO_2 ein sehr steiler Abfall des Parameters sichtbar (Abb. 15). Der starke Rückgang bei diesen Tieren war hauptsächlich für den Rückgang des Mittelwerts verantwortlich. Da die vorherrschende Puffersubstanz in Tribonate der synthetische Tris-Puffer ist, stimmen die

eigenen Resultate mit den Literaturangaben zur CO_2 verbrauchenden Eigenschaft von Tris-Puffer überein (MICHAELIS, 1982; MÜLLER-PLATHE, 1982; WIKLUND et al., 1985). Dabei führt die sehr starke alkalisierende Wirkung von Tris-Puffer nach MÜLLER-PLATHE (1982) zur Umkehrung der Puffergleichung von H_2CO_3 , um so im Überschuß vorhandenes CO_2 zu puffern (s. Gleichung 10 u. 13), wie dies auch für das CO_3^{2-} -Ion von Carbicarb angegeben wird (s. Gleichung 16 u. 19). Tris-Puffer bzw. Tribonate kann damit als *CO_2 -verbrauchender Puffer* wirken; ein Reaktionsmechanismus, der im Gegensatz zur CO_2 -Produktion durch NaHCO_3 steht.

Als positive Eigenschaft der Pufferreaktion von Tris-Puffer wird die damit einhergehende Bildung von HCO_3^- nach Gleichung 13 erwähnt (MÜLLER-PLATHE, 1982). Die eigenen Ergebnisse belegen die HCO_3^- -Produktion durch Tris-Puffer anhand des Anstiegs von HCO_3^- in der Tribonate-Gruppe. Obwohl die Pufferlösung C nur 24 mmol/l HCO_3^- enthielt und im Vergleich dazu die Pufferlösung A exakt 100 mmol/l HCO_3^- aufwies, stieg der Parameter HCO_3^- -Ionen in beiden Gruppen ähnlich stark an (Abb. 16).

Der steile Abfall des PvCO_2 in Kombination mit der Produktion von HCO_3^- hat zu dem initial nach Gabe von 200 mmol Pufferanionen beobachteten beachtlichen Anstieg des pH geführt (Abb. 12). Dabei kam es aber auch bei einem Kalb zu einer Überkorrektur des pH mit dem höchsten in diesen Untersuchungen gemessenen pH-Wert von 7,81 und gleichzeitig dem niedrigsten PvCO_2 von 1,6 kPa (12 mmHg). Aufgrund der in der Literatur dargelegten Nebenwirkungen von Tris-Puffer wurde in dieser Untersuchung mit einer stark verdünnten Tribonatelösung gearbeitet. In einem Liter der gebrauchsfertigen Pufferlösung C waren nur 42 mmol Tris-Puffer enthalten (Tab. 7). Trotzdem wurde einmalig eine Überkorrektur des pH bewirkt und dabei gleichzeitig ein ausgeprägter Abfall des PvCO_2 registriert (Abb. 12).

Die von WIKLUND et al. (1985) angeführte intrazelluläre Pufferwirkung von Tribonate, welche die Ausbildung paradoxer Azidosen verhindern soll, konnte mit dieser Versuchsanordnung nicht nachgewiesen werden. Auch die bereits mehrfach beschriebene Nebenwirkung einer Atemdepression durch den CO_2 -Abfall konnte mit diesen Untersuchungen nicht erfasst werden. Da CO_2 im starken Umfang die Atmungsfunktion reguliert, kommt es bei dessen Abfall zur Hypoventilation bis hin zum Atemstillstand (MICHAELIS, 1982; MÜLLER-PLATHE, 1982; WIKLUND et al., 1985; THEWS, 1995). Durch die Atemdepression kann es bei einer schon vorhandenen Störung der Ventilation und der O_2 -Versorgung der Gewebepерipherie zu einer weiterführenden Herabsetzung der O_2 -Gewebebeanspruchung, d.h. einer Gewebehypoxie, kommen. Die mit der Alkalisierung des Blutes einhergehende Verschiebung

der O₂-Dissoziationskurve nach links führt dabei zusätzlich zu einer verminderten Abgabe des O₂ in der Gewebepерipherie und könnte die Hypoxie dadurch noch verschlimmern.

Die für Tris-Puffer von MICHAELIS (1982) und MÜLLER-PLATHE (1982) beschriebenen weiteren Nebenwirkungen einer Hyperkaliämie und Hypoglykämie wurden in den eigenen Untersuchungen nicht beobachtet. Daneben besteht durch wiederholte Gaben von Tris-Puffer eine Kumulationsgefahr, da die Puffersubstanz über die Nieren ausgeschieden werden muß (HARTMANN, 1995).

Verlauf der Werte im Beobachtungszeitraum: Die am Ende der Pufferbehandlung (= Endw.) für den pH und im Beobachtungszeitraum vorgefundenen höheren HCO₃⁻- und ABE-Werte in den Abbildungen 12, 16 und 17 könnten bei den genesenden Kälbern auf mehreren Wege entstanden sein. Erstens wäre die vermehrte Applikation von alkalisierenden Molekülen zu nennen. Ein Anlaufen der Kompensationsmechanismen mit verstärkter Rückresorption und Regeneration von HCO₃⁻ in den Nieren könnte ebenfalls zu diesen erhöhten Werten beigetragen haben. Als weitere Möglichkeit könnte die Metabolisierung der aufgrund einer erhöhten Anionenlücke vorhandenen ungemessenen Anionen, z.B. von Lactat, zu einer zusätzlichen Alkalisierung des Blutes beigetragen haben.

Die im Beobachtungszeitraum zum Ausgleich der weiteren Verluste oral verabreichte Rehydratationslösung mit 50 mmol NaHCO₃/l Lösung trug sicherlich auch zum weiteren Anstieg der metabolischen Säuren-Basen-Parameter HCO₃⁻ und ABE bei. Trotzdem traten Rezidive einer Azidose im Beobachtungszeitraum auf. Die weiteren HCO₃⁻-Verluste durch die hochgradige Diarrhoe konnten dabei nicht ausreichend ersetzt werden. Auch HERMÜHLHEIM (1992) stellte bei Durchfallkälbern, die allein auf oralem Weg mit pufferhaltigen Elektrolytlösungen rehydratisiert wurden, einen weiteren pH-Abfall fest. Für die tägliche Praxis ist deshalb bei hochgradig durchfallkranken Kälbern oder bei Rezidivfällen die alleinige orale Behandlung teilweise ungenügend.

Als Zusammenfassung der Ergebnisse kann festgehalten werden, daß die Pufferlösungen NaHCO₃, Carbicarb und Tribonate eine metabolische Azidose beim Kalb korrigieren können. Sie zeigten unterschiedliche Einwirkungen auf die untersuchten Parameter der Blutgase und des Säuren-Basen-Haushalts, die es im Rahmen der klinischen Veterinärmedizin entsprechend zu nutzen gilt.

4.4. TCO₂-Bestimmung mit dem Harleco-Apparat

In den Untersuchungen zur Bestimmung von TCO₂ mit dem Harleco-Apparat in n=376 Kälberblutproben sollte vor allem geprüft werden, inwieweit die Werte des TCO₂ das Auftreten einer metabolischen Azidose bei durchfallkranken Kälbern anzeigen können. Außerdem sollte ermittelt werden, ob sich neben Plasma auch Vollblut zur Bestimmung des TCO₂-Gehalts mit dem Harleco-Apparat eignet. Hierzu wurden in der Fachliteratur widersprüchliche Angaben vorgelegt. Darüberhinaus sollte der Einfluss der Standardlösung auf das Analyseergebnis untersucht werden.

Untersuchungsgut: In den Literaturangaben zur Bestimmung von TCO₂ mit dem Harleco-Apparat im Blut von Kälbern und Rindern wurden jeweils unterschiedliche Substrate (Vollblut, Plasma oder Serum) verwendet. GENTRY und BLACK (1975) untersuchten Plasma von Hunden und Rindern mit dem Harleco-Apparat. NAYLOR (1987a) verwendete in den ersten am Kalb durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung des TCO₂ mit dem Harleco-Apparat ausschließlich Serum, wie in der Arbeitsvorschrift des Herstellers vorgegeben. Dementgegen gaben GROUTIDES und MICHELL (1990a) der einfacheren, da zeitsparenden Verwendung von Vollblut den Vorzug, die von WHITE und GROVE-WHITE (1993) sowie GROVE-WHITE (1994, 1996) übernommen wurde. Die Benutzung von Vollblut kritisierte jedoch NAYLOR (1990a). Nach Meinung des Autors nehmen bei der Analyse von Vollblut die Ungenauigkeiten bei der Analyse von TCO₂ zu, da die der Probe zugegebene Milchsäure die Erythrozyten lysiert und dadurch der im Plasma vorhandene TCO₂-Gehalt verdünnt wird. DOLL (1993) berichtet erstmals über die Untersuchung von Plasma mit dem Harleco-Apparat bei durchfallkranken Kälbern.

Ausgehend von diesen unterschiedlichen Auffassungen bestimmte DODENHOFF (1991) erstmals TCO₂ mit dem Harleco-Apparat vergleichend im Plasma und Vollblut bei n=200 Kühen mit Labmagenverlagerung. Um den Hämatokritwert der Vollblutprobe und die von NAYLOR (1990a) vorgebrachte Kritik zu berücksichtigen, korrigierte DODENHOFF (1991) den Harleco-Probenwert der Vollblutprobe nach folgender Formel:

$$\text{Harleco-TCO}_2 \text{ (mmol/l)} = \frac{\text{Harleco-TCO}_2\text{-Wert der Vollblutprobe}}{100 - \text{Hämatokrit (Vol.\%)}} \quad (24)$$

Die Autorin ermittelte jedoch mit diesem zusätzlichen Rechenschritt eine deutlich geringere Korrelation zum Blutgas-TCO₂, als bei der simultanen Analyse von Plasma. Aufgrund dieser Erfahrung von DODENHOFF (1991) wurde auf die Korrektur mit dem Hämatokrit in der vorliegenden Arbeit verzichtet.

