

Retrospektive und prospektive Untersuchungen zur
prognostischen Relevanz der Plasma-L-Laktatkonzentration bei
Kälbern mit akutem Abdomen

von Corinna Katharina Lausch

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

Retrospektive und prospektive Untersuchungen zur
prognostischen Relevanz der Plasma-L-Laktatkonzentration bei
Kälbern mit akutem Abdomen

von Corinna Katharina Lausch

aus Düsseldorf

München 2020

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

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Florian M. Trefz

Mitbetreuung durch:

Dr. Annette Lorch

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

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

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

Korreferenten: Priv.-Doz. Dr. Karin Weber
Univ.-Prof. Dr. Ellen Kienzle
Priv.-Doz. Dr. Elke Rauch
Univ.-Prof. Dr. Michael H. Erhard

Tag der Promotion: 8. Februar 2020

Meinen Lieben

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT.....	3
1. Laktat	3
1.1. L-Laktatstoffwechsel.....	3
1.2. Hyperlaktatämie und L-Laktatazidose	4
1.2.1. Typ A und Typ B L-Laktatazidose	5
1.3. Hyperlaktatämie bei Sepsis	7
2. Akutes Abdomen bei Kälbern.....	9
2.1. Möglichkeiten zur Beurteilung der Prognose.....	10
3. L-Laktat in der Intensivmedizin.....	14
3.1. Prognostische Relevanz von L-Laktat in der Humanmedizin.....	14
3.2. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Hunden mit Magendrehung	15
3.3. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Pferden	16
3.4. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Rindern.....	19
III. PUBLIKATION I	22
IV. PUBLIKATION II.....	34
V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	48
VI. ZUSAMMENFASSUNG	55
VII. SUMMARY	58
VIII.LITERATURVERZEICHNIS	61
IX. DANKSAGUNG.....	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ATP	Adenosin-triphosphat
AUC	Englisch: Area under the curve; Fläche unter der Kurve
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CI	Englisch: confidence interval; Konfidenzintervall
Cl	Chlorid
CrP	C-reaktives Protein
h	Englisch: hour; Stunde
iv	Englisch: intra venous; intravenös
K	Kalium
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LAC _{AUC} LAC _{Area}	Fläche unter der L-Laktatkonzentrations-Zeit Kurve
LDH	Laktatdehydrogenase
L-LAC	Plasma-L-Laktatkonzentration; Englisch: Plasma L-lactate concentration
LPS	Lipopolysaccharide
mmol	Millimol
Na	Natrium
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
OP	Operation
PCT	Procalcitonin
PDH	Pyruvatdehydrogenase
ROC	Receiver-Operating Characteristics
SIRS	Englisch: Systemic inflammatory response syndrome; Generalisierte Entzündungsreaktion
z. B.	Zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Erkrankungen, welche beim Kalb zu einem akuten Abdomen führen, sind durch einen schnellen Krankheitsverlauf charakterisiert und können unbehandelt rasch zum Tod des betroffenen Tieres führen. Eine chirurgische Intervention ist in vielen Fällen unumgänglich (MULON und DESROCHERS, 2005; RADEMACHER und LORCH, 2005; DIRKSEN, 2006), die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und das Ableiten einer Prognose anhand der Befunde einer klinischen Untersuchung sind allerdings nicht immer einfach (RADEMACHER und LORCH, 2005). Auch nach einer erfolgreichen chirurgischen Therapie kann eine intensive Nachbehandlung der Kälber notwendig sein. Frühere Studien zeigten ferner, dass der Therapieerfolg bei vielen für ein akutes Abdomen ursächlichen Erkrankungen gering ist (NAYLOR und BAILEY, 1987; RADEMACHER et al., 1995; RADEMACHER und LORCH, 2001). Daher wäre es sowohl aus wirtschaftlichen Gründen, als auch hinsichtlich des Tierschutzes wünschenswert, bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung eine verlässliche Aussage über die Prognose eines erkrankten Kalbes treffen zu können.

L-Laktat könnte ein hierfür geeigneter Parameter sein. Einige human- und tiermedizinische Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen der Plasma-L-Laktatkonzentration und dem Therapieausgang schwerkranker feststellen (ROSENSTEIN et al., 2018a, 2018b). So zeigte sich bereits sowohl bei Hunden mit Magendrehung (DE PAPP et al., 1999; ZACHER et al., 2010; GREEN et al., 2011), als auch bei schwerkranken Pferden (TENNENT-BROWN et al., 2010; HASHIMOTO-HILL et al., 2011) oder Fohlen (HENDERSON et al., 2008; WOTMAN et al., 2009), dass Tiere mit einer erhöhten Plasma-L-Laktatkonzentration häufiger von einem negativen Therapieausgang betroffen waren. Auch bei Rindern mit akutem Abdomen (GIERTZUCH, 2019), rechtsseitiger Labmagenverlagerung (FIGUEIREDO et al., 2006; BUCZINSKI et al., 2015a; HOFFMANN, 2018) und bei Kälbern mit Bronchopneumonie (COGHE et al., 2000; BUCZINSKI et al., 2015b) wurde festgestellt, dass sich mit einem Anstieg der Plasma-L-Laktatkonzentration auch das Risiko für einen negativen Therapieausgang erhöht. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse wurde vermutet, dass es auch bei Kälbern, die an einem akuten Abdomen leiden, zu

einem Anstieg der L-Laktatkonzentration im Blutplasma kommt.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die diagnostische und prognostische Bedeutung von L-Laktat bei Kälbern mit akutem Abdomen zu untersuchen. Dazu gehörte herauszufinden, welche akuten abdominalen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes des Kalbes überhaupt mit erhöhten L-Laktatwerten einhergehen. Zudem sollte analysiert werden, ob die Beurteilung der Plasma-L-Laktatkonzentration vor Einleitung der chirurgischen Therapie Rückschlüsse auf die Prognose zulässt, und ob die prognostische Aussagekraft von der zugrundeliegenden Erkrankung abhängig ist. Des Weiteren sollte untersucht werden, wie sich die Plasma-L-Laktatkonzentration im postoperativen Zeitraum entwickelt, und ob sich der postoperative Verlauf der L-Laktatkonzentration zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang unterscheidet. Es sollte außerdem herausgefunden werden, ob die Veränderung der Plasma-L-Laktatkonzentration im Verlauf der Behandlung oder die absolute Plasma-L-Laktatkonzentration nach erfolgter chirurgischer Therapie eine verlässlichere Einschätzung der Prognose ermöglichen, als es ein einzelner präoperativer Wert vermag.

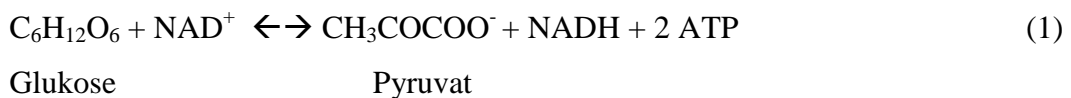
II. LITERATURÜBERSICHT

1. Laktat

Laktat ist das Salz der Milchsäure, und existiert in Form von zwei Stereoisomeren, D- und L-Laktat. D(-)Laktat kann, unter bestimmten Bedingungen, im Rahmen des Kohlenhydrat- und Glukosestoffwechsels im Gastrointestinaltrakt von Menschen und Wiederkäuern, von Bakterien gebildet werden (DUNLOP und HAMMOND, 1965; OH et al., 1979). L(+)-Laktat kann von allen Säugetierzellen gebildet werden, und ist ein Nebenprodukt der Glykolyse (LEHNINGER et al., 1994). Spuren von D- und L-Laktat können auch im Methylglyoxalweg entstehen. Im Methylglyoxalweg wird aus Produkten des Kohlehydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels Methylglyoxal gebildet, das dann zu L-Laktat abgebaut wird (EWASCHUK et al., 2005).

1.1. L-Laktatstoffwechsel

Die Glykolyse ist der zentrale Stoffwechselweg zu Energiegewinnung, findet im Zytoplasma von allen Zellen statt, und ist sauerstoffunabhängig. Bei der Glykolyse entstehen aus einem Molekül Glukose, zwei Moleküle Pyruvat. Dabei wird Energie zum einen in Form von 2 Mol ATP konserviert, und zum anderen das Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) von NAD^+ zu NADH reduziert, wodurch ebenfalls Energie konserviert wird (LEHNINGER et al., 1994) (1).



Die weitere Verwendung der entstandenen Pyruvat-Moleküle, die noch einen Großteil der Energie des Glukosemoleküls enthalten, ist von dem Vorhandensein von Sauerstoff abhängig. Wenn Sauerstoff vorhanden ist, also aerobe Bedingungen vorliegen, kann das entstandene Pyruvat in den Mitochondrien durch die Pyruvatdehydrogenasereaktion zu Acetyl-CoA umgewandelt, und anschließend in den Citratzyklus eingeschleust werden. Außerdem wird NADH wieder zu NAD^+ oxidiert, und steht so wieder der Glykolyse zur Verfügung. In Zellen ohne Mitochondrien, wie beispielsweise Erythrozyten, oder unter anaeroben Bedingungen kann dieser Schritt nicht ablaufen. Hier bewirkt ein

Enzym, die Laktatdehydrogenase (LDH), die Umwandlung von Pyruvat zu L-Laktat. Dabei wird wieder NADH zu NAD^+ oxidiert. Unter anaeroben Bedingungen kann mit nur 2 ATP eine deutlich geringere Energieausbeute erzielt werden als unter aeroben Bedingungen mit 8 ATP. Die Reduzierung von Pyruvat zu L-Laktat ist dennoch wichtig, da so überhaupt eine Energiegewinnung unter anaeroben Bedingungen aufrecht erhalten wird, denn das sich sonst ansammelnde Pyruvat würde gemeinsam mit dem anfallendem NADH und Wasserstoffionen die Glykolyse hemmen (LEHNINGER et al., 1994).

Das entstandene L-Laktat gelangt zu der Leber, dem Herz und den Nieren. Diese Organe können es zur Energiegewinnung nutzen. Dort findet die Rückwandlung von L-Laktat zu Pyruvat statt, welches dann wieder aerob in den Mitochondrien verstoffwechselt werden kann. In Leber und Nieren, kann das aus dem L-Laktat gebildete Pyruvat auch in die Glukoneogenese eingeschleust werden (MADIAS, 1986). Diese Produktion von L-Laktat in einem Gewebe und die Umwandlung zu Glukose in einem anderen bezeichnet man als Cori-Zyklus oder Milchsäure-Zyklus (LEHNINGER et al., 1994).

Menschen produzieren unter normalen Bedingungen 15-25 mmol L-Laktat pro Kilogramm Körpergewicht und Tag mit einer Konzentration im Blut von 0,5-1,5 mmol/L (COHEN et al., 1976; MIZOCK und FALK, 1992). Bei gesunden, früh-laktierenden Kühen liegt der mediane Plasma L-Laktatwert bei 0,54 mmol/L (FIGUEIREDO et al., 2006). Bei gesunden Rindern gibt ROSENBERGER (1990) eine Konzentration von 0,4-1,3 mmol/L an, mit einem Mittelwert bei 0,9 mmol/L. CONSTABLE et al. (1997) erhoben im Blut von 16 gesunden, männlichen Kälbern im Alter von drei bis vier Tagen L-Laktatkonzentrationen von 0,6-1,3 mmol/L. Nach ROSENBERGER (1990) sind bei Kälbern L-Laktatkonzentrationen von 0,4-2,2 mmol/L, mit einem Mittelwert bei 1,3 mmol/L als physiologisch zu betrachten.

1.2. Hyperlaktatämie und L-Laktatazidose

Ursächlich für eine Hyperlaktatämie können eine gesteigerte L-Laktatproduktion, ein verminderter Abbau, oder eine Kombination von beidem sein (COHEN et al., 1976; MADIAS, 1986). Beim Menschen wird bei normalem Blut-pH ab L-Laktatkonzentrationen von 2-5 mmol/L von einer Hyperlaktatämie gesprochen (MIZOCK und FALK, 1992).

Eine Hyperlaktatämie muss nicht zwangsläufig mit einer Azidose einhergehen. Die für die Azidose verantwortlichen Wasserstoffatome stammen nicht von dem gebildeten L-Laktat direkt, sondern entstammen der Hydrolyse von ATP, welches bei der Bildung von L-Laktat aus Glukose entsteht (Gleichung 1). Normalerweise werden die Wasserstoffatome wieder durch oxidative Phosphorylierung verbraucht oder der pH-Anstieg wird abgepuffert. Wenn allerdings die Pufferkapazität überschritten und das Sauerstoffangebot für die oxidative Phosphorylierung nicht ausreichend ist, wie zum Beispiel bei einer Minderdurchblutung, dann kommt es zu einer Azidose (MADIAS, 1986).

Beim Menschen spricht man ab L-Laktatkonzentrationen von > 5 mmol/L und Absinken des pH-Wertes auf $< 7,35$ von einer L-Laktatazidose (MIZOCK und FALK, 1992).

1.2.1. Typ A und Typ B L-Laktatazidose

In Abhängigkeit von der Sauerstoffversorgung wurde von COHEN et al. (1976) eine Einteilung in zwei Typen von L-Laktatazidose vorgenommen, welche über die Jahre weiter verfeinert wurde. Die Typ A L-Laktatazidose entsteht durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch oder eine nicht ausreichende Sauerstoffzufuhr. Beides führt zu einer Hypoxie des Gewebes (COHEN et al., 1976; PANG und BOYSEN, 2007). Sind die Sauerstoffsättigung des Blutes und der arterielle Blutdruck normal, also keine Hinweise auf einen Sauerstoffmangel im Gewebe erkennbar, wird von einer L-Laktatazidose aufgrund einer verminderten Verwertung des Sauerstoffs ausgegangen. Diese bezeichnet man als Typ B L-Laktatazidose (COHEN et al., 1976; PANG und BOYSEN, 2007). Ursachen für diese verminderte Verwertung des Sauerstoffs, können in Störungen der mitochondrialen Funktion oder in Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels liegen (ALLEN und HOLM, 2008).

Die bei der L-Laktatazidose vom Typ A auftretende Hypoxie, kann ihre Ursache in einer global verminderten Gewebedurchblutung haben, zum Beispiel aufgrund einer verminderten Herzauswurfleistung oder einer Hypovolämie. Auch eine verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes aufgrund einer Anämie, kann zu einer Hypoxie führen (COHEN et al., 1976). Zudem kann die Durchblutung lokal gestört sein, zum Beispiel bei einer Thrombosierung oder Strangulation von Blutgefäßen (RACKOW und WEIL, 1990). Zudem kann die Fähigkeit eines

Gewebes den Sauerstoff aus dem Kapillarblut aufzunehmen gestört sein. Dies ist beispielsweise bei Ödemen der Fall. Ödeme können auch nach chirurgischer Korrektur strangulierender Erkrankungen auftreten, sodass trotz wiederhergestellter Vaskularisation die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff anhaltend gestört wird. Dieser Mechanismus wird Reperfusionsschaden genannt (Englisch: reperfusion injury). Der Reperfusionsschaden ist das Ergebnis komplexer biochemischer Prozesse, welche während der Ischämie initiiert und bei Reperfusion aktiviert werden. MOORE et al. (1994) haben Reperfusionsschäden bei Pferden nach einer experimentellen Ischämie des Colons beobachtet. Diese waren durch eine reaktive Hyperämie gekennzeichnet, welche durch eine anhaltende Dilatation der Blutgefäße zustande kam. Die Vasodilatation ist auf die Akkumulation von L-Laktat und Kalium im Gewebe zurückzuführen (FALEIROS et al., 2001) sowie auf Entzündungsmediatoren (MOORE et al., 1995). Zudem traten mikrovaskuläre Schäden auf, die eine erhöhte kapillare Permeabilität zur Folge hatten. Nachdem der Blutfluss wiederhergestellt war, kam es so zu einem lokalen Ödem mit erhöhtem Gewebedruck, was in einem reduzierten Blutfluss resultiert. Daraus entsteht ein circulus vitiosus mit anhaltenderer Hypoxie im Gewebe und Produktion von L-Laktat.

Die Ursachen für eine L-Laktatazidose vom Typ B werden weiter unterteilt, in Typ B₁ bei dem die Hyperlaktatämie mit einer zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang steht (z. B. Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Neoplasien), Typ B₂ bei dem Medikamente und Toxine ursächlich sind, oder angeborene metabolische Störungen wie bei Typ B₃ (MIZOCK und FALK, 1992; PANG und BOYSEN, 2007; TENNENT-BROWN, 2014).

Bei Rindern wurden erhöhte L-Laktatwerte bei Kälbern mit Neugeborenendurchfall (NAYLOR, 1987) und bei Kühen mit rechts- oder linksseitiger Labmagenverlagerung, sowie Volvulus abomasi beobachtet (MUDRON et al., 1994; CONSTABLE et al., 1998). Rinder mit akutem Abdomen wiesen ebenfalls erhöhte Plasma-L-Laktatkonzentrationen auf (GIERTZUCH, 2019). Auch Stress aufgrund von Transport und Schlachtung (MITCHELL et al., 1988) sowie Muskelanstrengung bei Arbeitsochsen führen zu erhöhten L-Laktatwerten (UPADHYAY und MADAN, 1985). Eine schwerwiegende Bronchopneumonie kann bei Kälbern ebenfalls mit erhöhten L-Laktatwerten einhergehen (COGHE et al., 2000; BUCZINSKI et al., 2015b).

1.3 Hyperlaktatämie bei Sepsis

Sowohl bei einer Sepsis, als auch bei einer Toxämie oder SIRS [Englisch: systemic inflammatory response syndrome; generalisierte Entzündungsreaktion ohne Nachweis eines Erregers (PSCHYREMBEL, 2011)] ist die auftretende Hyperlaktatämie das Ergebnis verschiedener Mechanismen, bei denen eine Trennung in Typ A und Typ B nicht sinnvoll erscheint.

Bei einer Sepsis oder Toxämie können Zellwandbestandteile von Bakterien im Blut detektiert werden. Diese Zellwandbestandteile sind unter anderem Lipopolysaccharide (LPS). Diese können eine systemische Entzündungsreaktion induzieren und beeinflussen so eine Vielzahl metabolischer und hämodynamischer Prozesse. Bei einem Darmverschluss kann es in Folge der Darmwandschädigung zu einem Übertritt von LPS aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf kommen. Bei Pferden mit intestinaler Strangulation und Reperfusion wurde dies beobachtet, und auf die histopathologisch erkennbare Schädigung der Darmwand zurückgeführt (MOORE et al., 1981; FALEIROS et al., 2001). Auch bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall und Kühen mit subakuter Pansenazidose konnten LPS im Blutplasma nachgewiesen werden (KHAFIPOUR et al., 2009; GOMEZ et al., 2019).

Bei septischen Patient*innen können Störungen der Mikrozirkulation beobachtet werden. Die Mikrozirkulation wird unter physiologischen Bedingungen von verschiedenen autoregulatorischen Mechanismen (myogen, metabolisch und neurohumoral) gesteuert. Diese autoregulatorischen Mechanismen sind bei betroffenen Patient*innen gestört (SPRONK et al., 2004). Zusätzlich tragen Mikrothromben, eine reduzierte Flexibilität der Erythrozyten sowie eine Sequestration von Leukozyten zu einer Störung der Mikrozirkulation bei, wodurch eine Hypoxie ausgelöst und L-Laktat produziert wird (INCE, 2005). Die Leukozytensequestration dürfte zumindest teilweise direkt für die Hyperlaktatämie während der Sepsis mitverantwortlich sein, da ca. 80% der in Leukozyten verstoffwechselten Glukose zu L-Laktat konvertiert wird (TENNENT-BROWN, 2014), und ein Anstieg der L-Laktatproduktion der Leukozyten während experimentell induzierter Sepsis beobachtet wurde (HAJI-MICHAEL et al., 1999).

Im Verlauf der Sepsis tritt bei Tieren ein Phänomen namens zytopathischer Hypoxie auf. Dieses Phänomen wurde ebenfalls *in vitro* bei Zellen beobachtet, die

proinflammatorischen Zytokinen ausgesetzt waren. Trotz einer normalen Sauerstoffsättigung ist die Sauerstoffutilisation dieser Zellen gestört (FINK, 2002). Die gestörte Zellatmung kann die L-Laktatproduktion über verschiedene Wege beeinflussen, einer ist die mitochondriale Dysfunktion. Reaktive Sauerstoffspezies (z. B. Stickstoffmonoxid), welche bei einer Sepsis entstehen (BREALEY et al., 2002), hemmen irreversibel Enzyme der mitochondrialen Atmung, was in einer Akkumulation von Pyruvat resultiert. Zudem wird die Pyruvatdehydrogenase (PDH) gehemmt, wodurch weniger Pyruvat zu Acetyl-CoA umgebaut werden kann, und daher zu L-Laktat verstoffwechselt wird. Eine reduzierte Aktivität der PDH, welche einen Anstieg der L-Laktatkonzentration zur Folge hatte, konnte VARY (1996) bei Ratten mit experimentell induzierter Sepsis feststellen.

Einen weiteren Einflussfaktor auf die L-Laktatproduktion stellen Katecholamine dar. Während Sepsis oder hämorrhagischem Schock ist die Katecholaminkonzentration erhöht, dadurch wird indirekt die Aktivität der Na^+/K^+ Adenosin-Triphosphatase-Pumpen gesteigert. Um den erhöhten ATP Anforderungen zu genügen, wird die Glykolyse hochreguliert, was in der Ansammlung von Pyruvat resultiert, welches bevorzugt zu L-Laktat abgebaut wird (MCCARTER et al., 2001; TENNENT-BROWN, 2014; ROSENSTEIN et al., 2018a).

2. Akutes Abdomen bei Kälbern

Der Begriff „akutes Abdomen“ bezeichnet nicht eine Krankheit, sondern einen Symptomkomplex und ist definiert als: „akut einsetzende bzw. rasch zunehmende abdominale Symptomatik bei meist vital bedrohlichen Erkrankungen im Bereich der Bauchhöhle“ (PSCHYREMBEL, 2011)

Die Leitsymptome des akuten Abdomens beim Menschen sind nach PSCHYREMBEL (2011):

1. heftiger Bauchschmerz
2. Abwehrspannung
3. Peristaltikstörungen
4. Kreislaufstörungen

Die Ursache für das Auftreten eines akuten Abdomens kann man nach ihrer topographischen Lage in abdominale und extraabdominale Ursachen unterteilen (PSCHYREMBEL, 2011).

Beim Rind ist im klinischen Sprachgebrauch der Begriff der Kolik als Synonym für akutes Abdomen verbreitet, obwohl er streng genommen nur ein Leitsymptom des akuten Abdomens beschreibt (MÄUSL und MÄUSL, 1975).

Nach WAGENAAR (1960) und RADEMACHER und LORCH (2005) kann man die Kolik des Rindes in Scheinkolik und echte Kolik unterteilen.

Die Ursachen der Scheinkolik liegen extraabdominal, somit ist diese mit dem akuten Abdomen mit extraabdominaler Ursache zu vergleichen. Eine Scheinkolik kann beispielsweise durch Ektoparasitenbefall, ZNS-Erkrankungen oder metabolische Störungen ausgelöst werden.

Die Ursachen der echten Kolik (Tabelle 1) liegen abdominal. Damit ist die echte Kolik mit dem akuten Abdomen mit abdominaler Ursache zu vergleichen. Die echte Kolik kann wieder nach der Lokalisation des Problems in gastroenterale Kolik und extragastroenterale Kolik unterteilt werden. Die gastroenterale Kolik ist vom Magen-Darm-Trakt ausgehend, wohingegen die extragastroenterale Kolik ihren Ursprung in anderen Bauchhöhlenorganen, wie zum Beispiel den Organen des Harn- und Geschlechtsapparates, den Nabelstrukturen, oder der Gallenblase hat (WAGENAAR, 1960; RADEMACHER und LORCH, 2005; PSCHYREMBEL, 2011).

