

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerrit Dirksen zum 65. Geburtstag	665
<b>Espinasse:</b> Biotechnologie und Buiatrik / Biotechnology and buiatrics	666
<b>Mayr und Siebert:</b> Untersuchungen über die Wirksamkeit des Paramunitätsinducers PIND-ORF auf den durch Transportstreß ausgelösten Kortisolanstieg beim Pferd / Studies of the paraspecific immunostimulant PIND-ORF on transport induced stress in horses	677
<b>Straub:</b> Impfstoffe gegen Viruskrankheiten beim Pferd / Vaccines against bovine viral diseases	682
<b>Menzel:</b> Erfahrungen mit der Kryochirurgie beim Rind / Studies of cryosurgery in cattle	689
<b>Heckert, Appel und Hofmann:</b> Beobachtungen zur Infektion mit BVD/MD-Virus bei Kälbern in Rinderbeständen Schleswig-Holsteins / Epidemiological observations on BVD/MD virus infection of calves in Schleswig-Holstein	700
<b>Guth und Gründer:</b> Orale Behandlung der Trichophytie des Rindes / Oral treatment of trichophytosis	707
<b>Scholz und Thomsen:</b> Intraabomasale Phosphat-Substitution – Möglichkeit zur raschen Behebung akuter P-Mangelzustände des Rindes? / Intra-abomasal administration of phosphorus: A better way to treat acute hypophosphataemia of cattle?	714
<b>Doll und Breitner:</b> Die Harnkonzentration als Parameter zur Beurteilung des Exsikkosegrades bei Kälbern mit Neugeborenenendiarrhoe / Urinary specific gravity as an indicator of dehydration in calves with neonatal diarrhoea	722
<b>Distl, Schams, Graf, Meyer und Kräußlich:</b> Untersuchungen an Kälbern mit proportioniertem Zwergwuchs / Investigations of calves affected by proportionate dwarfism	727
<b>Liebich, Reusch, Schwarz und Mayer:</b> Funktionelle Morphologie der bovinen Pansenschleimhaut – fütterungsabhängige Regression und Proliferation des kollagenfaserigen Bindegewebes der ruminalen Zotten / Functional morphology of the ruminal mucosa of cattle	732
<b>Rambeck, Schäfer, Hänichen und Zucker:</b> Vergleichende Kalzinogenität von Vitamin D <sub>3</sub> - und Vitamin D <sub>2</sub> -Metaboliten beim Kaninchen / Comparative calcinogenicity of vitamin D <sub>3</sub> and vitamin D <sub>2</sub> metabolites in rabbits	739
<b>Stöber, Rehage, Bobenstetter und Stockhofe-Zurwieden:</b> Mesotheliose bei einem Kalb	743
<b>Garry und Klee:</b> Untersuchungen zur biologischen Halbwertszeit und Toxizität von Digoxin bei Kälbern / Investigations on digoxin half-life and toxicity in calves	750
<b>Heinze:</b> 200 Jahre veterinärmedizinische Ausbildung in Berlin	754
<b>Seite:</b> Der Tierarzt zwischen Diktatur und Demokratie	759
Vet-Report	763
Personalien	765
Aus der DDR	766
Hochschulnachrichten	767
Aus dem Gerichtssaal	768
Buchbesprechungen	768
Firmen-Infos	769
Impressum	769
Termine	770

mit Reduktion der Herzfrequenz, darüberliegende Spiegel mit klinischen (Depression, Anorexie, reduzierte Kotkonsistenz, Nasenausfluß) und elektrokardiographischen (ausgeprägte Sinusbradykardie, Verlängerung des PR-Intervalls, AV-Block II. Grades) Intoxikationserscheinungen verbunden. Die Halbwertszeit lag zwischen 5,5 und 7 Stunden. Die therapeutische Breite von Digoxin scheint beim Rind ähnlich gering zu sein wie bei anderen Spezies.

