

Aus dem Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Effekte oraler Rehydratationsmaßnahmen bei gesunden,
durchfallkranken und experimentell dehydrierten Kälbern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Daniela Kirchner
aus Sebnitz

Leipzig, 2015

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Manfred Coenen

Betreuer: Prof. Dr. Manfred Coenen

Gutachter: Prof. Dr. Manfred Coenen, Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Universität Leipzig, Leipzig

Prof. Dr. Thomas Wittek, Universitätsklinik für Wiederkäuer, Veterinärmedizinische Universität Wien, Wien

Tag der Verteidigung: 27.10.2015

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1	Energie- und Nährstoffquellen für das gesunde Saugkalb.....	3
2.1.1	Rohmilch.....	3
2.1.1.1	Milchproteine.....	3
2.1.2	Milchaustauscher (MAT).....	4
2.1.2.1	Typen.....	4
2.2	Milchgerinnung.....	5
2.2.1	Rohmilch.....	5
2.2.2	MAT.....	6
2.3	Physiologie des Labmagens beim Milchkalb	7
2.3.1	Charakteristika des Verdauungstraktes neugeborener Kälber.....	7
2.3.2	Physiologische Verdauungsvorgänge im Labmagen eines gesunden Milchkalbes	7
2.3.2.1	Milchgerinnung im Labmagen.....	8
2.3.2.2	Protein- und Fettverdauung im Labmagen	9
2.3.3	Labmagenentleerung.....	10
2.3.3.1	Einflussfaktoren auf die abomasale Entleerung.....	10
2.3.3.1.1	Volumen.....	10
2.3.3.1.2	Osmolalität	10
2.3.3.1.3	Energiegehalt.....	11
2.3.3.1.4	Art der enthaltenen Proteine und Fette.....	11
2.4	Methoden zur Untersuchung des Labmagens junger Kälber	12
2.4.1	Ultraschall	13
2.5	Neonatale Kälberdiarrhoe und orale Rehydratation.....	14
2.5.1	Ätiologie der Kälberdiarrhoe	14
2.5.2	Pathophysiologie der Kälberdiarrhoe.....	15
2.5.3	Effekte der Durchfallerkrankung auf das klinische Allgemeinbefinden.....	16
2.5.4	Effekte der Diarrhoe auf den Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt.....	16
2.5.4.1	Elektrolythaushalt.....	17
2.5.4.1.1	Plasmaosmolalität.....	17
2.5.4.2	Flüssigkeitshaushalt.....	17
2.5.4.2.1	Dehydratation.....	18
2.5.4.2.2	Ermittlung und Einteilung des Dehydratationsgrades.....	19
2.5.4.3	Säuren-Basen-Haushalt (SBH).....	20
2.5.5	Protokolle zur Induktion einer Dehydratation.....	22
2.5.5.1	Infektiöse Ansätze.....	22
2.5.5.2	Nicht-infektiöse Ansätze.....	22
2.5.6	Orale Rehydratationstherapie.....	22
2.5.6.1	Zusammensetzung oraler Rehydratationslösungen (ORL).....	23
2.5.6.2	Verabreichungsmöglichkeiten von ORL	24
2.5.6.3	Effekte von ORL auf die abomasale Milchgerinnung	26
2.5.6.4	Effekte von ORL auf den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt.....	27
2.5.6.4.1	Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushalt.....	27
2.5.6.4.2	Säuren-Basen-Haushalt.....	27

3	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	29
3.1	Versuchsziele	29
3.2	Tiere.....	29
3.2.1	Haltung und Fütterung	30
3.3	Experimentelles Design.....	30
3.3.1	Klinische Untersuchung der Probanden.....	30
3.3.2	Allgemeine Fütterungstechnik und das Tränkevolumen während der Versuchsphasen	31
3.3.3	Teil 1: Ultrasonografische Darstellung des Labmagens vor und nach der Fütterung verschiedener Tränken bei gesunden und durchfallkranken Kälbern	31
3.3.3.1	Probandenvorbereitung.....	31
3.3.3.2	Fütterung der Probanden im Ultraschallversuch.....	32
3.3.4	Teil 2: Einleitung und Durchführung des Dehydratationsversuches.....	33
3.3.4.1	Probandenvorbereitung.....	33
3.3.4.2	Experimentelle Induktion einer Dehydratation.....	33
3.3.4.3	Fütterung der dehydrierten Probanden.....	34
3.3.4.4	Probenentnahmen und Untersuchungsparameter.....	34
3.3.4.4.1	Blut.....	35
3.3.5	Rezeptur des verwendeten Milchaustauschers und der eingesetzten oralen Rehydratationslösung.....	36
3.4	Methoden	37
3.4.1	Durchführung der ultrasonografischen Untersuchung des Labmagens.....	37
3.4.2	Bestimmung des De- bzw. Hydratationsstatus der Probanden.....	38
3.4.2.1	Bulbusabstand zum medialen Augenwinkel.....	38
3.4.2.2	Hautfaltentest.....	39
3.4.3	Labordiagnostische Untersuchungen	39
3.4.3.1	Analyse von Parametern der verschiedenen Tränkeregime	39
3.4.3.1.1	Bestimmung des pH-Wertes.....	39
3.4.3.1.2	Bestimmung der Osmolalität und Prinzip der Methode	39
3.4.3.1.3	Untersuchung der <i>in vitro</i> -Milchgerinnung der verschiedenen Tränkeregime.....	40
3.4.3.2	Analyse von Blutparametern	40
3.4.3.2.1	Quantitative Bestimmung von D- und L-Laktat.....	41
3.5	Statistische Auswertung.....	41
4	ERGEBNISSE	44
4.1	Parameter der eingesetzten Tränken	44
4.1.1	pH-Wert und Osmolalität.....	44
4.1.2	Ergebnisse der <i>in vitro</i> -Versuche zur Caseinausfällung der milch- bzw. MAT-basierten Tränken	44
4.1.2.1	Enzymatische Gerinnung der Tränken bei nativem pH-Wert.....	44
4.1.2.2	Enzymatische Gerinnung der angesäuerten Tränken (pH-Wert = 5,5).....	45
4.2	Ergebnisse der ultrasonografischen Untersuchung des Labmagens	45
4.2.1	Darstellung des Labmagens gesunder Kälber	45
4.2.1.1	Ultrasonografisches Bild des Labmageninhaltes bei gesunden Kälbern nach Fütterung von Milch und MAT bzw. deren Kombination mit einem Elektrolytpulver	45
4.2.1.2	Labmagendurchmesser bei gesunden Kälbern nach Fütterung von Milch bzw. MAT ohne und mit Elektrolytzusatz	47
4.2.2	Darstellung des Labmagens durchfallkranker Kälber	48
4.2.2.1	Ultrasonografisches Bild des Labmageninhaltes bei durchfallkranken Kälbern nach Fütterung von Milch und Milch-ORL.....	48

4.2.2.2	Labmagendurchmesser bei durchfallkranken Kälbern nach Fütterung von Milch und Milch-ORL	49
4.3	Ergebnisse des Dehydratationsversuches.....	50
4.3.1	Effekte der Einleitungsphase.....	50
4.3.1.1	auf das klinische Allgemeinbefinden der Probanden.....	51
4.3.1.2	auf den Elektrolythaushalt der Probanden	52
4.3.1.2.1	Gehalte an Elektrolyten im Plasma	52
4.3.1.2.2	Plasmaosmolalität.....	52
4.3.1.3	auf den Flüssigkeitshaushalt der Probanden.....	53
4.3.1.3.1	Hämatokrit, Totalprotein und Plasmavolumen.....	53
4.3.1.3.2	Hydratationsgrad	53
4.3.1.4	auf den Säuren-Basen-Haushalt der Probanden.....	54
4.3.1.4.1	Blutgasparameter.....	54
4.3.1.4.2	Stewart-Parameter des SBH	54
4.3.1.4.3	D- und L-Laktat.....	55
4.3.2	Effekte verschiedener Fütterungsregime bei experimentell dehydrierten Kälbern	55
4.3.2.1	auf das klinische Allgemeinbefinden.....	55
4.3.2.2	auf den Elektrolythaushalt	57
4.3.2.2.1	Gehalte an Elektrolyten im Plasma	57
4.3.2.2.2	Plasmaosmolalität.....	60
4.3.2.3	auf den Flüssigkeitshaushalt	61
4.3.2.3.1	Hämatokrit, Totalprotein und Plasmavolumen.....	61
4.3.2.3.2	Dehydratationsgrad	64
4.3.2.4	auf den Säuren-Basen-Haushalt.....	67
4.3.2.4.1	Blutgasparameter.....	67
4.3.2.4.2	Stewart-Parameter des SBH	69
4.3.2.4.3	D- und L-Laktat.....	72
5	DISKUSSION	73
5.1	Kritik der Methoden	73
5.1.1	Auswahl der Versuchstiere.....	73
5.1.2	Versuchsdesign	74
5.1.2.1	Eingesetztes Tränkevolumen	74
5.1.2.2	Untersuchungsmethoden des Labmagens junger Kälber.....	74
5.1.2.2.1	Untersuchung der Caseinausfällung.....	74
5.1.2.2.2	Untersuchung der Labmagenentleerung.....	75
5.1.2.3	Ultraschalluntersuchung des Labmagens.....	75
5.1.2.4	Beurteilung einer Dehydratation.....	77
5.1.2.5	Induktionsverfahren einer Dehydratation beim Kalb.....	77
5.1.2.6	Beurteilung des Einleitungsprotokolls.....	78
5.1.2.6.1	Eignung des Einleitungsprotokolls zur Induktion der klinischen Veränderungen eines spontan an Durchfall erkrankten Kalbes	78
5.1.2.6.1.1	Effekte der Einleitung auf das klinische Allgemeinbefinden der Probanden.....	78
5.1.2.6.1.2	Effekte der Einleitung auf den Elektrolythaushalt der Probanden	79
5.1.2.6.1.3	Effekte der Einleitung auf den Flüssigkeitshaushalt der Probanden.....	80
5.1.2.6.1.4	Effekte der Einleitung auf den Säuren-Basen-Haushalt der Probanden.....	81
5.1.2.7	Orale Rehydratation der Probanden.....	82
5.2	Diskussion der Ergebnisse	83
5.2.1	Eigenschaften der eingesetzten Tränken und ihr Milchgerinnungsverhalten <i>in vitro</i>	83
5.2.2	Ultraschallversuch.....	83
5.2.2.1	Effekte verschiedener Tränkeregime auf die abomasale Milchgerinnung.....	84
5.2.2.1.1	Caseinausfällung nach Milch- und MAT-Fütterung bei gesunden Kälbern.....	84
5.2.2.1.2	Vergleich der Tränken mit und ohne ORL-Zusatz bei gesunden Kälbern	85

5.2.2.1.3	Vergleich der durchfallkranken mit den gesunden Kälbern.....	87
5.2.2.2	Effekte verschiedener Tränkeregime auf den Durchmesser des Labmagens.....	87
5.2.2.2.1	Vergleich der Milch- mit der MAT-Fütterung bei gesunden Kälbern	88
5.2.2.2.2	Vergleich der Tränken mit und ohne ORL-Zusatz bei gesunden Kälbern	89
5.2.2.2.3	Vergleich der durchfallkranken mit den gesunden Kälbern.....	90
5.2.3	Dehydratationsversuch.....	91
5.2.3.1	Effekte der Fütterung bei experimentell dehydrierten Kälbern	91
5.2.3.1.1	auf das klinische Allgemeinbefinden	91
5.2.3.1.2	auf den Elektrolythaushalt.....	91
5.2.3.1.2.1	Plasmaosmolalität	92
5.2.3.1.3	auf den Flüssigkeitshaushalt.....	93
5.2.3.1.4	auf den Säuren-Basen-Haushalt	94
5.2.3.2	Vergleich der Berechnungsansätze des Dehydratationsgrades und der <i>acid total</i>	95
5.3	Ausblick/Abschließende Betrachtung	96
6	ZUSAMMENFASSUNG	97
7	SUMMARY	99
8	LITERATURVERZEICHNIS	101
	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	119
	DANKSAGUNG	121

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN UND DEFINITIONEN

Folgende Abkürzungen wurden neben den gebräuchlichen Abkürzungen des internationalen Einheitensystems verwendet:

AB	klinisches Allgemeinbefinden
Abb.	Abbildung
alb	Albumin
AS	Aminosäuren
A_{tot}	Gesamtkonzentration der nichtflüchtigen schwachen Säuren im Plasma (= <i>acid total</i>)
$A_{\text{tot-alb}}$	mittels Albumin berechnete <i>acid total</i>
$A_{\text{tot-TP}}$	mittels Totalprotein berechnete <i>acid total</i>
AUC	Fläche unter der Kurve (= <i>area under the curve</i>)
BE	Basenüberschuss (= <i>base excess</i>)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca^{2+}	Calciumion
Cl^-	Chloridion
CMP	Caseinomakropeptid
CO_2	Kohlenstoffdioxid
d	Tag
DHG	Dehydratationsgrad
DHG-Eno	anhand der Stärke des Enophthalmus berechneter Dehydratationsgrad
DHG-Hft	anhand des Hautfaltentest-Ergebnisses berechneter Dehydratationsgrad
DHG-TP	anhand der Totalproteinkonzentration berechneter Dehydratationsgrad
Eno	Enophthalmus
EZR	Extrazellularraum
ggr.	geringgradig
GMP	Glykomakropeptid
h	Stunde
H^+	Proton
HCl	Salzsäure
HCO_3^-	Bicarbonat-/Hydrogencarbonation
Hft	Hautfaltentest
hgr.	hochgradig
H_2O	Wasser
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K^+	Kaliumion

KCl	Kaliumchlorid
k.A.	keine Angabe
KH	Kohlenhydrat(e)
KM	Körpermasse
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LVG	Lehr- und Versuchsgut
MAT	Milchaustauscher
MAT-ORL	einfache Menge der ORL zubereitet in MAT
ME	umsetzbare Energie (= <i>metabolizable energy</i>)
Met	Methionin
mgr.	mittelgradig
Milch-ORL	einfache Menge der ORL zubereitet in Rohmilch
Milch-1,5xORL	1,5-fache Menge der ORL zubereitet in Rohmilch
min	Minute
n	Anzahl
Na ⁺	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumbicarbonat/Natriumhydrogencarbonat
n.s.	statistisch nicht signifikant
ORL	orale Rehydratationslösung
p	Signifikanzniveau
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
Phe	Phenylalanin
p.o.	<i>per os</i>
r	Korrelationskoeffizient
s	Standardabweichung
SBH	Säuren-Basen-Haushalt
SID	starke Ionen Differenz (= <i>strong ion difference</i>)
Tab.	Tabelle
TP	Totalprotein
u. a.	unter anderem
USDA	United States Department of Agriculture
v. a.	vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation (= <i>World Health Organization</i>)
\bar{x}	arithmetisches Mittel
z. B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Trotz anhaltender Verbesserungen der Haltungsbedingungen und des Tränkemanagements neugeborener Kälber treten auch heutzutage immer noch große Verluste bei der Kälberaufzucht auf. Als eine der wichtigsten Ursachen hierfür ist weltweit v. a. die neonatale Kälberdiarrhoe zu nennen (GULLIKSEN *et al.* 2009a, AZIZZADEH *et al.* 2012, WALKER *et al.* 2012). In Deutschland liegt deren Inzidenz bei bis zu 47,8 % (GIRNUS 2004). Große finanzielle Verluste entstehen nicht nur aufgrund der Kälbermortalität, sondern ebenso infolge von Wachstumsverlusten und anfallenden Behandlungskosten (WEIGLER *et al.* 1990, OSTERAS *et al.* 2007, AZIZZADEH *et al.* 2012).

Kälber mit Durchfall verlieren große Mengen an Wasser und Elektrolyten (PHILLIPS *et al.* 1971, FISHER und DE LA FUENTE 1972), was häufig zu Dehydratation und metabolischer Azidose führt (MÜLLER *et al.* 2012). Bereits seit über 30 Jahren sind unterschiedliche Therapiekonzepte bei Neugeborenenendiarrhoe untersucht und diskutiert worden. Hierbei zeigte sich, dass bei Durchfallkälbern mit erhaltenem Saugreflex die Gabe von oralen Rehydrationslösungen (ORL) die Therapie der Wahl zur Korrektur der Dehydratation und metabolischen Azidose darstellt (SMITH 2009). Um den Energie- und Nährstoffbedarf der durchfallkranken Kälber zu decken, sollte jedoch auch weiterhin Milch bzw. Milchaustauscher (MAT) gefüttert werden (HEATH *et al.* 1989, GARTHWAITE *et al.* 1994). Immer noch wird dabei kontrovers diskutiert, ob ORL separat oder aber gemeinsam mit der Milchtränke verabreicht werden sollten.

Die Zubereitung des Elektrolytpulvers/-gels unmittelbar in Milch oder MAT (Milch-ORL bzw. MAT-ORL) stellt eine einfache und zeitsparende Methode dar, um Kälber gleichzeitig mit Elektrolyten und Energie zu versorgen (GOODELL *et al.* 2012). Jedoch verhindern ORL, die Bicarbonat (HCO_3^-) und Citrat enthalten, die Caseinausfällung *in vitro* (NAYLOR 1992, NAPPERT und SPENNICK 2003). *In vivo* erhöhen ORL den pH-Wert des Labmagens (REINHOLD *et al.* 2006, BACHMANN *et al.* 2009b). Aufgrund dessen werden bei der gleichzeitigen Fütterung von HCO_3^- -haltigen ORL und Milch an durchfallkranke Kälber Interaktionen mit der abomasalen Milchgerinnung befürchtet. HEATH *et al.* (1989) vermuteten deshalb eine schlechtere Verdaulichkeit der Milch und eventuell sogar eine Verschärfung des bestehenden Durchfalls aufgrund einer schnelleren abomasalen Passage der Ingesta. BACHMANN *et al.* (2009b) sowie CONSTABLE *et al.* (2009) konnten an gesunden Kälbern zeigen, dass die kombinierte Fütterung von bicarbonathaltiger ORL ($\text{HCO}_3^- \leq 62 \text{ mmol/l}$) mit Milch nicht die Caseinausfällung im Labmagen beeinträchtigt. Allerdings weisen viele der in Nordamerika kommerziell erhältlichen ORL HCO_3^- -Konzentrationen von mehr als 80 mmol/l auf (SMITH 2009). Diese Produkte könnten die Milchgerinnung *in vivo* stören. Bisher existiert jedoch keine Arbeit, welche beim gesunden Kalb die Effekte einer Milch-ORL mit einer $[\text{HCO}_3^-] > 62 \text{ mmol/l}$ auf die Caseinausfällung *in vivo* und die abomasale Entleerung untersucht hat. Studien zur abomasalen Milchgerinnung beim durchfallkranken Kalb fehlen gänzlich.

Verschiedene invasive und nicht-invasive Methoden zur Beurteilung des Labmagens und dessen Inhaltes sind bekannt (ASH 1964, CRUYWAGEN *et al.* 1990, CONSTABLE *et al.* 2005a, MARSHALL *et al.* 2005, FLOR *et al.* 2012). Jedoch sind diese weder für Durchfallkälber noch für eine größere Anzahl von Tieren geeignet. Im Jahr 2009 stellten MIYAZAKI *et al.* eine Methode zur Darstellung der Milchgerinnung im Labmagen per Ultraschall vor. Zusätzlich kann über die ultrasonografische Untersuchung des Labmagens dessen Entleerung studiert werden (WITTEK *et al.* 2005). Somit kann bei einer Störung der Milchgerinnung *in vivo* gleichzeitig beobachtet werden, ob

diese in einer schnelleren abomasalen Passage resultiert. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, zu klären, ob die Einmischung eines HCO_3^- -haltigen Elektrolytpulvers in die Tränke deren abomasales Gerinnungsverhalten und/oder die Entwicklung des ventrodorsalen Labmagendurchmessers nachweisbar beeinträchtigt. Diese Fragestellung sollte erstmals am spontan an Durchfall erkrankten Kalb im Vergleich zum gesunden Tier mittels Ultraschalluntersuchung beantwortet werden.

Da der Dünndarm der Hauptort der Flüssigkeitsabsorption ist, bedingt die abomasale Entleerungsrate einer ORL die Geschwindigkeit der Plasmavolumenexpansion (NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006). Als Folge der Milchgerinnung (ASH 1964), der höheren Energiedichte (NOURI und CONSTABLE 2006) sowie der höheren Osmolalität (BELL und RAZIG 1973a) kann die Zugabe von ORL zu Milch oder MAT die Abgabe der Molke in den Dünndarm verlangsamen (SEN *et al.* 2006). Bei gesunden Kälbern resultierte dennoch die Verabreichung von Milch- bzw. MAT-ORL im Vergleich zu Wasser-ORL in einer gleichen (BACHMANN *et al.* 2012) bzw. sogar höheren (BACHMANN *et al.* 2009b) Rate der Plasmaexpansion. Im Gegensatz zu gesunden Tieren können spontan an Durchfall erkrankte Kälber, welche häufig dehydriert sind (PHILLIPS *et al.* 1971, TENNANT *et al.* 1972), gegebenenfalls nach Absorption von Elektrolyten Körperwasser nicht in den Plasmaraum umverteilen (THORNTON und ENGLISH 1978). In einer Studie wurde in den ersten 15 Minuten nach der Fütterung einer hypertonen ORL (698 mOsmol/l) an durchfallkranke Kälber ein Anstieg des Hämatokriten und der Totalproteinkonzentration gemessen (JONES *et al.* 1984). Dies weist auf eine temporäre Verminderung des Plasmavolumens unmittelbar nach Gabe hypertoner ORL hin. Die Effekte der Fütterung verschiedener Tränkeregime auf den Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt wurden bereits sowohl an gesunden Kälbern (BACHMANN *et al.* 2012) als auch an Kälbern mit einer experimentell induzierten Azidose (SCHWEDHELM *et al.* 2013) untersucht. Obwohl milchbasierte ORL den Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Status gesunder Kälber effektiv verbessern, bleibt dies für dehydrierte/durchfallkranke Tiere zu bestätigen. Ein weiteres Ziel der aktuellen Studie war es daher, die Effekte der Fütterung von ORL in Wasser und in MAT zubereitet als auch von MAT auf den Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt experimentell dehydrierter Kälber zu eruieren.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Energie- und Nährstoffquellen für das gesunde Saugkalb

Direkt nach der Geburt und während der ersten Lebenswochen sind Kälber funktionelle Monogastrier (BELL und RAZIG 1973a) und ausnahmslos auf Kolostrum, Milch bzw. Milchaustauscher (MAT) als Nahrungsquelle angewiesen (TOULLEC und COROLLER 1990, DRACKLEY 2008). Zusätzlich erhalten Kälber sowohl Kraft- als auch Raufutter (HEINRICHS *et al.* 1995, DRACKLEY 2008). Letzteres soll die Entwicklung des Vormagensystems zum typischen Wiederkäuerstoffwechsel fördern (KASKE 2010).

2.1.1 Rohmilch

Milch ist ein polydisperses Drüsensekret mit artspezifischer Zusammensetzung (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007). Frische Milch weist einen pH-Wert von 6,50 - 6,75 auf. Der Hauptbestandteil der Kuhmilch ist mit 87,6 % Wasser. Daneben enthält diese (s. Tab. 1) auch Proteine, Zucker, Fette und Asche (Mineralstoffe und Spurenelemente) (TOMKINS und JASTER 1991, BELITZ *et al.* 2008). Das Disaccharid Laktose ist das dominierende Kohlenhydrat (KH) der Milch (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007).

Tab. 1 Durchschnittliche Zusammensetzung (%) der Kuhmilch (BELITZ *et al.* 2008).

Bestandteile	Wasser	Protein		Zucker	Fett	Asche
		Casein	Molkenprotein			
in %	87,6	2,6	0,6	4,6	3,9	0,7

2.1.1.1 Milchproteine

Die Reinproteinfraktion der Milch kann in zwei Gruppen unterteilt werden (FARRELL *et al.* 2004): Caseine und Molken- bzw. Serumproteine. Die Caseinfraktion bildet mit 80 % den Hauptanteil der Proteine in der Milch (BELITZ *et al.* 2008, DALGLEISH und CORREDIG 2012). Etwa 95 % der Caseine treten in micellarer Form (= Caseinmicelle) kolloid-dispers verteilt in der Milch auf (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007, BELITZ *et al.* 2008). Caseinmicellen bestehen zu etwa 7 % ihrer Trockenmasse aus anorganischem Calciumphosphat (WALSTRA 1990, O'MAHONY und FOX 2012). Im Gegensatz dazu liegen die Serumproteine in nicht-micellarer Form vor, d. h. sie sind molekular-dispers in der Milch bzw. Molke gelöst (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007).

Caseine sind Phosphoproteine. Die Caseinfraktion setzt sich aus den vier Hauptproteinen α_{s1} -, α_{s2} -, β - und κ -Casein zusammen (FARRELL *et al.* 2004). Diese kommen ca. in den relativen Mengen von 4 : 1 : 3,5 : 1,5 in der Milch vor (DALGLEISH und CORREDIG 2012). Bei dem κ -Casein handelt es sich um ein Glykoprotein, welches O-glykosidisch über die Aminosäurereste des Serins oder Threonins mit Kohlenhydraten verknüpft ist (WHITNEY *et al.* 1976). Das κ -Casein ist das einzige Casein, welches auch in Anwesenheit von Calciumionen (Ca^{2+}) in den in der Milch vorkommenden Konzentrationen löslich ist (BELITZ *et al.* 2008). Dieses besteht aus einem hydrophoben (N-terminalen = para- κ -Casein; AS 1 - 105) und einem hydrophilen (C-terminalen = Glyko- bzw. Caseinomakropeptid, GMP/CMP; AS 106 - 169) Anteil (SWAISGOOD 1993, FARRELL *et al.* 2004). An der Oberfläche der Caseinmicellen ragen die hydrophilen C-Termini der κ -Caseine an verschiedenen Stellen wie Haare heraus (WALSTRA 1990, DE KRUIF 1999). Es ist allgemein

akzeptiert, dass diese „Haare“ zur sterischen Hinderung führen, wodurch die Aggregation der Caseinmicellen untereinander behindert und somit die Caseinmicelle stabilisiert wird (DALGLEISH und CORREDIG 2012). Die Ca^{2+} -empfindlichen Caseine (α_{s1} -, α_{s2} -, β -) sind durch Komplexbildung mit κ -Caseinen im Inneren der Caseinmicellen vor Ausfällung im Ionenmilieu normaler Milch geschützt (BELITZ *et al.* 2008, O'MAHONY und FOX 2012).

2.1.2 Milchaustauscher (MAT)

Im Sinne des Artikels 3 Absatz 2 Buchstabe l der Verordnung (EG) Nr. 767/2009 ist ein „Milchaustausch-Futtermittel“ ein Mischfuttermittel, das in trockener Form oder nach Auflösung in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge jungen Tieren in Ergänzung oder als Ersatz der postkolostralen Muttermilch verabreicht oder an zur Schlachtung bestimmte junge Tiere wie Kälber, [...] verfüttert wird. MAT stellen industriell gefertigte Milchersatzprodukte („Synthese-/Ersatzmilch“) dar (TOULLEC und COROLLER 1990) und sind als Alleinfuttermittel deklariert, d. h. sie sind dazu bestimmt den täglichen Nährstoffbedarf der Kälber aufgrund ihrer Zusammensetzung ohne Zufütterung anderer Futtermittel zu decken (Verordnung (EG) Nr. 767/2009). Im Handel ist eine Vielzahl verschiedener MAT erhältlich (KASKE und KUNZ 2003). Jeder MAT setzt sich mindestens aus Proteinen, Kohlenhydraten, Fetten, Mineralstoffen und Vitaminen zusammen (OLIVE 1990, DRACKLEY 2008). Die Proteinquellen von MAT können milchoriginär (Magermilch-, Molkenpulver) oder milchfremd und somit pflanzlichen bzw. tierischen Ursprungs sein. Als pflanzliche Proteinträger können z. B. Sojabohnenprodukte (-proteinisolat, -proteinkonzentrat) (DAWSON *et al.* 1988) oder Weizenkleber eingesetzt werden (KASKE und KUNZ 2003). Proteine tierischer Herkunft stellen v. a. Fischproteine dar (DRACKLEY 2008). Je nach Produkt liegen auch Kombinationen dieser Eiweißkomponenten vor. Laktose und Glukose sind die einzig bekannten Kohlenhydrate, die präruminierende Kälber im ersten Lebensmonat verdauen können. Somit sind junge Kälber praktisch nicht in der Lage Stärke, Maltose, Saccharose oder Dextrin zu verwerten (DOLLAR und PORTER 1957). Ursache hierfür ist ein Mangel an Verdauungsenzymen, die benötigt werden, um diese KH in ihre jeweiligen Monomere zu spalten (LONGENBACH und HEINRICHS 1998, DRACKLEY 2008). Milchfett wird i. d. R. im MAT durch pflanzliche Fette (z. B. Kokosfett, Palmkernöl, Sojaöl) ausgetauscht (KASKE und KUNZ 2003, DRACKLEY 2008). Die Verdaulichkeit sowie die Verträglichkeit der verwendeten MAT-Komponenten ist stark vom Alter der Kälber abhängig (KASKE und KUNZ 2003).

2.1.2.1 Typen

Die Qualität eines MAT ist v. a. von den eingesetzten Proteinquellen und dem Herstellungsverfahren (z. B. Trocknungs-) abhängig. Zur qualitativen Beurteilung der MAT können v. a. ihre wertbestimmenden Bestandteile genutzt werden (s. Tab. 2). Dazu zählen in erster Linie die verwendeten Eiweißträger (KASKE und KUNZ 2003). Magermilchaustauscher und Nullaustauscher mit Molkenpulver eignen sich für den Einsatz unmittelbar ab der Kolostralperiode. Im Gegensatz dazu sollten MAT mit Sojaproteinen, u. a. aufgrund der potenziell in Soja enthaltenen Allergene (Glycinin, β -Conglycinin) und Trypsininhibitoren (SMITH und SISSONS 1975, KHORASANI *et al.* 1989), nicht direkt im Anschluss an die Biestmilchphase an Kälber vertränkt werden (KASKE und KUNZ 2003, DRACKLEY 2008). Dies kann sonst zur Atrophie der Dünndarmzotten und damit zu

Maldigestion und -absorption führen (BARRATT *et al.* 1978, SEEGRABER und MORRILL 1986, GARDNER *et al.* 1990).

Tab. 2 Einstufung von Milchaustauschern anhand enthaltener Proteinquellen modifiziert nach KASKE und KUNZ (2003).

MAT-Typen	Zusammensetzung			Preissegment
	Magermilchpulver	Molkenpulver ¹	pflanzliche Proteinträger	
Magermilchaustauscher mit Magermilchpulver	+ (mind. 50 %)	+	-	oberes
Nullaustauscher mit Molkenpulver	-	+	-	mittleres
Nullaustauscher mit Molkenpulver und pflanzlichem Eiweiß	-	+	+ (z. B. Sojaprotein ¹)	unteres

+ = enthalten; - = nicht enthalten; ¹ = unterschiedliche Qualität des jeweiligen Inhaltsstoffes möglich

2.2 Milchgerinnung

Verlieren Caseinmicellen ihre Wasserlöslichkeit, fallen die Caseine aus der Milch aus (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007). Dieser Vorgang wird als Milchgerinnung bezeichnet.

2.2.1 Rohmilch

Bei Ansäuerung der rohen Magermilch kommt es zur Säuregerinnung der Caseine (WHITNEY *et al.* 1976). Diese findet am isoelektrischen Punkt der Caseine bei einem pH-Wert von ca. 4,6 bei 20 °C statt (FARRELL *et al.* 2004). Hierbei wirken die Protonen einer Säure (z. B. Salzsäure = HCl) auf die Caseine ein. Durch die Anlagerung von Protonen an die „Haare“ (= CMP) der κ -Caseine wird der Überschuss an negativen Ladungen auf der Micellenoberfläche neutralisiert (DALGLEISH und CORREDIG 2012), was zu einer Schwächung der Hydrathülle führt. Gleichzeitig wird das Calciumphosphat innerhalb der Caseinmicelle durch Protonen substituiert, sodass die freiwerdenden Ca^{2+} -Ionen den Micellenverband verlassen. Es kommt zu einer Destabilisierung der Micellen, die sich aufgrund der hydrophoben Wechselwirkungen zusammenballen und ausfallen, sodass ein Gelnetzwerk entsteht (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007, BELITZ *et al.* 2008). Im Gegensatz dazu sind die Molkenproteine säurestabil und bleiben molekular-dispers in Lösung verteilt (WHITNEY *et al.* 1976). Die enzymatische Gerinnung bzw. Labgerinnung stellt einen Dreistufen-Prozess dar (HYSLOP 2003). Das Enzym Chymosin (= Labenzym, Labferment, Rennin) spaltet durch Hydrolyse selektiv die Peptidbindung zwischen Phe-105 und Met-106 des κ -Caseins (Primärphase) (FOLTMANN 1969, MACDONALD und THOMAS 1970). Dies führt zur Freisetzung des hydrophilen CMP, welches in die Molke übergeht und darin gelöst vorliegt. Folglich fällt das verbleibende hydrophobe, durch Ca^{2+} fällbare para- κ -Casein mit dem restlichen Caseinkomplex aus (RUETTIMANN und LADISCH 1987, BELITZ *et al.* 2008). Das Optimum der proteolytischen Aktivität von Chymosin liegt bei pH 3,5 bis 3,8 (FOLTMANN 1969, HENSCHL 1973). Eine Enzymaktivität ist jedoch bis pH 5 (MIYOSHI *et al.* 1976) bzw. bis pH 6,6 (EMMONS und LISTER 1976, OKIGBO *et al.* 1985a) nachweisbar. In der Sekundär- bzw. Koagulationsphase werden durch die in der Milch vorhandenen Ca^{2+} -Ionen Calciumbrücken zwischen den Micellen gebildet, da diese Ca^{2+} -sensitive Caseine enthalten (CHITPINITYOL und CRABBE 1998). Diese ionischen Brücken führen zu einer schnellen Gerinnung (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007). Infolgedessen lagern sich die unlöslichen

para- κ -Caseinmicellen zunächst zu kleinen Aggregaten mit unregelmäßiger und oft langgestreckter Form (Kugellketten) zusammen (HYSLOP 2003). Anschließend treten diese unter Gelbildung zu einem dreidimensionalen Netzwerk mit einem Porendurchmesser von einigen Mikrometern zusammen. Anwesende Fettkügelchen werden unter Erweiterung der Poren in das Netzwerk eingeschlossen (BELITZ *et al.* 2008). Das dabei entstehende dreidimensionale Netzwerk wird als Koagulum bezeichnet, in dessen Hohlräumen sich die Molke befindet (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007). In der Tertiärphase führt die Verfestigung des Koagulums zur Synärese, wobei die Molke aus dem Koagulum austritt. Die enzymatische Hydrolyse von κ -Casein und damit der Gerinnungsprozess ist u. a. vom Substrat-Enzym-Verhältnis (OKIGBO *et al.* 1985a), vom pH-Wert (FOLTMANN 1969, OKIGBO *et al.* 1985b), von der Konzentration der Ca^{2+} -Ionen (EMMONS *et al.* 1976, DALGLEISH 1983), von der Ionenstärke (BRINGE und KINSELLA 1986) und von der Milchtemperatur (MIYOSHI *et al.* 1976) abhängig.

2.2.2 MAT

Die Art der Proteinquellen, die Herstellungsmethoden und der Einsatz von weniger verdaulichen Nährstoffquellen im MAT nehmen Einfluss auf dessen Gerinnungsverhalten (CHITPINITYOL und CRABBE 1998, LONGENBACH und HEINRICHS 1998, KASKE und KUNZ 2003). Infolgedessen kann eine Einteilung der MAT auch anhand ihrer Gerinnungseigenschaften *in vitro* erfolgen. Dabei wird zwischen gerinnenden und nicht-gerinnenden MAT unterschieden (MIYAZAKI *et al.* 2009, OKADA *et al.* 2009). Nur Casein enthaltende MAT (= Magermilchaustauscher) zeigen nach Zugabe von Labferment ein Gerinnungsverhalten. Die im MAT verwendeten Molkenproteine sowie Proteine pflanzlichen bzw. tierischen Ursprungs besitzen im Gegensatz zum Casein nicht die Fähigkeit, im Labmagen präruminierender Kälber zu koagulieren (GORRILL und THOMAS 1967, GAUDREAU und BRISSON 1980).

Im Herstellungsverfahren eines MAT können bei Magermilch und Molke Hitzebehandlungen, wie Pasteurisation, Trocknung etc., eingesetzt werden. Diese führen zu einer verbesserten bakteriologischen Qualität und zu ihrer Konservierung. Jedoch kann eine thermische Behandlung den Futterwert des Produktes verändern (TOULLEC und COROLLER 1990). Bei einer zu hohen Temperatur können Kondensationsreaktionen (Maillard-Reaktion) zwischen freien Aminogruppen der Proteine und der Laktose der Milcherzeugnisse ablaufen (KASKE und KUNZ 2003). Die resultierenden Maillard-Reaktionsprodukte sind enzymresistent, d. h. die darin enthaltenen AS können nicht mehr verdaut werden (TOULLEC und COROLLER 1990). Infolge des Herstellungsverfahrens ist es bei caseinhaltigen MAT möglich, dass die Caseine aufgrund einer Überhitzung denaturieren (DRACKLEY 2008) und *in vitro* keine Gerinnung zeigen. Dies resultiert aus einer Beeinträchtigung der Caseinausfällung in der Sekundärphase der Labgerinnung. Folglich kommt es zu keiner Bildung eines Gelnetzwerkes. Um einer Hitzeschädigung vorzubeugen, kann die Sprühtrocknung angewendet werden, bei welcher die Magermilch ohne vorherige Hoherhitzung getrocknet wird (OLIVE 1990). Weiterhin kann das Gerinnungsverhalten eines MAT durch einen Mangel an Ca^{2+} -Ionen, eine Dispersion der Fettkügelchen durch Homogenisierung, einen hohen Fettgehalt ($\geq 30\%$), eine Zugabe von Pflanzenöl mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren etc. beeinträchtigt werden (LONGENBACH und HEINRICHS 1998).

2.3 Physiologie des Labmagens beim Milchkalb

2.3.1 Charakteristika des Verdauungstraktes neugeborener Kälber

Zum Zeitpunkt der Geburt bildet der Labmagen (Abomasum, Drüsenmagen) die größte Abteilung (ca. 50 %) des vierteiligen Magenkomplexes (KANO *et al.* 1981, RUCKEBUSCH 1990a). Verglichen mit dem Labmagen ist das Vormagensystem des neugeborenen Kalbes anfangs klein (BRAUN und GAUTSCHI 2012), nicht mit Mikroorganismen besiedelt und praktisch funktionslos (KASKE 2010). Die Sekretion der Verdauungsenzyme ist im ersten Lebensmonat begrenzt, sodass nur eine eingeschränkte Verdauung von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen möglich ist (LONGENBACH und HEINRICHS 1998). Der Labmagen stellt ein birnenförmiges Gebilde dar und entspricht im Aufbau dem drüsenhaltigen Magen eines Monogastriers (KASKE 2010). Dieser setzt sich aus dem dilatierten *Fundus abomasi*, dem konischen *Corpus abomasi* und der sich stark verjüngenden *Pars pylorica* zusammen (NICKEL *et al.* 1999, BUDRAS und HABEL 2011). Der *Musculus sphincter pylori* verschließt das *Ostium pyloricum* gegen das Duodenum (NICKEL *et al.* 1999). Die Lage und Ausdehnung des Labmagens ist von dessen Füllungszustand und damit v. a. vom Fütterungsvolumen abhängig (JUNG 2002, WITTEK *et al.* 2005). Nach Fütterung kann sich der Labmagen vom *Processus xiphoideus* bis zum Penis bzw. bis zum vergleichbaren Bereich beim weiblichen Kalb erstrecken (BELL *et al.* 1977, MIYAZAKI *et al.* 2009). Anders als beim adulten Wiederkäuer befindet sich dieser beim neugeborenen Kalb sowohl rechts als auch links der Medianen im ventralen Abdomen, der Bauchwand unmittelbar anliegend (WITTEK *et al.* 2005, MIYAZAKI *et al.* 2009, BRAUN und GAUTSCHI 2012, FLOR *et al.* 2012). Der noch kleine Pansen ist links vom Labmagen (KANO *et al.* 1981) und die Leber überwiegend rechts im Abdominalraum lokalisiert (KRÜGER 2012). Das Fassungsvermögen des Labmagens beträgt in den ersten Lebenswochen ca. 1,5 - 2 Liter (PAVAUX 1990, FLOR *et al.* 2012). Die beim Saugen aufgenommene Milch aktiviert Chemo-rezeptoren in Maulhöhle und Pharynx, die über einen Reflexbogen den Haubenrinnenreflex auslösen (KASKE 2010, DIRKSEN 2012). Dieser stellt einen funktionellen Bypass zwischen Ösophagus und Labmagen dar. Durch reflektorischen Schluss der Haubenrinne gelangt die freiwillig in kleinen Schlucken und in stressfreier Umgebung oral aufgenommene Milch auf kürzestem Weg direkt in den Labmagen (HARTMANN 2002, DRACKLEY 2008, KASKE 2010, DIRKSEN 2012). Dabei wird das Reticulorumen umgangen und die Milch über die weitlumige Psalter-Labmagen-Öffnung in den Labmagen geleitet. Dort wird diese anschließend initialen Verdauungsprozessen unterzogen (s. 2.3.2).

2.3.2 Physiologische Verdauungsvorgänge im Labmagen eines gesunden Milchkalbes

Der Labmagen dient als Nahrungsspeicher (MYLREA 1966, LOW 1990), wodurch die diskontinuierliche Aufnahme von Nahrung ermöglicht wird (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). An der Verdauung der unterschiedlichen Milchinhaltsstoffe ist eine Vielzahl von Enzymen beteiligt. Die Nährstoffe müssen im Labmagen und Dünndarm in niedermolekulare Substanzen abgebaut werden, damit sie über das Dünndarmepithel resorbiert werden können (HARTMANN 2002).

Der Labmagen kann in drei verschiedene Drüsenzonen unterteilt werden: die Cardia-, Fundus- und Pylorusdrüsenzone. Die Cardia- und Pylorusdrüsen sowie die Nebenzellen der Fundusdrüsenzone produzieren ein bicarbonathaltiges, schleimiges Sekret, welches das Magenepithel vor mechanischen Läsionen sowie gegenüber den Protonen der Salzsäure schützt (LOW 1990, WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Die Fundusdrüsenzone setzt sich aus verschiedenen Zelltypen zusammen, wobei

die Hauptzellen durch Exocytose die inaktiven Vorstufen der Verdauungsenzyme (Prochymosin, Pepsinogen) (ANDREN *et al.* 1982) und die Belegzellen HCl sezernieren (LOW 1990). Über den absinkenden pH-Wert des Labmageninhaltes erfolgt autoregulatorisch die Hemmung der HCl-Sekretion (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Der durch die abomasale HCl-Sekretion bedingte niedrige pH-Wert des Chymus senkt aufgrund seiner bakteriziden Wirkung den Keimgehalt (LOW 1990, CONSTABLE *et al.* 2006, WOLFFRAM und SCHARRER 2010, DIRKSEN 2012). Weiterhin bewirkt der niedrige pH-Wert des Fundusdrüsensekrets eine Abspaltung mehrerer Peptidketten des Prochymosins (= Prorennin) und des Pepsinogens, wodurch diese in ihre aktiven Enzymformen Chymosin (= Labenzym, Labferment, Rennin) bzw. Pepsin überführt werden (PEDERSEN *et al.* 1979, BERGHEN *et al.* 1987). Die abomasale Sekretion von Prochymosin sinkt mit zunehmendem Alter (HENSCHEL *et al.* 1961, WILLIAMS *et al.* 1976) und mit Abnahme der Caseinfraktion in der Tränke, d. h. die Prochymosin-Sekretion durch die Hauptzellen ist mit der Fütterung von Milch korreliert. Infolgedessen nimmt beim Absetzen der Kälber von der Milch dessen Sekretion rapide ab. Im Gegensatz dazu wird die abomasale Sekretion von Pepsinogen nicht beeinflusst und steigt mit dem Alter an (GARNOT *et al.* 1977, ANDREN *et al.* 1982), wobei deren Beginn unabhängig von der Aufnahme von Raufutter ist (HENSCHEL *et al.* 1961).

2.3.2.1 Milchgerinnung im Labmagen

Wenn Milch in den Labmagen gelangt, denaturieren die Caseine aufgrund der dort herrschenden sauren Bedingungen (= Säuregerinnung), die durch die abomasale Sekretion von HCl hervorgerufen werden. Weiterhin wird aufgrund des niedrigen abomasalen pH-Wertes das sezernierte Prochymosin in seine aktive Form, das Chymosin, überführt. Chymosin spaltet durch Hydrolyse eine spezifische Peptidbindung des κ -Caseins, was in Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen eine Koagulation der Caseine bewirkt (DRACKLEY 2008). Somit gibt es im Labmagen zwei Faktoren, die im Zusammenspiel zur abomasalen Milchgerinnung führen. Diese sind zum einen das Enzym Chymosin und zum anderen der durch die abomasale HCl-Sekretion bedingte niedrige pH-Wert im Labmagen (BACHMANN *et al.* 2009b, OKADA *et al.* 2010b). Dabei bewirken beide gravierende Veränderungen der funktionellen Eigenschaften der Caseinmicellen (s. 2.2.1). Schlussendlich wird die Caseinfraktion im Milchserum ausgefällt (KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007). Hierbei kommt es zur Bildung eines Koagulums, in das Caseine und Fette, einschließlich der Speichellipase, eingeschlossen sind. Im Gegensatz dazu sind die Molkenproteine und das CMP sowie Laktose und Mineralstoffe in der Molke gelöst (s. Abb. 1) und können dadurch mit der Molkenfraktion in den Dünndarm übergehen (TOMKINS und JASTER 1991, DRACKLEY 2008).

Bereits 1 - 15 Minuten nach Fütterung von Rohmilch ist eine Gerinnung im Labmagen nachweisbar (MORTENSON *et al.* 1935, BRAUN und GAUTSCHI 2012). Der abomasale Gerinnungsprozess ist u. a. von der Menge an sezerniertem Prochymosin (GREGORY 2003), von der Milchviehrasse, von welcher die gefütterte Milch stammt (DE MARCHI *et al.* 2007), bzw. von der Art und dem Herstellungsverfahren des eingesetzten MAT-Produktes (LISTER und EMMONS 1976) abhängig. Weiterhin kann das abomasale Gerinnungsverhalten durch das jeweilige technologische Bearbeitungsverfahren der Milch (z. B. Erhitzung, Ansäuerung) modifiziert werden (TAGARI und ROY 1969). Folglich wird dadurch die Verdauung der Milchproteine und damit die Zusammensetzung des in den Dünndarm entlassenen Chymus beeinflusst, da die Struktur des Koagulums die Art der entstehenden Produkte bestimmt (SCANFF *et al.* 1990). Die Fütterung von hitzebehandelter Milch kann die

Festigkeit des Koagulums beeinträchtigen (EMMONS und LISTER 1976). Dadurch bricht dieses leichter und bietet somit eine größere Angriffsfläche für die Verdauungsenzyme. Dies resultiert im Vergleich zu Rohmilch in einer schnelleren Entleerung des Labmagens (MORTENSON *et al.* 1935).

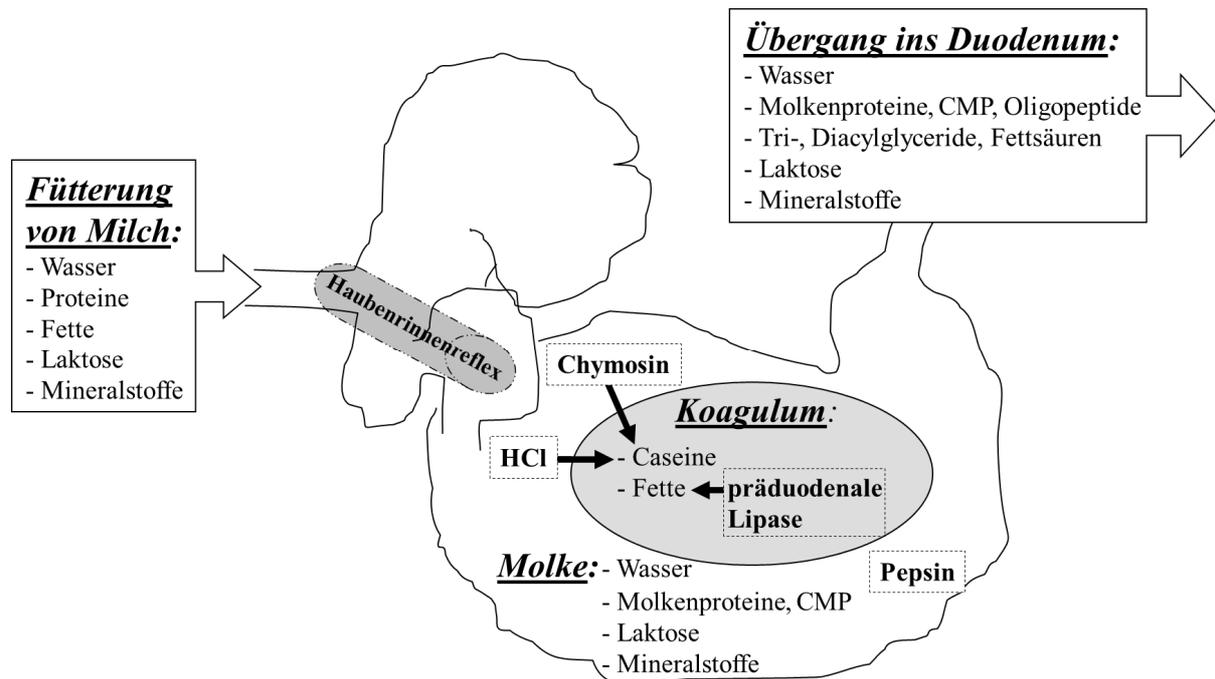


Abb. 1 Schematische Darstellung der Verdauung der Milchnährstoffe im Labmagen von Saugkälbern in Anlehnung an HARTMANN (2002).

2.3.2.2 Protein- und Fettverdauung im Labmagen

Im Labmagen beginnt die Verdauung von Proteinen und Fetten (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Bei der Fütterung von Milch oder gerinnenden MAT ist die abomasale Ausfällung der Caseine und die dadurch bedingte Bildung eines festen Koagulums für den verlangsamten Abbau und somit für die verzögerte Abgabe der Proteine und Fette aus dem Labmagen in den Dünndarm verantwortlich (ASH 1964, PETIT *et al.* 1987, CRUYWAGEN *et al.* 1990). Diese werden erst progressiv mit dem Zerfall des Koagulums durch Proteolyse und Lipolyse u. a. in Form von Peptiden sowie freien Fettsäuren freigesetzt (GAUDREAU und BRISSON 1978, PETIT *et al.* 1987, SCANFF *et al.* 1990). Durch Einwirkung von Chymosin, Pepsin und HCl erfolgt die abomasale Verdauung der Milchproteine (TOMKINS und JASTER 1991, DRACKLEY 2008). Hierbei entstehen durch hydrolytische Spaltung Oligopeptide (s. Abb. 1), die in das Duodenum übergehen (HARTMANN 2002). Das CMP ist das einzige nach Chymosineinwirkung entstehende Spaltprodukt der Caseine, welches sehr schnell und nur während der ersten 30 Minuten (SCANFF *et al.* 1992) bzw. 60 Minuten (YVON und PELISSIER 1987) nach der Rohmilchfütterung aus dem Labmagen entleert wird. Der Grund dafür besteht darin, dass Chymosin das CMP bei pH 6,6 (= nativer pH-Wert der Milch) nicht weiter hydrolysieren kann (SHAMMET *et al.* 1992). Anschließend werden rund 85 % des koagulierten Caseins durch Pepsin gespalten (RUCKEBUSCH 1990b). Im Labmagen beginnt ebenfalls die Fettverdauung. Durch die präduodenale (linguale) Lipase werden bereits 50 - 60 % des Milchliffettes im Labmagen gespalten (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Infolgedessen gelangen Diacylglyceride, freie Fettsäuren und unverdaute Triacylglyceride (s. Abb. 1) in das Duodenum (HARTMANN 2002, DRACKLEY 2008). Somit reguliert die abomasale Milchgerinnung den kontinuierlichen Fluss von Fett und Casein in den Dünndarm (LEIBHOLZ 1975, SMITH und SISSONS 1975), wobei der

Übergang der Molkenfraktion in das Duodenum nicht beeinflusst wird. Die Bestandteile der Molkenfraktion folgen der flüssigen Phase (PETIT *et al.* 1987) und werden schnell aus dem Labmagen entleert (ASH 1964, LEIBHOLZ 1975). Wenn sich das Koagulum zusammenzieht, wird die darin enthaltene Molkenfraktion ausgepresst (PETIT *et al.* 1987). Das Disaccharid Laktose (s. Abb. 1) passiert den Labmagen unverändert (HARTMANN 2002). Erst im Dünndarm wird die Laktose in Glukose und Galactose durch die membranständige und substratspezifische Laktase gespalten und absorbiert (DARGEL und HARTMANN 1984, DRACKLEY 2008).

2.3.3 Labmagenentleerung

Über den Pylorus gelangen die angedauten Inhaltsstoffe der Milch aus dem Labmagen in das Duodenum. Um einer Überforderung der Verdauungs- und Absorptionskapazitäten des Dünndarms vorzubeugen, wird die Magenentleerung und damit der Übertritt des Chymus aus dem Labmagen in den Dünndarm präzise durch das Duodenum reflektorisch und neurohumoral reguliert (ASH 1964, WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Die abomasale Entleerung wird hauptsächlich durch die Zusammensetzung des Chymus, der in das Duodenum gelangt, kontrolliert anstatt durch das sich im Labmagen befindliche Material (BELL und MOSTAGHNI 1975, SMITH und SISSONS 1975).

2.3.3.1 Einflussfaktoren auf die abomasale Entleerung

Eine Vielzahl von Faktoren nimmt Einfluss auf die Entleerung der Nahrungsbestandteile einer flüssigen Mahlzeit aus dem Labmagen in den Dünndarm (LOW 1990, CONSTABLE *et al.* 2006). Einen physiologisch weniger bedeutenden Faktor der Labmagenentleerung stellt der duodenale pH-Wert dar. Bei Saugkälbern wird die Entleerungsrate des Labmagens vermindert, wenn der pH-Wert im Duodenum unter 2,0 oder über 10,0 liegt (BELL *et al.* 1981).

2.3.3.1.1 Volumen

Bei Aufnahme eines größeren Tränkevolumens verlässt im Vergleich zu einem kleineren Volumen derselben Lösung mehr Chymus pro Zeiteinheit den Magen bzw. Labmagen (TAGARI und ROY 1969, MCHUGH und MORAN 1979). Zum Beispiel gehen beim Kalb innerhalb einer Stunde nach Gabe von 3,5 Litern eines MAT 995 ml Chymus in das Duodenum über, wohingegen nach Fütterung von 2,5 Litern desselben MAT nur 662 ml Chymus in den Dünndarm gelangen (TAGARI und ROY 1969). Trotzdem dauert die vollständige Entleerung eines größeren Volumens aus dem (Lab-)Magen länger als bei Gabe eines kleineren Volumens bei gleicher Nährstoffdichte (ASH 1964, BELL und RAZIG 1973a, MCHUGH und MORAN 1979). Auch durch die Bestimmung des abomasalen pH-Wertes konnte gezeigt werden (AHMED *et al.* 2002, CONSTABLE *et al.* 2009), dass nach Fütterung kleinerer Volumina der präprandiale pH-Wert des Labmagens früher wiedererlangt wird und folglich der Labmagen schneller entleert ist als nach Verabreichung größerer Volumina.