Tabelle 1: Einteilung der wichtigsten abdominalen Erkrankungen die beim Kalb zu einem akuten Abdomen führen können, nach WENDEL et al. (1999) und RADEMACHER und LORCH (2005)

<p>Gastroenterale Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none">- Darmscheibendrehung (Torsio mesenterialis intestini)- Darmverschlingung (Volvulus intestini)- Blinddarmdrehung (Torsio caeci)- Labmagendrehung (Volvulus abomasi)- Dysbakterie (Meteorismus)- Missbildungen (Partielle Colonaplasie, Atresia ani, etc.)- Darmstrangulation (um Nabelvene, Urachus, Bindegewebsstrang)- Inkarzeration (Darm oder Labmagen in Nabelbruch oder Netzriss)- Labmagenruptur/durchgebrochenes Ulkus- Darmanschoppung- Darminvagination- Bridenileus (infolge intraabdominaler Verklebungen/Verwachsungen)- Darmkrampf (spastische Kolik, Krampfkolik)
<p>Extragastroenterale Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none">- Harnröhrenverschluss- Gallenkolik- Pyelonephritis- Peritonitis

2.1. Möglichkeiten zur Beurteilung der Prognose

Schon bei der klinischen Untersuchung der Kälber können Befunde erhoben werden, die Aussagen zur Prognose ermöglichen. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf den Grad der Kolik, das sonstige Verhalten, die Tränke- und Futteraufnahme, die Körperhaltung, die Kreislaufsituation, die Form des Abdomens, die Befunde der Schwing- und Perkussionsauskultation, den Kot- und Harnabsatz und die Nabelstrukturen gelegt werden (RADEMACHER und LORCH, 2005).

So verschlechtert sich die Prognose für Kälber mit Labmagenverlagerung nach rechts oder Labmagenvolvulus, wenn eine Pansentympanie vorliegt, da es bei diesen Tieren häufig vorübergehend oder dauerhaft zu einer Funktionsstörung des

Labmagens kommt. Ebenfalls als prognostisch ungünstig einzuschätzen sind dumpfe, klanglose Klingel- und Plätschergeräusche bei der Perkussions- und Schwingauskultation, sowie eine Exsikkose und ein deutlich gestörtes Allgemeinbefinden (RADEMACHER, 2003; RADEMACHER und LORCH, 2008). Kommt es im Verlauf einer Labmagendilatation oder -verlagerung zu einer Ruptur des Labmagens, ist die Prognose, wie bei in die Bursa omentalis oder in die Bauchhöhle durchgebrochenen Labmagengeschwüren, infaust (RADEMACHER und LORCH, 1999; LORCH und RADEMACHER, 2001; RADEMACHER, 2003).

Bei allen Erkrankungen die zu einem akuten Abdomen führen und mit einer verminderten Blutzirkulation einhergehen, verschlechtern sich die Heilungsaussichten erheblich, wenn die Krankheitsdauer 12 Stunden übersteigt. Dies macht ein zügiges chirurgisches Eingreifen erforderlich (RADEMACHER et al., 1995; RADEMACHER und LORENZ, 1998; DIRKSEN, 2006). Auch kann durch ein längeres Bestehen der Erkrankung oder durch das Einbeziehen eines großen Teils von Abdominalorganen das Abdomen deutlich vermehrt gefüllt erscheinen, was ISELIN et al. (1997) als prognostisch ungünstig beschreiben. Für Tiere die deutliche Abweichungen im Verhalten zeigen, also apathisch bis somnolent sind, ist die Prognose aufgrund des wahrscheinlich schon lange andauernden Krankheitsgeschehens ebenfalls als vorsichtig zu beurteilen (DIRKSEN und DOLL, 1986; NAYLOR und BAILEY, 1987; ISELIN et al., 1997; RADEMACHER und LORENZ, 1998). Die Überlebensrate von festliegenden Kälbern liegt mit 25 % deutlich unter der Überlebensrate noch stehfähiger Kälber, die bei 71 % liegt (NAYLOR und BAILEY, 1987).

Obwohl bei fast allen Kälbern eine Darmscheibendrehung mit einer Erhöhung der Herzfrequenz (RADEMACHER et al., 1995), beziehungsweise eine Blinddarmvagination oder ein Volvulus intestini mit einer Erhöhung der Herz- und Atemfrequenz einhergehen (DOLL et al., 1998; RADEMACHER und LORENZ, 1998), können daraus keine Rückschlüsse auf die Prognose betroffener Kälber gezogen werden (NAYLOR und BAILEY, 1987). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Ergebnissen bei Kühen (FIGUEIREDO et al., 2006). Das könnte daran liegen, dass bei nicht-schwerkranken Kälbern die Herzfrequenz auch als Reaktion auf Stress deutlich ansteigen kann, und schwerkranke Kälber auch unter Hypothermie, Hypoglykämie oder Hyperkaliämie leiden können, was ein

Absinken der Herzfrequenz bewirken kann (NAYLOR und BAILEY, 1987).

NAYLOR und BAILEY (1987) beschreiben eine Hypothermie als negativen prognostischen Faktor.

Intraoperativ können ebenfalls Befunde erhoben werden, die für eine negative Prognose sprechen, wie zum Beispiel eine Devitalisierung von Därmen und Gekrösestrukturen, fibrinöse Peritonitis und fehlende Darmmotorik. Auch vermehrte Bauchhöhlenflüssigkeit mit unangenehm jauchigem Geruch spricht für ein längeres Krankheitsgeschehen, welches wiederum ein negativer prognostischer Faktor ist (RADEMACHER et al., 1995; RADEMACHER und LORENZ, 1998). Bei Rindern mit Volvulus abomasi sind eine starke Flüssigkeitsfüllung des Labmagens und eine blaue oder schwarze Färbung der Labmagenwand ebenfalls Indikatoren für eine negative Prognose (CONSTABLE et al., 1991a).

Die Beurteilung des Dehydratationszustands über den Hämatokrit, die Lage der Bulbi und die Beurteilung des Verstreichens einer Hautfalte sind bei Kolikpatienten sinnvoll, denn je ausgeprägter die Dehydratation, desto ungünstiger ist die Prognose (NAYLOR und BAILEY, 1987; CONSTABLE et al., 1991b; DOLL, 1991b; ISELIN et al., 1997; RADEMACHER und LORENZ, 1998; RADEMACHER und LORCH, 2008).

Auch die Beurteilung des Blut-pH-Wertes erlaubt Aussagen zur Prognose, so überlebte bei ISELIN et al. (1997) nur eines von neun Kälbern mit pH-Werten $< 7,3$, wohingegen CONSTABLE et al. (1991b) bei Rindern mit Volvulus abomasi vom pH-Wert keine Aussage zur Prognose ableiten konnte. Das kann daran liegen, dass bei Rindern mit Volvulus abomasi aufgrund der unterbrochenen Passage eine hypochlorämische Alkalose entstehen kann (DOLL, 1991b), welche eine möglicherweise mit einer Hyperlaktatämie einhergehende Azidose maskieren kann. Auch bei Kälbern kann es infolge einer Passagestörung in cranialen Bereichen des Verdauungstrakts zu einer Hypochlorämie kommen (DOLL, 1991a). Ein präoperativer Plasma-Chlorid Wert von ≥ 95 mmol/L beziehungsweise ≥ 97 mmol/L ist ein positiver prognostischer Faktor bei Rindern (CONSTABLE et al., 1991b; FIGUEIREDO et al., 2006).

Nach SIMPSON et al. (1985) und GARRY et al. (1988) eignet sich der Basen Exzess bei Kühen mit Labmagenverlagerung nach rechts oder Labmagenvolvulus

um eine Aussage über die Prognose zu treffen. Die schlechteste Chance zu überleben haben Kühe mit einem Basen Exzess von $\leq -0,1$ mmol/L (SIMPSON et al., 1985) bzw. ≤ 0 mmol/L (GARRY et al., 1988). CONSTABLE et al. (1991b) konnte beim Basen Exzess keinen signifikanten Unterschied zwischen Rindern mit postoperativ guter oder weniger guter Entwicklung feststellen.

Bei Labmagenverlagerung nach rechts oder Labmagenvolvulus ist eine vorsichtige bis schlechte Prognose ab einer Anionenlücke von ≥ 30 zu stellen (DIRKSEN, 2006).

3. L-Laktat in der Intensivmedizin

Sowohl bei schwerkranken Menschen als auch bei Tieren hat sich L-Laktat als nützlicher Parameter erwiesen, um Aussagen über die Schwere einer Erkrankung, und damit verbunden auch über die Prognose zu treffen.

3.1. Prognostische Relevanz von L-Laktat in der Humanmedizin

Beim Menschen haben Studien gezeigt, dass bei Patient*innen im Schock die Überlebensrate mit steigender L-Laktatkonzentration sinkt (MIZOCK und FALK, 1992). Bei Patient*innen mit Kreislaufschock betrachteten VINCENT et al. (1983) den Verlauf der L-Laktatkonzentration unter der Therapie, und konnten feststellen, dass nur bei überlebenden Patient*innen ein Absinken von L-Laktat zu beobachten war. Bei Patient*innen mit septischem Schock fanden PARKER et al. (1987) heraus, dass sich die L-Laktatwerte bei Klinikeinlieferung zwischen den überlebenden ($3,1 \pm 0,6$ mmol/L) und den nicht-überlebenden Patient*innen ($4,7 \pm 0,1$ mmol/L) kaum unterschieden, aber die Veränderung der L-Laktatkonzentration unter der Therapie unterschied sich deutlich. Bei den überlebenden Patient*innen stieg die L-Laktatkonzentration im Mittel um $2,3 \pm 0,6$ mmol/L an, und sank dann wieder auf ein normales Level. Bei den nicht-überlebenden Patient*innen stieg die Laktatkonzentration im Mittel um $10 \pm 1,4$ mmol/L an. Die Spitzenwerte für die überlebenden Patient*innen waren $5,4 \pm 0,7$ mmol/L und für die nicht-überlebenden $14,7 \pm 1,5$ mmol/L. Daraus wurde abgeleitet, dass im Therapieverlauf ein Spitzenwert von $> 6,7$ mmol/L ein negativer prognostischer Faktor ist.

L-Laktat wurde auch im Zusammenhang mit Krankheitszuständen unter dem Sammelbegriff des akuten Abdomens untersucht. L-Laktat eignet sich nach LANGE und JÄCKEL (1994) gut als Marker für mesenteriale Ischämien beim Menschen, aber steigt auch bei generalisierter bakterieller Peritonitis und zum Teil auch bei Ileuszuständen an. Erhöhte L-Laktatwerte sind ein negativer prognostischer Faktor bei Patient*innen mit mesenterialen Ischämien (LEONE et al., 2015).

3.2. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Hunden mit Magendrehung

Die prognostische Aussagekraft von L-Laktat bei Hunden mit Magendrehung, wurde bereits in einigen Studien untersucht.

Eine retrospektive Studie bei Hunden mit Magendrehung zeigte, dass 99 % der Hunde mit präoperativen L-Laktatwerten < 6 mmol/L überlebten, aber nur 58 % der Hunde mit L-Laktatwerten > 6 mmol/L (DE PAPP et al., 1999). In einer anderen retrospektiven Studie bei Hunden mit Magendrehung wurde für die initiale L-Laktatkonzentration ein Cut-off von 9 mmol/L (Sensitivität: 0,74; Spezifität: 0,73) identifiziert. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität konnten höhere Werte beobachtet werden, wenn die L-Laktatkonzentration nach erfolgter präoperativer Infusionstherapie (Cut-Off: 5,6 mmol/L, Sensitivität/Spezifität: 0,84/0,80) oder der prozentuale Abfall der L-Laktatkonzentration unter der Infusionstherapie (Cut-Off: 42 %, Sensitivität/Spezifität: 0,61/1,0) betrachtet wurden. In der Gruppe der Hunde mit einer initialen L-Laktatkonzentration von > 9 mmol/L fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Eingangswerten der überlebenden und der verstorbenen Hunde. Bei diesen Hunden gab es aber signifikante Unterschiede betrachtet man die Plasma-L-Laktatkonzentration nach erfolgter präoperativer Therapie, den absoluten und den prozentualen Abfall von L-Laktat. Die optimalen Cut-off Werte betragen für die L-Laktatkonzentration nach der präoperativen Therapie $\leq 6,4$ mmol/L, für den absoluten Abfall > 4 mmol/L und für den prozentualen Unterschied $> 42,5$ %. Insbesondere bei hohen L-Laktatwerten eignet sich also eine Betrachtung des präoperativen Verlaufs der L-Laktatkonzentration besser um eine Aussage über die Prognose zu treffen, als die alleinige Betrachtung eines Initialwertes (ZACHER et al., 2010). Eine weitere retrospektive Studie bei Hunden mit Magendrehung kam zu einem ähnlichen Ergebnis. GREEN et al. (2011) berichteten, dass ein Absinken der Plasmalaktatkonzentration um ≥ 50 % innerhalb von 12 Stunden ein guter Indikator für das Überleben der Hunde ist.

3.3. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Pferden

Bei Pferden wurde die prognostische Aussagekraft der Plasma-L-Laktatkonzentration bereits im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten untersucht.

JOHNSTON et al. (2007) fanden heraus, dass bei Pferden mit einem Volvulus des Colon ascendens um $\geq 360^\circ$ die präoperative L-Laktatkonzentration der überlebenden Pferde signifikant geringer war, als bei den nicht-überlebenden Pferden. Eine präoperative L-Laktatkonzentration von $< 6\text{mmol/L}$ bezeichneten sie als einen positiven prognostischen Faktor.

TENNENT-BROWN et al. (2010) betrachteten in einer prospektiven Studie die Plasmalaktatkonzentration und den Verlauf derer bei schwerkranken Pferden, und stellten fest, dass die L-Laktatkonzentration zu allen Zeitpunkten der Probenahme bei den nicht-überlebenden Pferden höher war als bei den überlebenden.

Die Veränderung der L-Laktatkonzentration (L-LAC Δ T) über die Zeit wurde wie folgt berechnet (5):

$$\text{L-LAC}\Delta\text{T (mmol/L/Zeitintervall)} = (\Delta\text{L-LAC} / \mu\text{L-LAC}) \quad (5)$$

$$\Delta\text{L-LAC} = \text{L-LAC}_{\text{Zeitpunkt 1}} - \text{L-LAC}_{\text{Zeitpunkt 2}} \quad (5a)$$

$$\mu\text{L-LAC} = [(\text{L-LAC}_{\text{Zeitpunkt 1}} + \text{L-LAC}_{\text{Zeitpunkt 2}}) / 2] \quad (5b)$$

Betrachtet man alle Pferde die in die Studie aufgenommen wurden hinsichtlich der Veränderung der L-Laktatkonzentration über die Zeit (L-LAC Δ T), ist der Abfall der L-Laktatkonzentration für den Zeitraum 12-24 Stunden bei den nicht-überlebenden Pferden (L-LAC Δ T = 1,15) zunächst deutlicher als bei den Überlebenden (L-LAC Δ T = 0,54). Bei den Zeiträumen 24-72 und 48-72 Stunden, stieg die L-Laktatkonzentration bei den nicht-überlebenden Tieren aber wieder an (L-LAC Δ T = -0,07 und -0,47) während es bei den Überlebenden keine Veränderungen mehr gab. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass es bei den nicht-überlebenden Pferden zu einer anhaltenden Bildung von L-Laktat kommt, obwohl das initiale Problem behoben wurde.

HASHIMOTO-HILL et al. (2011) untersuchten in einer retrospektiven Studie eine weniger heterogene Gruppe, als es in der zuvor genannten Studie der Fall war. Es wurden bei Pferden mit akuter Kolitis die Eingangsbloodwerte, sowie Werte zu einem frühen Zeitpunkt (4-8 Stunden nach Eingangsprobe) und einem späten

Zeitpunkt (24 Stunden nach Eingangsprobe) nach Beginn der Therapie ausgewertet. Die L-Laktatkonzentration bei den Eingangsproben war nicht mit dem Überleben der Tiere assoziiert, wohl aber die L-Laktatkonzentration bei der frühen und der späten Probe. Für den frühen Zeitpunkt konnte mit einer L-Laktatkonzentration von $\leq 2,3$ mmol/L die maximale Sensitivität (0,81) und Spezifität (0,58) für die Vorhersage des Überlebens der Tiere erzielt werden. Hinsichtlich der Veränderung der L-Laktatkonzentration über die Zeit zeigte sich, dass das Absinken der L-Laktatkonzentration bis 4-8 Stunden nach der ersten Probe um $\geq 30\%$ und bis 24 Stunden nach der ersten Probe um $\geq 50\%$ signifikant mit dem Überleben der Pferde assoziiert ist. Die prozentuale L-Laktatreduktion über die Zeit wurde in dieser Studie nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Laktatreduktion} = (\text{L-LAC}_{\text{Eingang}} - \text{L-LAC}_{\text{Zeitpunkt } x}) \times 100 / \text{L-LAC}_{\text{Eingang}} \quad (6)$$

PETERSEN et al. (2016) kamen zu einer anderen Einschätzung. Sie veröffentlichten, dass bei Pferden mit akuter Kolitis eine Betrachtung des Eingangslaktatwertes eine Aussage zur Prognose erlaubt. Ein L-Laktatwert von ≤ 7 mmol/L hat eine Sensitivität von 0,66 und eine Spezifität von 0,76 hinsichtlich der Voraussage des Überlebens der Pferde. Bessere Ergebnisse, betrachtet man die Sensitivität (0,72) und Spezifität (0,8), erhält man aber, wenn der Eingangslaktatwert und der Wert 6 Stunden später betrachtet werden. Die nicht-überlebenden Tiere haben bei der Eingangsprobe einen L-Laktatwert von $\geq 4,3$ mmol/L und 6 Stunden später liegt dieser noch bei > 2 mmol/L.

Einige Studien befassten sich mit der L-Laktatkonzentration bei Neugeborenen Fohlen. HENDERSON et al. (2008) untersuchten retrospektiv Blutproben von Fohlen bis zu einem Alter von ≤ 96 Stunden beim Eingang und im Verlauf der Behandlung in einem Zeitraum von 12-36 Stunden später. Zu beiden Probenahmezeiträumen unterschieden sich die mediane L-Laktatkonzentrationen zwischen den überlebenden (Eingang: 3,5 mmol/L; Verlauf: 1,9 mmol/L) und den nicht-überlebenden Tieren (Eingang: 11,3 mmol/L; Verlauf: 6,24 mmol/L) signifikant. Der identifizierte Cut-Off Wert lag für die Eingangsprobe bei 6,9 mmol/L (Sensitivität: 0,60; Spezifität: 0,93) und für die Verlaufsprobe bei 3,2 mmol/L (Sensitivität: 0,77; Spezifität: 0,97). Die Veränderung der L-Laktatkonzentration war aber nicht mit dem Therapieausgang assoziiert.

Eine große, prospektive, multizentrische Studie an neugeborenen Fohlen wurde von BORCHERS et al. (2012) durchgeführt. Sie bestimmten L-Laktat bei Einlieferung der Tiere, und stellten fest, dass der mediane Eingangslaktatwert bei den nicht-überlebenden Fohlen im Vergleich zu den überlebenden signifikant erhöht ist. Das deckt sich mit den Ergebnissen von WOTMAN et al. (2009). WILKINS et al. (2015) konnten dagegen keinen Unterschied bei der Eingangslaktatkonzentration von überlebenden und verstorbenen Fohlen feststellen. Betrachtet man den Verlauf der L-Laktatkonzentration im Hinblick auf dessen prognostische Aussagekraft zeigen alle genannten Studien, dass verstorbene Fohlen zu allen Probennahmezeitpunkten im Verlauf einer Therapie signifikant höhere mediane L-Laktatkonzentrationen aufweisen als überlebende Fohlen (WOTMAN et al., 2009; BORCHERS et al., 2013; WILKINS et al., 2015). Zudem ist die Veränderung der L-Laktatkonzentration über die Zeit (Gleichung 5) zwischen den meisten Probenahmen bei den überlebenden Fohlen signifikant größer als bei nicht-überlebenden Fohlen (WOTMAN et al., 2009; BORCHERS et al., 2013). WILKINS et al. (2015) berechneten die Fläche unter der Kurve für die L-Laktatkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit (LAC_{Area}) nach folgender Formel:

$$LAC_{Area} = [\frac{1}{2} (L-LAC_{Zeitpunkt 1} + L-LAC_{Zeitpunkt 2})] \times h \quad (7)$$

Es fiel auf, dass LAC_{Area} bei den nicht-überlebenden Fohlen für alle berechneten Zeiträume signifikant größer war, als bei den überlebenden Fohlen. Das bedeutet, dass nicht allein das Ausmaß, sondern auch die Dauer der Hyperlaktatämie mit dem Überleben der Tiere assoziiert ist.

3.4. Prognostische Relevanz von L-Laktat bei Rindern

Auch bei Rindern wurde die L-Laktatkonzentration im Blutplasma und ihre prognostische Aussagekraft bereits in einigen Studien untersucht.

Bei Kälbern mit Bronchopneumonie steigt die Plasma-L-Laktatkonzentration mit der Schwere der Erkrankung an. Bei Werten ≥ 4 mmol/L ist die L-Laktatkonzentration ein belastbarer prognostischer Indikator für den Tod innerhalb von 24 Stunden (COGHE et al., 2000). BUCZINSKI et al. (2015b) zeigten mittels wiederholter Blutprobenentnahmen, dass es bei Fressern mit Bronchopneumonie in der Blutprobe bei Diagnose der Erkrankung keinen signifikanten Unterschied in der L-Laktatkonzentration zwischen den überlebenden (3,3 mmol/L) und den nicht-überlebenden (2,7 mmol/L) Tieren gibt. Bei den folgenden Blutproben im Verlauf der Erkrankung fiel allerdings auf, dass sich die Plasma-L-Laktatkonzentration bei den überlebenden und den nicht-überlebenden Jungrindern unterschiedlich entwickelt. Bei Fressern mit Bronchopneumonie und L-Laktatkonzentrationen $> 3,7$ mmol/L ist das Risiko innerhalb der nächsten 3-6 Tage zu sterben um das 43-fache erhöht, verglichen mit Fressern die Plasma-L-Laktatkonzentrationen von um die 1,3 mmol/L aufweisen (BUCZINSKI et al., 2015b).

Bei Kühen und Kälbern mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung unterscheidet sich der präoperative L-Laktatwert signifikant zwischen den überlebenden und den nicht-überlebenden Tieren (HOFFMANN, 2018). Auch bei Rindern (Alter > 6 Monate) mit akutem Abdomen war dieser Zusammenhang feststellbar (GIERTZUCH, 2019). Wurde die Studienpopulation weiter aufgegliedert, ergaben sich für Rinder mit den Diagnosen Labmagenvolvulus, Volvulus jejuni und Blinddarmdilatation und -verlagerung signifikante Unterschiede in der medianen Plasma-L-Laktatkonzentration zwischen den überlebenden und den nicht-überlebenden Tieren. FIGUEIREDO et al. (2006) führten eine prospektive Studie bei Kühen mit Labmagenverlagerung nach rechts und Labmagenvolvulus durch. Die Plasma-L-Laktatkonzentration wurde präoperativ bestimmt, und es fiel auf, dass die mediane Plasma-L-Laktatkonzentration bei den Kühen mit negativem Outcome höher war als bei denen mit positivem Outcome (5,88 mmol/L zu 3,23 mmol/L), sodass die L-Laktatkonzentration gute Rückschlüsse auf die Prognose zulässt. Die Vorhersagegenauigkeit konnte aber noch gesteigert werden,

indem die Herzfrequenz und die Plasma-Chloridkonzentration in das Modell mit aufgenommen wurden. BOULAY et al. (2014) untersuchten ebenfalls die prognostische Aussagekraft von präoperativ gemessenen L-Laktatkonzentrationen im Vergleich zu anderen prognostischen Parametern wie der Herzfrequenz bei Kühen mit Labmagenverlagerung nach rechts oder Labmagenvolvulus. Sie kamen zu einem ähnlichen Ergebnis und postulierten, dass bei L-Laktatkonzentrationen von > 6 mmol/L die Prognose so schlecht sei, dass sich eine Operation bei diesen Tieren nicht lohne. L-Laktatkonzentrationen von ≤ 2 mmol/L sind dagegen ein positiver prognostischer Faktor.

BUCZINSKI et al. (2015a) betrachteten zusätzlich zu der präoperativen Plasma-L-Laktatkonzentration (L-LAC₁) noch einen postoperativen Wert bei Kühen mit Labmagenverlagerung nach rechts oder Labmagenvolvulus. Diese postoperative Probe (L-LAC₂) wurde nach Abschluss der chirurgischen und medikamentösen Therapie entnommen, und die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Probe erfasst (ΔT). Die Dynamik der L-Laktatkonzentration wurde wie folgt berechnet:

$$\text{L-LAC}\Delta T = ([\text{L-LAC}_2 - \text{L-LAC}_1] / \Delta T) \quad (8)$$

Die relative Differenz zwischen den Werten (L-LAC ΔT %) wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{L-LAC}\Delta T \% = ([\text{L-LAC}_2 - \text{L-LAC}_1] / \text{L-LAC}_1) \quad (9)$$

Für die L-Laktatkonzentrationen bei Eingang und nach Therapie wurden Cut-Off Werte von $> 1,4$ mmol/L (L-LAC₁) beziehungsweise $> 2,2$ mmol/L (L-LAC₂) bestimmt, welche die gleiche Sensitivität (1,0) und Spezifität (0,80) für die Vorhersage eines negativen Outcomes der Patienten haben. Bezüglich der Änderung der L-Laktatkonzentration konnte in dieser Studie kein Zusammenhang mit dem Outcome hergestellt werden. Das kann zum einen an der relativ geringen Anzahl von nur 41 Tieren gelegen haben, zum anderen war die Zeit zwischen den zwei Probenahmezeitpunkten mit maximal 150 Minuten sehr kurz.