#### Abstract

#### Investigations on digoxin half-life and toxicity in calves

Electro-cardiographical and pharmacokinetic studies, using a commercial digoxin ELISA, were carried out after repeated intravenous administration of digoxin at doses varying from 12 µg/kg to 24 µg/kg given twice or three times daily. The ELISA provided a means of estimating digoxin in bovine serum at concentrations in excess of 0.3 ng/ml. Digoxin concentrations between 0.8 and 2.0 ng/ml were associated with a reduction in heart rate, greater concentrations were associated with clinical (depression, anorexia, diarrhoea and nasal discharge) and electrocardiographic (marked sinus bradycardia, elongated PR-interval and II degree AV block) signs of toxicity. Half-life was estimated at 5.5 to 7 hours. The therapeutic index of digoxin for cattle was as limited as for other species.

#### Einleitung

Auch wenn die Behandlung von Rindern mit Herzglykosiden (HG) nicht üblich ist, gibt es Indikationen für den Einsatz von Digoxin und Digitoxin bei dieser Spezies (Davis und Garb, 1963; Fellers et al., 1975; McQuirk et al., 1983). Kälber werden als Versuchstiere bei Studien zur Pathophysiologie des Kreislaufs verwendet, und die Pharmakodynamik von Digoxin wurde an Kälbern als Modell untersucht (Stanley et al., 1980).

In einer Arbeit über die Pharmakokinetik von Digitoxin bei erwachsenen Rindern wurde nach intravenöser Injektion eine biologische Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden berichtet (Benthe et al., 1983). Eine solch kurze Halbwertszeit macht den Einsatz von Digi-

Tierärztl. Umschau 45, 750–754 (1990)

Aus der II. Medizinischen Tierklinik (Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen) der Universität München

## Untersuchungen zur biologischen Halbwertszeit und Toxizität von Digoxin bei Kälbern

von F. B. Garry und W. Klee

(4 Tabellen, 19 Literaturangaben)

Kurztitel: Digoxin-HWZ und -Toxizität bei Kälbern

Stichworte: Digoxin – Kalb – Digoxin-Halbwertszeit – Digoxin-Toxizität

#### Zusammenfassung:

An sechs Kälbern (Körpermasse 100–110 kg) wurden nach mehrmaliger intravenöser Applikation von Digoxin in verschiedenen Dosierungen (2x12 µg/kg, 4x12 µg/kg, 2x18 µg/kg, 4x18 µg/kg, 2x24 µg/kg und 4x24 µg/kg) klinische, elektrokardiographische und

pharmakokinetische Untersuchungen (mit Hilfe eines kommerziellen Digoxin-ELISA) durchgeführt. Ergebnisse: Der ELISA erwies sich als geeignet, auch in Rinderserum Digoxin ab einer Konzentration von 0,3 ng/ml nachzuweisen. Digoxin-Serumspiegel zwischen 0,8 und etwa 2,0 ng/ml waren

toxin bei Rindern unpraktisch. Wenn die geringe therapeutische Breite von HG beim Rind in ähnlicher Weise besteht wie bei anderen Spezies, bedingt eine kurze Halbwertszeit häufige Applikationen, damit ein therapeutischer Effekt erzielt, aber toxische Wirkung vermieden wird (Smith, 1975; DeRick *et al.*, 1978; Berman *et al.*, 1980, 1982). Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde bei Schafen verschiedenen Alters untersucht, wobei die biologische Halbwertszeit bei erwachsenen Mutterschafen länger als bei Lämmern war: 15,2 bzw. 13,7 Stunden (Berman *et al.*, 1980; 1982; Hougén und Friedman, 1982; Dix *et al.*, 1985). Die Pharmakokinetik von Digoxin bei erwachsenen Rindern nach einmaliger intravenöser Applikation ist ebenfalls beschrieben worden (Koritz *et al.*, 1983). Eine vergleichbare Studie bei Kälbern ist uns jedoch nicht bekannt. Ebenso wurde die Toxizität von Digoxin für Rinder nicht beschrieben. Bei Untersuchungen an Schafen waren Plasmaspiegel zwischen 0,9 und 2,7 ng/ml bei sechs von 12 erwachsenen Tieren mit Intoxikationserscheinungen verbunden (Berman *et al.*, 1980).