Vergleichsgröße der Blutgasanalyse: Zum Vergleich der am Harleco-Apparat ermittelten Werte für das Harleco-TCO₂ mit der Blutgasanalyse wurde in dieser Studie, wie von GROUTIDES und MICHELL (1990a) sowie DOLL (1993), der vom Blutgasanalysator ABL 5 ermittelte Parameter TCO₂ gewählt. NAYLOR (1987a) und DODENHOFF (1991) hingegen verwendeten als Vergleichsgröße den Parameter HCO₃⁻. Nach Angaben von DiBARTOLA (1992) liegt der TCO₂-Gehalt etwa 1 bis 2 mmol/l über der HCO₃⁻-Konzentration des Blutes (s. Kap. 2.3.2.2.). Die HCO₃⁻-Konzentration als Vergleichsgröße berücksichtigt das freie, d.h. physikalisch gelöste CO₂ im Blut nicht, welches jedoch vom Harleco-Apparat gemessen wird. Für den exakten Vergleich der beiden Bestimmungsverfahren für TCO₂ wurde aus diesem Grund in den eigenen Untersuchungen der Parameter TCO₂ herangezogen, der auch das physikalisch gelöste CO₂ im Blut einschließt.

Korrelationen: Das mit dem Harleco-Apparat im Probenmaterial ermittelte TCO₂ zeigte sowohl im Plasma als auch im Vollblut hohe bis sehr hohe positive Korrelationen zum Blutgasanalysator-TCO₂ (Tab. 22). In Übereinstimmung mit DODENHOFF (1991) konnten dabei höhere Korrelationen bei der Verwendung von Plasma als bei der Verwendung von Vollblut erzielt werden. Überraschend waren die höheren Korrelationen der direkt abgelesenen Harleco-TCO₂-Werte *VBdir* und *PLdir* gegenüber den mit Hilfe der Standardlösung errechneten Werte *VBerr* und *PLerr*.

Die in der vorliegenden Untersuchung festgestellten Beziehungen zwischen der TCO₂-Messung mittels Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator ABL 5 decken sich mit Ergebnissen bereits früher durchgeführter Studien. NAYLOR (1987a) beschrieb bei der TCO₂-Analyse von Blutserum durchfallkranker Kälber (n=20) mit dem Harleco-Apparat einen Korrelationskoeffizient von $r = 0,91$ zum HCO₃⁻-Gehalt der Blutprobe. Dieser Wert ist mit der in der eigenen Untersuchung festgestellten Korrelation im Blutplasma nahezu identisch, die zwischen *PLerr* und TCO₂ bei $r = 0,9116$ lag. GROUTIDES und MICHELL (1990a) fanden in n=1939 Vollblutproben von Kälbern eine geringgradig höhere Korrelation von $r = 0,879$ zum

Blutgasanalysator- TCO_2 als die eigene Untersuchung im Vollblut (VBerr zu TCO_2 ; $r = 0,8657$).

DODENHOFF (1991) konnte bei der TCO_2 -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat in Vollblutproben, die von $n=200$ Kühen mit einer Labmagenverlagerung stammten, eine Korrelation von $r = 0,5647$ zum Blutgasanalysator- HCO_3^- nachweisen. Bei zwei von der Autorin angewandten Methoden der Plasmagewinnung und der anschließenden TCO_2 -Analyse mit dem Harleco-Apparat lagen die statistischen Beziehungen zu HCO_3^- höher ($r = 0,8040$ bzw. $r = 0,8301$) als bei Vollblut ($r = 0,5647$), aber wiederum unter denen dieser Arbeit (Tab. 22). Die Ursache des von DODENHOFF (1991) festgestellten, beträchtlichen Unterschieds zwischen Vollblut und Plasma liegt höchstwahrscheinlich in der nach Formel Nr. 24 durchgeführten Korrektur auf den Hämatokrit der Vollblutprobe begründet. Diese Vermutung ergibt sich aus den Ergebnissen von GROUTIDES und MICHELL (1990a) und der eigenen Arbeit, in der die Korrelationen für Vollblut übereinstimmend höher lagen, ohne daß eine Korrektur auf den Hämatokrit der Blutprobe durchgeführt wurde.

Die Ursache für den von DODENHOFF (1991) bei der Harleco-Analyse im Plasma festgestellten und im Vergleich zur eigenen Untersuchung etwas geringeren statistischen Zusammenhang zur Referenzmethode Blutgasanalysator dürfte im Probenmaterial zu suchen sein. Die von DODENHOFF (1991) analysierten Blutproben stammten ausschließlich von Kühen mit einer Labmagenverlagerung. Aufgrund der hohen Prävalenz einer metabolischen Alkalose im Probenmaterial wiesen die Blutproben bei DODENHOFF (1991) einen höheren Mittelwert für HCO_3^- von $\bar{x} \pm s = 29,0 \pm 6,2$ mmol/l auf als der Mittelwert für TCO_2 in den eigenen Untersuchungen ($\bar{x} \pm s = 23,9 \pm 7,4$ mmol/l). GROUTIDES und MICHELL (1990a) berichten über die zunehmende Ungenauigkeit der TCO_2 -Analyse mit dem Harleco-Apparat bei hohen HCO_3^- -Konzentrationen im Blut. DODENHOFF (1991) hält dagegen, daß die diagnostische Präzision des Harleco-Apparats für azidotische Proben genauso gut ist wie für alkalotische Proben. DOLL (1993) gibt keine Korrelationskoeffizienten sondern nur den positiven Vorhersagewert für verschiedene Meßbereiche an.

Standardlösung: GROUTIDES und MICHELL (1990a) schlugen zur Verbesserung der Genauigkeit der TCO_2 -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat die Nutzung von zwei Standardlösungen vor anstatt der vom Hersteller vorgegeben Empfehlung, nur eine Standardlösung mit gleichbleibender NaHCO_3 -Konzentration (25 mmol/l NaHCO_3) zu verwenden. Die Autoren stellten Standardlösungen mit den NaHCO_3 -Konzentrationen 6, 9, 12,

15, 21, 27 sowie 30 mmol/l her und wählten jeweils die am nächsten oberhalb und unterhalb des Probenergebnisses liegende Konzentration der Standardlösungen für die Berechnung des TCO₂-Gehalts der Vollblutprobe nach Formel Nr. 17 aus. Nach Angaben der Autoren konnten sie dadurch eine deutliche Verbesserung ihrer Analyseergebnisse erzielen. Diese Angabe lässt jedoch das Vorliegen einer ursprünglich niedrigeren Korrelation als der publizierten ($r = 0,879$) bei Verwendung von nur einer Standardlösung vermuten. Vergleichende Angaben und statistische Unterschiede zu den Analyseverfahren mit nur einer bzw. zwei Standardlösungen wurden von GROUTIDES und MICHELL (1990a) nicht vorgenommen. DODENHOFF (1991) fand dagegen bei Verwendung einer zweiten Standardlösung, wie von GROUTIDES und MICHELL (1990a) vorgeschlagen, keine statistisch signifikante Verbesserung des Analyseergebnisses.

Mit den eigenen Untersuchungen gelang im Gegensatz dazu die Erzielung eines deutlich höher liegenden Korrelationskoeffizienten zum Blutgasanalysator-TCO₂, wenn auf das Ergebnis der Standardlösung verzichtet wurde (Tab. 22). Aufgrund dieser Befunde und dem Umstand, daß die Vorratshaltung und die Verwendung einer zweiten Standardlösung direkt am Patient, d.h. auf dem landwirtschaftlichen Betrieb, kaum praktikabel erscheint, sollte auf die Verwendung mehrerer Standardlösungen verzichtet werden. Das Weglassen der Analyse der Standardlösung kann zu einer höheren Korrelation führen, wie die vorliegende Untersuchung gezeigt hat.

Regression: Aus den regressionsanalytischen Beziehungen des Harleco-TCO₂ zum TCO₂ der Blutgasanalyse wurde ersichtlich, daß zwischen den beiden TCO₂-Bestimmungsmethoden eine lineare Beziehung vorlag. Es wurde aber auch deutlich, daß die Regressionsgeraden nicht auf der Nulllinie lagen, sondern diese kreuzten und flachere Steigungen (*b*) als die der Winkelhalbierenden aufwiesen. Die Angaben zu den Steigungen (*b*) in Tabelle 22, die Schnittpunkte mit der Nulllinie in den Abbildungen 23 bis 26 und der *y*-Achsenabschnitt (*a*) der Regressionsgleichungen, ebenfalls in Tabelle 24 angegeben, machten einen systematischen Fehler der TCO₂-Messung durch den Harleco-Apparat deutlich. Durch den Harleco-Apparat wurden Proben mit einem niedrigen TCO₂ Gehalt unterhalb bzw. links des Schnittpunkts mit der Nulllinie durch den Harleco-Apparat relativ zu hoch eingestuft, was bedeutet, daß die zugrundeliegende azidotische Abweichung unterschätzt wird (Abb. 23 bis 26). Andererseits wurden Proben mit höheren TCO₂-Werten oberhalb des Schnittpunkts mit der Nulllinie durch den Harleco-Apparat relativ zu niedrig eingestuft. Dies führte dazu, daß für Proben im alkalotischen Bereich relativ zu niedrige TCO₂-Werte durch den Harleco-Apparat bestimmt

wurden. Aufgrund dieses systematischen Fehlers konnten die Trennwerte des Blutgasanalysator-TCO₂ nicht übernommen werden. Anstatt dessen wurden zur weiter unten aufgeführten Überprüfung der diagnostischen Präzision anhand der Regressionsgleichungen die entsprechenden Trennwerte für das Harleco-TCO₂ für die 5 Kategorien des Blutgasanalysator-TCO₂ bestimmt (Tab. 23).

Der systematische Fehler der TCO₂-Bestimmung mit dem Harleco-Apparat war infolge der geringeren Steigung (b) mit $b = 0,53$ bzw. $b = 0,60$ im Vollblut deutlicher ausgeprägt als im Plasma mit $b = 0,66$ bzw. $b = 0,75$ (Tab. 22). Auch streuten die Harleco-Meßwerte bei der Analyse von Vollblut (Abb. 23 u. 24) stärker um die Regressionsgerade als bei der Verwendung von Plasma (Abb. 25 u. 26). Die stärkere Streuung kam bereits durch die geringeren Korrelationen im Vollblut zum Ausdruck.