Bei adulten Rindern mit akutem Abdomen konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass die Plasma-L-Laktatkonzentration bei allen Tieren, unabhängig vom Therapieausgang, absinkt. Allerdings ist die L-Laktatkonzentration bei den nicht-überlebenden Tieren bis zum Zeitpunkt 24 Stunden post OP signifikant höher als bei den überlebenden Rindern. Für den

Zeitpunkt 6 Stunden post OP konnte mit 0,89 die größte AUC ermittelt werden. Für den Wert zur Einlieferung lag die AUC bei 0,69. Daher lässt sich sagen, dass die postoperative L-Laktatkonzentration eine bessere Aussage über die Prognose ermöglicht als ein präoperativer Wert (GIERTZUCH, 2019).

Außer im Blut steigt L-Laktat auch in der Bauchhöhlenflüssigkeit von Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung und Labmagenvolvulus an. Dieser Anstieg ist linear zu dem Anstieg der L-Laktatkonzentration im Blut der Tiere. Bei einem Labmagenvolvulus ist die L-Laktatkonzentration in der Bauchhöhlenflüssigkeit mit 6,45 mmol/L deutlich höher als bei einer linksseitigen Labmagenverlagerung mit 1,47 mmol/L. Daher lässt sich sagen, dass die Höhe der L-Laktatkonzentration in der Bauchhöhlenflüssigkeit mit dem Ausmaß der intestinalen Ischämie korreliert (GROSCHKE et al., 2012).

Durch die Verfügbarkeit relativ kostengünstiger, portabler L-Laktatmessgeräte ist es inzwischen auch beim Rind möglich die L-Laktatkonzentration im Blut auch unter Praxisbedingungen schnell und einfach zu bestimmen. Die Messgenauigkeit wurde bereits in einigen Studien untersucht (COGHE et al., 2000; BURFEIND und HEUWIESER, 2012). Bei Kälbern und Kühen liegt die Korrelation zwischen dem Ergebnis des portablen Gerätes und dem Ergebnis, das mit der Referenzmethode an einem stationären Gerät ermittelt wurde, bei $r = 0,98$ (BURFEIND und HEUWIESER, 2012). Auch BUCZINSKI et al. (2014) kamen zu dem Schluss, dass das Ergebnis der L-Laktatanalyse des portablen Gerätes gut mit dem Ergebnis eines stationären Gerätes mit Referenzmethode korreliert ($r = 0,97$), obwohl das portable Gerät die L-Laktatkonzentration leicht unterschätzt (Mittlerer Unterschied: $-0,9$ mmol/L). KARAPINAR et al. (2013) untersuchten die Messgenauigkeit von vier verschiedenen Geräten für die L-Laktatbestimmung bei Rindern. Die Ergebnisse aller Geräte korrelierten sehr gut mit denen des stationären Gerätes ($r = 0,98$ bis $0,99$). Lediglich bei L-Laktatkonzentrationen >15 mmol/L waren die Ergebnisse nicht mehr linear.

III. PUBLIKATION I**PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE PLASMA L-LACTATE
CONCENTRATIONS IN CALVES WITH ACUTE ABDOMINAL
EMERGENCIES**

**C.K. Lausch,* A. Lorch,* G. Knubben-Schweizer,* A. Rieger,*
and F.M. Trefz*†**

* Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services at the Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, Sonnenstrasse 16, 85764 Oberschleissheim, Germany

† Clinic for Ruminants, Vetsuisse-Faculty, University of Bern, Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern, Switzerland

Journal of Dairy Science 2019; 102: 10202 – 10212



Prognostic value of preoperative plasma L-lactate concentrations in calves with acute abdominal emergencies

C. K. Lausch,¹ A. Lorch,¹ G. Knubben-Schweizer,¹ A. Rieger,¹ and F. M. Trefz^{1,2*}

¹Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services at the Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, Sonnenstrasse 16, 85764 Oberschleissheim, Germany

²Clinic for Ruminants, Vetsuisse-Faculty, University of Bern, Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern, Switzerland

ABSTRACT

Acute abdominal emergencies in calves due to abomasal disorders, gastrointestinal ileus, or peritonitis are characterized by a rapid disease progression and usually require immediate surgical intervention. Those conditions are associated with a guarded prognosis, and the aim of the present study was to assess the prognostic relevance of preoperatively measured plasma L-lactate concentrations (L-LAC) in a large study population of calves with a broad spectrum of acute abdominal emergencies. For the purpose of this study, the medical records of 587 calves admitted to a veterinary teaching hospital over a 10-yr period were analyzed retrospectively. Plasma L-LAC was measured as part of a routinely performed biochemistry panel before initiation of surgical intervention. Hyper-L-lactatemia (plasma L-LAC >2.2 mmol/L) was evident in 75% of calves, and the overall survival rate until hospital discharge was 31%. Calves with a negative outcome were younger (median: 3.4 vs. 6 wk) and had higher plasma L-LAC (median: 4.96 vs. 3.09 mmol/L) than calves with a positive outcome. At the individual diagnosis level, L-LAC was associated with mortality in calves with a diagnosis of mesenteric torsion, right-sided dilated abomasum, small intestinal volvulus, or paralytic ileus, but not in calves suffering from peritonitis, malformations, abomasal volvulus, bloat, or small intestinal intussusceptions. Considering the whole study population, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve for plasma L-LAC was 0.66 [95% confidence interval (CI): 0.61–0.70]. A classification tree analysis indicated that L-LAC >8.84 mmol/L and age categories of <3 wk and <1 wk were independent predictors of mortality. The area under the ROC curve of this model was 0.75 (95% CI: 0.71–0.79) and the resulting sensitivity and specificity for the prediction of nonsurvival at the optimal

probability cut-point of 0.62 were 67.7 and 76.6%, respectively. In conclusion, hyper-L-lactatemia is common in calves suffering from acute abdominal emergencies. Markedly increased plasma L-LAC is associated with an increased mortality risk, but it is not possible to reliably predict the outcome of affected calves based on a single, preoperative measurement. However, a clinically important finding of this study was that the ability to predict a negative outcome is improved when the age of the calf is considered in addition to plasma L-LAC.

Key words: calf, gastrointestinal ileus, peritonitis, hyper-L-lactatemia, mortality

INTRODUCTION

Acute abdominal emergencies in calves due to abomasal disorders, gastrointestinal ileus, or peritonitis are characterized by abdominal distension and circulatory or peristaltic abnormalities, as well as variable degrees of colic and other signs of abdominal pain (Mulon and Desrochers, 2005; Rademacher and Lorch, 2005). These conditions are characterized by a rapid disease progression and usually require immediate surgical intervention to save the animal and confirm the suspected diagnosis. Previous retrospective analyses from veterinary teaching hospitals indicate that acute abdominal emergencies in calves are associated with a guarded prognosis with reported mortality rates ranging from 49 to 76% (Naylor and Bailey, 1987; Iselin et al., 1997; Mulon and Desrochers, 2005). For that reason, there is interest in objective preoperative parameters that reliably predict the outcome of therapy in affected animals.

L-Lactate is a well-established biomarker of tissue hypoxia, sepsis, disease severity, and mortality in critically ill humans and domestic animals (Kraut and Madias, 2016; Rosenstein et al., 2018a). Hyper-L-lactatemia can arise from systemic or peripheral hypo-perfusion due to hypovolemia or shock but also from regional hypo-perfusion such as in ischemic mesenteric conditions (Pang and Boysen, 2007; Rosenstein et al., 2018a). The association between hyper-L-lactatemia and poor

Received April 27, 2019.

Accepted July 4, 2019.

*Corresponding author: florian.trefz@vetsuisse.unibe.ch

outcome is well documented in patients with acute abdominal emergencies such as in dogs with gastric dilatation-volvulus (Zacher et al., 2010; Green et al., 2011), horses with colitis or intestinal ileus (Johnston et al., 2007; Tennent-Brown et al., 2010; Petersen et al., 2016), and humans suffering from acute mesenteric ischemia or peritonitis (Lange and Jäckel, 1994; Leone et al., 2015). Measurement of blood L-lactate concentrations (**L-LAC**) has attracted increasing attention in bovine medicine due to the availability and validation of cheap and portable L-lactate analyzers (Karapinar et al., 2013; Buczinski et al., 2014). Recently, increased preoperative blood L-LAC were reported to be reliable prognostic indicators in dairy cows with right-sided displacement of the abomasum or abomasal volvulus (Boulay et al., 2014; Buczinski et al., 2015), making L-LAC a potentially useful predictor of negative outcome for other abdominal disorders in cattle as well.

To the best of our knowledge, little information is available about the relevance and prognostic utility of increased plasma L-LAC in calves with acute abdominal emergencies. The aim of the present study was therefore to determine the prevalence and prognostic utility of increased preoperative plasma L-LAC in a large population of hospitalized calves with a broad spectrum of acute abdominal emergencies, and to assess whether the extent and prognostic accuracy of hyper-L-lactatemia depends on the underlying disorder. Based on the results of previous studies, we hypothesized that increased plasma L-LAC in affected animals are associated with a higher mortality but that the prognostic utility depends on the respective diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

Calves

For the purpose of this retrospective case series, we analyzed the medical records of 587 calves up to 6 mo of age admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich (Oberschleissheim, Germany) between May 2005 and August 2015. Medical records were identified using log-books and the clinic's electronic database. Calves were selected for the study if plasma L-LAC, as part of a routine biochemistry panel, was measured on admission and a subsequent surgical intervention during the first hours of hospitalization for reason of an acute abdominal emergency (including all cases of abomasal disorders, suspected gastrointestinal ileus, malformations, or peritonitis) was planned or carried out. Furthermore, calves were eligible for inclusion if they experienced an acute abdominal emergency during the hospital stay

and plasma L-LAC was measured immediately before surgery.

Review of Medical Records

Information retrieved from the medical records included age, sex, breed, surgical procedures, intraoperative diagnoses, outcome, and the results of biochemical analyses. Grouping of calves was carried out by the location of the underlying problem (abomasum, small intestine, large intestine, multiple parts of the gastrointestinal tract, or abdominal cavity) as well as by the major clinical diagnosis. The latter was determined based on the documented clinical and intraoperative findings and was considered to be the single most detrimental diagnosis that was responsible for the clinical picture and the condition of the calf, even if other contributing problems were present.

Laboratory Analyses

Plasma L-LAC was determined using lithium heparinized blood samples containing potassium fluoride as glycostatic agent. Samples were collected from the jugular vein and analyzed by means of automatic systems [Hitachi 911 (from 2005–2012) and Cobas c311 (from 2012–2015) analyzers; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland] using the same enzymatic test reaction (Shimojo et al., 1989), with a minimum limit of quantification of 0.17 mmol/L. Hyper-L-lactatemia was defined as a plasma L-LAC >2.2 mmol/L (Rosenberger, 1990).

Treatment of Calves

Perioperative treatment of calves included intravenous fluid therapy with constant drip infusions consisting of saline and glucose, as well as administration of antibiotics and nonsteroidal drugs. In 534 calves (91%), surgical intervention was carried out by means of a right flank laparotomy, whereas an umbilical incision was performed in the remaining 53 calves (9%). In most calves ($n = 563$, 95.9%), anesthesia was induced by administration of ketamine and xylazine and maintained by inhalation of isoflurane. In the remaining 24 calves (4.1%), combined anesthesia was carried out by means of injections of xylazine and ketamine and local infiltration of the surgical site with procaine hydrochloride. Postoperative treatment consisted of continuation of intravenous fluid therapy, administration of antibiotics and nonsteroidal drugs, and intraruminal administration of sodium sulfate. Neostigmine as a pro-kinetic agent was administered at the discretion of the respon-

sible clinician. Relatively uniform treatment procedures were ensured by daily patient rounds performed by at least one experienced senior clinician.

Outcome of Therapy

A positive outcome (survival) was defined as discharge from the hospital. The group of animals with a negative outcome (nonsurvival) consisted of calves that died or were euthanized during hospitalization because of fatal intraoperative findings, massive deterioration in general condition, ongoing signs of gastrointestinal ileus, or animal welfare reasons.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows (version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY), GraphPad Prism (version 7.01, GraphPad Software, San Diego, CA), and the partykit (version 1.1–1) package in R (version 3.4.4, R Core Team; Hothorn et al., 2006; Hothorn and Zeileis, 2015). Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant. Because most of the data were not normally distributed, as indicated by the Shapiro-Wilk test and visual examination of Q-Q (quantile-quantile) plots, data are presented as medians and interquartile ranges (Q_1 – Q_3). Mann-Whitney U-tests were used to compare continuous parameters between groups. Survival rates in relation to deciles of age and plasma L-LAC were evaluated. In case of plasma L-LAC, a chi-squared test was used to compare survival rates of each decile to the survival rate of calves of the decile that best lay within the reference range (Trefz et al., 2017). The level of significance for the comparison of the 9 deciles to the reference decile was adjusted using the Bonferroni method ($P < 0.006$). The predictive ability of those variables was assessed by means of a receiver operating characteristic (ROC) analysis. This included the calculation of the area under the ROC curve (AUC) and the associated 95% CI, as well as identification of cut-off values that optimized the resulting sensitivity and specificity for the prediction of a negative outcome based on the Youden Index.

For multivariable modeling of plasma L-LAC and age, data were analyzed using classification tree analysis to identify additional cut-points as potential mortality predictors for subsequent evaluation using binary logistic regression analysis. Variables identified as statistically significant predictors during classification tree analysis were subsequently entered as categorized outcome variables into multivariable regression models using a stepwise backward procedure with Wald $P < 0.05$ as selection criterion. The fit of the final logis-

tic regression models was evaluated by means of the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The predictive abilities of the models were compared by calculating the AUC and sensitivity and specificity at the optimal cut-point identified using the Youden index.

RESULTS

General Conditions

A total of 587 calves fulfilled the inclusion criteria. Most of the calves ($n = 523$; 89%) were Simmental (German Fleckvieh), which is the most common dairy breed in Bavaria. The proportion of male and female calves was 47.7% ($n = 280$) and 52.3% ($n = 307$), respectively. The median age (and interquartile range) was 4.9 (1.6–9.1) wk, and neonatal calves (age < 3 wk) represented 36.8% of the study population ($n = 216$).

Diagnoses and Outcome of Therapy

The overall survival rate until hospital discharge was 31.3% ($n = 184$). As shown in Figure 1, 14 calves (2.4%) died or had to be euthanized due to massive deterioration in general condition or agonal state before surgical intervention. In those calves, the underlying disorder was diagnosed by an in-house necropsy examination. A total of 264 calves (45%) had a negative outcome during surgery, whereas 125 calves (21.3%) died or were euthanized after surgery (Figure 1). The median length of hospitalization (and interquartile range) for calves with a positive outcome was 5 (4–8) d.

Individual diagnoses and respective survival rates of calves are listed in Table 1. A total of 100 calves (17.0%) were suffering from an abomasal disorder, 131 calves (22.3%) had a problem located in the small intestine, and 92 calves (15.7%) had a problem in the large intestine. Multiple parts of the gastrointestinal tract were affected in 116 calves (19.8%), and 148 calves (25.2%) had a diagnosis of peritonitis. The latter was the most frequent finding in calves of this study population and was classified as generalized in 107 and as local in 41 cases. Peritonitis was considered related to perforated abomasal ulcers ($n = 39$; of which 30 calves had an omental bursitis), intestinal contusion or perforation ($n = 35$), infection of intra-abdominal umbilical structures ($n = 28$), necrosis of the intestinal wall ($n = 22$), septicemia ($n = 21$), rupture of the abomasum ($n = 2$), and wound dehiscence after previous laparotomy ($n = 1$).

Intestinal malformations were seen in 47 calves of our study population, which included 38 cases of partial atresia of the colon. In neonatal calves aged < 3 wk, malformations and peritonitis accounted for 21.3% (n

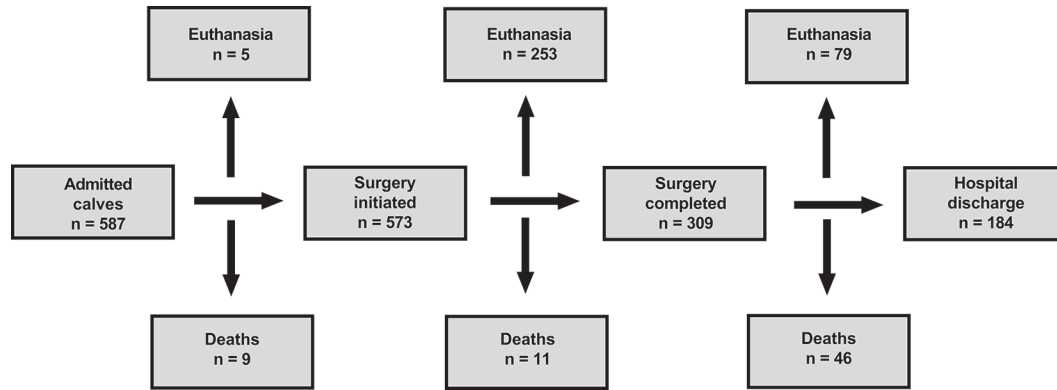


Figure 1. Flowchart illustrating the outcome of therapy of calves of the study population.

= 46) and 35.6% ($n = 77$) of the diagnoses. Peritonitis was related to intestinal contusions or perforations in 17 calves ≤ 1 wk of age. Based on the history and intraoperative findings in those cases, an injury of the intestines caused by the dams accidentally stepping on the abdomen of the calves was thought to be the most likely etiology.

Association Between Age and Outcome of Therapy

Calves with a negative outcome of therapy were younger (median: 3.4 wk) than calves with a positive outcome (median: 6 wk) of therapy ($P < 0.001$). The proportion of calves with non-survival in deciles of age is shown in Figure 2. Survival rates of calves in deciles 1 (< 0.6 wk) and 2 (0.6 to 1.2 wk) were only 3.4 and 8.6%, respectively. The AUC for age as a prognostic indicator was 0.65 (95% CI: 0.60–0.69; $P < 0.001$) and a cut-point of 3.7 wk maximized the sensitivity (51.1%) and specificity (78.8%) for the prediction of nonsurvival.

Association Between L-Lactate and Outcome of Therapy

Hyper-L-lactatemia, defined as plasma L-LAC > 2.2 mmol/L, was present in 441 calves (75%). Plasma L-LAC was higher in nonsurvivors than in survivors ($P < 0.001$), although a considerable overlap in values was observed (Figure 3). The proportion of calves with non-survival in deciles of plasma L-LAC is shown in Figure 4. Only the survival rates of calves in the 9th and 10th deciles were significantly different from those of calves in the reference decile. The ROC curve displaying the general characteristic of plasma L-LAC as a prognostic indicator is shown in Figure 5. The AUC of the ROC curve was 0.66 (95% CI: 0.61–0.70; $P < 0.001$) and an identified cut-point for plasma L-LAC of 4.56 mmol/L

had a sensitivity and specificity for the prediction of nonsurvival of 54.1 and 69.0%, respectively.

Multivariable Analyses

A classification tree analysis based on age and plasma L-LAC indicated that nonsurvival was associated with plasma L-LAC > 8.84 mmol/L and age categories of < 1 wk and < 3 wk, respectively (Figure 6). The results of subsequent logistic regression with those categories of plasma L-LAC and age is shown in Table 2. The AUC of this model was 0.75 (95% CI: 0.71–0.79; $P < 0.001$), and the resulting sensitivity and specificity for the prediction of nonsurvival at the optimal probability cut-point of 0.62 was 67.7 and 76.6%, respectively.

Prognostic Value of Plasma L-Lactate Stratified by Intraoperative Diagnoses

Plasma L-LAC stratified by major clinical diagnoses and respective values of calves with positive and negative outcomes are presented in Table 1. The highest values for plasma L-LAC were seen in calves with an abomasal volvulus and calves with a diagnosis of mesenteric torsion.

A statistically significant difference in plasma L-LAC between calves with a positive and a negative outcome was only found for calves with right-sided dilatation of the abomasum, small intestinal volvulus, mesenteric torsion, and paralytic ileus. Results of a ROC analysis assessing the diagnostic accuracy of plasma L-LAC for the prediction of nonsurvival in those groups of calves are presented in Table 3.

DISCUSSION

This study demonstrated that increased plasma L-LAC is common and associated with an increased mor-

Table 1. Diagnoses, survival rates, total plasma L-lactate concentrations, and plasma L-lactate concentrations stratified by the outcome of therapy in 587 hospitalized calves with acute abdominal emergencies¹

Diagnosis	Survival		Calves with a positive outcome		Calves with a negative outcome		P-value
	n	rate (%)	n	L-Lactate (mmol/L)	n	L-Lactate (mmol/L)	
Abomasum							
Right-sided dilatation ²	54	72	39	3.60 (1.94–6.62)	15	7.20 (4.0–11.15)	0.001
Abomasal volvulus ³	40	35	14	8.34 (3.94–11.18)	26	8.88 (4.29–13.05)	0.067
Miscellaneous ⁴	6	83	5	4.36 (1.34–9.91)	1	22.82 (NA ⁵)	0.33
Small intestine							
Volvulus	48	44	21	5.34 (3.07–8.06)	27	7.56 (3.85–12.67)	0.001
Hernial incarceration	21	67	14	1.83 (1.33–4.16)	7	2.77 (1.55–4.91)	0.44
Congestion	21	33	7	2.28 (1.72–4.74)	14	2.51 (1.95–4.75)	0.22
Strangulation ⁶	18	22	4	3.47 (1.82–7.15)	14	3.47 (1.82–7.11)	0.96
Intussusception	9	11	1	2.42 (1.9–4.73)	8	2.38 (1.78–5.53)	0.67
Malformations	8	0	0	4.65 (3.25–6.51)	8	4.65 (3.25–6.51)	—
Dislocation	6	50	3	7.95 (2.3–14.49)	3	14.31 (NA)	0.40
Large intestine							
Malformations	39	0	0	3.06 (1.89–4.03)	39	3.06 (1.89–4.03)	—
Intussusception	21	24	5	1.99 (1.27–4.58)	16	2.14 (1.46–4.77)	0.78
Torsio ceci or coli	16	19	3	3.09 (1.86–9.62)	13	3.20 (1.62–13.31)	0.80
Dilatatio ceci	10	40	4	2.17 (1.14–5.52)	6	3.74 (1.03–5.52)	0.91
Congestion	6	50	3	2.81 (1.67–6.51)	3	3.28 (NA)	1.0
Multiple parts							
Mesenteric torsion	73	33	24	8.93 (4.82–16.64)	49	10.55 (7.28–19.11)	<0.001
Bloat/gas colic ⁷	32	84	27	3.84 (1.68–5.86)	5	5.84 (3.83–7.78)	0.087
Paralytic ileus	11	46	5	3.88 (1.81–9.78)	6	9.54 (3.66–21.89)	0.017
Abdominal cavity							
Peritonitis	148	3	5	4.53 (2.75–7.34)	143	4.57 (2.91–7.42)	0.35

¹Values for plasma L-lactate concentrations are given as median and interquartile ranges.

²Defined as an enlargement and displacement of the abomasum attributable to gas or fluid with the pylorus located caudally, and the absence of any palpable twisting of the omentum on the axial surface of the abomasum.

³Defined as an enlargement and displacement of the abomasum attributable to gas or fluid with the pylorus located cranially, the presence of palpable twisting on the axial surface of the abomasum, and the requirement of a clockwise or anticlockwise rotation of the abomasum during surgical correction when viewed from the right side of the abdomen.

⁴Including 3 calves with abomasal impaction and 3 calves with an incarceration of the abomasum in an umbilical hernia.

⁵Not applicable.

⁶Intestinal strangulations through intra-abdominal adhesions, navel structures, or mesenteric defects.

⁷Characterized by gaseous distension of multiple parts of the gastrointestinal tract.