Die Entwicklung immunologischer Methoden zur Bestimmung der Blutspiegel von HG hat die Untersuchung ihrer Pharmakokinetik und Toxizität erleichtert (Smith, 1975; Butler und Lindenbaum, 1975). Diese Tests ermöglichen genaue Messungen auch bei den niedrigen Konzentrationen (ng/ml), die für therapeutische Effekte dieser Wirkstoffe notwendig sind (Doherty, 1968; 1973; Marcus, 1975; Smith, 1975; Berman *et al.*, 1980; Koritz *et al.*, 1983). Ein ELISA zur Messung von Digoxinkonzentration in menschlichem Serum wird kommerziell angeboten. Er erfordert keine Ausrüstung, die nicht in jedem klinischen Labor vorhanden wäre. Über die Anwendung eines ELISA zur Bestimmung von Herzglykosiden im Rinderserum liegen keine Berichte vor. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war zum einen die Beurteilung der Brauchbarkeit eines ELISAs zur Bestimmung von Digoxinkonzentrationen im Rinderserum. Zum anderen sollte der Test verwendet werden, um die Korrelation von Digoxinserumspiegeln und Intoxikationserscheinungen bei

Kälbern nach mehrfacher intravenöser Digoxinapplikation zu untersuchen.

## Eigene Untersuchungen

### Material und Methoden

Serumdigoxinkonzentrationen wurden mit einem kommerziellen ELISA-Test<sup>1)</sup> ermittelt. Seren von vier gesunden, unbehandelten Rindern wurden vermischt. Mit diesem Mischserum wurden Digoxinlösungen<sup>2)</sup> mit einer Konzentration von 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,3, 5,0 ng/ml hergestellt und mit dem ELISA jeweils im Doppelansatz gemessen. Daraus wurde die prozentuale Wiederauffindungsrate für Digoxin berechnet.

Der ELISA wurde in der vom Hersteller empfohlenen Weise durchgeführt. Die untere Nachweisgrenze dieser Methode wird mit 0,3 ng/ml angegeben. Bei Werten über 5,0 ng/ml wurde die Messung nach Verdünnung mit digoxinfreiem Serum wiederholt.

### Versuchstiere

Sechs DBV-Kälber im Alter von etwa drei Monaten und einer Lebendmasse von etwa 100-110 kg wurden für die Versuche verwendet. Eine gründliche klinische Untersuchung ergab bei keinem der Tiere Hinweise auf Gesundheitsstörungen. Bei allen Kälbern waren die Werte für Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Natrium, Kalium, Chlorid, Gesamteiweiß, AST und GGT innerhalb der Normalbereiche, sowohl vor als auch nach dem Versuch. Die Fütterung bestand aus Milchaustauscher in einer Menge von 5% der Körpermasse zweimal täglich; außerdem wurden Heu und Wasser ad libitum angeboten.

### Versuchsanordnung

Digoxin<sup>3)</sup> wurde in einer Konzentration von 0,25 mg/ml nach dem in Tabelle 1 wiedergegebenen Schema über einen Venenkatheter in die Vena jugularis appliziert. Die Blutproben wurden in dreistündigen Abständen bis zur 72. Stunde

<sup>1)</sup> Enzymun-Test Digoxin (Boehringer Mannheim). Wir danken der Firma Boehringer Mannheim für die freundliche Überlassung von Testkits.

<sup>2)</sup> Gereinigtes Digoxin-Pulver, zunächst in Äthanol gelöst, dann mit Serum zu den jeweils gewünschten Konzentrationen verdünnt.

<sup>3)</sup> LANICOR-Boehringer Mannheim (0,25 mg/ml)

aus der gegenüberliegenden Drosselvene entnommen. Beim zeitlichen Zusammentreffen von Digoxinapplikation und Probenentnahme wurden die Proben unmittelbar vor der Digoxinapplikation entnommen. Falls vor der 72. Stunde Intoxikationserscheinungen auftraten, wurden Digoxinapplikation und Probenentnahme beendet.

Das Blut wurde bis zur vollständigen Gerinnung in Glasröhrchen aufbewahrt, das Serum innerhalb von 3 Stunden gewonnen und bei -15 °C höchstens einen Monat bis zur Digoxinmessung aufbewahrt.

Die Digoxinhalbwertszeit im Serum wurde durch Eintragung der Serumkonzentration in Abhängigkeit des Entnahmezeitpunktes auf halblogarithmischem Papier ermittelt.