In der Regressionsanalyse von DODENHOFF (1991) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in dieser Untersuchung, da die Steigung (b) im Vollblut ebenso flacher verlief ($b = 0,65$) als im Plasma ($b = 0,80$ bzw. $b = 0,82$). Die Streuung der Meßwerte um die Gerade war bei Vollblut ebenfalls stärker. Im Gegensatz zu den niedrigeren Korrelationskoeffizienten von DODENHOFF (1991) verliefen die ermittelten Regressionsgeraden für Vollblut und für Plasma hingegen etwas steiler als die eigenen. Dadurch lagen die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit der y -Achse bei DODENHOFF (1991) für Vollblut bei 1,41 mmol/l und für Plasma bei 3,55 bzw. 3,74 mmol/l Harleco-TCO₂ näher bei Null als in dieser Arbeit (6,57 mmol/l für PL_{dir} u. 6,77 mmol/l für PL_{err} ; Tab. 24). Weitere Untersuchungen mit dem Harleco-Apparat gaben die regressionsanalytische Beziehungen entweder nicht an (DOLL u. SEITS, 1991; DOLL, 1993) oder führten diese als Regressionsanalyse von (x) auf (y) und somit umgekehrt zur eigenen aus (NAYLOR, 1987a; GROUTIDES u. MICHELL, 1990a).

Diagnostische Präzision: Die Fähigkeit der TCO₂-Bestimmung mit dem Harleco-Apparat zur Erkennung von verschieden stark verminderten, normalen und erhöhten TCO₂-Konzentrationen wurde zur Validierung des Untersuchungsverfahrens herangezogen. Hierzu wurden die Diagnoserichtigkeiten der Harleco-TCO₂-Werte VB_{err} , VB_{dir} , PL_{err} und PL_{dir} für insgesamt 5 Kategorien geprüft (Tab. 24 bis 27). Aufgrund des bei der Regressionsanalyse beschriebenen systematischen Fehlers der TCO₂-Analyse durch den Harleco-Apparat war die Abgrenzung neuer Harleco-Kategorien notwendig. Für diese insgesamt 5 Harleco-Kategorien konnten Diagnoserichtigkeiten von meist über 50% erzielt werden. Nur bei VB_{err} lag die Diagnoserichtigkeit des Harleco-Apparats in zwei Kategorien unterhalb von 50%. Die

höchsten Trefferquoten bzw. Diagnoserichtigkeit und damit auch die beste diagnostische Präzision der 4 Harleco-Werte der Blutproben wurde durch *PLdir* erzielt (Tab. 28). In der Praxis steht dem Vorteil einer höheren Genauigkeit der TCO₂-Bestimmung bei der Analyse von Plasma der höhere Arbeitsaufwand gegenüber.

Für die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert ergaben sich meistens hohe Werte über 80%, für *PLdir* teilweise über 90%. Die Sensitivität und der positive Vorhersagewert waren, wie auch die Prozentzahl der Diagnoserichtigkeit, für *PLdir* am höchsten. Damit kann festgehalten werden, daß der Harleco-Apparat in dieser Untersuchung die genauesten Ergebnisse mit der Verwendung von Plasma unter Umgehung der Analyse mit der Standardlösung ergab. Mit dem Harleco-Apparat konnten verminderte TCO₂-Gehalte einer Blutprobe mit hoher Sicherheit (Sensitivität >80%) bestimmt werden. Insgesamt betrachtet zeigte das direkt bestimmte Harleco-TCO₂ im Vollblut und im Plasma (*VBdir* u. *PLdir*) gegenüber dem errechneten *VBerr* und *PLerr* eine höhere Diagnoserichtigkeit und diagnostische Präzision.

Die Ursache, warum mit den direkt bestimmten Harleco-TCO₂-Werten *VBdir* und *PLdir* bessere Ergebnisse erzielt wurden, könnte u.a. in der Standardlösung begründet sein. Die Überprüfung der Richtigkeit des Bestimmungsverfahrens ergab eine Wiederauffindungsrate von 109,2% der Konzentration der Standardlösung. Dies führte zu einem höheren Mittelwert der Standardlösung von $\bar{x} \pm s = 27,3 \pm 2,2$ mmol/l als der tatsächlichen Konzentration der Standardlösung von 25 mmol/l NaHCO₃. Daraus resultierte die Verkleinerung des Quotienten aus der Konzentration der Standardlösung geteilt durch das Analyseergebnis der Standardlösung unter eins (s. Formel 17). Somit errechneten sich für die Blutproben niedrigere Werte für das Harleco-TCO₂ sowohl im Vollblut (*VBerr*) als auch im Plasma (*PLerr*), wenn die Standardlösung verwendet wurde. Die Analyse von Plasma war der von Vollblut im Hinblick auf die Genauigkeit und Präzision überlegen.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß mit dem Harleco-Apparat eine einfache und hinreichend genaue Methode zur Bestimmung des TCO₂ im Blut unter Praxisbedingungen zur Verfügung steht. Die Diagnostik von verminderten TCO₂-Konzentrationen im Blut und damit von metabolischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts beim Kalb erfährt dadurch eine Verbesserung gegenüber der alleinigen klinischen Untersuchung. Der Preis des Harleco-Apparats ist gegenwärtig mit ca. 1300,-- DM um etwa das 10fache günstiger als transportable Blutgasgeräte. Die laufenden Kosten pro Analyse sind im Vergleich zu transportablen

Blutgasgeräten fast zu vernachlässigen, wenn die Reaktionsgefäße wiederverwendet und die Reaktionslösungen selbst hergestellt werden (GROUTIDES u. MICHELL, 1990a). Bei der Blutgasanalyse mit transportablen Geräten muß mit hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten kalkuliert werden, da die Probenkartuschen nur einmalig verwendet werden können. Der Zeitaufwand für eine Analyse mit dem Harleco-Apparat ist relativ gering und liefert bei der Verwendung von Vollblut schon nach ca. 10 min ein Ergebnis. Bei Verwendung von Plasma dauert der Analysenvorgang entsprechend länger (transportable Zentrifuge), liefert dafür aber genauere Befunde.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von NAYLOR (1987a), GROUTIDES und MICHELL (1990a), DODENHOFF (1991), DOLL (1993) und GROVE-WHITE (1994, 1996) sowie Hinweisen in Lehrbüchern (TURNER u. McILWRAITH, 1983; RADOSTITS, 1994) kann der Harleco-Apparat als eine einfache, schnelle und billige Methode zur Bestimmung des TCO_2 -Gehalts einer Blutprobe empfohlen werden. Mit der aufgezeigten Vereinfachung der Analysenprozedur durch den Wegfall der Analyse der Standardlösung konnte die Genauigkeit der TCO_2 -Analyse sogar gesteigert und sehr praxisnah gestaltet werden. Die Diagnose von metabolischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts bei Kälbern kann dadurch unter Praxisbedingungen und vor allen Dingen direkt am Patienten entscheidend verbessert werden.

4.5. **Schlußfolgerungen**

- Das klinische Bild der n=36 untersuchten Kälber mit einer systemischen Azidose (Blut-pH <7,30) wurde von einem unterschiedlich stark gestörten Allgemeinbefinden bis hin zum komatösen Festliegen in Seitenlage dominiert. Desweiteren traten regelmäßig Symptome einer Diarrhoe mit Dehydratation, ein unterschiedlich stark beeinträchtigter Saugreflex und eine Hypothermie bei den azidotischen Kälbern auf. In Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Untersuchungen muß bei durchfallkranken Kälbern oft mit der Ausbildung einer systemischen Azidose gerechnet werden.
- Von der Norm abweichende Befunde am Atmungstrakt bei Kälbern mit einer Azidose können nur mit Vorsicht bewertet werden, da sich die Kompensationsreaktionen auf eine metabolische Azidose (= Hyperventilation) und eventuell gleichzeitig bestehende Lungenerkrankungen überlagern können.
- Bei Kälbern mit systemischen Azidosen im Gefolge von Durchfallerkrankungen lagen der Azidose unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde. Im Vordergrund stand die einfache metabolische Azidose mit nachweisbarer respiratorischer Kompensation (n=10). Daneben wurden aber auch metabolische Azidosen ohne Anzeichen einer respiratorischen Kompensation (n=15) sowie gemischte respiratorisch-metabolische Azidosen (n=11) vorgefunden. Die Ursachen der fehlenden respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose und der gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose sind nicht bekannt und konnten auch mit den vorliegenden Untersuchungen nicht abgeklärt werden. Hierzu sind weitergehende Untersuchungen erforderlich.
- In Übereinstimmung mit früheren Studien konnten die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, daß durchfallkranke Kälber in der Altersgruppe <8 d eine geringere Azidose aufweisen als Kälber ≥8 d. Die Klärung der Ursache dafür bedarf jedoch weitergehender Untersuchungen.
- Zwischen den klinischen Symptomen, wie Stehvermögen, Rektaltemperatur, Enophthalmus, Lidreflex, Saugreflex und den Laborwerten des Säuren-Basen-Status, wie pH, ABE, HCO_3^- und PvCO_2 konnten nur geringe Korrelationen festgestellt werden. Somit gelang mit Hilfe der klinischen Untersuchung die für die Praxis wünschenswerte Diagnostik einer Azidose allein anhand klinischer Symptome nur unzureichend.
- Mit dem Harleco-Apparat steht eine einfach durchzuführende, transportable und vor allem im Vergleich zur konventionellen Blutgasanalyse kostengünstige Methode zur Diagnose

von metabolischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts zur Verfügung. Als Untersuchungsgut eignet sich dazu Vollblut oder Blutplasma. Einem genaueren Analyseergebnis steht ein größerer Arbeitsaufwand bei der Analyse von TCO_2 im Plasma gegenüber.