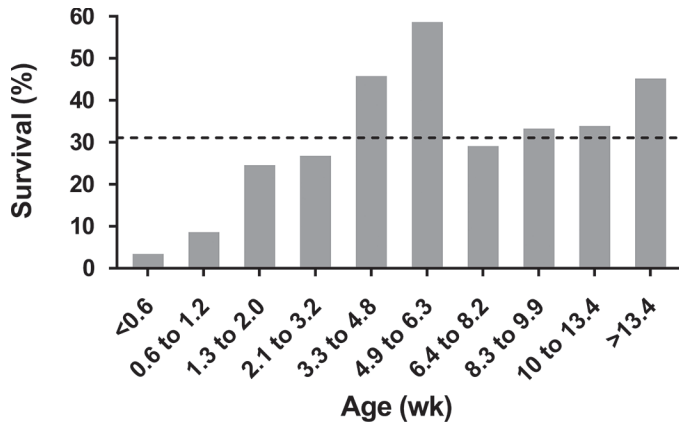


Figure 2. Survival of 587 calves with acute abdominal emergencies in deciles of age on admission to the hospital. The horizontal line indicates the overall survival rate of calves of the study population (31%).

tality risk in calves with acute abdominal emergencies, as indicated by the first branch of the classification tree and the identified cut-point for plasma L-LAC of 8.84 mmol/L. However, findings of this study also indicate that a single, preoperative measurement of plasma L-LAC has limited clinical utility because the ability to predict a negative outcome requires knowledge of a definite intraoperative diagnosis. These findings are in line with the results of a recent review (Rosenstein et al., 2018b), which indicated that the predictive power of L-LAC in terms of mortality is usually moderate in critically ill humans and animals, but can vary from poor to excellent depending on the target population.

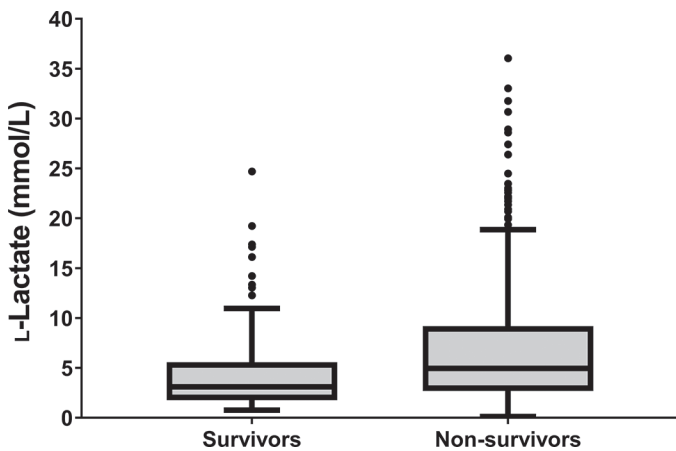


Figure 3. Box and whisker plots of plasma L-lactate concentrations in dependence on the outcome of therapy in 587 hospitalized calves suffering from an acute abdominal emergency. Each box represents the interquartile range and the horizontal line within the box, the median. The lower whiskers indicate the minimum values and the upper whiskers the maximum values that lay within 1.5 times the interquartile interval, as measured from the third quartile. Outliers are indicated by filled circles.

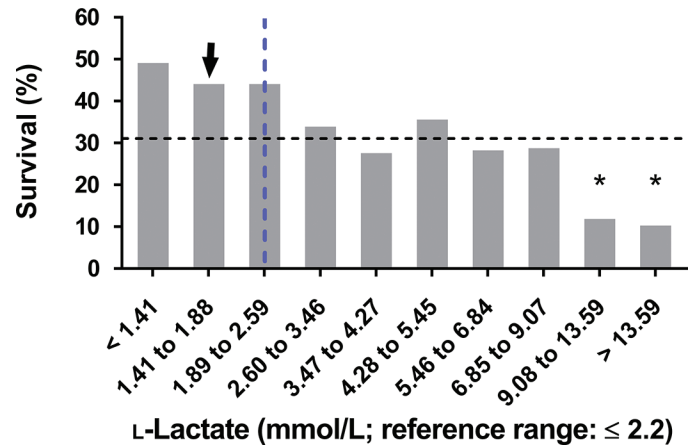


Figure 4. Survival of 587 calves with acute abdominal emergencies in deciles of plasma L-lactate concentrations. The dashed vertical line indicates the reference range for plasma L-lactate concentration in calves, and the dashed horizontal line indicates the overall survival rate of calves of this study population (31%). Survival rates of decile groups that were significantly different ($P < 0.006$) from the survival rate of the reference group (arrow) are indicated by asterisks.

One explanation for the limited prognostic accuracy of plasma L-LAC in the present study was obviously the high number of calves with fatal intraoperative findings such as peritonitis and malformations that were not necessarily accompanied by markedly increased plasma L-LAC (Table 1). This high proportion of fatal intraoperative findings also partly explains the observed survival rate of 31%, although this was similar to previous studies reporting survival rates of hospitalized calves with surgical abdominal emergencies of 24 and 26%, respectively (Naylor and Bailey, 1987; Iselin et al., 1997).

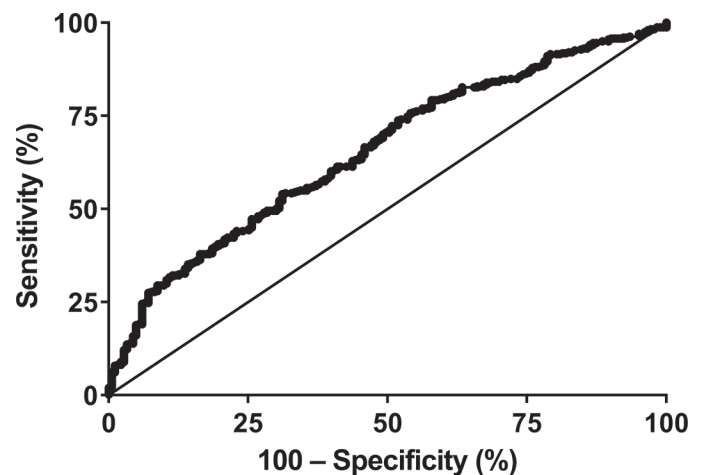


Figure 5. Receiver operating characteristic (ROC) curve displaying the predictive ability of plasma L-lactate concentrations for non-survival in 587 hospitalized calves suffering from acute abdominal emergencies.

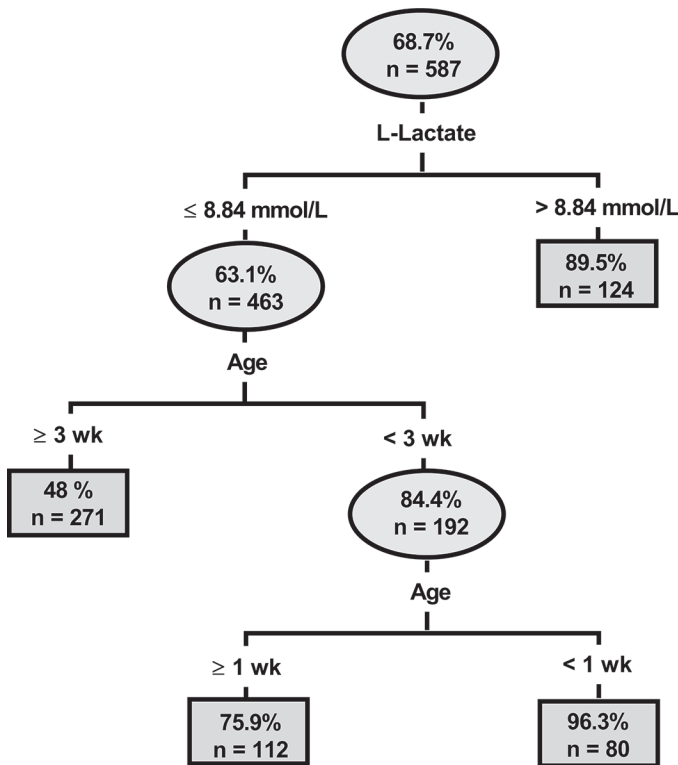


Figure 6. Classification tree illustrating the association between mortality and categories of age and plasma L-lactate concentrations of 587 calves with acute abdominal emergencies. Each oval identifies a subset of the population, the probability of mortality for the subset, and the number of calves in the subset. Lines leaving the ovals identify a study variable and its cut-point value that is a significant predictor for a negative outcome of therapy. Branches to the left indicate subgroups with a better outcome (lower mortality), whereas branches to the right indicate subgroups with a poorer outcome (higher mortality). Classification tree analysis indicated that hospital mortality was associated with plasma L-lactate concentrations >8.84 mmol/L and age categories of <3 wk and <1 wk, respectively.

Another possible explanation for the limited applicability of a single, preoperative measurement of plasma L-LAC to predict a negative outcome is the variety of pathophysiological events that potentially contributed

to hyper-L-lactatemia in calves of the present study population but might have affected the outcome in a different manner. Hyper-L-lactatemia could be the result of systemic or peripheral hypo-perfusion due to hypovolemia, the presence and extent of hypovolemic shock, or the extent of mesenteric ischemia, as all of these are proposed mechanisms for hyper-L-lactatemia due to insufficient tissue oxygen supply (Pang and Boysen, 2007; Rosenstein et al., 2018a). A further contributing factor to hyper-L-lactatemia in calves of the present study population might be endotoxemia, which has been reported to occur in horses as a result of disruption of the blood-gut barrier following intestinal strangulations (Moore et al., 1981). Furthermore, hyperlactatemia has been a prominent feature of experimental intravenous endotoxin challenges in calves and humans (Tennant et al., 1973; Gerros et al., 1995; Michaeli et al., 2012), and it was recently demonstrated that plasma L-LAC and LPS concentrations are positively correlated in neonatal diarrheic calves (Gomez et al., 2019). Endotoxemia can lead to microcirculatory dysfunction (Ince, 2005), sequestration of leukocytes (Haji-Michael et al., 1999), and altered cellular respiration (cytopathic hypoxia) (Fink, 2002; Rosenstein et al., 2018a), which contribute to an increase in L-lactate production.

It is also known that increased muscular activity and stress can lead to increased blood L-LAC in cattle (Upadhyay and Madan, 1985; Mitchell et al., 1988). Therefore, stress due to abdominal pain and transportation, as well as increased muscular activity due to profound signs of colic, as is typically the case in the acute phase of abomasal volvulus or cases of mesenteric torsion in calves (Rademacher and Lorch, 2005; Van Metre et al., 2005), might represent additional contributing factors. The relative importance of those potential mechanisms can unfortunately not be clarified by means of the present study design, and further studies are required to gain insights into pathophysiological events that lead to hyper-L-lactatemia in calves with

Table 2. Multivariable logistic regression model¹ for identifying associations between categories of plasma L-lactate concentrations and age with nonsurvival in 587 hospitalized calves with acute abdominal emergencies

Variable	Coefficient	SE	Odds ratio	95% CI for odds ratio	P-value
Intercept	-0.08	0.12			
Age					
<1 wk	3.34	0.60	28.2	8.7–91.4	<0.001
1 to 2.9 wk	1.20	0.25	3.3	2.0–5.4	<0.001
≥3 wk	Referent				
L-Lactate					
>8.84 mmol/L	2.03	0.32	7.61	4.08–14.17	<0.001
≤8.84 mmol/L	Referent				

¹Hosmer-Lemeshow goodness of fit $\chi^2 = 0.093$, $df = 2$, $P = 0.96$. Entered predictors were identified by means of classification tree analysis.

acute abdominal emergencies to better understand the prognostic implications that can be drawn from plasma L-LAC measurements.

In the present study, the highest values for plasma L-LAC were observed in calves with a diagnosis of mesenteric torsion (median 8.93 mmol/L). This finding suggests that the extent of intestinal ischemia was indeed an important contributor to hyper-L-lactatemia as the rotation of the mesenteric root affects the vascularization of almost the entire intestine. However, sequestration of massive amounts of fluids in the intestines and the development of mesenteric edema can also result in severe dehydration and concomitant hypovolemic shock in affected animals (Rademacher et al., 1995; Anderson, 2008), with shock being considered the most common cause of pathologic hyperlactatemia in veterinary emergency and critical care practice (Rosenstein et al., 2018a). Similar mechanisms likely contributed to hyper-L-lactatemia in the group of calves with small intestinal volvulus, but the lower observed values of plasma L-LAC (median 5.34 mmol/L) compared with calves with a diagnosis of mesenteric torsion might indicate a lower extent of intestinal strangulation.

An interesting finding of this study was that plasma L-LAC differed significantly between survivors and nonsurvivors in calves with right-sided dilatation of the abomasum, but not in calves with a diagnosis of abomasal volvulus. This finding is in marked contrast to results of a recent study by Boulay et al. (2014), where blood L-LAC was associated with a negative outcome in adult dairy cows with abomasal volvulus but not in cows with a right displaced abomasum. However, tympany and torsions of the abomasum in calves are characterized by a more rapid disease progression and potential pathogenetic differences compared with adult dairy cows. Alterations of abomasal motility due to metabolic disorders or concomitant diseases such as endometritis, mastitis, and claw disorders are considered to play a key role in the pathogenesis of displacements of the abomasum in adult dairy cows (Doll et al., 2009). In contrast, as described by Doll (1991) and Rademacher and Lorch (1999), the occurrence of right

abomasal disorders in calves is usually associated with dietary changes during the weaning period, when those animals still consume considerable quantities of milk or milk replacer in addition to solid feed. In those calves, fermentation of milk components may lead to excessive production of gas, resulting in rapid and extreme distention of the abomasum. Therefore, our finding concerning the prognostic utility of L-LAC could be explained by the resulting intraluminal pressure in calves suffering from abomasal tympany, which can be as high as or even more pronounced than in calves with an abomasal volvulus (Doll, 1991). Wittek et al. (2004) have shown that the abomasal luminal gas pressure is positively correlated with plasma L-LAC and negatively correlated with abomasal O₂ saturation in cows with abomasal volvulus, indicating that abomasal perfusion decreases with increasing luminal pressure. This corresponds with our clinical experience that rapid and extreme gaseous distention of the abomasum can lead to profound ischemic lesions and damage of the abomasal wall. Such lesions can also result in spontaneous rupture of the abomasum, even in the absence of a torsion of the organ (Rademacher and Lorch, 1999). Profound gaseous distention of the abomasum can occur in calves with abomasal volvulus but there are cases of acute torsions in calves where the abomasum is predominantly filled with fluid (Doll, 1991). In such cases, hyper-L-lactatemia can probably arise from circulatory failure due to sequestration of fluid in the abomasum, which probably has a more favorable impact on the outcome than hyper-L-lactatemia that is almost exclusively the result of hypo-perfusion and therefore extensive damage of the abomasal wall.

A clinically useful finding of this study is that survival rates of affected calves aged <3 wk and especially <1 wk were markedly low and that the predictive accuracy of plasma L-LAC was improved when the age of the calf was considered, as indicated by the results of the classification tree analysis (Figure 6). One explanation for the low survival rate in the group of neonatal calves was the high proportion of animals with peritonitis and malformations, which accounted for 56.9% of diagnoses

Table 3. Results of a receiver operating characteristic (ROC) analysis assessing the diagnostic accuracy of plasma L-lactate concentrations for the prediction of nonsurvival in calves with a diagnosis of mesenteric torsion, right-sided dilatation of the abomasum (RDA), small intestinal volvulus, or paralytic ileus

Diagnosis	n	AUC ¹	95% CI for AUC	P-value	Cut-off for L-lactate (mmol/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Mesenteric torsion	73	0.82	0.70–0.94	<0.001	5.59	87.8	70.8
RDA	54	0.80	0.67–0.93	0.001	3.17	93.3	59.0
Small intestinal volvulus	48	0.79	0.66–0.91	0.001	5.41	70.4	81.0
Paralytic ileus	11	0.93	0.0–1.0	0.018	2.81	100	80.0

¹Area under the curve.

in calves <3 wk of age. Another explanation for the lower survival rates in neonatal calves might be the low degree of fat deposition in the omentum and mesentery compared with that in older calves or adult animals, which might make neonatal calves more vulnerable to ischemic or necrotizing lesions due to strangulating events.

The most common malformation in neonatal calves was a partial atresia of the colon. The pathogenesis of atresia coli in calves is still unknown but a genetic component (Constable et al., 1997) and an association with amniotic palpation for early pregnancy diagnosis leading to disruption of the embryonic vasculature have been discussed (Ness et al., 1982). In the present study, the fatality rate of affected calves was 100% because all calves were euthanized during exploratory laparotomy despite established surgical procedures that include creation of a colonic anastomosis or a colostomy (anus praeter). Several retrospective studies on cases (22 to 53 calves) of partial atresia coli that underwent surgical therapy revealed short-term survival rates ranging from 38 to 62% (Constable et al., 1989; Smith et al., 1991; Kilic and Sarierler, 2004). However, long-term success rates are reported to be lower than 18% (Constable et al., 1989; Smith et al., 1991; Kilic and Sarierler, 2004), and a retrospective study at our hospital revealed a survival rate of only 12% after surgical intervention (Rademacher et al., 2002). For that reason and requirements of high therapeutic expenditures, the standard protocol in our clinic is to euthanize calves with partial atresia coli after diagnosis confirmation. According to other authors, euthanasia of affected calves is also justified for animal welfare reasons, the high prevalence of concurrent malformations, and the unknown impact of further breeding with affected animals on the persistence of the defect in the population (Meylan, 2008).

Although this study provides valuable information in respect to the prognostic relevance of plasma L-LAC in calves with acute abdominal emergencies, it has several limitations. First, the analysis was based on a university hospital population, which is usually preselected toward more severely affected cases. Additionally, this study was retrospective, which has potential limitations due to the lack of standardized documentation and individual treatment variations, which were not considered in the present analysis. Further potential limitations include small individual time variations between blood sampling and the onset of surgical intervention and, most importantly, the potential impact of euthanasia on the outcome. Although euthanasia appeared to be justified for medical or animal welfare reasons during review of the medical records, we cannot exclude the possibility that some calves would have recovered with intensive and high-cost therapy. An obvious strength

of this study is the large sample size and the broad spectrum of acute abdominal emergencies that were used for our analysis.

Previous studies have shown that heart rate is associated with a negative outcome in cows with right-sided abomasal disorders and that a combination of heart rate and L-LAC provides useful prognostic information (Figueiredo et al., 2006; Boulay et al., 2014). In contrast, Naylor and Bailey (1987) did not find an association between heart rate and mortality in calves with acute abdominal emergencies, and heart rate was not included in the present analysis because of the retrospective nature of our study. However, prospective studies could be added to assess whether standardized documented clinical variables could be used as prognostic indicators in addition to L-LAC.

Based on a recent review, sequential L-lactate measurements and calculated relative measures appear to outperform single measurements in terms of prognostic utility (Rosenstein et al., 2018b). In equine medicine, this has been especially documented for critically ill foals (Wotman et al., 2009; Borchers et al., 2013) and horses with colitis and other abdominal disorders (Tennent-Brown et al., 2010; Hashimoto-Hill et al., 2011), where a delayed normalization or persistent L-lactatemia represented a more reliable indicator of nonsurvival than L-LAC at admission. Further studies therefore are indicated to assess whether serial measurements of blood or plasma L-LAC in calves with acute abdominal emergencies would provide more reliable prognostic information than a single measurement before the initiation of therapy.

CONCLUSIONS

A single preoperative measurement of plasma L-LAC has limited clinical utility for predicting nonsurvival in calves with acute abdominal emergencies because the respective prognostic information depends on the intraoperative diagnosis. However, a clinically useful finding of this study is that the ability to predict a negative outcome improves when the age of the calf is considered in addition to plasma L-LAC. A classification tree analysis indicated that survival rates of calves aged <3 wk and especially <1 wk or with a measured plasma L-LAC >8.84 mmol/L are markedly low, which can help clinicians allocate calves with an acute abdominal emergency into higher and lower risk categories for a negative outcome of therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed at the Clinic for Ruminants, LMU Munich (Oberschleißheim, Germany). We

thank all referring veterinarians and staff members who treated the clinical cases over the years.

REFERENCES

- Anderson, D. E. 2008. Surgical diseases of the small intestine. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 24:383–401.
- Borchers, A., P. A. Wilkins, P. M. Marsh, J. E. Axon, J. Read, C. Castagnetti, L. Pantaleon, C. Clark, L. Qura'n, R. Belgrave, C. Schwarzwald, M. Levy, D. Bedenice, M. N. Saulez, and R. C. Boston. 2013. Sequential L-lactate concentration in hospitalised equine neonates: A prospective multicentre study. *Equine Vet. J.* 45:2–7.
- Boulay, G., D. Francoz, E. Doré, S. Dufour, M. Veillette, M. Badillo, A. M. Bélanger, and S. Buczinski. 2014. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *J. Dairy Sci.* 97:212–221.
- Buczinski, S., G. Boulay, and D. Francoz. 2015. Preoperative and post-operative L-lactatemia assessment for the prognosis of right abomasal disorders in dairy cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 29:375–380.
- Buczinski, S., E. Doré, G. Boulay, and D. Francoz. 2014. Validation of the handheld Lactate-Pro analyzer for measurement of blood L-lactate concentration in cattle. *Vet. Clin. Pathol.* 43:567–572.
- Constable, P. D., D. M. Rings, B. L. Hull, G. F. Hoffsis, and J. T. Robertson. 1989. Atresia coli in calves: 26 cases (1977–1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195:118–123.
- Constable, P. D., R. D. Shanks, J. Huhn, and D. E. Morin. 1997. Evaluation of breed as a risk factor for atresia coli in cattle. *Theor. Popul. Evol.* 48:775–790.
- Doll, K. 1991. Tympany and torsion of the abomasum in calves. *Bovine Pract.* 26:96–99.
- Doll, K., M. Sickinger, and T. Seeger. 2009. New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement. *Vet. J.* 181:90–96.
- Figueiredo, M. D., D. V. Nydam, G. A. Perkins, H. M. Mitchell, and T. J. Divers. 2006. Prognostic value of plasma L-lactate concentration measured cow-side with a portable clinical analyzer in Holstein dairy cattle with abomasal disorders. *J. Vet. Intern. Med.* 20:1463–1470.
- Fink, M. P. 2002. Bench-to bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit. Care* 6:491–499.
- Gerros, T. C., S. D. Semrad, and R. A. Proctor. 1995. Alterations in clinical, hematological, and metabolic variables in bovine neonatal endotoxemia. *Can. J. Vet. Res.* 59:34–39.
- Gomez, D. E., J. C. Rodriguez-Lecompte, J. Lofstedt, L. G. Arroyo, R. Nino-Fong, and J. T. McClure. 2019. Detection of endotoxin in plasma of hospitalized diarrheic calves. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 29:166–172.
- Green, T. I., C. C. Tonozzi, R. Kirby, and E. Rudloff. 2011. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003–2007). *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 21:36–44.
- Haji-Michael, P. G., L. Ladrière, A. Sener, J.-L. Vincent, and W. J. Malaisse. 1999. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 48:779–785.
- Hashimoto-Hill, S., K. G. Magdesian, and P. H. Kass. 2011. Serial measurement of lactate concentration in horses with acute colitis. *J. Vet. Intern. Med.* 25:1414–1419.
- Hothorn, T., K. Hornik, and A. Zeileis. 2006. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J. Comput. Graph. Stat.* 15:651–674.
- Hothorn, T., and A. Zeileis. 2015. Partykit: A modular toolkit for recursive partitioning in R. *J. Mach. Learn. Res.* 16:3905–3909.
- Ince, C. 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care* 9:S13.
- Iselin, U., C. J. Lischer, H. Stocker, and A. L. Steiner. 1997. Kolik beim Kalb, eine retrospektive Studie über 40 Fälle. *Wien. Tierarztl. Monatsschr.* 84:20–25.
- Johnston, K., S. J. Holcombe, and J. G. Hauptman. 2007. Plasma lactate as a predictor of Colonic viability and survival after 360° volvulus of the ascending colon in horses. *Vet. Surg.* 36:563–567.
- Karapinar, T., O. Kaynar, A. Hayirli, and M. Kom. 2013. Evaluation of 4 point-of-care units for the determination of blood L-lactate concentration in cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 27:1596–1603.
- Kilic, N., and M. Sarierler. 2004. Congenital intestinal atresia in calves: 61 cases (1999–2003). *Rev. Med. Vet.* 155:381–384.
- Kraut, J. A., and N. E. Madias. 2016. Lactic acidosis: Current treatments and future directions. *Am. J. Kidney Dis.* 68:473–482.
- Lange, H., and R. Jäckel. 1994. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur. J. Surg.* 160:381–384.
- Leone, M., C. Bechis, K. Baumstarck, A. Ouattara, O. Collange, P. Augustin, D. Annane, C. Arbelot, K. Asehnoune, O. Baldési, S. Bourcier, L. Delapierre, D. Demory, B. Hengy, C. Ichai, E. Kipnis, E. Brasdefer, S. Lasocki, M. Legrand, O. Mimoz, T. Rimmelé, J. Aliane, P.-M. Bertrand, N. Bruder, F. Klasen, E. Friou, B. Lévy, O. Martinez, E. Peytel, A. Piton, E. Richter, K. Toufik, M.-C. Vogler, F. Wallet, M. Boufi, B. Allaouchiche, J.-M. Constantin, C. Martin, S. Jaber, and J.-Y. Lefrant. 2015. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: A retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med.* 41:667–676.
- Meylan, M. 2008. Surgery of the bovine large intestine. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 24:479–496.
- Michaeli, B., A. Martinez, J.-P. Revelly, M.-C. Cayeux, R. L. Chioléro, L. Tappy, and M. M. Berger. 2012. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit. Care* 16:R139.
- Mitchell, G., J. Hattingh, and M. Ganhao. 1988. Stress in cattle assessed after handling, after transport and after slaughter. *Vet. Rec.* 123:201–205.
- Moore, J. N., N. A. White, J. N. Berg, C. M. Trim, and H. E. Garner. 1981. Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. *Can. J. Comp. Med.* 45:330–332.
- Mulon, P.-Y., and A. Desrochers. 2005. Surgical abdomen of the calf. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 21:101–132.
- Naylor, J. M., and J. V. Bailey. 1987. A retrospective study of 51 cases of abdominal problems in the calf: Etiology, diagnosis and prognosis. *Can. Vet. J.* 28:657–662.
- Ness, H., G. Leopold, and W. Müller. 1982. Zur Genese des angeborenen Darmverschlusses (Atresia coli et jejuni) des Kalbes. *Monatsh. Veterinarmed.* 37:89–92.
- Pang, D. S., and S. Boysen. 2007. Lactate in veterinary critical care: Pathophysiology and management. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43:270–279.
- Petersen, M. B., A. Tolver, L. Husted, T. H. Tølbøll, and T. H. Pihl. 2016. Repeated measurements of blood lactate concentration as a prognostic marker in horses with acute colitis evaluated with classification and regression trees (CART) and random forest analysis. *Vet. J.* 213:18–23.
- Rademacher, G., G. Dirksen, and W. Klee. 1995. Diagnose, Therapie und Prognose der Darmscheibendrehung beim Rind. *Tierarztl. Umsch.* 50:271–280.
- Rademacher, G., and A. Lorch. 1999. Labmagenruptur beim Rind. *Tierarztl. Umsch.* 54:127–133.
- Rademacher, G., and A. Lorch. 2005. Das Rind mit Kolik als Patient in der Praxis. *Tierarztl. Umsch.* 60:236–249.
- Rademacher, G., I. Lorenz, and W. Klee. 2002. Partielle Kolonaplasie beim Kalb—eine retrospektive Auswertung von 118 Fällen (1990–1998). *Prakt. Tierarzt* 83:634–640.
- Rosenberger, G. 1990. Die klinische Untersuchung des Rindes. 3rd ed. Verlag Paul Parey, Berlin, Germany.
- Rosenstein, P. G., B. S. Tennent-Brown, and D. Hughes. 2018a. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 28:85–105.
- Rosenstein, P. G., B. S. Tennent-Brown, and D. Hughes. 2018b. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 28:106–121.