2.3.3.1.2 Osmolalität

Sowohl Lösungen mit einer niedrigeren (< 300 mOsmol/kg = hypoton = a) als auch mit einer höheren (> 300 mOsmol/kg = hyperton = b) Osmolalität als das Blutplasma führen zu einer verzögerten Entleerung des Labmagens (bei a um bis zu 1,2-mal bzw. bei b um bis zu 2,3-mal verzögert) im Vergleich zu isotonen Lösungen (BELL und RAZIG 1973a, BELL *et al.* 1981, SEN *et al.* 2006, SMITH *et al.* 2012). Sie verweilen daher länger im Labmagen. Isotone Natriumacetat-, Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösungen werden schnell, z. B. 2 l innerhalb von 3 h,

aus dem Labmagen entleert (MARSHALL *et al.* 2008, SMITH *et al.* 2012). Hypertone Glukose- und Laktoselösungen (> 300 mOsmol/kg) reduzieren sowohl die abomasale Entleerung als auch die Säureproduktion des Labmagens (BELL und RAZIG 1973a, 1973b). Letzteres führt somit zu einem pH-Wert-Anstieg des Labmageninhaltes (BELL und RAZIG 1973a). Eine tiefgreifende Hemmung der Entleerung tritt ab einer Osmolalität von ≥ 600 mOsmol/kg auf (BELL und RAZIG 1973b, NAPPERT 2003). Je höher folglich die Osmolalität einer Tränke ist, desto länger dauert die Entleerung aus dem Labmagen (SEN *et al.* 2009).

2.3.3.1.3 Energiegehalt

Nährstoffarme bzw. kalorisch inerte, isotonische Lösungen, wie z. B. aus Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3), werden schnell und exponentiell aus dem Labmagen entleert. Im Gegensatz dazu werden nährstoffreiche Lösungen, wie isotonische als auch hypertonische Glukoselösungen sowie MAT, tendenziell linear entleert (MCHUGH und MORAN 1979, SEN *et al.* 2006). Je höher die Energiedichte der verabreichten Tränke ist, desto langsamer (ml/min) wird diese in das Duodenum abgegeben (HUNT und STUBBS 1975, NOURI und CONSTABLE 2006). Diese physiologische Antwort soll sicherstellen, dass die Nährstoffe mit einer relativ konstanten Rate zur Energiebereitstellung (kcal/min) in den Dünndarm gelangen (MCHUGH und MORAN 1979, SEN *et al.* 2006). Dadurch wird eine Überlastung des Darms vermieden. Lösungen mit gleichem Energiegehalt sowie identischem Fütterungsvolumen werden trotz Unterschieden in der Protein-, Fett- und Kohlenhydratkonzentration mit der gleichen Rate aus dem Magen entleert (HUNT und STUBBS 1975, BURNMURDOCH *et al.* 1978, MCHUGH und MORAN 1979). Der entscheidendere Bestimmungsfaktor der Entleerungsrate scheint somit die Energiedichte einer Tränke als deren Osmolalität zu sein (MCHUGH und MORAN 1979, NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006). Die Glukosekonzentration (= Energiedichte) und Osmolalität einer Tränke bzw. einer oralen Rehydrationslösung (ORL) sind umgekehrt proportional zur abomasalen Entleerungsrate. Deshalb sind diese beiden Faktoren auch mit der Geschwindigkeit einer Rehydratation beim durchfallkranken Saugkalb verbunden (NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006).

2.3.3.1.4 Art der enthaltenen Proteine und Fette

Die Art der Proteinquelle der Tränke hat einen starken Einfluss auf die abomasale Entleerungsrate des Chymus (SMITH und SISSONS 1975) bzw. der Proteine (GAUDREAU und BRISSON 1980). Beispielsweise führt die proteinogene Aminosäure Tryptophan, insbesondere deren biogene Amine, zu einer Verzögerung der Entleerungsrate (BELL und WEBBER 1979). Weiterhin variieren die Proteinquellen (Milch, Soja, Fisch) von MAT in ihrer Fähigkeit zur Stimulierung der abomasalen Sekretion von Säure und Proteinasen (Pepsin/Chymosin) (WILLIAMS *et al.* 1976). Von der enthaltenen Proteinquelle hängt die Fähigkeit zur abomasalen Zweiphasen-Bildung (Milchgerinnung, s. 2.2) (SCHAER *et al.* 2005) und damit der Übergang der Proteine und Fette in den Dünndarm (s. 2.3.2.2) ab (PETIT *et al.* 1987). Wenn ein MAT nicht-gerinnbare Proteine enthält, können diese im Labmagen auch kein Koagulum bilden und verändern dadurch die abomasale Entleerung der Proteine und Fette (GAUDREAU und BRISSON 1980).

Der Fettgehalt der Tränke hat keinen Einfluss auf die Entleerungsrate des Chymus aus dem Labmagen (ASH 1964, GAUDREAU und BRISSON 1980). Aber je höher der Fettgehalt eines MAT ist, desto stärker wird die Milchgerinnung im Labmagen gestört (GAUDREAU und BRISSON 1980), was in einer geringeren Festigkeit des Koagulums resultiert (EMMONS *et al.* 1976). Der im Koagulum

enthaltene Protein- sowie Fettanteil ist dann umso geringer. Somit steigt die Passagerate der Proteine und im kleineren Umfang auch die der Fette mit zunehmendem Fettgehalt (GAUDREAU und BRISSON 1980). Bei nicht-gerinnenden MAT ähnelt das Entleerungsmuster des Fettanteils dem der Bestandteile der Molkenphase (GAUDREAU und BRISSON 1980). Der Anteil an ungesättigten Fetten hat weder einen Einfluss auf die abomasale Entleerungsrate noch auf die Zusammensetzung des Chymus oder auf die abomasale Proteolyse (GAUDREAU und BRISSON 1978).

2.4 Methoden zur Untersuchung des Labmagens junger Kälber

Um den Labmagen und die darin ablaufenden Prozesse untersuchen zu können, wurden diverse invasive sowie nicht-invasive Methoden entwickelt. Eine Übersicht der bisher angewandten Verfahren zur Untersuchung der abomasalen Gerinnung und/oder Entleerung ist in Tab. 3 gegeben. Die abomasale Entleerung kann (1) mittels bildgebender Verfahren über die Darstellung des Labmagens, (2) unter Verwendung von Markersubstanzen (Phenolrot, Radionukliden, Kontrastmitteln, Paracetamol/Acetaminophen) sowie (3) indirekt über den luminalen pH-Wert des Labmagens untersucht werden. Markersubstanzen (Bariumsulfat, Phenolrot) bzw. Flüssigkeiten (Lösungen, Tränken, Chymus etc.) können beispielsweise über Labmagen- und Duodenalkanülen eingegeben bzw. infundiert werden. Mittels pH-Elektrode, die in den Labmagen über eine Kanüle eingelegt wird, kann der abomasale pH-Wert kontinuierlich bestimmt werden. Über dessen Entwicklung mit der Zeit können auf indirektem Weg Rückschlüsse auf die abomasale Entleerung gezogen werden (MARSHALL *et al.* 2008). Ein Teil der in Tab. 3 angegebenen Methoden eignet sich auch für weitere Untersuchungen, wie z. B. zur Beurteilung der anatomischen Lagebeziehungen im Abdomen oder zur Entnahme von Chymus. Durch letzteres wird die visuelle Bewertung des Labmageninhaltes bezüglich des Vorhandenseins von Gerinnung durch die An- bzw. Abwesenheit von Flocken bzw. von zwei Phasen (Koagulum und Molke) möglich. Weiterhin kann der gewonnene abomasale bzw. duodenale Inhalt zusätzlichen Untersuchungen unterzogen werden. Dazu zählen beispielsweise die Bestimmung des pH-Wertes, des Rohprotein-, Stickstoff-, Fett- sowie Laktosegehaltes. Außerdem können Elektrolytkonzentrationen, die Osmolalität, die Menge der sezernierten Säure und Enzyme sowie die Veränderung des abomasalen Volumens mit der Zeit ermittelt werden. Darüber hinaus kann die abomasale Flussrate in das Duodenum sowie den Konzentration der Markersubstanzen im Ausfluss gemessen werden.

Tab. 3 Übersicht über verschiedene Untersuchungsmethoden des Labmagens von Milchkälbern und deren jeweilige Untersuchungsziele (Angabe ausgewählter Quellen).

Methode	Untersuchung der			Entnahme von Chymus	Quellen (Auswahl)
	Milchgerinnung	Labmagenentleerung	anatomischen Lage		
Tötung der Probanden	+	-	+	+	GORRILL und THOMAS (1967), PETIT <i>et al.</i> (1987), CRUYWAGEN <i>et al.</i> (1990), CONSTABLE <i>et al.</i> (2009), MIYAZAKI <i>et al.</i> (2009)
Pansenfistel	+	+	-	+	MORTENSON <i>et al.</i> (1935), DICKEY <i>et al.</i> (1939)

Methode	Untersuchung der			Entnahme von Chymus	Quellen (Auswahl)
	Milchgerinnung	Labmagenentleerung	anatomischen Lage		
Labmagenkanüle	+	+	-	+	BELL und RAZIG (1973a), AHMED <i>et al.</i> (2001, 2002), CONSTABLE <i>et al.</i> (2005a), REINHOLD <i>et al.</i> (2006), BACHMANN <i>et al.</i> (2009b), CONSTABLE <i>et al.</i> (2009), SMITH <i>et al.</i> (2012)
Duodenalkanüle	-	+	-	+	ASH (1964), MYLREA (1966), SMITH und SISSONS (1975), BELL <i>et al.</i> (1981), PETIT <i>et al.</i> (1987), CAUGANT <i>et al.</i> (1992), SCANFF <i>et al.</i> (1992)
Paracetamol-Absorptions-Test	-	+	-	-	MARSHALL <i>et al.</i> (2005), SCHAER <i>et al.</i> (2005), NOURI und CONSTABLE (2006), MARSHALL <i>et al.</i> (2008), SEN <i>et al.</i> (2009)
Szintigrafie	+	+	+	-	NAPPERT und LATTIMER (2001), MARSHALL <i>et al.</i> (2005), WITTEK <i>et al.</i> (2005), MARSHALL <i>et al.</i> (2008)
Röntgen mit Kontrastmittel	-	+	+	-	BUSH <i>et al.</i> (1963), MYLREA (1966), BELL <i>et al.</i> (1977)
Computertomografie	(+)	-	+	-	FLOR <i>et al.</i> (2012)
Ultraschall	+	+	+	-	JUNG (2002), WITTEK <i>et al.</i> (2005), MARSHALL <i>et al.</i> (2008), MIYAZAKI <i>et al.</i> (2009), OKADA <i>et al.</i> (2009), MIYAZAKI <i>et al.</i> (2010), BRAUN und GAUTSCHI (2012)

+ = Untersuchungsziel kann mit der Methode erreicht werden; - = Untersuchungsziel kann nicht erreicht werden

2.4.1 Ultraschall

Mittels Ultraschall kann der Labmagen lebender Kälber präprandial sowie zu verschiedenen Zeitpunkten nach Fütterung untersucht werden. Im Jahr 2009 wurde die erste Studie veröffentlicht, in der eine Methode zur Darstellung der Milchgerinnung im Labmagen per Ultraschall vorgestellt wurde. Ein bedeutender Befund dieser Studie von MIYAZAKI *et al.* (2009) ist, dass ein Koagulum, das sich im Labmagen bildet, auf den ultrasonografischen Bildern von lebenden Kälbern dargestellt werden kann. Nach Fütterung eines gerinnenden MAT präsentiert sich das Caseinkoagulum im ultrasonografischen Bild als klar begrenztes echogenes Gebilde, wohingegen sich die Molke anechogen darstellt. Im Gegensatz dazu kann nach Fütterung eines nicht-gerinnenden MAT der Labmageninhalt als einheitliches Bild mit keinem Unterschied in der Echogenität abgebildet werden.

Folglich weist dies auf das Fehlen eines Koagulums im Labmagen und somit auf ein Ausbleiben von Milchgerinnung hin. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Ultraschalluntersuchung zur Darstellung der abomasalen Gerinnung eignet (MIYAZAKI *et al.* 2009). Somit ermöglicht die Ultrasonografie auf nicht-invasivem Weg eine Darstellung des Labmagens sowie eine Beurteilung verschiedener gefütterter MAT bezüglich ihrer *in vivo*-Milchgerinnungseigenschaften (OKADA *et al.* 2009). Weiterhin kann die Größe der ultrasonografisch darstellbaren festen Partikel sowie das Verhältnis zwischen Feststoff und Flüssigkeit bestimmt werden. Darüber hinaus kann mittels Ultraschall eine Beurteilung der Lage und Größe sowie eine visuelle Darstellung der Wand, der Falten und des Inhaltes des Labmagens erfolgen (BRAUN und GAUTSCHI 2012). WITTEK *et al.* (2005) haben mittels Ultraschall die drei Dimensionen (Breite, Länge und Höhe) des Labmagens bestimmt. Ausgehend von der Modellvorstellung des Labmagens als Ellipsoid konnte anhand dieser drei gemessenen Parameter das abomasale Volumen berechnet werden. Über die Veränderung des Labmagenvolumens mit der Zeit kann daher die abomasale Entleerungsrate bestimmt werden (WITTEK und CONSTABLE 2005, WITTEK *et al.* 2005). Zusätzlich kann beim Kalb, wie beim adulten Rind (BRAUN *et al.* 1997b), unter ultrasonografischer Kontrolle der Labmagen punktiert (Parazentese) und darüber dessen Inhalt gewonnen werden (OKADA *et al.* 2010a, 2010b).

2.5 Neonatale Kälberdiarrhoe und orale Rehydratation

Durchfall stellt eine Störung der physiologischen Darmfunktion dar (DIRKSEN *et al.* 2006). Hierbei kommt es zur Verminderung des Trockensubstanzgehaltes des ausgeschiedenen Kotes und somit zu einer unphysiologisch hohen Ausscheidung von Wasser ($\geq 80\%$) sowie den darin gelösten Elektrolyten (PHILLIPS *et al.* 1971, LEWIS und PHILLIPS 1972, BYWATER und LOGAN 1974). Von Neugeborenenendiarrhoe wird gesprochen, wenn Kälber innerhalb der ersten drei Lebenswochen ungeachtet der jeweiligen Ursache akut und oft bestandsweise gehäuft an Durchfall erkranken (RADEMACHER 2011). Neben Atemwegserkrankungen gilt die neonatale Kälberdiarrhoe weltweit als häufigste Todesursache von Milch- und Fleischkälbern (SVENSSON *et al.* 2006, USDA 2007, GULLIKSEN *et al.* 2009a, TORSEIN *et al.* 2011, AZIZZADEH *et al.* 2012, WALKER *et al.* 2012). In Deutschland liegt deren Inzidenz bei bis zu 47,8 % (GIRNUS 2004).

2.5.1 Ätiologie der Kälberdiarrhoe

Die neonatale Kälberdiarrhoe stellt eine multifaktorielle, meist infektiöse Krankheit dar (GUNN *et al.* 2009). Die vielfältigen Ursachen können sowohl infektiösen als auch nicht-infektiösen Ursprungs sein (s. Tab. 4). Es kommen sowohl Mono- als auch Mischinfektionen mit schweren Krankheitsverläufen vor (GARCIA *et al.* 2000). Allein aufgrund der klinischen Symptome ist u. U. keine Unterscheidung der beteiligten Durchfallerreger möglich (LANZ UHDE *et al.* 2008). Zu den nicht-infektiösen Risikofaktoren zählen u. a. ungünstige bzw. nicht artgerechte Fütterungs- und Haltungsbedingungen (LUNDBORG *et al.* 2005) sowie Transportbelastungen und wiederholte Einwirkung anderer Stressoren (HARTMANN 2002). Weiterhin führt eine mangelhafte Versorgung mit Kolostrum zu einer insuffizienten kolostralen Immunität der Kälber (WELLS *et al.* 1996, FERNANDEZ *et al.* 1998). Eine klinische Erkrankung resultiert überwiegend aus dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren, wobei infektiöse (hoher Infektionsdruck) und/oder nicht-infektiöse Ursachen miteinander interagieren (KASKE und KUNZ 2003).

Tab. 4 Infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen der Kälberdiarrhoe (KASKE und KUNZ 2003, DIRKSEN *et al.* 2006, GUNN *et al.* 2009, RADEMACHER 2011).

Infektiöse Ursachen	Nicht-infektiöse Ursachen
Viren ◇ Rota-, Coronavirus ◇ BVD/MD ◇ andere, z. B. Breda-, Calici-, Parvoviren	Immunstatus der Kälber ◇ Mängel in der Kolostrumversorgung ◇ mangelhafte Ernährung ◇ Muttertierimpfung
Bakterien ◇ darmpathogene Stämme von <i>E. coli</i> ◇ Salmonellen ◇ andere, z. B. Clostridien	Fehler in der Tränkezusammensetzung ◇ MAT mit milchfremdem Protein ◇ MAT mit hohem Sulfatgehalt ◇ MAT mit hohem Stärkegehalt
Protozoen ◇ Kryptosporidien ◇ Eimerien	Fehler in der Tränketechnik und/oder -hygiene ◇ zu hohe oder zu niedrige Tränketemperatur ◇ unsachgemäße Zubereitung des MAT ◇ Gabe großer Mengen pro Mahlzeit ◇ unregelmäßige Fütterungszeiten ◇ unzureichende Reinigung der Nuckeleimer ◇ fehlerhafte Lagerung des MAT
andere Erreger ◇ Pilze	Mangelhafte Hygieneverhältnisse ◇ in der Abkalbebox ◇ im Kälberstall (Art der Aufstallung, Klima etc.) ◇ bei der Zubereitung der Tränke

2.5.2 Pathophysiologie der Kälberdiarrhoe

Obwohl die Ätiologie einer Durchfallerkrankung beim Kalb multifaktoriell ist, manifestiert sich die dabei auftretende gastrointestinale Störung im Wesentlichen über fünf pathologische Mechanismen (HARTMANN 2002, SMITH und MAGDESJAN 2009): Maldigestion, Malabsorption, Hypersekretion, Permeabilitätsstörung und veränderte Darmmotilität. Diese können allein oder in Kombination miteinander zu einem erhöhten Verlust von Wasser über den Darm führen (ARGENZIO 1992). Insbesondere die infektiös bedingten Durchfälle gehen mit erheblichen Funktionsstörungen der Enterozyten einher. Hierbei kann z. B. infolge geschädigter Enterozyten die Aktivität der membranständigen Verdauungsenzyme Laktase, Tri- und Dipeptidase vermindert sein (BYWATER und PENHALE 1969, DARGEL und HARTMANN 1984). Dies führt zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Maldigestion von Laktose sowie Tri- und Dipeptiden (HARTMANN 2002).

Pathophysiologisch kann diese Erkrankung in zwei Formen unterteilt werden (ARGENZIO 1992, HARTMANN 2002): (1) (hyper-)sekretorische oder (2) osmotische Diarrhoe. Bei der hypersekretorischen Diarrhoe führen Toxine der Erreger zu einer starken Aktivierung physiologisch vorkommender Sekretionsmechanismen (Hypersekretion), ohne dabei die Darmschleimhaut massiv morphologisch zu schädigen (TENNANT *et al.* 1972, GUERRANT *et al.* 1973, GUNN *et al.* 2009). So stimulieren beispielsweise die Toxine von *enterotoxischen E. coli* (ETEC) massiv die Sekretion von Chloridionen (Cl⁻) aus dem Blut in das Darmlumen. Aus Gründen der Elektroneutralität folgt Natrium (Na⁺) dem Cl⁻. Dadurch entsteht ein osmotischer Gradient, in dessen Folge verstärkt Wasser in das Darmlumen strömt (DOLL 2006). Die Rückresorptionskapazität des Dickdarmes ist hierbei überfordert und somit wird vermehrt Wasser über den Kot ausgeschieden. Im Gegensatz dazu kommt es bei der osmotischen Diarrhoe zu einer Zerstörung von Enterozyten, z. B. bedingt durch Rota-, Coronaviren, Salmonellen oder Kryptosporidien. Daraus resultiert eine Atrophie der betroffenen Zotten. Sekundär führt diese zu Maldigestion und Malabsorption sowie zu einer relativen

Hypersekretion und Störungen der Permeabilität (NAYLOR 1999, DOLL 2006, NAPPERT 2008, SMITH und MAGDESIAN 2009). Folglich verbleiben osmotisch wirksame Moleküle im Darmlumen. Dies resultiert in einer verminderten Wasserresorption und einem verstärkten Wassereinstrom aus dem Blut in den Darm (KASKE und KUNZ 2003, DIRKSEN *et al.* 2006).

Im Verlauf von Durchfallerkrankungen unterschiedlichster Genese kommt es in Abhängigkeit vom Schweregrad und/oder von der Dauer der Erkrankung zu den vielfach nachgewiesenen pathologischen Veränderungen des Elektrolyt- (Elektrolytimbalances, s. 2.5.4.1) und Flüssigkeitshaushaltes (Dehydratation, s. 2.5.4.2), des Säuren-Basen-Gleichgewichtes (metabolische Azidose, s. 2.5.4.3) sowie des Kohlenhydrat- (Hypoglykämie → Energiedefizit) und Proteinstoffwechsels (DALTON *et al.* 1965, PHILLIPS *et al.* 1971, HARTMANN *et al.* 1981, GROUTIDES und MICHELL 1990a, SADIEK und SCHLERKA 1996, NAPPERT 2008). Letztendlich können diese Veränderungen über einen hypovolämischen Schock zum Tod des Tieres führen (HARTMANN 2002).

2.5.3 Effekte der Durchfallerkrankung auf das klinische Allgemeinbefinden

Die Störung des klinischen Allgemeinbefindens ist stark von der Höhe der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste und somit von der bestehenden Exsikkose und/oder metabolischen Azidose abhängig (KASKE und KUNZ 2003). Durchfallkranke Kälber zeigen häufig folgende Symptome: reduziertes Allgemeinbefinden mit Somnolenz, Enophthalmus, verminderte Hautelastizität, Reduktion bis zum Verlust des Stehvermögens sowie des Saugreflexes, reduzierte freiwillige Nahrungsaufnahme und verringerte tägliche Körpergewichtszunahmen, Abmagerung bis hin zum Tod (GUNN *et al.* 2009, GOODELL *et al.* 2012).

2.5.4 Effekte der Diarrhoe auf den Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt

Der Elektrolythaushalt ist eng mit dem Wasserhaushalt sowie dem Säuren-Basen-Haushalt (SBH) verknüpft. Hieraus resultiert das Bestreben des Organismus zum einen in Bezug auf die Elektroneutralität das Verhältnis von Kationen zu Anionen aufrechtzuerhalten und zum anderen den osmotischen Druck konstant zu halten (HARTMANN *et al.* 1983). Während einer Durchfallerkrankung tritt häufig aufgrund der gestörten Magen-Darm-Funktion ein intestinaler Nettoverlust von Wasser, verschiedenen Ionen und Nährstoffen auf (PHILLIPS und LEWIS 1973, HARTMANN *et al.* 1983, NAPPERT *et al.* 1997). Ein an Diarrhoe erkranktes Kalb scheidet infolge der gestörten Resorptions- und Sekretionsvorgänge im Darm 20- bis 40fach höhere Mengen an Na^+ , K^+ , Cl^- und Wasser mit dem Kot aus (s. Tab. 5) als ein gesundes Tier (FISHER und DE LA FUENTE 1972, BYWATER und LOGAN 1974). Infolgedessen kommt es zu Veränderungen im Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt (DALTON *et al.* 1965, FISHER und DE LA FUENTE 1972).

Tab. 5 Fäkale Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten bei gesunden und durchfallkranken Kälbern (LEWIS und PHILLIPS 1972).

	Gesund	Durchfall
Kotmenge (g/kg KM pro Tag)	5,90	130
Wasser (ml/kg KM pro Tag)	4,30	122
Na⁺ (mmol/kg KM pro Tag)	0,41	11,2
K⁺ (mmol/kg KM pro Tag)	0,14	2,50
Cl⁻ (mmol/kg KM pro Tag)	0,21	8,00

2.5.4.1 Elektrolythaushalt

Natrium ist das vorherrschende Kation in der extrazellulären Flüssigkeit (HARTMANN *et al.* 1983). Im Gegensatz dazu liegt Kalium (K^+) größtenteils (> 98 %) intrazellulär vor (MICHELL 1974). Der Körperbestand von Na^+ (ca. 1,84 g/kg KM) kann durch eine unterschiedlich starke renale Exkretion konstant gehalten werden (MICHELL 1974, HARTMANN 1995).

Während einer Durchfallerkrankung ist die Höhe der Elektrolytverluste hauptsächlich von der Kotmenge abhängig. Bei Durchfall erhöhen sich die Elektrolytkonzentrationen im Kotwasser nur gering (KASKE 1993), wobei jedoch die ausgeschiedene Kotmenge (s. Tab. 5) um ca. das 20fache steigt (LEWIS und PHILLIPS 1972, DOLL *et al.* 2004). In Abhängigkeit vom Schweregrad der Diarrhoe weisen betroffene Kälber im Allgemeinen eine Hyponatriämie ($Na^+ < 130$ mmol/l), Hyperkaliämie ($K^+ > 7,00$ mmol/l) und eine Normo- bis Hypochlorämie auf (DALTON *et al.* 1965, HARTMANN *et al.* 1983, GROUTIDES und MICHELL 1990a, CONSTABLE *et al.* 2005b, MÜLLER *et al.* 2012). Eine Hyperkaliämie tritt als Antwort auf eine niedrige $[Na^+]$ in der extrazellulären Flüssigkeit oder als Kompensationsmechanismus bei einer bestehenden metabolischen Azidose auf (PHILLIPS 1985, HARTMANN 1995, MICHELL 1998). Hierbei wird K^+ aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum verschoben (LEWIS und PHILLIPS 1973, KASKE 1994). Trotz Hyperkaliämie existiert im Organismus insgesamt eine negative K^+ -Bilanz (LEWIS und PHILLIPS 1978, PHILLIPS 1985, LORENZ und KLEE 2007), da K^+ bei einer Durchfallerkrankung verstärkt über den Kot ausgeschieden wird und somit eine intrazelluläre K^+ -Verarmung entsteht (NAPPERT 2008). Die Veränderungen des Elektrolythaushaltes beeinflussen auch den Flüssigkeits- sowie den Säuren-Basen-Haushalt der Durchfallkälber (s. 2.5.4.2 und 2.5.4.3), wobei die veränderten $[Na^+]$ und $[Cl^-]$ des Plasmas von besonderer Bedeutung sind (CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2009a, MÜLLER *et al.* 2012).

2.5.4.1.1 Plasmaosmolalität

Unter dem Begriff „Osmolalität“ wird die Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen je Kilogramm verstanden, wohingegen der Begriff „Osmolarität“ diese je Liter Lösung beschreibt. Bei durchfallkranken Kälbern können Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen von den physiologischen Verhältnissen leicht die Osmolalität in den Körperflüssigkeiten beeinflussen (HARTMANN *et al.* 1983). Die Art des Flüssigkeitsverlustes ist von der jeweiligen Pathogenese der Diarrhoe, der Fähigkeit der Betroffenen zu trinken und der Effektivität der Kompensationsmechanismen abhängig (ARGENZIO 1992). Bei Kälbern mit Diarrhoe können die unterschiedlich intensiven Veränderungen der Plasmaosmolalität zur Beeinflussung von Stoffaustauschvorgängen an den Membranen führen. Da betroffene Kälber vorwiegend eine verminderte (= hypotone) Plasmaosmolalität aufweisen, kommt es zum Ausströmen von Flüssigkeit aus dem Kreislauf bzw. aus dem gesamten Extrazellulärraum in Gebiete mit höherem osmotischen Druck, z. B. in das Lumen des Magen-Darm-Kanals und den Intrazellulärraum. Folglich können sowohl vermehrt Flüssigkeit über den häufig ausgeschiedenen Kot verloren gehen als auch Zellödeme mit Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels entstehen (HARTMANN *et al.* 1983).

2.5.4.2 Flüssigkeitshaushalt

Das Gesamtkörperwasser bei neugeborenen Kälbern beträgt ca. 75 - 85 % der Körpermasse (KM) (PHILLIPS und KNOX 1969, PHILLIPS und LEWIS 1973, THORNTON und ENGLISH 1978,

HARTMANN *et al.* 1988). Dieses verteilt sich zu etwa 40 % auf den intrazellulären und zu 60 % auf den extrazellulären Raum (FAYET 1971, PHILLIPS *et al.* 1971, HARTMANN *et al.* 1984a). Der Extrazellularraum kann zusätzlich in einen intravasalen (= Blutplasma) und einen extravasalen Anteil (= interstitielles und transzelluläres Volumen) untergliedert werden (HARTMANN *et al.* 1984a). Beim Kalb besteht das Plasmavolumen anfangs aus ca. 8 bis 12 % der KM (HANSARD *et al.* 1953, PHILLIPS *et al.* 1971, THORNTON und ENGLISH 1978). Natrium bildet das „osmotische Skelett“ des Extrazellularraumes (= EZR \cong ca. 50 % der KM). Dieses ermöglicht ihm sein Volumen gegen den Zug der intrazellulär gelösten Substanzen aufrechtzuerhalten. Ebenso bewirken Proteine eine Aufrechterhaltung des Plasmavolumens und einen Wiedergewinn des Wassers aus der interstitiellen Flüssigkeit trotz der entgegengesetzten Kraft des Blutdruckes (MICHELL 1974, 1979). Der Erhaltungsbedarf an Flüssigkeit liegt bei neugeborenen Tieren täglich zwischen 70 bis 90 ml Flüssigkeit je kg KM (HARTMANN 1991).

Die fäkalen Wasserverluste infolge der neonatalen Kälberdiarrhoe können von einem bis zu sechs Litern reichen (durchschnittlich 2 l/d) (PHILLIPS *et al.* 1971, LEWIS und PHILLIPS 1972, NAYLOR 1999). Diese steigen beispielsweise bei mittelgradiger Diarrhoe von etwa 5 ml auf 20 - 40 ml/kg KM pro Tag an (1 - 2 l/d). Bei starkem Durchfall scheiden betroffene Kälber 50 bis 100 ml Flüssigkeit und mehr je kg KM und Tag aus (1 - 6 l/d) (FISHER und DE LA FUENTE 1972). Während einer Durchfallerkrankung geht Wasser disproportional verloren (PHILLIPS *et al.* 1971). Im Vergleich zu gesunden Kälbern ist das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen reduziert (extrazelluläres Volumendefizit) (FAYET 1971, HARTMANN 1991), wobei der größte Wasserverlust (49,5 %) im Plasmavolumen auftritt (PHILLIPS *et al.* 1971, THORNTON und ENGLISH 1978). In dessen Folge kommt es zur Hämokonzentration mit einem Abfall des Plasmavolumens sowie einem daraus resultierenden Anstieg des Hämatokriten (+5,8 % pro Tag) und der Plasmaproteinkonzentration (+1,1 % pro Tag) (PHILLIPS *et al.* 1971, TENNANT *et al.* 1972, CONSTABLE *et al.* 2001, KASKE und KUNZ 2003). Bei auftretendem Volumenmangel ist der Organismus bestrebt durch Konzentration des Urins und somit durch Reduktion der Harnmenge Flüssigkeit einzusparen (= renale Kompensation) (FISHER und DE LA FUENTE 1972, LEWIS und PHILLIPS 1972). FISHER und MARTINEZ (1976) zeigten, dass ein Defizit in der Aufnahme von Flüssigkeit wahrscheinlicher als Ursache von Dehydratation und Hämokonzentration anzusehen ist als die exzessiven fäkalen Wasserverluste, da diese infolge einer Reduktion der ausgeschiedenen Urinmenge (Urinkonzentration) und somit resultierend in einer Erhaltung des Körperwassers durch die Nieren kompensiert werden. Folglich ist die renale Kompensation von einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme abhängig (FISHER und MARTINEZ 1976). Eine Reduktion des Gesamtkörperwassers von mindestens 12 % der KM führt bei neugeborenen Tieren i. d. R. zum *Exitus letalis* (HARTMANN *et al.* 1984a, 1988, GROUTIDES und MICHELL 1990a).

2.5.4.2.1 Dehydratation

Unter dem Begriff „Dehydratation“ wird eine Störung des Wasserhaushaltes im extra- bzw. intrazellulären Raum verstanden, die sich in Form einer Abnahme des Gesamtkörperwassers (= negative Flüssigkeitsbilanz) präsentiert und mit einer Veränderung der Plasmaosmolalität einhergehen kann (ROSSOW *et al.* 1979). Die fäkalen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, die durchfallkranke Kälber erleiden, entsprechen in ihrer Zusammensetzung nicht immer dem isotonen Aufbau des Blutes unter physiologischen Bedingungen (s. 2.5.4.1.1). Somit kann die Dehydratation in drei verschiedene

Formen auf Basis der relativen Verluste von Wasser und Elektrolyten im Vergleich zu isotoner Flüssigkeit eingeteilt werden (DALTON *et al.* 1965, HARTMANN *et al.* 1983): hypo-, iso- oder hypertone Dehydratation. Die hypotone Dehydratation ist dadurch gekennzeichnet, dass die Plasmaosmolalität reduziert ist. Der Organismus verliert über einen längeren Zeitraum im Verhältnis mehr Elektrolyte als Flüssigkeit (ROSSOW *et al.* 1979, HARTMANN *et al.* 1983). Diese Form der Dehydratation wird als besonders gefährlich betrachtet, weil die Verkleinerung des Extrazellular- bzw. Plasmaräum durch Wassereinwanderung in den Intrazellularräum (Bildung von Zellödemen) noch verstärkt wird (FAYET 1971, PHILLIPS und LEWIS 1973, ROSSOW *et al.* 1979). Eine hypertone Dehydratation entsteht bei proportional höherem Wasserverlust im Vergleich zu einer verminderten Ausscheidung von Elektrolyten bzw. von anderen osmotisch aktiven Substanzen (ROSSOW *et al.* 1979, HARTMANN *et al.* 1983, ARGENZIO 1992). Aufgrund der im Extrazellularräum herrschenden Hyperosmolalität kommt es infolge der Volumenverluste, v. a. im intravasalen Raum, zu einer Bewegung des Wassers aus dem Intrazellular- in den Extrazellularräum (ROSSOW *et al.* 1979, ARGENZIO 1992). Die so entstandene Dehydratation des Intrazellularräum geht immer mit verstärktem Durst einher (ROSSOW *et al.* 1979, THORNTON 2010). Durchfallkälber, die keine Flüssigkeit aufnehmen oder erhalten, verlieren mit der Fäzes und infolge der Verdunstung über die Atmungsorgane i. d. R. mehr Wasser als Salz (ROSSOW *et al.* 1979). Im Gegensatz zu den beiden bisher beschriebenen Formen betrifft die isotope Dehydratation fast nur den Extrazellularräum, da keine osmolare Differenz zum Intrazellularräum besteht. Somit verliert der durchfallkranke Organismus Wasser und Elektrolyte im isotonen, der Blutzusammensetzung entsprechenden Verhältnis (DALTON *et al.* 1965, ARGENZIO 1992). In der Folge ändert sich der osmotische Druck nicht (HARTMANN *et al.* 1983), sodass Durst bei dieser Dehydratationsform nicht stark ausgeprägt ist (ROSSOW *et al.* 1979). Aus der isotonen Dehydratation kann sich eine hypo- oder hypertone Dehydratation entwickeln (ROSSOW *et al.* 1979). Eine Durchfallerkrankung geht anfänglich mit einer isotonen, später infolge der eintretenden Hyponatriämie mit einer hypotonen Dehydratation einher (DALTON *et al.* 1965, PHILLIPS und LEWIS 1973). Bei Kälbern, die infolge einer Durchfallerkrankung verendeten, konnte etwa einen Tag (HARTMANN *et al.* 1983) bzw. kurz vor Eintritt des Todes (FAYET 1971) eine hypertone Dehydratation (> 300 mOsmol/kg) festgestellt werden.

2.5.4.2.2 Ermittlung und Einteilung des Dehydratationsgrades

Bisher existiert kein ideales Verfahren, um den Schweregrad einer Dehydratation exakt zu bestimmen. Unter Praxisbedingungen ist eine annähernde Abschätzung des Flüssigkeitsstatus (s. Tab. 6) ausreichend, um die entsprechende Therapie (s. 2.5.6) auswählen zu können (NAPPERT 2008). Eine Dehydratation ist labordiagnostisch gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Hämatokriten, der Hämoglobin- und Plasmaproteinkonzentration (GROUTIDES und MICHELL 1990a) sowie einen verminderten durchschnittlichen zentralen Venendruck. Diese veränderten Parameter reflektieren eine Abnahme des Plasmavolumens. Eine Verringerung des peripheren Blutflusses, die indirekt auf ein reduziertes Plasmavolumen hinweisen kann, manifestiert sich durch trockene oder blasse Schleimhäute, eine verlängerte kapillare Füllungszeit und eine niedrigere Temperatur an den Akren (DUPE *et al.* 1989, DOLL 2006). Eine Abnahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens ist gekennzeichnet durch Enophthalmus, herabgesetzten Hautturgor und trockene Schleimhäute. CONSTABLE *et al.* (1998) konnten zeigen, dass der Grad einer Dehydratation sowohl am besten mit dem Enophthalmus als auch mit der Hautelastizität am Hals bzw. Thorax (Hautfaltentest) sowie mit

der Plasmaproteinkonzentration korreliert. Mit Hilfe dieser drei Parameter wurden von CONSTABLE *et al.* (1998) Gleichungen zur Berechnung des Dehydratationsgrades abgeleitet (s. 3.5, S. 41). Weiterhin stellt eine Erhöhung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum sowie eine Harndichte von $> 1,012$ einen Hinweis auf den Dehydratationsgrad dar (KASKE und KUNZ 2003, DOLL 2006). Unter experimentellen Bedingungen kann bei Kälbern ein Flüssigkeitsdefizit mit Hilfe von Radioindikatoren (Isotopenverdünnungsmethode) oder bestimmten Farbstoffen, wie Evans blue oder Phenazon (Antipyrin), exakt bestimmt werden (HARTMANN 1991).

Tab. 6 Ausprägung klinischer Symptome und die davon abgeleiteten Grade der Dehydratation.

	geringgradig/ leicht dehydriert	mittelgradig/ mäßig dehydriert	hochgradig/ schwer dehydriert	tödlich	Quellen
Dehydratationsgrad	k.A.	4 – 8 %	≥ 10 %	k.A.	GUZELBEKTES <i>et al.</i> (2007)
Körpergewichtsverlust (in % der KM)	1 – 5 %	6 – 8 %	9 – 11 %	≥ 12 %	BYWATER (1983)
	6 – 7 %	8 – 10 %	über 11 – 12 %	k.A.	RADEMACHER (2011)
klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> ◇ milde Depression ◇ reduzierter Harnabsatz 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Abnahme der Hautelastizität ◇ eingesunkene Augen ◇ geschwächt, aber stehfähig ◇ stärkere Reduktion des Harnabsatzes 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Zunahme der zuvor genannten Symptome ◇ Verlust der Stehfähigkeit/ Festliegen ◇ kalte Akren 	k.A.	BYWATER (1983)
Abstand des Bulbus zum medialen Augenwinkel	1 – 2 mm	3 – 4 mm	≥ 5 mm	k.A.	CONSTABLE <i>et al.</i> (1998)
Hautfaltentest	3 – 4 sec	5 – 6 sec	≥ 7 sec	k.A.	

k.A. = keine Angabe

2.5.4.3 Säuren-Basen-Haushalt (SBH)

Eine Störung des SBH (Dyshydrie) im durchfallkranken Organismus ist von den Prozessen im Darm, in der Niere und in der Skelettmuskulatur, welche mit dem Transport von Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- und Protonen verbunden sind, abhängig (ARGENZIO 1992). Für die Betrachtung des SBH existieren zwei Modelle, das nach Henderson-Hasselbalch und das nach Stewart (STEWART 1983, CONSTABLE 2000, REHM *et al.* 2004, REINHOLD *et al.* 2006). Nach dem Stewart-Modell kontrolliert der Organismus den SBH durch Veränderungen von drei unabhängigen Variablen (HARTMANN und BERCHTOLD 1997): (1) Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (pCO_2), der durch die Lunge reguliert und durch alveoläre Ventilation verändert wird; (2) starke Ionendifferenz (= SID = *strong ion difference*), die durch den Magen-Darm-Trakt sowie die Nieren reguliert und durch renale Resorption von Cl^- -Ionen verändert wird; (3) Gesamtkonzentration von nichtflüchtigen schwachen Säuren im Plasma (= $[\text{A}_{\text{tot}}]$ = *acid total*), die im Körper zu 95 % von Proteinen und zu 5 % von anorganischem Phosphat gebildet und von der Leber reguliert werden. Alle anderen Variablen des SBH, wie pH-Wert, $[\text{HCO}_3^-]$ oder *base excess* (= BE), sind nach diesem Modell von den zuvor genannten Größen abhängig (HARTMANN und BERCHTOLD 1997, REHM *et al.* 2004). Die drei Stewart-Variablen stellen

sekundär den pH-Wert in den Körperflüssigkeiten ein (STEWART 1983, CONSTABLE 2000, REINHOLD *et al.* 2006, BACHMANN *et al.* 2009a).

Ein häufiger Befund bei Kälbern mit spontan auftretender Diarrhoe ist die metabolische Azidose (BOOTH und NAYLOR 1987, TREFZ *et al.* 2012). Diese zeichnet sich u. a. durch einen Abfall des Blut-pH-Wertes unter 7,36 (Azidämie) (NAYLOR 1987, KASKE 1994, HARTMANN *et al.* 1997) und eine verringerte SID sowie eine erhöhte $[A_{\text{tot}}]$ des Plasmas aus (CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2009a, MÜLLER *et al.* 2012, STÄMPFLI *et al.* 2012). Idealerweise kann der Schweregrad einer metabolischen Azidose exakt mit Blutgasmessgeräten bestimmt werden (KASARI 1999, NAPPERT 2008). Eine unmittelbare Lebensgefahr besteht, wenn der pH-Wert im venösen Blut auf $\leq 6,85$ sinkt (GROUTIDES und MICHELL 1990a, HARTMANN *et al.* 1997). Die meisten Durchfallkälber entwickeln sekundär eine metabolische Azidose (HARTMANN und BERCHTOLD 1997, NAYLOR 1999). Die intestinalen Elektrolytverluste und die daraus resultierenden Elektrolyt-imbalances ($\text{Na}^+ \downarrow$, $\text{Cl}^- \uparrow$) sowie die hypovolämisch ausgelöste prärenale Niereninsuffizienz verursachen bei Durchfallkälbern eine azidotische Stoffwechsellage (TENNANT *et al.* 1972, BACHMANN *et al.* 2009a). Ebenfalls kann die Akkumulation von organischen Säuren im Blut zur Entstehung einer metabolischen Azidose beitragen bzw. eine bestehende Azidose verschlimmern (KASARI und NAYLOR 1986, ARGENZIO 1992). Es wird beispielsweise L-Laktat aufgrund einer ischämisch bedingten Hypoxie (anaerobe Glykolyse) (LEWIS *et al.* 1975, NAPPERT 2008) oder D-Laktat vermutlich aufgrund bakterieller Fermentation im Dickdarm vermehrt produziert (OMOLE *et al.* 2001, EWASCHUK *et al.* 2004).

Der Schweregrad, die Art sowie der Grad der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose variiert mit dem Alter der Durchfallkälber (NAYLOR 1987, TREFZ *et al.* 2012). Hierbei dominieren zwei Formen der metabolischen Azidose beim durchfallkranken Kalb: die hyperchlorämische Azidose, die durch eine Verschiebung des Na^+ - Cl^- -Verhältnisses mit einer relativen Erhöhung der $[\text{Cl}^-]$ entsteht (REHM *et al.* 2004), und/oder die Laktatazidose. Innerhalb der ersten Lebenswoche weisen Kälber mit Durchfall eine geringere Azidämie als ältere Tiere auf. Dies kommt in einem höheren pH-Wert, einer geringeren $[\text{D-Laktat}]$ sowie einer höheren $[\text{L-Laktat}]$ im Blut zum Ausdruck. Folglich sind für eine L-Laktatazidose besonders Kälber im Alter von bis zu einer Woche anfällig (NAYLOR 1987, BINDING *et al.* 2000, TREFZ *et al.* 2012). Bei älteren Durchfallkälbern (≥ 8 d) steigt die Serum- $[\text{L-Laktat}]$ erst kurz vor Eintritt des Todes stark an (HARTMANN *et al.* 1984b). Im Vergleich zu jüngeren Tieren entwickeln diese metabolische Azidosen anderer Genese mit teilweise niedrigerem Blut-pH-Wert und größerem Basendefizit (DEMIGNÉ *et al.* 1980, NAYLOR 1989, BACHMANN *et al.* 2009a, TREFZ *et al.* 2012). Eine Hyper-D-Laktatämie (Plasma- $[\text{D-Laktat}] > 3$ mmol/l) und somit eine D-Laktatazidose tritt häufig bei durchfallkranken Kälbern auf (OMOLE *et al.* 2001, EWASCHUK *et al.* 2003, LORENZ 2009). Da D-Laktat neurotoxisch wirkt (ABEYSEKARA *et al.* 2007), entstehen bei Durchfallkälbern Störungen des zentralen Nervensystems hauptsächlich aufgrund einer D-Laktatämie anstatt aufgrund einer Azidämie (LORENZ *et al.* 2005). Häufig zeigen die betroffenen Kälber einen schwankenden Gang, Ataxien, Somnolenz sowie eine Verschlechterung des Palpebralreflexes (LORENZ 2004a, TREFZ *et al.* 2012, SCHWEDHELM *et al.* 2013). Daher erzeugt eine Hyper-D-Laktatämie die meisten klinischen Symptome, welche einer metabolischen Azidose zugeschrieben werden (LORENZ 2004b, ABEYSEKARA *et al.* 2007, TREFZ *et al.* 2012).

2.5.5 Protokolle zur Induktion einer Dehydratation

Für Untersuchungen zur Korrektur einer Dehydratation bei Durchfallkälbern sind folgende Modelle, die eine Dehydratation bei jungen Kälbern experimentell auslösen, entwickelt worden. Diese können in zwei Gruppen eingeteilt werden: infektiöse und nicht-infektiöse Protokolle.

2.5.5.1 Infektiöse Ansätze

Durch orale Verabreichung von Lösungen, die einen Erreger (z. B. darmpathogene *E. coli*, *Salmonella dublin*) oder dessen Toxine bzw. Kot von spontan an Durchfall erkrankten Kälbern (Rota-, Coronavirus, *E. coli*, Kryptosporidien) enthalten, kann eine hochgradige Diarrhoe bei gesunden Tieren experimentell ausgelöst werden (TENNANT *et al.* 1972, TZIPORI *et al.* 1983, HARTMANN *et al.* 1988, HEATH *et al.* 1989, BROOKS *et al.* 1997, NAYLOR *et al.* 1997). In deren Folge kann bei den Probanden eine Dehydratation (BYWATER und LOGAN 1974, ROUSSEL *et al.* 1988, DUPE *et al.* 1989) sowie manchmal zusätzlich eine mittelgradige metabolische Azidose (Blut-pH < 7,20) entstehen (BYWATER 1977, BOOTH und NAYLOR 1987, GROUTIDES und MICHELL 1990a, BROOKS *et al.* 1996).

2.5.5.2 Nicht-infektiöse Ansätze

Über eine medikamentös gesteigerte Diurese durch Gabe von Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid, Spironolacton) kann experimentell eine Hypovolämie und somit eine Dehydratation provoziert werden. In der Studie von DUPE *et al.* (1989) konnte isoliert eine Dehydratation der Probanden durch die intraperitoneale Gabe von Mannitol (= osmotisches Diuretikum) in Kombination mit intravenösen Diuretika (z. B. das Schleifendiuretikum Etacrynsäure) ausgelöst werden. Dieses Dehydratationsmodell erzielte eine Reduktion des Plasmavolumens von über 30 %. Weiterhin kann jede osmotisch aktive Substanz bei gesunden Tieren Durchfall (= osmotische Diarrhoe) auslösen, wenn diese in Mengen gegeben wird, welche die intestinale Kapazität für Verdauung oder Absorption übersteigt. Dies geschieht beispielsweise bei Überladung des Darms mit KH oder Fetten (HARTMANN *et al.* 1989, SMITH und MAGDESIAN 2009). Eine osmotische Diarrhoe und in deren Folge eine Dehydratation kann durch orale Gabe von nicht-verdaulichen Zuckern, wie Saccharose (PHILLIPS *et al.* 1971, LEWIS und PHILLIPS 1972) oder Sorbitol (NAPPERT *et al.* 1993), ausgelöst werden. Einige Arbeitsgruppen (CONSTABLE *et al.* 1996, 1998, WALKER *et al.* 1998a, 1998b, CONSTABLE *et al.* 2001, LEAL *et al.* 2008, 2012) kombinierten in ihren Versuchsprotokollen die orale Gabe von Saccharose und den Einsatz von Diuretika (i.m., p.o.) miteinander, um u. a. stark wässrigen Durchfall, eine mittel- bis hochgradige Dehydratation und teilweise eine geringgradige metabolische Azidose bei den Probanden zu induzieren. Zur Aufrechterhaltung des Durchfalls während der jeweiligen Versuche wurde in einigen Studien die Saccharosefütterung fortgesetzt (CONSTABLE *et al.* 1996, 2001, LEAL *et al.* 2012).

2.5.6 Orale Rehydratationstherapie

Die Maßnahmen zur Therapie einer Durchfallerkrankung müssen den Ersatz der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, die adäquate Korrektur einer bestehenden Azidose sowie die Zufuhr von Energie gewährleisten (PHILLIPS 1985, BOOTH und NAYLOR 1987, NAYLOR 1999, HARTMANN und BACHMANN 2007, NAPPERT 2008). Flüssigkeits-Elektrolyttränken sind hierbei lebensrettend für Durchfallkälber. Sie stellen aber kein Mittel gegen Durchfall dar, sondern sind als symptomatische

Behandlungsmethode anzusehen (BYWATER 1983, RADEMACHER 2011). Oral verabreichte Elektrolytlösungen erwiesen sich als eine praktische, relativ sichere, kostengünstige und sowohl bei bakteriell als auch viral bedingter Diarrhoe wirksame Methode zur Behandlung der metabolischen Azidose und Dehydratation bei durchfallkranken Kälbern mit erhaltenem Saugreflex (BYWATER 1983, NAYLOR *et al.* 1990, NAPPERT und SPENNICK 2003, SMITH 2009). Somit sind diese die Therapie der Wahl (DEMIGNÉ *et al.* 1983, COENEN 1998, KASKE 2002). Die orale Rehydratationstherapie ist gewöhnlich erfolgreich, wenn diese zeitnah nach Auftreten der ersten Durchfallsymptome eingeleitet wird (GROVE-WHITE 1998, LORENZ *et al.* 2011), da die frühzeitige Anwendung von ORL sehr effektiv in der Vorbeugung einer hochgradigen Dehydratation ist (HEATH *et al.* 1989, KASKE und KUNZ 2003, DOLL 2006). Bei Kälbern, die entweder stärker als 9 % dehydriert sind oder keinen Saugreflex zeigen und mittel- bis hochgradig somnolent sind, muss initial eine intravenöse Infusionstherapie eingeleitet werden (BYWATER 1983, BERCHTOLD 2009, GUNN *et al.* 2009). Anschließend erfolgt die orale Flüssigkeitstherapie (BYWATER 1983, PHILLIPS 1985, KASKE 1994, SADIEK und SCHLERKA 1996). Zusätzlich kann die einmalige Anwendung von Meloxicam (nicht-steroidales Antiphlogistikum) beim Durchfallkalb den Appetit anregen und die Aufnahme von ORL verbessern (PHILIPP *et al.* 2003, TODD *et al.* 2010). Nur wenn systemische Folgen, wie z. B. eine Septikämie oder Begleiterkrankungen, bestehen, sollten zusätzlich Antibiotika eingesetzt werden (BYWATER 1983, MICHELL 1998, RADEMACHER *et al.* 2002, CONSTABLE 2004, LORENZ *et al.* 2011).

2.5.6.1 Zusammensetzung oraler Rehydratationslösungen (ORL)

Ursprünglich wurde die „WHO-Lösung“ zur oralen Behandlung von Cholerapatienten eingeführt und findet nach der Empfehlung der WHO bei Säuglingen mit Durchfall Einsatz. Diese setzt sich aus 3,5 g NaCl, 2,5 g NaHCO₃, 1,5 g KCl und 20 g Glukose pro Liter Wasser (s. Tab. 7) zusammen (AVERY und SNYDER 1990). In Anlehnung an die WHO-Formel können orale Rehydratationslösungen leicht selbst hergestellt (DOLL 2006) und erfolgreich beim Kalb eingesetzt werden (COENEN 1998, MCCLURE 2001). Die Effektivität einer ORL ist von ihrer Zusammensetzung und nicht von der spezifischen Durchfallursache abhängig. Verschiedene Produkte oraler Rehydratationslösungen, die sich teilweise erheblich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden, sind auf dem Markt erhältlich (NAYLOR *et al.* 1990, GUNN *et al.* 2009, SMITH 2009). ORL setzen sich aus Wasser, Elektrolyten (Na⁺, K⁺, Cl⁻) und Puffersubstanzen (Bicarbonat, Acetat, Citrat oder Propionat) sowie Energiesubstraten (Glukose und Aminosäuren, meist Glycin) zusammen (BYWATER 1983, PHILLIPS 1985, COENEN 1998, SMITH 2009). Die ideale Elektrolyt- und Pufferkonzentration, Osmolalität sowie Energiequelle einer ORL für Kälber (s. Tab. 7) ist nach wie vor umstritten (NAYLOR 1999, CONSTABLE *et al.* 2001, NAPPERT 2003).

Natrium muss in ausreichender Konzentration in einer ORL enthalten sein, da Na⁺ das Skelett der extrazellulären Flüssigkeit darstellt und somit dessen Absorption die Normalisierung des Flüssigkeitshaushaltes fördert (CONSTABLE *et al.* 2001). Einige Autoren schlagen für eine optimale ORL eine [Na⁺] von 90 - 133 mmol/l vor, um eine schnelle Korrektur der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste zu bewirken (MICHELL *et al.* 1992, BROOKS *et al.* 1996, SMITH 2009). Die Höhe der [Na⁺] bestimmt das Ausmaß der Rehydratation (SMITH 2009). Für den Glukose-vermittelten Na⁺-Transport sollte ein Kohlenhydrat : Na⁺-Verhältnis von 1 : 1 bis 3 : 1 vorliegen (AVERY und SNYDER 1990, WHO 2006). Trotz einer bestehenden Hyperkaliämie muss eine ORL angesichts der signifikanten fäkalen

K⁺-Verluste gewisse Mengen an K⁺ enthalten (PHILLIPS 1985, MICHELL 1998). Entsprechend der Menge an Kationen muss eine ORL auch eine analoge Konzentration an Anionen enthalten, z. B. Chlorid, Acetat, HCO₃⁻, Propionat (DEMIGNÉ *et al.* 1981, NAPPERT 2003).

Die enthaltenen Energieträger dienen u. a. dazu, die Aufnahme von Elektrolyten (v. a. Na⁺) und somit passiv die von Wasser aus dem Darm ins Blut zu verbessern (RADEMACHER 2011). Die primäre Energiequelle einer ORL ist Glukose (SEN *et al.* 2006). Die optimale Glukosekonzentration einer ORL liegt bei 110 - 140 mmol/l. Diese bewirkt eine maximale Absorption von Wasser und Na⁺. Hingegen tritt bei Glukosekonzentrationen von > 260 mmol/l eine Nettosekretion von Wasser in den Darm auf (→ osmotische Diarrhoe) (NAPPERT *et al.* 1997).