Die Kälber wurden während des gesamten Versuches hinsichtlich Anzeichen von Digoxinwirkung und eventueller Intoxikationserscheinungen überwacht.

Zu jedem der Probenentnahmezeitpunkte wurde eine Herzauskultation durchgeführt und Herzfrequenz sowie -rhythmus festgehalten. Elektrokardiogramme wurden vor der ersten Digoxinapplikation sowie 9, 27, 32, 45 und 72 Stunden danach angefertigt. Zusätzliche EKGs wurden aufgenommen, wenn bei der Auskultation Herzarrhythmien festgestellt wurden. Weiterhin wurden Appetit, Haltung, Verhalten, Pansenbewegungen und Kotkonsistenz als Parameter für Intoxikationserscheinungen kontrolliert. Bei jedem Kalb wurden 24 Stunden nach Ende des Versuches eine klinische Untersuchung und ein EKG durchgeführt.

## Ergebnisse

### Digoxinnachweis und -serumspiegel

Im ELISA wurden  $95 \pm 8\%$  des Digoxins aus Mischserum wiedergefunden. Der Variationskoeffizient für Wiederholungsmessungen in der Serie war 8%. Diese Ergebnisse zeigen, daß der ELISA ein brauchbarer Test zur Bestimmung von Digoxin im Rinderserum ist. Die Meßergebnisse für die Testlösung mit der niedrigsten Digoxinkonzentration (0,25 ng/ml) zeigten die größten Schwankungen, aber diese Konzentration ist unter der unteren Nachweisbarkeitsgrenze des Tests. Mit dem ELISA können Konzentrationen

Tab. 1: Verwendetes Dosierungsschema für die intravenöse Applikation von Digoxin bei sechs Kälbern

Tier Nr.	Einzel-dosis (µg/kg)	Dosierungs-intervall (h)	Tagesdosis (µg/kg)	Anzahl der Einzeldosen
1	12	12	24	7
2	12	6	48	13
3	18	12	36	7
4	18	6	72	8
5	24	12	48	7
6	24	6	96	8

Tab. 2: Digoxin-Konzentration im Serum bei sechs Kälbern nach mehrfacher iv-Applikation im Abstand von 6 oder 12 Stunden

Tier-Nr.	Tagesdosis (µg/kg)	Digoxinkonzentration im Serum (ng/ml)		Untersuchter Zeitraum (h nach Versuchsbeginn)
		3 h post appl. (»Maximum«)	unmittelbar vor der nächsten Appl. (Minimum)	
1	24 (2x12)	1,0 – 1,15	0,6 – 0,8	51 – 75
2	48 (4x12)	1,8 – 2,25	1,25 – 1,65	51 – 75
3	36 (2x18)	1,75 – 2,3	0,6 – 0,8	51 – 75
4	72 (4x18)	2,35 – 2,5	1,2 – 1,5	24 – 45*
5	48 (2x24)	2,35 – 2,75	1,1 – 1,35	51 – 75
6	96 (4x24)	2,5 – 3,8	1,45 – 1,8	24 – 45*

\*Bei den Kälbern 4 und 6 wurde der Versuch nach 45 h wegen ausgeprägter Intoxikationserscheinungen abgebrochen.

Tab. 3: PR-Intervalle (PR) in sec im Elektrokardiogramm und Herzfrequenzen (HF) bei sechs Kälbern vor und bei mehrfacher iv-Applikation von Digoxin (Dosierungen s. Tab. 1)

Tier Nr.	Ausgangswerte		Zeitpunkte nach Beginn des Versuchs					
	PR	HF	27 h		32 h		45 h	
1	0,14	80	0,13	72	0,14	72	0,13	82
2	0,15	84	0,15	64	0,16	69	0,15	62
3	0,11	84	0,13	60	0,12	70	0,12	64
4*	0,13	80	0,12	60	0,13	60	0,16	72
5	0,12	76	0,12	60	0,13	64	0,12	66
6**	0,17	75	0,18	67	0,17	54	0,17	51