- Shimojo, N., K. Naka, C. Nakajima, C. Yoshikawa, K. Okuda, and K. Okada. 1989. Test-strip method for measuring lactate in whole blood. *Clin. Chem.* 35:1992–1994.
- Smith, D. F., N. Ducharme, S. Fubini, W. Donawick, and H. Erb. 1991. Clinical management and surgical repair of atresia coli in calves: 66 cases (1977–1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199:1185–1190.
- Tennant, B., M. Reina-Guerra, and D. Harrold. 1973. Metabolic response of calves following acute experimental endotoxemia. *Ann. Rech. Vet.* 4:135–147.
- Tennent-Brown, B. S., P. A. Wilkins, S. Lindborg, G. Russell, and R. C. Boston. 2010. Sequential plasma lactate concentrations as prognostic indicators in adult equine emergencies. *J. Vet. Intern. Med.* 24:198–205.
- Trefz, F. M., I. Lorenz, A. Lorch, and P. D. Constable. 2017. Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *PLoS One* 12:e0182938.
- Upadhyay, R. C., and M. L. Madan. 1985. Studies on blood acid-base status and muscle metabolism in working bullocks. *Anim. Sci.* 40:11–16.
- Van Metre, D. C., R. J. Callan, T. N. Holt, and F. B. Garry. 2005. Abdominal emergencies in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 21:655–696.
- Wittek, T., P. D. Constable, and M. Fürll. 2004. Comparison of abomasal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomasal volvulus. *Am. J. Vet. Res.* 65:597–603.
- Wotman, K., P. A. Wilkins, J. E. Palmer, and R. C. Boston. 2009. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 23:598–605.
- Zacher, L. A., J. Berg, S. P. Shaw, and R. K. Kudej. 2010. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236:892–897.

IV. PUBLIKATION II

PROGNOSTIC RELEVANCE OF PRE- AND POSTOPERATIVE PLASMA L-LACTATE MEASUREMENTS IN CALVES WITH ACUTE ABDOMINAL EMERGENCIES

C.K. Lausch,* A. Lorch,* S. Giertzuch,* A. Rieger, *

G. Knubben-Schweizer,* and F.M. Trefz*†

* Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services at the Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, Sonnenstrasse 16, 85764 Oberschleißheim, Germany

† Clinic for Ruminants, Vetsuisse-Faculty, University of Bern, Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern, Switzerland

Journal of Dairy Science 2020; 103: 1856 – 1865



Prognostic relevance of pre- and postoperative plasma L-lactate measurements in calves with acute abdominal emergencies

C. K. Lausch,¹ A. Lorch,¹ S. Giertzuch,¹ A. Rieger,¹ G. Knubben-Schweizer,¹ and F. M. Trefz^{1,2*}

¹Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services at the Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, Sonnenstrasse 16, 85764 Oberschleißheim, Germany

²Clinic for Ruminants, Vetsuisse-Faculty, University of Bern, Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern, Switzerland

ABSTRACT

In both human and veterinary medicine, L-lactate is a well-established prognostic biomarker of disease severity and mortality and has also attracted increasing attention in bovine medicine due to the availability and validation of cheap and portable L-lactate analyzers. The aim of the present study was to evaluate the prognostic accuracy of plasma L-lactate measurements in calves with acute abdominal emergencies before and during the initial therapeutic period after surgical intervention. A prospective observational study was carried out involving 83 hospitalized calves up to an age of 7 mo, which required surgical intervention for reasons of an acute abdominal emergency such as gastrointestinal ileus or peritonitis. Plasma L-lactate (L-LAC) concentrations were determined immediately before initiation of surgery and 6, 12, 24, 48, and 72 h later. The outcome of calves was evaluated 3 mo after discharge by a phone call to the farmer, and a positive outcome was defined if the calf was still alive and the owner was satisfied with the animal's postsurgical progress. A total of 29% of calves were discharged from the hospital and the proportion of calves with a positive outcome after the 3-mo period was 24%. At all sampling times during the first 48 h after initiation of surgical intervention, calves with a negative outcome had significantly higher L-LAC than calves with a positive outcome. A binary logistic regression analysis indicated that the odds for a negative outcome during the 3-mo observation period increased by a factor of 1.23 [95% confidence interval (CI): 1.04–1.44] for every mmol/L increase of L-LAC before initiation of surgical intervention, but by a factor of 5.29 (95% CI: 1.69–16.6) and 5.92 (95% CI: 1.29–27.3) at 12 and 24 h, respectively. The largest area under the receiver operating characteristic curve for L-LAC was observed at 12 h (0.91; 95% CI: 0.83–0.99), and a cut-point of 2.75 mmol/L was identified that had

a sensitivity and specificity for predicting a negative outcome of 68 and 100%, respectively. In conclusion, persistent hyper-L-lactatemia during the early postoperative period is a more reliable indicator for a negative outcome in calves with acute surgical abdominal emergencies than hyper-L-lactatemia before initiation of surgical intervention. Postoperative measurements of L-LAC are therefore a clinically useful tool to identify patients with an increased risk for a negative outcome at an early stage after surgical intervention was carried out.

Key words: calf, ileus, peritonitis, hyper-L-lactatemia, surgical abdominal emergency

INTRODUCTION

A variety of diseases affecting the abomasum, the intestines, or the abdominal cavity can result in a clinical picture of an acute abdominal emergency in calves, which is characterized by varying degrees of abdominal distension, circulatory or peristaltic disorders, and abdominal pain (Mulon and Desrochers, 2005; Rademacher and Lorch, 2005). Many of these disease conditions require immediate surgical intervention to verify the suspected diagnosis and to save the animal (Nichols and Fecteau, 2018). Previous studies, however, indicate that acute abdominal emergencies in calves are associated with a guarded prognosis with reported mortality rates ranging from 49 to 76% (Naylor and Bailey, 1987; Iselin et al., 1997; Mulon and Desrochers, 2005). For that reason, requirements of high therapeutic expenditures, and animal welfare concerns, it would be desirable to reliably predict the outcome at least at an early postoperative stage of therapy. In our experience, assessment of the prognosis based on clinical, ultrasonographic, and intraoperative findings can be challenging in an individual case and there is interest in objectively detectable prognostic biomarkers that can be additionally used in the clinical management of affected animals.

L-Lactate (**L-LAC**) is a well-established prognostic biomarker in human and veterinary medicine (Pang

Received July 7, 2019.

Accepted September 28, 2019.

*Corresponding author: Florian.Trefz@vetsuisse.unibe.ch

and Boysen, 2007; Kraut and Madias, 2016; Rosenstein et al., 2018a,b), and has also attracted increasing attention in bovine medicine due to the availability and validation of portable L-LAC analyzers (Burfeind and Heuwieser, 2012; Karapinar et al., 2013; Buczinski et al., 2014). The association between hyper L-lactatemia and a negative outcome of therapy is well documented in critically ill humans and animals suffering from acute abdominal emergencies including cows with right-sided abomasal disorders (Figueiredo et al., 2006; Boulay et al., 2014; Buczinski et al., 2015), dogs with gastric dilatation volvulus (de Papp et al., 1999; Zacher et al., 2010; Green et al., 2011), horses with colitis or intestinal ileus (Johnston et al., 2007; Hashimoto-Hill et al., 2011; Petersen et al., 2016), as well as humans with mesenteric ischemic conditions (Lange and Jäckel, 1994). Hyper L-lactatemia is also a common finding in calves with acute abdominal emergencies, but a recent retrospective analysis involving 587 hospitalized calves indicated that a single preoperative determination of the plasma L-LAC concentration is of limited clinical utility for predicting the outcome of affected animals (Lausch et al., 2019). A recent review of the literature further indicated that a delayed reduction of L-LAC to a physiological level or persistent hyperlactatemia during the initial therapeutic period provided more reliable prognostic information in numerous study populations of critically ill animals than the extent of hyperlactatemia before initiation of therapy (Rosenstein et al., 2018b). In equine medicine this has been especially documented for critically ill neonatal foals (Wotman et al., 2009; Borchers et al., 2013) and horses with colitis and other abdominal emergencies (Tennent-Brown et al., 2010; Hashimoto-Hill et al., 2011). Based on these findings, we hypothesized that repeated measurements of plasma L-LAC concentrations during the initial postoperative course of therapy provide more reliable prognostic information in calves with surgically treated acute abdominal emergencies than a single measurement before initiation of therapy. The aim of the present study was to verify this hypothesis.

MATERIALS AND METHODS

Calves

For the purpose of the study, every calf up to an age of 7 mo that was admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services of the Ludwig-Maximilians-Universität Munich between August 2015 and December 2016 was included in this prospective observational study. Calves were selected for the study if they were suffering from an acute

abdominal emergency and required immediate surgical intervention for reasons of an abomasal disorder, suspected gastrointestinal ileus, or peritonitis. Calves with abdominal emergencies that were eligible for conservative medical treatment were not included in the study. Our investigation was approved by the Ethics committee of the Centre of Veterinary Clinical Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich (permit no. 39-15-01-2015).

Clinical Examination and Treatment

All calves were treated according to clinic principles. After admission to the hospital, calves were weighed and underwent a thorough clinical examination that included an ultrasonographic examination if deemed necessary by the responsible clinician. After a provisional diagnosis was made, a 16-gauge catheter (Cavafix Certo with Splittocan, B. Braun, Melsungen, Germany) that was shortened to a length of 12 cm was placed in a jugular vein and secured in place with suture material. For this purpose, the area over the respective jugular vein was clipped, antiseptically prepared, and 1 mL of a 2% procaine solution was injected s.c. before catheterization.

Calves were operated in left lateral recumbency ($n = 74$) or in dorsal recumbency if navel structures ($n = 9$) were affected. Anesthetic induction was performed using xylazine (0.2 mg/kg of body mass i.m.) and ketamine (2 mg/kg of body mass i.v.) and maintained after intubation with isoflurane. Perioperative treatment of calves included i.v. fluid therapy with constant drip infusions consisting of saline and glucose infusion solutions as well as administration of antibiotics and nonsteroidal drugs as shown in Supplemental Table S1 (<https://doi.org/10.3168/jds.2019-17224>). Infusions were stopped for 20 min before blood sampling, and the amount of residual solution was weighed. In calves with signs of hypovolemic shock, fluid therapy was already initiated preoperatively. The administered amount of fluid per kilogram of body mass was calculated and recorded. After surgical intervention, calves were treated orally with sodium sulfate (1 g/kg of body mass) and received neostigmine (Konstigmin, Vetoquinol GmbH, Ismaning, Germany) at a dosage of 0.025 mg/kg of body mass s.c. if deemed necessary by the responsible clinician. Neostigmine administration was initiated when the peritoneum was closed and administered at least 4 times in 3-h intervals. Any additional treatments or minor deviations from the treatment protocol were at the discretion of the responsible clinician when deemed necessary in a specific case. This included i.v. administration of sodium bicarbonate in calves with

concurrent neonatal diarrhea and D-lactic acidosis or administration of a different antibiotic drug if an anti-infective therapy had already been initiated by the referring veterinarian in the field.

Blood Sampling and Laboratory Analyses

Blood samples for determination of L-LAC were taken from the catheter immediately before initiation of surgery (0 h) and 6, 12, 24, 48, and 72 h later. In those calves where preoperative i.v. fluid therapy was carried out, plasma L-LAC was additionally evaluated immediately before fluid administration. Concentrations of L-LAC were determined from heparinized blood samples containing potassium fluoride to inhibit glycolysis. Within 30 min after sampling, samples were centrifuged at $1,500 \times g$ for 5 min at room temperature. Plasma was harvested immediately after centrifugation and submitted to an in-house laboratory for determination of L-LAC by means of an automatic analyzing system (Cobas c 311, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) using a combined enzymatic colorimetric test principle (Shimojo et al., 1989) with a minimum limit of quantification of 0.17 mmol/L. Hyper-L-lactatemia was defined as a plasma L-LAC concentration >2.2 mmol/L (Rosenberger, 1990).

Outcome of Therapy and Follow-Up

Every clinician was blinded to the postoperative course of L-LAC, and a decision to euthanize a calf was exclusively made on the basis of clinical or intraoperative findings, or both. Economic reasons were not considered in the decision to euthanize a calf, and if the general condition of the calf allowed, a re-laparotomy was performed before euthanasia.

Calves were discharged from the hospital when the feed intake and general condition had normalized. The outcome of the discharged calves was evaluated 3 mo after discharge by a phone call to the farmer. The farmers were asked to provide the following information: whether the calf was alive, whether it was still in the herd, how the calf developed compared with herdmates, and whether the owner was satisfied with the animal's postsurgical progress. If the calf was sold, the owner was asked whether it had reached the current market price. The interviews were performed by the same person (CKL), and every farmer was asked the same questions in the same order using a standardized protocol.

For the purpose of this study, calves were allocated to the group of calves with a positive outcome (**PO**) if discharged calves were still in the herd, developed at least 75% as their herdmates, had a satisfied owner, or were sold without discount. In contrast, a negative

outcome (**NO**) of therapy was defined as death or euthanasia during hospitalization or if discharged animals were reported to show a retarded development, had an unsatisfied owner, were sold with discount, or had died within the 3-mo period after discharge from the hospital.

Calculations

Two different methods were used to assess the dynamics of L-LAC over time. The percentage change of plasma L-lactate concentrations ($\Delta\%L-LAC$) in relation to values at 0 h was calculated as follows: $\Delta\%L-LAC = (L-LAC_{\text{hour } x} - L-LAC_{0h})/L-LAC_{0h} \times 100$. Furthermore, the area under the L-lactate concentration-time curve (**L-LAC_{AUC}**) was calculated for different time intervals using the trapezoid method as described by Wilkins et al. (2015). For this purpose, the area for each trapezoid between 2 consecutive sampling times was calculated and summed if necessary to obtain the total L-LAC_{AUC} for the respective time interval of interest.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel (version 2010, Microsoft Corp., Redmond, WA), SPSS (version 24.0, IBM, New York, NY), and GraphPad Prism (version 7.01, GraphPad Software, La Jolla, CA). *P*-Values of < 0.05 were considered statistically significant. A normal distribution of data was assessed by the Shapiro-Wilk test and visual inspection of QQ plots. Because most of the data were not normally distributed, nonparametric tests were employed and data are presented as medians and interquartile ranges (Q_1-Q_3). Spearman's coefficients of correlation were calculated to determine associations between parameters.

Mann-Whitney U-tests were used to determine statistically significant differences of L-LAC, $\Delta\%L-LAC$, and L-LAC_{AUC} between calves with PO and NO. A paired Wilcoxon test was used for the comparison of preoperative L-LAC measurements in calves where fluid therapy was initiated before surgery. The association between L-LAC and a NO was also evaluated using binary logistic regression analysis. For this purpose, odds ratios for every mmol/L increase of L-LAC with associated 95% confidence intervals were calculated for each sampling time. Furthermore, the predictive ability of L-LAC and L-LAC_{AUC} at different sampling times was assessed by means of a receiver operating characteristic (**ROC**) analysis. This included the calculation of the area under the ROC curve (**AUC-ROC**) and the associated 95% confidence intervals as well as the identification of cut-off values that optimized the resulting sensitivity

and specificity for the prediction of a NO on the basis of the Youden index.

RESULTS

Study Population

A total of 83 calves was included in the study. Most of the calves ($n = 76$; 92%) were German Fleckvieh, which is the most common dairy breed in Bavaria. Four calves were crossbreeds, 2 calves were Holstein-Friesian, and 1 calf belonged to the German Braunvieh breed. The sex was male for 37 calves and female for 44 calves. Two calves were freemartins. The median values (Q_1 – Q_3) for age and body mass of the calves were 5.1 (1.4–8.7) wk and 70.0 (49.1–93.6) kg, respectively.

Diagnoses and Outcome of Therapy

Individual diagnoses and the respective number of affected calves are reported in Table 1. Mesenteric torsion and peritonitis were the most frequent diagnoses. Generalized peritonitis was considered to be related to perforating abomasal ulcers ($n = 4$), sepsis ($n = 4$), perforation of intestines ($n = 2$), infections of intra-abdominal navel structures ($n = 2$), necrotizing enteritis ($n = 2$), and had an unknown origin in 1 calf. Local peritonitis was related to contusion ($n = 1$) and perforation ($n = 1$) of intestines.

As shown in Figure 1, a total of 59 calves (71.1%) did not survive until hospital discharge, of which 53 calves were euthanized and 6 calves died spontaneously. Three of these calves died intra-operatively. Thirty-two calves were euthanized during the initial surgical intervention due to generalized peritonitis ($n = 13$), intestinal or abomasal necrosis ($n = 10$), atresia coli ($n = 4$), and other inoperable findings including abomasal rupture or ulceration, intestinal perforation, and severe intraabdominal adhesions ($n = 5$). Another 21 calves were euthanized during the subsequent course of hospitalization due to ongoing or recurrent signs of gastrointestinal ileus or a massive deterioration of the general condition. Seventeen of those calves were suffering from peritonitis, intestinal necrosis, or inoperable intestinal obstructions as diagnosed during a re-laparotomy or an in-house necropsy examination. The remaining 4 calves had a postmortem diagnosis of severe pneumonia ($n = 3$) and meningitis ($n = 1$).

Based on the follow-up interview, 4 out of 24 discharged calves were allocated to the group of calves with NO as they were reported to show a retarded development and the owner was unsatisfied ($n = 2$) or the animal was dead ($n = 2$). Therefore, the overall proportion of calves with a PO was 24% ($n = 20$).

Association Between Plasma L-Lactate and Outcome of Therapy

As shown in Table 2, L-LAC were significantly higher in calves with NO than in calves with PO at all sampling times during the first 48 h after initiation of surgical intervention. A binary logistic regression analysis indicated that the odds ratio for NO increased by a factor of 1.23 for every mmol/L increase of L-LAC at 0 h, but by a factor of 5.29 and 5.92 at 12 and 24 h after initiation of surgical intervention, respectively (Table 3). The relationship between the predicted probability for a NO and L-LAC measured at 0, 6, 12, and 24 h relative to start of surgical intervention is comparatively visualized in Figure 2.

Results of the ROC analyses and respective cut-off values for L-LAC that optimized the resulting sensitivity and specificity for the prediction of a NO at each sampling time are reported in Table 4. The highest AUC-ROC value for L-LAC was found at 12 h (0.91),

Table 1. Individual intraoperative diagnoses of calves of the present study population ($n = 83$)

Lesion location and individual diagnosis	No. of calves
Abomasum	15
Right-sided dilatation	9
Abomasal volvulus	3
Incarceration ¹	1
Rupture ²	1
Ulceration ³	1
Small intestine	14
Volvulus	4
Incarceration ¹	4
Intussusception	3
Impaction ⁴	3
Large intestine	13
Partial atresia of the colon	4
Necrotic cecum	3
Torsio coli or caeci	2
Intussusception	2
Dilatatio caeci	1
Impaction ⁴	1
Multiple parts	21
Mesenteric torsion	16
Bloat/gas colic ⁵	4
Paralytic ileus	1
Abdominal cavity	20
Generalized peritonitis	15
Intestinal adhesion with obstruction	3
Local peritonitis	2

¹Incarceration in umbilical hernia.

²Spontaneous abomasal rupture after a history of right displacement of the abomasum, as described by Rademacher and Lorch (1999) and Roussel et al. (2000).

³Scar tissue resulting from a healed abomasal ulcer in the pyloric region that inhibited the passage of abomasal content through the pylorus.

⁴Intraluminal obstruction of the intestines with impaction of feces or feed components.

⁵Characterized by gaseous distension of multiple parts of the gastrointestinal tract.

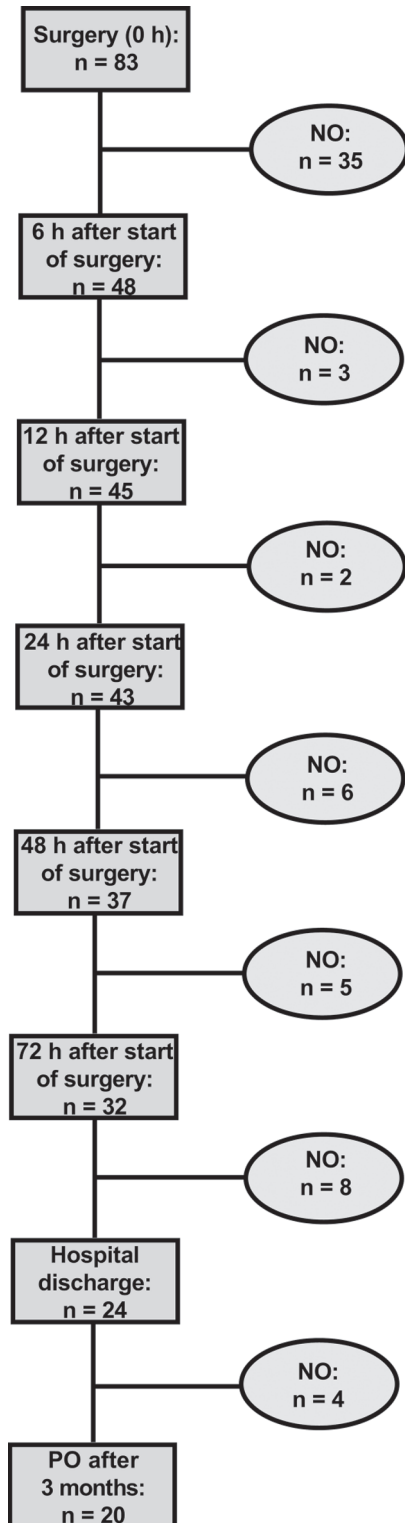


Figure 1. Flowchart illustrating the outcome of therapy of 83 hospitalized calves with acute surgical abdominal emergencies. Ovals to the right indicate the number of calves with a negative outcome (NO) between respective time points. The final outcome of calves was evaluated 3 mo after discharge by a phone call to the farmer, and a positive outcome (PO) was assigned if the calf was still alive and the owner was satisfied with the animal's postsurgical progress.

which was higher than for preoperative L-LAC at 0 h (0.76).