Je nach Produkt weisen ORL unterschiedliche Osmolalitäten (iso-, hypo- oder hypertone) auf (NAYLOR 1999). Kommerziell für Kälber erhältliche ORL besitzen eine isotone bis stark hypertone Zusammensetzung (SMITH 2009, LORENZ *et al.* 2011). Für Menschen empfiehlt die WHO neuerdings hypotone Formulierungen (245 mOsmol/l) (MICHELL 2005, WHO 2006). Die höhere Osmolalität einer ORL für Kälber reflektiert die höhere Glukosekonzentration (JONES *et al.* 1984, BROOKS *et al.* 1996), welche zugefügt wurde, um zusätzliche Nährstoffe bereitzustellen (MICHELL 1998). Weitere Bestandteile, die in einer ORL enthalten sein können, sind quellfähige und/oder schleimbildende Substanzen, Probiotika sowie Heilpflanzenextrakte (COENEN 1998, KASKE und KUNZ 2003). Allerdings ist deren Wirksamkeit bislang nicht ausreichend wissenschaftlich bewiesen (COENEN 1998) bzw. widerlegt worden (NAYLOR und LIEBEL 1995, CEBRA *et al.* 1998, SWEENEY 2000).

Tab. 7 Empfehlungen für mögliche Zusammensetzungen von ORL-Produkten für Kälber im Vergleich zur WHO-Lösung.

	WHO-Lösung	ORL-Formulierungen für Kälber					
Na ⁺ (mmol/l)	90	~ 140	80-120	100-120	80-100	100-120	90-130
K ⁺ (mmol/l)	20	4-5	20-30	20	20-30	20	10-30
Cl ⁻ (mmol/l)	80	≤ 110	k.A.	50	40-70	50	40-80
Puffersubstanz (mmol/l)	10	+	50-80	50-80	≥ 30	60-80	≥ 50
Glukose/Glycin (mmol/l)	111/k.A.	+/+	100-150/ k.A.	110-140/ k.A.	k.A.	100-260/ k.A.	+/k.A.
Osmolarität (mOsmol/l)	310	~ 300	k.A.	300-430	k.A.	k.A.	500-600
Quelle	AVERY und SNYDER (1990)	HARTMANN (2002)	KASKE und KUNZ (2003)	NAPPERT (2003)	DOLL (2006)	NAPPERT (2008)	SMITH (2009)

k.A. = keine Angabe; + = sollte in ORL enthalten sein

2.5.6.2 Verabreichungsmöglichkeiten von ORL

Es existiert keine einheitliche Auffassung, wie eine Diätbehandlung bei durchfallkranken Kälbern am effektivsten zu gestalten ist (HARTMANN 2002). Zeitweilig war es umstritten, ob Diättränken für einige Mahlzeiten mit gleicher Menge anstelle der Milchtränke oder aber mit kleinerem Volumen zusätzlich zur Milchtränke verabreicht werden sollten (RADOSTITS *et al.* 1975, HEATH *et al.* 1989, HARTMANN 1995, ROSENBERGER und FRERKING 1995). Auch wurde empfohlen, bei Auftreten einer Durchfallerkrankung den betroffenen Tieren die Milchtränke zu entziehen (RADOSTITS 1975). Stattdessen sollten diese für einen kurzen Zeitraum nur Glukose-Elektrolyttränken erhalten

(DEMIGNÉ *et al.* 1983). Zum einen wurde befürchtet, dass der bereits bestehende Durchfall durch Maldigestion und Malabsorption von Milchbestandteilen, in deren Folge der osmotische Druck im Chymus erhöht wird (\rightarrow osmotische Diarrhoe), verschlimmert werden kann (RADOSTITS *et al.* 1975, NAYLOR 1999, SVENSSON *et al.* 2003) und zum anderen, dass einige Puffersubstanzen negative Effekte auf die Milchgerinnung (s. 2.5.6.3) haben (HEATH *et al.* 1989).

Neuere Studien ergaben hingegen (NAPPERT *et al.* 1993, DOLL *et al.* 2004), dass Durchfallkälber die Milchhaltsstoffe annähernd so gut wie gesunde Tiere verwerten können und das Beibehalten der Milchtränke den Durchfall nicht verstärkt. Weitere Vorteile der fortgesetzten Milchfütterung sind eine Gewichtszunahme trotz Durchfall, eine geringere Auszehrung sowie eine schnellere Genesung der betroffenen Kälber und eine bessere Aufrechterhaltung des Plasmavolumens (MCLEAN und BAILEY 1972, FISHER und MARTINEZ 1976, HEATH *et al.* 1989, GARTHWAITE *et al.* 1994, HINDERER *et al.* 1999, GOODELL *et al.* 2012). Folglich müssen an Diarrhoe erkrankte Kälber auch weiterhin mit Milch oder MAT versorgt werden, um deren Energie- und Nährstoffbedarf zu decken und somit deren Wachstum aufrechtzuerhalten (HEATH *et al.* 1989, NAPPERT *et al.* 1993, SADIEK und SCHLERKA 1996, CONSTABLE *et al.* 2001, NAPPERT 2008, CONSTABLE *et al.* 2012, GOODELL *et al.* 2012). Außerdem hat Milch einen Nähreffekt auf die Epithelzellen, hält eine höhere Enzymaktivität im Gastrointestinaltrakt aufrecht und stellt Proteine für die Reparatur von geschädigter Darmschleimhaut bereit (LEVINE *et al.* 1974, HEATH *et al.* 1989). Andererseits kann die alleinige Fütterung von Milch die entstandenen Defizite nicht decken (NAPPERT 2003). An Durchfall erkrankte Kälber, welche ausschließlich Milch bzw. MAT erhielten, wiesen eine höhere Mortalität auf als jene, denen zunächst für 48 h lediglich eine in Wasser zubereitete ORL (Wasser-ORL) gefüttert wurde (BYWATER 1980, BOOTH und NAYLOR 1987). Die ausschließliche Fütterung von isotoner Wasser-ORL über 48 h an durchfallkranke Kälber mit einer mittelgradigen Azidose ($\text{Blut-pH} < 7,20$) führte zu einer besseren Rehydrierung sowie zu einer Verminderung der metabolischen Azidose im Vergleich zur Fütterung von MAT (BOOTH und NAYLOR 1987). Daher müssen die während einer Durchfallerkrankung mit dem Kot verlorenen Elektrolyte (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) über von außen zugeführte Elektrolytlösungen ausgeglichen werden, da Milch bzw. MAT nur geringe Konzentrationen dieser Elektrolyte enthält (NAPPERT *et al.* 1997, DOLL 2006). Sofern durchfallkranke Kälber ausschließlich mit Glukose-Elektrolytlösungen therapiert werden, ist das Resultat ein Mangel an Energie. Infolgedessen magern die Tiere zusehends ab (MCLEAN und BAILEY 1972, RADEMACHER 2011). Die Energiezufuhr aus drei Litern Milch entspricht der aus über 30 Litern ORL, welche nach der WHO-Formel zubereitet wurde (MICHELL 1998, 2005). Die übliche Tagesdosis von ORL beträgt aber nur vier bis sechs Liter (KASKE und KUNZ 2003, NAPPERT 2003, MICHELL 2005). Folglich können diese Flüssigkeits-Elektrolyttränken, allein verabreicht, nicht annähernd den Energiebedarf der Kälber decken (PHILLIPS 1985, FETTMAN *et al.* 1986, RADEMACHER *et al.* 2002). ORL stellen somit eine flankierende Maßnahme bei aufrechterhaltener Milchfütterung dar (MICHELL 2005).

In der Wissenschaft wird kontrovers diskutiert, ob die Flüssigkeits-Elektrolytlösungen als Zwischentränken (SADIEK und SCHLERKA 1996, RADEMACHER *et al.* 2002, KASKE und KUNZ 2003, DOLL 2006, RADEMACHER 2011) und somit zeitlich versetzt (s. Tab. 8) zur normalen Milchtränke (HEATH *et al.* 1989, MICHELL 1998, NAYLOR 1999) oder aber eingemischt in die Milchtränke (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009) verabreicht werden sollten. Bei

gleichzeitiger Gabe von ORL und Milch wird eine Störung der abomasalen Milchgerinnung befürchtet (HEATH *et al.* 1989, NAYLOR 1999, KASKE 2002, RADEMACHER *et al.* 2002).

Tab. 8 Tränkeplan nach RADEMACHER *et al.* (2002) für Kälber mit Neugeborenenenddurchfall (exemplarisch an einem Kalb mit 40 - 50 kg KM).

Tränkezeitpunkt	Vollmilch (in Litern) (Tagesbedarf beträgt 12 % der KM)	Elektrolyttränke (in Litern) (im zeitlichen Abstand zur Milchtränke von ca. 2 h)
morgens	1,5 - 2	-
vormittags	-	1 - 1,5
mittags	1,5 - 2	-
nachmittags	-	1 - 1,5
abends	1,5 - 2	-
spät abends	-	1 - 2

2.5.6.3 Effekte von ORL auf die abomasale Milchgerinnung

Abhängig von ihren Inhaltsstoffen kann eine ORL die Milchgerinnung zulassen, verringern oder sogar verhindern (NAPPERT 2008). Ergebnisse von *in vitro*-Versuchen nach Zugabe von Labferment zeigen, dass ORL, welche der Milch zugegeben werden und eine große Menge von HCO_3^- ($\geq 75,5$ mmol/l), Citrat ($\geq 13,3$ mmol/l) und/oder Glukose enthalten, negative Effekte auf die Milchgerinnungszeit haben. Im Gegensatz dazu führen isotone ORL, die hauptsächlich Acetat und Propionat enthalten, zu keiner Störung der Milchgerinnungszeit *in vitro*, wenn diese geringe Mengen an Citrat ($\leq 3,3$ mmol/l) beinhalten (NAYLOR 1992, NAPPERT und SPENNICK 2003).

In vivo führt die Gabe HCO_3^- -haltiger ORL im Vergleich zur Milchfütterung zu einem Anstieg des abomasalen pH-Wertes (REINHOLD *et al.* 2006, BACHMANN *et al.* 2009b) und in dessen Folge zur Neutralisierung der abomasalen Acidität. Die Veränderung des abomasalen pH-Wertes durch alkalische ORL, die Komplexbildung von Ca^{2+} mit citrathaltigen ORL ($\geq 13,3$ mmol/l) sowie die einfache Verdünnung der Milch mit Wasser-ORL (1 : 1) könnte die Milchgerinnung im Labmagen bei kombinierter Fütterung von Milch und ORL beeinträchtigen (NAYLOR 1992, NAPPERT und SPENNICK 2003). Dies könnte wiederum die abomasale Entleerung beschleunigen und dadurch die Symptome des Durchfalls noch verstärken (HEATH *et al.* 1989). In einer Studie von HEATH *et al.* (1989) hatten HCO_3^- -haltige ORL trotz zeitlich getrennter Fütterung von Milch einen negativen Effekt auf die Körpermasseentwicklung. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt bei höheren Raten der Milchfütterung. Daher empfehlen die Autoren, dass bei fortgeführter Milchfütterung ORL eingesetzt werden sollten, die kein HCO_3^- enthalten. Im Gegensatz zum HCO_3^- sind Acetat, Propionat, Laktat, Citrat und Gluconat nur alkalisierend wirksam, wenn diese nach Absorption durch die Leber oder andere Gewebe (Herz-, Skelettmuskel, Drüsen-, Fettgewebe) metabolisiert wurden (HARTMANN und BERCHTOLD 1997, KASARI 1999, NAYLOR 1999). Somit beeinträchtigen diese nicht die abomasale Acidität und sollten ebenso nicht die Milchgerinnung oder -verdauung beeinflussen (MICHELL 1998, NAPPERT und SPENNICK 2003). Folglich sollte nach Meinung einiger Autoren (CONSTABLE *et al.* 2001, NAPPERT und SPENNICK 2003, NAPPERT 2008, SMITH *et al.* 2012) bei der Behandlung dehydrierter Kälber mit Durchfall eine isotonische ORL mit metabolisierbaren Puffern den hoch HCO_3^- - und citrathaltigen ORL bei fortgeführter Milchgabe vorgezogen werden.

Nach REINHOLD *et al.* (2006) hingegen bewirken HCO_3^- -haltige ORL keine signifikant höhere Auslenkung des abomasalen pH-Wertes als HCO_3^- -freie ORL. NAYLOR *et al.* (1990) konnten zeigen, dass die Gabe einer HCO_3^- -haltigen ORL an Durchfallkälber zusätzlich zur Milchfütterung zu ähnlichen Gewichtszunahmen führte wie die Verabreichung einer acetathaltigen ORL. In früheren

in vitro-Studien wurde der Einfluss der abomasalen Ansäuerung nicht mit eingeschlossen. Neuere *in vitro*-Untersuchungen konnten bei in MAT zubereiteten ORL (MAT-ORL) nach vorheriger Ansäuerung auf pH 5,5 und Zugabe von Chymosin immer Milchgerinnung nachweisen, sowohl bei HCO_3^- -, acetat-, citrat- als auch bei propionathaltigen ORL (BACHMANN *et al.* 2009b). Dies konnte *in vivo* durch zwei aktuelle Untersuchungen bestätigt werden. Hierbei beeinträchtigten ORL mit Citratkonzentrationen von ≤ 12 mmol/l bzw. $[\text{HCO}_3^-]$ von ≤ 62 mmol/l die abomasale Milchgerinnung bei gesunden Kälbern nicht (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009). Bestätigt wird dieses Ergebnis durch eine andere Studie, in der die ORL, welche bereits CONSTABLE *et al.* (2009) einsetzten, gleichzeitig mit der Milchtränke verabreicht wurde und zu keiner Reduktion der Körpergewichtszunahmen von durchfallkranken Kälbern führte (GOODELL *et al.* 2012).

2.5.6.4 Effekte von ORL auf den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt

2.5.6.4.1 Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushalt

Da der Flüssigkeitsverlust bei Kälberdiarrhoe hauptsächlich extrazellulär auftritt (FAYET 1971, PHILLIPS *et al.* 1971, PHILLIPS und LEWIS 1973) und Na^+ das vorherrschende Kation in der extrazellulären Flüssigkeit ist (HARTMANN *et al.* 1983), erfordert die Therapie eine physiologisch schnellst mögliche Wiederauffüllung des Na^+ -Defizits (CONSTABLE *et al.* 1996, WALKER *et al.* 1998b). Die kombinierte Gabe von Na^+ und Glukose ist hierbei vorteilhaft, da diese die Na^+ -Absorption im Dünndarm über einen Na^+ -Glukose-Cotransport begünstigt (AVERY und SNYDER 1990). Neben Glukose verbessern auch neutrale Aminosäuren, wie z. B. Glycin, L-Glutamin oder L-Alanin, und flüchtige Fettsäuren, wie z. B. Acetat oder Propionat, sowie Citrat die Na^+ -Absorption im Darm (BYWATER 1977, DEMIGNÉ *et al.* 1981, 1983, SMITH 2009). Durch die Resorption von Na^+ entsteht ein osmotischer Gradient, dem das Wasser passiv folgt (DOLL 2006, NAPPERT 2008). Um einen Liter extrazelluläre Flüssigkeit zu „ersetzen“, müssen 145 mmol Na^+ absorbiert werden (MICHELL 2005). Das Risiko für das Auftreten einer Hypernatriämie soll jedoch gering gehalten werden (MICHELL 1998).

Der Gesamt-Flüssigkeitsbedarf von Durchfallkälbern setzt sich aus drei Anteilen zusammen (HARTMANN 1995, RADEMACHER 2011): (1) dem gewichtsabhängigen Grundbedarf (ca. 10 % der KM); (2) den bereits eingetretenen Flüssigkeitsverlusten (abschätzbar am Austrocknungsgrad der Kälber); (3) den laufenden Flüssigkeitsverlusten (abhängig von der Schwere des Durchfallgeschehens). Bei erhaltener Sauglust wird der tägliche Flüssigkeitserhaltungsbedarf durch die Milch abgedeckt. Für den Ersatz der bereits bestehenden Verluste und den Ausgleich der laufenden Verluste müssen den betroffenen Tieren Flüssigkeits-Elektrolyttränken und/oder Infusionen zugeführt werden (SADIEK und SCHLERKA 1996, RADEMACHER 2011). Kaliumkonzentrationen von bis zu 20 mmol/l können gefahrlos bei Durchfallkälbern mit Hyperkaliämie eingesetzt werden und sind notwendig in einer ORL, um die Gesamtkörper- K^+ -Verarmung zu korrigieren (ROUSSEL und KASARI 1990).

2.5.6.4.2 Säuren-Basen-Haushalt

Verschiedene Elektrolytpräparate zur oralen Verabreichung sind kommerziell erhältlich und effektiv in der Rehydrierung von durchfallkranken Kälbern. Diese unterscheiden sich aber deutlich in ihrer Pufferkapazität (BOOTH und NAYLOR 1987, GUNN *et al.* 2009) und damit in ihrer Fähigkeit, eine bestehende metabolische Azidose zu korrigieren (DUPE *et al.* 1989). Eine Vielzahl von Vergleichen

zwischen experimentellen und kommerziellen Lösungen stellte heraus, dass pufferhaltige Produkte durchweg bessere Erfolge erzielen als nicht-pufferhaltige (BOOTH und NAYLOR 1987, DUPE *et al.* 1989, NAYLOR *et al.* 1990). Stark alkalisierende Lösungen zeigen die besten Ergebnisse (MICHELL *et al.* 1992, BROOKS *et al.* 1996). Folglich ist der Einschluss einer Puffersubstanz (= schwaches Anion) in eine ORL entscheidend für die effektive Behandlung einer metabolischen Azidose (GOODELL *et al.* 2012), da eine Rehydratation allein keine Azidose korrigiert (KASARI und NAYLOR 1985). Bicarbonathaltige ORL können direkt ihre alkalisierende Wirkung im Organismus entfalten, da HCO_3^- im Organismus sofort mit Protonen unter Bildung von CO_2 und H_2O reagiert (HARTMANN und BERCHTOLD 1997, NAYLOR 1999, NAPPERT und SPENNICK 2003). Somit sind HCO_3^- -haltige ORL effektiv bei der Korrektur einer metabolischen Azidose (BOOTH und NAYLOR 1987, NAYLOR *et al.* 1990). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die metabolisierbaren Basen Acetat und Propionat bei gesunden (NAYLOR und FORSYTH 1986) sowie durchfallkranken Kälbern (NAYLOR *et al.* 1990, SEN *et al.* 2009) eine ähnlich alkalisierende Wirkung wie HCO_3^- besitzen. Diese kurzkettigen flüchtigen Fettsäuren haben mehrere theoretische Vorteile gegenüber HCO_3^- (SMITH 2009): (1) sie beeinflussen nicht den pH-Wert oder die Milchgerinnung im Labmagen (NAYLOR 1992, MARSHALL *et al.* 2008); (2) sie begünstigen die Na^+ - und Wasserabsorption im Dünndarm (DEMIGNÉ *et al.* 1981, 1983); (3) bei ihrer Metabolisierung wird Energie freigesetzt (PHILLIPS 1985, BROOKS *et al.* 1996). Ein potentieller Nachteil ist aber, dass der Metabolismus dieser Basen bei Kälbern mit Durchblutungsstörungen infolge einer Dehydratation beeinträchtigt sein kann und dadurch deren Wirksamkeit begrenzt wird (NAYLOR und FORSYTH 1986, KASARI 1999).

Die Effizienz einer ORL kann auch mit Hilfe des Stewart-Modells beurteilt werden (STÄMPFLI *et al.* 1996). Um eine Azidose der Durchfallkälber wirksam bekämpfen zu können, müssen die pathologisch erniedrigten SID-Werte wieder in den Referenzbereich ansteigen (BACHMANN *et al.* 2009a). Tränken (MAT, Milch, Wasser-ORL) mit einer $[\text{SID}_3]$ von < 42 mmol/l haben keinen Anstieg der Serum- $[\text{SID}_3]$ bei gesunden Kälbern zur Folge. Im Gegensatz dazu bewirken Tränken, wie z. B. MAT-ORL- bzw. Milch-ORL-Mixturen, mit SID_3 -Werten ≥ 84 mmol/l einen Anstieg der Serum- $[\text{SID}_3]$ bei gesunden Kälbern (HARTMANN und BACHMANN 2007, BACHMANN *et al.* 2009b, 2012). Eine Wasser-ORL mit einer $[\text{SID}_3]$ von $88 \pm 4,7$ mmol/l konnte bei allen spontan an Durchfall erkrankten Versuchskälbern die metabolische Azidose korrigieren (STÄMPFLI *et al.* 1996). Folglich sollten bei der Behandlung einer Hyponatriämie und metabolischen Azidose von durchfallkranken Kälbern bevorzugt Na^+ -reiche ORL mit einer hoch effektiven $[\text{SID}]$ (79 - 93 mmol/l bzw. ≥ 90 mmol/l = basische SID-Werte) verwendet werden (MICHELL *et al.* 1992, BROOKS *et al.* 1996, CONSTABLE *et al.* 2005b, HARTMANN und BACHMANN 2007, BACHMANN *et al.* 2009b, 2012, STÄMPFLI *et al.* 2012). Solche ORL führen zu einer elektrolytbedingten basischen Reaktionslage im Organismus (HARTMANN und BACHMANN 2007). Darüber hinaus hat die Flüssigkeitstherapie der vormals hypovolämischen Durchfallkälber eine Normovolämie und somit ein Absinken der azidämisch wirkenden erhöhten Serum- $[\text{A}_{\text{tot}}]$ in den Referenzbereich zur Folge (BACHMANN *et al.* 2009a). Zusätzlich führen MAT-ORL bei gesunden Kälbern zu einem größeren und lang anhaltenden Anstieg des Plasmavolumens im Vergleich zu Wasser-ORL und MAT, was von Vorteil für die Behandlung einer Dehydratation bei Durchfallkälbern sein könnte (BACHMANN *et al.* 2009b).

3 TIERE, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchsziele

Aus der dargestellten Literatur ergeben sich u. a. folgende offene Fragen bezüglich des Tränkemanagements bei neonataler Kälberdiarrhoe:

1. Gerinnt Milch im Labmagen von spontan an Durchfall erkrankten Kälbern?
2. Beeinträchtigt die gleichzeitige orale Verabreichung von Milch und bicarbonathaltiger Rehydrationslösung die Milchgerinnung und/oder die Entleerung des Labmagens bei durchfallkranken Kälbern im Vergleich zu gesunden Tieren?
3. Eignen sich hypertonere MAT-ORL-Gemische für die orale Rehydratationstherapie bei dehydrierten Kälbern?

Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen sollten diese Fragen klären und gliedern sich in:

- Teil 1: Ultrasonografische Untersuchungen des Labmagens gesunder und durchfallkranker Kälber nach Fütterung verschiedener Tränkeregime („Ultraschallversuch“),
- Teil 2: Fütterungsversuche an experimentell dehydrierten Kälbern („Dehydratationsversuch“).

3.2 Tiere

Teil 1: „Ultraschallversuch“

Die ultrasonografischen Untersuchungen des Labmagens fanden an 28 gesunden sowie 15 spontan an Durchfall erkrankten Kälbern statt. 18 Probanden wurden in der Dittmannsdorfer Milch GmbH (Kitzcher Ortsteil Dittmannsdorf, Deutschland) geboren. Es handelte sich um männliche Kälber der Rasse Deutsche Holstein. 16 der 18 Tiere gehörten zum Farbschlag Holstein-Friesian, die verbleibenden zwei waren den Red Holstein zugehörig. Auf dem Lehr- und Versuchsgut (LVG) Oberholz der Universität Leipzig (Großpösna, Deutschland) nahmen weitere zehn gesunde Kälber an den abomasalen Untersuchungen mittels Ultraschall teil. Zur Rasse Deutsche Holstein zählten acht Probanden, wobei hiervon fünf weiblichen und drei männlichen Geschlechts waren. Die anderen beiden männlichen Kälber waren Kreuzungsprodukte aus Deutschem Holstein und Limousin. Des Weiteren waren 15 spontan an Durchfall erkrankte Tiere des LVG Köllitsch des Sächsischen Landesamtes für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie (Köllitsch, Deutschland) Teil der Ultraschallstudie. Es wurden fünf weibliche und neun männliche Deutsche Holstein-Kälber sowie ein männliches Tier, welches ein Kreuzungsprodukt aus Deutschem Holstein und Weiß Blauem Belgier war, ultrasonografisch untersucht. Das Alter der gesunden Probanden lag zwischen zwei und 28 Tagen. Das der durchfallkranken Tiere betrug sechs bis 13 Tage (s. Tab. 10, S. 32).

Teil 2: „Dehydratationsversuch“

Des Weiteren wurden Fütterungsversuche an experimentell dehydrierten Kälbern durchgeführt. Die Genehmigung eines Tierversuches (TV) nach §8 Tierschutzgesetz zur Durchführung einer experimentell induzierten Dehydratation mit anschließenden Fütterungsversuchen an Kälbern lag vor (TV-Genehmigungsnummer: TVV 15/11; Landesdirektion Leipzig, Referat 24 (Veterinärwesen, Lebensmittelüberwachung und Pharmazie), Braustraße 2, 04107 Leipzig; 05.07.2011). Für diese Studie wurde bei sechs gesunden Tieren eine Dehydratation nach dem Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) ausgelöst. Die teilnehmenden Probanden stammten aus der Dittmannsdorfer Milch GmbH. Das jüngste Tier war am Versuchstag fünf, das Älteste 39 Tage alt.

3.2.1 Haltung und Fütterung

Die Kälber beider Versuchsabschnitte, die aus der Dittmannsdorfer Milch GmbH stammten, wurden in den Versuchstierstall des Institutes für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik der Universität Leipzig verbracht. Dort wurden diese Probanden in Einzelboxen mit Strohpellets und zusätzlicher Strohaufgabe gehalten. Die Einstallung erfolgte zwischen dem zweiten und dritten Lebenstag. Vor Beginn sowie zwischen den Versuchen erhielten diese Tiere dreimal täglich, um 08:00, 12:30 und 17:00 Uhr, eine Tränkemahlzeit von zwei bis drei Litern (entsprechend Körpermasse und Alter) bestehend aus nach Herstellerangaben zubereitetem Milchaustauscher (MAT, s. 3.3.5, S. 36). Bei einer Temperatur von 39 - 40 °C wurden die Tränken über Nuckeleimer an die Kälber verfüttert. Wenn keine Versuche stattfanden, hatten die Tiere freien Zugang zu Leitungswasser sowie zu Mischfutter (deukana S®, Firma deuka, Deutsche Tiernahrung Cremer GmbH & Co. KG, Deutschland) und Heu. Die Kälber wurden mindestens 24 Stunden an ihre Haltungsumgebung adaptiert, bevor der erste Versuch begann. Die ultrasonografischen Untersuchungen der zehn Kälber des LVG Oberholz sowie der 15 Tiere des LVG Köllitsch erfolgten auf dem jeweiligen Betrieb. Diese Probanden wurden in Einzelboxen auf Stroh gehalten, hatten freien Zugang zu Wasser, Heu sowie Mischfutter und wurden täglich mit mindestens sechs Litern Rohmilch rationiert nach den Melkzeiten gefüttert. Zur Fütterung während der Versuchsphasen siehe Punkt 3.3.3.2 und 3.3.4.3.

3.3 Experimentelles Design

3.3.1 Klinische Untersuchung der Probanden

Das Allgemeinbefinden der Versuchskälber wurde mittels einer klinischen Untersuchung vor Beginn der jeweiligen Versuchsphase bei Teil 1 und 2 der Untersuchungen überprüft.

Die Befunderhebung schloss folgende klinische Parameter ein:

- | | |
|---|---|
| ◇ Rektale Körpertemperatur in °C, | ◇ Urinabsatz, |
| ◇ Herzfrequenz (Schläge/min),
Herzauskultation, | ◇ Kotbeurteilung bezüglich Farbe und
Konsistenz, |
| ◇ Atemfrequenz (Atemzüge/min),
Lungenauskultation, | ◇ Überprüfung der Stärke des
Saugreflexes, |
| ◇ Farbe und Beschaffenheit der
Schleimhäute, | ◇ Stehvermögen, Körperhaltung und
Verhalten der Tiere, |
| ◇ Zeichnung der Episkleralgefäße, | ◇ Ernährungszustand sowie |
| ◇ Nabelbeschaffenheit, | Futteraufnahme. |

In Teil 1 der Untersuchungen galten Tiere als an Durchfall erkrankt, die eine suppig bis wässrige Kotkonsistenz aufwiesen. Auf dem LVG Köllitsch wurde im Rahmen der Betriebsroutine bei den Kälbern mit Diarrhoe am ersten Durchfalltag eine Kotprobe mit Hilfe des Kotschnelltestes Fassisi® BoDia (Fassisi, Gesellschaft für Veterinärdiagnostik und Umweltanalysen mbH, Göttingen, Deutschland) untersucht. Dieser Test ermöglichte mittels Sandwich-Immunoassay den potentiellen Erregernachweis sowohl von Rota- und Coronaviren als auch von *E. coli* K99 sowie *Cryptosporidium parvum*. Die Testergebnisse lagen im Betrieb zur Einsicht vor. Bei Kälbern des Dehydratationsversuches wurden zusätzlich das Körpergewicht und der Hydratationsstatus vor Einleitung des Dehydratationsprotokolls sowie zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Beginn der Einleitung und nach Abschluss der Einleitungsphase (-5 min vor Versuchsfütterung) ermittelt (s. Tab. 12, S. 35).

3.3.2 Allgemeine Fütterungstechnik und das Tränkevolumen während der Versuchsphasen

Innerhalb der Vorbereitungs-/Einleitungsphasen sowie der Untersuchungsphasen beider Experimente hatten die Probanden keinen freien Zugang zu Wasser, Heu und Mischfutter, damit die alleinige Wirkung des eingesetzten Fütterungsregimes auf die jeweils untersuchten Parameter beurteilt werden konnte. Den Probanden wurde jeweils eine standardisierte Flüssigkeitsmenge von zwei Litern der unter den Punkten 3.3.3.2 (S. 32) und 3.3.4.3 (S. 34) aufgeführten Tränken oral über Nuckeleimer verabreicht, unabhängig vom Gewicht der einzelnen Probanden. An den Studien nahmen nur Tiere teil, die das gesamte Volumen tranken.

3.3.3 Teil 1: Ultrasonografische Darstellung des Labmagens vor und nach der Fütterung verschiedener Tränken bei gesunden und durchfallkranken Kälbern

Zu Beginn der ultrasonografischen Untersuchung erfolgte die Darstellung und Beurteilung des Labmagens von Kälbern präprandial sowie zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Fütterung. Anhand der dabei gewonnenen Daten wurden die späteren Untersuchungszeitpunkte präprandial (-5 min) sowie 60, 180, 240 und 300 Minuten nach Tränkeaufnahme (s. Abb. 2) festgelegt. Mittels Ultraschall sollte an gesunden und durchfallkranken Saugkälbern der Einfluss verschiedener Fütterungsregime (s. 3.3.3.2) auf die abomasale Caseinausfällung nach der Methode von MIYAZAKI *et al.* (2009) untersucht werden. Weiterhin sollte die zeitliche Entwicklung des ventrodorsalen Labmagendurchmessers beurteilt werden. Zum Einsatz kam das portable Ultraschallgerät „SonoScape A6 Vet“ unter Verwendung eines Konvexschallkopfes bei einer Frequenz von 2,0 ~ 3,0 bis 4,5 ~ 6,0 MHz. Da sich die Ergebnisse der ultrasonografischen Untersuchung an durchfallkranken Kälbern anders präsentierten, als zuvor erwartet, wurden diese über den Zeitpunkt von 300 Minuten hinaus stündlich weiter untersucht. Die letzte Messung erfolgte bei den Durchfallkälbern neun Stunden nach der Fütterung (s. Abb. 2). Auf die Durchführung dieses Experimentes wird unter Punkt 3.4.1 (S. 37) im Detail eingegangen.

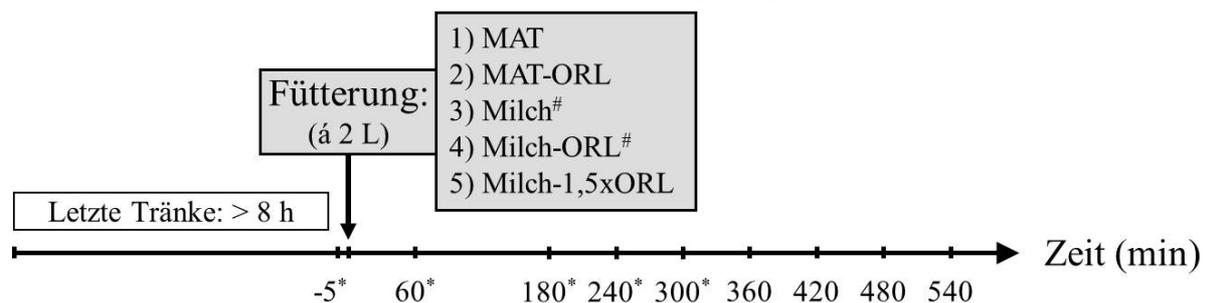


Abb. 2 Zeitliche Darstellung des ultrasonografischen Untersuchungsablaufes an gesunden sowie durchfallkranken Kälbern. Die Zahlen -5 bis 540 min stellen die Untersuchungszeitpunkte der Durchfallkälber dar. Zahlen mit Sternchen (*) = Untersuchungszeitpunkte der gesunden Kälber; # = Tränkeregime (s. 3.3.3.2), die auch an durchfallkranke Kälber gefüttert wurden.

3.3.3.1 Probandenvorbereitung

Vor der ersten ultrasonografischen Untersuchung wurde das ventrale Abdomen der 43 teilnehmenden Kälber in stehender Position vom *Processus xiphoideus* bis zum *Umbilicus* großflächig rasiert. Im institutseigenen Stall war es möglich, die 18 Probanden zu Beginn des jeweiligen Versuchsdurchlaufes nüchtern zu belassen, um somit den Labmagen unter Nüchternbedingungen darstellen zu können. Aus diesem Grund wurden mindestens acht Stunden vorab die Wassereimer sowie Heu und Mischfutter aus den Boxen entfernt und keine Tränke mehr angeboten. Die 25 Kälber, die auf ihren jeweiligen

Betrieben untersucht wurden, hatten bis zum Eintreffen des Untersuchers um 06:00 Uhr freien Zugang zu Wasser, Mischfutter und Heu. Die letzte Milchtränke lag mindestens neun Stunden zurück.

3.3.3.2 Fütterung der Probanden im Ultraschallversuch

Vor Beginn eines Versuchsdurchlaufes erfolgte im Institutsstall die zufällige Einteilung der 18 gesunden Probanden in eine der folgenden Fütterungsgruppen (Probandenanzahl): MAT (8), MAT-ORL (8), Milch (9) oder Milch-ORL (10). Die zehn gesunden Kälber des LVG Oberholz erhielten die fünfte in Tab. 9 aufgeführte Tränke: Milch-1,5xORL. Pro Fütterungsregime wurden insgesamt zehn Versuchsfütterungen mit anschließender Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

Tab. 9 Einteilung der gesunden und durchfallkranken Kälber in die 5 Fütterungsgruppen mit Angabe des jeweiligen Untersuchungsortes.

Art des Fütterungsregimes	Gesunde Kälber	Spontan an Durchfall erkrankte Kälber
Milchaustauscher (MAT)	Institutseigener Stall (inklusive einer Nüchternperiode der Probanden)	-
einfache Menge der ORL zubereitet in MAT (MAT-ORL)		-
Rohmilch (Milch)		LVG Köllitsch
einfache Menge der ORL zubereitet in Rohmilch (Milch-ORL)		LVG Köllitsch
1,5-fache Menge der ORL zubereitet in Rohmilch (Milch-1,5xORL)	LVG Oberholz	-

In einem weiteren Versuchsansatz wurde jeweils zehn durchfallkranken Kälbern entweder Milch oder Milch-ORL vertränkt (s. Tab. 9 und Tab. 10). Sofern möglich, sollte dasselbe Tier an beiden Fütterungs-regimen teilnehmen. In Tab. 10 sind der nachgewiesene Durchfallerreger, das jeweils vertränkte Fütterungsregime, das Alter sowie der Durchfalltag des entsprechenden Probanden dargestellt.

Die in dieser Studie vertränkte Rohmilch stammte von laktierenden Kühen des LVG Oberholz bzw. des LVG Köllitsch. Nach Abschluss der Untersuchung erhielten die Tiere die nächsten Mahlzeiten in gewohnter Art und Weise (im Institutsstall in Form von MAT, auf den Betrieben in Form von Rohmilchtränken) sowie erneut freien Zugang zu Wasser, Heu und Mischfutter.

Tab. 10 Alter, Durchfalltag, Kotkonsistenz und nachgewiesener Erreger der durchfallkranken Probanden am Tag der ultrasonografischen Untersuchung bei Fütterung eines bestimmten Tränkeregimes.

Fütterungs-regime	Kalb	Alter am Versuchstag in Tagen	Durchfalltag	Kotkonsistenz	nachgewiesener Durchfallerreger
Milch	1D	8	1	wässrig	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	2D	8	1	wässrig	
	3D	9	3	suppig	
	4D	6	2	wässrig	Rota- und Coronavirus
	5D	11	5	wässrig	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	6D	13	7	wässrig	
	7D	9	2	wässrig	
	8D	8	3	wässrig	
	9D	12	7	suppig	
	10D	9	2,5	suppig	

Fütterungsregime	Kalb	Alter am Versuchstag in Tagen	Durchfalltag	Kotkonsistenz	nachgewiesener Durchfallerreger
Milch-ORL	1D	9	2	wässrig	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	3D	7	1	wässrig	
	4D	8	4	wässrig	Rota- und Coronavirus
	8D	10	5	suppig	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	9D	7	2	wässrig	
	11D	8	1	suppig	
	12D	11	4	wässrig	
	13D	8	2	wässrig	
	14D	6	1	suppig	
	15D	9	3	wässrig	

3.3.4 Teil 2: Einleitung und Durchführung des Dehydratationsversuches

Eine klinisch manifeste Dehydratation wurde nach dem modifizierten Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) insgesamt viermal bei jedem der sechs Probanden ausgelöst (s. 3.3.4.2), um im Anschluss mittels Fütterungsversuchen die Wirkung oraler Rehydratationsmaßnahmen an dehydrierten Kälbern untersuchen zu können. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen adäquate Erholungsphasen, damit die Tiere wieder vollständig rehydrierten.

3.3.4.1 Probandenvorbereitung

Vor Beginn der ersten Versuchsphase fand eine Rasur an beiden Halsseiten im Verlauf der *Vena jugularis externa* statt. Zusätzlich wurde einseitig über dem Rippenbogen im Bereich der 6. bis 9. Rippe die seitliche Brustwand rasiert, um das Verstreichen einer aufgezogenen Hautfalte besser beurteilen zu können (Durchführung des Hautfaltentestes s. 3.4.2.2, S. 39).

3.3.4.2 Experimentelle Induktion einer Dehydratation

In der Einleitungsphase dieses Versuches wurde unter Verwendung von zwei Diuretika und einem zur osmotischen Diarrhoe führenden Stoff bei den Probanden eine Dehydratation hervorgerufen. Diese wurde nach dem modifizierten Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) durch Gabe von Milchaustauscher (16,5 ml/kg KM; äquivalent zu einer MAT-Fütterungsrate von 5 % KM/d) versetzt mit Saccharose (2 g/kg KM in einer 20 %igen wässrigen Lösung, p.o.) und Hydrochlorothiazid (1 mg/kg KM, p.o.) alle acht Stunden sowie durch Furosemidinjektionen (2 mg/kg KM, i.v.) alle sechs Stunden provoziert (s. Tab. 11). Im Gegensatz zu WALKER *et al.* (1998a) wurde das Diuretikum Spironolacton nicht verwendet. In der Einleitungsphase des Dehydratationsversuches wurden die diuretisch wirkenden Präparate Dimazon® 50 mg/ml (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) und HCT-dura® 50 mg Tabletten (Mylan dura GmbH, Darmstadt, Deutschland) eingesetzt. Saccharose wurde in Form von handelsüblichem Kristallzucker verwendet. Bei dem MAT handelte es sich um einen Magermilchaustauscher (s. 3.3.5, S. 36). Die Probanden erhielten an einem Einleitungstag insgesamt dreimal täglich 1325 ml Flüssigkeit pro Tränke. Das Einleitungsprotokoll (s. Tab. 11) von WALKER *et al.* (1998a) sah eine Zeitspanne von 48 Stunden vor, um Durchfall und eine mittel- bis hochgradige Dehydratation bei den Versuchstieren zu induzieren. Zur Bestimmung des Hydratationsstatus siehe Punkt 3.4.2 (S. 38). Da im Anschluss an die erfolgreiche Induktion einer Dehydratation ein Fütterungsversuch durchgeführt werden sollte, war der Erhalt des Saugreflexes über die Einleitungsphase hinaus von zentraler Bedeutung. Um 08:00 Uhr des dritten Tages erfolgte

entweder die Fütterung mit einer der drei Versuchstränken oder die Probanden blieben über den Zeitraum der Probenentnahme nüchtern.

Tab. 11 Verabreichungsprotokoll für die experimentelle Induktion einer Dehydratation über 48 Stunden bei einem Kalb von 50 kg KM.

Uhrzeit	Furosemid (2 ml pro Injektion, i.v.)	Saccharose (100 g in 500 ml Wasser) und Hydrochlorothiazid (1 Tablette á 50 mg) gemischt in der MAT-Tränke (103,13 g MAT in 825 ml Wasser)
00:00 am 1. Tag der Induktion	+	+
06:00	+	-
08:00	-	+
12:00	+	-
16:00	-	+
18:00	+	-
24:00	+	+
06:00 am 2. Tag der Induktion	+	-
08:00	-	+
12:00	+	-
16:00	-	+
18:00	+	-
24:00	+	+

+ = erhalten; - = nicht erhalten

3.3.4.3 Fütterung der dehydrierten Probanden

Nach Abschluss der Einleitungsphase blieben die sechs Probanden entweder über die sechsstündige Versuchsperiode nüchtern

- ◇ **Nüchtern**-Kontrollgruppe (keine Tränke)

oder erhielten zwei Liter eines der folgenden drei Fütterungsregime:

- ◇ Milchaustauscher (**MAT**, s. 3.3.5, S. 36),
- ◇ einfache Menge der ORL zubereitet in Wasser (**Wasser-ORL**, s. 3.3.5),
- ◇ einfache Menge der ORL zubereitet in MAT (**MAT-ORL**, s. 3.3.5).

Jeder Proband nahm jeweils einmal in einer zufälligen Reihenfolge an den vier verschiedenen Behandlungen teil (= Cross-Over-Studie). Nach Abschluss des jeweiligen Versuchsdurchlaufs erfolgte die Fütterung der Kälber mit zwei bis drei Litern MAT-ORL und diese erhielten wieder freien Zugang zu Wasser, Heu und Mischfutter. Bei nach Versuchsende noch bestehender mittel- bis hochgradiger Dehydratation wurde den Betroffenen eine 0,9 %ige Kochsalzlösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. B. Braun, B. Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, Deutschland), Menge je nach Schweregrad (1 - 2 Liter), infundiert.

3.3.4.4 Probenentnahmen und Untersuchungsparameter

Bei den Fütterungsversuchen von Teil 2 wurden nach einem definierten Versuchsprotokoll (s. Tab. 12) verschiedene Parameter über den sechsstündigen Beobachtungszeitraum bestimmt. Eine vollständige klinische Untersuchung (s. 3.3.1, S. 30) sowie die Ermittlung des Körpergewichts der Probanden wurde zu drei Versuchszeitpunkten durchgeführt (s. Tab. 12). Zu allen Untersuchungszeitpunkten fand die Bestimmung des Hydratationsstatus statt (s. 3.4.2, S. 38). Aus den dabei gewonnenen Daten konnte im Anschluss der Dehydratationsgrad der Versuchstiere rechnerisch ermittelt werden (s. 3.5,

S. 41). Des Weiteren wurden, bis auf 24 Stunden nach Beginn der Einleitung, zu jedem Untersuchungspunkt venöse Blutproben gewonnen. Dabei musste strikt auf das entnommene Blutvolumen geachtet werden, da die dehydrierten Probanden bereits unter einem starken Flüssigkeitsverlust litten. Zu allen Blutentnahmezeitpunkten fand die Bestimmung des Totalproteingehaltes und der Plasmaosmolalität statt. Nach dem in Tab. 12 dargestellten zeitlichen Schema erfolgte die Ermittlung der Blutgase (pH, pCO₂), der Blutelektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻), des Hämatokritwertes und des Albumingehaltes. Zusätzlich wurde die Laktatkonzentration zu zwei Versuchszeitpunkten gemessen (s. Tab. 12). Nach jeder Blutabnahme fand eine kurze Beurteilung des Allgemeinbefindens der Probanden anhand des Saugreflexes und Stehvermögens statt.

Tab. 12 Versuchsprotokoll der verwendeten Untersuchungsparameter sowie deren Probenentnahmezeitpunkte im Modell Dehydratation.

Zeitpunkt	Untersuchungsparameter					
	AB	KM	DHG	Totalprotein (TP), Plasmaosmolalität	Blutgase, -elektrolyte, Hämatokrit, Albumin	D- und L-Laktat
vor Einleitung des Dehydratationsprotokolls	+	+	+	+	+	-
24 Stunden nach Einleitung des Dehydratationsprotokolls	+	+	+	-	-	-
nach erfolgreich induzierter Dehydratation = -5 min vor Versuchstränke	+	+	+	+	+	+
0 min	Fütterung des jeweiligen Tränkeregimes bzw. Beginn der Nüchternperiode					
5 min nach Versuchstränke	-	-	+	+	-	-
15 min			+	+		
25 min			+	+		
35 min			+	+	+	
45 min			+	+	-	
60 min			+	+	+	
90 min			+	+	+	
120 min			+	+	+	
180 min			+	+	-	
240 min			+	+	+	
360 min			+	+	+	

AB = Klinisches Allgemeinbefinden; KM = Körpermasse [kg]; DHG = Dehydratationsgrad; + = Parameter bestimmt; - = Parameter nicht bestimmt

3.3.4.4.1 Blut

Die venöse Blutentnahme erfolgte aus der *Vena jugularis externa*. Diese fand vor Einleitung des Dehydratationsprotokolls über die Punktion mit einer 1,2 x 40 mm sterilen Einmalkanüle (WDT EASY-LANCE) sowie innerhalb des Versuches über einen mit einem Einzelheft fixierten, 2,7 x 80 mm sterilen Venenverweilkatheter (Braunüle® MT Pferdebraunüle) statt. Zuerst wurde ein mit Lithium-Heparin präpariertes, Kunststoffgranulat enthaltendes 9,0 ml Blutröhrchen (Monovette®, Luer-Konus, Sarstedt) zur späteren Bestimmung von Totalprotein und Albumin sowie der Plasmaosmolalität mit ca. 5,0 ml Blut gefüllt. Dann wurde ca. 1,0 ml venöses Blut in ein mit Heparin (80 IU) beschichtetes 2,0 ml Blutgasröhrchen (PICO50, Fa. Radiometer GmbH, Kopenhagen, Dänemark) aufgezogen und direkt im Anschluss wurden der Säuren-Basen-Status, der Hämatokritwert

und die Elektrolytgehalte der Probe bestimmt. Die zum Zeitpunkt -5 min gemessene Rektaltemperatur diente hierbei dem Gerät zur vom Hersteller voreingestellten Temperatur-Korrektur der Blutgaswerte. Zu den Zeitpunkten -5 min und 360 min fand eine zusätzliche Blutgewinnung in mit Natriumfluorid beschichtete 2,7 ml Röhrchen (S-Monovette®, Sarstedt) zur späteren Laktatbestimmung statt.

Nach jeder Probenabnahme wurden die Braunülen® mit einer heparinhaltigen (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm) 0,9 %igen Kochsalzlösung (1 Durchstechflasche á 5 ml Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® auf einen Liter Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. B. Braun) gespült, um eine Verlegung der Katheter durch Koagula zu vermeiden. Daraus folgte, dass vor Aufsetzen des ersten Blutröhrchens einige Blutstropfen verworfen werden mussten.

3.3.5 Rezeptur des verwendeten Milchaustauschers und der eingesetzten oralen Rehydrationslösung

Während der beiden Versuchsteile sowie außerhalb der Versuchszeiten erhielten die im Institutsstall gehaltenen Kälbern den gleichen MAT (Magermilchaustauscher, Invaso Milk 35 % MMP®, Invaso GmbH, Ergoldsbach, Deutschland) in einer Dosierung von 125 g/l Wasser. Dieser verfügte laut Herstellerangaben über die folgende Zusammensetzung: 35 % Magermilchpulver sprühgetrocknet, 30 % Süßmolkenpulver sprühgetrocknet, Pflanzenöl/-fett (80 % Palmöl, 20 % Kokosöl), Weizenkleber hydrolysiert, Weizenquellstärke.

Die in beiden Untersuchungsabschnitten eingesetzte orale Rehydrationslösung (Lytafit®, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) wurde in der vom Hersteller vorgeschlagenen Dosierung des Pulvers von 37,5 g/l sowohl in Wasser (Wasser-ORL) als auch in MAT (MAT-ORL) bzw. Milch (Milch-ORL) aufgelöst. Für die Versuchstränke Milch-1,5xORL wurde die 1,5-fache Menge (112,5 g) des Elektrolytpulvers in zwei Litern Milch zubereitet. Diese Tränke wies eine HCO₃⁻-Konzentration von etwa 93 mmol/l auf. Obwohl der Hersteller das Lösen des Pulvers in lauwarmem Wasser in der Packungsbeilage empfiehlt, geschah unabhängig davon das Einmischen der ORL in MAT oder Milch bei einer Lösungstemperatur von 39 - 40 °C. Laut Herstellerangaben war Lytafit® wie folgt zusammengesetzt: Glukose, Natriumbicarbonat, Natriumchlorid, Laktose, Kaliumchlorid, Calciumgluconat, Magnesiumchlorid.

Die Inhalts- und Zusatzstoffe des MAT sowie der ORL sind in Tab. 13 und Tab. 14 wiedergegeben.

Tab. 13 Gehalt an Inhaltsstoffen in % im verwendeten MAT und in der eingesetzten ORL (Pulverform).

Inhaltsstoff	MAT (%)	ORL (%)
Rohprotein	21,90 %	10,00 %
Rohfett	17,50 %	-
Rohfaser	0,05 %	-
Rohasche	8,00 %	15,00 %
Lysin	1,75 %	-
Calcium	0,80 %	0,13 %
Phosphor	0,70 %	-
Natrium	0,55 %	5,00 %
Kalium	1,35 %	1,30 %
Chlorid	1,11 %	4,40 %
Bicarbonat	0,38 %	10,09 %
Magnesium	-	0,05 %

Tab. 14 Gehalt an ausgewählten Zusatzstoffen pro kg MAT und pro kg ORL (Pulverform).

Zusatzstoffe	MAT	ORL
Vitamin A	100.000 i.E./kg	-
Vitamin D3	10.000 i.E./kg	-
Vitamin E	150 mg/kg	-
Vitamin C	200 mg/kg	-
Eisen	100 mg/kg	-
Kupfer	9 mg/kg	-
Glycin	-	80.000 mg/kg

Die Werte für ausgewählte Inhaltsstoffe der ORL und des MAT in mmol/l sowie deren Energiegehalt (s. Tab. 15) wurden anhand der Herstellerangaben rechnerisch ermittelt bzw. vom Hersteller eingeholt.

Tab. 15 Anhand der Herstellerangaben abgeleitete Werte für ausgewählte Inhaltsstoffe der MAT-, Wasser-ORL- und MAT-ORL-Tränke in mmol/l sowie deren ME-Gehalte in MJ/l.

Inhaltsstoffe	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Natrium (mmol/l)	30	81	111
Kalium (mmol/l)	43	13	56
Chlorid (mmol/l)	39	45	84
SID ₃ (mmol/l)	34	49	83
Calcium (mmol/l)	25	1	26
Bicarbonat (mmol/l)	8	62	70
Glukose (mmol/l)	9	125	134
Laktose (mmol/l)	160	10	170
ME-Gehalt (MJ/l)	2,15	0,50	2,65

[SID₃] (mmol/l) = [Na⁺] + [K⁺] - [Cl⁻]; ME = *metabolizable energy* (= umsetzbare Energie)

3.4 Methoden

3.4.1 Durchführung der ultrasonografischen Untersuchung des Labmagens

Zunächst wurde auf den Schallkopf das Ultraschallgel Servoson (Servoprax GmbH, Wesel, Deutschland) aufgetragen. Im Anschluss wurden die Probanden in stehender Position vom caudalen Ende des *Processus xiphoideus* bis zum *Umbilicus* nach der Methode von MIYAZAKI *et al.* (2009) ultrasonografisch untersucht. Hierbei wurde das Abdomen mit der Ultraschallsonde transversal entlang der ventralen Mittellinie mehrmals abgefahren. Zum Teil war es notwendig, je nach Lage des Labmagens sowie altersabhängiger Ausbildung des Pansens, mit dem Schallkopf leicht von der Medianen nach links oder rechts abzuweichen (s. Abb. 3).

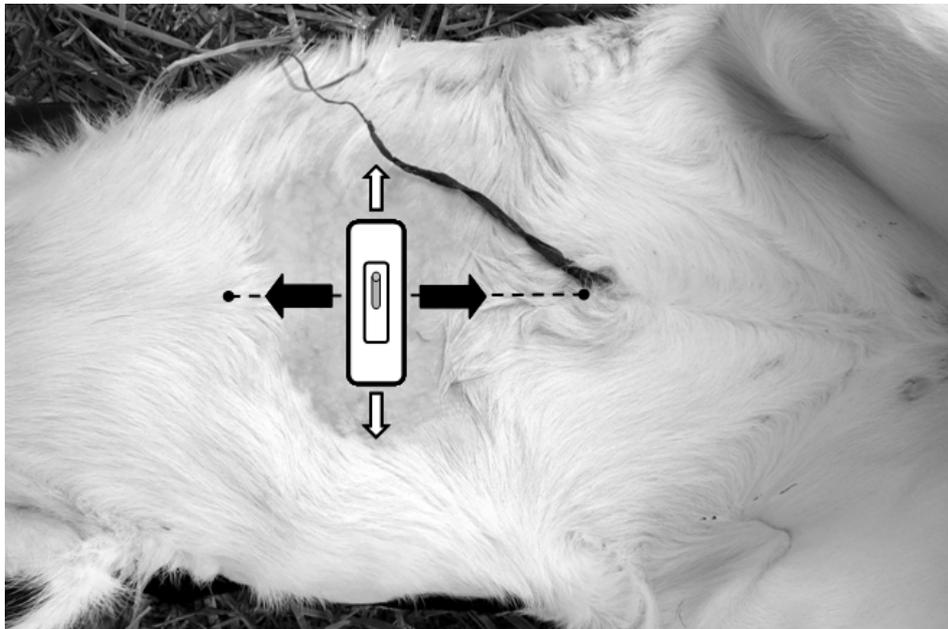


Abb. 3 Schematische Darstellung der Untersuchungsdurchführung mit transversaler Position des Konvexschallkopfes. Schwarze Pfeile stellen Hauptuntersuchungsrichtung dar. Weiße Pfeile zeigen die Schallkopfbewegungen bei Darstellungsschwierigkeiten an. Linker, rechter, oberer und unterer Bildrand entsprechen am Kalb cranial, caudal, links und rechts. --- = ventrale Mittellinie.