\* Kalb 4 zeigte im Zeitraum 32 bis 45 Stunden nach Versuchsbeginn Sinusarrhythmie  
 \*\* Kalb 6 zeigte ab 9 h nach Versuchsbeginn Sinusarrhythmie und ab 32 h bis 45 h AV-Block II. Grades

Tab. 4: Klinische Symptomatik bei sechs Kälbern nach iv-Applikation von Digoxin in unterschiedlicher Dosierung

Tier Nr.	Tages-Dosis (µg/kg)	Klinische Symptomatik				
		Depression	Inappetenz	Pansen-hypo-motorik	Verminderte Kotkonsistenz	Sonstige Symptome
1	24 (2x12)	N	N	N	N	keine
2	48 (4x12)	+	+	N	N	keine
3	36 (2x18)	N	N	N	N	keine
4	72 (4x18)	++	++	N	+	Sinusarrhythmie, Nasenausfluß
5	48 (2x24)	N	N	N	N	keine
6	96 (4x24)	++	++	+	++	AV-Block II. Grades Nasenausfluß

N = Symptom nicht vorhanden (unauffällig)  
 + = Symptom geringgradig ausgeprägt  
 ++ = Symptom deutlich ausgeprägt

unter 0,3 ng/ml nicht zuverlässig ermittelt werden

In Tabelle 2 sind die bei den sechs Kälbern ermittelten Digoxinserumkonzentrationen aufgeführt. Die drei Stunden

nach der Digoxinapplikation entnommenen Proben (»Maximalwerte«) entstammen der Mitte zwischen den Applikationen bei Kälbern mit viermal täglicher Anwendung und sind relativ früh

im Intervall der Kälber mit zweimal täglicher Injektion. Wahre Maximalwerte sind innerhalb von Minuten nach der intravenösen Injektion zu erwarten und wurden in dieser Untersuchung nicht ermittelt. Die niedrigsten Werte wurden unmittelbar vor der erneuten Applikation von Digoxin ermittelt. Bei den Kälbern 4 und 6 wurden Applikation und Probenentnahme nach 45 Stunden wegen deutlicher Intoxikationserscheinungen abgebrochen.

Bei Kälbern mit 12stündigen Dosierungsintervallen stieg die Digoxinserumkonzentration zum Zeitpunkt von drei Stunden nach der Applikation bis zur 39. – 51. Stunde. Danach schienen die Konzentrationen ein Plateau zu erreichen. Diese Werte sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei den Kälbern mit 6stündigen Dosierungsintervallen stiegen die entsprechenden Werte schneller an und erreichten zwischen der 27. und 39. Stunde ein Plateau.

Auf der Basis des Abfalls der Digoxinserumkonzentrationen zwischen den Entnahmezeitpunkten wurde die Digoxinhalbwertszeit im Serum bei diesen Kälbern mit etwa 5,5 bis 7 Stunden bestimmt. Die Versuchsanordnung erlaubte keine differenziertere Beschreibung pharmakokinetischer Parameter.

### Klinische Beobachtungen

Vor der Applikation von Digoxin bewegten sich die Herzfrequenzen mit 75 – 85 Schlägen pro min im physiologischen Bereich. Während des Versuches kam es bei allen Tieren zu deutlichen Veränderungen der Herzfrequenz. Repräsentative Werte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Ausmaß und Dauer der Veränderungen der Herzfrequenzen variierte zwischen den Kälbern und waren nicht immer dosisabhängig. Folgende Trends wurden beobachtet:

1. Nach der ersten Digoxinapplikation sank die Herzfrequenz innerhalb von 5 bis 10 min deutlich (um 8 bis 20 Schläge pro min) und blieb bis maximal 2 Stunden erniedrigt.

2. Bei Serumdigoxinkonzentrationen unter 0,8 bis 1,0 ng/ml bewegten sich die Herzfrequenzen gewöhnlich zwischen 75 und 90 Schlägen pro min, während höhere Spiegel mit Herzfrequenzen zwischen 60 und 72 Schlägen pro min assoziiert waren. Bei einem Kalb (Nr. 6, Digoxindosis 24 µg/kg

viermal täglich) wurde eine absolute Bradykardie beobachtet (Herzfrequenz unter 55 Schlägen pro min), als die Wirkstoffkonzentration im Serum zwischen 2,75 und 3,8 ng/ml betrug.