Association Between Changes of Plasma L-Lactate Over Time and Outcome of Therapy

Calculated values for $\Delta\%$ L-LAC were not significantly different between calves with PO and calves with NO (Supplemental Table S2; <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17224>). However, calves with NO had significantly higher values for L-LAC_{AUC} than calves with PO for each individual interval between consecutive sampling times as well as respective intervals between 0 and 12 h, 0 and 24 h, 0 and 48 h, as well as 0 and 72 h relative to the onset of surgical intervention (Table 5). Results of subsequent ROC analyses and respective cut-off values for L-LAC_{AUC} that optimized the resulting sensitivity and specificity for the prediction of a NO at each sampling time are also reported in Table 4.

Association of Infusion Volumes with Plasma L-Lactate

A total number of 10 calves received i.v. fluid therapy before initiation of surgical intervention due to clinical signs of hypovolemic shock. The median infused volume was 11.8 mL/kg of body mass (range: 1.5–34.0 mL/kg). In those 10 calves, values for L-LAC were not significantly different ($P = 0.96$) between sampling times before initiation of i.v. fluid therapy (median: 9.8; Q_1 – Q_3 : 3.80–27.89 mmol/L) and 0 h (median: 10.64; Q_1 – Q_3 : 3.72–26.05 mmol/L).

As shown in Supplemental Table S3 (<https://doi.org/10.3168/jds.2019-17224>), L-LAC and calculated values for $\Delta\%$ L-LAC were not significantly correlated with the administered amount of i.v. fluids per kilogram of body mass of calves.

DISCUSSION

Central findings of this study indicate that hyper-L-lactatemia during the initial postoperative period is associated with a markedly increased risk for a NO in hospitalized calves with acute surgical abdominal emergencies. Furthermore, our data indicate that postoperative measurements of L-LAC provide more accurate prognostic information than a single measurement before initiation of therapy. Calves with a NO also had significantly higher values for L-LAC_{AUC}, which suggests that not only the magnitude but also the duration of hyper-L-lactatemia during the initial postoperative period is a negative prognostic factor. Those findings confirm our initial hypothesis and are in line to results of previous studies in critically ill foals

Table 2. Median and interquartile range (Q₁–Q₃) for plasma L-lactate concentrations (mmol/L) of calves of the present study population stratified by sampling times and the outcome of therapy¹

Sampling time	Calves with a positive outcome			Calves with a negative outcome			P-value
	n	Median	Q ₁ –Q ₃	n	Median	Q ₁ –Q ₃	
Preoperative/0 h	20	1.77	1.31–4.00	63	6.21	2.8–10.7	0.001
6 h	20	2.02	1.26–2.87	28	5.00	2.81–8.98	<0.001
12 h	20	1.05	0.97–1.80	25	3.59	1.97–8.09	<0.001
24 h	20	1.01	0.86–1.13	23	1.67	1.13–3.84	<0.001
48 h	20	0.76	0.71–0.89	17	1.14	0.92–4.43	<0.001
72 h	20	0.80	0.70–0.93	12	0.91	0.74–1.44	0.14

¹The outcome of calves was evaluated 3 mo after discharge by a phone call to the farmer, and a positive outcome was assigned if the calf was still alive and the owner was satisfied with the animal’s postsurgical progress.

(Borchers et al., 2013; Wilkins et al., 2015), horses with colitis and abdominal emergencies (Tennent-Brown et al., 2010; Hashimoto-Hill et al., 2011), as well as humans with severe sepsis (Arnold et al., 2009), trauma of varied origin (Abramson et al., 1993), and circulatory shock (Vincent et al., 1983), where a delayed return to normo-lactatemia or persistent hyperlactatemia was also documented to represent a more reliable prognostic indicator than hyperlactatemia before initiation of therapy.

In the present study, plasma L-LAC measurements at 12 h after initiation of surgical intervention provided the most accurate prognostic information. The identified cut-off value of 2.75 mmol/L was 68% sensitive and 100% specific for a NO in this study population and has therefore clinical utility for identification of patients with a markedly increased risk for a NO at an early stage after surgical intervention. In the light of our findings, we are convinced that the extent of postoperative hyper-lactatemia should however always be seen in the clinical context, and that a thorough clinical evaluation should rather be supplemented than replaced by determination of objective biomarkers. In this context, we consider 12 h after surgical intervention not only a useful time point for L-LAC measurements, but also for a clinical re-evaluation of the calf and further adaptive therapeutic measures (e.g., administration of fluids or analgesic drugs), as an improvement of clinical signs

should already be detectable during this time interval. However, we are aware that a clinical re-evaluation and L-LAC determination after 12 h is not always practical depending on the time of surgery during the day.

Results of the ROC analyses indicated that calculated values for L-LAC_{AUC} did not provide an advantage in terms of the predictability of a NO over absolute values for L-LAC at the start or at the end of the respective time interval (Table 4). Therefore, we concluded that the prognostic information of postoperative L-LAC in calves with acute abdominal emergencies is not dependent on repeated consecutive measurements, which facilitates the applicability of our findings. Interestingly, values for Δ%L-LAC were not associated with a NO in calves of the present study population, which was most probably related to the fact that they did not reflect the severity of hyper-L-lactatemia at respective sampling times. Decreased clearance rates of L-LAC after initiation of therapy were associated with a poor prognosis in different study populations of critically ill animals (Stevenson et al., 2007; Tennent-Brown et al., 2010; Borchers et al., 2013). However, the predictive ability of variables that were based on the change of L-LAC relative to baseline values was reported to be inferior to absolute values for L-LAC or calculated areas under the L-LAC concentration time curve in other studies as well (Henderson et al., 2008; Kim et al., 2013; Rosenstein et al., 2018b).

Based on our findings it can be speculated that the relative effect of the underlying pathophysiologic mechanisms for hyper-L-lactatemia changed between the pre- and postoperative phase and that increased L-LAC in the postoperative period was probably a more accurate indicator of ischemia-induced injuries and gastrointestinal organ damage. A major contributor to preoperative hyper-L-lactatemia was likely systemic or peripheral hypo-perfusion due to hypovolemia, hypovolemic shock, or mesenteric ischemia, which are all proposed mechanisms for hyperlactatemia due to insufficient tissue oxygen supply, which has traditionally been classified as type A hyperlactatemia (Pang and

Table 3. Results of a univariable binary logistic regression analysis for assessing the association between plasma L-lactate concentrations (mmol/L) of calves of the present study population at different sampling times and a negative outcome of therapy after a 3-mo observation period

Sampling time	n	OR ¹	95% CI for OR	P-value
Preoperative/0 h	83	1.23	1.04–1.44	0.013
6 h	48	1.69	1.16–2.48	0.007
12 h	45	5.29	1.69–16.6	0.004
24 h	43	5.92	1.29–27.3	0.022
48 h	37	128.9	1.87–8,901.2	0.025
72 h	32	16.0	0.40–642.8	0.14

¹OR = odds ratio.

Table 4. Results of a receiver-operating characteristic analysis for assessing the accuracy of plasma L-lactate concentrations at different sampling times and resulting areas under the concentration time curves for the prediction of a negative outcome of therapy in calves of the present study population¹

Sampling time (h)	AUC ²	95% CI for AUC	P-value	Cut-off ³	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Plasma L-lactate concentration						
0	0.76	0.63–0.88	0.001	1.82	91	60
6	0.83	0.72–0.95	<0.001	3.28	71	90
12	0.91	0.83–0.99	<0.001	2.75	68	100
24	0.81	0.68–0.95	<0.001	1.35	70	90
48	0.84	0.70–0.98	<0.001	0.97	71	90
Area under plasma L-lactate concentration time curve						
0 to 6	0.80	0.67–0.93	<0.001	20.7	75	75
6 to 12	0.86	0.75–0.97	<0.001	20.1	68	95
12 to 24	0.88	0.77–0.98	<0.001	20.2	74	85
24 to 48	0.82	0.67–0.98	0.001	23.5	88	75
48 to 72	0.72	0.52–0.91	0.043	21.0	83	70
0 to 12	0.83	0.71–0.95	<0.001	42.5	72	85
0 to 24	0.85	0.74–0.96	<0.001	71.9	70	95
0 to 48	0.87	0.74–0.99	<0.001	96.0	77	95
0 to 72	0.84	0.66–1.0	0.002	110.4	75	90

¹The outcome of calves was evaluated 3 mo after discharge by a phone call to the farmer, and a positive outcome was assigned if the calf was still alive and the owner was satisfied with the animal’s postsurgical progress.

²AUC = area under the receiver operating characteristic curve.

³Value that optimized the resulting sensitivity and specificity on the basis of the Youden index.

Boysen, 2007; Rosenstein et al., 2018a). Considering the reported plasma half-life for L-LAC of 20 to 60 min in humans and animals (Orringer et al., 1977; Pieschl et

al., 1992; De Pedro et al., 2012), hyperlactatemia secondary to hypovolemia and tissue hypoxia should have been rapidly resolved in response to i.v. fluid therapy

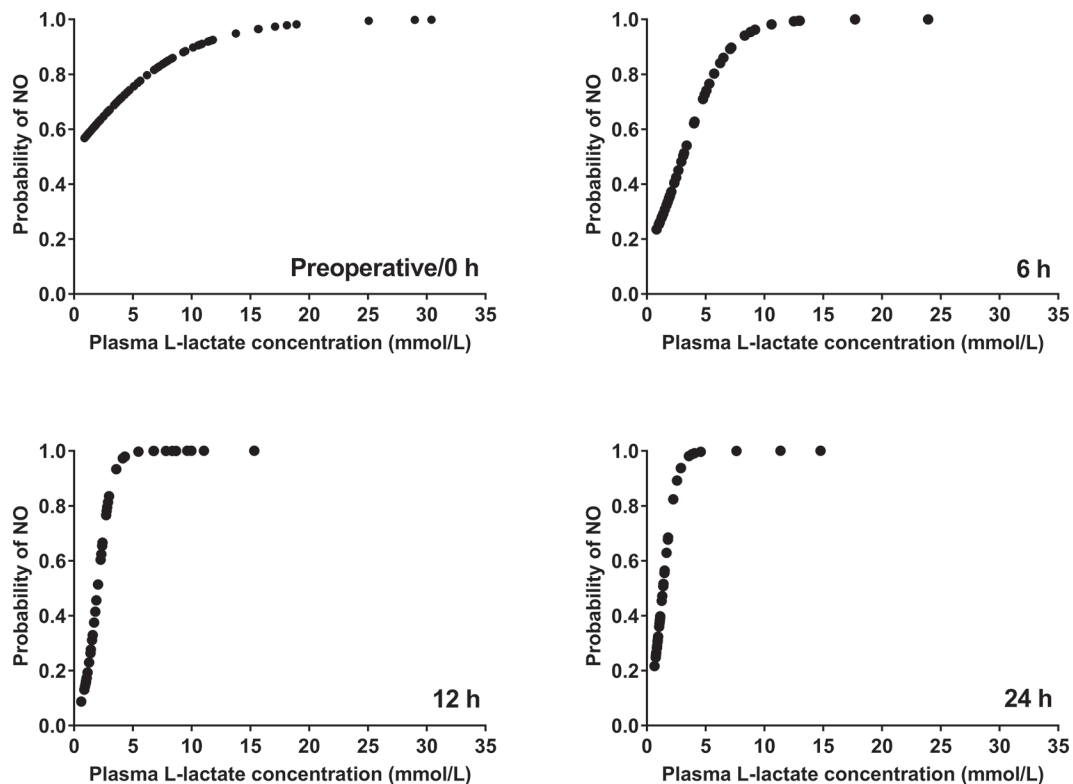


Figure 2. Relationship between plasma L-lactate concentrations of calves of the present study population measured 0, 6, 12, and 24 h relative to the onset of surgical intervention and the predicted probability of a negative outcome (NO) of therapy at the end of a 3-mo observation period.

and surgical intervention. Postoperative hyperlactatemia was therefore more likely related to dysmetabolism and poor oxygen utilization by tissues in the face of adequate oxygen delivery, which has traditionally been classified as type B hyperlactatemia (Cohen et al., 1976; Pang and Boysen, 2007).

A possible explanation for postoperative hyper-L-lactatemia in calves with a NO was likely endotoxemia and sepsis due to gastrointestinal organ damage and a concomitant dysfunction of the blood-gut barrier as indicated by the results of necropsy examinations or intraoperative findings of calves that underwent re-laparotomy. Endotoxemia and sepsis are well-known contributors to hyperlactatemia (Tennant et al., 1973; Corley et al., 2005; Gomez et al., 2019) as they can lead to microcirculatory dysfunction (Ince, 2005), sequestration of leukocytes with increased glucose turnover during oxidative burst (Haji-Michael et al., 1999), and altered cellular respiration. The latter has been related to a phenomenon called cytopathic hypoxia and was also observed during *in vitro* studies of cells that were exposed to pro-inflammatory cytokines (Fink, 2002). Cytopathic hypoxia occurs in spite of normal blood oxygen saturation and is induced by reactive oxygen species such as nitric oxide, which are produced in excess during sepsis or reperfusion (Taylor et al., 1995; Brealey et al., 2002). Reactive oxygen species impair the activity of enzymes of mitochondrial respiration, which results in an increased accumulation of pyruvate that is eventually converted to L-LAC (Vary, 1996; Fink, 2002).

Reperfusion injury might represent another possible mechanism for persistent hyperlactatemia or even a postoperative increase in L-LAC, which is related to complex biochemical processes that are initiated during ischemia and activated with reperfusion. Experimental studies in horses indicated that microvascular damages during the ischemic phase result in an increase in

capillary permeability and occurrence of local edema after restoration of blood flow (Faleiros et al., 2001). The resulting increase of pressure in the surrounding tissues can lead to microcirculatory dysfunction and reduced blood flow, which can initiate a vicious cycle with ongoing hypoxia and production of L-LAC (Moore et al., 1994). Also endotoxemia as a result of progressive luminal and cryptic epithelial cell detachment and degeneration of the lamina propria was observed in horses with experimentally induced reperfusion syndrome (Moore et al., 1981) and might therefore have contributed to a postoperative increase of L-LAC. The relative importance of these potential mechanisms remains speculative and further studies are therefore warranted to gain insights into pathophysiological events that contribute to postoperative hyper-L-lactatemia in calves with acute surgical abdominal emergencies. Future studies may also be added that aim to assess whether multivariable models based on standardized clinical and potentially other biochemical variables allow a more accurate prediction of the outcome of therapy. We did not elect to do such an analysis in the present manuscript as the focus of this study was to assess how postoperative L-LAC measurements can be used as objectively determinable prognostic indicators in the clinical management of calves with acute abdominal emergencies.

A future study is also definitely warranted to validate the identified cut-off value for L-LAC in a distinct and potentially larger population, which should be ideally performed in a field or on-farm setting. The present study is based on a university hospital population, which might be considered as a limitation as such populations are usually preselected toward more severely affected cases. This issue is reflected by the low proportion of calves with a PO, which was in line with previous studies with comparable study populations where mortality rates between 49 to 76% were reported

Table 5. Comparison of area under the time curves of plasma L-lactate concentration (mmol/L × h) between calves with a positive and a negative outcome of therapy at the end of a 3-mo observation period¹

Sampling time (h)	Calves with a positive outcome			Calves with a negative outcome			P-value
	n	Median	Q ₁ -Q ₃	n	Median	Q ₁ -Q ₃	
0 to 6	20	11.7	8.4-21.9	28	35.1	20.5-58.5	<0.001
6 to 12	20	10.7	6.5-14.1	25	24.6	13.7-51.4	<0.001
12 to 24	20	12.5	11.1-18.2	23	36.0	19.0-77.2	<0.001
24 to 48	20	21.9	19.3-24.2	17	32.5	24.9-81.2	0.001
48 to 72	20	18.4	16.8-22.7	12	22.9	21.6-34.0	0.044
0 to 12	20	23.3	14.9-37.7	25	56.8	35.0-103.1	<0.001
0 to 24	20	41.5	27.6-52.3	23	91.2	50.3-209.4	<0.001
0 to 48	20	60.5	50.0-81.6	17	132.0	93.2-264.1	<0.001
0 to 72	20	77.8	70.8-100.0	12	125.0	103.7-188.3	0.001

¹Values were calculated for different time intervals during the first 72 h relative to the onset of surgical intervention using the trapezoid method and are presented as median and interquartile ranges (Q₁-Q₃).

(Naylor and Bailey, 1987; Mulon and Desrochers, 2005; Lausch et al., 2019). The outcome of our analyses was also potentially influenced by any pretreatment activities in the field and the necessity to already initiate i.v. fluid therapy in a subset of calves with clinical signs of hypovolemic shock before surgery, although the latter practice had no significant effect on the observed L-LAC at 0 h in those calves. Another potential limitation is the high proportion of calves that were euthanized during initial surgery or the subsequent postoperative period. Although euthanasia appeared to be justified for medical or animal welfare reasons in every case and was supported by intra-operative or postmortem findings, it cannot be completely ruled out that some calves would have recovered with intensive and high-cost therapy. The large variety of individual diagnoses of calves of the present study population might be considered as another shortcoming as it prevented any meaningful analyses on the individual diagnosis level. However, in light of the aforementioned pathophysiological mechanisms that are potentially responsible for persistent hyper-L-lactatemia after surgical intervention, we believe that the effect of the individual diagnosis on the predictive accuracy of L-LAC is lower in a postoperative than in a preoperative situation. This is supported by the observed AUC-ROC of 0.91 for L-LAC measured at 12 h after initiation of surgery. Another potential limitation was the i.v. fluid protocol used that was obviously not standardized on the BW level of calves, and might therefore have had an effect on the observed clearance rates of L-LAC. This was, however, not supported by the results of the correlation analyses between L-LAC and $\Delta\%$ L-LAC at respective sampling times and the amount of i.v. fluids per kilogram of body mass that were administered during respective time intervals (Supplemental Table S3; <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17224>). Furthermore, standardized infusion rates would have required the use of infusion pumps, which was not performed in the present study to allow the transferability of our results into a field practice situation.

CONCLUSIONS

Hyper-L-lactatemia during the initial postoperative period is a more reliable prognostic indicator in calves with acute abdominal emergencies than hyper-L-lactatemia before initiation of surgery. In the present study, plasma L-LAC concentrations determined after a period of 12 h following initiation of surgical intervention provided the most accurate prognostic information and an identified cut-off value of >2.75 mmol/L had a sensitivity and specificity of 68 and 100% for predicting a NO, respectively. Postoperative measurements of

L-LAC are therefore a clinically useful monitoring tool that can help to identify patients with a high mortality risk at an early stage after surgical intervention.

ACKNOWLEDGMENTS




The authors thank all clinicians and staff members at the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services (LMU Munich, Germany) who dealt with the clinical cases for their assistance.

REFERENCES

- Abramson, D., T. M. Scalea, R. Hitchcock, S. Z. Trooskin, S. M. Henry, and J. Greenspan. 1993. Lactate clearance and survival following injury. *J. Trauma* 35:584–588.
- Arnold, R. C., N. I. Shapiro, A. E. Jones, C. Schorr, J. Pope, E. Casner, J. E. Parrillo, R. P. Dellinger, and S. Trzeciak. 2009. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 32:35–39.
- Borchers, A., P. A. Wilkins, P. M. Marsh, J. E. Axon, J. Read, C. Castagnetti, L. Pantaleon, C. Clark, L. Qura'n, R. Belgrave, C. Schwarzwald, M. Levy, D. Bedenice, M. N. Saulez, and R. C. Boston. 2013. Sequential L-lactate concentration in hospitalised equine neonates: A prospective multicentre study. *Equine Vet. J. Suppl.* 45:2–7.
- Boulay, G., D. Francoz, E. Dore, S. Dufour, M. Veillette, M. Badillo, A. M. Belanger, and S. Buczinski. 2014. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *J. Dairy Sci.* 97:212–221.
- Brealey, D., M. Brand, I. Hargreaves, S. Heales, J. Land, R. Smolenski, N. A. Davies, C. E. Cooper, and M. Singer. 2002. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223.
- Buczinski, S., G. Boulay, and D. Francoz. 2015. Preoperative and postoperative L-lactatemia assessment for the prognosis of right abomasal disorders in dairy cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 29:375–380.
- Buczinski, S., E. Doré, G. Boulay, and D. Francoz. 2014. Validation of the handheld Lactate-Pro analyzer for measurement of blood L-lactate concentration in cattle. *Vet. Clin. Pathol.* 43:567–572.
- Burfeind, O., and W. Heuwieser. 2012. Validation of handheld meters to measure blood L-lactate concentration in dairy cows and calves. *J. Dairy Sci.* 95:6449–6456.
- Cohen, R. D., H. F. Woods, and H. A. Krebs. 1976. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.
- Corley, K. T. T., L. L. Donaldson, and M. O. Furr. 2005. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet. J.* 37:53–59.
- de Papp, E., K. Drobatz, and D. Hughes. 1999. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995–1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215:49–52.
- De Pedro, P., P. A. Wilkins, M. A. McMichael, L. Dirikolu, K. M. Lascola, S. C. Clark-Price, and R. C. Boston. 2012. Exogenous L-lactate clearance in adult horses. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 22:564–572.
- Faleiros, R. R., G. E. S. Alves, R. L. Santos, A. P. Marques Junior., and D. G. Macoris. 2001. Experimental ischemia and reperfusion in equine small colon. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 53:341–350.
- Figueiredo, M. D., D. V. Nydam, G. A. Perkins, H. M. Mitchell, and T. J. Divers. 2006. Prognostic value of plasma L-lactate concentration measured cow-side with a portable clinical analyzer in Holstein dairy cattle with abomasal disorders. *J. Vet. Intern. Med.* 20:1463–1470.
- Fink, M. P. 2002. Bench-to bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit. Care* 6:491–499.