Zu Vergleichszwecken wurde immer die Stelle aufgesucht, an der die Labmagenabgrenzung deutlich und der größte ventrodorsale Labmagen Durchmesser (= Höhe des Labmagens) darstellbar waren. Pro Messzeitpunkt wurden mindestens drei bis fünf Bilder von dieser Stelle aufgenommen und deren Durchmesser von der ventralen zur dorsalen Begrenzung des Labmagens bestimmt. Anhand dessen konnte die Entleerung des Labmagens abgeschätzt werden. Zusätzlich zum Durchmesser wurde die Ausprägung der Labgerinnung sowie die Verteilung der Molke anhand der Echogenität beurteilt. In Abb. 4 ist die schematische Darstellung eines typischen Ultraschallbildes der vorliegenden Untersuchung mit den häufig sichtbaren Organen sowie Richtungsbezeichnungen abgebildet.

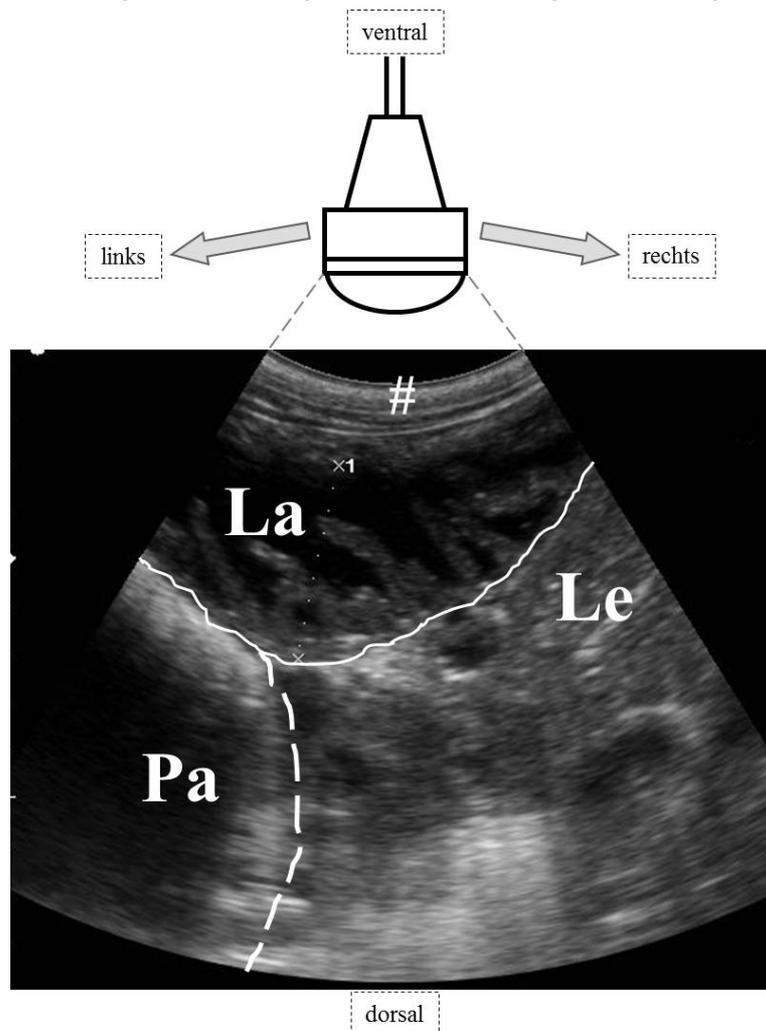


Abb. 4 Ultrasonografisches Bild eines präprandialen Labmagens mit Erläuterungen: # = ventrale Bauchwand; La = Labmagen; Le = Leber; Pa = Pansen; durchgezogene Linie = dorsale Begrenzung des Labmagens; gepunktete Linie = Messung des ventrodorsalen Labmagen durchmessers; gestrichelte Linie = Begrenzung des Pansens.

3.4.2 Bestimmung des De- bzw. Hydratationsstatus der Probanden

3.4.2.1 Bulbusabstand zum medialen Augenwinkel

Zur Bestimmung des Einsinkungsgrades des Bulbus fand eine Modifizierung der Technik von CONSTABLE *et al.* (1998) statt. Durch Anlegen eines Lineals, welches aus Millimeterpapier, Pappe und einer Schutzfolie selbst hergestellt wurde, konnte der Abstand des Bulbus zum medialen Augenwinkel gemessen werden (s. Abb. 5). Der ermittelte Abstand in Millimetern diente im Anschluss zur Einschätzung des Hydratationsstatus (s. Tab. 6, S. 20).



Abb. 5 Messung des Bulbusabstandes zum medialen Augenwinkel.

3.4.2.2 Hautfaltentest

Eine Hautfalte wurde mittig im Bereich der lateralen Brustwand über der 6. bis 9. Rippe aufgezogen, um 90° gedreht und für eine Sekunde gehalten (CONSTABLE *et al.* 1998). Nach Loslassen der Hautfalte wurde die Zeit bis zum vollständigen Verstreichen in Sekunden erfasst. Anhand der ermittelten Sekunden konnte der Dehydratationsgrad abgeschätzt werden (s. Tab. 6, S. 20).

3.4.3 Labordiagnostische Untersuchungen

3.4.3.1 Analyse von Parametern der verschiedenen Tränkeregime

Alle Untersuchungen des MAT, der Rohmilch und der ORL erfolgten im institutseigenen Labor. Die pH-Werte aller Tränken wurden per Einfachbestimmung ermittelt (s. 3.4.3.1.1). Die Osmolalität jeder Tränke wurde mittels Mehrfachbestimmung gemessen (s. 3.4.3.1.2). Zusätzlich fand die Überprüfung des Gerinnungsverhaltens der einzelnen Tränkekombinationen *in vitro* statt (s. 3.4.3.1.3).

3.4.3.1.1 Bestimmung des pH-Wertes

Nach zuvor erfolgter Zweipunktkalibrierung (pH 4 und pH 7) wurden mit dem pH-Meter pH/ION 735 (inoLab® WTW GmbH, Weilheim, Deutschland) die pH-Werte aller Tränkezusammensetzungen (s. 3.3.3.2, S. 32 und 3.3.4.3, S. 34) bei Raumtemperatur gemessen.

3.4.3.1.2 Bestimmung der Osmolalität und Prinzip der Methode

Unter Osmolalität wird die Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen in Lösungen unabhängig von deren Art bzw. Zusammensetzung oder elektrischer Ladung verstanden. Die Osmolalität bezieht sich auf die Masse der Lösung, d. h. auf 1 kg reines Wasser. Die Erniedrigung des Gefrierpunktes einer Lösung verhält sich proportional zum osmotischen Druck in der Lösung. Entspricht der osmotische Druck einer wässrigen Lösung einer idealen einmolalen Lösung, so gefriert diese bei -1,858 °C. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 1 Osmol/kg für eine wässrige Lösung mit diesem Gefrierpunkt. Dazu wurden 150 µl einer Probenlösung in ein Messgefäß pipettiert, in das Osmometer verbracht und ohne Rühren unter den Gefrierpunkt abgekühlt, bevor durch einen Vibrator (Rührdraht) die Kristallisation bei einer definierten Unterkühlungstemperatur automatisch ausgelöst wird. Durch

die auftretende Kristallisationswärme steigt die Temperatur auf den Gefrierpunkt (unter 0 °C). Die Temperaturdifferenz zu 0 °C stellt ein Maß für die Anzahl der freien Teilchen in der Lösung dar. Mit Hilfe des Semi-Micro Osmometers K-7400 (Knauer GmbH, Berlin, Deutschland) erfolgte eine Dreifachbestimmung der Osmolalität jeder Probe.

3.4.3.1.3 Untersuchung der *in vitro*-Milchgerinnung der verschiedenen Tränkeregime

In vitro wurde die Caseinausfällung der verschiedenen Tränkezusammensetzungen unter Zusatz von a) Labferment (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) oder b) 4 molarer Salzsäure und Labferment überprüft. Diese Beobachtungen wurden später mit den Ereignissen *in vivo* verglichen.

400 ml jeder Tränke wurden entsprechend den Dosierungen wie im Fütterungsversuch hergestellt. Bei einer Lösungstemperatur von 39 °C wurden ca. 300 mg Labferment zugesetzt. In einem zweiten Ansatz fand eine zusätzliche Ansäuerung der jeweiligen Tränke mit einer 4 molaren (4 N) Salzsäure auf pH 5,5 statt. Anschließend wurde wiederum Labferment dazugegeben.

3.4.3.2 Analyse von Blutparametern

Die Bestimmung der Blutgase, der Blutelektrolyte, der Parameter des Säuren-Basen-Status sowie des Hämatokriten in den venösen Blutproben erfolgte im Anschluss an die Blutentnahme und wurde mit dem Analysegerät ABL80 FLEX im Versuchstierstall durchgeführt. Die Blutprobenröhrchen für die Laktat- sowie für die Plasmaparameterbestimmung wurden nach Abschluss des jeweiligen Versuchsdurchlaufes im institutseigenen Labor mit der Labofuge Ae (Heraeus Sepatech GmbH, Osterode am Harz, Deutschland) für 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Plasmaüberstand abpipettiert, in 1,5 ml-Reaktionsgefäße überführt und im Anschluss bei -20 °C bis zur Messung aufbewahrt. Die Ermittlung der D- und L-Laktatkonzentration (s. 3.4.3.2.1) sowie der Plasmaosmolalität (s. 3.4.3.1.2) erfolgte im institutseigenen Labor. Das Labor der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig bestimmte die Totalprotein- und Albumingehalte der Proben. Die verwendeten Analysegeräte sowie Bestimmungsmethoden sind in Tab. 16 dargestellt.

Tab. 16 Untersuchungsparameter im Vollblut sowie Blutplasma und die dazu eingesetzten Bestimmungsmethoden sowie Analysegeräte.

	Parameter	Einheit	Bestimmungsmethode	Analysegerät
Vollblut	Hämatokrit	%	Konduktometrie	ABL80 FLEX, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark
	pH		Potentiometrie	
	pCO ₂	kPa		
	Na ⁺	mmol/l		
	K ⁺			
	Ca ²⁺			
Cl ⁻				
Blutplasma	D-Laktat		Photometrie (s. 3.4.3.2.1)	Evolution 201 UV-Visible Spectrophotometer, Fa. Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
	L-Laktat			
	Osmolalität	mOsmol/kg	Gefrierpunkts- erniedrigung (s. 3.4.3.1.2)	Semi-Micro Osmometer K-7400, Fa. Knauer GmbH, Berlin, Deutschland
	Totalprotein	g/l	Biuret-Methode (Testkit Roche)	Hitachi 912 Automatic Analyzer, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
	Albumin		mit Bromkresolgrün (Testkit Roche)	

3.4.3.2.1 Quantitative Bestimmung von D- und L-Laktat

Der Untersuchungsmethode lagen Protokolle aus der Literatur zugrunde (BERGMEYER 1984). Zu Beginn der Messung wurde das Probenmaterial durch Perchlorsäure deproteinisiert. Im Anschluss erfolgte die quantitative Bestimmung von D- und L-Laktat mittels des Enzyms Laktat-Dehydrogenase (LDH) in Glycin-Hydrazin-Pufferlösung bei einem pH von 9,5 (modifiziert nach DRAWERT und HAGEN (1970)). Diesem Messprinzip liegt eine Redoxreaktion zugrunde: Die LDH oxidiert Laktat zu Pyruvat, dabei wird gleichzeitig NAD^+ zu NADH/H^+ reduziert. Der Anstieg von NADH, der bei einer Extinktion von 365 nm photometrisch gemessen werden kann, ist direkt proportional zur Laktatkonzentration der Probe. Das Gleichgewicht der Reaktion kann durch das alkalische Milieu, den NAD^+ -Überschuss und das Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin unter Bildung eines Hydrazons vollständig auf die Seite von Pyruvat und NADH/H^+ verschoben werden. Die Ermittlung der Metabolitkonzentration erfolgte auf diese Weise durch eine enzymatische Endpunktbestimmung nach 30 Minuten. Aufgrund der Spezifität der L-Laktat-Dehydrogenase (L-LDH) sowie der D-Laktat-Dehydrogenase (D-LDH) wurde die Einzelbestimmung nicht beeinflusst. Somit konnte anschließend im gleichen Reaktionsansatz das D-Laktat bestimmt werden, sofern durch das L-Laktat das NAD^+ im Messansatz nicht zu weit aufgebraucht wurde. Die Messung von L-Laktat erfolgte als Doppelbestimmung. D-Laktat wurde einfach bestimmt. Falls hierbei ein Wert ungleich Null war, wurde die Probe nochmals gemessen.

3.5 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse wurden statistisch ausgewertet¹ (s. Tab. 17, S. 43). Unter Zuhilfenahme folgender Programme erfolgte die Datenauswertung: Microsoft Office Excel (Version 2003 für Windows, Microsoft Corporation), STATISTICA (Version 7 für Windows, StatSoft) und SigmaPlot (Version 11.0 für Windows, Systat Software).

Die Daten aus Teil 1 und 2 der Untersuchungen wurden jeweils in eine Excel-Tabelle eingepflegt und das arithmetische Mittel sowie die Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) der verschiedenen Messgrößen zu jedem Untersuchungszeitpunkt der jeweiligen Fütterungsgruppe gebildet. Im 2. Teil der Untersuchungen konnten zusätzliche Messgrößen des Flüssigkeits- und des Säuren-Basen-Haushaltes anhand einiger ermittelter Parameter errechnet werden, z. B. der Dehydratationsgrad, die Plasmavolumenveränderung, *strong ion difference* (SID_3), *acid total* (A_{tot}).

CONSTABLE *et al.* (1998) entwickelten auf der Grundlage ihrer experimentellen Daten Richtlinien für die Evaluierung des Hydratationsstatus neonataler Kälber. Der Grad der Dehydratation konnte aus den folgenden Regressionsgleichungen in Prozent abgeleitet werden:

- (1) **Dehydratationsgrad [DHG-Eno] (%) = 1,71 x Enophthalmus (mm) + 0,38;**
- (2) **Dehydratationsgrad [DHG-Hft] (%) = 1,77 x Verstreichen der Hautfalte (sec) – 3,16;**
- (3) **Dehydratationsgrad [DHG-TP] (%) = 5,46 x Gesamteiweiß (g/dl) – 31,5.**

¹ in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Universität Leipzig

Die Veränderung des Plasmavolumens in Bezug a) auf den Zeitpunkt vor der Induktion einer Dehydratation und b) auf den Zeitpunkt -5 min vor der Versuchsfütterung wurde mit Hilfe des Totalproteins anhand folgender Formel berechnet (VAN BEAUMONT *et al.* 1972):

$$(4) \text{ Veränderung des Plasmavolumens } [P_{t=x}] (\%) = (P_{t=0} - P_{t=x}) \times 100 / P_{t=x}.$$

- a) $P_{t=0}$ = Plasmaproteinkonzentration vor Induktion einer Dehydratation
 $P_{t=x}$ = Plasmaproteinkonzentration zum Zeitpunkt -5 min vor der Fütterung
- b) $P_{t=0}$ = Plasmaproteinkonzentration zum Zeitpunkt -5 min vor der Fütterung
 $P_{t=x}$ = Plasmaproteinkonzentration zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Fütterung

Die SID_3 wurde nach STAEMPFLI und CONSTABLE (2003) kalkuliert:

$$(5) \text{ Strong ion difference } [\text{SID}_3] (\text{mmol/l}) = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-].$$

Mittels Albumin bzw. Totalprotein wurde nach CONSTABLE *et al.* (2005b) *acid total* berechnet:

$$(6) \text{ Acid total } [A_{\text{tot-alb}}] (\text{mmol/l}) = 0,622 (\text{mmol/g}) \times [\text{Albumin}] (\text{g/l});$$

$$(7) \text{ Acid total } [A_{\text{tot-TP}}] (\text{mmol/l}) = 0,343 (\text{mmol/g}) \times [\text{Totalprotein}] (\text{g/l}).$$

Die Daten beider Versuchsteile wurden in STATISTICA zunächst auf Normalverteilung der jeweils zu testenden Variable mittels Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstest überprüft. Als normal verteilt wurden alle Parameter mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha > 0,05$ erachtet. Danach wurden die einzelnen Parameter mit Hilfe der statistischen Analyse ANOVA mit Messwiederholungen ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) in STATISTICA ausgewertet. Das Fortschreiten der Versuchszeit („Zeit“) und der Einfluss der Fütterung auf den jeweiligen Parameter („Fütterung“) waren die Faktoren, die zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen berücksichtigt wurden. Konnten statistische Signifikanzen bei den Faktoren einzeln und/oder zwischen den beiden ermittelt werden, fand eine Überprüfung mittels Fisher-LSD-Test statt. Die Kennzeichnung der statistisch signifikanten Unterschiede erfolgte innerhalb einer Gruppe zum Zeitpunkt kurz vor der Versuchsfütterung (-5 min) mittels Sternchen (*) bzw. zwischen den Gruppen zum selben Zeitpunkt mittels unterschiedlicher Buchstaben (^{a,b,c}).

Zur Veranschaulichung der zeitlichen Entwicklung der verschiedenen Parameter des Dehydratationsversuches unter Einfluss der verschiedenen Fütterungsregime wurden Tabellen oder Punktdiagramme erstellt. Die Abszissenachse stellt hierbei den zeitlichen Verlauf (min) der Parameter dar. Die Ordinatenachse zeigt das Maß an Veränderung des betrachteten Parameters. Jeder Punkt stellt das arithmetische Mittel des beobachteten Parameters zum jeweiligen Zeitpunkt vor und nach der Fütterung dar. Zusätzlich wurden zu jedem gemittelten Parameterwert die positiven und negativen Standardabweichungen eingezeichnet. Im Gegensatz dazu wurden zum einen die Ergebnisse der ultrasonografischen Untersuchung der gesunden Kälber und zum anderen die der gesunden versus durchfallkranken Probanden mittels Säulendiagrammen wiedergegeben, bei denen die Abszisse die Messzeitpunkte (min) und die Ordinate den Labmagendurchmesser (cm) darstellt. Die positiven und negativen Standardabweichungen der einzelnen Messpunkte wurden ebenfalls eingetragen.

Die Effekte des Einleitungsprotokolls auf die einzelnen Parameter wurden in STATISTICA mittels t-Test für gepaarte Stichproben überprüft. Hierbei wurden alle 24 Werte eines Parameters vor Induktion einer Dehydratation mit denen nach Abschluss des Einleitungsprotokolls verglichen.

Mit Hilfe des Statistikprogrammes SigmaPlot fand die Berechnung der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) für ausgewählte Parameter-Zeit-Kurven des Dehydratationsversuches statt. Hierbei unterteilt das Programm die AUC in einzelne Trapeze, bestimmt diese Flächen nach der trapezoidalen Rechenregel und addiert selbige miteinander. Das Ergebnis ist ein dimensionsloser

Zahlenwert. Die gewonnenen Werte für die AUC jedes Einzeltieres innerhalb einer Gruppe wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und im Anschluss wurden Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) für jede Versuchsgruppe gebildet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse der AUC der verschiedenen Gruppen erfolgte in STATISTICA mittels t-Test für gepaarte Stichproben ($p < 0,05$).

Weiterhin wurden t-Tests für gepaarte Stichproben für die Gegenüberstellung der verschiedenen Berechnungsansätze des Dehydratationsgrades und *acid total* verwendet. Dabei wurden alle Messwerte der vier Versuchsgruppen eines Zeitpunktes gepoolt und gemittelt und mit dem Mittelwert desselben Zeitpunktes des anderen Berechnungsansatzes statistisch verglichen.

Zwischen den verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten des Dehydratationsgrades (DHG) anhand von Enophthalmus (Eno), Hautfaltentest (Hft) sowie Totalprotein (TP) wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson in STATISTICA ermittelt. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen dem pH-Wert und dem venösen pCO₂ bzw. der SID₃ bzw. der A_{tot-TP} bzw. A_{tot-alb}.

Tab. 17 Angewendete statistische Methoden bei den in dieser Arbeit erhobenen Parametern

Statistische Methode	Parameter	Programm
Bildung des arithmetischen Mittels mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$)	Ultraschallversuch (Teil 1): ◇ Labmagendurchmesser	Microsoft Office Excel
	Dehydratationsversuch (Teil 2): ◇ Blutparameter ◇ Dehydratationsgrad ◇ Plasmavolumenveränderung ◇ SID ₃ ◇ A _{tot-alb} , A _{tot-TP} ◇ AUC-Werte	
Berechnung der Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i> , AUC)	◇ ausgewählte Parameter-Zeit-Kurven des Teil 2	SigmaPlot
Überprüfung auf Normalverteilung: Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstest	◇ alle Daten von Teil 1 und Teil 2	STATISTICA
ANOVA mit Messwiederholungen ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$): Fisher-LSD-Test	◇ alle Daten von Teil 1 und Teil 2	
t-Test für gepaarte Stichproben	◇ Effekte des Einleitungsprotokolls auf die Parameter des Teil 2 ◇ Ergebnisse der AUC der verschiedenen Gruppen ◇ Gegenüberstellung der verschiedenen Berechnungsansätze des Dehydratationsgrades bzw. der A _{tot}	
Korrelationskoeffizient nach Pearson	◇ zwischen den verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten des Dehydratationsgrades ◇ zwischen pH-Wert und venösem pCO ₂ bzw. SID ₃ bzw. A _{tot-TP} bzw. A _{tot-alb}	

4 ERGEBNISSE

4.1 Parameter der eingesetzten Tränken

4.1.1 pH-Wert und Osmolalität

Der pH-Wert der Wasser-ORL lag im schwach alkalischen Bereich. Dagegen wiesen sowohl die Milch als auch der MAT einen leicht sauren pH-Wert auf (s. Tab. 18), wobei letzterer von allen Tränkeregimen den niedrigsten und somit sauersten pH-Wert hatte. Die Zugabe des Elektrolytpulvers zu beiden Tränken in Reinform führte sowohl bei MAT-ORL als auch bei Milch-ORL und Milch-1,5xORL zu einem Anstieg des pH-Wertes. Der Wert der MAT-ORL-Tränke lag zwischen dem von Milch und Milch-ORL. Letzterer näherte sich dem neutralen pH-Bereich an. Die Tränkezusammensetzung Milch-1,5xORL wies einen neutralen pH-Wert auf.

Die Osmolalität der Wasser-ORL-Tränke war im Vergleich zu der vom MAT und der von Milch am höchsten. Die Milch wies die niedrigste Osmolalität aller Versuchstränken auf. Die des verwendeten MAT lag zwischen den beiden. Durch die Einmischung des Elektrolytpulvers erhöhte sich die Osmolalität der Tränken (s. Tab. 18). Die Werte der Osmolalität von MAT-ORL und Milch-ORL lagen nahe beieinander und waren größer als die von Wasser-ORL. Milch-1,5xORL besaß die höchste Osmolalität von allen Tränken.

Tab. 18 Ermittelte pH-Werte (bei 39 °C) und Osmolalitäten der Tränken.

Parameter	Wasser-ORL	MAT	MAT-ORL	Milch	Milch-ORL	Milch-1,5xORL
pH-Wert (bei 39 °C)	7,65	5,98	6,68	6,39	6,89	7,05
Osmolalität (mOsmol/kg)	361	332	666	288	678	876

4.1.2 Ergebnisse der *in vitro*-Versuche zur Caseinausfällung der milch- bzw. MAT-basierten Tränken

4.1.2.1 Enzymatische Gerinnung der Tränken bei nativem pH-Wert

MAT und Rohmilch zeigten *in vitro* ein unterschiedliches Gerinnungsverhalten nach Zugabe von Labferment. Bei Rohmilch konnte nach wenigen Minuten eine deutliche Zweiphasenbildung beobachtet werden. Hierbei kam es zu einer vollständigen Separation von einer großen, weißen Masse und wässriger, gelber Flüssigkeit. Im Gegensatz dazu präsentierte sich der MAT nach Labfermentzugabe in Form von einer wässrigen, gelben Flüssigkeit, die mit vielen kleinen, weißen Flocken durchsetzt war (s. Abb. 6).

Durch die Beimengung von Elektrolytpulver (= Lytafit® = ORL) zur jeweiligen Tränke konnte weder bei MAT-ORL noch bei Milch-ORL bzw. Milch-1,5xORL *in vitro* ein Gerinnungsverhalten festgestellt werden (pH = 6,68 – 7,05).

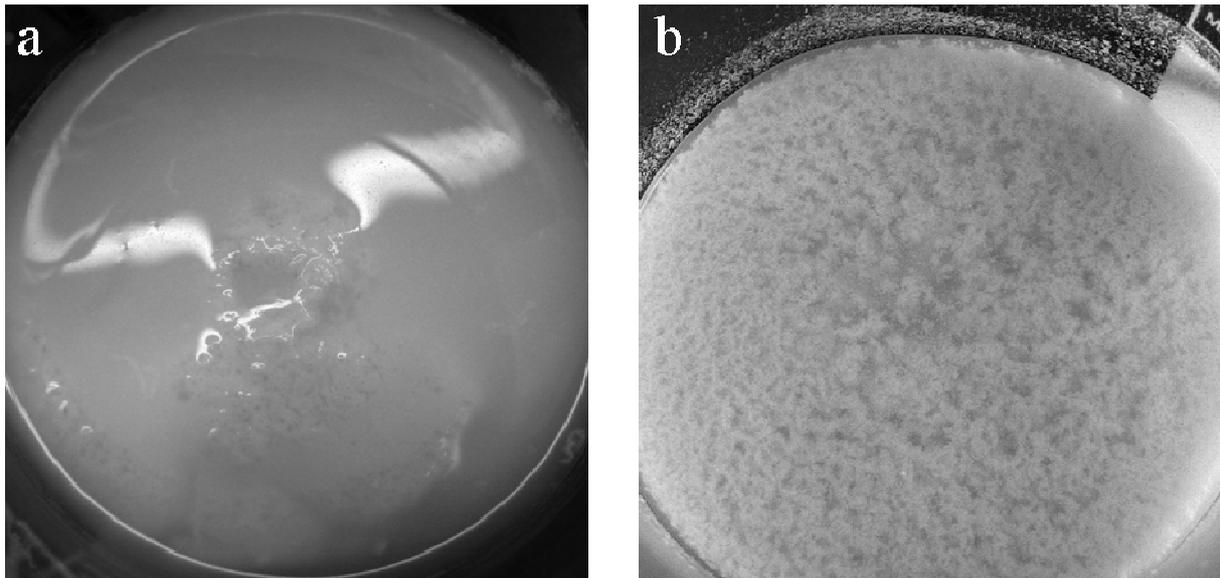


Abb. 6 Darstellung des Gerinnungsverhaltens *in vitro* in Form einer vollständigen (a = Milch) bzw. unvollständigen (b = MAT) Zweiphasenbildung nach Zusatz von Labferment (Draufsicht).

4.1.2.2 Enzymatische Gerinnung der angesäuerten Tränken (pH-Wert = 5,5)

Nach einer zusätzlichen Ansäuerung mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 5,5 konnte durch Zugabe von Labferment bei Milch-ORL sowie Milch-1,5xORL eine vollständige Zweiphasenbildung beobachtet werden. Bei MAT-ORL blieb eine Trennung in zwei Phasen gänzlich aus.

4.2 Ergebnisse der ultrasonografischen Untersuchung des Labmagens

Alle gesunden Probanden nahmen das gesamte Volumen in wenigen Minuten selbstständig zu sich. Diese gesunden Tiere entwickelten nach keinem der fünf Tränkeregime Durchfall. Im Gegensatz dazu war bei fünf von 20 Untersuchungsdurchläufen an durchfallkranken Kälbern die Aufnahme der vollen zwei Liter nur mit Hilfe möglich. Einige dieser Tiere tranken weiter, wenn jemand neben ihnen stehen blieb, andere mussten in unterschiedlichem Maße wieder an den Nippel des Tränkeimers herangeführt werden. Bei allen 43, gesunden wie durchfallkranken, Probanden konnte der Labmagen mit Hilfe der Technik von MIYAZAKI *et al.* (2009) ultrasonografisch dargestellt werden. Dieser präsentierte sich als ellipsoides Gebilde.

4.2.1 Darstellung des Labmagens gesunder Kälber

4.2.1.1 Ultrasonografisches Bild des Labmageninhaltes bei gesunden Kälbern nach Fütterung von Milch und MAT bzw. deren Kombination mit einem Elektrolytpulver

Die Ultraschallbilder der gesunden Probanden mit vorangegangener Nüchternperiode zeigten nach Gabe von Milch eine Zweiphasenbildung. Hierbei konnten wenige große, echogene Ansammlungen beobachtet werden, welche von einer anechogenen Flüssigkeit umgeben waren (s. Abb. 7a). Die echoreich erscheinenden Strukturen ballten sich häufig 1 - 2 h nach Fütterung zu einer großen echogenen Masse zusammen (s. Abb. 7b). Im Gegensatz dazu war nach Fütterung des MAT ultrasonografisch ein charakteristisches Bild in Form von anechogener Flüssigkeit zu sehen, die mit vielen kleinen, meist punktförmigen, echogenen Strukturen diffus durchsetzt war (s. Abb. 9a). Über

den gesamten Untersuchungszeitraum konnte keine vollständige Zweiphasentrennung des MAT beobachtet werden.

Eine Trennung in eine große echogene Masse und anechogene Flüssigkeit konnte nach Fütterung von Milch-ORL beobachtet werden (s. Abb. 8a). Bei allen zehn Probanden der Milch-1,5xORL-Tränkegruppe konnte ebenfalls eine deutliche Separation dargestellt werden (s. Abb. 8b). Diese war jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei je fünf Kälbern zeigten die ultrasonografischen Bilder entweder eine große echogene Struktur oder eine kleinere Masse bzw. mehrere kleine, echogene Strukturen, die von einer anechogenen Flüssigkeit umgeben waren. Nach MAT-ORL-Tränke stellte sich ein identisches ultrasonografisches Bild wie nach Fütterung von MAT dar: Die anechogene Flüssigkeit war unregelmäßig mit vielen kleinen, echogenen Strukturen durchsetzt (s. Abb. 9b).

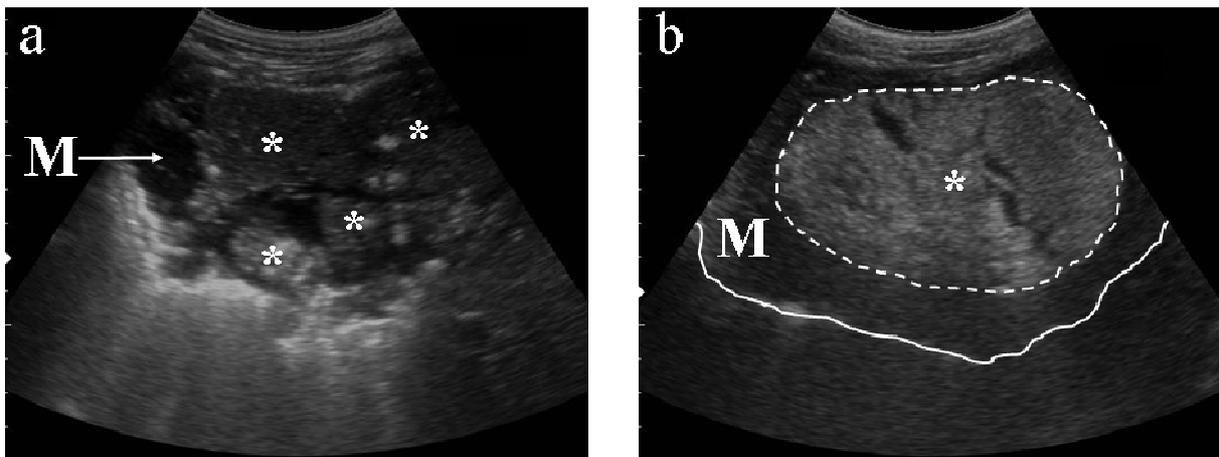


Abb. 7 Ultraschallbilder des Labmagens gesunder Kälber nach der Fütterung von Milch: a) Beginn der Zweiphasenbildung: wenige große, echogene Strukturen, die von anechogener Flüssigkeit umgeben sind; b) Typisches Ultraschallbild nach Milchtränke: eine große, echogene Masse umgeben von anechogener Flüssigkeit; * = echogene Struktur; M = anechogene Flüssigkeit; gestrichelte Linie = Begrenzung der echogenen Masse; durchgezogene Linie = dorsale Begrenzung des Labmagens.

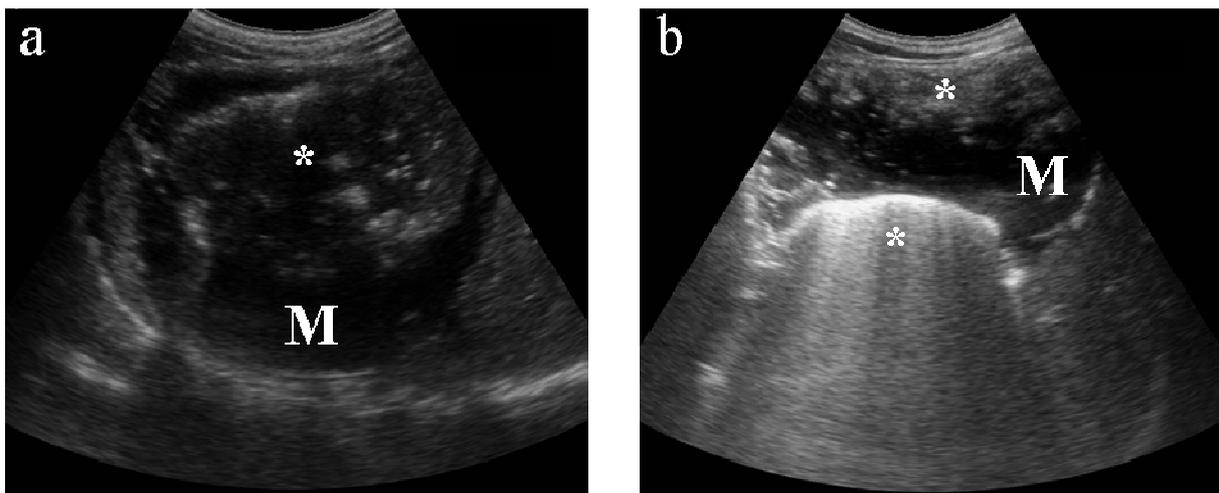


Abb. 8 Ultraschallbilder des Labmagens gesunder Kälber nach der Fütterung von Milch-ORL (a) und Milch-1,5xORL (b); * = echogene Struktur; M = anechogene Flüssigkeit.

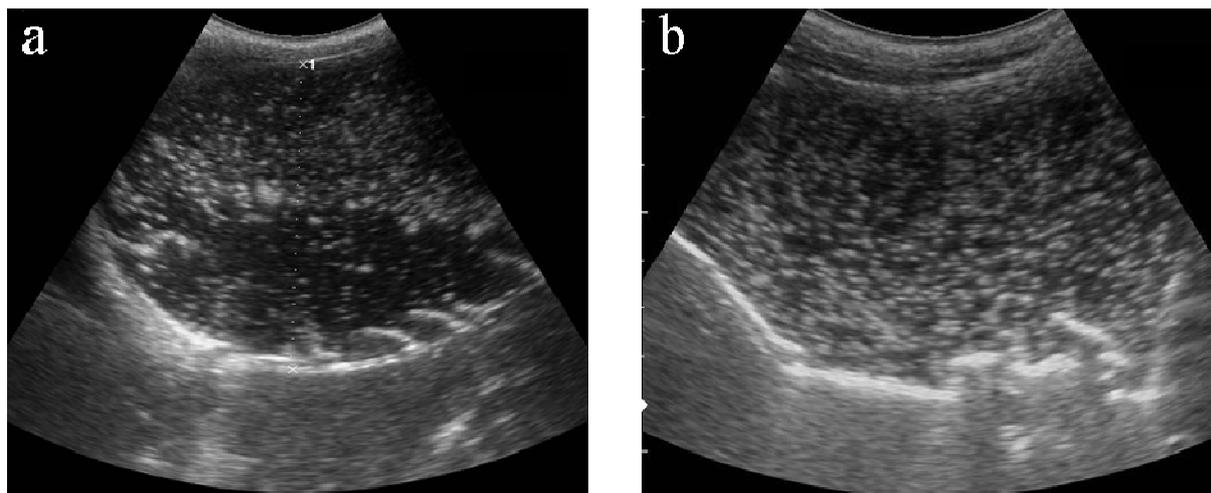


Abb. 9 Ultraschallbilder des Labmagens gesunder Kälber nach der Fütterung von: a) MAT = Charakteristisches Bild: großer Anteil an anechogener Flüssigkeit, der mit vielen kleinen, punktförmigen, echogenen Strukturen diffus durchsetzt ist, gepunktete Linie = Messung des ventrodorsalen Labmagendurchmessers; b) MAT-ORL = Ultraschallbild wie bei a).

4.2.1.2 Labmagendurchmesser bei gesunden Kälbern nach Fütterung von Milch bzw. MAT ohne und mit Elektrolytzusatz

In der Mehrzahl der Fälle konnte präprandial bei den gesunden Kälbern keine echogene Struktur im Labmagen detektiert werden. Der Durchmesser des präprandialen Labmagens der Fütterungsgruppen MAT, MAT-ORL, Milch und Milch-ORL, die eine Nüchternperiode durchliefen, betrug im Mittel $4,55 \pm 0,60$ cm. Auch die gesunden Probanden der Milch-1,5xORL-Tränkegruppe, die bis zum Eintreffen des Untersuchers freien Zugang zu Wasser sowie Raufutter hatten und deren letzte Milchmahlzeit mindestens neun Stunden zurücklag, wiesen einen solchen präprandialen Labmagendurchmesser auf ($4,33 \pm 0,70$ cm).

Bei allen fünf Tränkeeregimen konnte eine statistisch signifikante Vergrößerung des Labmagendurchmessers zum Zeitpunkt 60 min nach Fütterung im Vergleich zum präprandialen Wert (= -5 min-Wert) der jeweiligen Gruppe beobachtet werden. Durchschnittlich vergrößerte sich der Durchmesser um 92 % ($8,63 \pm 1,03$ cm). Zu den Zeitpunkten 60 und 180 min wiesen die Durchmesser aller fünf Tränkegruppen statistisch signifikante Unterschiede zu ihren jeweiligen Ausgangswerten (= -5 min-Werte) auf (s. Abb. 10). Die Milch-Gruppe erreichte nach 240 min als erste wieder ihren präprandialen Durchmesser. Als nächstes folgten die Milch-ORL-Kälber, bei denen spätestens nach 300 min die Anfangswerte wieder messbar waren. Die gemittelten abomasalen Durchmesser der Probanden, die Milch-1,5xORL, MAT bzw. MAT-ORL erhielten, waren über den gesamten Untersuchungszeitraum von 5 h statistisch signifikant unterschiedlich zu den jeweiligen Ausgangswerten.

Die zeitliche Entwicklung des Labmagendurchmessers zeigte ab 240 min nach der Fütterung bis zum Ende der Versuchsphase (300 min) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Milch- und der MAT-Fütterungsgruppe (s. Abb. 10). 240 min nach Verabreichung von MAT war der gemittelte Durchmesser des Labmagens statistisch signifikant größer (+43 %; $7,80 \pm 0,87$ cm) im Vergleich zu dem der Milch-Gruppe, die bereits zu diesem Zeitpunkt den Ausgangsdurchmesser wiedererlangt hatte. Auch zum Zeitpunkt 300 min wiesen die MAT-Kälber einen statistisch signifikant höheren Wert (+43 %; $6,93 \pm 0,99$ cm) als die mit Milch gefütterten Probanden auf.

Zu keinem Zeitpunkt konnten statistisch signifikante Größenunterschiede des Labmagendurchmessers zwischen der jeweiligen Tränke mit und ohne Elektrolytzusatz bei gesunden Kälbern festgestellt

werden: weder z. B. zum Zeitpunkt 300 min zwischen MAT ($6,93 \pm 0,99$ cm) und MAT-ORL ($7,17 \pm 1,35$ cm) noch zwischen Milch ($4,86 \pm 0,61$ cm) und Milch-ORL ($4,88 \pm 0,87$ cm) bzw. Milch-1,5xORL ($6,50 \pm 1,98$ cm). Der mittlere abomasale Durchmesser der Milch-1,5xORL-Gruppe lag zu den Untersuchungszeitpunkten 240 min sowie 300 min zwischen denen der beiden anderen Milchgruppen und denen der zwei MAT-Gruppen. Er unterschied sich aber zu keinem Tränkeregime statistisch signifikant. Im Vergleich zu den 300 min-Messwerten der Milch-Kälber waren die der Milch-1,5xORL-Probanden im Mittel um 34 % größer (s. Abb. 10).

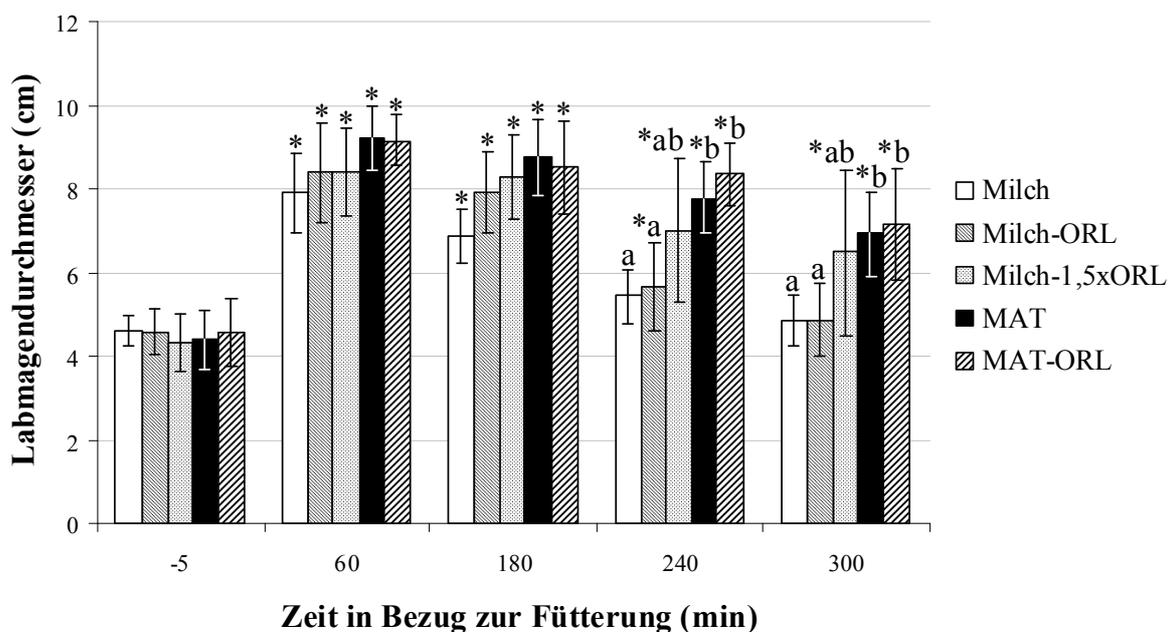


Abb. 10 Labmagendurchmesser der gesunden Kälber ($\bar{x} \pm s$) vor (= -5 min) und nach der Fütterung verschiedener Tränkeregime; * statistisch signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert (= -5 min-Wert) der jeweiligen Gruppe ($p < 0,01$); ^{a,b} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fütterungsregimen zum selben Untersuchungszeitpunkt ($p < 0,01$).

4.2.2 Darstellung des Labmagens durchfallkranker Kälber

Bei 14 der 15 ultrasonografisch untersuchten, spontan an Durchfall erkrankten Kälber konnte *Cryptosporidium parvum* mittels Fassisi® BoDia-Kotschnelltest detektiert werden. Bei einem Kalb wurden sowohl Corona- als auch Rotaviren, aber keine Kryptosporidien nachgewiesen (s. Tab. 10, S. 32). Nicht alle Probanden konnten an beiden Fütterungsregimen (Milch und Milch-ORL) teilnehmen, da einige Kälber entweder nicht das gesamte Volumen von zwei Litern tranken oder zum zweiten Untersuchungszeitpunkt keine suppig bis wässrige Kotkonsistenz mehr aufwiesen. Letztendlich waren fünf Tiere Teil beider Tränkegruppen (s. Tab. 10, S. 32). Die Durchfallkälber wurden aufgrund der unerwarteten Ergebnisse über einen längeren Zeitraum als die gesunden Probanden ultrasonografisch untersucht (bis 9 h nach der Fütterung).

4.2.2.1 Ultrasonografisches Bild des Labmageninhaltes bei durchfallkranken Kälbern nach Fütterung von Milch und Milch-ORL

Bei allen durchfallkranken Kälbern konnte sowohl nach Fütterung von Milch als auch von Milch-ORL ultrasonografisch eine Zweiphasentrennung des Labmageninhaltes nachgewiesen werden (s. Abb. 11). Es waren entweder eine sehr große oder mehrere größere echogene Strukturen darstellbar, welche von einer anechogenen Flüssigkeit umgeben waren.

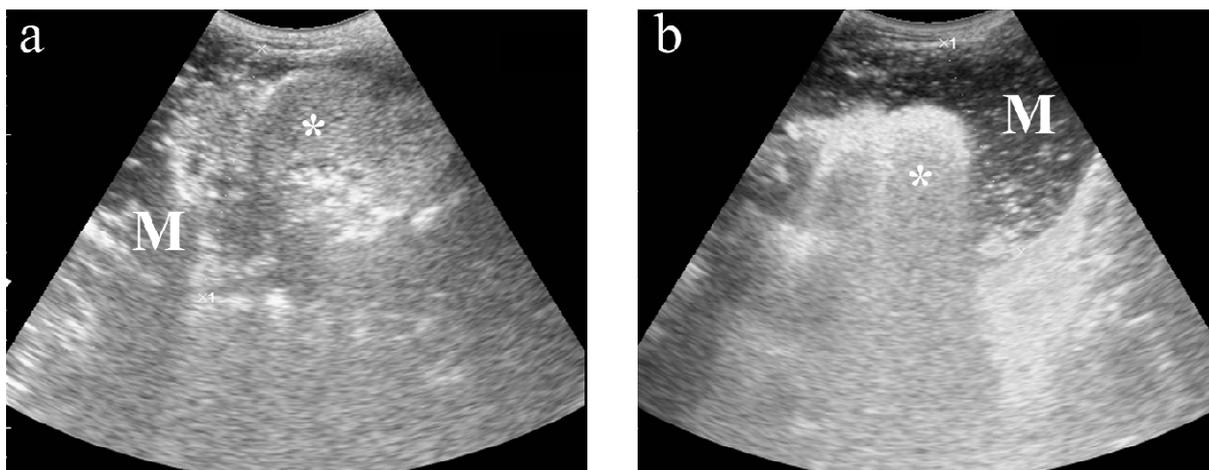


Abb. 11 Ultraschallbilder des Labmagens durchfallkranker Kälber nach der Fütterung von Milch (a) und Milch-ORL (b); * = echogene Struktur; M = anechogene Flüssigkeit; gepunktete Linie = Messung des ventrodorsalen Labmagendurchmessers.

4.2.2.2 Labmagendurchmesser bei durchfallkranken Kälbern nach Fütterung von Milch und Milch-ORL

Bei 85 % aller gespeicherten Aufnahmen von Kälbern mit Diarrhoe konnten präprandial echogene Strukturen im Labmagen detektiert werden. Ihr präprandialer Labmagendurchmesser betrug im Mittel $5,97 \pm 1,07$ cm (s. Abb. 12). 60 min nach Gabe von zwei Litern Milch bzw. Milch-ORL vergrößerte sich der Labmagendurchmesser durchschnittlich um 61 % ($9,60 \pm 0,95$ cm) im Vergleich zu den Werten vor der Fütterung. Die Messdaten der Milch- und Milch-ORL-Durchfallkälber zeigten von 60 bis 420 min statistisch signifikante Unterschiede zu ihren -5 min-Werten (s. Abb. 12 und Tab. 19). Frühestens 8 h nach der Milchfütterung waren die Messwerte der Probanden nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich von ihren präprandialen Werten des Labmagendurchmessers. Im Gegensatz dazu wiesen die Probanden des Milch-ORL-Tränkeregimes über die gesamte Untersuchungsperiode von 9 h statistische Signifikanzen zu ihren Ausgangswerten auf (s. Abb. 12 und Tab. 19). Bei den durchfallkranken Kälbern ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Effekte zwischen den beiden Fütterungsgruppen Milch und Milch-ORL (s. Abb. 12 und Tab. 19).

Der präprandiale Labmagendurchmesser der Durchfallkälber war im Durchschnitt mindestens einen Zentimeter größer als der aller untersuchten gesunden Probanden ($4,50 \pm 0,62$ cm). Dieser Sachverhalt spiegelte sich auch zu sämtlichen Untersuchungszeitpunkten nach der Fütterung von Milch bzw. Milch-ORL wider. Der abomasale Durchmesser war bspw. 60 min postprandial (s. Abb. 12) im Mittel mindestens einen Zentimeter größer ($9,60 \pm 0,95$ cm) als der der gesunden Tiere ($8,17 \pm 1,08$ cm). Ab 180 bis 300 min nach Verabreichung von Milch wiesen die durchfallkranken Probanden statistisch signifikant größere Labmagendurchmesser (180 min: +39 %; 240 min: +67 %; 300 min: +73 %) als die gesunden Kälber auf (s. Abb. 12). Bei Fütterung von Milch-ORL zeigten die durchfallkranken Tiere nach 240 min (+62 %) bis einschließlich 300 min (+75 %) statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den gesunden (s. Abb. 12). Da die Durchfallkälber zum Zeitpunkt 300 min einen statistisch signifikant erhöhten Durchmesser sowohl im Vergleich zu ihrem -5 min-Wert als auch zu den gesunden Probanden aufwiesen, wurde die Ultraschalluntersuchung fortgesetzt. Weil aufgrund des Wiedererlangens des präprandialen Durchmessers die gesunden Tiere nur bis 300 min postprandial ultrasonografisch untersucht wurden, können über diesen Zeitpunkt hinaus keine weiteren Vergleiche zwischen gesunden und durchfallkranken Kälbern desselben Tränkeregimes gezogen werden.

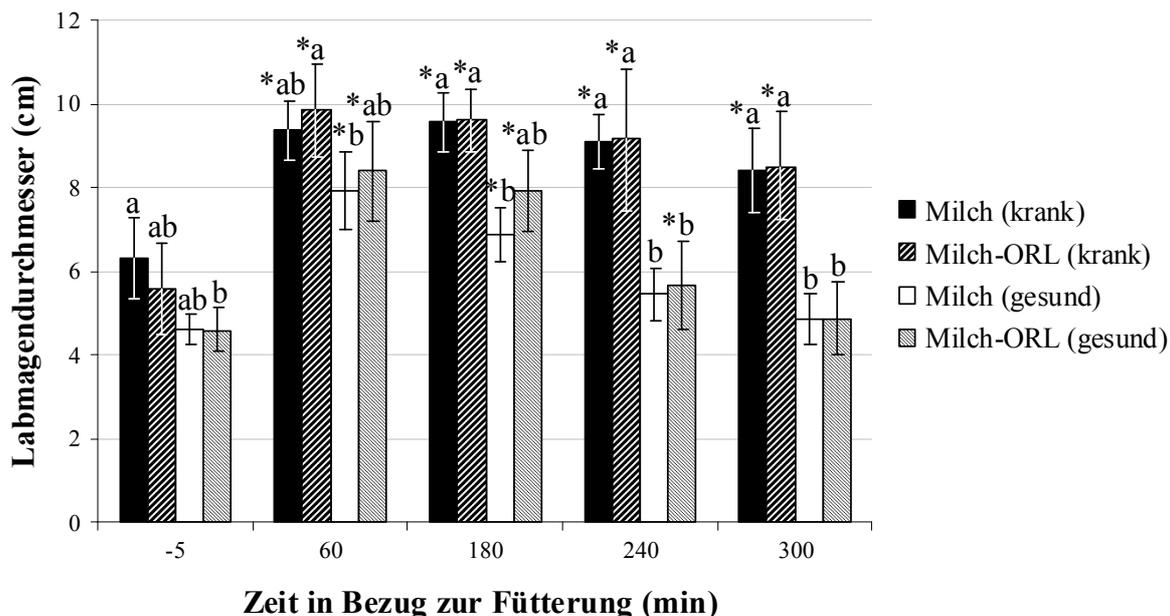


Abb. 12 Labmagendurchmesser ($\bar{x} \pm s$) der Durchfallkälber (=krank) im Vergleich zu dem der gesunden Kälber (=gesund) vor (= -5 min) und nach der Fütterung von Milch bzw. Milch-ORL; * statistisch signifikant unterschiedlich zum präprandialen Wert der jeweiligen Gruppe ($p < 0,01$); ^{a,b} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den durchfallkranken und gesunden Kälbern desselben Untersuchungszeitpunktes ($p < 0,01$).

Tab. 19 Zeitliche Entwicklung des Labmagendurchmesser ($\bar{x} \pm s$) bei den durchfallkranken Kälbern über den Untersuchungszeitpunkt von 300 min hinaus bis 9 h nach Fütterung.

Fütterungsgruppe	Labmagendurchmesser (cm) in Bezug auf die Zeit				
	-5 min	360 min	420 min	480 min	540 min
Milch	6,33 ± 0,96	8,14 ± 0,89*	7,77 ± 1,34*	7,16 ± 0,95	6,71 ± 0,97
Milch-ORL	5,61 ± 1,09	8,04 ± 1,48*	7,35 ± 1,56*	7,00 ± 1,69*	6,50 ± 1,49*

* statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe ($p < 0,01$)

4.3 Ergebnisse des Dehydrationsversuches

Bei der Beschreibung der Ergebnisse werden im Folgenden die Mittelwerte der untersuchten Parameter vor Beginn der experimentellen Induktion einer Dehydratation auch als „Basiswerte“ bezeichnet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse des Fütterungsversuches im Vergleich zu den jeweiligen Basiswerten wird im Text erwähnt. Diese ist aber zur Verbesserung der Übersichtlichkeit in den Tabellen und Abbildungen nicht weiter aufgeführt. Für die gemittelten Messdaten der einzelnen Parameter nach Abschluss der Einleitungsphase zum Zeitpunkt -5 min vor der Versuchsfütterung werden analog auch die Begriffe „-5 min-Wert“ oder „Ausgangswert“ verwendet.

4.3.1 Effekte der Einleitungsphase

Eine klinisch manifeste Dehydratation konnte bei allen sechs Probanden in jedem Versuchsdurchlauf erzielt werden. Jedes Kalb nahm an insgesamt vier Einleitungsphasen mit anschließenden Fütterungsversuchen teil. Zwischen den einzelnen Dehydratationsversuchen lagen adäquate Erholungsphasen. Bei insgesamt sechs der 24 Versuchsdurchläufe wiesen die Probanden bereits nach 24 h anstatt nach 48 h eine hochgradige Dehydratation auf, was anhand des bestehenden Enophthalmus und der Hautelastizität sichtbar war. Deshalb wurde ihre Einleitungsphase nach 24 h

abgebrochen und das Versuchsprotokoll anschließend so modifiziert, dass die Fütterungsversuche sofort begannen. Hierbei wurden vier Kälber einmal und ein Kalb zweimal verkürzt eingeleitet. Die Mittelwerte der einzelnen Parameter nach Abschluss des Einleitungsprotokolls wurden aus den -5 min-Werten aller 24 Versuchsdurchläufe gebildet und mit den gemittelten Werten vor Beginn der Einleitungsphase einer Dehydratation (= Basiswerte) verglichen.