- Zwischen der TCO_2 -Bestimmung mit dem Harleco-Apparat und dem Blutgasanalysator bestand in den eigenen Untersuchungen eine lineare Beziehung. Jedoch wurden durch den Harleco-Apparat aufgrund eines systematischen Fehlers Vollblut- und Plasmaproben mit geringem TCO_2 -Gehalt relativ zu hoch eingestuft, was bedeutet, daß die Azidose unterschätzt blieb. Andererseits wurden Proben mit hohem TCO_2 -Gehalt zu niedrig eingestuft und dadurch die Alkalose ebenfalls unterschätzt. Aus diesem Grund mussten die mit dem Harleco-Apparat erhaltenen Werte anhand der Regressionsgleichungen korrigiert werden, um eine zufriedenstellende Rate richtiger Diagnosen zu erhalten.
- Eine für die Praxis wünschenswerte möglichst einfache und wenig zeitaufwendige Methode der Analysenprozedur konnte ohne Verwendung der Standardlösung erreicht werden. Durch diese Vereinfachung des Analysenvorgangs wurde die Genauigkeit der Harleco-Analyse sogar gesteigert und damit gleichzeitig sehr praxisnah gestaltet. Die Diagnostik von metabolischen Störungen des Säuren-Basen-Haushalts mit dem Harleco-Apparat direkt am Patienten auf dem landwirtschaftlichen Betrieb erfährt gegenüber der gegenwärtigen Situation eine entscheidende Verbesserung.
- Bei der Behandlung der azidotischen Kälber konnte für die drei eingesetzten Puffer NaHCO_3 , Carbicarb und Tribonate eine Pufferwirksamkeit auf den Blut-pH festgestellt werden. Carbicarb zeigte dabei, gefolgt von Tribonate und NaHCO_3 , die größte alkalisierende Wirksamkeit. Mit jeder Applikation von 100 mmol Pufferanionen konnte mit Carbicarb ein durchschnittlicher Anstieg des Blut-pH von $\bar{x} \pm s = 0,09 \pm 0,05$ pH-Einheiten, mit Tribonate von $0,08 \pm 0,03$ und mit NaHCO_3 von $0,06 \pm 0,02$ bei den Kälbern erreicht werden.
- Die Wirkung der Puffer auf den PvCO_2 , als der respiratorischen Komponente des Säuren-Basen-Status, war zu Beginn der Puffertherapie auffällig unterschiedlich. Mit Tribonate wurde mit der Applikation der ersten 200 mmol Pufferanionen ein Abfall des mittleren PvCO_2 um 1,3 kPa beobachtet. Daraus kann eine als Nebenwirkung für Tris-Puffer beschriebene Atemdepression resultieren, da der PCO_2 primär die Atmung reguliert. Der mit NaHCO_3 beobachtete kurzzeitige Anstieg des PvCO_2 kann bei eingeschränkter Elimination von CO_2 aus dem Organismus zu einer paradoxen intrazellulären und

zerebrospinalen Azidose führen. Da im Vergleich dazu der Einfluß mit Carbicarb auf den P_vCO_2 am geringsten ausgeprägt war, kann für die zukünftige Behandlung von Azidosen entsprechend ihrer Pathogenese die unterschiedliche Wirksamkeit der Puffer genutzt werden.

- Carbicarb stellt eine neue Möglichkeit der Puffertherapie beim Kalb dar, die insbesondere zur Behandlung gemischt respiratorisch-metabolischer Azidosen geeignet erscheint. Aufgrund des beträchtlich alkalisierenden Potentials von Carbicarb sollte der Einsatz nur in einer hohen Verdünnung der in der Literatur angegebenen Konzentration erfolgen, um damit das Nebenwirkungsrisiko möglichst gering zu halten.

5. Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an n=36 Kälbern im von Alter 3 bis 28 d durchgeführt. Die Tiere wiesen im Verlauf von Erkrankungen des Verdauungs- und/oder Atmungstrakts eine systemische Azidose (Blut-pH <7,30) auf. Die Ziele der Untersuchungen waren (1) Aufklärung der Pathogenese der Azidose, (2) Darstellung der Kompensation des gestörten Säuren-Basen-Haushalts, (3) Erkennung von Beziehungen zwischen klinischen Symptomen und Parametern des Säuren-Basen-Status, (4) Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Puffersubstanzen Carbicarb und Tribonate im Vergleich zu NaHCO_3 sowie (5) Überprüfung des Harleco-Apparats zur Bestimmung von TCO_2 im Blut für die Diagnostik metabolischer Störungen des Säuren-Basen-Status bei Kälbern.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wiesen n=10 (27,8%) der untersuchten Kälber eine nachweisbare respiratorische Kompensation ($\text{PvCO}_2 < 5,3$ kPa) der metabolischen Azidose (ABE: $\bar{x} \pm s = -22,1 \pm 5,3$) auf. Bei n=15 (41,7%) Kälbern lag der PvCO_2 zwischen 5,3 und 6,7 kPa (ABE: $\bar{x} \pm s = -15,4 \pm 7,6$) und bei n=11 (30,6%) Tieren betrug er $>6,7$ kPa (ABE: $\bar{x} \pm s = -10,2 \pm 13,1$). Die Azidose der Kälber mit einem $\text{PvCO}_2 >6,7$ kPa war somit teilweise gemischt respiratorisch-metabolischer Natur.

Zwischen den klinischen Symptomen, wie Stehvermögen, Rektaltemperatur, Enophthalmus, Lidreflex und Saugreflex sowie den Laborwerten des Säuren-Basen-Status, wie pH, ABE, HCO_3^- und PvCO_2 bestanden nur geringe Korrelationen ($r_s < 0,5$). Die höchste Korrelation fand sich zwischen dem Verhalten der Kälber und dem Blut-pH ($r_s = -0,5427$). Die für die Praxis wünschenswerte Abschätzung oder gar exakte Diagnostizierung der azidotischen Störungen allein anhand von klinischen Symptomen gelang somit nur unzureichend praktikabel.

Für die Behandlung der Azidose wurden die Kälber randomisierend drei Therapiegruppen zugeteilt. Neben NaHCO_3 kamen die neueren Puffergemische Carbicarb und Tribonate zum Einsatz. Carbicarb ist eine äquimolare Mischung aus NaHCO_3 (333 mmol/l) und Na_2CO_3 (333 mmol/l). Tribonate ist ein Gemisch aus Tris-Puffer (300 mmol/l), Acetat (200 mmol/l), NaHCO_3 (160 mmol/l) und Na_2HPO_4 (20 mmol/l). Zum Vergleich der Wirkung wurden die Puffer mit 0,9% NaCl und Aqua dest. äquilibriert, so daß mit einem Liter Infusionslösung 100 mmol Pufferanionen (= eine Behandlung) appliziert wurden.

Die Puffer zeigten unterschiedliche Wirkungen auf den Säuren-Basen-Haushalt und die Blutgase der erkrankten Kälber. Carbicarb wies, gefolgt von Tribonate und NaHCO_3 , das relativ stärkste alkalisierende Potential auf. Mit jeder Applikation von 100 mmol Pufferanionen

konnte mit Carbicarb ein durchschnittlicher Anstieg des Blut-pH von $\bar{x} \pm s = 0,09 \pm 0,05$ pH-Einheiten, mit Tribonate von $0,08 \pm 0,03$ und mit NaHCO_3 von $0,06 \pm 0,02$ bei den Kälbern erreicht werden. Für die metabolischen Parameter des Säuren-Basen-Status HCO_3^- und TCO_2 war eine signifikant stärkere alkalisierende Wirkung des Carbicarb nachweisbar. Als Nebenwirkung wurde bei $n=43$ Behandlungen mit Carbicarb und $n=51$ mit Tribonate jeweils einmalig eine Überkorrektur des Blut-pH hervorgerufen. Dieser Befund verdient Beachtung, da im Vergleich zu den Literaturangaben in den eigenen Untersuchungen relativ hohe Verdünnungen der Puffer Verwendung fanden.

Auf den PvCO_2 , als der respiratorischen Komponente des Säuren-Basen-Status, wirkten die drei Pufferlösungen ebenfalls deutlich verschieden. Mit Tribonate kam es nach der Applikation von 200 mmol Pufferanionen zu einem Abfall des PvCO_2 um 1,3 kPa auf $\bar{x} \pm s = 5,2 \pm 1,4$ kPa. Dieser Abfall des PvCO_2 kann zu einer Atemdepression führen, da CO_2 als entscheidende Regelgröße der alveolären Ventilation fungiert. Mit NaHCO_3 kam es zu einem kurzzeitigen und geringgradigen Anstieg des PvCO_2 . Das in der Pufferreaktion von NaHCO_3 angefallene CO_2 muß durch Hyperventilation abgeatmet werden. Bei ungenügender Abatmung mit nachfolgender Akkumulation von CO_2 im Organismus besteht bei der Applikation von NaHCO_3 die Gefahr der Ausbildung einer paradoxen intrazellulären und zerebrospinalen Azidose. Mit Carbicarb hingegen war der Einfluß auf den PvCO_2 am geringsten ausgeprägt.

Entsprechend der Pathogenese einer azidotischen Störung kann die unterschiedliche Wirksamkeit der geprüften Puffer zukünftig genutzt werden. Bei einfachen metabolischen Azidosen mit nachweisbarer respiratorischer Kompensation ist die Verwendung von NaHCO_3 ratsam. Für die Behandlung von gemischt respiratorisch-metabolischen Azidosen, z.B. im Gefolge der Asphyxie, erscheint die Verwendung von Carbicarb vorteilhaft.

Zur vergleichenden Bestimmung von TCO_2 mit dem Harleco-Apparat und einem herkömmlichen Blutgasanalysator wurden $n=376$ venöse Blutproben der o.a. Kälber untersucht. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden TCO_2 -Bestimmungsverfahren lagen mit Verwendung der Standardlösung im Vollblut bei $r = 0,8657$ und im Plasma bei $r = 0,9015$. Die vereinfachte Analysenmethode ohne Verwendung der Standardlösung ergab höhere Korrelationen im Vollblut ($r = 0,9116$) und im Plasma ($r = 0,9529$).

Zwischen den TCO_2 -Bestimmungsmethoden am Harleco-Apparat und am Blutgasanalysator bestand eine lineare Beziehung. Die Steigungen der Regressionsgeraden ($b = 0,53-0,75$) zeigten einen systematischen Fehler der Harleco-Methode an. Proben mit geringem TCO_2 -Gehalt wurden durch den Harleco-Apparat zu hoch eingestuft und damit die azidotische

Abweichung unterschätzt. Hingegen wurden Proben mit hohen TCO_2 -Gehalten zu niedrig eingestuft, was bedeutet, daß die alkalotische Abweichung ebenfalls unterschätzt blieb. Daher wurden die Harleco- TCO_2 -Werte mit Hilfe der Regressionsgleichungen korrigiert. Danach lag mit Verwendung der Standardlösung die Rate der richtigen Zuordnungen in die entsprechenden Kategorien des Blutgasanalysator- TCO_2 bei 40% bis 72% für Vollblut und bei 51% bis 82% für Plasma. Ohne die Standardlösung ergaben sich höhere Diagnoserichtigkeiten von 50% bis 82% im Vollblut und von 59% bis 91% im Plasma.

Zur Diagnose von metabolischen Azidosen bei Kälbern stellt die Bestimmung von TCO_2 mit dem transportablen Harleco-Apparat für den praktizierenden Tierarzt eine einfache und kostengünstige Alternative zur konventionellen Blutgasanalyse dar. Durch die Anwendung einer vereinfachten Analysenmethode ohne Verwendung der Standardlösung konnte die Genauigkeit der Harleco- TCO_2 -Bestimmung verbessert werden.