3. Bei den beiden Kälbern mit der höchsten Dosierung (Kalb Nr. 4 bzw. Nr. 6) waren die Herzfrequenzen nach 32 bzw. 9 Stunden schwierig zu bewerten, weil diese Tiere Sinusarrhythmie entwickelten, und die Herzfrequenzen sich bei Bewegung der Tiere oder Manipulation sehr ausgeprägt veränderten. Dies wurde als Anzeichen für Intoxikation gewertet.

Die Veränderungen bei den anderen klinischen Parametern sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die drei Kälber mit zweimal täglicher Applikation blieben klinisch unauffällig. Kalb Nr. 2 zeigte nach etwa 50 bis 60 Stunden verringerten Appetit und wurde ruhig und etwas niedergeschlagen. Die Kälber 4 und 6 zeigten nach 24 bis 36 Stunden deutliche Depression, deutlich erniedrigte Freßlust, verringerte Kotkonsistenz und Nasenausfluß.

### **Elektrokardiographische Beobachtungen**

Die PR-Intervalle der Kälber bewegten sich zwischen 0,11 und 0,18 sec; sie sind in Tabelle 3 aufgeführt. Nach der Applikation von Digoxin blieb das PR-Intervall bei allen Kälbern (außer Kalb 4) unverändert. Der Ausgangswert für das PR-Intervall betrug bei diesem Tier 0,12 bis 0,13 sec und erhöhte sich nach 45 Stunden auf 0,16 sec. Nach 32 Stunden hatte sich eine ausgeprägte Sinusarrhythmie entwickelt und persistierte bis zur 45. Stunde, als die Probenentnahme beendet wurde. Bei allen anderen Kälbern schwankten die PR-Intervalle um höchstens 0,01 sec um die jeweiligen Ausgangswerte ohne eindeutige Tendenz zur Verlängerung.

Kalb 6 zeigte nach neun Stunden eine ausgeprägte Herzrhythmusstörung vom Typ einer Sinusarrhythmie. Nach 32

Stunden hatte sich die Arrhythmie verschlimmert, und es wurde auf der Basis des Ausfalls des QRS-Komplexes nach etwa jeder dritten der ansonsten regelmäßigen P-Wellen ein AV-Block II. Grades diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt unterschied sich das PR-Intervall nur um 0,01 sec vom Ausgangswert. Der AV-Block persistierte bis zur 45. Stunde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Applikation abgebrochen.

Die Nachuntersuchung der Kälber 24 Stunden nach Beendigung des Versuches ergab keine Hinweise auf noch bestehende Toxizitätssymptome. Alle Kälber waren klinisch unauffällig mit regelmäßigem Herzrhythmus, normalem Verhalten und Appetit.

### **Diskussion**

Der ELISA erwies sich als brauchbar zur Bestimmung von Digoxinkonzentrationen im Rinderserum. Das Versagen dieses Tests bei Konzentrationen unter 0,3 ng/ml ist für das klinische Monitoring unbedeutend, weil wirksame und toxische Digoxinkonzentrationen deutlich höher sind (Marcus, 1975; Smith, 1975; Butler und Lindenbaum, 1975).

Die Bedeutung von Serumdigoxinkonzentrationsbestimmungen ergibt sich aus der geringen therapeutischen Breite der HG. Unwirksame, therapeutische und toxische Serumspiegel überlappen sich bei anderen Spezies erheblich (Butler und Lindenbaum, 1975; Smith, 1975; DeRick et al., 1978; Bermann et al., 1980). In Verbindung mit erheblicher individueller Variation der Reaktion (Marcus, 1975; Smith, 1975) erfordert diese geringe therapeutische Breite eine genaue Beobachtung des klinischen Status und in fraglichen Fällen die Bestimmung der Glykosidblutspiegel.