4.3.1.1 auf das klinische Allgemeinbefinden der Probanden

Innerhalb der ersten 24 h nach Beginn der Einleitung zeigten alle Probanden stark wässrigen, gelben Durchfall sowie vermehrten Urinabsatz. Diese waren nach Einsetzen über die gesamte Einleitungsphase vorhanden. Zusätzlich wurden die Tiere mit fortschreitender Dehydratation unruhig. Dies äußerte sich in einem verstärkten Appetenzverhalten nach Wasser. Während der gesamten Einleitungsphase waren alle Probanden in der Lage zu stehen und zu saugen. In allen 24 Versuchsdurchläufen verloren die Kälber unter Einwirkung des Dehydratationsprotokolls von WALKER *et al.* (1998a) statistisch signifikant an Gewicht (s. Tab. 20). In den ersten 24 h der Einleitungsphase verringerte sich das Körpergewicht durchschnittlich um $5,28 \pm 1,74$ kg. Dies entspricht einem Körpermasseverlust von 11 %. In der Zeitspanne von 24 h zu 48 h fiel mit weiteren 3 % die Gewichtsreduktion wesentlich geringer aus. Sowohl die rektale Körpertemperatur als auch die Herz- und Atemfrequenz veränderten sich durch die Induktion einer Dehydratation nicht statistisch signifikant (s. Tab. 20). Vor Beginn der Dehydratationsinduktion verstrich eine aufgezoogene Hautfalte unter zwei Sekunden und es bestand kein Abstand zwischen Bulbus und medialem Augenwinkel. Infolge des Einleitungsprotokolls konnte ein verzögertes Verstreichen der aufgezoogenen Hautfalte (24 h: $3,58 \pm 1,50$ sec) und ein Einsinken der Bulbi in die Orbita (24 h: $3,52 \pm 1,32$ mm), ein sogenannter Enophthalmus (s. Abb. 13), beobachtet werden. Diese beiden Parameter waren somit zum Zeitpunkt -5 min statistisch signifikant unterschiedlich zu ihrem jeweiligen Basiswert (s. Tab. 20). Äquivalent zum Körpergewicht fiel auch bei diesen beiden Parametern die Veränderung von 24 h zu 48 h wesentlich geringer aus (Hautfaltentest: $+1,61 \pm 1,09$ sec; Enophthalmus: $+0,69 \pm 1,25$ mm).



Abb. 13 Rechtes Auge eines experimentell dehydrierten Kalbes mit deutlich sichtbarem Enophthalmus.

Tab. 20 Befunde der klinischen Allgemeinuntersuchung bei Kälbern ($\bar{x} \pm s$) vor und nach der experimentellen Induktion einer Dehydratation nach dem modifizierten Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) (n = 24 Versuchsdurchläufe mit 4 Durchläufen pro Kalb).

Parameter der klinischen Untersuchung	Vor Beginn des Einleitungsprotokolls (= Basiswerte)	Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls (= -5 min-Werte)	p	zeitliche Entwicklung
Körpergewicht (kg)	49,7 ± 4,6	43,5 ± 4,2*	< 0,01	↓
Rektale Körpertemperatur (°C)	39,0 ± 0,2	38,9 ± 0,4	n.s.	=
Herzfrequenz (Schläge/min)	94,3 ± 17,6	93,7 ± 20,5	n.s.	=
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	38,3 ± 11,9	30,7 ± 9,4	n.s.	↓
Hautfaltentest (sec)	1,00 ± 0,00	4,79 ± 1,22*	< 0,01	↑
Enophthalmus (mm)	0,00 ± 0,00	4,04 ± 1,60*	< 0,01	↑

* statistisch signifikant unterschiedlich vom jeweiligen Basiswert; p = Signifikanzniveau; n.s. = statistisch nicht signifikant; ↓ = Abnahme; ↑ = Zunahme; (=) = keine Veränderung

4.3.1.2 auf den Elektrolythaushalt der Probanden

4.3.1.2.1 Gehalte an Elektrolyten im Plasma

Die Ca^{2+} - und K^+ -Konzentrationen waren nach Abschluss der Einleitung statistisch signifikant erniedrigt. Dagegen nahm der Na^+ -Gehalt statistisch signifikant zu. Annähernd konstant blieben die Cl^- -Werte im Vergleich zu ihren Basiswerten (s. Tab. 21).

Die Ca^{2+} -Werte fielen im Vergleich zu ihren Werten vor Induktion nach allen Einleitungsphasen bis auf zwei, bei denen die $[\text{Ca}^{2+}]$ gleich blieb, ab (-0,16 mmol/l). Die -5 min-Werte des Ca^{2+} lagen im Bereich von 1,04 bis 1,34 mmol/l. Nach Abschluss der Einleitungsphase war die $[\text{K}^+]$ im Mittel abgesunken (-0,92 mmol/l). Bei Betrachtung des Einzeltieres konnte in 17 Durchläufen eine Abnahme der Werte beobachtet werden. Am Ende der ersten Dehydratationsperiode, in der die sechs Probanden weniger als zehn Tage alt waren, zeigten diese einen Anstieg (4 Kälber) bzw. eine annähernd konstante Konzentration ($\pm 0,20$ mmol/l; 2 Kälber) des K^+ -Spiegels zum Zeitpunkt -5 min im Vergleich zum Basiswert. Am Ende der Einleitung lagen fünf K^+ -Werte im Bereich von 3,50 bis 5,00 mmol/l. 16 Werte waren unter 3,50 mmol/l gesunken und drei Werte waren über 5,00 mmol/l gestiegen. Nach Abschluss der meisten Dehydratationsphasen stieg die $[\text{Na}^+]$ an. In vier Fällen fiel diese ab und dreimal blieb der Na^+ -Gehalt unverändert. Die -5 min-Werte von Na^+ lagen alle im Bereich von 130 bis 143 mmol/l. Die Cl^- -Werte der Probanden zeigten keine einheitliche Entwicklung durch das Einleitungsprotokoll. Bei elf Probanden stieg der Cl^- -Gehalt an, bei 13 fiel dieser ab. Die Cl^- -Konzentration lag zum Zeitpunkt -5 min zwischen 78 und 104 mmol/l.

4.3.1.2.2 Plasmaosmolalität

Infolge des Einleitungsprotokolls vergrößerten sich die Werte der Plasmaosmolalität statistisch signifikant (s. Tab. 21). Durchschnittlich nahm diese um 17,2 mOsmol/kg (+6 %) zu. Nur bei zwei der 24 Einleitungsphasen konnte kein Anstieg verzeichnet werden. Nach einer war die Plasmaosmolalität im Vergleich zu ihrem Basiswert nicht verändert und nach der anderen fiel diese leicht ab (-4,50 mOsmol/kg).

Tab. 21 Entwicklung der Blutelektrolyte sowie der Plasmaosmolalität ($\bar{x} \pm s$) nach Abschluss des Einleitungsprotokolls.

Parameter	Vor Beginn des Einleitungsprotokolls (= Basiswerte)	Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls (= -5 min-Werte)	p	zeitliche Entwicklung
Natrium (mmol/l)	133 ± 3	136 ± 4*	< 0,01	↑
Kalium (mmol/l)	4,32 ± 0,55	3,40 ± 1,50*	< 0,01	↓
Ionisiertes Calcium (mmol/l)	1,35 ± 0,06	1,19 ± 0,07*	< 0,01	↓
Chlorid (mmol/l)	92,3 ± 2,3	91,9 ± 7,4	n.s.	=
Plasmaosmolalität (mOsmol/kg)	277 ± 8	294 ± 17*	< 0,01	↑

* statistisch signifikant unterschiedlich vom jeweiligen Basiswert; p = Signifikanzniveau; n.s. = statistisch nicht signifikant; ↓ = Abnahme; ↑ = Zunahme; (=) = keine Veränderung

4.3.1.3 auf den Flüssigkeitshaushalt der Probanden

4.3.1.3.1 Hämatokrit, Totalprotein und Plasmavolumen

Die Effekte des Einleitungsprotokolls auf den Flüssigkeitshaushalt der Kälber entwickelten sich während des gesamten Versuchszeitraumes identisch. Bei allen Probanden stiegen der Hämatokrit (+31 %) und die Totalproteinkonzentration (+26 %) statistisch signifikant an. Das mit Hilfe des Totalproteins berechnete Plasmavolumen verringerte sich statistisch signifikant im Mittel um 20 % im Vergleich zu den Basiswerten (s. Tab. 22).

Tab. 22 Entwicklung des Hämatokriten, des Totalproteins und des Plasmavolumens ($\bar{x} \pm s$) nach Abschluss des Einleitungsprotokolls.

Parameter	Vor Beginn des Einleitungsprotokolls (= Basiswerte)	Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls (= -5 min-Werte)	p	zeitliche Entwicklung
Hämatokrit (%)	29,5 ± 3,2	38,5 ± 3,4*	< 0,01	↑
Totalprotein (g/l)	65,4 ± 6,4	82,1 ± 9,0*	< 0,01	↑
Plasmavolumenveränderung (%)	-	-20,2 ± 3,8*	< 0,01	↓

* statistisch signifikant unterschiedlich vom jeweiligen Basiswert; p = Signifikanzniveau; ↓ = Abnahme; ↑ = Zunahme

4.3.1.3.2 Hydratationsgrad

Der Basiswert des DHG-TP (= anhand der Totalproteinkonzentration berechneter Dehydratationsgrad) war statistisch signifikant größer als die Basiswerte der beiden anderen Berechnungsansätze DHG-Eno und DHG-Hft ($p < 0,01$), die mittels Enophthalmus bzw. Hautfaltentest ermittelt wurden. Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls hatte der jeweils berechnete Schweregrad der Dehydratation statistisch signifikant zugenommen (s. Tab. 23). Nach allen 24 Einleitungsphasen war anhand der drei Berechnungsmöglichkeiten für den Dehydratationsgrad mindestens eine mittelgradige Dehydratation der Probanden feststellbar, bei der Berechnung mittels des Totalproteingehaltes sogar eine hochgradige Dehydratation. Nach Abschluss der Einleitung unterschieden sich die Ergebnisse aller drei Berechnungsansätze statistisch signifikant voneinander ($p < 0,01$; s. Tab. 23).

Tab. 23 Entwicklung der aus unterschiedlichen Parametern berechneten Hydratationsgrade bzw. De- ($\bar{x} \pm s$) nach Abschluss des Einleitungsprotokolls.

Dehydratationsgrad	Vor Beginn des Einleitungsprotokolls (= Basiswerte)	Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls (= -5 min-Werte)	p	zeitliche Entwicklung
DHG-TP (%)	4,22 ± 3,51 ^a	13,3 ± 4,9 ^{*a}	< 0,01	↑
DHG-Eno (%)	0,38 ± 0,00 ^b	7,29 ± 2,74 ^{*b}	< 0,01	↑
DHG-Hft (%)	-1,39 ± 0,00 ^b	5,32 ± 2,15 ^{*c}	< 0,01	↑

* statistisch signifikant unterschiedlich vom jeweiligen Basiswert; ^{a,b,c} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Berechnungsansätze zum selben Untersuchungszeitpunkt (p < 0,01); p = Signifikanzniveau; ↑ = Zunahme

4.3.1.4 auf den Säuren-Basen-Haushalt der Probanden

4.3.1.4.1 Blutgasparameter

Nach Abschluss der Einleitung war der gemittelte venöse pH-Wert statistisch signifikant erniedrigt (s. Tab. 24). Die Bicarbonatkonzentration fiel durchschnittlich um 2,29 mmol/l, aber ohne statistische Signifikanz ab. Der venöse CO₂-Partialdruck (pCO₂) blieb im Vergleich zu seinem Basiswert annähernd konstant. Die Messwerte dieser drei Parameter zeigten innerhalb der 24 Versuchsdurchläufe keine einheitliche Entwicklung infolge des Einleitungsprotokolls. Der pH-Wert der Kälber war zum Zeitpunkt -5 min bei 14 Versuchsansätzen gefallen, bei sechs Durchgängen gestiegen und nach vier Einleitungsphasen blieb dieser annähernd konstant ($\pm 0,01$). Dieser lag bei zehn Probanden im Bereich von 7,36 bis 7,44. Nach zwölf Dehydratationsphasen wiesen die jeweiligen Tiere einen pH < 7,36 auf. Hiervon wurde bei fünf Probanden ein pH \leq 7,20 gemessen. Bei zwei Durchgängen befand sich der pH-Wert zweier Kälber im alkalischen Bereich (pH > 7,44). Die [HCO₃⁻] verringerte sich in 14 und stieg in zehn Fällen an. Nach 14 Einleitungsphasen wurde für den pCO₂-Wert eine Zunahme ermittelt, neunmal eine Abnahme und einmal blieb die Konzentration im Vergleich zum Basiswert unverändert.

Tab. 24 Entwicklung ausgewählter Blutgas- und Stewart-Parameter ($\bar{x} \pm s$) nach Abschluss des Einleitungsprotokolls.

Parameter	Vor Beginn des Einleitungsprotokolls (= Basiswerte)	Nach Abschluss des Einleitungsprotokolls (= -5 min-Werte)	p	zeitliche Entwicklung
venöser pH	7,39 ± 0,04	7,33 ± 0,11*	< 0,05	↓
pCO ₂ (kPa)	7,95 ± 0,74 (59,6 ± 5,6 mmHg)	8,25 ± 1,04 (61,9 ± 7,8 mmHg)	n.s.	=
Bicarbonat (mmol/l)	34,1 ± 4,2	31,8 ± 9,1	n.s.	↓
SID ₃ (mmol/l)	45,1 ± 3,2	47,0 ± 5,0	n.s.	↑
Acid total (alb) = A _{tot-alb} (mmol/l)	17,2 ± 1,1	20,8 ± 1,0*	< 0,01	↑
Acid total (TP) = A _{tot-TP} (mmol/l)	22,4 ± 2,2	28,2 ± 3,1*	< 0,01	↑

* statistisch signifikant unterschiedlich vom jeweiligen Basiswert; p = Signifikanzniveau; n.s. = statistisch nicht signifikant; ↓ = Abnahme; ↑ = Zunahme; (=) = keine Veränderung

4.3.1.4.2 Stewart-Parameter des SBH

Die *strong ion difference* (= SID₃) stieg im Mittel um 1,91 mmol/l, aber nicht statistisch signifikant an (s. Tab. 24). Am Ende der meisten Einleitungsphasen konnte eine Zunahme der SID₃ verzeichnet werden. Allerdings waren nach neun Induktionsperioden die SID₃-Werte der Probanden gefallen. Die anhand des Albumins (= A_{tot-alb}) bzw. des Totalproteins (= A_{tot-TP}) berechnete *acid total* erhöhte sich

jeweils im Vergleich zum entsprechenden Basiswert statistisch signifikant. Für $A_{\text{tot-alb}}$ (+21 %) und $A_{\text{tot-TP}}$ (+26 %) konnte nach Abschluss aller 24 Dehydratationsphasen immer eine Zunahme beobachtet werden.

4.3.1.4.3 D- und L-Laktat

Die Blutkonzentrationen von D- und L-Laktat wurden vor Beginn des Einleitungsprotokolls nicht bestimmt. Nach Abschluss der Dehydratationsphase wiesen die Kälber im Mittel einen L-Laktat-Gehalt von $1,71 \pm 1,41$ mmol/l auf. Der L-Laktat-Wert fast aller -5 min-Messzeitpunkte lag unter 2,50 mmol/l mit Ausnahme von zwei Einleitungsphasen, bei denen Werte von 4,16 und 7,32 mmol/l messbar waren. Dagegen wurde am Ende von 21 der insgesamt 24 Einleitungsphasen im Blut der Probanden kein D-Laktat nachgewiesen. D-Laktat konnte bei einem Versuchstier einmal (1,38 mmol/l) und bei einem anderen zweimal (1,05 bzw. 6,58 mmol/l) zum Zeitpunkt -5 min detektiert werden.

4.3.2 Effekte verschiedener Fütterungsregime bei experimentell dehydrierten Kälbern

4.3.2.1 auf das klinische Allgemeinbefinden

Enophthalmus

Die nüchtern verbliebenen Probanden zeigten im Vergleich zum -5 min-Wert ($3,25 \pm 0,76$ mm) einen relativ konstant bestehenden Enophthalmus bis zum Ende der Untersuchungsperiode von 360 min mit $3,50 \pm 0,71$ mm. Nach Fütterung der Kälber mit einem der drei Tränkeregime (MAT, Wasser-ORL bzw. MAT-ORL) konnte im zeitlichen Verlauf eine fortschreitende Abnahme des Bulbusabstandes zum medialen Augenwinkel beobachtet werden (s. Abb. 14).

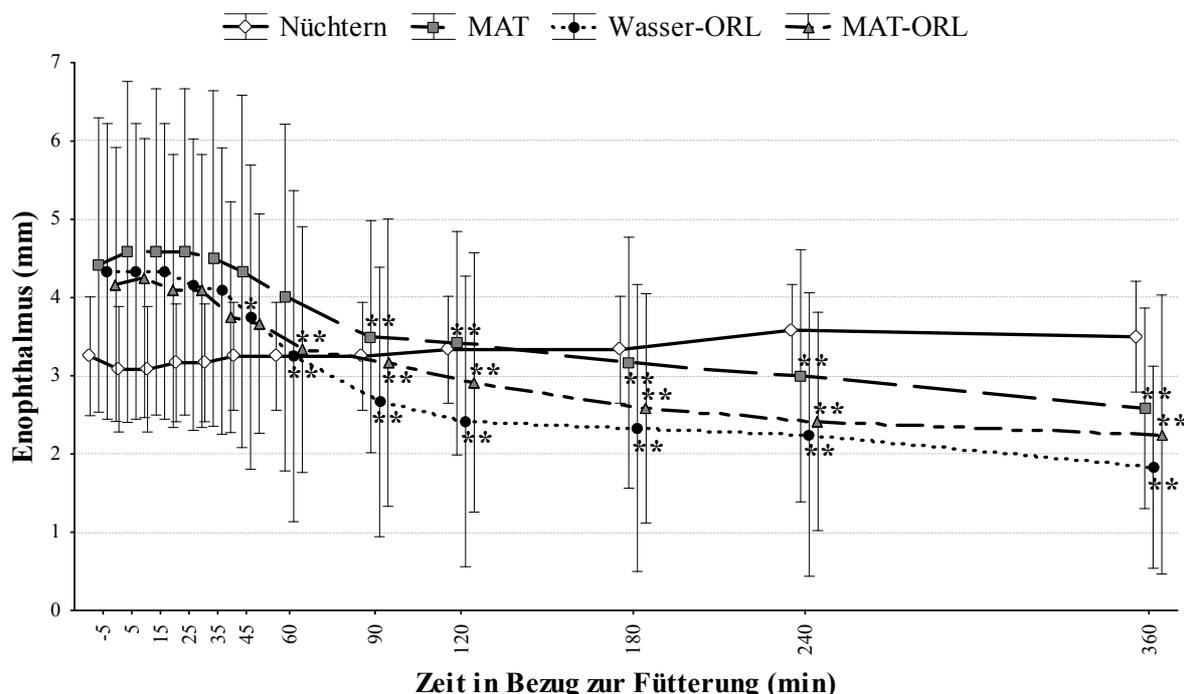


Abb. 14 Zeitabhängige Entwicklung des Enophthalmus ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen ($n = 6$ Werte pro Zeitpunkt und Fütterungsregime). * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Zum Zeitpunkt 45 min nach Wasser-ORL-Fütterung wurde ein statistisch signifikanter Unterschied des Bulbusabstandes zu seinem -5 min-Wert detektiert. Ab 60 min nach Gabe von MAT-ORL bzw. ab

90 min nach Gabe von MAT war der Abstand dieser beiden Gruppen statistisch unterschiedlich zu ihrem Ausgangswert nach erfolgreich induzierter Dehydratation. Bis 360 min nach der Fütterung blieben bei allen drei Tränkegruppen die statistischen Signifikanzen zu den jeweiligen -5 min-Werten bestehen und der Abstand des Bulbus zum medialen Augenwinkel nahm bei allen gefütterten Probanden kontinuierlich ab. Am Ende der Untersuchungsphase wies die Wasser-ORL-Gruppe den kleinsten Bulbusabstand auf ($1,83 \pm 1,29$ mm). Im Vergleich dazu zeigten nach 360 min die MAT-ORL-Tiere einen Enophthalmus von $2,25 \pm 1,78$ mm und die Probanden der MAT-Gruppe einen von $2,58 \pm 1,28$ mm. Die Mittelwerte jeder Versuchsgruppe waren über den gesamten Untersuchungszeitraum von 6 h statistisch signifikant unterschiedlich zum jeweiligen Basiswert ($p < 0,01$). Bei zwei Probanden der MAT-ORL-Gruppe und bei einem dieser Kälber nach Fütterung von Wasser-ORL konnte zum Zeitpunkt 360 min kein Enophthalmus mehr festgestellt werden.

Hautfaltentest

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 6 h veränderte sich innerhalb der Nüchtern-Gruppe die Zeit, die eine aufgezoogene Hautfalte bis zum vollständigen Verstreichen benötigt, nicht statistisch signifikant. Zu Beginn der Untersuchungsphase (-5 min) ergab der Hautfaltentest der nüchtern verbliebenen Kälber im Durchschnitt $4,50 \pm 1,64$ sec, zum Zeitpunkt 360 min machte dieser $4,67 \pm 1,21$ sec aus. Für alle gefütterten Probanden konnte im Untersuchungsverlauf eine Abnahme der Zeit des Hautfaltentestes ermittelt werden (s. Abb. 15).

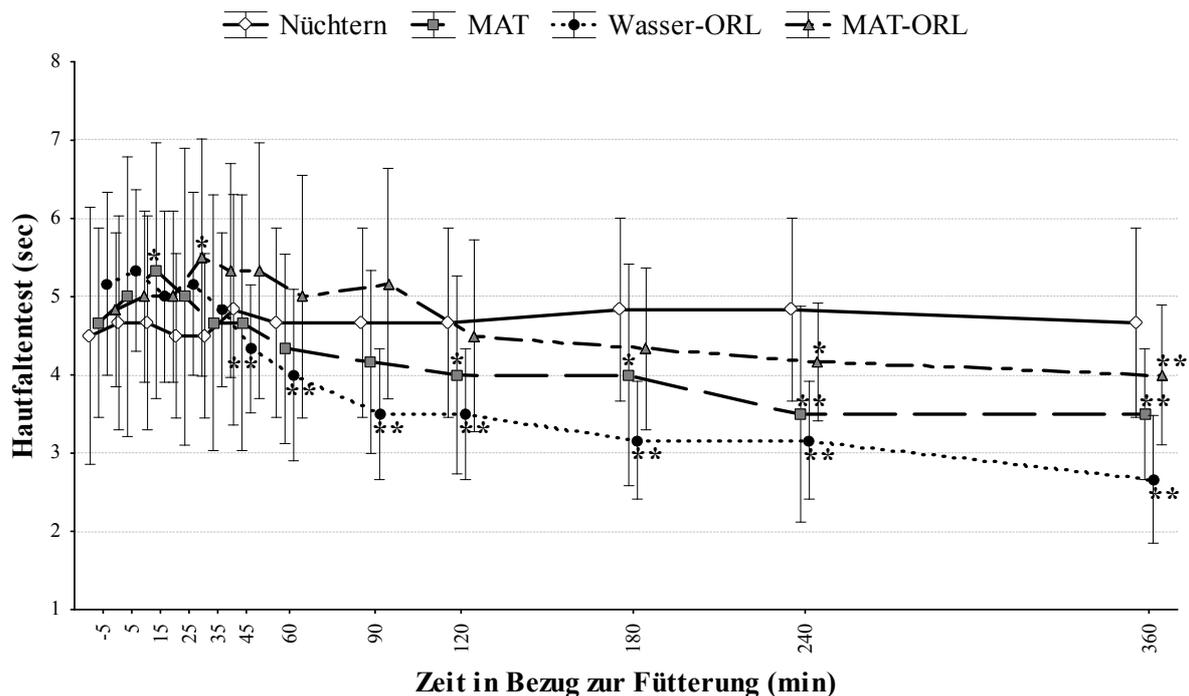


Abb. 15 Zeitabhängige Entwicklung der Ergebnisse des Hautfaltentestes ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Zum Messpunkt 15 min bzw. 25 min konnte in der Gruppe MAT bzw. MAT-ORL einmalig eine statistisch signifikante Zunahme der benötigten Zeit detektiert werden. Nach 45 min war das durchschnittliche Ergebnis der Wasser-ORL-Kälber mit $4,33 \pm 0,82$ sec statistisch signifikant kleiner als das des Ausgangszeitpunktes ($5,17 \pm 1,17$ sec). Ab dem Zeitpunkt 120 min wurden statistisch signifikant verringerte Messwerte bei den Tieren der MAT-Gruppe ermittelt. 240 min nach MAT-ORL-Fütterung

konnte ein statistisch signifikanter Abfall der Testergebnisse beobachtet werden. Nach dem ersten Auftreten der statistischen Signifikanzen nahm bei allen drei Tränkegruppen die Zeit bis zum vollständigen Verstreichen einer aufgezogenen Hautfalte weiter statistisch signifikant ab. Die Wasser-ORL-Probanden wiesen zum Endzeitpunkt von 360 min beim Vergleich der Versuchsgruppen die geringsten Werte auf ($2,67 \pm 0,82$ sec). An zweiter Stelle folgte die MAT-Gruppe mit einem durchschnittlichen Testergebnis von $3,50 \pm 0,84$ sec. Bei den Kälbern nach MAT-ORL-Tränke wurde im Durchschnitt eine Zeit von $4,00 \pm 0,89$ sec ermittelt. Über die gesamte Versuchsperiode waren alle Mittelwerte statistisch signifikant unterschiedlich zum Basiswert der jeweiligen Gruppe ($p < 0,01$).

4.3.2.2 auf den Elektrolythaushalt

4.3.2.2.1 Gehalte an Elektrolyten im Plasma

Natrium

Während der Nüchternperiode blieb die Na^+ -Konzentration des Einzeltieres annähernd konstant in Bezug auf ihren jeweiligen -5 min-Wert (s. Abb. 16). Alle Probanden der Wasser-ORL- sowie der MAT-Gruppe zeigten im Verlauf der Untersuchungen einen Abfall des Na^+ -Gehaltes. Ab 35 min nach der Wasser-ORL-Fütterung bzw. 60 min nach der MAT-Tränke trat ein bis zum Ende der Untersuchungsphase andauernder statistisch signifikanter Unterschied zum -5 min-Wert der entsprechenden Tränkegruppe auf. Die Na^+ -Konzentration der Wasser-ORL- bzw. der MAT-Gruppe war zum Zeitpunkt 360 min im Mittel um 4 mmol/l bzw. 3 mmol/l im Vergleich zu ihrem Ausgangswert gefallen. Die MAT-ORL-Gruppe war die einzige Versuchsgruppe, bei der ein Anstieg des Na^+ -Gehaltes beobachtet wurde. Ab 60 min war der Unterschied zum -5 min-Wert statistisch signifikant. Dieser blieb bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt von 360 min bestehen. Die mittlere Zunahme betrug sechs Stunden nach der MAT-ORL-Fütterung 4 mmol/l.

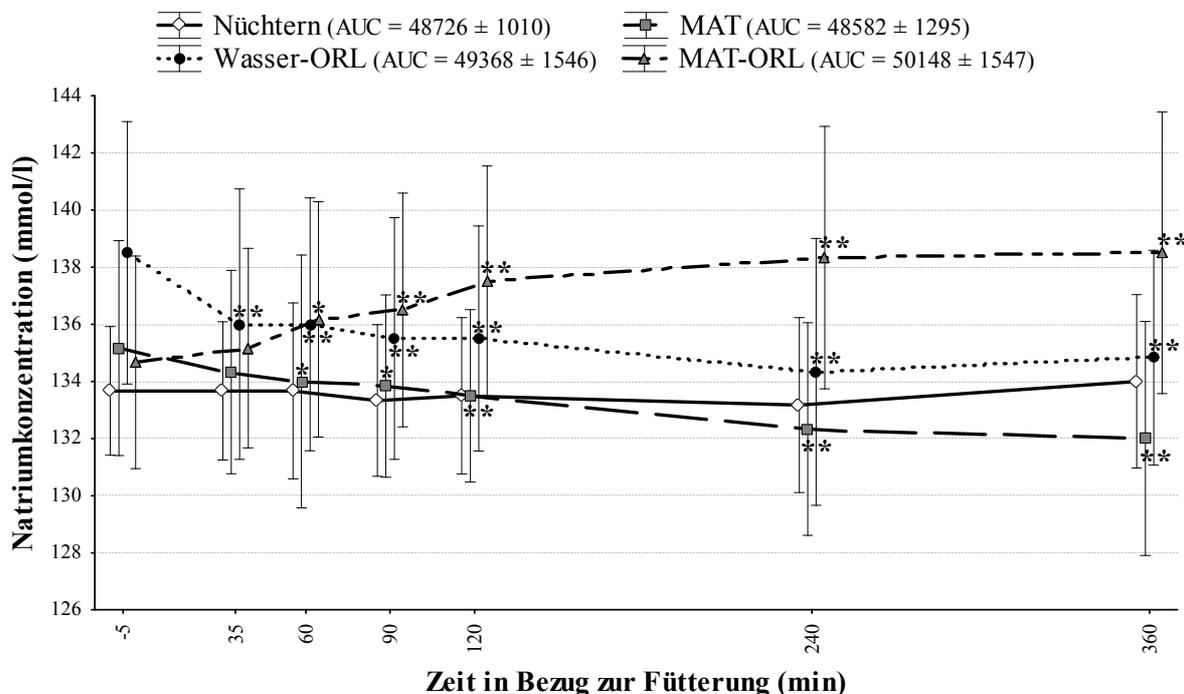


Abb. 16 Zeitabhängiger Verlauf und AUC der $[\text{Na}^+]$ im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Zum Zeitpunkt 360 min lagen die Na⁺-Werte aller Kälber im Bereich von 127 bis 148 mmol/l. Die mit Wasser-ORL und MAT behandelten Tiere hatten im Mittel ihre Basiswerte zum Versuchsende wieder erreicht. Ab 35 min nach Wasser-ORL- bzw. ab 90 min nach MAT-Gabe waren die Na⁺-Werte nicht mehr statistisch signifikant verschieden vom jeweiligen Basiswert. Mit Ausnahme der Zeitpunkte -5 min, 35 min und 60 min zeigten die Messwerte der MAT-ORL-Gruppe statistisch signifikante Effekte zum Basiswert. Alle Messwerte der Nüchtern-Gruppe wiesen statistisch signifikante Unterschiede zum Basiswert auf ($p < 0,05$). Die Flächen unter der Kurve der vier Gruppen zeigten keine statistischen Signifikanzen zueinander (s. Legende Abb. 16).

Kalium

Unter Nüchternbedingungen veränderte sich die K⁺-Konzentration im Blut der Probanden nicht statistisch signifikant. Bei den Kälbern der Wasser-ORL- und der MAT-Gruppe wurde im Verlauf der Untersuchung ein Abfall des K⁺-Gehaltes beobachtet (s. Tab. 25). Nach der Wasser-ORL-Tränke konnte zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine statistisch signifikant erniedrigte K⁺-Konzentration im Vergleich zum Zeitpunkt -5 min nachgewiesen werden. 360 min nach Wasser-ORL-Fütterung war der K⁺-Gehalt im Mittel um 0,39 mmol/l gesunken. Probanden, die MAT erhalten hatten, wiesen 35 min und 60 min nach der Fütterung einen statistisch signifikant niedrigeren K⁺-Wert im Vergleich zu ihrem -5 min-Wert auf. Zum Versuchsende konnte nur noch ein geringer Unterschied (-0,05 mmol/l) zum Ausgangswert ermittelt werden. 360 min nach der Fütterung von MAT-ORL war der mittlere K⁺-Gehalt statistisch signifikant zum -5 min-Wert gestiegen (+0,45 mmol/l). Die MAT-ORL-Gruppe wies als einzige der vier Versuchsgruppen zum Zeitpunkt 360 min keinen statistisch signifikanten Unterschied zu ihrem Wert vor Induktion einer Dehydratation auf. Alle übrigen Messwerte der vier Gruppen zeigten statistisch signifikante Effekte zum jeweiligen Basiswert ($p < 0,05$). Es konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den vier Flächen unter der Kurve ermittelt werden (s. Tab. 25).

Tab. 25 Entwicklung und AUC der [K⁺] im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Kaliumkonzentration (mmol/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	3,90 ± 0,36	4,38 ± 0,66	4,37 ± 0,32	4,62 ± 0,63
-5 min	2,45 ± 0,21	3,58 ± 1,46	3,72 ± 1,70	3,83 ± 1,96
35 min	2,23 ± 0,34	3,28 ± 1,47*	3,40 ± 1,56*	3,80 ± 1,97
60 min	2,30 ± 0,38	3,30 ± 1,41*	3,25 ± 1,48**	3,77 ± 1,99
90 min	2,43 ± 0,44	3,42 ± 1,57	3,30 ± 1,50**	3,77 ± 2,07
120 min	2,29 ± 0,44	3,45 ± 1,51	3,28 ± 1,50**	3,75 ± 2,00
240 min	2,24 ± 0,32	3,52 ± 1,65	3,32 ± 1,49**	3,97 ± 2,07
360 min	2,69 ± 0,43	3,53 ± 1,52	3,33 ± 1,41**	4,28 ± 2,33**
AUC	860 ± 126	1264 ± 563	1217 ± 541	1431 ± 755

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Ionisiertes Calcium

Der Ca²⁺-Gehalt der nüchtern verbliebenen Kälber sank mit Fortschreiten der sechsstündigen Untersuchungsperiode ab 35 min bis 240 min nach Versuchsbeginn statistisch signifikant im Vergleich zum -5 min-Wert ab (s. Abb. 17). Der 360 min-Wert der Nüchtern-Gruppe war mit 1,16 ± 0,07 mmol/l im Mittel um 0,02 mmol/l kleiner als sein Ausgangswert. Alle Tiere, die eine Wasser-ORL-Tränke erhalten hatten, wiesen ab 35 min bis zum Abschluss der Untersuchungen statistisch signifikant erniedrigte Ca²⁺-Werte in Bezug auf ihren jeweiligen -5 min-Wert auf. 360 min

nach der Wasser-ORL-Fütterung ($1,16 \pm 0,05$ mmol/l) betrug der durchschnittliche Unterschied zum Ausgangswert $-0,06$ mmol/l. Dagegen zeigten die Probanden, die mit einer MAT-haltigen Tränke gefüttert wurden, im Verlauf der Untersuchung einen Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration (s. Abb. 17). Zum Zeitpunkt 360 min wurde bei den MAT-Kälbern ($1,20 \pm 0,06$ mmol/l) eine nicht statistisch signifikante durchschnittliche Zunahme von $0,02$ mmol/l ermittelt. Die Mittelwerte der MAT-ORL-Gruppe stiegen ab 120 min nach der Fütterung bis zum Ende der Untersuchungsphase statistisch signifikant im Vergleich zum -5 min-Wert an. 360 min nach Versuchsbeginn unterschied sich die mittlere Ca^{2+} -Konzentration um $+0,05$ mmol/l vom Ausgangswert dieser Versuchsgruppe.

Alle Messwerte jeder Versuchsgruppe waren statistisch signifikant verschieden vom jeweiligen Basiswert ($p < 0,01$). Von den vier Gruppen näherte sich der 360 min-Wert der MAT-ORL-Gruppe ($1,23 \pm 0,07$ mmol/l) am stärksten dem Wert vor der Induktion ($1,35 \pm 0,08$ mmol/l) wieder an. Die AUC der MAT-ORL-Gruppe unterschied sich statistisch signifikant von der der Wasser-ORL-Gruppe ($p < 0,01$; s. Legende Abb. 17). Zwischen den nüchtern verbliebenen und den mit MAT-ORL gefütterten Kälbern konnte in der Tendenz ($p = 0,0565$) eine unterschiedliche Ausprägung der jeweiligen AUC beobachtet werden. Die übrigen Versuchsgruppen zeigten zueinander keine Unterschiede.

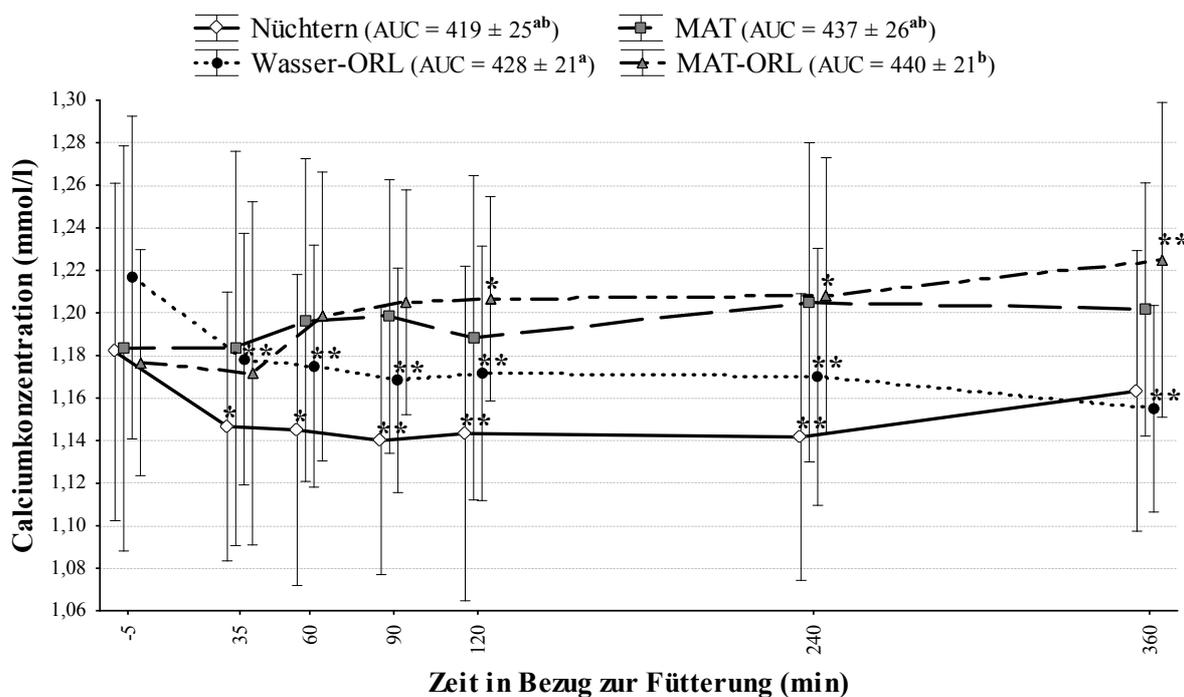


Abb. 17 Zeitabhängiger Verlauf und AUC der $[\text{Ca}^{2+}]$ im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Chlorid

Innerhalb der Nüchtern-Gruppe stieg die Cl^- -Konzentration im Verlauf der Untersuchungsperiode von 6 h im Mittel, aber ohne statistische Signifikanz an. Nach der Fütterung von Wasser-ORL sowie MAT konnte bei allen Probanden ein Abfall des Cl^- -Gehaltes ermittelt werden. Ab 35 min nach der Wasser-ORL-Tränke, mit Ausnahme der Zeitpunkte 60 und 90 min, wurde ein statistisch signifikant geringerer Wert im Vergleich zum -5 min-Wert gemessen. Die MAT-Kälber zeigten ab 240 min einen statistisch signifikanten Unterschied zu ihrem -5 min-Wert. Nach 360 min war der Cl^- -Gehalt der

Wasser-ORL-Gruppe (-3,50 mmol/l) in Bezug auf den Ausgangswert durchschnittlich stärker gesunken als der der MAT-Gruppe (-2,67 mmol/l). Die MAT-ORL- wies als einzige der vier Versuchsgruppen einen statistisch signifikanten Anstieg des Cl⁻-Wertes ab 240 min auf (s. Tab. 26). Der 360 min-Wert der MAT-ORL-Probanden war im Mittel um 3,50 mmol/l größer als der entsprechende -5 min-Wert.

Die Messwerte der vier Versuchsgruppen zeigten keine statistischen Signifikanzen zum jeweiligen Cl⁻-Basiswert. Die Flächen unter der Kurve der vier Versuchsgruppen wiesen keine Unterschiede zueinander auf (s. Tab. 26).

Tab. 26 Entwicklung und AUC der [Cl⁻] im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Chloridkonzentration (mmol/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	93,3 ± 1,5	90,8 ± 2,2	92,7 ± 2,7	92,2 ± 2,4
-5 min	90,7 ± 3,3	92,2 ± 8,7	94,7 ± 7,5	90,2 ± 9,7
35 min	92,2 ± 4,6	90,8 ± 8,8	92,2 ± 8,7**	90,2 ± 8,1
60 min	92,0 ± 4,3	91,0 ± 8,5	93,5 ± 7,2	91,0 ± 8,4
90 min	92,2 ± 4,0	90,7 ± 9,1	93,2 ± 7,3	91,7 ± 9,3
120 min	91,3 ± 4,2	91,5 ± 8,6	92,2 ± 6,3**	91,8 ± 9,8
240 min	90,8 ± 4,2	89,7 ± 10,2**	91,5 ± 7,2**	92,2 ± 10,4*
360 min	91,7 ± 5,3	89,5 ± 8,8**	91,2 ± 6,8**	93,7 ± 10,8**
AUC	33354 ± 1551	33010 ± 3334	33618 ± 2554	33554 ± 3559

* (p < 0,05) bzw. ** (p < 0,01) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

4.3.2.2 Plasmaosmolalität

Die Kälber, die nüchtern verblieben, zeigten im Verlauf der Untersuchung einen leichten, aber nicht statistisch signifikanten Anstieg der Plasmaosmolalität. Die Wasser-ORL-Gruppe präsentierte als einzige Versuchsgruppe einen Abfall der Plasmaosmolalität im Verlauf der Untersuchung. Ab 120 min nach der Fütterung sank die Osmolalität statistisch signifikant zum -5 min-Wert ab. Zum Zeitpunkt 360 min konnte eine durchschnittliche Abnahme von 7 mOsmol/kg im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden. Dagegen zeigten alle mit MAT-ORL gefütterten Probanden ab 180 min bis zum Abschluss der Untersuchung einen statistisch signifikanten Anstieg der Plasmaosmolalität (s. Abb. 18). 360 min nach der MAT-ORL-Fütterung betrug der Unterschied zum Ausgangswert im Mittel +11 mOsmol/kg. Bei der MAT-Gruppe wurde am Versuchsende im Durchschnitt eine Zunahme der Plasmaosmolalität ermittelt (s. Abb. 18), diese blieb aber statistisch ohne Signifikanzen. Bei Betrachtung des Einzeltieres zeigten die MAT-Probanden dreimal einen Abfall, zweimal einen Anstieg der Plasmaosmolalität und einmal war der 360 min-Wert gleich dem -5 min-Wert des betroffenen Kalbes.

Die zwölf Messwerte jeder Versuchsgruppe waren statistisch signifikant verschieden vom jeweiligen Basiswert (p < 0,01). Bis zum Abschluss der Untersuchung erlangte ein einziger Wasser-ORL-Proband aller 24 Probanden eine Plasmaosmolalität wie vor Induktion einer Dehydratation wieder.

Bei Betrachtung des Liniendiagramms wird ersichtlich, dass die Fläche unter der Kurve der MAT-ORL-Gruppe tendenziell unterschiedlich zu der der Nüchtern-Gruppe war (p = 0,0786). Zwischen den anderen Gruppen wurden keine Unterschiede deutlich (s. Legende Abb. 18).

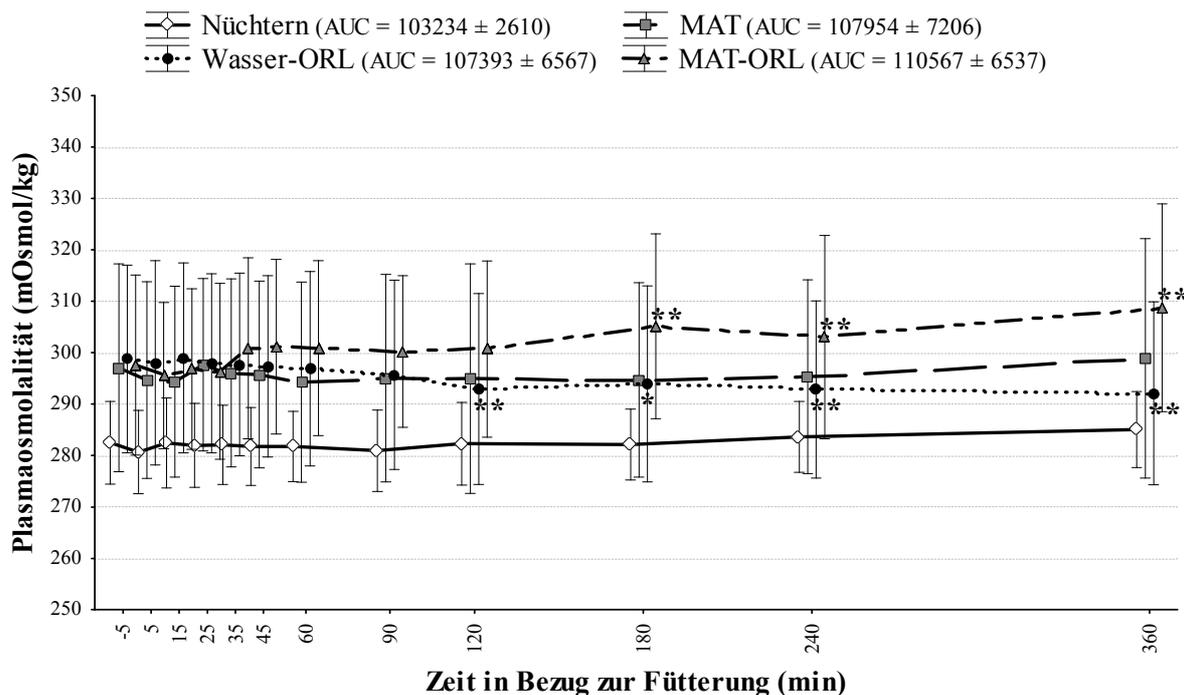


Abb. 18 Zeitabhängiger Verlauf und AUC der Plasmaosmolalität ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

4.3.2.3 auf den Flüssigkeitshaushalt

4.3.2.3.1 Hämatokrit, Totalprotein und Plasmavolumen

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes zeigten die nüchtern verbliebenen Probanden keine statistisch signifikanten Veränderungen des Hämatokriten (s. Tab. 27), des Totalproteins (s. Tab. 28) und des Plasmavolumens (s. Abb. 19) in Bezug auf den jeweiligen -5 min-Wert.

Hämatokrit

Der Hämatokrit der gefütterten Kälber nahm mit Fortschreiten der Versuchszeit ab (s. Tab. 27). 35 min nach der Fütterung ergaben sich statistische Signifikanzen zum jeweiligen -5 min-Wert innerhalb der beiden Tränke-Gruppen, die eine wasser- bzw. MAT-basierte ORL erhielten. Während der ersten 35 min sank der Hämatokrit der Wasser-ORL-Gruppe am stärksten ab (-2,17 %), dicht gefolgt von dem der MAT-ORL-Kälber (-2,00 %). Im Vergleich dazu fiel die Abnahme von diesem bei der MAT-Gruppe geringer aus (-1,16 %). Nach 120 min kam es auch in dieser Gruppe zu einem statistisch signifikanten Abfall des Hämatokritwertes im Vergleich zum Ausgangswert. Die einmal aufgetretenen statistisch signifikanten Unterschiede blieben bei den folgenden Zeitpunkten bis zum Versuchsende mit einer Ausnahme bestehen. Bei dieser handelte es sich um den Messpunkt 120 min der MAT-ORL-Gruppe, dessen Signifikanzniveau nur bei $p = 0,0525$ lag. Nach 360 min wiesen die Kälber, die eine Wasser-ORL-Tränke erhalten hatten, den geringsten Hämatokritwert auf. Diese Gruppe unterschied sich zu ihrem -5 min-Wert durchschnittlich um -3,83 %. Der Unterschied der MAT-ORL- bzw. der MAT-Gruppe betrug im Mittel -3,50 % bzw. -3,00 %. Im Gegensatz dazu erhöhte sich der Hämatokrit (+0,62 %) der Tiere, die eine Nüchternperiode durchliefen. Keine der vier Versuchsgruppen erlangte bis zum Ende der Untersuchungsphase ihren Basiswert wieder, sondern unterschied sich zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant von diesem. Bei der Fläche unter der Kurve

(AUC) konnte zwischen den vier Versuchsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Tab. 27).

Tab. 27 Entwicklung und AUC des Hämatokriten ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Hämatokrit (%)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	28,7 ± 1,8	30,2 ± 2,6	29,7 ± 3,3	29,5 ± 5,0
-5 min	37,0 ± 2,8	38,3 ± 2,3	39,0 ± 3,0	39,7 ± 5,3
35 min	36,3 ± 3,4	37,2 ± 1,5	36,8 ± 5,1**	37,7 ± 6,1*
60 min	36,2 ± 2,5	37,2 ± 1,0	34,7 ± 5,0**	37,5 ± 4,9**
90 min	35,9 ± 3,0	37,3 ± 1,8	34,7 ± 4,0**	36,3 ± 4,0**
120 min	36,3 ± 2,4	36,0 ± 2,2**	33,8 ± 4,0**	38,2 ± 4,4
240 min	37,2 ± 3,1	36,2 ± 2,8**	34,7 ± 2,9**	36,2 ± 4,9**
360 min	37,7 ± 3,0	35,3 ± 1,2**	35,2 ± 2,8**	36,2 ± 5,6**
AUC	13436 ± 1017	13277 ± 627	12778 ± 1236	13511 ± 1765

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Totalprotein

Im Verlauf der Untersuchung zeigten alle drei Tränkegruppen einen Abfall des Totalproteingehaltes (s. Tab. 28). 5 min nach Fütterung konnte bei der Wasser-ORL- sowie bei der MAT-ORL-Gruppe eine statistisch signifikante Abnahme des Totalproteins ermittelt werden. Am stärksten fiel dieser Wert nach MAT-ORL-Gabe ab (-2,71 g/l). Die Wasser-ORL-Kälber zeigten eine mittlere Abnahme von 2,49 g/l. Dagegen wurde zu diesem Zeitpunkt (5 min) bei der MAT-Gruppe nur eine geringe Differenz zum -5 min-Wert von -0,80 g/l detektiert. 180 min nach der MAT-Fütterung waren statistisch signifikante Unterschiede feststellbar. Einmal aufgetretene statistische Signifikanzen blieben bis zum Ende der Untersuchungsphase bestehen. 360 min nach Wasser-ORL-Gabe war die Totalproteinkonzentration am stärksten im Vergleich zum -5 min-Wert gesunken (-6,75 g/l). Die Abnahme der MAT- bzw. der MAT-ORL-Gruppe betrug im Mittel 5,12 g/l bzw. 4,75 g/l. Der Basiswert von durchschnittlich $65,4 \pm 6,4$ g/l wurde nach 360 min von keiner Versuchsgruppe wiedererlangt. Alle vier Gruppen wiesen während der gesamten Untersuchungsphase statistisch signifikante Unterschiede zum jeweiligen Basiswert auf ($p < 0,01$). Die berechneten Ergebnisse der AUC der jeweiligen Versuchsgruppe zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zueinander (s. Tab. 28). Die Werte des Totalproteins korrelierten nicht statistisch signifikant mit den Albuminwerten der dehydrierten Probanden.

Tab. 28 Entwicklung und AUC der Totalproteinkonzentration im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Totalproteinkonzentration (g/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	64,7 ± 6,7	68,5 ± 6,1	64,5 ± 8,8	64,0 ± 3,8
-5 min	80,8 ± 11,8	83,7 ± 8,3	82,9 ± 10,4	81,2 ± 6,7
5 min	80,3 ± 12,3	82,9 ± 7,9	80,4 ± 9,2*	78,5 ± 6,5*
15 min	81,2 ± 12,2	82,2 ± 8,5	78,3 ± 11,0**	77,2 ± 6,6**
25 min	81,6 ± 12,4	81,3 ± 8,8	77,6 ± 10,5**	77,4 ± 7,8**
35 min	80,9 ± 12,8	81,2 ± 8,5	76,6 ± 11,3**	76,2 ± 7,3**
45 min	81,2 ± 12,6	81,8 ± 7,9	75,2 ± 11,4**	77,1 ± 7,3**
60 min	81,1 ± 12,4	81,7 ± 7,8	76,1 ± 11,7**	77,7 ± 8,3**
90 min	81,5 ± 11,6	82,4 ± 8,4	75,8 ± 11,1**	76,7 ± 6,6**
120 min	81,4 ± 11,7	82,1 ± 8,6	75,3 ± 11,4**	77,8 ± 8,5**
180 min	81,3 ± 11,6	80,9 ± 8,1*	74,4 ± 11,0**	75,2 ± 8,1**
240 min	80,8 ± 11,5	79,2 ± 8,7**	74,6 ± 8,5**	75,9 ± 8,2**
360 min	81,3 ± 12,1	78,5 ± 7,2**	76,1 ± 9,2**	76,4 ± 9,1**
AUC	29616 ± 4299	29420 ± 2926	27605 ± 3596	27941 ± 2782

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Veränderung des Plasmavolumens

Im Gegensatz zu den nüchtern verbliebenen Tieren konnte bei den gefütterten Probanden eine Zunahme des Plasmavolumens beobachtet werden (s. Abb. 19). 45 min nach Wasser-ORL-Fütterung war das Plasmavolumen im Mittel um $10,6 \pm 4,2$ % gestiegen. Ein Anstieg um $6,77 \pm 4,61$ % konnte 35 min nach Gabe von MAT-ORL beobachtet werden. Trotz leichter Schwankungen blieben die Werte danach bis zum Versuchsende weitestgehend konstant. Im Gegensatz zu den beiden ORL-Gruppen stieg das Plasmavolumen nach Fütterung von MAT anfangs geringer an (s. Abb. 19). Zum Zeitpunkt 360 min hatte sich der durchschnittliche Wert der MAT-Kälber ($6,48 \pm 3,13$ %) dem Mittelwert der MAT-ORL-Probanden ($6,71 \pm 6,03$ %) sehr stark angenähert. 5 min bzw. 15 min nach der Fütterung zeigte die MAT-ORL- ($p < 0,05$) bzw. die Wasser-ORL-Gruppe ($p < 0,01$) einen statistisch signifikanten Effekt zu ihrem jeweiligen -5 min-Wert. Dieser statistisch signifikante Unterschied blieb mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ bis zum Abschluss der Versuchsphase bestehen. Nach 240 min konnte bei der MAT-Gruppe eine statistisch signifikante Abweichung ($p < 0,01$) festgestellt werden, die bis zum Versuchsende andauerte.

Im Gegensatz zu den vorherigen und nachfolgenden Parametern wurden ausschließlich beim Plasmavolumen zusätzlich zu den Effekten innerhalb einer Gruppe auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Versuchsgruppen festgestellt. Ab 25 min nach Wasser-ORL-Gabe bis zum Versuchsende unterschied sich diese Tränkegruppe statistisch signifikant von der Nüchtern-Gruppe. Ab 90 min, mit Ausnahme des Messpunktes 120 min, wiesen die MAT-ORL-Kälber statistische Signifikanzen zu den nüchtern verbliebenen Probanden auf. Die mit MAT gefütterten Tiere zeigten einmalig zum Zeitpunkt 360 min eine statistisch signifikante Divergenz zu den Kälbern der Nüchtern-Gruppe. Diese Unterschiede bezüglich der Plasmavolumenveränderung wurden auch durch die AUC-Werte der drei gefütterten Versuchsgruppen bestätigt, die sich jeweils statistisch signifikant vom AUC-Wert der Nüchtern-Gruppe unterschieden ($p < 0,01$; s. Legende Abb. 19). Des Weiteren ergaben sich statistisch signifikante Effekte zwischen den Tränkegruppen. Von 45 min bis 180 min nach der Fütterung zeigte die Wasser-ORL-Gruppe statistische Signifikanzen zur MAT-Gruppe. Die MAT-ORL-Probanden unterschieden sich nicht statistisch signifikant von den Kälbern der anderen

beiden Tränkegruppen. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse der AUC konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Wasser-ORL und den mit MAT gefütterten Tieren detektiert werden ($p < 0,01$; s. Legende Abb. 19). Zusätzlich ergab sich eine statistische Signifikanz zwischen der Fläche unter der Kurve der Wasser-ORL- und der der MAT-ORL-Gruppe ($p < 0,05$). Die beiden AUC-Werte der MAT-Gruppen unterschieden sich nicht statistisch voneinander.