6. Summary

Investigations on the diagnosis and treatment of systemic acidosis in calves.

In this study 3 to 28 days old calves (n=36) with a systemic acidosis (venous blood pH <7,30) following gastrointestinal and/or respiratory disease were examined. The objectives were (1) to investigate the pathogenesis of the acidosis, (2) to describe the compensatory reactions of the acid-base disorders, (3) to determine the correlations between clinical symptoms and the acid-base-status, (4) to evaluate the compatibility and effectiveness of the buffers Carbicarb and Tribonate compared to NaHCO₃ and (5) to evaluate the TCO₂-determination in blood with the Harleco apparatus for the diagnosis of metabolic acid-base disorders in calves.

On entry n=10 (27,7%) calves showed a marked respiratory compensation (PvCO₂ <5,3 kPa) of the underlying metabolic acidosis (ABE: $\bar{x} \pm s = -22,1 \pm 5,3$). In n=15 (41,6%) calves the PvCO₂ was between 5,3 and 6,7 kPa (ABE: $\bar{x} \pm s = -15,4 \pm 7,6$) and in n=11 (30,6%) calves the PvCO₂ was >6,7 kPa (ABE: $\bar{x} \pm s = -10,2 \pm 13,1$). Therefore the acidosis of the calves with a PvCO₂ >6,7 kPa was partly of mixed respiratory-metabolic origin.

Between the clinical symptoms as ability to stand, rectal temperature, enophthalmus, corneal reflex, suckle reflex and the laboratory data of the acid-base status pH, ABE, HCO₃⁻ and PvCO₂ only low correlation coefficients were found ($r_s < 0,5$). The highest correlation was found between the behavioral status of the calves and the pH ($r_s = -0,5427$). Although it would be desirable for the daily routine practice, the estimation or accurate diagnosis of the acidosis alone on the basis of clinical symptoms, proved not to be sufficient.

For the treatment of the acidosis the calves were randomly assigned to three treatment groups. Besides NaHCO₃ the buffer mixtures Carbicarb and Tribonate were used. Carbicarb is an equimolar mixture of NaHCO₃ (333 mmol/l) and Na₂CO₃ (333 mmol/l). Tribonate is a mixture of Tris-buffer (300 mmol/l), acetate (200 mmol/l), NaHCO₃ (160 mmol/l) and Na₂HPO₄ (20 mmol/l). To compare their effectiveness the buffers were equilibrated with 0,9% NaCl and distilled water to achieve isotonicity and a final concentration of 100 mmol buffer anions in 1 Liter (= one treatment) of the infusion solutions.

The buffers exhibited different impacts on the calves acid-base equilibrium. Carbicarb followed by Tribonate and NaHCO₃, had the greatest alkalizing potential. With each application of 100 mmol buffer anions the average rise of blood pH was $\bar{x} \pm s = 0,09 \pm 0,05$ pH units with Carbicarb, $0,08 \pm 0,03$ with Tribonate and $0,06 \pm 0,02$ with NaHCO₃. For the metabolic

parameters of acid-base status HCO_3^- and TCO_2 , a significant stronger alkalizing effect was found with Carbicarb. Overcorrection of the pH towards an alkalosis occurred once in n=43 treatments with Carbicarb and once in n=51 treatments with Tribonate although high dilutions of the buffers were used.

The three buffers also showed a different influence on the PvCO_2 as the respiratory component of acid-base status. With Tribonate there was a decline in the mean value of PvCO_2 from $\bar{x} \pm s = 6,5 \pm 1,9$ kPa at the beginning of buffer therapy to $\bar{x} \pm s = 5,2 \pm 1,4$ kPa after 200 mmol of buffer anions had been given. A sudden decline of the PvCO_2 could lead to a respiratory depression as CO_2 is the principal regulator of respiration. With NaHCO_3 a small and transitory increase of the PvCO_2 was seen. This rise in CO_2 with NaHCO_3 has to be eliminated by increased ventilation. In cases of impaired pulmonary elimination of CO_2 a consecutive accumulation of CO_2 in the body with the development of a paradoxical intracellular and cerebrospinal acidosis may be expected with NaHCO_3 . With Carbicarb there was more or less no obvious effect on the PvCO_2 .

In future, the different effectiveness of the tested buffers could be used according to the individual pathogenesis of an acidotic disturbance. For the treatment of a simple metabolic acidosis with respiratory compensation the use of NaHCO_3 is advised. For the treatment of a mixed respiratory-metabolic acidosis e.g. in asphyxia, Carbicarb may be promising.

The TCO_2 values of n=376 venous blood samples of the study calves obtained with the Harleco apparatus and a conventional blood-gas-analyzer were compared. Using the standard solution the correlation coefficients between the two methods for the determination of the TCO_2 in whole blood were $r = 0,8657$ and $r = 0,9015$ in plasma. The simplified method of analysis without using the standard solution showed higher correlations in whole blood ($r = 0,9116$) and in plasma ($r = 0,9529$).

There was a linear relationship between the TCO_2 -determination with the Harleco-apparatus and the blood-gas-analyzer. The gradient of the regression lines ($b = 0,53-0,75$) showed a bias of the Harleco-method. Samples with a small TCO_2 -content were classified too high by the Harleco-apparatus which means that the acidosis was underestimated. Samples with high TCO_2 -values were classified too low which means that the alkalotic deviation of the blood sample was underestimated. Therefore the Harleco- TCO_2 -values were corrected with the regression equations. With the use of the standard solution the rate of the correct allocations into corresponding categories of the blood-gas-analyzer- TCO_2 was 40% to 72% for whole blood and 51% to 82% for plasma. Without using the standard solution a higher rate of correct

diagnosis by the Harleco-TCO₂ from 50% to 82% with whole blood and from 59% to 91% with plasma was achieved.

For the diagnosis of metabolic acidosis in calves the determination of TCO₂ with the Harleco-apparatus offers a simple and cheap alternative to conventional blood gas analysis for the veterinary practitioner. By applying a simplified method of analysis without using the standard solution a higher precision of the Harleco-TCO₂-determination was achieved.

7. Literaturverzeichnis

ADAMS, L.G., und D.J. POLZIN (1989):

Mixed Acid-Base Disorders.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19, 307 - 326.

ADAMS, L.G., und D.J. POLZIN (1992):

Diagnosis and Treatment of Mixed Acid-Base Disorders.

In: R.W. KIRK und J.D. BONAGURA (Hrsg.): Current Veterinary Therapy XI Small Animal Practice.

11. Aufl., Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, S. 23 - 27.

ALBRYCHT, A., K. BIENIEK und S. CAKALA (1995):

Acid-Base values, hematological and biochemical parameters in calves during the first 10 days of life.

Med. Weter. 51, 357 - 358.

ALEF, M., und G. OECHTERING (1996):

Oxymetrie in der Veterinärnästhesie: Die kontinuierliche Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung bei Hund und Pferd.

Tierärztl. Prax. 24, 117 - 128.

ANDRESEN, U., und P. ANDRESEN (1986):

Zur Infusionstherapie bei Kälbern (1. Mitteilung).

Tierärztl. Umschau 41, 904 - 913.

ANDRESEN, U., und M. KIETZMANN (1987):

Zur Infusionstherapie bei Kälbern 2. Mitt.: Klinische und biochemische Untersuchungen mit einer neuen Infusionslösung.

Tierärztl. Umschau 42, 395 - 398.

APPEL, G., und A. SCHÜTTE (1990):

Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Pathologie.

Prakt. Tierarzt 71, 58 - 65.

ARIEFF, A.I. (1991):

Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis.

Br. J. Anaesth. 67, 165 - 177.

BALJER, G., und L. WIELER (1989):

Ätiologie, Pathogenese und Immunprophylaxe der neonatalen Durchfallerkrankungen der Kälber.

VET 4, 18 - 26.

BALLÁSCH, A. (1993):

Beitrag zur Belastung der Kälber mit bovinem Adenovirus und den Viren der bovinen Virusdiarrhoe, der infektiösen bovinen Rhinotracheitis und der Parainfluenza 3 bei Hüttenhaltung.

Mh. Vet.-Med. 48, 247 - 253.

BEECH, J.S., S.C.R. WILLIAMS, R.A. ILES, R.D. COHEN, K.M. NOLAN, S.J.W. EVANS und T.C.D. GOING (1995):

Haemodynamic and metabolic effects in diabetic ketoacidosis in rats of treatment with sodium bicarbonate or a mixture of sodium bicarbonate and sodium carbonate.

Diabetologica 38, 889 - 898.

BENJAMIN, E., J.M. OROPELLO, A.M. ABALOS, E.M. HANNON, J.K. WANG, E. FISCHER und T.J. IBERTI (1994):

Effects of acid-base correction on hemodynamics, oxygen dynamics, and resuscitability in severe canine hemorrhagic shock.

Crit. Care Med. 22, 1616 - 1623.

BERCHTOLD, M., G. WEISS und M. THALLER (1974):

Infusionstherapie bei Kälbern unter spezieller Berücksichtigung der Acidose.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 279 - 281.

BERCHTOLD, M., P. RÜSCH und H. BURKHARDT (1982):

Azidose: Ein Hauptproblem bei kranken Kälbern.

Tierärztl. Umschau 37, 490 - 492.

BERCHTOLD, M., W. ZAREMBA und E. GRUNERT (1990):

Kälberkrankheiten.

In: K. WALSER und H. BOSTEDT (Hrsg.): Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere. 1. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 260 - 335.

BERSIN, R.M., und A.I. ARIEFF (1988):

Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis.

Circulation 77, 227 - 233.

BINDING, U. (1997):

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

In: Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik in der DVG, 6. Jahrestagung, 5. - 9. März 1997 in München, Zusammenfassungen der Vorträge Wiederkäuer/Schweine, München.

BLECIC, S., D. DE BACKER, M. DELEUZE, J.L. VACHIERY und J.L. VINCENT (1991):

Correction of Metabolic Acidosis in Experimental CPR: A comparative study of Sodium Bicarbonate, Carbicarb and Dextrose.

Ann. Emerg. Med. 20, 235 - 238.

BOOTH, A.J., und J.M. NAYLOR (1987):

Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate.

Can. Vet. J. 191, 62 - 68.

BROBST, D. (1983):

Pathophysiologic and adaptive changes in acid-base disorders.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 773 - 780.