Die klinische Symptomatik von Digitalis-toxizität bei Rindern ist bisher nicht beschrieben worden. Digitalisintoxikationen bei Mutterschafen traten bei

Plasmadigoxinspiegeln von 0,9 bis 2,7 ng/ml auf (Berman et al., 1980). Die in dieser Arbeit beschriebenen Symptome beschränken sich auf Herzarrhythmien, während Verhaltensveränderungen und andere klinische Befunde nicht beschrieben werden. Auf der Basis unserer Ergebnisse scheinen Lethargie/Depression, Anorexie und leichter Durchfall reproduzierbare Symptome der Digitalisintoxikation bei Kälbern zu sein. Die elektrokardiographischen Anzeichen der Digitaliswirkung scheinen bei Kälbern vor Eintreten der toxischen Wirkung minimal zu sein. Bei den untersuchten Kälbern traten keine erkennbaren Veränderungen im PR-Intervall auf, mit der Ausnahme eines Kalbes, bei dem eine Verlängerung dieser Strecke beobachtet wurde, als jedoch andere Anzeichen der Digitalisintoxikation schon deutlich waren. Ausgeprägte Sinusarrhythmie und AV-Block II. Grades wurden auch beobachtet, jedoch als Intoxikationssymptome und nicht als Zeichen der Digitalisierung angesehen. Auch bei erwachsenen Schafen wurde keine Verlängerung des PR-Intervalls nach Digoxinapplikation festgestellt, obwohl einige Tiere Toxizitätserscheinungen zeigten (Berman et al., 1980).

Die Kälber in dieser Untersuchung zeigten Reaktionen auf Serumdigoxinspiegel, die denjenigen bei anderen Spezies vergleichbar sind. So erscheinen Digoxinspiegel um 1,0 ng/ml therapeutisch zu sein (herabgesetzte aber regelmäßige Herzfrequenz), während die Herzfrequenz bei Serumkonzentrationen unter 0,8 ng/ml gewöhnlich nicht verändert war. Individuelle Unterschiede und eine geringe Differenz zwischen effektiven und toxischen Serumspiegeln waren ebenfalls festzustellen. Anzeichen von Toxizität traten bei Serumkonzentrationen zwischen etwa 1,8 und 3,8 ng/ml auf. Derartige Erscheinungen wurden jedoch nur bei drei von fünf Kälbern gesehen, deren Serumspiegel

über einen erheblichen Teil des Dosierungsintervalls 2,0 ng/ml überstieg (vgl. Tabelle 2). Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß Serumdigoxinkonzentrationen zwischen 0,8 und 1,5 ng/ml als therapeutisch, aber nicht toxisch angesehen werden können, während Spiegel bei oder über 2,0 ng/ml mit einem hohen Risiko der Toxizität verbunden zu sein scheinen. Diese Verhältnisse sind vergleichbar mit den Befunden bei anderen Spezies (Butler und Lindenbaum, 1975; Smith, 1975; DeRick et al., 1978; Berman et al., 1980).

Es ist bemerkenswert, daß die drei Kälber, die Anzeichen einer Intoxikation zeigten, diejenigen waren, welche Digoxin in sechsständigen Intervallen bekamen. Obwohl die Kälber 3 und 5 drei Stunden nach den Applikationen hohe Serumdigoxinspiegel hatten, waren ihre Spiegel auch längere Zeit unter 2 ng/ml, bevor die nächste Digoxinapplikation stattfand.

Die ermittelte Halbwertszeit von Digoxin war bei den Kälbern mit 5,5 bis 7 Stunden geringgradig kürzer als die für erwachsene Rinder beschriebene (7,8 Stunden; Koritz et al., 1983). In ähnlicher Weise war die Digoxinhalbwertszeit bei Lämmern kürzer als bei erwachsenen Mutterschafen (13,7 bzw. 15,2 Stunden; Berman et al., 1980; 1982). Bei Durchführung der sogenannten langsamen Sättigung führen Dosierungsintervalle unter oder bis zur biologischen Halbwertszeit innerhalb von drei Halbwertszeiten zu 90% und innerhalb von fünf Halbwertszeiten zu 97% des endgültigen Steady-state-Spiegels (Bigger, 1975; Gibaldi und Perrier, 1975). Ein Dosierungsintervall von sechs Stunden für die Digoxinapplikation sollte bei Kälbern am zweiten Behandlungstag ein Plateau der Serumdigoxinkonzentration produzieren, was in guter Übereinstimmung mit den hier gewonnenen Ergebnissen steht.

Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse läßt sich mit Vorbehalt eine Dosierungsempfehlung für die intravenöse Applikation von 3- bis 4mal 10 bis 12 µg/kg ableiten. Eine kurze Digoxinhalbwertszeit hat den Vorteil, daß konstante Blutspiegel relativ schnell erreicht werden können, aber den Nachteil, daß häufige Applikationen des Arzneimittels notwendig sind. Die ora-

le Applikation würde dieses Problem verringern, aber Digitalisglykoside sollen im Pansen zerstört werden (Jenkins, 1988).

#### Schrifttum

1. Benthe, H. H., G. Dirksen und A. Weissmüller (1983): Untersuchungen über die Digitoxinkonzentration im Blutplasma des Rindes bei unterschiedlicher Dosierung. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 96, 397-401.
2. Berman, W., J. Musselman und R. Shortencarrier (1980): The physiologic effects of digoxin under steady-state drug conditions in newborn and adult sheep. *Circulation* 62, 1165-1171.
3. Berman, W., J. Musselman und R. Shortencarrier (1982): The pharmacokinetics of digoxin in newborn and adult sheep. *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 10, 173-186.
4. Bigger, J. T. (1975): Pharmacologic and clinical control of antiarrhythmic drugs. *Amer. J. Med.* 58, 479-487.
5. Butler, V. P., and J. Lindenbaum (1975): Serum Digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity. *Amer. J. Med.* 58, 460-469.
6. Davis, L. E., and S. Garb (1963): Treatment of a cow with congestive heart failure. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 142, 255-257.
7. DeRick, A., F. M. Belpaire, M. C. Bogaert et al. (1978): Plasma concentrations of digoxin and digitoxin during digitalization of healthy dogs and dogs with cardiac failure. *Am. J. Vet. Res.* 39, 811-815.
8. Dix, L. P., S. A. Bai, R. A. Rogers et al. (1985): Pharmacokinetics of digoxin in sheep: limitations of the use of biological half-life for interspecies extrapolation. *Am. J. Vet. Res.* 46, 470-472.
9. Doherty, J. E. (1968): The clinical pharmacology of digitalis glycosides: a review. *Am. J. Med. Sci.* 255, 382-414.
10. Doherty, J. E. (1973): Digitalis glycosides:

pharmacokinetics and their clinical implications. *Ann. Int. Med.* 79, 229-238.

11. Fellers, G., P. Ardington and R. Cimprich (1975): Clinicopathological conference. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 166, 700-706.
12. Gibaldi, M., and D. Perrier (1975): *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker, New York.
13. Hougen, T. J., and W. F. Friedman (1982): Age-related effects of digoxin on myocardial contractility and Na-K pump in sheep. *Am. J. Physiol.* 243 (Heart Circ Physiol): H517-H522.
14. Jenkins, W. L. (1988): Ruminant pharmacology. In: Booth, N. H., and L. E. McDonald (Hrsg.): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 6. Auflage. Iowa State University Press, Ames, Iowa.
15. Koritz, G. G., K. L. Anderson, C. A. Neff-Davis et al. (1983): Pharmacokinetics of digoxin in cattle. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 6, 141-148.
16. Marcus, F. I. (1975): Digitalis pharmacokinetics and metabolism. *Am. J. Med.* 58, 452-459.
17. McQuirk, S. M., W. W. Muir, R. A. Sams et al. (1983): Atrial fibrillation in cows: clinical findings and therapeutic considerations. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 182, 1380-1386.
18. Smith, T. W. (1975): Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurement. *Am. J. Med.* 58, 470-476.
19. Stanley, T. H., J. K. Lunn, W. S. Liu et al. (1980): Peripheral vascular and direct cardiac effects of digoxin in the calf. *Anesth. Analg.* 59, 11-18.

Anschrift der Autoren:

Prof. Dr. F. B. Garry, Dept. of Clinical Science, Colorado State University, Fort Collins, CO, USA

Prof. Dr. W. Klee, Klinik für Rinderkrankheiten, Tierärztliche Hochschule Hannover, Bischofsholer Damm 15, D-3000 Hannover 1