Innerhalb der 24 Versuchsdurchläufe wies bis zum Versuchsende von 360 min kein Proband eine Plasmavolumenzunahme von annähernd 20 % auf. Somit hatte kein Tier sein Plasmavolumen vor Induktion einer Dehydratation wiedererlangt (s. Tab. 22). Am Ende der sechsstündigen Versuchsphase konnte bei der Wasser-ORL-Gruppe der größte Anstieg des Plasmavolumens ($8,86 \pm 2,91$ %) festgestellt werden, was auch durch die AUC-Daten bestätigt werden konnte. Die beiden MAT-Gruppen wiesen eine mittlere Zunahme von mindestens 6,48 % auf.

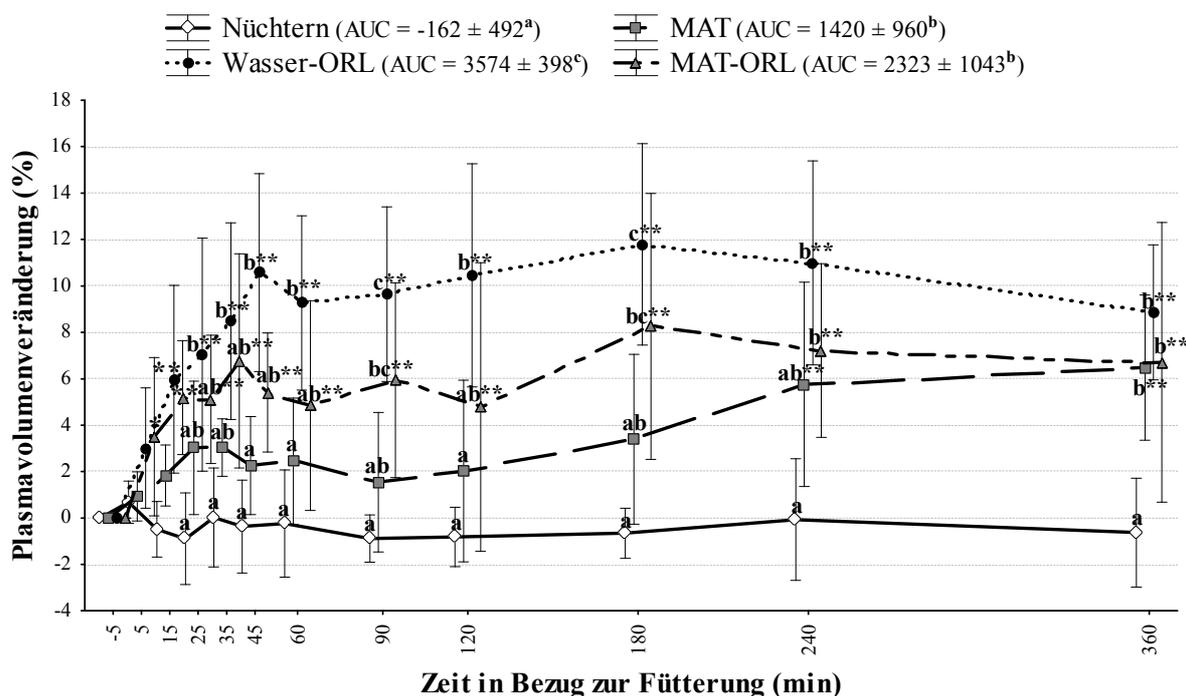


Abb. 19 Zeitabhängige Veränderung des Plasmaproteins ($P_{t=x}$) im Verhältnis zum Plasmaproteingehalt vor Fütterung ($P_{t=0}$) ($[P_{t=x}]$ (%) = $(P_{t=0} - P_{t=x}) \times 100/P_{t=x}$) und AUC der Plasmavolumenveränderung ($[P_{t=x}]$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen ($\bar{x} \pm s$). * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe; ^{a,b,c} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Versuchsgruppen zum selben Untersuchungszeitpunkt ($p < 0,05$).

4.3.2.3.2 Dehydratationsgrad

Der anhand der Totalproteinkonzentration (DHG-TP), der Stärke des Enophthalmus (DHG-Eno) bzw. des Hautfaltentest-Ergebnisses (DHG-Hft) berechnete Dehydratationsgrad (DHG) der Nüchtern-Gruppe zeigte während der gesamten Untersuchungsphase von 6 h keine statistisch signifikante Veränderung und blieb annähernd konstant (s. Tab. 29 bis Tab. 31). Bei allen gefütterten Probanden wurde unabhängig vom gewählten Berechnungsansatz im Verlauf der Untersuchung eine Abnahme des Dehydratationsgrades beobachtet. Ab 5 min nach Verabreichung der Tränken bis zum Abschluss der Versuche zeigte der DHG-TP der Wasser-ORL- sowie der MAT-ORL-Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zum jeweiligen -5 min-Wert. Bei den mit MAT gefütterten Probanden wurden ab 180 min statistische Signifikanzen deutlich, die bis 360 min nach Tränkegabe andauerten (s. Tab. 29). Der DHG-Eno zeigte bei den Wasser-ORL-Kälbern ab 45 min statistische Signifikanzen

zu ihrem -5 min-Wert. Ab 60 min bzw. 90 min unterschied sich die MAT-ORL- bzw. die MAT-Gruppe statistisch signifikant von ihrem Ausgangswert (s. Tab. 30). Mittels Hautfaltentest konnte ebenfalls zuerst bei den Wasser-ORL-Probanden ab 45 min ein statistisch signifikanter Abfall des Dehydratationsgrades beobachtet werden. An zweiter Stelle zeigten, im Gegensatz zum Berechnungsmodell mit dem Enophthalmus, die MAT-Kälber ab 120 min einen statistischen Unterschied zum -5 min-Wert. 240 min nach MAT-ORL-Gabe konnten statistische Signifikanzen zum Ausgangswert ermittelt werden. Zum Zeitpunkt 15 min bzw. 25 min wurde einmalig ein statistisch signifikanter Anstieg des Dehydratationsgrades bei der MAT- bzw. der MAT-ORL-Gruppe detektiert (s. Tab. 31). Bei jedem Berechnungsansatz unterschieden sich alle Messwerte einer Versuchsgruppe statistisch signifikant vom jeweiligen Basiswert. Den niedrigsten Dehydratationsgrad zum Versuchsende wiesen in jedem Berechnungsansatz die Wasser-ORL-Kälber auf. Jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Fütterungsregimen eines Berechnungsansatzes detektiert werden.

Tab. 29 Entwicklung des DHG-TP ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	DHG-TP (%)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	3,84 ± 3,66	5,88 ± 3,34	3,71 ± 4,83	3,46 ± 2,05
-5 min	12,6 ± 6,5	14,2 ± 4,5	13,8 ± 5,7	12,8 ± 3,7
5 min	12,3 ± 6,7	13,7 ± 4,3	12,4 ± 5,0*	11,3 ± 3,6*
15 min	12,8 ± 6,6	13,4 ± 4,7	11,3 ± 6,0**	10,7 ± 3,6**
25 min	13,0 ± 6,8	12,9 ± 4,8	10,9 ± 5,7**	10,7 ± 4,3**
35 min	12,7 ± 7,0	12,9 ± 4,6	10,3 ± 6,2**	10,1 ± 4,0**
45 min	12,8 ± 6,9	13,2 ± 4,3	9,55 ± 6,21**	10,6 ± 4,0**
60 min	12,8 ± 6,8	13,1 ± 4,3	10,1 ± 6,4**	10,9 ± 4,5**
90 min	13,0 ± 6,3	13,5 ± 4,6	9,88 ± 6,08**	10,4 ± 3,6**
120 min	12,9 ± 6,4	13,3 ± 4,7	9,62 ± 6,25**	11,0 ± 4,6**
180 min	12,9 ± 6,3	12,7 ± 4,4*	9,11 ± 6,00**	9,57 ± 4,42**
240 min	12,6 ± 6,3	11,8 ± 4,7**	9,25 ± 4,63**	9,95 ± 4,47**
360 min	12,9 ± 6,6	11,4 ± 3,9**	10,1 ± 5,0**	10,2 ± 5,0**

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Tab. 30 Entwicklung des DHG-Eno ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	DHG-Eno (%)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	0,38 ± 0,00	0,38 ± 0,00	0,38 ± 0,00	0,38 ± 0,00
-5 min	5,94 ± 1,30	7,93 ± 3,22	7,79 ± 3,23	7,51 ± 2,99
5 min	5,65 ± 1,37	8,22 ± 3,72	7,79 ± 3,23	7,65 ± 3,05
15 min	5,65 ± 1,37	8,22 ± 3,56	7,79 ± 3,23	7,36 ± 2,98
25 min	5,80 ± 1,29	8,22 ± 3,56	7,51 ± 3,18	7,36 ± 2,98
35 min	5,80 ± 1,29	8,08 ± 3,67	7,36 ± 3,13	6,79 ± 2,52
45 min	5,94 ± 1,18	7,79 ± 3,85	6,79 ± 3,32*	6,65 ± 2,40
60 min	5,94 ± 1,18	7,22 ± 3,79	5,94 ± 3,62**	6,08 ± 2,69**
90 min	5,94 ± 1,18	6,37 ± 2,54**	4,94 ± 2,95**	5,80 ± 3,14**
120 min	6,08 ± 1,17	6,22 ± 2,44**	4,51 ± 3,17**	5,37 ± 2,83**
180 min	6,08 ± 1,17	5,80 ± 2,74**	4,37 ± 3,14**	4,80 ± 2,50**
240 min	6,51 ± 1,00	5,51 ± 2,76**	4,23 ± 3,09**	4,51 ± 2,38**
360 min	6,37 ± 1,21	4,80 ± 2,19**	3,52 ± 2,21**	4,23 ± 3,05**

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Tab. 31 Entwicklung des DHG-Hft ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	DHG-Hft (%)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	-1,39 ± 0,00	-1,39 ± 0,00	-1,39 ± 0,00	-1,39 ± 0,00
-5 min	4,81 ± 2,91	5,10 ± 2,14	5,99 ± 2,07	5,40 ± 1,74
5 min	5,10 ± 2,42	5,69 ± 3,17	6,28 ± 1,83	5,69 ± 1,94
15 min	5,10 ± 2,42	6,28 ± 2,89*	5,69 ± 1,94	5,69 ± 1,94
25 min	4,81 ± 1,86	5,69 ± 3,36	5,99 ± 2,07	6,58 ± 2,68*
35 min	4,81 ± 1,86	5,10 ± 2,89	5,40 ± 1,74	6,28 ± 2,42
45 min	5,40 ± 2,61	5,10 ± 2,89	4,51 ± 1,45**	6,28 ± 2,89
60 min	5,10 ± 2,14	4,51 ± 2,14	3,92 ± 1,94**	5,69 ± 2,74
90 min	5,10 ± 2,14	4,22 ± 2,07	3,04 ± 1,48**	5,99 ± 2,61
120 min	5,10 ± 2,14	3,92 ± 2,24*	3,04 ± 1,48**	4,81 ± 2,17
180 min	5,40 ± 2,07	3,92 ± 2,50*	2,45 ± 1,33**	4,51 ± 1,83
240 min	5,40 ± 2,07	3,04 ± 2,44**	2,45 ± 1,33**	4,22 ± 1,33*
360 min	5,10 ± 2,14	3,04 ± 1,48**	1,56 ± 1,45**	3,92 ± 1,58**

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Eine jeweils statistisch signifikante Korrelation konnte zwischen allen drei Berechnungsansätzen festgestellt werden (s. Tab. 32). DHG-Eno korrelierte stärker mit dem DHG-TP als der DHG-Hft. Eine noch größere Korrelation wurde zwischen dem DHG-Eno und DHG-Hft ermittelt.

Tab. 32 Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson zwischen den Ergebnissen der drei Berechnungsmöglichkeiten des Dehydratationsgrades ($n = 312$).

	DHG-TP vs. DHG-Eno	DHG-TP vs. DHG-Hft	DHG-Eno vs. DHG-Hft
Korrelationskoeffizient	0,45**	0,43**	0,56**

** = $p < 0,01$

Alle Werte des DHG-Eno und des DHG-Hft unterschieden sich statistisch signifikant von den DHG-TP-Werten desselben Zeitpunktes (s. Tab. 33). Zusätzlich konnten statistische Signifikanzen zwischen dem DHG-Eno und dem DHG-Hft sowohl im Untersuchungszeitraum von -5 bis 60 min als auch zu den Zeitpunkten 120, 240 und 360 min detektiert werden.

Tab. 33 Gegenüberstellung der verschiedenen Berechnungsansätze für den Dehydratationsgrad anhand einer t-Test-Statistik für gepaarte Stichproben ($n = 24$ Werte pro Zeitpunkt).

Zeitpunkt	Berechnungsansätze für den Dehydratationsgrad (%)			p
	DHG-TP	DHG-Eno	DHG-Hft	
Basiswert	4,22 ± 3,51 ^a	0,38 ± 0,00 ^b	-1,39 ± 0,00 ^b	< 0,01
-5 min	13,3 ± 4,9 ^a	7,29 ± 2,74 ^b	5,32 ± 2,15 ^c	< 0,01
5 min	12,5 ± 4,8 ^a	7,33 ± 2,95 ^b	5,69 ± 2,28 ^c	< 0,01
15 min	12,0 ± 5,1 ^a	7,26 ± 2,89 ^b	5,69 ± 2,21 ^c	< 0,05
25 min	11,9 ± 5,2 ^a	7,22 ± 2,84 ^b	5,76 ± 2,47 ^c	< 0,05
35 min	11,5 ± 5,4 ^a	7,01 ± 2,74 ^b	5,40 ± 2,19 ^c	< 0,05
45 min	11,5 ± 5,3 ^a	6,79 ± 2,76 ^b	5,32 ± 2,45 ^c	< 0,05
60 min	11,7 ± 5,4 ^a	6,29 ± 2,85 ^b	4,81 ± 2,21 ^c	< 0,05
90 min	11,7 ± 5,2 ^a	5,76 ± 2,45 ^b	4,58 ± 2,26 ^b	< 0,01
120 min	11,7 ± 5,4 ^a	5,55 ± 2,45 ^b	4,22 ± 2,07 ^c	< 0,05
180 min	11,1 ± 5,3 ^a	5,26 ± 2,44 ^b	4,07 ± 2,15 ^b	< 0,01
240 min	10,9 ± 4,9 ^a	5,19 ± 2,45 ^b	3,77 ± 2,08 ^c	< 0,05
360 min	11,1 ± 5,0 ^a	4,73 ± 2,36 ^b	3,40 ± 2,05 ^c	< 0,05

^{a,b,c} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den berechneten Dehydratationsgraden der verschiedenen Bestimmungsmethoden zum selben Zeitpunkt; p = Signifikanzniveau

4.3.2.4 auf den Säuren-Basen-Haushalt

4.3.2.4.1 Blutgasparameter

Venöser pH-Wert

Der venöse pH-Wert des Blutes war bei allen vier Versuchsgruppen 35 min nach Beginn der Untersuchungsphase statistisch signifikant erhöht (s. Abb. 20). Bei den nüchtern verbliebenen Probanden konnte bis 240 min eine statistisch signifikante Erhöhung des pH-Wertes beobachtet werden. Die Mittelwerte der Nüchtern-Gruppe befanden sich mit Ausnahme des letzten Untersuchungspunktes im Bereich von 7,36 bis 7,37. Ihr 360 min-Wert war mit pH 7,35 um +0,02 von seinem Ausgangswert verschieden. Alle drei Tränkegruppen zeigten bis zum Versuchsende einen statistisch signifikanten Anstieg des pH-Wertes im Blut. Spätestens ab 90 min lagen die Mittelwerte aller gefütterten Versuchsgruppen im pH-Wert-Bereich von 7,36 bis 7,41. Die höchste pH-Zunahme von im Mittel 0,08 konnte bei der Wasser-ORL-Gruppe verzeichnet werden, es folgten die MAT-Gruppe mit durchschnittlich +0,06 und die MAT-ORL-Gruppe mit +0,04 im Vergleich zum -5 min-Wert. Die Mittelwerte aller Versuchsgruppen wiesen zu jedem Zeitpunkt eine große Standardabweichung auf (s. Abb. 20).

Die -5 min-Werte der MAT- sowie der Wasser-ORL-Gruppe waren statistisch signifikant verschieden zum jeweiligen Basiswert ($p < 0,05$). Die übrigen Mittelwerte der vier Versuchsgruppen zeigten keine statistischen Signifikanzen zu ihrem Basiswert. Die Ergebnisse der AUC der vier Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander (s. Legende Abb. 20).

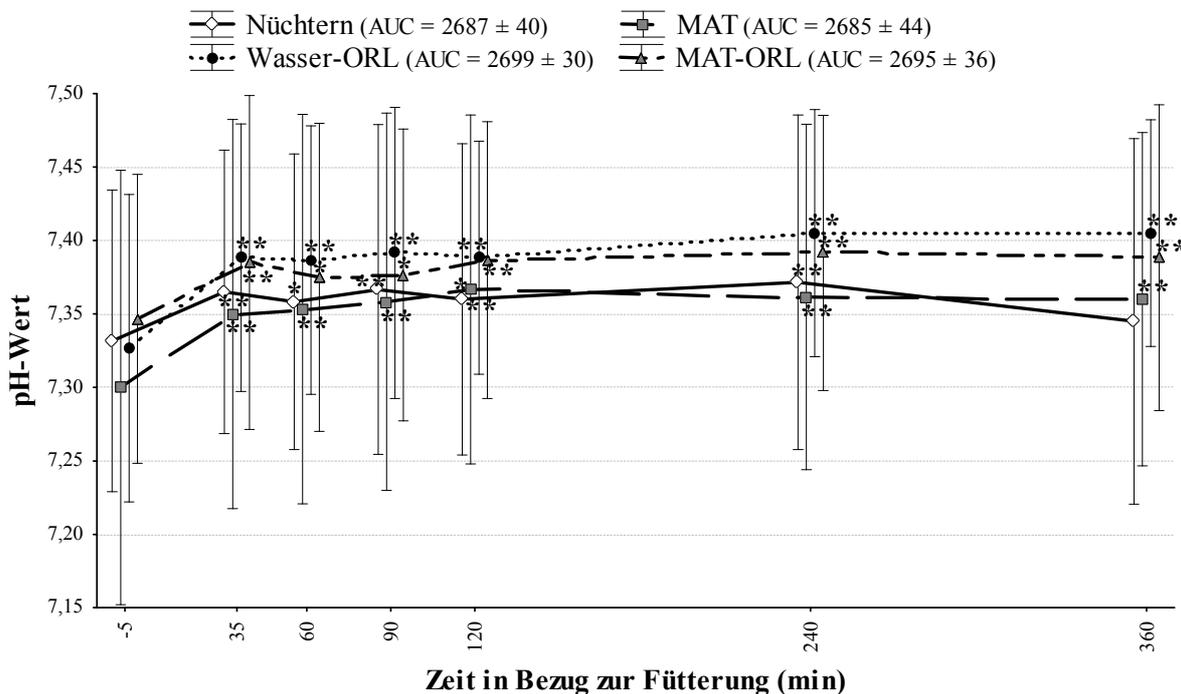


Abb. 20 Zeitabhängiger Verlauf und AUC des pH-Wertes im Blut ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Venöser Kohlenstoffdioxid-Partialdruck

Der venöse CO₂-Partialdruck war bei allen vier Versuchsgruppen zum Zeitpunkt 35 min statistisch signifikant abgesunken (s. Tab. 34). Bei der Nüchtern-Gruppe stieg dieser Parameter mit der Zeit

langsam wieder an, bis dieser zum Zeitpunkt 360 min nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich von seinem -5 min-Wert war. Nach der MAT-Fütterung fiel der pCO₂ bis zum Ende der Versuchsperiode von 360 min statistisch signifikant weiter ab. Dagegen konnte bei den MAT-ORL-Probanden nur bis 120 min nach der Tränkegabe ein statistisch signifikant zum Ausgangswert erniedrigter Wert ermittelt werden. Mit Ausnahme des Zeitpunktes 120 min waren die Mittelwerte der Wasser-ORL-Gruppe bis 240 min nach der Fütterung statistisch signifikant geringer als der -5 min-Wert. Die 360 min-Werte aller vier Versuchsgruppen fielen geringer als die jeweiligen Ausgangswerte des pCO₂ aus (s. Tab. 34). Die MAT-Gruppe zeigte als einzige Gruppe eine statistische Signifikanz zum Zeitpunkt 360 min in Bezug auf den -5 min-Wert.

Von 35 min bis 360 min nach der MAT-Fütterung konnten statistische Effekte der jeweiligen Mittelwerte zum Basiswert ermittelt werden ($p < 0,05$). Der 35 min-, der 60 min-, der 90 min- sowie der 240 min-Wert der Wasser-ORL-Gruppe war statistisch signifikant verschieden zum Basiswert ($p < 0,05$). Die übrigen Mittelwerte der vier Versuchsgruppen zeigten keine statistischen Signifikanzen zu ihrem Basiswert. Die berechneten Werte der AUC ließen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Versuchsgruppen erkennen (s. Tab. 34).

Der im zeitlichen Verlauf ansteigende pH-Wert korrelierte statistisch signifikant mit dem tendenziell abfallenden venösen CO₂-Partialdruck (s. Tab. 38, S. 72).

Tab. 34 Entwicklung und AUC des venösen CO₂-Partialdruckes im Plasma ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Venöser CO ₂ -Partialdruck (kPa)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	7,58 ± 0,52	8,33 ± 0,80	7,80 ± 0,52	8,07 ± 0,96
-5 min	8,05 ± 0,50	8,78 ± 1,30	7,80 ± 0,66	8,37 ± 1,41
35 min	7,19 ± 0,78**	7,62 ± 0,46**	7,00 ± 0,76**	7,57 ± 1,18**
60 min	7,27 ± 0,65**	7,50 ± 0,22**	6,95 ± 0,73**	7,68 ± 1,36*
90 min	7,25 ± 0,29**	7,47 ± 0,32**	6,98 ± 0,70**	7,78 ± 1,25*
120 min	7,42 ± 0,34*	7,32 ± 0,57**	7,25 ± 0,72	7,55 ± 1,42**
240 min	7,23 ± 0,53**	7,43 ± 0,57**	6,98 ± 0,88**	7,92 ± 1,46
360 min	7,82 ± 0,79	7,32 ± 0,59**	7,23 ± 0,92	8,00 ± 1,39
AUC	2705 ± 151	2733 ± 133	2600 ± 257	2854 ± 493

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Bicarbonat

Innerhalb der sechsständigen Untersuchungsperiode konnten zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede der HCO₃⁻-Konzentration der Nüchtern-Gruppe zu ihrem -5 min-Wert detektiert werden. Bei einzelner Betrachtung der sechs nüchtern verbliebenen Probanden zeigten diese eine unterschiedliche Entwicklung des HCO₃⁻-Gehaltes im Verlauf der Untersuchung. Drei der Kälber wiesen einen Anstieg und drei Tiere einen Abfall auf. Die HCO₃⁻-Konzentration der mit MAT gefütterten Kälber fiel im Mittel gering, aber nicht statistisch signifikant ab. Auch dieses Fütterungsregime führte bei den Probanden zu keiner einheitlichen Entwicklung des Parameters. Dagegen stiegen im Verlauf der Untersuchung die HCO₃⁻-Konzentrationen bei allen Tieren der beiden ORL-Gruppen an (s. Tab. 35). Ab 120 min bzw. 240 min nach der Tränkegabe bis zum Versuchsende war diese Zunahme statistisch signifikant zum -5 min-Wert der Wasser-ORL- bzw. MAT-ORL-Gruppe. Zum Zeitpunkt 360 min wurde bei den Wasser-ORL- bzw. den MAT-ORL-Probanden ein mittlerer Anstieg des HCO₃⁻-Gehaltes von 2,96 bzw. 1,95 mmol/l in Bezug auf den jeweiligen Ausgangswert detektiert.

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt waren die Mittelwerte der vier Versuchsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich vom Basiswert der jeweiligen Gruppe. Die Ergebnisse der AUC der vier Versuchsgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Differenzen (s. Tab. 35).

Tab. 35 Entwicklung und AUC der Bicarbonatkonzentration ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	Bicarbonatkonzentration (mmol/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	31,9 ± 5,0	35,9 ± 3,8	33,4 ± 1,7	35,2 ± 5,2
-5 min	31,3 ± 8,7	31,6 ± 9,1	30,0 ± 8,2	34,4 ± 12,0
35 min	30,3 ± 8,4	31,2 ± 9,2	31,2 ± 8,5	34,0 ± 11,0
60 min	30,1 ± 8,1	31,1 ± 9,0	30,7 ± 7,6	33,7 ± 11,8
90 min	30,6 ± 8,2	31,2 ± 8,9	31,3 ± 7,6	34,2 ± 11,5
120 min	30,8 ± 8,4	31,3 ± 9,3	32,1 ± 7,4**	33,8 ± 11,1
240 min	30,9 ± 8,3	31,4 ± 9,3	32,1 ± 7,5**	36,1 ± 12,7*
360 min	31,5 ± 9,3	30,8 ± 9,0	33,0 ± 6,8**	36,4 ± 12,8**
AUC	11265 ± 3099	11405 ± 3327	11629 ± 2706	12791 ± 4377

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

4.3.2.4.2 Stewart-Parameter des SBH

Strong Ion Difference (SID₃)

Die SID₃-Konzentration stieg im Verlauf der Untersuchung bei der MAT-ORL-Gruppe im Mittel gering, aber nicht statistisch signifikant an. Bei den übrigen drei Versuchsgruppen fielen die SID₃-Werte durchschnittlich minimal ab (s. Tab. 36). Kein Mittelwert der vier Gruppen unterschied sich statistisch signifikant vom -5 min-Wert oder vom Basiswert der jeweiligen Gruppe. Die AUC der MAT-ORL-Gruppe unterschied sich in der Tendenz ($p = 0,052$) von der AUC der Nüchtern-Gruppe. Zwischen den Ergebnissen der AUC der anderen Versuchsgruppen konnten keine statistischen Unterschiede bzw. Tendenzen zueinander ermittelt werden.

Bei den dehydrierten Probanden ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der SID₃-Konzentration im Plasma und dem venösen pH-Wert (s. Tab. 38, S. 72).

Tab. 36 Entwicklung und AUC der SID₃-Konzentration im Blut ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen.

Zeitpunkt	SID ₃ -Konzentration (mmol/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
Basiswert	41,6 ± 1,8	45,6 ± 2,1	46,4 ± 3,3	46,8 ± 2,9
-5 min	45,5 ± 3,5	46,6 ± 4,8	47,6 ± 3,5	48,3 ± 7,8
35 min	43,7 ± 4,5	46,8 ± 4,5	47,2 ± 4,0	48,8 ± 4,8
60 min	44,0 ± 4,7	46,3 ± 3,6	45,8 ± 4,5	48,9 ± 5,1
90 min	43,6 ± 3,4	46,6 ± 5,3	45,6 ± 4,1	48,6 ± 5,9
120 min	44,5 ± 4,7	45,5 ± 5,0	46,6 ± 2,8	49,4 ± 6,0
240 min	44,6 ± 3,7	46,2 ± 5,4	46,2 ± 3,6	50,1 ± 6,1
360 min	45,0 ± 3,5	46,0 ± 4,3	47,0 ± 4,2	49,1 ± 5,8
AUC	16232 ± 1411	16836 ± 1716	16967 ± 1249	18026 ± 2114

* ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe

Acid total

Die aufgrund der Albuminkonzentration berechnete *acid total* ($A_{\text{tot-alb}}$) blieb bei den nüchtern verbliebenen Kälbern bis zum Ende der Untersuchung annähernd konstant. Nur zum Zeitpunkt 35 min konnte bei der Nüchtern-Gruppe eine statistisch signifikante Abnahme der $A_{\text{tot-alb}}$ beobachtet werden.

Alle drei Tränkegruppen zeigten ab 35 min bis zum Abschluss der Untersuchung einen statistisch signifikanten Abfall der $A_{\text{tot-alb}}$ im Vergleich zum jeweiligen -5 min-Wert (s. Abb. 21). Zum Zeitpunkt 360 min konnte der stärkste Abfall in der Wasser-ORL-Gruppe beobachtet werden (-1,66 mmol/l). Am Ende der Untersuchungsphase war die Konzentration der $A_{\text{tot-alb}}$ innerhalb der MAT-ORL- bzw. der MAT-Gruppe um 1,37 bzw. 1,08 mmol/l gesunken. Auch die Ergebnisse der AUC konnten den Unterschied in Bezug auf die Entwicklung der $A_{\text{tot-alb}}$ zwischen gefütterten und nüchternen Tieren bestätigen. Die Werte der AUC aller Tränkegruppen waren statistisch signifikant verschieden zu dem der Nüchtern-Gruppe ($p < 0,05$; s. Legende Abb. 21). Zwischen den Flächen unter der Kurve der drei Tränkegruppen ergaben sich keine statistischen Unterschiede.

Keine der vier Versuchsgruppen erlangte bis zum Ende der Untersuchungsphase den Basiswert wieder, sondern sie unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant von diesem ($p < 0,01$).

Die Werte der $A_{\text{tot-alb}}$ korrelierten weder statistisch signifikant mit den venösen pH-Werten noch mit den Werten der $A_{\text{tot-TP}}$.

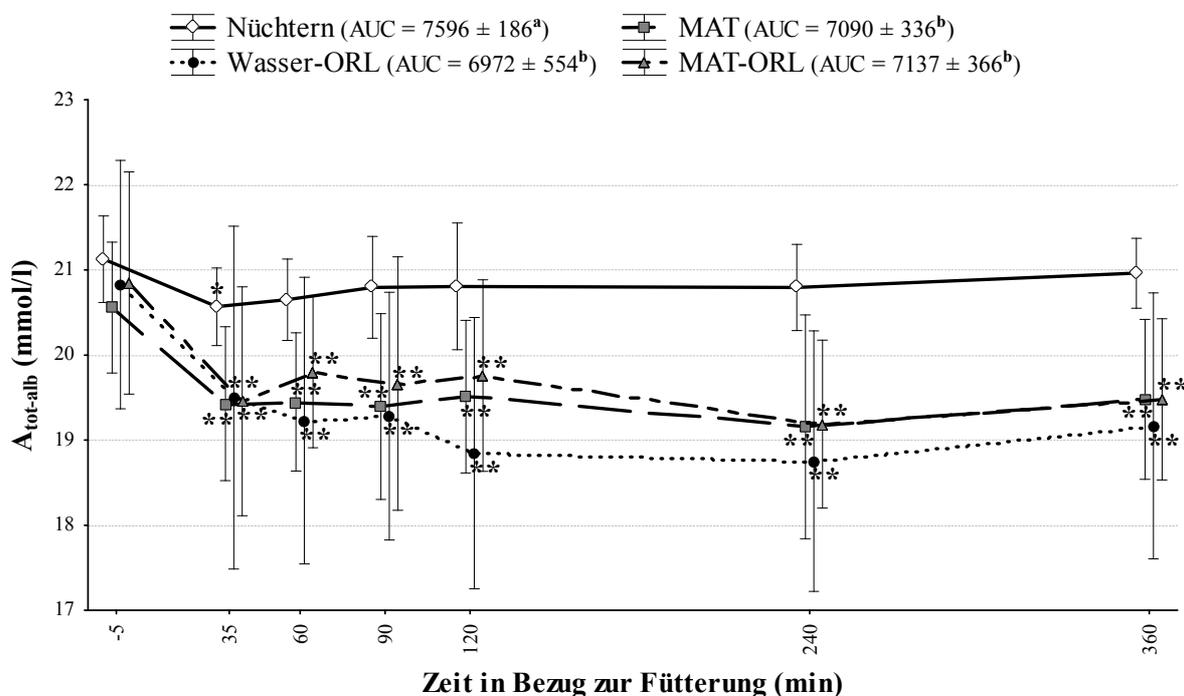


Abb. 21 Zeitabhängiger Verlauf und AUC der $A_{\text{tot-alb}}$ -Konzentration ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Für die *acid total* ($A_{\text{tot-TP}}$), berechnet auf Basis der Totalproteinkonzentration, zeigten die Kälber der Nüchtern-Gruppe im gesamten Untersuchungsverlauf keine Veränderung (s. Abb. 22). Nach Verabreichung jedes Tränkeregimes reagierten alle gefütterten Tiere mit einem kontinuierlichen Abfall der $A_{\text{tot-TP}}$. Die Probanden, die eine ORL-haltige Tränke erhalten hatten, wiesen ab 5 min nach der Fütterung bis zum Versucheende einen statistisch signifikanten Unterschied zum Ausgangswert auf (s. Abb. 22). Zum Zeitpunkt 180 min konnte eine statistisch signifikante Differenz zum -5 min-Wert bei den mit MAT gefütterten Probanden detektiert werden. Zum Abschluss der Untersuchungen wurde bei den Wasser-ORL-Kälbern der größte Unterschied (-2,31 mmol/l) zum entsprechenden Ausgangs-

wert ermittelt. Die durchschnittliche Abnahme der $A_{\text{tot-TP}}$ der beiden mit MAT gefütterten Gruppen fiel sehr ähnlich zueinander aus (MAT-Gruppe: $-1,75$ mmol/l; MAT-ORL-Gruppe: $-1,63$ mmol/l).

Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Induktion zeigten die Mittelwerte der vier Versuchsgruppen statistische Signifikanzen zum Basiswert der jeweiligen Gruppe ($p < 0,01$). Am Ende der Untersuchungsphase hatte kein Proband den gemittelten Basiswert der $A_{\text{tot-TP}}$ von $22,4 \pm 2,2$ mmol/l wiedererlangt. Die Ergebnisse der AUC der vier Versuchsgruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander (s. Legende Abb. 22).

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt waren die Mittelwerte der $A_{\text{tot-alb}}$ statistisch signifikant verschieden von denen der $A_{\text{tot-TP}}$ desselben Zeitpunktes ($p < 0,01$; s. Tab. 37).

Die Werte der $A_{\text{tot-TP}}$ korrelierten statistisch signifikant mit den venösen pH-Werten (s. Tab. 38).

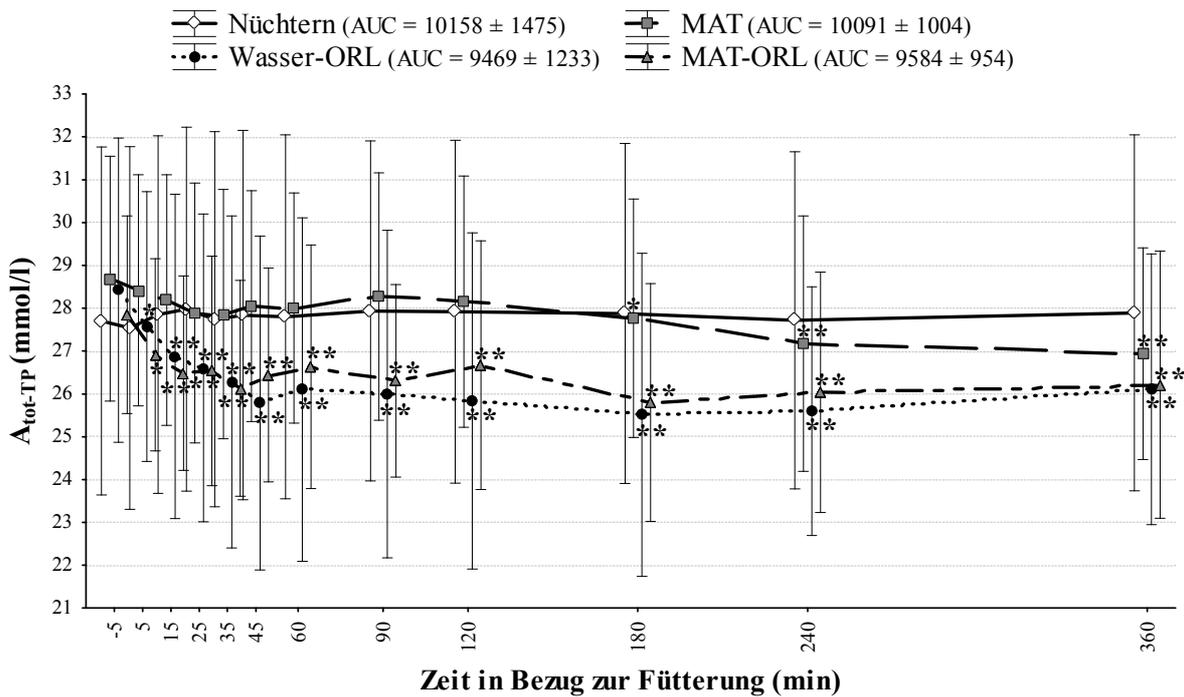


Abb. 22 Zeitabhängiger Verlauf und AUC der $A_{\text{tot-TP}}$ -Konzentration ($\bar{x} \pm s$) nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen. * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) statistisch signifikant unterschiedlich zum -5 min-Wert der jeweiligen Gruppe.

Tab. 37 Gegenüberstellung der verschiedenen Berechnungsansätze für die *acid total* anhand einer t-Test-Statistik für gepaarte Stichproben (n = 24 Werte pro Zeitpunkt).

Zeitpunkt	Berechnungsansätze für die <i>acid total</i> (mmol/l)	
	$A_{\text{tot-alb}}$	$A_{\text{tot-TP}}$
Basiswert	$17,2 \pm 1,0^a$	$22,4 \pm 2,2^b$
-5 min	$20,8 \pm 1,0^a$	$28,2 \pm 3,1^b$
35 min	$19,7 \pm 1,3^a$	$27,0 \pm 3,4^b$
60 min	$19,8 \pm 1,1^a$	$27,1 \pm 3,4^b$
90 min	$19,8 \pm 1,3^a$	$27,1 \pm 3,2^b$
120 min	$19,7 \pm 1,3^a$	$27,1 \pm 3,4^b$
240 min	$19,5 \pm 1,3^a$	$26,6 \pm 3,1^b$
360 min	$19,8 \pm 1,2^a$	$26,8 \pm 3,1^b$

^{a,b} statistisch signifikante Unterschiede zwischen den berechneten *acid total* der beiden verschiedenen Bestimmungsmethoden zum selben Zeitpunkt ($p < 0,01$)

Tab. 38 Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson bei experimentell dehydrierten Kälbern zwischen dem pH-Wert und dem venösen pCO₂ bzw. der SID₃ bzw. der A_{tot-TP} (n = 168).

	pH-Wert vs. pCO ₂	pH-Wert vs. SID ₃	pH-Wert vs. A _{tot-TP}
Korrelationskoeffizient	0,29**	0,73**	-0,60**

** = p < 0,01

4.3.2.4.3 D- und L-Laktat

Die nüchtern verbliebenen Kälber zeigten zum Zeitpunkt 360 min einen geringen, aber nicht statistisch signifikanten Anstieg der mittleren L-Laktatkonzentration. Innerhalb der MAT- und der Wasser-ORL-Gruppe konnte ein geringer, aber nicht statistisch signifikanter Abfall des L-Laktats über die sechsstündige Versuchsphase beobachtet werden. Bei den mit MAT-ORL gefütterten Probanden blieb der durchschnittliche L-Laktat-Wert nahezu konstant (s. Tab. 39).

Nur in vier von insgesamt 48 untersuchten Blutproben, je zwei pro Versuchsdurchlauf und Proband, konnten L-Laktat-Werte von > 2,50 mmol/l festgestellt werden. Zum einen wurde ein solcher Ausreißer (4,16 mmol/l) in der MAT-Gruppe als -5 min-Wert detektiert. Zum anderen zeigte ein mit MAT-ORL gefütterter Proband zu den Zeitpunkten -5 min und 360 min jeweils einen Extremwert im Vergleich zu den restlichen Kälbern dieser Gruppe. Der ermittelte Ausgangswert des L-Laktats dieses MAT-ORL-Probanden sank im Verlauf der sechsstündigen Untersuchungsphase von 7,32 mmol/l auf 5,88 mmol/l ab. Des Weiteren wurde bei einem nüchtern verbliebenen Kalb am Versuchsende ein Wert von 3,27 mmol/l gemessen. Die 360 min-Werte der übrigen Versuchsdurchläufe lagen unter 2,00 mmol/l mit Ausnahme von zwei Werten, die ≤ 2,50 mmol/l waren.

Tab. 39 Entwicklung der L-Laktatkonzentration im Plasma ($\bar{x} \pm s$) 360 min nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL sowie unter Nüchternbedingungen im Vergleich zum jeweiligen -5 min-Wert.

Zeitpunkt	L-Laktatkonzentration (mmol/l)			
	Nüchtern	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
-5 min	1,09 ± 0,31	1,95 ± 1,14	1,61 ± 0,59	2,20 ± 2,55
360 min	1,62 ± 0,94	1,47 ± 0,74	1,13 ± 0,32	2,12 ± 1,87

In drei von 24 Versuchsdurchläufen, bei denen zum Zeitpunkt -5 min D-Laktat nachweisbar war, konnte auch 360 min nach der Versuchsfütterung D-Laktat gemessen werden (s. Tab. 40). Zufälligerweise waren diese drei Versuchsdurchläufe den drei verschiedenen Tränkeregimen zugehörig. Nach Gabe von MAT sank der D-Laktat-Gehalt des entsprechenden Probanden (-34 %). Im Gegensatz dazu stieg dieser nach Wasser-ORL-Fütterung bei einem anderen Tier an (+35 %). Das gleiche Kalb zeigte nach Verabreichung von MAT-ORL keine Veränderung der D-Laktat-Konzentration (-3 %). Die Probanden, bei denen D-Laktat nachgewiesen werden konnte, waren nicht dieselben Tiere, die erhöhte L-Laktatkonzentrationen aufwiesen.

Tab. 40 Entwicklung der drei nachweisbaren D-Laktat-Gehalte im Plasma bei zwei Probanden 360 min nach einer Versuchsfütterung im Vergleich zum jeweiligen -5 min-Wert.

Proband	D-Laktatkonzentration (mmol/l)		
	Kalb 6	Kalb 2	
Fütterungsregime	MAT	Wasser-ORL	MAT-ORL
-5 min	1,38	1,05	6,58
360 min	0,91	1,42	6,40

5 DISKUSSION

5.1 Kritik der Methoden

5.1.1 Auswahl der Versuchstiere

Potentielle Limitationen der vorliegenden Arbeit waren die Größe des Probandengutes und die fast ausschließliche Verwendung einer Rasse (Deutsche Holstein). Am Ultraschallversuch nahmen pro Fütterungsregime acht bis zehn verschiedene Kälber teil, wobei insgesamt zehn Fütterungsversuche pro Tränkeregime durchgeführt wurden. MIYAZAKI *et al.* (2009) untersuchten beispielsweise vier bis sechs Tiere pro Fütterungsregime. Auch andere ultrasonografische Studien des Labmagens fanden bei einer ähnlich großen oder sogar kleineren Zahl an Kälbern statt: vier (OKADA *et al.* 2009, 2010a, 2010b), fünf (SEN *et al.* 2006, MARSHALL *et al.* 2008), sechs (WITTEK und CONSTABLE 2005), sieben (NOURI und CONSTABLE 2006), neun (WITTEK *et al.* 2005) oder zehn Kälber (BRAUN und GAUTSCHI 2012). Die gesunden Probanden waren im Mittel 12 ± 7 Tage alt. Die durchfallkranken Versuchstiere wurden anhand ihrer Kotkonsistenz ausgewählt. Sie waren zwischen sechs und 13 Tagen alt (9 ± 2 d; s. Tab. 10, S. 32). Dieses Alter entspricht dem typischen Zeitfenster der höchsten Prävalenz einer *Cryptosporidium parvum* Infektion beim Milchkalb, welches zwischen dem siebten und 14. Lebenstag liegt (KVÁČ *et al.* 2006, DIAZ-LEE *et al.* 2011). *Cryptosporidium parvum* konnte bei 14 der 15 Kälber mit Diarrhoe nachgewiesen werden. Bei einem Kalb waren Rota- und Coronaviren nachweisbar. Kryptosporidien sowie Rotaviren stellen weltweit die am häufigsten auftretenden Durchfallerreger beim Saugkalb dar (GARCIA *et al.* 2000, SVENSSON *et al.* 2006, LANZ UHDE *et al.* 2008, GULLIKSEN *et al.* 2009b, TORSEIN *et al.* 2011). In der aktuellen Arbeit sollte jedes spontan an Durchfall erkrankte Kalb nach Fütterung beider Tränken (Milch vs. Milch-ORL) ultrasonografisch untersucht werden und somit seine eigene Kontrolle bilden. Jedoch war dies in fünf Fällen nicht möglich, da die Probanden entweder in der zweiten Untersuchungsphase keine suppige bis wässrige Kotkonsistenz mehr aufwiesen oder nicht die vollen zwei Liter tranken. Folglich musste der entsprechende Versuchsdurchlauf abgebrochen werden. Die noch ausstehenden Fütterungsregime erhielten weitere fünf Durchfallkälber. Daher waren insgesamt 15 durchfallkranke Kälber Teil des Ultraschallversuches.

Aus Tierschutz- und Kostengründen nahmen am Dehydratationsversuch insgesamt nur sechs gesunde Kälber teil. Diese stammten alle aus demselben Betrieb. Folglich wurden alle Probanden betriebsüblich mit Kolostrum versorgt, gehalten und ernährt. Sie wiesen demnach die gleichen Ausgangsvoraussetzungen auf. Im Versuchstierstall wurden diese sechs Tiere ebenfalls unter identischen Bedingungen gehalten. Ein ähnlich großes Probandengut pro Behandlungsgruppe wurde auch in anderen Studien mit experimentell dehydrierten Kälbern untersucht. Hierbei konnten statistisch signifikante Effekte zwischen den Behandlungsgruppen detektiert werden (CONSTABLE *et al.* 1996, WALKER *et al.* 1998b, CONSTABLE *et al.* 2001, LEAL *et al.* 2012). Im Gegensatz zu diesen Studien durchlief im aktuellen Dehydratationsversuch jeder Proband jedes Fütterungsregime, somit fungierte ein Kalb als seine eigene Kontrolle. Die Effekte der verschiedenen Versuchstränken konnten daher intra- und interindividuell miteinander verglichen werden.

5.1.2 Versuchsdesign

5.1.2.1 Eingesetztes Tränkevolumen

Sowohl im Ultraschall- als auch im Dehydratationsversuch erhielten die Probanden im Rahmen der Fütterungsversuche immer ein standardisiertes Volumen von zwei Litern einer Versuchstränke. Dadurch konnte zum einen annähernd eine wiederholbare Speichelrate sowie abomasale Sekretionsrate gewährleistet werden und zum anderen konnten die Effekte der verschiedenen Fütterungsregime im Organismus der einzelnen Kälber miteinander verglichen werden. Eine dreimal tägliche Verabreichung von zwei Litern entspricht einer Tagesaufnahme von sechs Litern Tränke pro Tier. Dies stellt *in praxi* ein gängiges tägliches Tränkevolumen dar (RADEMACHER 2011).

5.1.2.2 Untersuchungsmethoden des Labmagens junger Kälber

5.1.2.2.1 Untersuchung der Caseinausfällung

Verschiedene invasive sowie nicht-invasive Methoden zur Beurteilung des Labmageninhaltes sind bekannt (s. Tab. 3, S. 12). Jedoch sind die meisten dieser Praktiken weder für Durchfallkälber noch für eine größere Anzahl von Tieren geeignet. Somit waren bspw. operative Eingriffe, wie das Einsetzen einer Labmagen- (AHMED *et al.* 2005) und/oder Duodenalkanüle (ASH 1964, PETIT *et al.* 1987) oder das Erzeugen einer Pansenfistel (MORTENSON *et al.* 1935, DICKEY *et al.* 1939), hinfällig. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich die Ultrasonografie für Untersuchungen des Labmagens beim adulten sowie juvenilen Rind eignet (BRAUN *et al.* 1997a, JUNG 2002). Bei Milchkühen konnten mittels Ultraschall die Position und die Dimensionen des Labmagens bestimmt sowie dessen Inhalt beurteilt werden (BRAUN *et al.* 1997a, 1997b). Darüber hinaus konnten MIYAZAKI *et al.* (2009) Milchgerinnung im Labmagen von lebenden, gesunden Kälbern visualisieren. Ihre Technik zur Untersuchung des Labmagens wurde mittels anatomischer Vergleichsuntersuchungen an Gefrierschnitten eines zuvor mit einem gerinnenden MAT gefütterten, ultrasonografisch untersuchten und dann euthanasierten Kalbes validiert. Hierbei wurden die ultrasonografischen Querschnitte mit den entsprechenden Querschnitten durch das *in situ*-Präparat verglichen. Auf diese Weise konnten die Ultraschallbefunde bestätigt werden. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden des Labmagens, wie z. B. einer operativ eingesetzten Labmagenkanüle (BELL und RAZIG 1973a, AHMED *et al.* 2001, BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009), ist die Ultrasonografie für das Tier schmerzlos, risikoarm, nicht-invasiv und mit keiner Narkose verbunden. Die Vorteile der abdominalen Ultraschalluntersuchung gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie z. B. der Computertomografie (FLOR *et al.* 2012) oder der Szintigrafie (NAPPERT und LATTIMER 2001), bestehen darin, dass die Kälber nicht sediert werden müssen, keiner Strahlenexposition ausgesetzt werden und in stehender Position geschallt werden können (PADEL-GSCHWIND und STOCKER 2004, WITTEK *et al.* 2005, MIYAZAKI *et al.* 2009, OKADA *et al.* 2009, BRAUN und GAUTSCHI 2012). Die ultrasonografische Untersuchung des Labmagens kann demnach in kurzer Zeit und mit nur geringem Aufwand durchgeführt werden und stellt keine zusätzliche Belastung für die Kälber dar. Deshalb ist diese Methode auch für durchfallkranke Kälber geeignet. Darüber hinaus können mittels Ultraschall Verlaufsuntersuchungen an Probanden problemlos durchgeführt werden.

5.1.2.2 Untersuchung der Labmagenentleerung

Die Entleerung des Labmagens kann über eine operativ eingesetzte Labmagenkanüle entweder mittels des Markers Phenolrot über die Entnahme von Chymus oder mittels der kontinuierlichen Messung des abomasalen pH-Wertes über eine pH-Elektrode ermittelt werden (BELL und RAZIG 1973a, MARSHALL *et al.* 2008). Dagegen stellt der Paracetamol-Absorptions-Test eine alternative, nicht-invasive Methode zur indirekten Bestimmung der abomasalen Entleerungsrate von flüssigen Mahlzeiten bei Saugkälbern dar (MARSHALL *et al.* 2005). Bei oraler Verabreichung von Paracetamol über die Versuchstränke erfolgt dessen Absorption im Dünndarm und die Paracetamolkonzentration kann im Plasma gemessen werden. Hierbei stellt die Entleerungsrate des Labmagens den Absorptionsraten limitierenden Schritt dar. Dieser Test wurde nicht durchgeführt, obwohl er bereits bei gesunden (MARSHALL *et al.* 2005, NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006, MARSHALL *et al.* 2008, CONSTABLE *et al.* 2009) sowie durchfallkranken Kälbern (SEN *et al.* 2009) angewandt wurde. Jedoch bleibt unklar, wie gut diese Methode für spontan an Durchfall erkrankte Kälber geeignet ist, da die Absorption des Paracetamols von der Größe der zur Verfügung stehenden intakten Dünndarmoberfläche abhängig ist. Diese könnte je nach erkranktem Individuum und Erreger verschieden groß sein und somit zu unterschiedlichen Absorptionsraten führen. Das wiederum würde die Vergleichbarkeit der Probandendaten erschweren.

Die Verwendung eines bildgebenden Verfahrens erschien bei der gegebenen Fragestellung am geeignetsten. Die Szintigrafie wird als Goldstandard zur Ermittlung der Entleerung des Magens bzw. Labmagens bei vielen Spezies erachtet (LOHMANN *et al.* 2000, NAPPERT und LATTIMER 2001). Nach Fütterung einer mit Radionukliden (^{99m}Tc) versetzten Tränke werden die mittels γ -Kamera detektierten Bilder der Region von Interesse bezüglich der Veränderung der Aktivität des Radionuklids über die Zeit beurteilt. Die abomasale Entleerung kann auf diese Weise gemessen werden (NAPPERT und LATTIMER 2001, WITTEK *et al.* 2005), weil die Substanz mit dem Chymus aus dem Labmagen abgegeben wird und sich somit die messbare Strahlung mit Fortschreiten der Zeit vermindert. Weiterhin kann mittels Szintigrafie die Lage des Labmagens identifiziert, die Route der aufgenommenen Flüssigkeit beobachtet sowie die Dimensionen des Labmagens (Höhe und Länge) bestimmt werden (MARSHALL *et al.* 2005, WITTEK *et al.* 2005). Die hierbei ermittelte Höhe des Labmagens (= ventrodorsaler Durchmesser) liefert einen Anhaltspunkt für den Grad der abomasalen Füllung bzw. Entleerung. Mittels Ultraschall konnten WITTEK *et al.* (2005) ebenfalls die Lage sowie die Höhe, die Länge und die Breite des Labmagens bei gesunden Saugkälbern bestimmen. Auch konnten sie mit Hilfe der drei Dimensionen das Volumen und die Entleerungsrate des Labmagens errechnen. Darüber hinaus erfordert die Ultrasonografie keine Gabe von Markersubstanzen, wie z. B. Kontrastmitteln (MYLREA 1966, BELL *et al.* 1977), radioaktiven Substanzen (NAPPERT und LATTIMER 2001), Paracetamol (MARSHALL *et al.* 2005) oder Phenolrot (BELL und RAZIG 1973a), welche in manchen Ländern für lebensmittelliefernde Tiere nicht zugelassen sind. Zusammenfassend ist die Ultrasonografie eine einfache und praktische Methode, die sich sehr gut zur Evaluierung der Milchgerinnung *in vivo* (MIYAZAKI *et al.* 2009) bei gleichzeitiger Beobachtung der abomasalen Entleerung (WITTEK *et al.* 2005) eignet.

5.1.2.3 Ultraschalluntersuchung des Labmagens

Die ultrasonografischen Untersuchungen wurden immer von denselben Personen durchgeführt. Diese wussten stets, welches Tränkeregime den Probanden zuvor gefüttert worden war. Somit handelte es

sich hierbei um kein verblindetes, sondern um ein offenes Studiendesign. Der Untersuchungszeitraum von fünf Stunden wurde gewählt, da frühere Studien gezeigt haben, dass Milch bei gesunden Kälbern spätestens nach dieser Zeit aus dem Labmagen entleert ist (REINHOLD *et al.* 2006, CONSTABLE *et al.* 2009). Weil sich der Labmagen nach Aufnahme einer Tränke je nach Individuum leicht unterschiedlich im Abdominalraum ausdehnen kann (PADEL-GSCHWIND und STOCKER 2004, WITTEK *et al.* 2005, BRAUN und GAUTSCHI 2012), war es nicht möglich, exakt dieselbe anatomische Stelle des Labmagens bei jedem Probanden zu untersuchen. Neben seinem Füllungs-zustand kann die Lage des Labmagens im Abdomen durch andere Organe, die diesen verdrängen, beeinflusst sein. Die ultrasonografische Darstellung des Labmagens wurde bspw. mit fortschreitendem Alter der Kälber und somit steigender Raufutteraufnahme durch die Ausbildung des Pansens erschwert. Zur Bestimmung des größten ventrodorsalen Durchmessers wurden nur die Ultraschall-bilder herangezogen, auf denen eindeutig die dorsale und ventrale Begrenzung des Labmagens zu erkennen waren. Die Darstellung der dorsalen Begrenzung war teilweise durch echogene Strukturen (Koagula), die zu einer Schallauslöschung führten, erschwert. Daher war vorab eine Einarbeitung des Untersuchers notwendig, um diese Methode erfolgreich anwenden zu können. Zusätzlich war immer eine Hilfsperson erforderlich, welche die Bewegungen des stehenden Probanden während der Untersuchung einschränkte.