BUHR, F. (1996):

Untersuchung von Todesursachen bei Kälbern in Schleswig-Holstein in den Jahren 1987 - 1992.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BUHR-PÖHLMANN, C. (1985):

Auswertungen der Kälbersektionen des Veterinäruntersuchungsamtes des Landes Schleswig-Holstein der Jahre 1978 - 1983.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BÜHL, A., und P. ZÖFEL (1996):

SPSS für Windows Version 6.1 - Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse.
3. Aufl., Verlag Addison-Wesley, Bonn.

CONSTABLE, P.D., H.M. GOHAR, D.E. MORIN und J.C. THURMON (1996):

Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea.
Am. J. Vet. Res. 57, 97 - 104.

CURRLE, M. (1985):

Endoskopische, tracheobronchialesekretzytologische und arterielle Blutgasuntersuchungen bei bronchopneumoniekranken Rindern.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

DEEGEN, E. (1984):

Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes bei Pferden mit respiratorischen und metabolischen Störungen.
Prakt. Tierarzt 65, 128 - 132.

DEMIGNÉ, C., F. CHARTIER und C. RÉMÉSY (1980):

Evidence of different types of acidosis associated with diarrhea in the neonatal calf.
Ann. Rech. vét. 11, 267 - 272.

de MORAIS, H.S.A., und S.P. DiBARTOLA (1993):

Mixed Acid-Base Disorders. Part I. Clinical Approach.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 15, 1619 - 1626.

de MORAIS, H.S.A., und S.P. DiBARTOLA (1994):

Mixed Acid-Base Disorders. Part II. Clinical Disturbances.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 16, 477 - 488.

DiBARTOLA, S.P. (1992):

Fluid therapy in small animal practice.
1. Aufl., Verlag W.B. Saunders, Philadelphia.

DIRKSEN, G., W. HOFMANN und W. SEIDEL (1976):

Beitrag zur Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie bei schwerem Kälberdurchfall.
Tierärztl. Umschau 31, 103 - 107.

DODENHOFF, B. (1991):

Untersuchungen zur Brauchbarkeit eines CO₂-Mikro-Systems zur Bestimmung des Gesamt-CO₂-Gehaltes im Rinderblut bei Kühen mit Labmagenverlagerung.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

DOLL, K. (1990):

Parenterale Elektrolyttherapie bei Durchfallkälbern.
Tierärztl. Prax. 18, 564.

DOLL, K. (1992):

Untersuchungen über die Bedeutung unspezifischer Faktoren in der Pathogenese der Diarrhoe beim Kalb.
München, Univ., Tierärztl. Fak., Habil.-Schr.

DOLL, K. (1993):

Aspects of some important diseases of calves - Occurrence, Diagnosis, Prevention, Therapy.
Anim. Res. Develop. 37, 19 - 36.

DOLL, K. (1994):

Kälberdurchfall als Bestandsproblem: Therapeutische Gesichtspunkte.
In: Vortragszusammenfassungen 1. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, Berlin.

DOLL, K., und A. SEITS (1991):

Blutazidose beim Kalb - Vorkommen, Erkennung und gezielte Behandlung.
In: Vortragszusammenfassungen Großtiere BPT-Kongress 1991, Duisburg, S. 21.

DOLL, K., P. WEIRATHER und H.M. KÜCHLE (1995):

Kälberdurchfall als Bestandsproblem: Betriebsinterne Faktoren und häufige Behandlungsfehler.
Prakt. Tierarzt 76, 995 - 1004.

ELZE, K., S. SCHARFE, C. OPPERMANN, J. GRUHLE und E. HERZOG (1994):

Herdendiagnostische Aspekte bei der neonatalen Kälberdiarrhoe in einer 400er Milchviehanlage.
Prakt. Tierarzt 75, 48 - 56.

EWERBECK, H. (1965):

Trispufferbehandlung der Stoffwechselazidose bei der toxischen Gastroenteritis des Säuglings und beim atemgestörten Neugeborenen („fetal-distress“-Syndrom).
Dtsch. med. Wschr. 90, 1989 - 1994.

FETTMAN, M.J., P.A. BROOKS, K.P. BURROWS und R.W. PHILLIPS (1986):

Evaluation of commercial oral replacement formulas in healthy neonatal calves.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 188, 397 - 401.

FILLEY, G.F., und N.B. KINDIG (1984):

Carbicarb, an alkalinizing ion-generation agent of possible clinical usefulness.
Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 96, 141 - 153.

FISCHER, W., und R. BUTTE (1981):

Vergleichende Untersuchungen des Elektrolyt- und Blutstatus bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 567 - 570.

FRASER, C.L., und A.I. ARIEFF (1990):

Water metabolism and its disorders.

In: R.D. COHEN, K.G.M.M. ALBERTI und A.N. DENMAN (Hrsg.): The Metabolic and Molecular Basis of Aquired Disease.

1. Aufl., Verlag Baillière Tindall, London, S. 1002 - 1039.

FREESE, E., H.O. GRAVERT und K. PABST (1981):

Neuere Ergebnisse zur Statistik von Kälberverlusten.

Tierzüchter 33, 342 - 343.

FRERKING, H., C. BUHR-PÖHLMANN und W. HEYN (1990):

Untersuchungen über Todesursachen bei Kälbern in Norddeutschland.

Tierärztl. Umschau 45, 640.

GEISHAUSER, T. (1992):

Intravenöse Dauertropfinfusion zur Durchfallbehandlung beim Kalb.

Prakt. Tierarzt 70, 35 - 40.

GEISHAUSER, T., und B. TÜNKER (1997a):

Metabolische Azidose bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall - Behandlung mit isosmolarer Natriumbikarbonat-Lösung.

Prakt. Tierarzt 78, 595 - 600.

GEISHAUSER, T., und B. TÜNKER (1997b):

Metabolische Azidose bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall - Abschätzung an Saugreflex oder Stehvermögen.

Prakt. Tierarzt 78, 600 - 605.

GENTRY, P.A., und W.D. BLACK (1975):

Evaluation of Harleco CO₂ Apparatus: Comparison with the Van Slyke Method.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 167, 156 - 157.

GLAWISCHNIG, E., N. GERBER und G. SCHLERKA (1990):

Die Dauertropfinfusion bei Kälbern mit hochgradiger Azidose.

Tierärztl. Umschau 45, 562 - 569.

GROUTIDES, C., und A.R. MICHELL (1990a):

Evaluation of acid-base disturbances in calf diarrhoea.

Vet. Rec. 126, 29 - 31.

GROUTIDES, C., und A.R. MICHELL (1990b):
Changes in plasma composition in calves surviving or dying from diarrhoea.
Br. Vet. J. 146, 205 - 210.

GROUTIDES, C., und A.R. MICHELL (1990c):
Intravenous solutions for fluid therapy in calf diarrhoea.
Res. Vet. Sci. 49, 292 - 297.

GROVE-WHITE, D. (1994):
Intravenous fluid therapy in the neonatal calf.
In Practice 16, 263 - 266.

GROVE-WHITE, D.H. (1996):
Pathophysiology and treatment of metabolic acidosis in the diarrhoeic calf.
Proc. XIX World Congr. Dis. Cattle, Edinburgh, S. 102 - 107.

GROVE-WHITE, D.H., und D.G. WHITE (1993):
Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in calves: a field study.
Vet. Rec. 133, 499 - 501.

HARTMANN, H. (1989):
Pathophysiologische Grundlagen der Infusionstherapie bei Tieren.
Mh. Vet.-Med. 44, 530 - 535.

HARTMANN, H. (1994):
Störungen des Säure-Basen-Haushalts.
In: H. HARTMANN und H. MEYER (Hrsg.): Klinische Pathologie der Haustiere.
1. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Jena - Stuttgart, S. 176 - 193.

HARTMANN, H. (1995):
Flüssigkeitstherapie bei Tieren.
1. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Jena - Stuttgart.

HARTMANN, H., H. MEYER und G. STEINBACH (1981):
Zur Pathogenese des Kälberdurchfalls mit Schlussfolgerungen für Diätmassnahmen.
Mh. Vet.-Med. 36, 371 - 377.

HARTMANN, H., S. GENTSCH, E. HAUFE, H. MEYER und G. STEINBACH (1982):
Die Wirksamkeit neuer Diättränken für die Behandlung des Kälberdurchfalls.
Mh. Vet.-Med. 36, 441 - 446.

HARTMANN, H., H. MEYER, G. STEINBACH, N. ROSSOW und R. LESCHE (1983):
Zum Einfluss der Durchfallerkrankung auf den Elektrolytgehalt und die Osmolalität im Blut von Kälbern.
Mh. Vet.-Med. 38, 292 - 296.

HARTMANN, H., H. MEYER, G. STEINBACH, P. SCHWEINITZ und S. LUSTERMANN (1984):

Zum Säuren-Basen-Haushalt durchfallkranker Kälber.

Mh. Vet.-Med. 39, 738 - 742.

HARTMANN, H., B. JOEL, R. LAUE, R. WEINER und H. DANOWSKI (1985):

Die funktionelle Erfassung der Absorptionsfähigkeit des Dünndarms von durchfallkranken Kälbern mit Schlußfolgerungen für die Zweckmäßigkeit der oralen Behandlung.

Arch. exp. Veterinärmed. 39, 573 - 584.

HARTSFIELD, S.M., J.C. THURMON und G.J. BENSON (1981):

Sodium Bicarbonate and Bicarbonate Precursors for Treatment of Metabolic Acidosis.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 179, 914 - 916.

HEATH, S.C., J.M. NAYLOR, B.L. GUEDO, L. PETRIE, C.G. ROSSEAU und O.M. RADOSTITS (1989):

The Effects of Feeding Milk to Diarrheic Calves Supplemented with Oral Electrolytes.

Can. J. Vet. Res. 53, 477 - 485.

HENKE, J., und W. ERHARDT (1996):

Die Hyperkapnie als Narkosekomplikation im Rahmen einer Hypoventilation.

Prakt. Tierarzt 76, 390 - 396.

HERMÜLHEIM, A. (1992):

Untersuchungen zur neonatalen Diarrhoe des Kalbes unter besonderer Berücksichtigung der Rekonvaleszenzphase.

Giessen, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

HINRICHS, B. (1992):

Epidemiologische Untersuchungen über Abort-, Krankheits- und Todesursachen bei Sektionskälbern bis zu einem Alter von 6 Monaten im Weser-Ems-Gebiet.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HOFMANN, W. (1987a):

Wie häufig müssen Muttertierimpfungen zur Vorbeuge der Rota- und Coronavirus-Infektionen der Kälber (Neugeborenenendiarrhoe) wiederholt werden?