- Gomez, D. E., J. C. Rodriguez-Lecompte, J. Lofstedt, L. G. Arroyo, R. Nino-Fong, and J. T. McClure. 2019. Detection of endotoxin in plasma of hospitalized diarrheic calves. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 29:166–172.
- Green, T. I., C. C. Tonozzi, R. Kirby, and E. Rudloff. 2011. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003–2007). *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 21:36–44.
- Haji-Michael, P. G., L. Ladrière, A. Sener, J.-L. Vincent, and W. J. Malaisse. 1999. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 48:779–785.
- Hashimoto-Hill, S., K. G. Magdesian, and P. H. Kass. 2011. Serial measurement of lactate concentration in horses with acute colitis. *J. Vet. Intern. Med.* 25:1414–1419.
- Henderson, I. S. F., R. P. Franklin, P. A. Wilkins, and R. C. Boston. 2008. Association of hyperlactatemia with age, diagnosis, and survival in equine neonates. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 18:496–502.
- Ince, C. 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care* 9:S13–S19.
- Iselin, U., C. J. Lischer, H. Stocker, and A. L. Steiner. 1997. Kolik beim Kalb, eine retrospektive Studie über 40 Fälle. *Wien. Tierarztl. Monatsschr.* 84:20–25.
- Johnston, K., S. J. Holcombe, and J. G. Hauptman. 2007. Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360° volvulus of the ascending colon in horses. *Vet. Surg.* 36:563–567.
- Karapinar, T., O. Kaynar, A. Hayirli, and M. Kom. 2013. Evaluation of 4 point-of-care units for the determination of blood L-lactate concentration in cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 27:1596–1603.
- Kim, Y. A., E.-J. Ha, W. K. Jhang, and S. J. Park. 2013. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med.* 39:1818–1823.
- Kraut, J. A., and N. E. Madias. 2016. Lactic acidosis: Current treatments and future directions. *Am. J. Kidney Dis.* 68:473–482.
- Lange, H., and R. Jäckel. 1994. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur. J. Surg.* 160:381–384.
- Lausch, C. K., A. Lorch, G. Knubben-Schweizer, A. Rieger, and F. M. Trefz. 2019. Prognostic value of preoperative plasma L-lactate concentrations in calves with acute abdominal emergencies. *J. Dairy Sci.* 102:10202–10212.
- Moore, J. N., N. A. White, J. N. Berg, C. M. Trim, and H. E. Garner. 1981. Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. *Can. J. Comp. Med.* 45:330–332.
- Moore, R. M., W. Muir, A. Bertone, and W. Beard. 1994. Characterization of the hemodynamic and metabolic alterations in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. *Am. J. Vet. Res.* 55:1444–1453.
- Mulon, P.-Y., and A. Desrochers. 2005. Surgical abdomen of the calf. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 21:101–132.
- Naylor, J. M., and J. V. Bailey. 1987. A retrospective study of 51 cases of abdominal problems in the calf: Etiology, diagnosis and prognosis. *Can. Vet. J.* 28:657–662.
- Nichols, S., and G. Fecteau. 2018. Surgical management of abomasal and small intestinal disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 34:55–81.
- Orringer, C. E., J. C. Eustace, C. D. Wunsch, and L. B. Gardner. 1977. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. *N. Engl. J. Med.* 297:796–799.
- Pang, D. S., and S. Boysen. 2007. Lactate in veterinary critical care: Pathophysiology and management. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43:270–279.
- Petersen, M. B., A. Tolver, L. Husted, T. H. Tølbøll, and T. H. Pihl. 2016. Repeated measurements of blood lactate concentration as a prognostic marker in horses with acute colitis evaluated with classification and regression trees (CART) and random forest analysis. *Vet. J.* 213:18–23.
- Pieschl, R. L., P. W. Toll, D. E. Leith, L. J. Peterson, and M. R. Fedde. 1992. Acid-base changes in the running greyhound: contributing variables. *J. Appl. Physiol.* 73:2297–2304.
- Rademacher, G., and A. Lorch. 1999. Labmagenruptur beim Rind. *Tierarztl. Umsch.* 54:127–133.
- Rademacher, G., and A. Lorch. 2005. Das Rind mit Kolik als Patient in der Praxis. *Tierarztl. Umsch.* 60:236–249.
- Rosenberger, G. 1990. Die Klinische Untersuchung des Rindes. Parey, Berlin, Germany.
- Rosenstein, P. G., B. S. Tennent-Brown, and D. Hughes. 2018a. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 28:85–105.
- Rosenstein, P. G., B. S. Tennent-Brown, and D. Hughes. 2018b. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 28:106–121.
- Roussel, A. J., N. D. Cohen, and R. N. Hooper. 2000. Abomasal displacement and volvulus in beef cattle: 19 cases (1988–1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216:730–733.
- Shimojo, N., K. Naka, C. Nakajima, C. Yoshikawa, K. Okuda, and K. Okada. 1989. Test-strip method for measuring lactate in whole blood. *Clin. Chem.* 35:1992–1994.
- Stevenson, C. K., B. A. Kidney, T. Duke, E. C. R. Snead, R. C. Mainar-Jaime, and M. L. Jackson. 2007. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 36:234–239.
- Taylor, D. E., A. J. Ghio, and C. A. Piantadosi. 1995. Reactive Oxygen Species Produced by Liver Mitochondria of Rats in Sepsis. *Arch. Biochem. Biophys.* 316:70–76.
- Tennant, B., M. Reina-Guerra, and D. Harrold. 1973. Metabolic response of calves following acute experimental endotoxemia. *Ann. Rech. Vétér.* 4:135–147.
- Tennent-Brown, B. S., P. A. Wilkins, S. Lindborg, G. Russell, and R. C. Boston. 2010. Sequential plasma lactate concentrations as prognostic indicators in adult equine emergencies. *J. Vet. Intern. Med.* 24:198–205.
- Vary, T. C. 1996. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: Effects on plasma lactate. *Shock* 6:89–94.
- Vincent, J.-L., P. Dufaye, J. Berre, M. Leeman, J.-P. Degaute, and R. J. Kahn. 1983. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit. Care Med.* 11:449–451.
- Wilkins, P. A., B. J. Sheahan, K. A. Vander Werf, C. Castagnetti, J. Hardy, A. Schoster, and R. C. Boston. 2015. Preliminary investigation of the area under the l-lactate concentration–Time curve (LACAREA) in critically ill equine neonates. *J. Vet. Intern. Med.* 29:659–662.
- Wotman, K., P. A. Wilkins, J. E. Palmer, and R. C. Boston. 2009. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 23:598–605.
- Zacher, L. A., J. Berg, S. P. Shaw, and R. K. Kudej. 2010. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236: 892–897.

ORCID

- C. K. Lausch  <https://orcid.org/0000-0001-5350-4702>
 A. Rieger  <https://orcid.org/0000-0002-6826-4497>
 F. M. Trefz  <https://orcid.org/0000-0002-9784-8889>

Supplemental Table S1. Treatment protocol for calves of the present study population.

Treatment	Dosage	Time of treatment				
		Preoperative	12h	24h	48h	72h
Flunixin-meglumine (Flunidol® RPS, CP Pharma)	2.2 mg/kg i.v.	x		x		
	1.1 mg/kg i.v.				x	
Metamizol-Sodium (Metamizol, WDT)	40 mg/kg i.v.	x	x	x		
Amoxicillin (Duphamox®, Zoetis)	7.5 mg/kg s.c.	x		x	x	x
IV Fluids ¹ : 5l 0.9% NaCl spiked with 0.5l 40% Glucose (B. Braun Melsungen AG)	5.5l/12h	x	x			

¹Infusions were administered over a period of 12h.

Supplemental Table S2. Median and interquartile ranges (Q₁/Q₃) for percentage changes of plasma L-lactate concentrations ($\Delta\%$ L-LAC) at different sampling times in relation to preoperative values in calves with a positive and a negative outcome of therapy.

Sampling time	Calves with a positive outcome			Calves with a negative outcome			P-value
	n	Median	Q ₁ /Q ₃	n	Median	Q ₁ /Q ₃	
6h	20	-17	-50/40	28	4	-29/48	0.45
12h	20	-43	-63/-13	25	-14	-55/2	0.13
24h	20	-53	-78/-26	23	-51	-76/-31	0.90
48h	20	-57	-88/-38	17	-49	-87/-12	0.43
72h	20	-54	-81/-39	12	-83	-91/-39	0.44

Supplemental Table S3. Spearman's coefficients of correlation between plasma L-lactate concentrations (L-LAC) at different sampling times as well as respective changes of plasma L-lactate concentrations relative to preoperative baseline values ($\Delta\%$ L-LAC) and the amount of intravenous fluids per kilogram body mass of calves that was administered between the onset of therapy and the respective sampling time.

Sampling time	n	L-LAC		$\Delta\%$ L-LAC	
		rho	P-value	rho	P-value
6h	48	0.06	0.68	0.10	0.51
12h	45	0.11	0.46	0.18	0.23
24h	43	0.19	0.22	0.09	0.55
48h	37	0.16	0.34	0.06	0.74
72h	32	0.33	0.07	0.07	0.69

V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Im Rahmen dieses Dissertationsprojektes sollte die diagnostische und prognostische Bedeutung von L-Laktat bei Kälbern mit akutem Abdomen untersucht werden.

In der retrospektiven Studie (Publikation I) wurde besonderes Augenmerk auf die präoperative L-Laktatkonzentration und deren prognostische Aussagekraft gelegt. Zentrale Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass viele Krankheitszustände, die mit dem Symptomkomplex eines akuten Abdomens beim Kalb assoziiert sind, mit einer Erhöhung der Plasma-L-Laktatkonzentration einhergehen und dass sehr hohe präoperative L-Laktatwerte durch hohe positiv prädiktive Werte bezüglich eines negativen Therapieausgangs charakterisiert sind. Letzteres ist auch durch die hohe Mortalitätsrate von 69 % in der untersuchten Studienpopulation bedingt. Dennoch zeigten die Ergebnisse der retrospektiven Studie, dass es ohne Kenntnis der zugrundeliegenden Erkrankung nur bedingt möglich ist, die Überlebenschance der betroffenen Kälber anhand eines einzelnen präoperativen Wertes verlässlich abzuschätzen.

Das Ziel der prospektiven Studie (Publikation II) war es deshalb die prognostische Relevanz der Plasma-L-Laktatkonzentration im frühen Therapiestadium nach Durchführung einer chirurgischen Intervention mittels wiederholter Messungen zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine verzögerte Normalisierung bzw. eine anhaltende Erhöhung der Plasma-L-Laktatkonzentration mit einem stark erhöhten Risiko für einen negativen Therapieausgang assoziiert ist und dass postoperative L-Laktatmessungen diagnoseunabhängig eine verlässlichere Aussage zur Prognose zulassen, als ein einzelner präoperativer Wert. Die Bestimmung zum Zeitpunkt 12h nach Operationsbeginn wies diesbezüglich die beste prognostische Aussagekraft auf.

In der eingesehenen Literatur fand sich keine Studie im Rahmen derer die Konzentration von L-Laktat im Blutplasma von Kälbern in einer ähnlich großen Population ($n = 587$) mit einem derart breiten Spektrum an auslösenden Erkrankungen untersucht wurde, wie es in der retrospektiven Studie der Fall war. Die Ergebnisse leisten deshalb einen wertvollen Beitrag zur Klärung der klinischen Relevanz der Plasma-L-Laktatkonzentration bei Rindern, da gezeigt

werden konnte, dass viele akute Abdominalerkrankungen mit einer Erhöhung der Plasma-L-Laktatkonzentration einhergehen. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Studie eine Klassifikationsbaumanalyse durchgeführt und damit eine Methode angewendet, welche in der vorliegenden Literatur bei Kälbern mit akutem Abdomen bislang nicht beschrieben wurde. Das Alter der Kälber und die Plasma-L-Laktatkonzentration konnten mit Hilfe dieser Analyse als unabhängige Prädiktoren für einen negativen Therapieausgang identifiziert werden.

In der eingesehenen Literatur fand sich ferner keine publizierte Studie, in der bei Kälbern mit akutem Abdomen serielle Messungen im frühen Therapiestadium nach einer chirurgischen Intervention durchgeführt wurden. Die Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft der Plasma-L-Laktatkonzentration zwischen der prä- zu der postoperativen Situation ergaben Hinweise darauf, dass die Mechanismen (z. B. Reperfusionsschäden oder zythopathische Hypoxie), die in der postoperativen Situation zu einem Anstieg von L-Laktat führen, einen stärkeren negativen Einfluss auf den Therapieausgang haben als die Mechanismen, die potentiell in einer präoperativen Situation ursächlich für einen Anstieg der Plasma-L-Laktatkonzentration sind (z. B. Hypovolämie oder Ischämie). Im Rahmen der prospektiven Studie wurde der Fokus nicht nur auf das Überleben der Kälber bis zur Entlassung aus der Klinik gelegt, sondern es wurde auch die für Landwirt*innen relevante postoperative Entwicklung nach Rückkehr zum Heimatbetrieb berücksichtigt. Eine gute Entwicklung ist wichtig, damit Landwirt*innen ihre Tiere gewinnbringend zur Mast verkaufen, oder selbst erfolgreich als Nachzucht aufstellen können. Eine längerfristige Beurteilung der Leistung der Patienten wurde bislang nur bei Kühen durchgeführt, und die Autor*innen wählten hierfür den Zeitpunkt 30 Tage nach der Operation (FIGUEIREDO et al., 2006; BOULAY et al., 2014; BUCZINSKI et al., 2015a). Für die Beurteilung wurde in diesen Studien vornehmlich die Milchleistung herangezogen. Da die Leistung des Kalbes allerdings das Wachstum umfasst, welches sich am Betrieb weniger leicht quantifizieren lässt als die täglich gemessene Milchleistung, wurde der Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Arbeit auf 3 Monate erhöht. Ein Zeitpunkt später als 3 Monate nach Entlassung hätte allerdings das Risiko dafür erhöht, dass andere Erkrankungen auftreten, die das Outcome beeinflussen, aber nicht mehr mit der ursprünglichen Erkrankung in Verbindung stehen. Außerdem wäre der Therapieausgang bei männlichen, zur

Mast verkauften Kälbern nicht mehr zuverlässig zu erheben gewesen.

Trotz der identifizierten Einschränkungen bezüglich der prognostischen Aussagekraft präoperativer L-Laktatwerte, können die Ergebnisse der retrospektiven Studie für den Kliniker von Nutzen sein. So konnte mittels der Klassifikationsbaumanalyse gezeigt werden, dass das Risiko für einen negativen Therapieausgang bei sehr jungen Kälbern (< 3 Wochen und insbesondere < 1 Woche) und Kälbern mit sehr hohen L-Laktatwerten (> 8,84 mmol/L) stark erhöht ist. Dadurch wird der Tierarzt bei der Entscheidung für oder gegen einen Therapieversuch unterstützt, und auch eine Euthanasie eines betroffenen Kalbes kann gerechtfertigt sein, wenn die Befunde der klinischen Untersuchung auf eine schlechte Prognose hindeuten. Ursächlich für die geringen Überlebensraten waren bei den neonatalen Kälbern (< 3 Wochen) zum Teil angeborene Missbildungen, wie partielle Colonaplasie und beispielsweise durch Darmperforationen ausgelöste Peritonitiden, die 57 % der Erkrankungsfälle ausmachten und naturgemäß mit einer sehr schlechten bis infausten Prognose einhergehen. Des Weiteren wird die Überlebensrate neonataler Kälber möglicherweise dadurch negativ beeinflusst, dass es bei diesen Patienten durch strangulationsbedingte Ileuszustände zu einer vollständigen Unterbrechung des Blutflusses in den Mesenterialgefäßen kommt, da das Mesenterium bei sehr jungen Kälbern über wenig Fetteinlagerungen verfügt, welche beim älteren Tier einen gewissen mechanischen Schutz vor einem vollständigen Gefäßverschluss bieten (HOFFMANN, 2018). Die aus der Durchblutungsstörung resultierenden Schäden können die Wiederaufnahme der Motorik des strangulierten Abschnitts von Darm oder Labmagen behindern, wie es für Ferkel nach experimenteller Ischämie beschrieben ist (HEBRA et al., 1993). Über eine Störung der Motorik hinaus, können diese Gewebsschäden eine erhöhte Permeabilität der Darm- oder Labmagenwand bewirken (MOORE et al., 1981). Ist die Barriere der Magen- und Darmwand gestört, kann es zu einer septischen Peritonitis kommen, die aufgrund massiver intraabdominaler fibrinöser Verklebungen häufig eine Euthanasie des Tieres erfordert. Aus einer gestörten Barriere der Darm- oder Labmagenwand kann ebenfalls eine Sepsis resultieren, die häufig zum Tod der Tiere führt.

Die Ergebnisse der prospektiven Studie sind durch die Verfügbarkeit portabler Laktatmessgeräte gut in der Praxis anwendbar und es können, über die Bestimmung des L-Laktatwertes im postoperativen Zeitraum, Kälber mit einem

hohen Risiko für einen negativen Therapieausgang einfach und verlässlich identifiziert werden. Die Kenntnis darüber ermöglicht den behandelnden Tierärzt*innen diese Kälber gezielt intensiver zu behandeln, und unter Praxisbedingungen beispielsweise eine Nachkontrolle noch am Abend, anstatt am nächsten Morgen durchzuführen. Die behandelnden Tierärzt*innen können zudem mit L-Laktat auf einen einfach zu messenden, objektiven Biomarker zurückgreifen, der sie bei der Entscheidung für oder gegen einen Therapieabbruch unterstützt. Der Zeitpunkt der Probennahme 12 Stunden nach erfolgter chirurgischer Intervention ist, in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei OP-Beginn, gut in die postoperative Versorgung der Patienten integrierbar. Generell kann es sinnvoll sein den Zustand der Tiere zu diesem Zeitpunkt zu reevaluieren, da zum einen die gegebenenfalls erfolgte laxierende Therapie bereits zu Kotabsatz geführt haben kann, wie es für Rinder mit Volvulus abomasi beschrieben ist (CONSTABLE et al., 1991a), wodurch sich feststellen lässt, ob die Magen-Darm-Passage wiederhergestellt ist. Zum anderen kann eine erneute antiphlogistische Behandlung angezeigt sein, um die postoperativen Schmerzen zu minimieren und so die gastrointestinale Motorik zu unterstützen (MALONE und GRAHAM, 2002; DESROCHERS und ANDERSON, 2016; NICHOLS und FECTEAU, 2018).

Ist es unter Praxisbedingungen nicht, oder nur mit großem Aufwand möglich, die Kontrolle der Plasma-L-Laktatkonzentration 12 Stunden nach OP-Beginn durchzuführen, kann auch eine frühere oder spätere Probennahme erfolgen, da die prognostische Aussagekraft der Plasma-L-Laktatkonzentration zu allen Probenahmezeitpunkten innerhalb der ersten 48 Stunden post-OP hoch ist.

Einen Ansatzpunkt für zukünftige Studien bieten multivariable Modelle, in denen auch klinische Parameter berücksichtigt werden. Bei Jungtieren und Kühen mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung, sowie Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall konnte mittels multivariabler kombiniert klinisch-labordiagnostischer Modelle bereits eine bessere Vorhersagegenauigkeit erreicht werden, als mit L-Laktat allein (TREFZ et al., 2017; HOFFMANN, 2018). Klinische Parameter, die gegebenenfalls für solche Modelle geeignet wären, sind die Körpertemperatur, da sie Rückschlüsse auf die Kreislaufsituation zulässt, oder Parameter die den Dehydratationsgrad anzeigen, wie die Bulbuslage und der Hautturgor (NAYLOR und BAILEY, 1987; CONSTABLE et al., 1991b; DOLL, 1991b; ISELIN et al.,

1997; RADEMACHER und LORENZ, 1998; RADEMACHER und LORCH, 2008). Auch die Stehfähigkeit der Kälber wurde bereits früher als prognostischer Faktor identifiziert (NAYLOR und BAILEY, 1987), und könnte, ebenso wie das Verhalten, auch in einem multivariablen Modell Anwendung finden (DIRKSEN und DOLL, 1986; ISELIN et al., 1997; RADEMACHER und LORENZ, 1998).

Die prognostische Aussagekraft intraoperativ erhobener Befunde in Kombination mit der Plasma-L-Laktatkonzentration könnte ebenfalls in nachfolgenden Studien untersucht werden. Hierbei könnten beispielweise intraoperativ erhobene Befunde berücksichtigt werden, die auf eine erhöhte Permeabilität der Darmwand hindeuten, wie ein unangenehmer Geruch in der Bauchhöhle, eine Nekrose von Labmagen- oder Darmwand oder bereits erfolgte Fibrinausschwitzungen. Weiterhin könnte die prognostische Aussagekraft der L-Laktatkonzentration in der Bauchhöhlenflüssigkeit untersucht werden. Hierfür wäre es ohne großen Aufwand möglich, intraoperativ eine Probe zu entnehmen und der Analyse zuzuführen. GROSCHE et al. (2012) konnten bereits zeigen, dass die Konzentration von L-Laktat in der Bauchhöhlenflüssigkeit bei an Labmagenverlagerungen erkrankten Kühen mit dem Ausmaß der intestinalen Ischämie korreliert, was eine Abschätzung des postoperativen Verlaufs ermöglichen könnte. Bei Pferden mit Kolik wurde bereits nachgewiesen, dass die Konzentration von L-Laktat in der Bauchhöhlenflüssigkeit eine bessere Beurteilung der Prognose ermöglicht, als die Konzentration von L-Laktat im Blut (DELESALLE et al., 2007).

Es könnten in weiterführenden Studien auch noch andere Biomarker als L-Laktat auf ihre Anwendbarkeit bei Kälbern mit akutem Abdomen hin untersucht werden. Hierbei könnten vor allem Parameter interessant sein, die bei generalisierten Entzündungsreaktionen ansteigen, denn im Rahmen der prospektiven Studie wurden bei verstorbenen Kälbern Sektionsbefunde erhoben, die auf ein generalisiertes Entzündungsgeschehen (SIRS, Sepsis oder Endotoxämie) hindeuteten. Glukose könnte ein solcher Biomarker sein, da bei neugeborenen Kälbern mit Endotoxämie häufig eine Hypoglykämie besteht (GERROS et al., 1995), die mit einem erhöhten Risiko für einen negativen Therapieausgang einhergeht (TREFZ et al., 2016).

Weitere Biomarker, die in der Humanmedizin bereits routinemäßig für die Sepsisdiagnostik eingesetzt werden, sind Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CrP). CrP ist ein Akute-Phase-Protein, das bei Entzündungen oder Tumoren in der Leber gebildet wird, und dessen Serumkonzentration bei Entzündungen oder Gewebszerstörung massiv ansteigt. Sowohl bei Rindern, die an einer intestinalen Obstruktion erkrankt waren, als auch bei Kühen die an einer entzündlichen Erkrankung wie Mastitis, Endometritis oder Pneumonie litten, wurde bereits ein drastischer Anstieg der CrP-Konzentration im Blut beobachtet (LEE et al., 2003; HUSSAIN et al., 2015). PCT ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin, welches in der Regel in der Schilddrüse gebildet wird. Kommt es aber zu einer systemischen Entzündungsreaktion, bilden auch andere Körperzellen dieses Prohormon (BECKER et al., 2010). Bei Patient*innen mit Sepsis steigt die Konzentration von PCT im Blutplasma massiv an (BECKER et al., 2010). Der Auslöser für diesen Anstieg sind Endotoxine (PREAS II et al., 2001). Auch bei Kälbern mit Sepsis wurde PCT bereits auf seine Eignung als Biomarker hin untersucht (ERCAN et al., 2016; BONELLI et al., 2018). In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass septische Kälber deutlich höhere PCT-Serumkonzentrationen aufweisen als gesunde Kälber. Damit eignet sich der PCT-Wert gut, um gesunde von schwerkranken Kälbern zu unterscheiden (ROC-AUC: 0,92) (BONELLI et al., 2018).

Abschließend können aus den durchgeführten Untersuchungen folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Die Plasma-L-Laktatkonzentration ist bei Kälbern mit akutem Abdomen häufig erhöht.
2. Die prognostische Aussagekraft eines präoperativen L-Laktatwertes ist von der zugrundeliegenden Diagnose abhängig.
3. Das Ausmaß der präoperativen Plasma-L-Laktatkonzentration ist nur bedingt geeignet, um die Prognose betroffener Kälber verlässlich abzuschätzen.
4. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von neonatalen Kälbern (< 3 Wochen) mit akutem Abdomen ist gering. Die prognostische Aussagekraft eines präoperativen Plasma-L-Laktatwertes verbessert sich deshalb, wenn das Alter des Kalbes berücksichtigt wird.
5. Die Bestimmung von L-Laktat innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Operation ermöglicht eine verlässliche Identifikation von Kälbern mit einem hohen Risiko für einen negativen Therapieausgang.
6. Die Berechnung der absoluten oder prozentualen Änderung der L-Laktatkonzentration bietet hinsichtlich der Beurteilung der Prognose keinen Vorteil gegenüber der Betrachtung einzelner L-Laktatwerte.
7. Nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Dauer der Hyperlaktatämie ist für den Therapieausgang von Bedeutung.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Corinna Lausch (2020)

Retrospektive und prospektive Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der Plasma-L-Laktatkonzentration bei Kälbern mit akutem Abdomen

Dem Krankheitsbild des akuten Abdomens des Kalbes können verschiedenste Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zugrunde liegen. Viele dieser Erkrankungen erfordern eine rasche chirurgische Intervention, und eine nicht selten aufwändige postoperative Nachsorge. Trotz intensiver Therapiemaßnahmen überleben nach Literaturangaben nur 24 bis 26 % der Kälber. Daher wäre es sowohl aus wirtschaftlichen Aspekten als auch aus Gründen des Tierwohls wünschenswert, bereits in einem frühen Krankheitsstadium eine verlässliche Aussage über die Prognose treffen zu können. Einen zur Beurteilung der Prognose geeigneten Parameter könnte L-Laktat darstellen, da aus einer Vielzahl von Studien in der Human- und Tiermedizin bekannt ist, dass L-Laktat mit der Schwere einer Erkrankung ansteigt, und hohe Plasmakonzentrationen einen negativen prognostischen Faktor darstellen.

Ziel dieses Dissertationsprojektes war es daher, die diagnostische und prognostische Bedeutung von L-Laktat bei Kälbern mit akutem Abdomen zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, ob sich anhand der Plasma-L-Laktatkonzentration vor Beginn eines chirurgischen Eingriffes eine Aussage über die Prognose ableiten lässt, und ob die prognostische Aussagekraft dieses potentiellen Biomarkers von der zugrundeliegenden Diagnose abhängig ist. Des Weiteren sollte analysiert werden, wie sich die Plasma-L-Laktatkonzentration im postoperativen Zeitraum entwickelt. Zusätzlich wurde der Frage nachgegangen, ob sich der postoperative Verlauf der L-Laktatkonzentration zwischen Tieren mit positivem und negativem Therapieausgang unterscheidet, und ob sich davon eine verlässliche Aussage über die Prognose der betroffenen Kälber ableiten lässt.