Die wichtigste Einschränkung der aktuellen Ultraschalluntersuchung besteht darin, dass die Breite und die Länge des Labmagens nicht gemessen worden sind. Diese wären neben der Höhe zusätzlich notwendig gewesen, um das Volumen und damit die Entleerungsrate des Labmagens exakt berechnen zu können (WITTEK *et al.* 2005). Die abomasale Entleerung über den ventrodorsalen Labmagendurchmesser zu messen, ist nicht validiert. Jedoch korreliert nach WITTEK *et al.* (2005) die mit Hilfe der Szintigrafie gemessene Höhe des Labmagens statistisch stark signifikant mit der mittels Ultraschall bestimmten Höhe ($r = 0,94$; $p < 0,001$) und ist mit dieser linear verbunden. Dieser Zusammenhang fällt für die abomasale Länge geringer aus. Deshalb wurde in der vorliegenden Ultraschallstudie der ventrodorsale Durchmesser des Labmagens als zu bestimmender Untersuchungsparameter ausgewählt, um die abomasale Entleerung qualitativ zu beurteilen. Es kann davon ausgegangen werden, dass wenn einer der drei Parameter zur Berechnung des Labmagenvolumens, z. B. die Höhe, unverändert ist, sich folglich das Volumen auch nicht stark verändert haben kann. Andererseits kann aus einer statistisch signifikanten Veränderung des ventrodorsalen Durchmessers geschlossen werden, dass sich auch die Breite sowie Länge des Labmagens und somit dessen Volumen verändert haben müssen. Wenn also die maximal messbare Höhe des Labmagens stark von dem Wert vor der Fütterung abweicht, kann der Labmagen nicht vollständig entleert sein. Im Gegensatz dazu kann die Entleerung des Labmagens als annähernd abgeschlossen angesehen werden, wenn der präprandiale Wert des ventrodorsalen Labmagendurchmessers wieder ermittelt werden kann. Demzufolge können anhand der Entwicklung des größten messbaren ventrodorsalen Durchmessers mit der Zeit nach Fütterung Rückschlüsse auf das Ausmaß der abomasalen Entleerung und somit auf deren Geschwindigkeit gezogen werden. Da den Probanden immer ein standardisiertes Volumen von zwei Litern gefüttert wurde, können die verschiedenen Tränkegruppen bezüglich ihres abomasalen Durchmessers und somit bezüglich ihres Entleerungsverhaltens aus dem Labmagen miteinander verglichen werden.

5.1.2.4 Beurteilung einer Dehydratation

Unter experimentellen Bedingungen kann bei Kälbern ein Flüssigkeitsdefizit mit Hilfe von Radioindikatoren (Isotopenverdünnungsmethode) oder bestimmten Farbstoffen, wie Evans Blau (CONSTABLE *et al.* 1996) oder Phenazon (Antipyrin), exakt bestimmt werden. Diese Verfahren eignen sich jedoch aufgrund ihres großen zeitlichen Untersuchungsaufwandes und dem speziell benötigten Laborequipment nicht für die klinische Routine in der Praxis (HARTMANN 1991). Da eine Diarrhoe spontan auftritt und die anfängliche Körpermasse meist nicht bekannt ist, stellt die Erfassung des Körpergewichtsverlustes in % der KM (BYWATER 1983) keinen zuverlässigen und routinemäßig anwendbaren Parameter dar, um den Grad einer Dehydratation abschätzen zu können. Die Beurteilung anderer klinischer Symptome, wie z. B. Apathie oder Reduktion des Harnabsatzes, ist sehr subjektiv. Folglich ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Parameter erschwert und deren Erhebung für klinische Studien ungeeignet.

CONSTABLE *et al.* (1998) konnten zeigen, dass die besten klinischen Anzeichen für den aktuellen Hydratationsstatus das Ausmaß des Enophthalmus und die Hautelastizität an Hals bzw. Thorax (Hautfaltentest) sind. Bei akutem Durchfall ist die Stärke des Enophthalmus der zuverlässigste Indikator zur Beurteilung einer Dehydratation. Da aber die Position des Augapfels in der Orbita auch von den Körperfettreserven abhängig ist, eignet sich bei Kälbern mit chronischer Diarrhoe oder Kachexie eine aufgezoogene Hautfalte besser zur Abschätzung des Dehydratationsgrades (CONSTABLE *et al.* 1998). Die Bewertung dieser beiden klinischen Parameter wurde in der vorliegenden Studie immer von denselben Personen durchgeführt. Da die Untersucher die Fütterungen selbst durchführten und somit stets wussten, welches Tränkeregime der jeweilige Proband erhalten hatte, handelte es sich hierbei um ein offenes Studiendesign. Allerdings war jedoch nur eine subjektive Einschätzung des Hydratationsstatus möglich, da z. B. die Bestimmung des Enophthalmus durch eventuelles Blinzeln der Kälber erschwert wird. Im Gegensatz dazu konnte der Dehydratationsgrad der Probanden anhand der ermittelten Totalproteinkonzentration im Plasma errechnet und somit objektiv beurteilt werden (CONSTABLE *et al.* 1998). Weiterhin kann die Veränderung des Plasmavolumens mittels der [Totalprotein] berechnet werden (VAN BEAUMONT *et al.* 1972).

5.1.2.5 Induktionsverfahren einer Dehydratation beim Kalb

In der Literatur sind verschiedene Protokolle beschrieben, um Durchfall und eine Dehydratation beim Kalb experimentell zu induzieren. Eine erste grobe Einteilung kann in infektiöse und nicht-infektiöse Ansätze erfolgen (s. 2.5.5, S. 22). Die Fütterung von Kot, der von spontan an Diarrhoe erkrankten Kälbern stammt, oder von enterotoxischen *E. coli* an gesunde Kälber führt zu einer großen Variationsbreite des Durchfallbeginns (BYWATER 1977, NAYLOR *et al.* 1990) und zu einem unvorhersehbaren Schweregrad des Durchfalls und der Dehydratation. Dieser kann von keinem Effekt bei bis zu 50 % der Probanden (BYWATER 1977, BOOTH und NAYLOR 1987, DUPE *et al.* 1989, GROUTIDES und MICHELL 1990b) bis zum Tod trotz intensiver Flüssigkeitstherapie (NAYLOR *et al.* 1990) reichen. Die Unzuverlässigkeit dieser Modelle erschwert Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Behandlungen. Die orale Gabe von partiell gereinigten hitzestabilen Enterotoxinen von *E. coli* stellt ein besser vorhersagbares Modell für Kälberdiarrhoe dar. Jedoch ist die Aufreinigung dieser Toxine aufwendig und der induzierte Durchfall sowie dessen Symptome sind nur von kurzer Dauer (ROUSSEL *et al.* 1988). Dagegen kann auf nicht-infektiösem und preiswertem Weg durch orale Verabreichung von Saccharose Durchfall innerhalb von 12 h zuverlässig ausgelöst werden, da

Kälber Saccharose nicht verwerten können (VELU *et al.* 1960). Die im Darm verbleibende Saccharose wirkt hierbei osmotisch. Innerhalb von 12 bis 36 h nach Ende der Saccharosegabe klingt der auf diese Weise induzierte Durchfall ab (KOTTA *et al.* 1981). Durch die kombinierte Gabe von Saccharose (p.o.) und Diuretika (p.o./i.v./i.m.) können im Gegensatz zu Infektionsversuchen 100 %ige Antwortraten mit vorhersagbaren und einheitlicheren Ergebnissen bei den Probanden erzielt werden. Somit stellt dieser Ansatz ein verlässliches, praktisches und ökonomisches Protokoll zur experimentellen Induktion von Durchfall und einer Dehydratation bei neugeborenen Kälbern dar (CONSTABLE *et al.* 1996, WALKER *et al.* 1998a). Weitere Vorteile nicht-infektiöser Ansätze sind zum einen für die Probanden die Minimierung deren Leids sowie die verringerte Gefahr einer Erregerübertrag zwischen diesen und zum anderen für die Untersucher das reduzierte Zoonoserisiko.

5.1.2.6 Beurteilung des Einleitungsprotokolls

Um vergleichbare Ausgangsvoraussetzungen der Probanden bezüglich ihres Dehydratationsgrades zu schaffen, wurde bei diesen experimentell eine Dehydratation auf nicht-infektiösem Weg durch Gabe von Saccharose und Diuretika induziert. Abweichend vom Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) wurde in der vorliegenden Studie Spironolacton nicht verwendet. Weiterhin wurde Furosemid i.v. und nicht, wie im Protokoll beschrieben, i.m. verabreicht, da das eingesetzte, furosemidhaltige Präparat Dimazon® in Deutschland beim Rind für die i.m.-Injektion nicht zugelassen ist. Ein Kritikpunkt des angewandten Dehydratationsprotokolls ist, dass den Probanden unabhängig von ihrem individuellen Körpergewicht die verwendeten Substanzen immer in der jeweiligen Dosis für ein Standardkalb mit 50 kg KM verabreicht wurden. Ungeachtet dessen konnte jedoch bei allen Kälbern immer erfolgreich eine Dehydratation ausgelöst werden (s. 5.1.2.6.1.3, S. 80). Weiterhin lag das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere vor Induktion einer Dehydratation bei $49,7 \pm 4,6$ kg, was wiederum dieses Vorgehen rechtfertigte. Außerdem ist kritisch anzumerken, dass Urin und Kot der Probanden während der Einleitungsphasen nicht aufgefangen wurden. Somit konnten weder deren ausgeschiedene Volumina noch die darin enthaltenen Elektrolytkonzentrationen noch der pH-Wert oder der Trockensubstanzgehalt des Kotes quantifiziert werden.

5.1.2.6.1 Eignung des Einleitungsprotokolls zur Induktion der klinischen Veränderungen eines spontan an Durchfall erkrankten Kalbes

Infolge des nicht-infektiösen Einleitungsprotokolls wurden vermutlich keine Enterozyten zerstört, wie dies bei einer realen Diarrhoe aufgrund einer viralen Genese oder aufgrund von Kryptosporidien der Fall gewesen wäre (DARGEL und HARTMANN 1984).

5.1.2.6.1.1 Effekte der Einleitung auf das klinische Allgemeinbefinden der Probanden

Durch die orale Gabe von Saccharose und die Verabreichung von Diuretika wurde eine osmotische Diarrhoe mit ihren pathologischen Veränderungen, welche durch eine Infektion mit Rota-, Coronaviren oder Kryptosporidien verursacht wird (NAPPERT 2008, SMITH und MAGDESAN 2009), nachgeahmt (WALKER *et al.* 1998a). Neben einer osmotischen Diarrhoe konnte in der vorliegenden Arbeit durch das modifizierte Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) bei allen Versuchskälbern erfolgreich und zuverlässig eine mittel- bis hochgradige Dehydratation induziert werden. Durch ähnliche Protokolle, in denen ebenfalls Saccharose und verschiedene Diuretika eingesetzt wurden, konnte auch in anderen Untersuchungen ein entsprechender klinischer Zustand bei den Probanden ausgelöst werden (CONSTABLE *et al.* 1996, 1998, WALKER *et al.* 1998b, CONSTABLE

et al. 2001, LEAL *et al.* 2008, 2012). Klinisch wurde die akute Dehydratation der Versuchskälber, wie bei spontan an Durchfall erkrankten Tieren (GOODELL *et al.* 2012), anhand des statistisch signifikanten Körpermasseverlustes ($\geq 11\%$ der KM), der Entwicklung eines Enophthalmus und der Abnahme der Hautelastizität sichtbar. Im Gegensatz zu Kälbern mit spontan aufgetretener Diarrhoe waren die Probanden nicht stark im klinischen Allgemeinbefinden gestört, da bei diesen weder Apathie noch Inappetenz noch eine Beeinträchtigung der Reflexe oder des Stehvermögens noch Fieber nachweisbar waren (BYWATER 1983). Außerdem zeigten die Versuchstiere infolge der Verwendung von Diuretika keinen reduzierten (BYWATER 1983), sondern einen gesteigerten Harnabsatz.

5.1.2.6.1.2 Effekte der Einleitung auf den Elektrolythaushalt der Probanden

Laut PHILLIPS *et al.* (1971) sowie LEWIS und PHILLIPS (1972) induziert die orale Verabreichung von Saccharose ähnliche fäkale Verluste an Wasser, Na^+ und K^+ wie bei einem spontan an Durchfall erkrankten Kalb. Jedoch führt diese zu einem geringeren fäkalen Cl^- -Verlust. Deshalb wurden in der aktuellen Studie außerdem die Diuretika Furosemid und Hydrochlorothiazid in Kombination eingesetzt, da sie nicht nur diuretisch, sondern auch in verschiedenen Abschnitten des renalen Tubulus natriuretisch sowie chloruretisch wirken und somit die Exkretionsrate von Na^+ und Cl^- über den Urin erhöhen (GRÜNDER und BRÜNING 1966, SCHOLZ und GRIES 1989, VESTWEBER *et al.* 1989, HINCHCLIFF und MUIR 1991). Die zwei Substanzen unterscheiden sich in ihrem Wirkungseintritt, ihrer -dauer und -stärke. Infolge ihrer gemeinsamen Verabreichung kann eine Hypokaliämie entstehen (WOLLAM *et al.* 1982). In der vorliegenden Arbeit entsprachen die Veränderungen des Elektrolythaushaltes nicht denen eines spontan durchfallkranken Kalbes. Die Probanden wiesen weder eine Hyponatriämie ($[\text{Na}^+] < 130 \text{ mmol/l}$ (MICHELL *et al.* 1992)) (DALTON *et al.* 1965) noch eine Hyperkaliämie auf, sondern sie zeigten einen geringen, aber statistisch signifikanten Anstieg der $[\text{Na}^+]$ sowie einen statistisch signifikanten Abfall der $[\text{K}^+]$. Dies resultierte bei den experimentell dehydrierten Kälbern in einer Normonatriämie sowie Hypokaliämie ($[\text{K}^+] < 3,50 \text{ mmol/l}$ (DIRKSEN *et al.* 2012)). Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien eine Hyperkaliämie bei den Probanden induziert werden (WALKER *et al.* 1998a, 1998b, LEAL *et al.* 2008, 2012). Der Unterschied zwischen diesen Arbeiten und der aktuellen besteht darin, dass in der vorliegenden Untersuchung das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton (SKRZYPCZAK *et al.* 1994) nicht verwendet wurde. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von CONSTABLE *et al.* (1996) bestätigt, da sie ebenfalls durch die Verabreichung von Saccharose und Furosemid keine statistisch signifikante Veränderung der Plasma- $[\text{K}^+]$ detektieren konnten. Allerdings zeigen die Ergebnisse von GROUTIDES und MICHELL (1990a), dass nur Kälber, welche in Folge einer Durchfallerkrankung starben, eine Hyperkaliämie aufwiesen. Dagegen neigten die Überlebenden eher zu einer Hypokaliämie, welche auch in der aktuellen Studie nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der deutlich erhöhten und fast ausschließlichen Ausscheidung von Calcium über den Kot fällt bei Kälbern mit spontan aufgetretener Diarrhoe die Gesamt-Calciumkonzentration des Plasmas statistisch signifikant ab und die Tiere entwickeln eine Hypocalciämie (LEWIS und PHILLIPS 1972, GROUTIDES und MICHELL 1990a, GROVE-WHITE und MICHELL 2001). Dagegen schieden die experimentell dehydrierten Kälber wahrscheinlich, wie gesunde Tiere, Calcium sowohl über den Darm als auch über die Nieren aus (LEWIS und PHILLIPS 1972). Infolge des Einleitungsprotokolls war die Plasmakonzentration des ionisierten Calciums ($[\text{Ca}^{2+}]$) der Probanden statistisch signifikant gesunken. Bei Kälbern mit oder ohne Durchfall, die im Gegensatz zu den Versuchstieren der vorliegenden Arbeit jedoch eine

hochgradige Azidämie aufwiesen, war ein Anstieg der $[Ca^{2+}]$ nachweisbar (GROVE-WHITE und MICHELL 2001, SCHWEDHELM *et al.* 2013). Dies kann wahrscheinlich damit erklärt werden, dass Calcium in Abhängigkeit vom jeweiligen pH-Wert vermehrt in ionisierter Form oder aber gebunden an Proteine vorliegt (GROVE-WHITE und MICHELL 2001). Je niedriger der pH-Wert, desto mehr Calcium liegt ionisiert vor. Darüber hinaus wiesen die experimentell dehydrierten Probanden eine Normo- bis Hypochlorämie auf, welche häufig bei spontan an Durchfall erkrankten Kälbern auftritt (DALTON *et al.* 1965). Jedoch verloren die Probanden das Cl^- über die Nieren anstatt, wie bei einer infektiösen Diarrhoe, über den Darm. Zusammenfassend scheint das angewandte Protokoll zumindest teilweise die bei Kälberdiarrhoe auftretenden Veränderungen im Elektrolythaushalt zu induzieren.

5.1.2.6.1.2.1 Plasmaosmolalität

Das Einleitungsprotokoll verursachte bei den Probanden einen statistisch signifikanten Anstieg der Plasmaosmolalität. Folglich verloren die Kälber aufgrund der induzierten, forcierten Wasserverluste über den Darm und die Nieren proportional mehr Wasser als Elektrolyte, somit waren diese nach Abschluss der Einleitungsphase hyperton dehydriert. Das vorliegende Ergebnis steht im Widerspruch zu spontan an Durchfall erkrankten Kälbern. Diese sind in der Regel zunächst isoton und später infolge der eintretenden Hyponatriämie hypoton dehydriert und zeigen erst kurz vor Eintritt des Todes einen starken Anstieg der Plasmaosmolalität (> 300 mOsmol/kg) (DALTON *et al.* 1965, FAYET 1971, HARTMANN *et al.* 1983).

5.1.2.6.1.3 Effekte der Einleitung auf den Flüssigkeitshaushalt der Probanden

Bei Kälbern mit einer spontan aufgetretenen Durchfallerkrankung geht Wasser nur über den Darm verloren. Der durchfallkranke Organismus ist dann bestrebt, den aus den fäkalen Wasserverlusten resultierenden Volumenmangel durch Reduktion der Urinmenge renal zu kompensieren (FISHER und DE LA FUENTE 1972, LEWIS und PHILLIPS 1972). Im Gegensatz dazu verloren die Probanden aufgrund der oralen Gabe einer osmotisch wirkenden Substanz sowie der medikamentös gesteigerten Diurese Flüssigkeit sowohl über den Darm als auch über die Nieren. Folglich zeigten diese neben Durchfall einen vermehrten Urinabsatz. Infolgedessen entwickelten alle Probanden eine mittel- bis hochgradige Dehydratation. Diese konnte bei den Versuchstieren, wie bei spontan an Durchfall erkrankten Kälbern, mittels labordiagnostischer Analyseverfahren zum einen anhand einer erheblichen Zunahme des Hämatokriten sowie der Totalproteinkonzentration im Plasma und zum anderen anhand einer statistisch signifikanten Abnahme des Plasmavolumens nachgewiesen werden (PHILLIPS *et al.* 1971, TENNANT *et al.* 1972). Obwohl zu erwarten gewesen wäre, dass sich die Totalprotein- und Albuminkonzentration während der Dehydratations- und Rehydratationsphasen in ähnlichem Ausmaß verändern würden - v. a. unter der Annahme, dass keines von beiden den Kreislauf verlassen kann - gab es keine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern bei den experimentell dehydrierten Kälbern. Die organische Säure Furosemid könnte aber einen Einfluss auf die Bestimmung des Albumins gehabt haben (KHODARAHMI *et al.* 2012), da diese im Blut weitgehend an Plasmaproteine, insbesondere an Albumin, gebunden vorliegt (RANE *et al.* 1978). Die Diuretika Furosemid und Hydrochlorothiazid wurden in der aktuellen Studie verabreicht, um die Stärke und die Dauer der diuretischen Antwort zu erhöhen (GRÜNDER und BRÜNING 1966, SCHOLZ und GRIES 1989, VESTWEBER *et al.* 1989) und somit das Entstehen einer Dehydratation zu fördern. Obwohl das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton nicht verwendet wurde, musste in sechs Fällen aufgrund einer hochgradigen Dehydratation bereits nach 24 h die 48-stündige Einleitungsphase abgebrochen

werden. Zudem fielen die Veränderungen der klinischen Parameter am zweiten Einleitungstag wesentlich geringer aus als am ersten. Folglich könnte auch eine verkürzte Einleitungsphase von 24 h ausreichend sein, um eine mittelgradige Dehydratation bei gesunden Kälbern auszulösen. Diese Schlussfolgerung wird von den Ergebnissen von CONSTABLE *et al.* (1996, 2001) untermauert. Zusammenfassend konnte das eingesetzte Studienprotokoll bei den Probanden erfolgreich die Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt analog zu denen eines spontan an Diarrhoe erkrankten Kalbes hervorrufen mit dem Unterschied, dass die induzierte Dehydratation mit einer Hypertonie des Plasmas einherging. Ähnliche Protokolle wurden bereits verwendet, um die Effekte einer oralen sowie einer intravenösen Rehydratationstherapie und ihrer Kombination zu ermitteln (CONSTABLE *et al.* 1996, WALKER *et al.* 1998b, CONSTABLE *et al.* 2001, LEAL *et al.* 2012). Somit ist das angewandte Verfahren für das erste Screening der klinischen Effizienz von diätetischen und intravenösen Interventionen auf den Flüssigkeitshaushalt geeignet, bevor neue Behandlungsmethoden an spontan an Durchfall erkrankten Kälbern beurteilt werden (WALKER *et al.* 1998a).

5.1.2.6.1.4 Effekte der Einleitung auf den Säuren-Basen-Haushalt der Probanden

Bei Kälbern mit Neugeborendiarrhoe ist oft eine Azidämie nachweisbar (GROUTIDES und MICHELL 1990a, HARTMANN *et al.* 1997). Diese resultiert überwiegend aus einer metabolischen Azidose, die als Antwort auf eine Hyponatriämie begleitet von einer Normo- bis Hyperchlorämie ($[SID_3] \downarrow$) sowie aufgrund der Anwesenheit von Anionen, v. a. D-Laktat ($[SID_4] \downarrow$), auftritt (CONSTABLE *et al.* 2005b, LORENZ 2009, MÜLLER *et al.* 2012). Eine gering- bis mittelgradige Azidämie konnte nicht bei jedem Probanden der vorliegenden Arbeit festgestellt werden. Wenn eine Azidämie auftrat, war diese wahrscheinlich aufgrund einer relativen Hyperproteinämie entstanden, v. a. da die $[SID_3]$ sowie der pCO_2 durch das Einleitungsprotokolls nicht statistisch signifikant beeinflusst wurden. Diese Annahme wird dadurch bekräftigt, dass $[A_{tot-TP}]$ statistisch signifikant mit dem venösen pH-Wert korrelierte ($r = -0,60$, $p < 0,01$), wohingegen bei gesunden sowie durchfallkranken Kälbern $[A_{tot-TP}]$ und $[A_{tot-alb}]$ nicht mit dem venösen pH-Wert in Verbindung stehen (CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2012). Folglich resultierte die in dieser Untersuchung teilweise auftretende Azidämie aus einer nichtflüchtigen Pufferionen-Azidose ($[A_{tot}] \uparrow$) als Antwort auf eine Erhöhung der Plasmaproteinkonzentration infolge der Flüssigkeitsverluste und der daraus resultierenden Dehydratation (CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2009a). Im Gegensatz dazu spielt bei kranken Kälbern mit oder ohne Diarrhoe die $[SID_3]$ die größte Rolle bei Veränderungen des Säuren-Basen-Haushaltes, wohingegen die $[A_{tot}]$ nur mit 3 - 9 % zur Entwicklung einer Azidämie beiträgt (CONSTABLE *et al.* 2005b). Allerdings war im Vergleich zu gesunden Kälbern (CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2012) der Korrelationskoeffizient zwischen dem pH-Wert und der $[SID_3]$ bei den experimentell dehydrierten Tieren größer ($r = 0,73$, $p < 0,01$). Dies könnte eine potentielle Folge der Hypertonie des Plasmas sein.

EWASCHUK *et al.* (2004) stellten die Hypothese auf, dass die Laktose der Milch oder andere Substrate, welche unhydrolysiert und nicht absorbiert in den Dickdarm übergehen und dort fermentiert werden, für die D-Laktatazidose von durchfallkranken Kälbern verantwortlich wären. Obwohl Saccharose vom Kalb nicht verwertet werden kann (VELU *et al.* 1960), induzierte ihre mehrmalige Fütterung nicht einheitlich eine D-Laktatazidose bei den Probanden der aktuellen Studie. Lediglich in drei Fällen konnte überhaupt D-Laktat im Blut nachgewiesen werden. Nur bei einem Probanden

konnte aufgrund der D-Laktatkonzentration von 6,58 mmol/l (bei pH = 7,35) eine D-Laktatämie ([D-Laktat] > 3,1 mmol/l (URIBARRI *et al.* 1998, LORENZ 2004b)) diagnostiziert werden.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, ist das verwendete Protokoll nicht dazu geeignet, zuverlässig eine Azidämie bei den Probanden zu induzieren. In anderen Studien konnte ebenfalls durch die Verabreichung von Saccharose, Spironolacton, Hydrochlorothiazid und Furosemid (WALKER *et al.* 1998a, CONSTABLE *et al.* 2001) oder von Saccharose und Furosemid (CONSTABLE *et al.* 1996) keine hochgradige Azidämie oder metabolische Azidose ausgelöst werden. Dies war auch durch die Gabe doppelt so hoher Konzentrationen von Saccharose, Spironolacton und Hydrochlorothiazid als in der Studie von WALKER *et al.* (1998a) nicht möglich (LEAL *et al.* 2008, 2012). Angesichts der Unterschiede im Säuren-Basen-Haushalt zwischen Kälbern mit spontan aufgetretener und experimentell induzierter Diarrhoe und Dehydratation war das eingesetzte Studienprotokoll ungeeignet, die Effekte einer Rehydratationstherapie auf den Säuren-Basen-Status von durchfallkranken Kälbern zu untersuchen. Daher sollten Protokolle verwendet werden, welche Störungen im Säuren-Basen-Gleichgewicht induzieren analog zu denen, die bei durchfallkranken Kälbern auftreten.

5.1.2.7 Orale Rehydratation der Probanden

Um Nebeneffekte durch andere diätetisch bedingte Faktoren ausschließen zu können, hatten die dehydrierten Probanden während der sechsständigen Versuchsphase keinen Zugang zu Wasser oder anderen Futtermitteln, wie Heu oder Mischfutter. Das während der Fütterungsversuche eingesetzte Elektrolytpulver Lytafit® entsprach weitestgehend den aktuellen Anforderungen an eine optimale ORL für durchfallkranke Kälber (DOLL 2006, NAPPERT 2008, SMITH 2009). Neben den geforderten Elektrolytkonzentrationen enthielt dieses Produkt HCO_3^- als Puffer sowie die Energiesubstrate Glycin und Glukose, welche die Absorption von Na^+ im Dünndarm und somit passiv die von Wasser begünstigen (BYWATER 1977, AVERY und SNYDER 1990). Darüber hinaus hemmt Lytafit® nicht die Caseinausfällung im Labmagen, wie die Ergebnisse von BACHMANN *et al.* (2009b) sowie die des Ultraschallversuches (s. 5.2.2.1, S. 84) zeigten. Außerdem wurde in der Dehydratationsstudie ein Magermilchaustauscher verwendet. Milchaustauscher stellen eine gängige Fütterungspraxis in der Kälberaufzucht dar (HEINRICHS *et al.* 1995). Diese zeichnen sich durch eine täglich konstante Zusammensetzung, eine einfache und flexible Lagerung sowie eine kontinuierlich gute bakteriologische Qualität aus (DRACKLEY 2008). Der eingesetzte MAT war also besser in seiner Zusammensetzung beherrschbar als Rohmilch. Somit konnte in jedem Versuchsdurchlauf gewährleistet werden, dass den Probanden eine identische MAT-Tränke verabreicht wurde. Dies trug zur besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Ergebnisse bei. Der Zweck der Kontrollgruppe, die wie in der Studie von CONSTABLE *et al.* (1996) keine Behandlung erhielt, bestand darin, die Effekte des Einleitungsprotokolls bei nüchtern verbliebenen Probanden im Vergleich zu den gefütterten Kälbern zu dokumentieren. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass einige MAT langsamer als Milch (CONSTABLE *et al.* 2005a) oder Wasser-ORL (SEN *et al.* 2006, MARSHALL *et al.* 2008, SMITH *et al.* 2012) aus dem Labmagen entleert werden. Deshalb wurde ein Probenentnahmezeitraum von 6 h gewählt, damit in der Auswertung auch die Effekte der MAT- und MAT-ORL-Tränke auf den Wasserhaushalt der Probanden ausreichend berücksichtigt werden konnten. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die Anwesenheit eines infektiösen Agens im Darm während eines Therapieversuches eventuell die Erkrankung noch eine Zeit lang weiter unterhalten würde, was aber in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung fand. Aufgrund der Verwendung eines nicht-infektiösen

Einleitungsprotokolls blieb die Darmschleimhaut der Probanden intakt und es trat wahrscheinlich keine Veränderung der Absorptionsfähigkeit der Enterozyten auf. Diese Umstände limitieren möglicherweise die Übertragung der Behandlungsergebnisse des Dehydratationsversuches auf die Therapie von spontan an Durchfall erkrankten Kälbern.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Eigenschaften der eingesetzten Tränken und ihr Milchgerinnungsverhalten *in vitro*

Die in dieser Arbeit gemessenen Werte für Osmolalität (288 mOsmol/kg) sowie pH-Wert (6,39) der eingesetzten Rohmilch sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (CONSTABLE *et al.* 2005a, REINHOLD *et al.* 2006, CONSTABLE *et al.* 2009). Wie bereits CONSTABLE *et al.* (2009) zeigten, führte auch in der aktuellen Untersuchung die Einmischung des HCO₃⁻-haltigen Elektrolytpulvers in Milch bzw. MAT zu einer Erhöhung der Osmolalität sowie des pH-Wertes der jeweiligen Tränke. Die ermittelten Werte der MAT-ORL- (666 mOsmol/kg, pH 6,68) sowie der Wasser-ORL-Tränke (361 mOsmol/kg, pH 7,65) entsprechen den Ergebnissen von BACHMANN *et al.* (2009b), die dasselbe kommerzielle ORL-Produkt (Lytafit®) verwendeten. Sowohl MAT als auch Rohmilch gerannen *in vitro* nach Zugabe von Labferment. Jedoch zeigten sich Unterschiede in der Qualität der Milchgerinnung. Bei Rohmilch konnte eine vollständige Separierung von Casein (= Quarkmasse) und Molke nachgewiesen werden, wohingegen die Gerinnung des MAT zu vielen kleinen, diffus in der Molke verteilten Caseinflocken führte (= unvollständige Gerinnung, s. Abb. 9a, S. 47). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von OKADA *et al.* (2009) beschrieben. Die Beimengung von Lytafit® verhinderte die Gerinnung *in vitro*. Durch eine zusätzliche Ansäuerung mit HCl konnte nur bei Milch-ORL und Milch-1,5xORL, jedoch nicht bei MAT-ORL eine Caseinausfällung erzielt werden.

5.2.2 Ultraschallversuch

Mittels Ultraschall konnte in der vorliegenden Arbeit der Labmagen von gesunden Kälbern vor sowie nach der Fütterung immer dargestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien (WITTEK *et al.* 2005, MIYAZAKI *et al.* 2009, OKADA *et al.* 2009, MIYAZAKI *et al.* 2010, OKADA *et al.* 2010a, 2010b, BRAUN und GAUTSCHI 2012). In der eigenen ultrasonografischen Untersuchung konnte, wie bereits von MIYAZAKI *et al.* (2009) sowie von BRAUN und GAUTSCHI (2012) beschrieben, der Labmagen direkt angrenzend an die ventrale Bauchwand dargestellt werden. Dieser erstreckte sich je nach Füllungszustand vom caudalen Ende des *Processus xiphoideus* bis zum *Umbilicus*. Die seitliche Ausdehnung des Labmagens junger Kälber von der ventralen Mittellinie nach links war nicht statistisch signifikant größer als seine Ausdehnung nach rechts (BRAUN und GAUTSCHI 2012). Im Gegensatz dazu liegt der Labmagen von adulten Kühen v. a. rechts der ventralen Mittellinie (BRAUN *et al.* 1997a), da der Pansen fast die gesamte linke Abdominalhöhle einnimmt. Diese anatomische Besonderheit des präruminierenden Kalbes ermöglicht die einfache ultrasonografische Darstellung des abomasalen Inhaltes ohne eine Überlagerung durch andere Organe. Mittels Ultraschall konnte auch in der vorliegenden Untersuchung der heterogene Labmageninhalt, der sich aus echogenen und anechogenen Komponenten zusammensetzte, visualisiert werden (BRAUN und GAUTSCHI 2012). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien an Kälbern (WITTEK *et al.* 2005, MIYAZAKI *et al.* 2009, BRAUN und GAUTSCHI 2012) variierte das ultrasonografische Erscheinungsbild des Labmagens und dessen Inhaltes mit der Zeit, die seit der

letzten Fütterung vergangen war. Der Labmagen präsentierte sich in der aktuellen Arbeit, wie bereits in verschiedenen Untersuchungen beschrieben (NAPPERT und LATTIMER 2001, WITTEK *et al.* 2005), als ein ellipsoides Gebilde. Im ventrodorsalen Anschnitt war dieser als elliptische Form darstellbar, die durch eine echogene Linie begrenzt war. Diese echogene Linie bildete die Labmagenwand ab (MIYAZAKI *et al.* 2010, BRAUN und GAUTSCHI 2012). Dadurch war eine eindeutige Abgrenzung des Labmagens zu den ihn umgebenden Strukturen via Ultraschall möglich (WITTEK *et al.* 2005). Somit konnte in der hier durchgeführten Arbeit der ventrodorsale Labmagen Durchmesser von der ventralen Mittellinie aus visualisiert und gemessen werden. Die Darstellung des Labmagens mittels Ultraschall war beim durchfallkranken Kalb in gleicher Weise wie bei einem gesunden Tier möglich. Somit verdeutlichen die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, dass der Labmagen nicht nur von adulten Rindern (BRAUN *et al.* 1997a) und gesunden Kälbern (WITTEK *et al.* 2005, MIYAZAKI *et al.* 2009, BRAUN und GAUTSCHI 2012), sondern auch von an Durchfall leidenden Kälbern mittels Ultraschall untersucht und beurteilt werden kann. Dies ist die erste Studie, welche mit Hilfe der Ultrasonografie die Milchgerinnung und die Entleerung des Labmagens beim spontan an Durchfall erkrankten Kalb untersuchte.

5.2.2.1 Effekte verschiedener Tränkeregime auf die abomasale Milchgerinnung

5.2.2.1.1 Caseinausfällung nach Milch- und MAT-Fütterung bei gesunden Kälbern

Die abomasale Milchgerinnung ist verantwortlich für die längere Aufenthaltszeit von Casein und Milchfett im Labmagen, wobei diese in das Milchkoagulum eingeschlossen sind. Dagegen wird die Molke einschließlich der Laktose schnell in den Dünndarm abgegeben. Folglich beeinflusst die Caseinausfällung nur den duodenalen Fluss der im Milchkoagulum enthaltenen Komponenten, ohne die Flussrate der Molkenfraktion zu verändern (PETIT *et al.* 1987, CRUYWAGEN *et al.* 1990). Es wird angenommen, dass während der ersten Lebensstage eine adäquate Milchgerinnung im Labmagen entscheidend für eine höhere Verdaulichkeit, größere Tageszunahmen und eine verbesserte Gesundheit der Kälber ist (KASTELIC *et al.* 1950, JENKINS und EMMONS 1982, OKADA *et al.* 2010b). So führte in der Studie von KASTELIC *et al.* (1950) die Fütterung eines nicht-gerinnenden MAT an neugeborene Kälber zu hochgradigem Durchfall und Abmagerung bis hin zum Tod.

Untersuchungen von MIYAZAKI *et al.* (2009) ergaben, dass mittels Ultraschall die Milchgerinnung im Labmagen dargestellt werden kann. In der aktuellen Studie konnten Unterschiede zwischen der *in vitro* sowie der *in vivo* Gerinnung von Milch und MAT demonstriert werden. Rohmilch zeigte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine vollständige Zweiphasentrennung, wobei die Ausfällung des Caseins immer mit einer deutlichen Separation von Molke einherging. Ultrasonografisch konnten im Labmagen 1 h nach Milchaufnahme große echogene, klar begrenzte Caseinkoagula, die von anechogener Molke umgeben waren, dargestellt werden. Dieses Bild entspricht den Ergebnissen anderer Untersuchungen nach Fütterung von Milch (BRAUN und GAUTSCHI 2012) bzw. nach Fütterung eines gerinnenden MAT (MIYAZAKI *et al.* 2009). Bis zum Ende der Untersuchungsphase von 5 h konnte bei allen Probanden nach der Milchtränke ein Koagulum im Labmagen dargestellt werden. Dies wird durch die Ergebnisse von OKADA *et al.* (2010b) bestätigt, die bei gesunden Kälbern sogar bis 6 h nach Gabe von Rohmilch Anzeichen von Milchgerinnung im Labmagen detektieren konnten. Sowohl mittels Szintigrafie (NAPPERT und LATTIMER 2001) als auch mittels Ultrasonografie (MIYAZAKI *et al.* 2009, BRAUN und GAUTSCHI 2012) konnte der progressive Zerfall des Caseinkoagulums mit der Zeit dargestellt werden. Außerdem zeigten OKADA *et al.*

(2010a) mittels Ultraschall, dass Rohmilch schneller zu größeren, echogeneren und festeren Koagula gerinnt und diese länger im Labmagen bestehen bleiben als nach Fütterung eines gerinnenden MAT. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Magermilchaustauscher präsentierte sich in der ultrasonografischen Darstellung analog zu seinem Bild *in vitro*, in Form von vielen kleinen diffus in der Molke (= anechogene Flüssigkeit) verteilten Caseinflocken (= echogene Punkte). Folglich gerann der MAT im Labmagen ebenfalls nur unvollständig (insuffiziente Gerinnung). Dies könnte mit einer Hitzebehandlung der im MAT enthaltenen Milchproteine erklärt werden (MORTENSON *et al.* 1935). Eventuell wurden die Caseine des Magermilchpulvers durch die Sprühtrocknung teilweise zerstört, was deren Ausfällung im Labmagen beeinträchtigen würde. Ein zu hoher Fettgehalt des MAT, welcher die Milchgerinnung im Labmagen stören könnte (GAUDREAU und BRISSON 1980), scheidet als Ursache eher aus, da der MAT nur 1,94 % Fett pro Liter enthielt. Im Gegensatz dazu enthält ein Liter Milch mindestens 3,8 - 3,9 % Fett (TOMKINS und JASTER 1991, KRÖMKER und BRUCKMAIER 2007, BELITZ *et al.* 2008). Obwohl die Probanden außerhalb der Versuche mit diesem nicht vollständig gerinnenden MAT gefüttert wurden, entwickelten diese keinen Durchfall. In der Studie von OKADA *et al.* (2010b) führte die experimentelle Hemmung der abomasalen HCl-Sekretion zwar zu einer verminderten Milchgerinnung nach Gabe von Rohmilch, aber ebenfalls nicht zu Durchfall. Trotz Fütterung eines gerinnenden MAT konnten MIYAZAKI *et al.* (2010) bei fünf der 29 untersuchten Kälber ein analoges Ultraschallbild zu dem des in der aktuellen Studie gefütterten MAT darstellen. Diese Studie lieferte den ersten Beweis, dass der Labmagen mancher gesunder Kälber trotz Verabreichung eines gerinnenden MAT kein Koagulum bildet. Obgleich bei einigen Kälbern keine vollständige Gerinnung nachweisbar war, konnten sie keine negativen Auswirkungen auf das Erscheinungsbild, den Appetit, die Vitalität oder die Blutparameter dieser Kälber feststellen. Darüber hinaus ergab die experimentelle Hemmung der abomasalen Milchgerinnung durch einen Natriumoxalat-Puffer, dass die Caseinausfällung nur den Nährstofffluss, nicht aber die Nährstoffverdaulichkeit der MAT-Komponenten, noch die Kotkonsistenz, noch das Körpergewicht oder die Performance der Kälber beeinflusste (PETIT *et al.* 1988, CRUYWAGEN und HORNQUASS 1991). Weiterhin zeigten LAMMERS *et al.* (1998), dass der Gerinnungseffekt eines Magermilchaustauschers nicht die Performance der Kälber verbesserte im Vergleich zu Tieren, denen ein nicht-gerinnender MAT auf Molkenbasis gefüttert wurde. Somit scheint für eine optimale Kälberperformance, die Ausfällung des Caseins nicht erforderlich zu sein (OWEN und BROWN 1958, LAMMERS *et al.* 1998). Diese hat vielleicht nur gesundheitsfördernde Eigenschaften. Zukünftige Untersuchungen sollten MAT auf der Grundlage der Gesamtkalbperformance und nicht allein nach deren Gerinnungsfähigkeit beurteilen (LONGENBACH und HEINRICHS 1998).

5.2.2.1.2 Vergleich der Tränken mit und ohne ORL-Zusatz bei gesunden Kälbern

In der Studie von HEATH *et al.* (1989) nahmen durchfallkranke Kälber, die Milch und eine HCO_3^- -haltige ORL zeitlich getrennt voneinander erhielten, weniger an Gewicht zu als solche, denen neben der Milch eine HCO_3^- -freie ORL verabreicht wurde. Dieser Befund führte zu der Annahme, dass alkalische ORL aufgrund einer Abpufferung der abomasalen Acidität möglicherweise die Gerinnung von Milch hemmen könnten (NAYLOR 1992, NAPPERT und SPENNICK 2003) und somit die Verdauung stören, da die Caseinausfällung im Labmagen den Übergang von Fett und Proteinen in das Duodenum reguliert (PETIT *et al.* 1987). Dies könnte die abomasale Entleerung beschleunigen und daher die Symptome des Durchfalls noch verstärken (HEATH *et al.* 1989). Die *in vitro* Untersuchung

von BYWATER (1980) ergab, dass eine 1 : 1-Verdünnung von Milch mit Wasser bzw. mit einer alkalischen Wasser-ORL im Vergleich zur Milch zu einer deutlich verzögerten Milchgerinnung nach Zugabe von Labferment führte. In der vorliegenden Arbeit wurde die Tränke nicht mit einer wasserbasierten ORL verdünnt, sondern das Elektrolytpulver (= Lytafit®) direkt in die Milch bzw. den MAT, analog der entsprechenden Wassermenge, gegeben. Nach Fütterung von Milch-ORL sowie MAT-ORL entsprach das Ultraschallbild des abomasalen Inhaltes dem der jeweiligen nativen Tränke (s. Abb. 8a, S. 46 und Abb. 9b, S. 47). In Übereinstimmung mit aktuellen Untersuchungen an gesunden Kälbern mittels Labmagenkanülen (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009) zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die abomasale Caseinausfällung bei gesunden Kälbern aufgrund einer gleichzeitigen Fütterung von Milch bzw. MAT und HCO_3^- -haltiger ORL (≤ 62 mmol/l) nicht gestört ist. Diese Tränken gerannen, obwohl solche Fütterungsregime den abomasalen pH-Wert im Vergleich zur nativen Tränke anheben (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009). BACHMANN *et al.* (2009b) verwendeten als ORL u. a. ebenfalls das Produkt Lytafit®.

Da in Nordamerika u. a. ORL mit einer $[\text{HCO}_3^-]$ von mehr als 80 mmol/l eingesetzt werden (SMITH 2009) und bisher unklar war, ob höhere Konzentrationen an HCO_3^- (> 62 mmol/l) die abomasale Milchgerinnung verzögern bzw. sogar hemmen können (CONSTABLE *et al.* 2009, SMITH *et al.* 2012), wurde diese Frage in einem weiteren Versuchsansatz (Milch-1,5xORL) untersucht. Die ultrasonografischen Bilder der mit Milch-1,5xORL gefütterten Kälber ließen immer eine deutliche Separierung von Casein und Molke erkennen (s. Abb. 8b, S. 46). Es ist daher zu schlussfolgern, dass nach Fütterung einer in Milch zubereiteten ORL mit einer $[\text{HCO}_3^-]$ von 93 mmol/l die abomasale Milchgerinnung bei gesunden Kälbern nicht beeinträchtigt wird. Für die Effekte auf die Gewichtszunahme, welche von HEATH *et al.* (1989) erwähnt wurden, wird somit eine Störung der abomasalen Milchgerinnung wahrscheinlich nicht verantwortlich gewesen sein. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von NAYLOR *et al.* (1990) bestätigt. Sie konnten an durchfallkranken Kälbern zeigen, dass die Gabe einer HCO_3^- -haltigen ORL im Abstand von mindestens 3 h zur Milchtränke zu vergleichbaren Gewichtszunahmen wie nach Verabreichung einer ORL, die eine metabolisierbare Base (z. B. Acetat) enthielt, führte. Darüber hinaus verursachte, wie bereits BACHMANN *et al.* (2009b) berichteten, auch in der aktuellen Studie die gemeinsame Fütterung einer Tränke mit ORL-Zusatz bei keinem der gesunden Probanden Symptome von Durchfall, wie z. B. eine weichere Kotkonsistenz oder eine erhöhte Frequenz des Kotabsatzes. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von WENGE *et al.* (2014) konnten keine Unterschiede zwischen der gemeinsamen und zeitlich getrennten Gabe von Milch und HCO_3^- -haltiger (≤ 62 mmol/l) ORL an durchfallkranke Kälber in Bezug auf die Durchfalldauer sowie die Körpergewichtszunahmen nachgewiesen werden.

Obwohl das Optimum der proteolytischen Aktivität von Chymosin bei pH 3,5 bis 3,8 liegt (FOLTMANN 1969, HENSCHERL 1973), ist eine Enzymaktivität jedoch bis pH 6,6 nachweisbar (EMMONS und LISTER 1976, MIYOSHI *et al.* 1976, OKIGBO *et al.* 1985a). Da die Tränken mit Elektrolytzusatz mit pH 6,68 bis 7,05 einen höheren pH-Wert als die jeweilige native Tränke aufwiesen, konnte *in vitro* durch die alleinige Zugabe von Labferment keine Gerinnung festgestellt werden. Im Gegensatz dazu reduzierte *in vivo* die in den Labmagen sezernierte HCl deutlich den pH-Wert der aufgenommenen Tränken (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009). In der Studie von BACHMANN *et al.* (2009b) wies bspw. eine MAT-ORL-Tränke mit Lytafit® nativ einen pH-Wert von 6,9 auf. 30 min nach dessen Fütterung betrug der pH-Wert des über Labmagenkanülen gewonnenen Labmageninhaltes nur noch 6,3 und dieser war sichtbar geronnen. Folglich muss auch in

der aktuellen Arbeit der pH-Wert der Tränken mit ORL-Zusatz auf $\text{pH} \leq 6,6$ gesunken sein, da mittels Ultraschall Milchgerinnung visualisiert werden konnte. Obwohl *in vitro* die natürlichen Bedingungen im Labmagen durch Ansäuerung mit HCl auf pH 5,5 und Zugabe von Chymosin simuliert wurden, konnte *in vitro* nur bei Milch-ORL und Milch-1,5xORL, aber nicht bei MAT-ORL ein Gerinnungsverhalten beobachtet werden. Dagegen präsentierten sich die ultrasonografischen Bilder von mit MAT-ORL gefütterten Probanden analog zu denen von MAT. Der *in vitro*-Koagulationstest stellte lange Zeit die Standardmethode zur Beurteilung des Gerinnungsverhaltens einer Tränke dar. Jedoch wurde in einigen *in vitro*-Untersuchungen (NAYLOR 1992, NAPPERT und SPENNICK 2003) nicht immer ausreichend das Zusammenspiel von Chymosin und HCl, welches die Ausfällung der Caseine im Labmagen herbeiführt (s. 2.3.2.1, S. 8), berücksichtigt (HARTMANN und BACHMANN 2007). In anderen Studien wurde *in vitro* sowie *in vivo* das Gerinnungsverhalten von Milch, verschiedenen MAT (MIYAZAKI *et al.* 2009, OKADA *et al.* 2009) sowie Tränken, denen verschiedene Elektrolytprodukte (MAT-ORL; Milch-ORL) zugegeben wurden (BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009), untersucht. Im Anschluss wurden, wie in der aktuellen Arbeit, die *in vitro*- mit den *in vivo*-Ergebnissen der jeweiligen Studie verglichen. Es zeigte sich, dass das Ergebnis eines *in vitro*-Testes nur einen Hinweis, aber keinen Beweis für das abomasale Gerinnungsverhalten darstellt. Die Caseinausfällung *in vivo* ist nicht nur von den chemischen und physikalischen Eigenschaften des MAT, sondern auch vom luminalen pH-Wert und anderen Bedingungen im Labmagen, wie der Menge an sezerniertem Chymosin (GREGORY 2003), abhängig.

5.2.2.1.3 Vergleich der durchfallkranken mit den gesunden Kälbern

Sowohl nach Milch- als auch nach Milch-ORL-Tränke war bei den Probanden mit Durchfall immer Milchgerinnung mittels Ultraschall darstellbar (s. Abb. 11, S. 49). Diese präsentierte sich im ultrasonografischen Bild, wie bei den gesunden Kälbern nach Milch- bzw. Milch-ORL-Fütterung, in Form einer vollständigen Trennung von Casein und Molke. Im Gegensatz zu den gesunden Tieren, deren letzte Tränke mindestens 8 h zurücklag, waren bei den durchfallkranken Kälbern in der Mehrzahl der Fälle präprandial noch Anzeichen von Milchgerinnung von der vorherigen Tränke (> 9 h) ultrasonografisch nachweisbar. Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung, welche die Gerinnung von Milch im Labmagen von spontan an Durchfall erkrankten Kälbern nachweisen konnte. Folglich ist die abomasale Caseinausfällung aufgrund eines Durchfallgeschehens nicht gestört. Wie bereits HEATH *et al.* (1989) belegten, ist die fortgeführte Fütterung von Milch an Durchfallkälber für diese von Vorteil. Die Befürchtungen zahlreicher Wissenschaftler (HEATH *et al.* 1989, NAYLOR 1999, RADEMACHER 2011), dass durch die Einmischung von HCO_3^- -haltigem Elektrolytpulver in die Milch die Labgerinnung beim durchfallkranken Kalb gestört sein könnte, wurden nicht bestätigt. Die aktuellen Ergebnisse demonstrieren, dass HCO_3^- weder bei gesunden noch bei durchfallkranken Kälbern die abomasale Gerinnung beeinträchtigt.

5.2.2.2 Effekte verschiedener Tränkeregime auf den Durchmesser des Labmagens

In der vorliegenden Arbeit wiesen die gesunden Kälber vor Fütterung und mindestens 8 h nach der letzten Tränkegabe einen ventrodorsalen Labmagendurchmesser von $4,50 \pm 0,62$ cm auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von WITTEK *et al.* (2005), die präprandial einen kleinen Labmagen mit einem Volumen von 20 bis 137 ml und einem ventrodorsalen Durchmesser (= Höhe) von $3,30 \pm 0,70$ cm ermittelten, wobei die letzte Tränke mindestens 10 h zurücklag. MYLREA (1968) wiesen nach, dass auch bei Kälbern, die fasteten, innerhalb von 12 h ein durchschnittliches Volumen

von 2,8 l/100 kg LM aus dem Labmagen in den Dünndarm übergang. Somit ist der Labmagen nie vollständig entleert, da fortlaufend Flüssigkeiten, wie HCl und schleimiges Sekret im Labmagen sowie Speichel, endogen sezerniert werden. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich das Abomasum mit der Aufnahme von Milch vergrößert und ausdehnt (BRAUN und GAUTSCHI 2012, FLOR *et al.* 2012). WITTEK *et al.* (2005) konnten mittels Ultraschall an gesunden Kälbern nachweisen, dass sich der Labmagen nach caudal und lateral mit einer verhältnismäßig geringen Zunahme nach dorsal ausdehnt. In der aktuellen Untersuchung konnte 1 h nach der Fütterung von zwei Litern einer Tränke bei allen Probanden eine statistisch signifikante Zunahme des ventrodorsalen Labmagendurchmessers detektiert werden. Hierbei betrug der abomasale Durchmesser der gesunden bzw. durchfallkranken Kälber 1 h nach Tränkegabe $8,63 \pm 1,03$ cm bzw. $9,60 \pm 0,95$ cm. Diese Werte ähneln der von WITTEK *et al.* (2005) bestimmten Höhe des Labmagens von $10,6 \pm 1,20$ cm, welche kurz nach der Fütterung von zwei Litern MAT ultrasonografisch ermittelt wurde.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Entleerung des Labmagens von gesunden Tieren sind das Fütterungsvolumen (ASH 1964, BELL und RAZIG 1973a), die Energiedichte (HUNT und STUBBS 1975, SEN *et al.* 2006), die Art der Proteine und Fette (GORRILL und THOMAS 1967, SMITH und SISSONS 1975, GAUDREAU und BRISSON 1980) sowie die Osmolalität (BELL und RAZIG 1973a, BELL *et al.* 1981, SEN *et al.* 2006, SMITH *et al.* 2012) der aufgenommenen Tränke. Der pH-Wert der flüssigen Mahlzeit hat keinen oder nur einen geringen Effekt auf die abomasale Entleerung (SEN *et al.* 2006). Obwohl der duodenale pH-Wert die Labmagenentleerung beeinflusst, wird ein Effekt seinerseits nur bei extrem unphysiologischen pH-Werten ($< 2,00$ oder $> 10,0$) der aufgenommenen Tränken beobachtet (BELL *et al.* 1981). Je höher der Energiegehalt und/oder die Osmolalität einer Lösung ist, desto langsamer wird diese aus dem Labmagen entleert (NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006). Folglich passieren Milch sowie milch- bzw. wasserbasierte hypertone ORL den Labmagen in einer geringeren Geschwindigkeit als isotone ORL. In der aktuellen Arbeit war das Tränkevolumen standardisiert.