Dtsch. tierärztl. Wschr. 94, 298 - 301.

HOFMANN, W. (1987b):

Diätmaßnahmen bei Kälberdurchfall.

Prakt. Tierarzt 68, 84 - 91.

HOFMANN, W. (1992):

Jungtierkrankheiten.

In: W. HOFMANN (Hrsg.): Rinderkrankheiten Bd. 1: Innere und chirurgische Erkrankungen.

1. Aufl., Verlag Eugen Ulmer & Co., Stuttgart, S. 327 - 400.

HONDELE, J. (1986):

Felduntersuchungen über Kälberverluste und Missbildungen in Milchviehbetrieben.

München, Univ., Tierärztl. Fak., Diss.

HUNT, E. (1985):

Field Technique for Estimating Severity of Dehydration, Volume of Fluid Necessary for Rehydration, and Average Bicarbonate Deficit for a 40-kg Neonatal Calf with Acute Diarrhea. Calculation of Fluid and Bicarbonate Deficits for Parenteral Fluid Replacement Therapy. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1, 655 - 657.

IFCC (1995):

Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport and storage for simultaneous determination of pH, blood gases and electrolytes. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 33, 247 - 253.

KAEHNY, W.D., und R.J. ANDERSON (1994):

Bicarbonate therapy of metabolic acidosis. *Crit. Care Med.* 22, 1525 - 1527.

KASARI, T.R. (1990):

Metabolic Acidosis in Diarrheic Calves: The Importance of Alkalinizing Agents in Therapy. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract* 6, 29 - 43.

KASARI, T.R., und J.M. NAYLOR (1984):

Metabolic Acidosis Without Clinical Signs of Dehydration in Young Calves. *Can. Vet. J.* 25, 394 - 399.

KASARI, T.R., und J.M. NAYLOR (1985):

Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 392 - 397.

KASARI, T.R., und 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.

KASKE, M. (1994):

Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kälberdiarrhoe. *Tierärztl. Umschau* 49, 336 - 348.

KÄHN, W., J. PALMER und W. VAALA (1992):

Beatmungstechniken bei Fohlen auf einer Neugeborenen-Intensivstation für Großtiere. *Tierärztl. Prax.* 20, 492 - 502.

KILBORN, S.H., B.N. BONNETT und H.A. POOK (1995):

Comparison of Three Different Methods of Total Carbon Dioxide Measurement. *Vet. Clin. Path.* 24, 22 - 27.

KINDIG, N.B., D.S. SHERRILL, J.I. SHAPIRO und G.F. FILLEY (1989):

Extracorporeal bicarbonate space after bicarbonate or a bicarbonate-carbonate mixture in acidotic dogs. *J. Appl. Physiol.* 67, 2331 - 2334.

KLEE, W. (1985):

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

München, Univ., Tierärztl. Fak., Habil.-Schr.

KLEE, W. (1989):

Aspekte der Behandlung neugeborener Kälber mit akutem Durchfall.

VET 5, 6 - 17.

KOLLÖFFEL, W.J., T.E. DE VROOM, L.E.A. WEEKERS und A.J.J. WOITTIEZ (1994):

Severe cutaneous side effects of peripheral infusions with carbicarb half strength.

Intensive Care Med. 20, 531.

KOTERBA, A.M., W.H. DRUMMOND und P.C. KOSCH (1990):

Equine Clinical Neonatology.

1. Aufl., Verlag Lea & Febiger, Philadelphia.

KRÜCK, F. (1994):

Säure-Basen-Haushalt.

In: F. KRÜCK (Hrsg.): Pathophysiologie - Pathobiochemie.

2. Aufl., Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin, S. 574 - 587.

KUCERA, R.R., J.I. SHAPIRO, M.A. WHALEN, N.B. KINDIG, G.F. FILLEY und L. CHAN (1989):

Brain effects of NaHCO₃ and Carbicarb in lactic acidosis.

Crit. Care Med. 17, 1320 - 1323.

KÜMPER, H. (1994):

Persönliche Mitteilung vom 22. Februar 1994.

KÜMPER, H. (1995):

Am besten hilft die Muttertierimpfung.

Top Agrar Spezial, 24 - 27.

LAIBLIN, C., und M. METZNER (1996):

Aktuelle Probleme der tierärztlichen Betreuung von Mutterkuhherden.

Prakt. Tierarzt 76, 14 - 17.

LANDOW, L. (1994):

Hypoxic Lactic Acidosis.

Chest 106, 653 - 654.

LANG, M. (1991):

Blutazidose und Exsikkose beim Durchfallkalb und deren Behandlung - eine retrospektive Analyse.

München, Univ., Tierärztl. Fak., Diss.

LATTA, T. (1831/32):

Letter from Dr. Latta to the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins.

Lancet 2, 274 - 277.

LEUNG, J.M., L. LANDOW, M. FRANKS, D. SOJA-STRZEPA, S.O. HEARD, A.I.

ARIEFF und D.T. MANGANO (1994):

Safety and efficacy of intravenous Carbicarb in patients undergoing surgery: Comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis.

Crit. Care Med. 22, 1540 - 1549.

LINDEN, A., D. DESMECHT, H. AMORY, G. DAUBE, S. LECOMTE und P. LEKEUX

(1995):

Pulmonary Ventilation, Mechanics, Gas Exchange and Haemodynamics in Calves Following Intratracheal Inoculation of *Pasteurella haemolytica*.

J. Vet. Med. A. 42, 531 - 544.

LOTTHAMMER, K.H., und J. EHLERS (1990):

Epidemiologische Untersuchungen über Nachweise von viralen Infektionserregern bei Kälberverlusten im Weser-Ems-Gebiet.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 97, 418 - 420.

LUNN, D.P., und S.M. McGUIRK (1990):

Renal Regulation of Electrolyte and Acid-Base Balance in Ruminants.

Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 6, 1 - 27.

MAACH, L., H.D. GRÜNDER und A. FAIO (1991):

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

Dtsch. tierärztl. Wschr. 98, 94 - 102.

MAACH, L., H.D. GRÜNDER und L. EL AIDI (1992a):

Kälberdiarrhöe - Behandlungsversuche bei neugeborenen schwarzbunten durchfallkranken Kälbern mit metabolischer Azidose und Dehydratation.

VET 7, 6 - 21.

MAACH, L., H.D. GRÜNDER und A. BOUJIIA (1992b):

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

Dtsch. tierärztl. Wschr. 99, 133 - 140.

MARSHALL, W.J. (1995):

Hydrogen ion homeostasis, tissue oxygenation and their disorders.

In: J.W. MARSHALL und S.K. BANGERT (Hrsg.): Clinical Biochemistry - Metabolic and Clinical Aspects.

1. Aufl., Verlag Churchill Livingstone, New York, S. 61 - 86.

McSHERRY, B.J., und I. GRINYER (1954):
Disturbances in Acid-Base Balance and Electrolyte in Calf Diarrhea and Their Treatment - A Report of Eighteen Cases.
Am. J. Vet. Res. 15, 535 - 541.

MICHAELIS, B. (1982):
Experimentelle Erzeugung einer respiratorisch-metabolischen Azidose beim Kalb bei gleichzeitiger Überprüfung des therapeutischen Wertes von Natriumhydrogenkarbonat- und Trispufferlösungen.
Berlin, Freie Univ., Fachber. Veterinärmed., Diss.

MICHELL, A.R. (1988):
Drips, drinks and drenches: what matters in fluid therapy.
Ir. Vet. J. 42, 17 - 22.

MICHELL, A.R. (1989):
Oral and parenteral rehydration therapy.
In Practice 11, 96 - 99.

MICHELL, A.R. (1990):
Ruminant acidosis.
In Practice 12, 247 - 249.

MICHELL, A.R. (1994):
Salt, water and survival: Acid tests and basic advances in fluid therapy.
Ir. Vet. J. 47, 3 - 8.

MÜLLER, R. (1991):
Zur Behandlung der Metabolischen Azidose bei Kälbern durch orale Verabreichung von Natriumbikarbonat.
Zürich, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

MÜLLER-PLATHE, O. (1982):
Säure-Basen-Haushalt und Blutgase.
In: H. BREUER, H. BÜTTNER und D. STAMM (Hrsg.): Klinische Chemie in Einzeldarstellungen Band 1.
2. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart.

NAYLOR, J.M. (1987a):
Evaluation of the Total Carbon Dioxide Apparatus and pH Meter for the Determination of Acid-Base Status in Diarrheic and Healthy Calves.
Can. Vet. J. 28, 45 - 48.

NAYLOR, J.M. (1987b):
Severity and Nature of Acidosis in Diarrheic Calves Over and Under One Week of Age.
Can. Vet. J. 28, 168 - 173.

NAYLOR, J.M. (1989):

A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves.

Can. Vet. J. 30, 577 - 580.

NAYLOR, J.M. (1990a):

Evaluation of acid-base disturbances.

Vet. Rec. 126, 120.

NAYLOR, J.M. (1990b):

Oral Fluid Therapy in Neonatal Ruminants and Swine.

Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 6, 51 - 67.

NAYLOR, J.M. (1992):

Effects of electrolyte solutions for oral administration on clotting of milk.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 201, 1026 - 1029.

NAYLOR, J.M., und G.W. FORSYTH (1986):

The Alkalinizing Effects of Metabolizable Bases in the Healthy Calf.

Can. J. Vet. Res. 50, 509 - 516.

NAYLOR, J.M., L. PETRIE, M.I. RODRIGUEZ und P. SKILNICK (1990):

A comparison of three oral electrolyte solutions in the treatment of diarrheic calves.

Can. Vet. J. 31, 753 - 760.

ORSINI, J.A. (1989):

Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Clinical Acid-Base Disorders.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 11, 593 - 604.

O'SHAUGNESSY, W.B. (1831/32):

Experiments on blood in cholera.

Lancet 1, 490.

PAETZNER, S. (1990):

Enzootische Pneumonie des Kalbes: Klinische Differentialdiagnostik, arterielle Blutgasanalyse und Blutbilduntersuchung zur Beurteilung von klinischen Verlaufsformen bei Mastkälbern.

Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

PEER, G., und H. GRAF (1991):

Therapie der metabolischen Acidose.

Dtsch. med. Wschr. 116, 1116 - 1119.