Zunächst wurden in einer retrospektiven Analyse die Daten von 587 Kälbern analysiert, die zwischen 2005 und 2015 wegen eines akuten Abdomens in der Klinik für Wiederkäuer der LMU München operiert wurden. Bei 75 % dieser

Kälber lag eine Hyperlaktatämie [Plasma L-Laktatkonzentration (L-LAC) $> 2,2$ mmol/L] vor. Die Überlebensrate bis zur Entlassung lag bei 31 %. Nicht-überlebende Kälber waren jünger (3,4 Wochen vs. 6 Wochen), und hatten eine höhere mediane L-LAC (4,96 vs. 3,09 mmol/L) als überlebende Kälber ($P < 0,001$). Auf Ebene der einzelnen Diagnosen fiel auf, dass bei Kälbern mit einer Darmscheibendrehung ($n = 73$), rechtsseitigen Labmagenverlagerung ohne Drehung ($n = 54$), Dünndarmvolvulus ($n = 48$) oder einem paralytischem Ileus ($n = 11$) das Risiko für einen negativen Therapieausgang mit einem Anstieg von L-LAC erhöht war. Bei Kälbern die unter einer Peritonitis ($n = 149$), Missbildung ($n = 47$), rechtsseitiger Labmagenverlagerung mit Drehung ($n = 40$), Meteorismus ($n = 32$), oder Dünndarminvagination ($n = 21$) litten, war kein Zusammenhang mit dem Therapieausgang zu beobachten. Betrachtet man die gesamte Studienpopulation liegt die Fläche unter der ROC-Kurve für die präoperative L-LAC bei 0,65 [95 % Konfidenzintervall (KI): 0,61-0,70; $P < 0,001$]. Eine Klassifikationsbaumanalyse zeigte, dass L-LAC $> 8,84$ mmol/L und Alterskategorien von < 3 Wochen und insbesondere < 1 Woche unabhängige Prädiktoren für die Mortalität sind.

Im Rahmen einer sich anschließenden prospektiven Analyse wurde bei 83 Kälbern bis zu einem Alter von 7 Monaten, die wegen eines akuten Abdomens in die Klinik eingeliefert und operiert wurden, L-LAC im Blutplasma bestimmt. Die Blutproben wurden zu Operationsbeginn (0h), sowie 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden später genommen. Die Überlebensrate wurde bis zur Entlassung, und 3 Monate darüber hinaus erfasst. Ein positiver Therapieausgang bis 3 Monate nach Entlassung traf auf 24 % der Kälber zu. Zu allen Probenzeitpunkten zwischen Operationsbeginn und 48 Stunden post OP wiesen Kälber mit negativem Therapieausgang signifikant höhere L-LAC als Kälber mit positivem Therapieausgang auf. Für den Zeitpunkt 12 Stunden post OP konnte mit 0,91 die größte Fläche unter der ROC-Kurve ermittelt werden. Der berechnete Trennwert für L-LAC war 2,7 mmol/L (Sensitivität: 68 %; Spezifität: 100 %). Mit Hilfe der absoluten oder prozentualen Veränderung der L-Laktatkonzentration über die Zeit konnte keine bessere prognostische Aussagekraft erzielt werden. Die berechnete AUC für die Fläche unter der L-Laktatkonzentrations-Zeit-Kurve (LAC_{AUC}) betrug maximal 0,88. Damit bietet die Berechnung der LAC_{AUC} keinen Vorteil

hinsichtlich der Abschätzung der Prognose im Vergleich zu der absoluten L-LAC 12 Stunden post OP. Dennoch lässt sich erkennen, dass nicht nur die Höhe der Plasma-L-Laktatkonzentration sondern auch die Dauer erhöhter L-LAC für den Therapieausgang der Patienten von Bedeutung ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die präoperative Plasma-L-Laktatkonzentration bei Kälbern mit akutem Abdomen nur bedingt zur Abschätzung der Prognose eignet. Die vorliegenden Analysen zeigen allerdings, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von betroffenen neugeborenen Kälbern gering ist und sich die prognostische Aussagekraft von L-LAC verbessert, wenn das Alter des Kalbes berücksichtigt wird. In der postoperativen Phase ermöglicht eine Bestimmung von L-Laktat bis 48 Stunden post-OP eine verlässlichere Abschätzung der Prognose als ein einzelner präoperativer Wert. Insbesondere der Zeitpunkt 12 Stunden nach Beginn der chirurgischen Intervention ist sehr gut geeignet, um Patienten mit einem hohen Risiko für einen negativen Therapieausgang zu erkennen.

VII. SUMMARY

Corinna Lausch (2020)

Retrospective and prospective investigations on the prognostic utility of plasma L-lactate concentrations in calves with acute abdominal emergencies

Acute abdominal emergencies of gastrointestinal origin in calves are characterized by a rapid disease progression and usually require immediate surgical intervention and intensive postsurgical aftercare. Nevertheless, those conditions are associated with a guarded prognosis with reported survival rates ranging from 24 to 26%. Because of economic and animal welfare reasons, it would therefore be desirable to identify objective prognostic indicators that reliably predict the outcome of affected animals. Both in human and veterinary medicine, L-lactate is a well-established biomarker of disease severity and mortality and one aim of the present dissertation project was therefore to assess the prognostic relevance of preoperatively measured plasma L-lactate concentrations (L-LAC) in a large population of calves with a broad spectrum of acute abdominal emergencies. The second aim was to determine, whether the postoperative assessment of L-LAC or calculated measures allow a more accurate prediction of the outcome of therapy in affected calves than a single preoperative value.

For the purposes of this thesis, two studies were performed. Initially the medical records of 587 calves admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich, between 2005 and 2015 were retrospectively analyzed. Calves were selected for the study when they were < 6 months of age and admitted because of an acute abdominal emergency and required surgical intervention. Hyper-L-lactatemia (L-LAC >2.2 mmol/L) was evident in 75% of calves and the overall survival rate until hospital discharge was 31%. Calves with a negative outcome were younger (3.4 weeks vs. 6 weeks) and had higher plasma L-LAC (4.96 vs. 3.09 mmol/L) than calves with a positive outcome ($P < 0.001$). At the individual diagnosis level, L-LAC was associated with mortality in calves with a diagnosis of torsio mesenterialis (n = 73), right-sided dilated abomasum (n = 54), small intestinal volvulus (n = 48) or paralytic ileus (n = 11), but not in calves suffering from peritonitis (n = 149), malformations (n = 47), volvulus abomasi (n = 40), bloat (n = 32), or small intestinal intussusceptions (n = 21).

Considering the whole study population, the area under the ROC curve of plasma L-LAC for the prediction of a negative outcome of therapy was 0.65 [95% Confidence interval (CI): 0.61-0.70; $P < 0.001$]. A classification tree analysis indicated, that L-LAC > 8.84 mmol/L and age categories of < 3 weeks and especially < 1 week were independent predictors of mortality.

For the second study, L-LAC in blood plasma of 83 calves (≤ 7 months of age) that were admitted to the hospital because of an acute abdominal emergency and required surgical intervention was determined. L-lactate was measured in peripheral blood at the beginning of surgery (0h) and 6, 12, 24, 48 and 72 hours later. The outcome was evaluated over the study period, until discharge from hospital and three months later. The predictive accuracy of the absolute L-LAC, the absolute and the percentage change in L-lactate compared to the initial value, and the area under the L-lactate-concentration-time curve were analyzed. The overall rate of positive outcome until 3 months after discharge was 24%. Our results showed that L-LAC was significantly higher in calves with a negative outcome than in those with a positive outcome at all sampling times during the first 48 hours. The highest ROC-AUC (0.91) was determined for L-LAC 12 hours after surgery. The calculated cut-point for this sampling time was 2.7 mmol/L (sensitivity: 68%; specificity: 100%). The absolute and percentage changes in L-lactate did not reach higher AUC's in the ROC analysis. The calculated AUC for the L-lactate-concentration-time curve was 0.88 in maximum. LAC_{AUC} is therefore not superior to the absolute postoperative L-LAC value, but it suggests, that not only the magnitude, but also the duration of hyper-L-lactatemia is a negative prognostic factor.

In conclusion, markedly increased preoperative L-LAC is associated with an increased mortality risk, but it is not possible to reliably predict the outcome of affected calves on the basis of a single, preoperative measurement. However, a remarkable finding was that survival rates of affected neonatal calves are markedly low and that the predictive accuracy of L-LAC can be improved when the age of the calf is additionally considered.

Hyper-L-lactatemia during the initial postoperative period is a more reliable prognostic indicator than hyper-L-lactatemia before initiation of surgery, with L-LAC determined after a period of 12h following initiation of surgical intervention providing the most accurate information. Postoperative measurements of L-LAC are therefore a clinically useful monitoring tool that can help to identify patients with a high mortality risk at an early stage after surgical intervention.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Allen SE, Holm JL. Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 123-32.

Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal of Pharmacology* 2010; 159: 253-64.

Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Boccardo A, Pravettoni D, Meylan M, Belloli AG, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *The Veterinary Journal* 2018; 234: 61-5.

Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Trachsel D, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC. Association of admission L-lactate concentration in hospitalised equine neonates with presenting complaint, periparturient events, clinical diagnosis and outcome: A prospective multicentre study. *Equine Veterinary Journal* 2012; 44: 57-63.

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

Boulay G, Francoz D, Dore E, Dufour S, Veillette M, Badillo M, Belanger AM, Buczinski S. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *Journal of Dairy Science* 2014; 97: 212-21.

Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet* 2002; 360: 219-23.

Buczinski S, Doré E, Boulay G, Francoz D. Validation of the handheld Lactate-Pro analyzer for measurement of blood L-lactate concentration in cattle. *Veterinary Clinical Pathology* 2014; 43: 567-72.

Buczinski S, Boulay G, Francoz D. Preoperative and postoperative L-lactatemia assessment for the prognosis of right abomasal disorders in dairy cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015a; 29: 375-80.

Buczinski S, Rademacher RD, Tripp HM, Edmonds M, Johnson EG, Dufour S. Assessment of L-lactatemia as a predictor of respiratory disease recognition and severity in feedlot steers. *Preventive Veterinary Medicine* 2015b; 118: 306-18.

Burfeind O, Heuwieser W. Validation of handheld meters to measure blood L-lactate concentration in dairy cows and calves. *Journal of Dairy Science* 2012; 95: 6449-56.

Coghe J, Uystepuyst CH, Bureau F, Detilleux J, Art T, Lekeux P. Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. *The Veterinary Journal* 2000; 160: 139-46.

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

Constable P, St Jean G, Hull B, Rings D, Hoffsis G. Prognostic value of surgical and postoperative findings in cattle with abomasal volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991a; 199: 892-8.

Constable P, St Jean G, Hull B, Rings D, Hoffsis G. Preoperative prognostic indicators in cattle with abomasal volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991b; 198: 2077-85.

Constable P, Streeter R, Koenig G, Perkins N (1998) Blood L-lactate and pyruvate concentrations and lactate-pyruvate ratio in 41 cattle with abomasal volvulus. XXth World Buiatrics Congress. 121-3

Constable PD, Streeter RN, Koenig GJ, Perkins NR, Gohar HM, Morin DE. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11: 71-9.

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

Delesalle C, Dewulf J, Lefebvre RA, Schuurkes JAJ, Proot J, Lefere L, Deprez P. Determination of lactate concentrations in blood plasma and peritoneal fluid in horses with colic by an accusport analyzer. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 293-301.

Desrochers A, Anderson DE. Intestinal Surgery. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2016; 32: 645-71.

Dirksen G, Doll K. Ileus and subileus in the young bovine animal. *The Bovine Practitioner* 1986; 21: 38-40.

Dirksen G. Krankheiten des Darmes. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, 5. Aufl. Stuttgart: Parey 2006:

Doll K. Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungsbefunde bei Kälbern und Jungrindern mit Ileus. *Tierärztliche Praxis Großtiere* 1991a; 19: 44-7.

Doll K. Tympany and Torison of the abomasum in calves. *The Bovine Practitioner* 1991b; 26: 96-9.

Doll K, Klee W, Dirksen G. Blinddarminvaginationen beim Kalb. *Tierärztliche Praxis Großtiere* 1998: 247-53.

Dunlop RH, Hammond PB. D-Lactic acidosis of ruminants. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965; 119: 1109-32.

Ercan N, Tuzcu N, Başbug O, Tuzcu M, Alim A. Diagnostic value of serum procalcitonin, neopterin, and gamma interferon in neonatal calves with septicemic colibacillosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2016; 28: 180-3.

Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-Lactate in human and ruminant metabolism. *The Journal of Nutrition* 2005; 135: 1619-25.

Faleiros RR, Alves GES, Santos RL, Marques Junior AP, Macoris DG. Experimental ischemia and reperfusion in equine small colon. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2001; 53: 341-50.

Figueiredo MD, Nydam DV, Perkins GA, Mitchell HM, Divers TJ. Prognostic value of plasma L-lactate concentration measured cow-side with a portable clinical analyzer in Holstein dairy cattle with abomasal disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 1463-70.

Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Critical Care* 2002; 6: 491-9.

Garry F, Hull BL, Rings DM, Hoffsis G. Comparison of naturally occurring proximal duodenal obstruction and abomasal volvulus in dairy cattle. *Veterinary Surgery* 1988; 17: 226-33.

Gerros TC, Semrad SD, Proctor RA. Alterations in clinical, hematological and metabolic variables in bovine neonatal endotoxemia. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1995; 59: 34-9.

Giertzuch S. Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der Plasmakonzentration von L-Laktat bei Rindern mit akutem Abdomen. Diss. med. vet. 2019. Ludwig-Maximilians-Universität München.

Gomez DE, Rodriguez-Lecompte JC, Lofstedt J, Arroyo LG, Nino-Fong R, McClure JT. Detection of endotoxin in plasma of hospitalized diarrheic calves. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2019; 29: 166-72.

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

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

Haji-Michael PG, Ladrière L, Sener A, Vincent J-L, Malaisse WJ. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism - Clinical and Experimental* 1999; 48: 779-85.

Hashimoto-Hill S, Magdesian KG, Kass PH. Serial measurement of lactate concentration in horses with acute colitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1414-9.

Hebra A, Brown MF, McGeehin K, Broussard D, Ross AJ. The effects of ischemia and reperfusion on intestinal motility. *Journal of Pediatric Surgery* 1993; 28: 362-6.

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

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

Hussain SA, Uppal SK, Randhawa CS, Sood NK. Bovine intestinal obstruction: blood gas analysis, serum C-reactive protein and clinical, haematological and biochemical alterations. *Journal of Applied Animal Research* 2015; 43: 224-30.

Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005; 9: 13-9.

Iselin U, Lischer CJ, Stocker H, Steiner AL. Kolik beim Kalb, eine retrospektive Studie über 40 Fälle. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 1997; 84: 20-5.

Johnston K, Holcombe SJ, Hauptman JG. Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360° volvulus of the ascending colon in horses. *Veterinary Surgery* 2007; 36: 563-7.

Karapinar T, Kaynar O, Hayirli A, Kom M. Evaluation of 4 point-of-care units for the determination of blood L-lactate concentration in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2013; 27: 1596-603.

Khafipour E, Krause DO, Plaizier JC. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *Journal of Dairy Science* 2009; 92: 1060-70.

Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *The European Journal of Surgery* 1994; 160: 381-4.

Lee W-C, Hsiao H-C, Wu Y-L, Lin J-H, Lee Y-P, Fung H-P, Chen H-H, Chen Y-H, Chu R-M. Serum C-reactive protein in dairy herds. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2003; 67: 102-7.

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1994) *Prinzipien der Biochemie*, 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Ouattara A, Collange O, Augustin P, Annane D, Arbelot C, Asehnoune K, Baldesi O, Bourcier S, Delapierre L, Demory D, Hengy B, Ichai C, Kipnis E, Brasdefer E, Lasocki S, Legrand M, Mimos O, Rimmele T, Aliane J, Bertrand PM, Bruder N, Klasen F, Friou E, Levy B, Martinez O, Peytel E, Piton A, Richter E, Toufik K, Vogler MC, Wallet F, Boufi M, Allaouchiche B, Constantin JM, Martin C, Jaber S, Lefrant JY. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 667-76.

Lorch A, Rademacher G. Pathologisch-Anatomische Befunde bei Kälbern mit perforierendem Labmagengeschwür. *Tierärztliche Umschau* 2001; 56: 572-81.

Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney International* 1986; 29: 752-74.

Malone E, Graham L. Management of gastrointestinal pain. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2002; 18: 133-58.

Mäusl MS, Mäusl MJ. Beitrag zur Diagnose und Therapie der Kolik des Kalbes aus Sicht des Praktikers. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 1975; 88: 369-71.

McCarter FD, James JH, Luchette FA, Wang L, Friend LA, King J-K, Evans JM, George MA, Fischer JE. Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na⁺, K⁺-ATPase activity during hemorrhage. *Journal of Surgical Research* 2001; 99: 235-44.

Mitchell G, Hattingh J, Ganhao M. Stress in cattle assessed after handling, after transport and after slaughter. *Veterinary Record* 1988; 123: 201-5.

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

Moore JN, White NA, Berg JN, Trim CM, Garner HE. Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. *Canadian journal of comparative medicine: Revue canadienne de médecine comparée* 1981; 45: 330-2.

Moore JN, Charalambous AC, Masty J (1995) Alterations in colonic arterial and venous plasma neuropeptide concentrations during low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. The Fifth Annual American College of Veterinary Surgeons Symposium. Chicago, IL

Moore R, Muir W, Bertone A, Beard W. Characterization of the hemodynamic and metabolic alterations in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. *American Journal of Veterinary Research* 1994; 55: 1444-53.

Mudron P, Sallmann H, Rehage J, Höltershinken M, Kovac G, Bartko P, Scholz H. Auswirkungen einer operativen Reposition der linksseitigen Labmagenverlagerung auf Parameter des Energiestoffwechsels bei Milchkühen. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1994; 101: 376-8.

Mulon P-Y, Desrochers A. Surgical abdomen of the calf. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2005; 21: 101-32.

Naylor JM, Bailey JV. A retrospective study of 51 cases of abdominal problems in the calf: Etiology, diagnosis and prognosis. *The Canadian Veterinary Journal* 1987; 28: 657-62.

Naylor JM. Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age. *The Canadian Veterinary Journal* 1987; 28: 168-73.

Nichols S, Fecteau G. Surgical management of abomasal and small intestinal disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2018; 34: 55-81.

Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-Lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *New England Journal of Medicine* 1979; 301: 249-52.

Pang DS, Boysen S. Lactate in veterinary critical care: Pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2007; 43: 270-9.

Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Critical Care Medicine* 1987; 15: 923-9.

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

Preas II Hugh L, Nylén Eric S, Snider Richard H, Becker Kenneth L, White Jon C, Agosti Jan M, Suffredini Anthony F. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; 184: 373-6.

Pschyrembel W (2011) *Pschyrembel klinisches Wörterbuch*, 262. Aufl. De Gruyter, Berlin.

Rackow EC, Weil MH. Physiology of blood flow and oxygen utilization by peripheral tissue in circulatory shock. *Clinical Chemistry* 1990; 36: 1544-6.

Rademacher G, Dirksen G, Klee W. Diagnose, Therapie und Prognose der Darmscheibendrehung beim Rind. Tierärztliche Umschau 1995; 50: 271-80.

Rademacher G, Lorenz I. Diagnose, Therapie und Prognose des Volvulus intestini beim Rind. Tierärztliche Umschau 1998; 53: 93-105.

Rademacher G, Lorch A. Labmagenruptur beim Rind. Tierärztliche Umschau 1999; 54: 127-33.

Rademacher G, Lorch A. Verlauf und klinische Symptomatik bei Kälbern mit perforierendem Labmagengeschwür. Tierärztliche Umschau 2001; 56: 563-71.

Rademacher G. Klinische Untersuchung des Rindes und Differenzialdiagnose praxisrelevanter Leitsymptome. Teil 5: Differenzialdiagnose» volles Abdomen «. Tierärztliche Umschau 2003; 58: 623-36.

Rademacher G, Lorch A. Das Rind mit Kolik als Patient in der Praxis. Tierärztliche Umschau 2005; 60: 236-49.

Rademacher G, Lorch A. Torsio abomasi bei einem Kalb. Der Praktische Tierarzt 2008; 89: 6-9.

Rosenberger G (1990) Die Klinische Untersuchung des Rindes 3.Aufl. Parey, Berlin; Hamburg

Rosenstein PG, Tennent-Brown BS, Hughes D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 2018a; 28: 85-105.

Rosenstein PG, Tennent-Brown BS, Hughes D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 2018b; 28: 106-21.

Simpson D, Erb H, Smith D. Base excess as a prognostic and diagnostic indicator in cows with abomasal volvulus or right displacement of the abomasum. *American Journal of Veterinary Research* 1985; 46: 796-7.

Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care* 2004; 8: 462.

Tennent-Brown B. Blood lactate measurement and interpretation in critically ill equine adults and neonates. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2014; 30: 399-413.

Tennent-Brown BS, Wilkins PA, Lindborg S, Russell G, Boston RC. Sequential plasma lactate concentrations as prognostic indicators in adult equine emergencies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 198-205.

Trefz FM, Feist M, Lorenz I. Hypoglycaemia in hospitalised neonatal calves: Prevalence, associated conditions and impact on prognosis. *The Veterinary Journal* 2016; 217: 103-8.

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

Upadhyay RC, Madan ML. Studies on blood acid-base status and muscle metabolism in working bullocks. *Animal Science* 1985; 40: 11-6.

Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996; 6: 89-94.

Vincent J-L, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute J-P, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical Care Medicine* 1983; 11: 449-51.

Wagenaar G. Koliek bij het rund. Tijdschrift voor Diergeneeskunde 1960; 85: 1515-35.

Wendel H, Rademacher G, Klee W. Differentialdiagnostik der Kolik bei Kalb und Jungrind Teil 1:Prüfung des diagnostischen Wertes von Schweregrad der Kolik und Krankheitsdauer. Tierärztliche Praxis Großtiere 1999; 27: 199-206.

Wilkins PA, Sheahan BJ, Vander Werf KA, Castagnetti C, Hardy J, Schoster A, Boston RC. Preliminary investigation of the area under the L-lactate concentration–time curve (LACAREA) in critically ill equine neonates. Journal of Veterinary Internal Medicine 2015; 29: 659-62.

Wotman K, Wilkins PA, Palmer JE, Boston RC. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. Journal of Veterinary Internal Medicine 2009; 23: 598-605.

Zacher LA, Berg J, Shaw SP, Kudej RK. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). Journal of the American Veterinary Medical Association 2010; 236: 892-7.

IX. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen wundervollen Menschen die mich auf diesem langen Weg begleitet haben. Auch denen die unterwegs gehen mussten. Ihr fehlt.

Bei meinen Betreuern PD Dr. Florian Trefz und Dr. Annette Lorch möchte ich mich besonders bedanken. Dafür, dass ihr mir das Thema überlassen und mir damit auch den Einstieg in die Klinik ermöglicht habt. Florian, ich danke dir für die intensive wissenschaftliche Betreuung, dein großes persönliches Engagement, die schnellen Korrekturen und die Kritik, die nicht immer einfach auszuhalten aber maßgeblich für die Qualität der Arbeit war. Annette, danke für dein Vertrauen, deine wertvollen Beiträge und dafür, dass ich so viel von dir lernen darf. Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer möchte ich danken, für ihre Beiträge zu diesem Projekt und die Möglichkeit die Ergebnisse im Journal of Dairy Science zu veröffentlichen. Gabi, ich danke dir für die Chance seit fast 3 Jahren als Resident an der Klinik mitarbeiten zu dürfen. Außerdem gilt mein Dank allen Tierärzt*innen, Tierpfleger*innen und Labormitarbeiterinnen, die für die einzigartige Atmosphäre an der Klinik verantwortlich sind. Ich danke allen die den Zusatzaufwand, den dieses Projekt mit sich brachte, mitgetragen haben. Ich bedanke mich auch bei den überweisenden Tierärzt*innen, und den Landwirt*innen, die uns Ihre Kälber anvertraut haben.

Ich möchte auch dem PraeRi-Team Danke sagen. Freddy, Alex, Philip und Laura, ihr seid mehr als Kollegen für mich. Danke, dass mich so herzlich aufgenommen, mit mir gelitten und gelacht habt. Ich danke auch allen Doktorand*innen, für das wunderbare Miteinander. Stine, dir gilt mein besonderer Dank. Wir haben unser Bestes gegeben und sind an unsere Grenzen gegangen. Ohne dich wäre es nicht möglich gewesen. Danke!

Ich danke all meinen Freunden dafür, dass sie mich nicht vergessen haben obwohl ich so oft abwesend war. Danke, dass ihr immer für mich da seid! Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern. Ihr habt mir all das überhaupt erst ermöglicht und mir alles mitgegeben, was ich brauchte. Euer fester Glauben an mich hat mich bis zur Fertigstellung getragen. Simone: Danke, dass ich dich immer anrufen kann. Tine und Wolf: Danke, dass ich ein Teil eurer Familie sein durfte. Und Mischa, es war schön dich an meiner Seite gehabt zu haben. Danke für Alles.