PICKEL, M., und E. GRUNERT (1987):

Perinatale Erkrankungen des Kalbes.

Prakt. Tierarzt 68, 42 - 47.

PLÖGER, W., J. BUITKAMP, W. NEUMANN und G. BECHMANN (1978):

Untersuchungen über Ursachen der Kälbersterblichkeit in einem Kreisgebiet Nordwestdeutschlands.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 85, 421 - 426.

RADOSTITS, O.M. (1975):
Treatment and Control of Neonatal Diarrhea in Calves.
J. Dairy Sci. 58, 464 - 470.

RADOSTITS, O.M., D.C. BLOOD und C.C. GAY (1994):
Veterinary Medicine - a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.
8. Aufl., Verlag Baillière Tindall, London.

REINHOLD, P., und G. FÖDISCH (1993):
Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern.
Mh. Vet.-Med. 48, 113 - 117.

RHEE, K.H. (1994):
Hypoxic Lactic Acidosis.
Chest 106, 654.

RHEE, K.H., L.O. TORO, G.G. McDONALD, R.L. NUNALLY und D.L. LEVIN (1993):
Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. Effect on
arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial
intracellular pH.
Chest 104, 913 - 918.

ROBERTSON, S.A. (1990):
Simple acid-base disorders.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19, 289 - 306.

ROSENBERGER, G. (1978):
Infektionskrankheiten des Atmungsapparates.
In: G. ROSENBERGER (Hrsg.): Krankheiten des Rindes.
2. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, S. 717 - 733.

ROSSOW, N., W. VERTER und A. BENDA (1979):
Pathophysiologische und klinische Aspekte der Therapie von Dehydratationszuständen beim
Kalb.
Mh. Vet.-Med. 34, 701 - 705.

ROUSSEL, A.J. (1983):
Principles and Mechanics of Fluid Therapy in Calves.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 5, 332 - 340.

ROUSSEL, A.J. (1993):
Fluid Therapy, Transfusion and Shock Therapy.
In: J.L. HOWARD (Hrsg.): Current Veterinary Therapy 3: Food Animal Practice.
3. Aufl., Verlag W. B. Saunders, Philadelphia, S. 1 - 8.

ROUSSEL, A.J., und T.R. KASARI (1991):
Flüssigkeits- und Elektrolytersatz bei Diarrhoe des Kalbes.
VET 6, 10 - 18.

- SAHAL, M., H. ÜNSÜREN und 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, 138 - 142.
- SCHLERKA, G., W. PETSCHENIG und J. JAHN (1979):
Untersuchungen über die Blutgase, den Säure-Basen-Haushalt, Elektrolytgehalt, einige Enzyme und Inhaltsstoffe im Blut neugeborener Kälber.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 86, 95 - 100.
- SCHLERKA, G., und A.H. SADIEK (1996):
Studies on rehydration therapy in diarrhoeic milk-fed calves.
Proc. XIX World Congr. Dis. Cattle, Edinburgh, S. 108 - 110.
- SCHLERKA, G., W. BAUMGARTNER und A. WEHRLE (1996):
Über die Aussagekraft des Harn-pH-Wertes für die Beurteilung einer Blutazidose beim durchfallkranken Milchkalb.
Tierärztl. Umschau 51, 96 - 99.
- SIGGAARD-ANDERSEN, O., P.D. WIMBERLEY, N. FOGH-ANDERSEN und I.H. GØTHGEN (1988):
Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 48, 7 - 15.
- SILBERNAGL, S., und A. DESPOPOULOS (1983):
Säure-Basen-Haushalt.
In: S. SILBERNAGL und A. DESPOPOULOS (Hrsg.): Taschenatlas der Physiologie.
2. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 120 - 153.
- SIMMONS, R.D., und R.J. BYWATER (1991):
Oral Rehydration in the Management of Neonatal Diarrhea in Livestock.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 13, 345 - 348.
- STÖBER, M., und H.D. GRÜNDER (1990):
Kreislauf.
In: G. ROSENBERGER (Hrsg.): Die klinische Untersuchung des Rindes.
3. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, S. 171 - 241.
- SUN, J.H., G.F. FILLEY, K. HORD, N.B. KINDIG und E.J. BARTLE (1987):
Carbicarb: An effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis.
Surgery 102, 835 - 839.
- TENNANT, B., D. HARROLD und M. REINA-GUERRA (1972):
Physiologic and metabolic factors in the pathogenesis of neonatal enteric infections in calves.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 161, 993 - 1007.

THEWS, G. (1995):

Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes.

In: R.F. SCHMIDT und G. THEWS (Hrsg.): Physiologie des Menschen.

26. Aufl., Springer Verlag, Berlin, S. 604 - 623.

TREMBLAY, R.R.M. (1990):

Intravenous Fluid Therapy in Calves.

Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 6, 77 - 101.

TROMP, A.M. (1990):

A Practitioners View on Fluid Therapy in Calves.

Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 6, 103 - 110.

TURNER, A.S., und C.W. McILWRAITH (1983):

Anästhesie und Flüssigkeitstherapie beim Grosstier.

In: A.S. TURNER und C.W. McILWRAITH (Hrsg.): Praxis der Grosstierchirurgie.

1. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 5 - 27.

UNGER, F. (1989):

Der Einfluß einer Pneumonieerkrankung auf die Blutgaspartialdrücke und den Säuren-Basen-Haushalt beim Kalb.

Berlin, Humboldt-Univ., Veterinärmed. Fak., Dipl.-Arb.

VAN PELT, D.R., S.L. WHEELER und W.E. WINGFIELD (1990):

The Use of Bicarbonate in Cardiopulmonary Resuscitation.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 12, 1393 - 1399.

VERHOEFF, J., A. WIERDA, A.P.K.M.I. VAN NIEUWSTADT und J.W. BUITELAAR (1985a):

Spontaneous bovine respiratory syncytial virus infections in calves: Arterial blood gas, pH and bicarbonate values.

Vet. Rec. 117, 202 - 204.

VERHOEFF, J., A. WIERDA und A.P.K.M.I. VAN NIEUWSTADT (1985b):

Correlation of a disease scoring system with arterial PO₂ values in respiratory syncytial virus infection in calves.

Vet. Quart. 7, 106 - 111.

VERMUNT, J.J. (1994):

Rearing and management of diarrhoea in calves to weaning.

Austr. Vet. J. 71, 33 - 41.

VESTWEBER, G.E., M. GUFFY, B. KELLY und H.W. LEIPOLD (1977):

Chronic Bronchopneumonia in Cattle.

Bovine Pract. 12, 55 - 62.

WATT, J.G. (1967):

Fluid Therapy for Dehydration in Calves.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 150, 742 - 750.

WEHRLE, A. (1994):
Aussagekraft von Blut- und Harn-pH-Werten bezüglich des Grades einer Azidose bei
Durchfallkälbern.
Wien, Veterinärmed. Univ., Diss.

WIKLUND, L., L. ÖQUIST, G. SKOOG, H. TYDEN und L. JORFELDT (1985):
Clinical buffering of metabolic acidosis: problems and a solution.
Resuscitation 12, 279-293.

WIKLUND, L. (1995):
Persönliche Mitteilung vom 8. Februar 1995.

YOUANES, Y.D., und T.H. HERDT (1987):
Changes in small intestinal morphology and flora associated with decreased energy digestibility
in calves with naturally occurring diarrhea.
Am. J. Vet. Res. 48, 719 - 725.

ZAREMBA, W., und E. GRUNERT (1985):
Zur Asphyxie des Kalbes.
Prakt. Tierarzt 66, 17 - 24.

ZAUGG, J.L. (1994):
Bovine Plasma Transfusions for Sustained Serum Immunoglobulin Concentrations in
Colostrum-Deprived Calves.
Agri Practice 15, 35 - 39.

ZEPPERITZ, H., und H. SEIDEL (1983):
Zur Therapie der extrarenalen Urämie und Dehydratation bei Saugkälberdiarrhoe.
Mh. Vet.-Med. 38, 410 - 415.

8. Danksagung

Meinem geschätzten Lehrer Herrn Professor Dr. W. Hofmann danke ich sehr herzlich für seine großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit sowie seine menschliche und fachliche Unterstützung während meiner Assistenzzeit in Berlin.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. H. Hartmann für seine unermüdliche Hilfestellung und eingehende Diskussionsbereitschaft. Seine wertvolle Beratung und geduldige Durchsicht des Manuskripts haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die Hilfe bei der Bearbeitung der statistischen Fragestellungen gilt mein Dank Frau Dipl.-Stat. A. Ochsmann und Frau Dr. G. Arndt vom Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung. Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Instituts für die freundliche Aufnahme und die angenehme Atmosphäre beim Schreiben dieser Arbeit.

Für die Untersuchung der Kotproben bedanke ich mich bei den betreffenden Mitarbeitern der Institute für Parasitologie, Mikrobiologie und Virologie der Freien Universität Berlin.

Vor allem aber gilt mein großer Dank den Mitarbeitern der Klinik für Kleintiere für ihre Mithilfe und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für die schöne und unvergeßliche Zeit in Berlin. Insbesondere danke ich Frau S. König und Herrn M. Müller für die hervorragende Betreuung der Kälber.

Einen ganz lieben Dank an Heike für ihre moralische Unterstützung und allen Freunden und Kollegen, die mir mit ihren Anregungen und Diskussionen sehr geholfen haben.

9. Lebenslauf

Name	Joachim Franz Berchtold
Geburtsdatum	30. Mai 1964
Geburtsort	Tuttlingen
Eltern	Rupert und Gerlinde Berchtold, geb. Graf
Familienstand	ledig
Schulbesuch	
1970 - 1980	Grund- und Realschule in Tuttlingen
1980 - 1983	Wirtschaftsgymnasium in Tuttlingen
Tätigkeit vor dem Studium	
1983 - 1984	Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Neuhausen o.E.
Studium	
1984 - 1989	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
29. November 1989	Tierärztliche Prüfung, Gesamtergebnis: gut (1,92)
16. Januar 1990	Approbation als Tierarzt
Berufstätigkeit	
Januar - Juli 1990	Mitarbeit im elterlichen landwirtschaftlichen Betrieb
September 1990 - August 1992	Assistent in der Tierarztpraxis Dr. A. Linhart in Grafing
September 1992 - Juli 1993	Wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Tiermedizin und Tierhygiene der Universität Stuttgart-Hohenheim
September 1993 - September 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (zur Promotion) an der Klinik für Klautiere der Freien Universität Berlin