5.2.2.2.1 Vergleich der Milch- mit der MAT-Fütterung bei gesunden Kälbern

Ab 4 h nach Tränkegabe zeigten sich deutliche Unterschiede des ventrodorsalen Labmagendurchmessers zwischen der Milch- und der MAT-Gruppe. Bei den mit Milch gefütterten Kälbern konnte spätestens nach 5 h der präprandiale Labmagendurchmesser wieder gemessen werden. Daraus kann geschlossen werden, dass der Labmagen das Volumen vor der Fütterung annähernd wiedererlangt hatte. Diese Schlussfolgerung stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein, die mittels pH-Elektroden zeigen konnten, dass der Labmagen 4 h nach Milchfütterung seinen präprandialen pH-Wert von $< 2,0$ nahezu (REINHOLD *et al.* 2006) bzw. vollständig wiedererlangt hatte (CONSTABLE *et al.* 2009). Folglich kann die Entleerung des Labmagens als weitestgehend abgeschlossen angesehen werden (CONSTABLE *et al.* 2006, MARSHALL *et al.* 2008). Dies impliziert aber nicht, dass die Milchkoagula bereits vollständig im Labmagen abgebaut sein müssen, wie dies die eigenen sowie die von NAPPERT und LATTIMER (2001) mittels Szintigrafie gewonnenen Ergebnisse zeigen. Obwohl nach der Fütterung von MAT keine vollständige Milchgerinnung nachgewiesen werden konnte, resultierte dies ab 4 h nach Fütterung in einem statistisch signifikant größeren ventrodorsalen Labmagendurchmesser im Vergleich zur Milch-Gruppe. Dieser weist auf eine leicht verzögerte abomasale Entleerung des MAT verglichen mit dem Geschehen nach Fütterung von Rohmilch hin. Folglich führte die unvollständige Gerinnung des MAT zu keiner

schnelleren abomasalen Passage der Ingesta. Infolge der insuffizienten Gerinnung waren das Fett und die kleinen Caseinkoagula homogen in der Molke verteilt. Dadurch konnte zum einen die Molke nicht richtig abgepresst werden (PETIT *et al.* 1987) und zum anderen erhöhte dies möglicherweise die Osmolalität des Chymus im Vergleich zur sonst flüssigen Molkenphase, welche nur Molkenproteine, Laktose, Ca^{2+} etc. enthält und schnell in das Duodenum übergeht (ASH 1964, LEIBHOLZ 1975). Auch MIYAZAKI *et al.* (2010) konnten zeigen, dass ein MAT trotz des Fehlens eines abomasalen Koagulums für mehrere Stunden im Labmagen verblieb. Demzufolge kann eine schnellere Labmagentleerung nicht die Ursache für eine Beeinträchtigung des Wachstums und der Gesundheit der Kälber sein, die mit einem unvollständig gerinnenden caseinhaltigen MAT gefüttert wurden (weiteres s. 5.2.2.1.1). Bis zum Ende der Untersuchungsphase von 5 h konnten die präprandialen Labmagendurchmesser bei den mit MAT gefütterten Probanden noch nicht wieder bestimmt werden. Folglich war der MAT nicht vollständig aus dem Labmagen entleert. Dies wird durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt, die mittels kontinuierlicher Messung des abomasalen pH-Wertes zeigen konnten, dass zwei Liter eines Magermilchaustauschers erst innerhalb von 7 h (MARSHALL *et al.* 2008) bzw. 7 - 8 h (SEN *et al.* 2006) erfolgreich aus dem Labmagen entleert waren. Andere Untersucher konnten ebenfalls erst 7 - 8 h (CONSTABLE *et al.* 2005a, SMITH *et al.* 2012) bzw. 6 - 7 h (AHMED *et al.* 2001) nach der Fütterung eines MAT den präprandialen pH-Wert des Labmagens wieder messen. Als mögliche Erklärung für den ab 4 h deutlich größeren Labmagendurchmesser der mit MAT gefütterten Probanden scheidet in der vorliegenden Arbeit der Energiegehalt aus, da der verwendete MAT (2,15 MJ/l) einen geringeren Energiegehalt als die Milch (2,78 MJ/l (NAPPERT *et al.* 1997)) aufwies. Verschiedene Arten von Fett, die Hitzebehandlung der Proteine und die etwas höhere Osmolalität könnten die verzögerte Entleerung von MAT aus dem Labmagen im Vergleich zu Milch verursachen.

5.2.2.2 Vergleich der Tränken mit und ohne ORL-Zusatz bei gesunden Kälbern

Die Einmischung des Elektrolytpulvers Lytafit® in die Milch oder den MAT erhöhte deren Osmolalität sowie Energiedichte. Dies könnten Ursachen dafür sein, warum die Fütterung von Milch-1,5xORL, trotz nachweisbarer Milchgerinnung (s. Abb. 8b, S. 46), zu einem tendenziell größeren Labmagendurchmesser ab 4 h postprandial im Vergleich zur Milch- und Milch-ORL-Tränke führte (s. Abb. 10, S. 48). Somit scheint bei den mit Milch-1,5xORL gefütterten Probanden die Entleerung des Labmagens verzögert zu sein, da 5 h nach Fütterung der abomasale Durchmesser seinen präprandialen Wert im Gegensatz zur Milch- und Milch-ORL-Gruppe noch nicht wiedererlangt hatte. Dies kann sehr wahrscheinlich mit der deutlich höheren Osmolalität der Milch-1,5xORL begründet werden. Milch-1,5xORL wies mit 876 mOsmol/kg die höchste Osmolalität sowie zusätzlich den höchsten Energiegehalt der drei Milchgruppen auf. Nach Gabe von Milch-ORL (678 mOsmol/kg) bzw. MAT-ORL (666 mOsmol/kg) konnten dagegen mittels Ultraschall keine Effekte auf den abomasalen Durchmesser gegenüber Milch bzw. MAT detektiert werden (s. Abb. 10, S. 48). Dabei wiesen diese Tränken eine doppelt so hohe Osmolalität als Milch (288 mOsmol/kg) bzw. MAT (332 mOsmol/kg) auf, jedoch war deren Energiedichte nur minimal höher. Die Einmischung der einfachen Menge (37,5 g/l) an HCO_3^- -haltigem Elektrolytpulver in Milch bzw. MAT führte auf jeden Fall zu keiner schnelleren Entleerung des Chymus aus dem Labmagen. Demgegenüber konnten CONSTABLE *et al.* (2009) im Vergleich zu Rohmilch eine verzögerte Entleerung von Milch-ORL aus dem Labmagen nachweisen. Frühere Studien an Kälbern (NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006) sowie anderen Lebewesen (MCHUGH und MORAN 1979, CASE *et al.* 1981, SIEGEL

et al. 1982) haben gezeigt, dass die Energiedichte einer Tränke der entscheidendere Bestimmungsfaktor der Entleerungsrate des Labmagens bzw. Magens zu sein scheint als deren Osmolalität. Diese Schlussfolgerung wird durch die Ergebnisse der aktuellen sowie der Untersuchung von CONSTABLE *et al.* (2009) bestätigt. Erst bei stark hypertonen Lösungen, wie Milch-1,5xORL, kommt es zu einer tendenziell verzögerten Entleerung des Labmagens im Vergleich zu Lösungen mit ähnlichem Energiegehalt, aber geringerer Osmolalität.

5.2.2.2.3 Vergleich der durchfallkranken mit den gesunden Kälbern

Wie auch schon bei den gesunden Kälbern der vorliegenden Untersuchung demonstriert werden konnte, waren ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Labmagendurchmesser zwischen den mit Milch und Milch-ORL gefütterten durchfallkranken Probanden nachweisbar. Jedoch wiesen die spontan an Durchfall erkrankten Kälber, welchen ebenfalls Milch bzw. Milch-ORL verabreicht wurde, ab 3 h bzw. 4 h einen statistisch signifikant größeren Labmagendurchmesser als die gesunden Probanden auf. Der Unterschied zwischen den abomasalen Durchmessern der gesunden und durchfallkranken Tiere wurde mit dem Fortschreiten der Zeit nach Fütterung immer deutlicher (s. Abb. 12, S. 50). Im Gegensatz zu den gesunden Kälbern konnten die präprandialen Werte bei den durchfallkranken, die Milch erhielten, frühestens nach 8 h gemessen werden. Die mit Milch-ORL gefütterten, an Durchfall leidenden Probanden erlangten sogar bis 9 h nach der Fütterung im Mittel ihre präprandialen Durchmesser nicht wieder. Folglich zeigten die durchfallkranken Kälber trotz Verabreichung der identischen Tränken im Vergleich zu den gesunden keine schnellere, sondern eine verzögerte Entleerung des Labmagens. Diese könnte auch den tendenziell größeren präprandialen Labmagendurchmesser der Durchfallkälber sowie die präprandial teilweise noch nachweisbaren Anzeichen von Milchgerinnung erklären.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, dass bei durchfallkranken Kälbern die gemeinsame Verabreichung von Milch bzw. MAT mit einem HCO_3^- -haltigen Elektrolytpulver weder die Milchgerinnung noch die abomasale Entleerung der Tränke beeinflusst. Folglich ist die Einmischung einer ORL in die Tränke möglich. Die so durchgeführte Therapie ist weniger zeit- und kostenaufwendig (GOODELL *et al.* 2012) und hat daher arbeitswirtschaftliche Vorteile gegenüber der zeitlich getrennten Gabe von Tränke und in Wasser zubereiteter ORL (= Zwischentränke), wie dies bspw. von RADEMACHER *et al.* (2002) empfohlen wurde. Darüber hinaus müssen die erkrankten Kälber nicht an Zwischentränken außerhalb der normalen Fütterungszeiten gewöhnt werden, sondern erhalten die benötigten Elektrolyte über die Tränke zu den regulären Zeiten. Allerdings stellt sich die Frage, ob die lange Verweildauer des Chymus im Labmagen schädlich für die gastrointestinale Gesundheit ist. Die verlängerte abomasale Passage einer Tränke sowie die Fütterung von milch- bzw. MAT-basierter HCO_3^- -haltiger (≥ 70 mmol/l) ORL könnten die Ansäuerung der Nahrung und damit auch die Inaktivierung von aufgenommenen Bakterien im Labmagen aufgrund einer lang anhaltenden Alkalisierung des Labmagenmilieus beeinträchtigen. Folglich könnte sich durch einen vermehrten Übertritt von pathogenen Bakterien in den Dünndarm der bestehende Durchfall verschlimmern (CONSTABLE *et al.* 2006, MARSHALL *et al.* 2008, SMITH *et al.* 2012). Jedoch konnten weder negative Effekte auf die Durchfalldauer oder die Körpergewichtsentwicklung noch eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet werden, wenn spontan an Durchfall erkrankte Kälber mit einer in Milch zubereiteten HCO_3^- -haltigen (≥ 62 mmol/l) ORL dreimal täglich behandelt wurden (WENGE *et al.* 2014).

Bisher existieren keine Vergleichsdaten für das durchfallkranke Kalb bezüglich der abomasalen Entleerung. Weiterhin ist gegenwärtig keine Studie verfügbar, welche die Anlieferung von Flüssigkeit und Nährstoffen aus dem Labmagen bei durchfallkranken Kälbern bestimmt hat. Ursachen für eine verlangsamte abomasale Passage bei diesen sind rein spekulativ. Es könnte sein, dass die verzögerte abomasale Entleerung durch Hormone im Darm vermittelt wird, um den Nährstofffluss in den hyperkontraktilen Darm von Durchfallkranken zu regulieren. Weitere Untersuchungen über die abomasale Passage bei Kälbern mit Diarrhoe sind notwendig, da die Zufuhr von Flüssigkeit, Glukose und Na^+ in das Duodenum die Geschwindigkeit der Rehydrierung nach Fütterung beeinflusst (NOURI und CONSTABLE 2006, SEN *et al.* 2006, CONSTABLE *et al.* 2009).

5.2.3 Dehydratationsversuch

5.2.3.1 Effekte der Fütterung bei experimentell dehydrierten Kälbern

5.2.3.1.1 auf das klinische Allgemeinbefinden

Nach Fütterung von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL konnte eine Reduktion des Dehydratationsgrades detektiert werden. Klinisch präsentierte sich diese durch eine deutliche Verbesserung des Enophthalmus und des Hauturgors der gefütterten Probanden, wobei während der Untersuchungsphase keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Tränkegruppen auftraten. Dies belegen auch die Ergebnisse von MICHELL *et al.* (1992). Wie erwartet, zeigte im Gegensatz dazu die Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit keine Korrektur dieser beiden klinischen Parameter in Richtung ihrer physiologischen Werte.

5.2.3.1.2 auf den Elektrolythaushalt

Im Unterschied zu den experimentell dehydrierten Kälbern sind solche mit spontan aufgetretener Diarrhoe im Allgemeinen hyponatriämisch (DALTON *et al.* 1965, HARTMANN *et al.* 1983) und ein Anstieg der Plasma- $[\text{Na}^+]$ ist ein erwünschtes Ergebnis der Behandlung. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Arbeit ausschließlich durch die Fütterung von hypertoner MAT-ORL, welche mit 111 mmol/l die höchste $[\text{Na}^+]$ der drei Versuchstränken aufwies, erzielt werden. Bei allen vier Versuchsgruppen entwickelte sich die $[\text{Cl}^-]$ analog der $[\text{Na}^+]$. Zusätzlich war lediglich nach Gabe von MAT-ORL, welche mit 56 mmol/l ebenfalls die Versuchstränke mit der höchsten $[\text{K}^+]$ darstellte, die $[\text{K}^+]$ der hypokaliämischen Probanden wieder in den Referenzbereich gestiegen. Darüber hinaus bewirkten nur die Ca^{2+} -reichen MAT-haltigen Versuchstränken einen Anstieg der abgesunkenen $[\text{Ca}^{2+}]$. Im Gegensatz dazu sank nach Fütterung der wasserbasierten ORL die $[\text{Ca}^{2+}]$ statistisch signifikant weiter ab. Diesen Sachverhalt stellten bereits MICHELL *et al.* (1992) dar. Wahrscheinlich führte die Aufnahme von Ca^{2+} -armen, wasserbasierten Lösungen zu einem Verdünnungseffekt im Plasma. Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, war die in MAT zubereitete ORL am effektivsten dabei, die Veränderungen im Elektrolythaushalt der experimentell dehydrierten Kälber zu korrigieren. Da Durchfallkälber auch weiterhin mit Milch bzw. MAT zur Deckung des Energie- und Nährstoffbedarfes versorgt werden müssen (HEATH *et al.* 1989, SADIEK und SCHLERKA 1996, NAPPERT 2008, CONSTABLE *et al.* 2012), stellt die Zubereitung der ORL in Milch oder MAT den einfachsten und zeitsparendsten Weg dar, diese Tiere mit Elektrolyten und Energie zu versorgen (GOODELL *et al.* 2012, WENGE *et al.* 2014).

5.2.3.1.2.1 Plasmaosmolalität

Bei gesunden euhydrierten Kälbern war die Plasmaosmolalität weder durch die Fütterung von hypertonen ORL noch von isotonen ORL noch von Milch beeinflusst und blieb konstant (LEVY *et al.* 1990, BACHMANN *et al.* 2012). JONES *et al.* (1984) berichteten von einem leichten, aber nicht statistisch signifikanten Anstieg der Plasmaosmolalität nach Fütterung von hypertoner ORL an durchfallkranke Kälber. Die Erhöhung der Plasmaosmolalität ist ein erwünschtes Ergebnis der Behandlung von Kälbern mit spontan aufgetretener Diarrhoe, da diese im Gegensatz zu den experimentell dehydrierten Kälbern hypo- oder isoton dehydriert sind (HARTMANN *et al.* 1983) und somit häufig eine erniedrigte Plasmaosmolalität aufweisen. In der vorliegenden Arbeit konnte nur die hypertone MAT-ORL-Tränke, welche die höchste $[\text{Na}^+]$ sowie eine fast doppelt so hohe Osmolalität wie die beiden anderen Versuchstränken aufwies, eine statistisch signifikante Zunahme der Plasmaosmolalität bewirken. Nach Aufnahme von nahezu isotoner Wasser-ORL (361 mOsmol/kg) sank dagegen die Plasmaosmolalität bei den dehydrierten Tieren ab 2 h postprandial statistisch signifikant ab. Im Gegensatz zu den beiden ORL-Tränken änderte sich diese weder nach der Fütterung von MAT noch bei der nüchtern verbliebenen Kontrollgruppe statistisch signifikant. Die wiederholte Aufnahme von hypertonen Na^+ -reichen ORL durch dehydrierte Kälber führt zu einer Erhöhung der Plasmaosmolalität und der Plasma- $[\text{Na}^+]$. Aufgrund der Reduktion des Gehaltes an Gesamtkörperwasser bei dehydrierten Tieren kann Wasser nach Absorption von Elektrolyten nicht aus anderen Flüssigkeitskompartimenten in das Plasma umverteilt werden, obwohl dort der größte Flüssigkeitsverlust während einer Durchfallerkrankung auftritt (THORNTON und ENGLISH 1978). Sofern dehydrierte Durchfallkälber mit hypertonen ORL behandelt werden und keinen freien Zugang zu Wasser haben, könnte solch eine Therapie bei diesen eine akute Hypernatriämie (= Kochsalzvergiftung) und die damit verbundenen neurologischen Symptome verursachen (PRINGLE und BERTHIAUME 1988, LOFSTEDT und COLLATOS 1997). Obwohl viele ORL für die Behandlung von durchfallkranken Kälbern sowohl in Europa als auch in Nordamerika kommerziell erhältlich sind (COENEN 1998, SMITH 2009), ist die Osmolalität dieser Produkte oft nicht auf der Verpackung deklariert. Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist jedoch die Osmolalität ein entscheidender Faktor bei der Auswahl eines geeigneten Produktes zur oralen Rehydratation von Milchkälbern. Folglich sollte zukünftig auf diesen Produkten routinemäßig deren Osmolalität deklariert werden.

In einer Folgestudie konnte diese Arbeitsgruppe erstmals zeigen, dass Kälber, die während der Durchfallperiode mit hypertoner Milch-ORL gefüttert wurden und denen Wasser *ad libitum* zur Verfügung stand, täglich mehr als dreimal so viel Wasser wie gesunde Tiere aufnahmen (WENGE *et al.* 2014). Dies kann dadurch erklärt werden, dass eine Dehydratation mit einer erhöhten Plasmaosmolalität über die Stimulation von Osmorezeptoren im Gehirn bei dem betroffenen Tier Durst auslöst (THORNTON 2010). Folglich erhöhten die durchfallkranken Kälber infolge der Verabreichung einer hypertonen Milch-ORL und dem daraus resultierenden Anstieg der Plasmaosmolalität ihre Wasseraufnahme, was wiederum die Absorption von Flüssigkeit aus dem Magen-Darm-Trakt steigerte und anschließend zur Rehydratation führte (WENGE *et al.* 2014). In Anbetracht dessen kann durch einen freien Zugang zu Wasser möglicherweise das potentielle Risiko für eine akute Hypernatriämie, welche in Folge der mehrmaligen Verabreichung von hypertonen Milch-ORL an durchfallkranke Kälber entstehen kann, minimiert werden. Jedoch sollten auf Milchviehbetrieben, die keinen freien Zugang zu Wasser gewährleisten können, isotone Wasser-ORL zusätzlich zu der normalen Milch- bzw. MAT-Tränke eingesetzt werden. Allerdings sollte aus Tierschutzgründen Wasser für jedes Individuum direkt nach

der Geburt frei verfügbar sein, wie bereits durch andere Wissenschaftler gefordert wurde (KERTZ *et al.* 1984, DIRKSEN *et al.* 2006, DRACKLEY 2008, BACHMANN *et al.* 2012, WENGE *et al.* 2014). Es ist nicht sinnvoll, Kälbern nur Wasser anzubieten, wenn sie an Durchfall erkrankt sind. Diese sollten bereits daran gewöhnt sein, Wasser zu trinken, bevor Durchfall auftritt. Als Fazit aus den aktuellen Ergebnissen kann daher die Empfehlung abgeleitet werden, dass Wasser immer *ad libitum* zur Verfügung stehen sollte, wenn hypertone ORL zur Behandlung von durchfallkranken Kälbern eingesetzt werden, um einer Kochsalzvergiftung vorzubeugen.

5.2.3.1.3 auf den Flüssigkeitshaushalt

Bei experimentell dehydrierten Rindern, die wieder freien Zugang zu Wasser erhielten und dieses oral aufnahmen, konnte ein starker, transients Anstieg des Hämatokriten und der Hämoglobinkonzentration detektiert werden (BIANCA *et al.* 1965, BIANCA 1970). Dies lässt eine sympathisch vermittelte Kontraktion der Milz vermuten. Die daraus resultierende Freisetzung von erythrozytenreichem Blut macht die Verwendung des Hämatokriten zur Ermittlung der Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt zunichte. Deshalb werden im Folgenden hauptsächlich die Auswirkungen der verschiedenen Tränkeregime auf das mittels Totalprotein bestimmte Plasmavolumen diskutiert, da die Totalproteinkonzentration der sensitivere Parameter ist, um die Effekte oraler Rehydrationsmaßnahmen auf den Flüssigkeitshaushalt dehydrierter Tiere beurteilen zu können. JONES *et al.* (1984) konnten in den ersten 15 min nach der Fütterung einer hypertonen Wasser-ORL (698 mOsmol/kg) an durchfallkranke dehydrierte Kälber einen Anstieg des Hämatokriten sowie der Totalproteinkonzentration messen. Dies weist auf eine vorübergehende Reduktion des Plasmavolumens hin. Eine temporäre Umverteilung des Wassers aus dem Extrazellularraum in den Magen-Darm-Trakt als Folge des osmotischen Gradienten zwischen der extrazellulären Flüssigkeit und dem Labmageninhalt könnte dafür verantwortlich sein. Jedoch konnte in der aktuellen Arbeit sowie in der Studie von SEN *et al.* (2009) nach Fütterung einer hypertonen ORL an dehydrierte Kälber kein zusätzlicher Abfall des Plasmavolumens detektiert werden. Auch bei gesunden Kälbern konnten keine negativen Effekte auf den Hydrationsstatus nach Gabe von hypertonen ORL beobachtet werden (LEVY *et al.* 1990, CONSTABLE *et al.* 2009, BACHMANN *et al.* 2012). Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass ein vorübergehender dehydrierender Effekt infolge der Verabreichung einer hypertonen ORL, sofern dieser überhaupt auftritt, wahrscheinlich klinisch nicht relevant ist.

In der vorliegenden Untersuchung führte die Absorption von Flüssigkeit, welche einer Aufnahme von MAT, Wasser-ORL und MAT-ORL folgte, immer zu einer Erhöhung des Plasmavolumens und zu einer Reduktion des Dehydrationsgrades. In anderen Studien konnte bei gesunden Kälbern ebenfalls ein Anstieg des Plasmavolumens durch die Fütterung von Milch, MAT oder ORL, welche in Wasser oder in der Tränke zubereitet wurde, erzielt werden (NOURI und CONSTABLE 2006, BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009, BACHMANN *et al.* 2012). Allerdings gab es entscheidende Unterschiede zwischen klinisch gesunden und experimentell dehydrierten Kälbern in Bezug auf die Plasmavolumenexpansion nach Fütterung von hypertonen in Milch oder MAT zubereiteten ORL. Bei gesunden Kälbern führte sowohl wasser- als auch milchbasierte ORL zu einer gleichen Rate und Amplitude der Plasmaexpansion (BACHMANN *et al.* 2012). Im Gegensatz dazu lieferte bei den experimentell dehydrierten Tieren, die keinen freien Zugang zu Wasser hatten, die isotone Wasser-ORL eine bessere Rehydrierung. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass hypertone Lösungen, wie z. B. milch- bzw. MAT-basierte ORL oder hypertone Wasser-ORL, den

Labmagen langsamer als isotone Lösungen passieren (SEN *et al.* 2006, BACHMANN *et al.* 2009b, CONSTABLE *et al.* 2009, SMITH *et al.* 2012). Jedoch war die Geschwindigkeit der Veränderung des Plasmavolumens, bspw. die Absorption von Elektrolyten, nach der Fütterung von Wasser-ORL und MAT-ORL ebenfalls ähnlich bei experimentell dehydrierten Kälbern (s. Abb. 19, S. 64). Da Na^+ das osmotische Skelett der extrazellulären Flüssigkeit bildet (MICHELL 1974, 1979), hängt ein Anstieg des Plasmavolumens v. a. von der Na^+ -Absorptionsrate im Dünndarm und von der Anwesenheit bestimmter Substanzen (Glukose, Acetat, Citrat, Glycin) ab, welche die Absorption von Na^+ begünstigen (CONSTABLE *et al.* 2009). Angesichts der Tatsache, dass die Elektrolytkonzentration von MAT-basierter ORL höher als die von wasserbasierter ORL war, resultierte die Verabreichung von hypertoner MAT-ORL, trotz deren verzögerter Entleerung aus dem Labmagen, in einer ähnlichen Rate der Plasmaexpansion wie die des wasserbasierten Äquivalentes. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei Fütterung von stark hypertoner MAT-ORL mehr Energie (kcal/ml) (HUNT und STUBBS 1975) sowie mehr Na^+ (mmol/ml) (CONSTABLE *et al.* 2009) in das Duodenum pro Zeiteinheit gelangt und dort absorbiert werden kann als bei Gabe des energie- und elektrolytärmeren wasserbasierten Pendantes. Nach Aufnahme von Wasser-ORL war bei den dehydrierten Tieren die Expansion des Plasmavolumens jedoch stärker ausgeprägt. Im Gegensatz zu den beiden ORL-Tränken erfolgte nach der Fütterung von MAT, welcher die Versuchstränke mit der geringsten $[\text{Na}^+]$ darstellte, eine verzögerte Expansion des Plasmavolumens. Diese Beobachtung stimmt mit der nach Fütterung von Milch an gesunde Kälber von BACHMANN *et al.* (2012) überein. Dagegen veränderte sich das Plasmavolumen innerhalb der nüchtern verbliebenen Kontrollgruppe nahezu nicht. Somit waren diese Tiere weiterhin, wie erwartet, deutlich dehydriert. Dies war auch bei Kontrollkälbern in der Studie von CONSTABLE *et al.* (1996) gegeben. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die ausschließliche Fütterung von hypertoner MAT-basierter ORL weniger effektiv ist in der Erhöhung des Plasmavolumens von dehydrierten Kälbern als eine wasserbasierte ORL. Um der Fragestellung nachzugehen, ob bei spontan an Durchfall erkrankten Kälbern die Substitution der Elektrolyte über die Milch-/MAT-Tränke bei gleichzeitig freiem Zugang zu Wasser genauso effektiv ist wie die Behandlung mit Wasser-ORL und Milchtränke im Wechsel, führte diese Arbeitsgruppe, wie oben erwähnt (5.2.3.1.2.1), bereits eine weitere Untersuchung unter Feldbedingungen durch (WENGE *et al.* 2014). Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Durchfalldauer und der täglichen Körpergewichtszunahme zwischen diesen Behandlungsregimen detektiert werden. Die mit milchbasierter ORL behandelten Durchfallkälber tranken statistisch signifikant mehr Wasser als die Tiere, die eine in Wasser zubereitete ORL erhielten. Auf Grundlage dessen wurde geschlussfolgert, dass die Fütterung von in Milch zubereiteter ORL bei gleichzeitig freiem Zugang zu Wasser ebenfalls zur Behandlung von durchfallkranken Kälbern geeignet ist und dabei die einfachere, praktischere und kosteneffizientere Therapiemethode von beiden darstellt (WENGE *et al.* 2014). Welche Auswirkungen jedoch ein freier Zugang zu Wasser in Kombination mit der Fütterung von hypertoner milch- bzw. MAT-basierter ORL wirklich auf den Wasser- und Elektrolythaushalt von dehydrierten Kälbern hat, sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

5.2.3.1.4 auf den Säuren-Basen-Haushalt

Da das Einleitungsprotokoll keine starken Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt der experimentell dehydrierten Probanden bewirkte, konnten ebenfalls nur geringgradige Effekte durch die Fütterung auf diesen detektiert werden. Die L-Laktatkonzentration, welche im physiologischen

Bereich von 0,50 - 2,20 mmol/l lag (STÄMPFLI *et al.* 2012), veränderte sich z. B. durch die Gabe eines Tränkeregimes oder durch das Fasten der Probanden nicht statistisch signifikant. Jedoch erhöhte die Fütterung von Wasser-ORL die Plasma-D-Laktatkonzentration, wohingegen die Gabe von MAT-ORL bzw. MAT zu keiner Erhöhung bzw. sogar zu einem Absinken der Konzentration dieses Metaboliten führte. Letzteres widerspricht der Hypothese von EWASCHUK *et al.* (2004), die besagt, dass die Laktose der Milch (bzw. des MAT) oder andere Substrate, welche unhydrolysiert und nicht absorbiert in den Dickdarm übergehen und dort fermentiert werden, für die D-Laktatazidose von durchfallkranken Kälbern verantwortlich wären. Darüber hinaus konnte nur nach Gabe der HCO_3^- -reichen Versuchstränken ($\text{HCO}_3^- \geq 62$ mmol/l) ein statistisch signifikanter Anstieg der $[\text{HCO}_3^-]$ festgestellt werden. Im Gegensatz zu den experimentell dehydrierten Tieren ($r = 0,29$, $p < 0,01$) kann bei gesunden Kälbern eine statistisch signifikant negative und wesentlich stärkere Korrelation zwischen dem pCO_2 und dem venösen pH-Wert ($r = -0,62$, $p < 0,01$) detektiert werden. Diese weist auf einen starken Zusammenhang zwischen der Atmung und dem Säuren-Basen-Status bei gesunden Kälbern hin (BACHMANN *et al.* 2012). Dagegen verbesserte sich der Säuren-Basen-Status der hypovolämischen Probanden v. a. aufgrund der Absorption von Flüssigkeit, was sich bei den drei Tränkegruppen in einer statistisch signifikanten Abnahme der azidämisch wirkenden erhöhten $[\text{A}_{\text{tot-TP}}]$ bzw. $[\text{A}_{\text{tot-alb}}]$ und einem daraus resultierenden Anstieg des venösen pH-Wertes widerspiegelt. Durch die Expansion des Plasmavolumens wurde die Konzentration der Plasmaproteine verdünnt und folglich sank $[\text{A}_{\text{tot}}]$. Dies konnte auch bei gesunden Kälbern nach Fütterung von zwei Litern einer Tränke beobachtet werden (BACHMANN *et al.* 2009b, 2012). Darüber hinaus erhöht die Aufnahme einer milch- bzw. MAT-basierten ORL mit einer $[\text{SID}_3] > 80$ mmol/l die $[\text{SID}_3]$ des Blutes und führt somit eine elektrolytbedingte basische Reaktionslage im Organismus herbei (HARTMANN und BACHMANN 2007, BACHMANN *et al.* 2009b, 2012). Deshalb sollten Na^+ -reiche, iso- bis leicht hypertone ORL mit einer hoch effektiven SID bevorzugt verwendet werden, um die metabolische Azidose, Hyponatriämie sowie Dehydratation der an Durchfall erkrankten Kälber zu behandeln (MICHELL *et al.* 1992, BROOKS *et al.* 1996, CONSTABLE *et al.* 2005b, BACHMANN *et al.* 2012, STÄMPFLI *et al.* 2012). In der aktuellen Studie konnte diese Empfehlung ebenfalls bestätigt werden, da die Gabe von MAT-ORL, welche mit 83 mmol/l die höchste $[\text{SID}_3]$ der eingesetzten Versuchstränken aufwies, als einzige zu einem tendenziellen Anstieg der Plasma- $[\text{SID}_3]$ führte. Eine Verbesserung des Säuren-Basen-Status war aber weniger offensichtlich, da das Einleitungsprotokoll zwar zu einer mittel- bis hochgradigen Dehydratation, aber nur zu einer gering- bis mittelgradigen Azidose führte.

5.2.3.2 Vergleich der Berechnungsansätze des Dehydratationsgrades und der *acid total*

Da sowohl der anhand der Stärke des Enophthalmus (DHG-Eno) als auch der anhand des Hautfaltentest-Ergebnisses (DHG-Hft) bestimmte Dehydratationsgrad mit dem anhand der Totalproteinkonzentration (DHG-TP) ermittelten Dehydratationsgrad korrelierte, können diese beiden klinischen Parameter für die Abschätzung des Hydratationsstatus von kranken Kälbern herangezogen werden. Mittels DHG-TP konnte als erstes eine statistisch signifikante Abnahme des Dehydratationsgrades nach Tränkegabe detektiert werden. Von den beiden klinischen Parametern war der Enophthalmus der sensitivere Untersuchungsparameter zur Ermittlung der frühestmöglichen statistisch signifikanten Abnahme des Dehydratationsgrades. Somit ist eine erfolgreiche Rehydratation als erstes im Blut anhand eines Abfalls der Totalproteinkonzentration nachweisbar. Klinisch kann diese früher

anhand der Position des Bulbus in der Orbita als anhand des Hautturgors festgestellt werden. Dieser Umstand liegt darin begründet, dass infolge einer Zunahme des Plasmavolumens zunächst der Augeninnendruck wieder ansteigt, bevor die Hautelastizität wieder vollständig hergestellt ist. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass die gesunden Probanden anhand des DHG-TP im Gegensatz zum DHG-Eno und DHG-Hft bereits vor Induktion einer Dehydratation mindestens geringgradig dehydriert gewesen wären, was nicht den Tatsachen entsprach. Anhand der Gleichung des DHG-TP von CONSTABLE *et al.* (1998) sind Kälber isovolämisch, wenn diese eine Totalproteinkonzentration von etwa 57,7 g/l aufweisen. Jedoch wurde bei den gesunden Probanden vor jeglicher Manipulation eine höhere Totalproteinkonzentration von $65,4 \pm 6,4$ g/l detektiert, welche aber ebenfalls im physiologischen Referenzbereich für Kälber liegt (STEINHARDT *et al.* 1993, KNOWLES *et al.* 2000, MOHRI *et al.* 2007, PICCIONE *et al.* 2009). Folglich müssen für Kälber unter Umständen andere Grenzbereiche des Totalproteins in der Gleichung des DHG-TP berücksichtigt werden. Dagegen lagen die Werte der *acid total*, die bei den Probanden vor Einleitung einer Dehydratation ermittelt wurden, im von BACHMANN *et al.* (2009a) angegebenen Referenzbereich der $[A_{\text{tot-TP}}]$ bzw. $[A_{\text{tot-alb}}]$ für klinisch gesunde Kälber.

5.3 Ausblick/Abschließende Betrachtung

Bisher existieren für die abomasale Entleerung des spontan an Durchfall erkrankten Kalbes keine Vergleichsdaten. Deshalb sollten weitere Untersuchungen folgen, die sich mit der Verdauung beim durchfallkranken Kalb beschäftigen, um den Fokus von der Ausprägung des Gerinnungsverhaltens auf entscheidendere Einflussfaktoren der Labmagenentleerung zu lenken. Eventuell könnten anhand der dabei gewonnenen Ergebnisse noch verbesserte Konzepte für eine optimale Versorgung der an Durchfall leidenden Kälber mit Nährstoffen, Flüssigkeit und Elektrolyten abgeleitet werden.

Infolge des verwendeten Protokolls zur Induktion einer Dehydratation konnten die Effekte oraler Rehydrationslösungen auf den Flüssigkeitshaushalt, jedoch nicht auf den Säuren-Basen-Haushalt untersucht werden. Für Studien zur Rehydratation von durchfallkranken Kälbern sind Protokolle erforderlich, die gleichzeitig bei den Probanden eine Dehydratation sowie eine metabolische Azidose induzieren. Die Ergebnisse beider Versuchsteile zeigten bei durchfallkranken sowie experimentell dehydrierten Kälbern keine nachteiligen Effekte der einmaligen gemeinsamen Verabreichung einer Tränkemahlzeit mit einem Elektrolytpulver zur oralen Rehydratation. Jedoch kann aus den Ergebnissen nach Fütterung von MAT-ORL an dehydrierte Kälber die Empfehlung abgeleitet werden, dass Wasser immer *ad libitum* zur Verfügung stehen sollte, wenn hypertone ORL zur Behandlung von durchfallkranken Kälbern eingesetzt werden, um einer Hypernatriämie vorzubeugen. In einer Folgeuntersuchung konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass mit Milch-ORL behandelte durchfallkranke Kälber statistisch signifikant mehr Wasser tranken als solche, die mit in Wasser zubereiteter ORL zusätzlich zur normalen Tränke therapiert wurden (WENGE *et al.* 2014). Weitere Untersuchungen sollten die Klärung der Effekte der kombinierten Fütterung von hypertoner Milch/MAT-ORL mit Wasser *ad libitum* auf den Flüssigkeitshaushalt von dehydrierten Kälbern zum Ziel haben. Weiterhin sollte geklärt werden, wie hoch bei spontan an Durchfall erkrankten Kälbern aufgrund der verzögerten Entleerung des Labmagens und dem daraus resultierenden längerfristig erhöhten pH-Wert im Labmagen die Inzidenz für Labmagengeschwüre ist. Allerdings ist wahrscheinlich die abomasale Hyperacidität als der wichtigste Faktor für die Förderung der Ulcusbildung anzusehen (AHMED *et al.* 2002, MARSHALL 2009).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Daniela Kirchner

Effekte oraler Rehydrationsmaßnahmen bei gesunden, durchfallkranken und experimentell dehydrierten Kälbern

Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im März 2015

100 S., 22 Abb., 40 Tab., 303 Lit., Anhang

Schlüsselwörter: Kalb, Labmagen, Milchgerinnung, Entleerung, Dehydratation, Orale Rehydratation.

Ziele dieser Arbeit zum Tränkemanagement bei neonataler Kälberdiarrhoe waren, die Auswirkungen von oralen Rehydrationslösungen (ORL) auf die abomasale Milchgerinnung und den Labmagen-durchmesser zu prüfen sowie die Wirksamkeit von unterschiedlich zubereiteten ORL bei bestehender Dehydratation zu vergleichen. Dazu wurden die folgenden zwei Untersuchungen durchgeführt: Die erste Untersuchung an gesunden und durchfallkranken Kälbern sollte mittels Ultraschall zeigen, ob die Einmischung eines bicarbonathaltigen (HCO_3^-) Elektrolytpulvers in die Tränke deren abomasales Gerinnungsverhalten beeinträchtigt. Zeitgleich wurde der ventrodorsale Labmagendurchmesser erfasst, um daraus Rückschlüsse auf die abomasale Entleerung ziehen zu können. Diese Arbeit untersuchte erstmals die Milchgerinnung im Labmagen von spontan an Durchfall erkrankten Kälbern. In der zweiten Untersuchung sollten die Effekte der Fütterung von Milchaustauscher (MAT) sowie von in Wasser und in MAT zubereiteter ORL auf den Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushalt experimentell dehydrierter Kälber ermittelt werden.

Material und Methoden:

Bei gesunden ($n = 28$) sowie durchfallkranken Kälbern ($n = 15$) wurde das abomasale Gerinnungsverhalten sowie der ventrodorsale Labmagendurchmesser (= Labmagenhöhe) vor und nach Fütterung von Milch bzw. MAT sowie nach Zusatz eines HCO_3^- -haltigen Elektrolytpulvers zur jeweiligen Tränke ultrasonografisch dargestellt.

Im zweiten Untersuchungsteil wurden sechs Kälber nach einem modifizierten Protokoll von WALKER *et al.* (1998a) experimentell dehydriert. Im Anschluss wurden diese Tiere entweder mit MAT oder mit einer ORL, welche in Wasser (Wasser-ORL) oder MAT (MAT-ORL) zubereitet wurde, gefüttert. In einem weiteren Versuchsdurchlauf verblieben die mittel- bis hochgradig dehydrierten Probanden nüchtern. Nach einem definierten Schema wurden während der Versuchsphase venöse Blutproben vor und nach Induktion einer Dehydratation sowie vor und nach Fütterung entnommen. Es wurden Parameter des Flüssigkeits- und Säuren-Basen-Haushaltes zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bestimmt.

Ergebnisse:

Nach Gabe von Milch konnte mittels Ultraschall immer eine vollständige Zweiphasentrennung in Koagulum und Molke detektiert werden, wohingegen diese nach Fütterung des MAT nur unvollständig voneinander separiert waren. Die kombinierte Fütterung von Milch oder MAT und einer ORL, welche 62 bzw. 93 mmol/l HCO_3^- enthielt, führte zu keinen Unterschieden auf den ultrasonografischen Bildern des Labmageninhaltes im Vergleich zu denen der jeweiligen nativen Tränke. Des Weiteren war die abomasale Milchgerinnung nicht aufgrund eines Durchfallgeschehens gestört. Die

unvollständige Gerinnung des MAT resultierte nicht in dessen schnellerer abomasaler Passage, sondern anhand des statistisch signifikant größeren Labmagendurchmessers ab vier Stunden nach MAT-Fütterung scheint es, dass die Entleerung des MAT aus dem Labmagen im Vergleich zu Milch leicht verzögert war. Innerhalb der beiden Versuchstiergruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den abomasalen Durchmesser zwischen den Tränken mit und ohne ORL-Zusatz festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Differenzen des Labmagendurchmessers zwischen den gesunden und durchfallkranken Kälbern nach Fütterung der identischen Tränken weisen darauf hin, dass die Entleerung des Labmagens bei an Diarrhoe erkrankten Kälbern verzögert stattfindet.

Bei den experimentell dehydrierten Probanden erhöhte sich das Plasmavolumen statistisch signifikant nach Aufnahme einer Tränkemahlzeit, wohingegen dieses ohne Behandlung konstant blieb. Die Rate der Plasmavolumenexpansion war nach Fütterung von MAT im Vergleich zu Wasser-ORL oder MAT-ORL vermindert. Die Zunahme des Plasmavolumens war bei den dehydrierten Kälbern nach Aufnahme von Wasser-ORL stärker ausgeprägt als nach Fütterung von MAT-ORL. Außerdem war nach Gabe der hypertonen MAT-ORL die Plasmaosmolalität statistisch signifikant erhöht. Der Säuren-Basen-Status der Tiere verbesserte sich infolge der Absorption von Flüssigkeit. Dieser Effekt war allerdings weniger offensichtlich, da das Versuchsprotokoll eine hochgradige Dehydratation aber nur eine gering- bis maximal mittelgradige metabolische Azidose induzieren konnte.

Schlussfolgerungen:

Die unvollständige Gerinnung eines MAT im Labmagen scheint zu keiner schnelleren Entleerung zu führen. Die abomasale Milchgerinnung ist nicht beeinträchtigt, wenn die Milchfütterung mit einer 93 mmol/l HCO_3^- enthaltenden ORL kombiniert wird. Darüber hinaus resultiert aus einer Durchfallerkrankung keine Störung der Milchgerinnung im Labmagen. Die Einmischung eines HCO_3^- -haltigen Elektrolytpulvers in Milch oder MAT hat keine schnellere abomasale Passage der Ingesta zur Folge. Im Gegensatz zu gesunden Kälbern findet die Entleerung des Labmagens bei durchfallkranken Tieren verzögert statt. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, welche die Ursachen für die verlangsamte abomasale Passage bei an Durchfall leidenden Kälbern bestimmen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, dass die gemeinsame Verabreichung von Milch bzw. MAT mit einem HCO_3^- -haltigen Elektrolytpulver weder die Milchgerinnung noch die abomasale Entleerung der Tränke bei durchfallkranken Kälbern beeinflusst. Folglich ist die Einmischung einer ORL in eine caseinhaltige Tränke möglich.

Jedoch zeigen die Ergebnisse der zweiten Untersuchung, dass die Fütterung einer hypertonen MAT-ORL weniger effektiv bei der Erhöhung des Plasmavolumens dehydrierter Kälber ist als das in Wasser zubereitete Äquivalent (Wasser-ORL). Genau genommen erhöht die Verabreichung einer hypertonen MAT-ORL die Plasmaosmolalität bei dehydrierten Tieren, was möglicherweise bei durchfallkranken Kälbern zu einer akuten Kochsalzvergiftung führen könnte. In einer Folgeuntersuchung zu dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Gabe von hypertoner Milch-ORL in Kombination mit freiem Zugang zu Wasser eine effektive Behandlungsmaßnahme durchfallkranker Kälber darstellt, da die hohen Elektrolytgaben die Wasseraufnahme der Kälber stimulieren und keine Gefahr einer Hypernatriämie besteht (WENGE *et al.* 2014). Anhand der beiden Arbeiten kann geschlossen werden, dass durchfallkranke Kälber, denen kein freier Zugang zu Wasser gewährt wird, wasserbasierte, isotone ORL erhalten sollten.

7 SUMMARY

Daniela Kirchner

Effects of Oral Rehydration Therapies in Healthy, Diarrhoeic and Experimentally Dehydrated Calves

Institute of Animal Nutrition, Nutrition Diseases and Dietetics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in March 2015

100 pp., 22 fig., 40 tables, 303 ref., app.

Keywords: calf, abomasum, milk clotting, emptying, dehydration, oral rehydration.

Aims of the present studies on oral rehydration management of calf diarrhoea were to reveal the effects of oral rehydration solutions (ORS) on abomasal milk clotting and abomasal diameter, as well as to compare the effectiveness of differently prepared ORS in calves with experimentally induced dehydration. For this purpose, two experiments were conducted: The first investigation in healthy and diarrhoeic calves should demonstrate via ultrasound whether the incorporation of bicarbonate-containing (HCO_3^-) electrolyte powder into 'milk meals' impairs the abomasal coagulation of milk protein. At the same time, the ventrodorsal diameter of the abomasum was measured to outline abomasal emptying. This study is the first in which milk clotting in the abomasum of spontaneously diarrhoeic calves was investigated. The second investigation examined the effects of feeding milk replacer (MR), as well as ORS prepared in water or in MR on the fluid and acid-base balance of experimentally dehydrated calves.

Materials and methods:

Abomasal curd formation, as well as ventrodorsal diameter (= abomasal height), were ultrasonographically imaged in healthy ($n = 28$) and diarrhoeic calves ($n = 15$) before and after feeding milk, MR and ORS containing HCO_3^- prepared in milk or MR, respectively.

In the second investigation six calves were experimentally dehydrated according to a modified protocol of WALKER *et al.* (1998a). Subsequently, these calves were fed with either milk replacer (MR) or an ORS prepared in either water (water-ORS) or MR (MR-ORS). In one experiment, the dehydrated calves remained fasting. During the experimental period, venous blood samples were taken according to a defined schedule before and after induction of dehydration, as well as before and after feeding. Parameters of fluid and acid-base balance were determined at various timepoints.

Results:

After milk-feeding, a complete separation of curd and whey was always detected via ultrasound; whereas after MR-feeding, separation was incomplete. Feeding mixtures of milk or MR with ORS containing 62 - 93 mmol/L HCO_3^- did not cause any differences in the ultrasonographic images of abomasal content compared to those of milk or MR. Moreover, abomasal milk clotting was not disturbed due to diarrhoea. Inadequate milk clotting of MR did not result in its faster abomasal passage but according to the significantly larger abomasal diameter starting from 4 h after MR-feeding gastric emptying of MR was slightly decreased when compared to milk. Within the two groups of experimental animals no statistically significant differences could be determined with respect to the abomasal diameter between the diets with and without addition of ORS. Statistically significant

differences of abomasal diameter between healthy and diarrhoeic calves after feeding the same diet indicate that abomasal emptying is delayed in calves suffering from diarrhoea.

Plasma volume increased significantly following the intake of a 'fluid meal' in experimentally dehydrated calves, whereas it remained constant in the absence of treatment. The rate of plasma volume expansion was reduced by feeding MR relative to water-ORS or MR-ORS. In dehydrated calves, the expansion of plasma volume was more pronounced following the intake of water-ORS compared to the feeding MR-ORS. Moreover, plasma osmolality increased significantly following the ingestion of hypertonic MR-ORS. The acid-base status of animals was corrected as a result of fluid absorption, but this effect was less obvious as the experimental protocol resulted in severe dehydration and only mild to moderate metabolic acidosis.

Conclusions:

Inadequate curd formation of an MR in the abomasum does not result in faster abomasal passage. Milk clotting in the abomasum is not affected when combining milk feeding with ORS containing 93 mmol/L of HCO_3^- . Furthermore, abomasal curd formation is not disturbed due to diarrhoea. The addition of an HCO_3^- -containing ORS in milk or MR does not result in faster abomasal passage of ingesta. In contrast to healthy calves, abomasal emptying is prolonged in diarrhoeic calves. Hence, further studies are needed to determine reasons for decelerated abomasal passage in calves suffering from diarrhoea. According to the results of the present study it can be concluded that combined feeding of milk/MR with an HCO_3^- -containing ORS does not affect either milk clotting or abomasal emptying of the diet in diarrhoeic calves. Consequently, the addition of ORS to milk meal is possible. However, the results of the second investigation indicate that the feeding of hypertonic MR-ORS is less effective in increasing plasma volume of dehydrated calves than the water-based equivalent (water-ORS). In fact, administration of hypertonic MR-ORS increases plasma osmolality in dehydrated calves, potentially causing acute hypernatraemia in diarrhoeic calves. In a follow-up study to the present investigation, it could be demonstrated that feeding hypertonic milk-ORS combined with *ad libitum* access to water is an effective method of treating diarrhoeic calves because the high electrolyte content stimulates water intake of calves and there is no risk of hypernatraemia (WENGE *et al.* 2014). Based on these two studies, it can be concluded that diarrhoeic calves without free access to water should receive isotonic water-based ORS.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Abeysekara S, Naylor JM, Wassef AWA, Isak U, Zello GA. D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(2):E558-65.

Ahmed AF, Constable PD, Misk NA. Effect of orally administered cimetidine and ranitidine on abomasal luminal pH in clinically normal milk-fed calves. *Am J Vet Res.* 2001;62(10):1531-8.

Ahmed AF, Constable PD, Misk NA. Effect of feeding frequency and route of administration on abomasal luminal pH in dairy calves fed milk replacer. *J Dairy Sci.* 2002;85(6):1502-8.

Ahmed AF, Constable PD, McCallister MM, Misk NA. Abomasal cannulation in the milk-fed calf using a 7 mm polyurethane tube. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2005;52(1):39-42.

Andren A, Björck L, Claesson O. Immunohistochemical Studies on the Development of Prochymosin- and Pepsinogen-Containing Cells in Bovine Abomasal Mucosa. *J Physiol.* 1982;327(1):247-54.

Argenzio RA. Pathophysiology of diarrhea. In: Anderson NV, Hrsg. *Veterinary gastroenterology.* 2. Aufl. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. S. 163-72.

Ash RW. Abomasal Secretion and Emptying in Suckled Calves. *J Physiol.* 1964;172(3):425-38.

Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med.* 1990;323(13):891-4.

Azizzadeh M, Shooroki HF, Kamalabadi AS, Stevenson MA. Factors affecting calf mortality in Iranian Holstein dairy herds. *Prev Vet Med.* 2012;104(3-4):335-40.

Bachmann L, Berchtold J, Siegling-Vlitakis C, Willing A, Radtke E, Hartmann H. Stewart Variablen des Säuren-Basen-Status bei Kälbern. Altersabhängiges Verhalten und Beeinflussung durch eine spontan aufgetretene Diarrhö. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2009a;37(6):365-74.

Bachmann L, Homeier T, Arlt S, Brueckner M, Rawel H, Deiner C, Hartmann H. Influence of different oral rehydration solutions on abomasal conditions and the acid-base status of suckling calves. *J Dairy Sci.* 2009b;92(4):1649-59.

Bachmann L, Schmidt B, Rauwolf U, Wenge J, Coenen M. Change of plasma volume, osmolality, and acid base status in healthy calves after feeding of milk and water- and milk-based oral rehydration solutions. *J Dairy Sci.* 2012;95(10):6006-14.

Barratt MEJ, Strachan PJ, Porter P. Antibody Mechanisms Implicated in Digestive Disturbances Following Ingestion of Soya Protein in Calves and Piglets. *Clin Exp Immunol.* 1978;31(2):305-12.

Belitz H-D, Grosch W, Schieberle P. *Lehrbuch der Lebensmittelchemie.* 6. Aufl. Berlin - Heidelberg: Springer; 2008.

Bell FR, Mostaghni K. Duodenal Control of Gastric Emptying in Milk-Fed Calf. *J Physiol.* 1975;245(2):387-407.

Bell FR, Razig SAD. Gastric Emptying and Secretion in Milk-Fed Calf. *J Physiol.* 1973a;228(2):499-512.

Bell FR, Razig SAD. Effect of Some Molecules and Ions on Gastric Function in Milk-Fed Calf. *J Physiol.* 1973b;228(2):513-26.

- Bell FR, Webber DE. Gastric Emptying and Secretion in the Calf on Duodenal Infusion of Tryptophan, Tryptamine and 5-Hydroxytryptamine. *J Physiol.* 1979;291(1):413-23.
- Bell FR, Holbrooke SE, Titchen DA. Radiological Study of Gastric (Abomasal) Emptying in Calves before and after Vagotomy. *J Physiol.* 1977;272(2):481-93.
- Bell FR, Nouri M, Webber DE. The Interplay between Hydrogen Ions, Bicarbonate Ions and Osmolality in the Anterior Duodenum Modulating Gastric Function in the Conscious Calf. *J Physiol.* 1981;314(1):331-41.
- Berchtold J. Treatment of Calf Diarrhea: Intravenous Fluid Therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2009; 25 (1): 73-99.
- Berghen P, Dorny P, Vercruyse J. Evaluation of a Simplified Blood Pepsinogen Assay. *Am J Vet Res.* 1987;48(4):664-9.
- Bergmeyer HU. Methods of enzymatic analysis, 6, Metabolites 1: Carbohydrates. 3. Aufl. Weinheim: Verl. Chemie; 1984.
- Bianca W. Effects of dehydration, rehydration and overhydration on the blood and urine of oxen. *Br Vet J.* 1970;126(3):121-33.
- Bianca W, Findlay JD, McLean JA. Responses of Steers to Water Restriction. *Res Vet Sci.* 1965;6:38-55.
- Binding U, Seemann G, Klee W. Untersuchungen zur Art und zur Korrektur der metabolischen Azidose bei jungen Kälbern mit Durchfall. *Prakt Tierarzt.* 2000;81(4):314-7.
- Booth AJ, Naylor JM. Correction of Metabolic Acidosis in Diarrheal Calves by Oral Administration of Electrolyte Solutions with or without Bicarbonate. *J Am Vet Med Assoc.* 1987;191(1):62-8.
- Braun U, Gautschi A. Ultrasonography of the reticulum, rumen, omasum, and abomasum in 10 calves before, during, and after ingestion of milk. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2012;154(7):287-97.
- Braun U, Wild K, Guscetti F. Ultrasonographic examination of the abomasum of 50 cows. *Vet Rec.* 1997a;140(4):93-8.
- Braun U, Wild K, Merz M, Hertzberg H. Percutaneous ultrasound-guided abomasocentesis in cows. *Vet Rec.* 1997b;140(23):599-602.
- Bringe NA, Kinsella JE. Inhibition of Chymosin and the Coagulation of Para-Casein Micelles by Anions. *J Dairy Sci.* 1986;69(4):965-70.
- Brooks HW, White DG, Wagstaff AJ, Michell AR. Evaluation of a nutritive oral rehydration solution for the treatment of calf diarrhoea. *Br Vet J.* 1996;152(6):699-708.
- Brooks HW, White DG, Wagstaff AJ, Michell AR. Evaluation of a Glutamine-containing Oral Rehydration Solution for the Treatment of Calf Diarrhoea using an *Escherichia coli* Model. *Vet J.* 1997;153(2):163-9.
- Budras K-D, Habel RE. Bovine anatomy. 2. Aufl. Hannover: Schlüter; 2011.
- Burn-Murdoch RA, Fisher MA, Hunt JN. Slowing of Gastric Emptying by Proteins in Test Meals. *J Physiol.* 1978;274(1):477-85.

- Bush LJ, Schuh JD, Tennille NB, Waller GR. Effect of Dietary Fat and Minerals on the Incidence of Diarrhea and Rate of Passage of Diets in the Digestive Tract of Dairy Calves. *J Dairy Sci.* 1963;46(7):703-9.
- Bywater RJ. Evaluation of an Oral Glucose-Glycine-Electrolyte Formulation and Amoxicillin for Treatment of Diarrhea in Calves. *Am J Vet Res.* 1977;38(12):1983-7.
- Bywater RJ. Comparison between Milk Deprivation and Oral Rehydration with a Glucose-Glycine-Electrolyte Formulation in Diarrheic and Transported Calves. *Vet Rec.* 1980;107(24):549-51.
- Bywater RJ. Diarrhea treatments - fluid replacement and alternatives. *Ann Rech Vet.* 1983;14(4):556-60.
- Bywater RJ, Logan EF. The Site and Characteristics of Intestinal Water and Electrolyte Loss in *Escherichia Coli*-Induced Diarrhea in Calves. *J Comp Pathol.* 1974;84(4):599-610.
- Bywater RJ, Penhale WJ. Depressed Lactase Activity in Intestinal Mucous Membrane of Calves after Neonatal Diarrhoea. *Res Vet Sci.* 1969;10(6):591-3.
- Case GL, Lewis LD, Phillips RW, Cleek JL. Effects of Osmolality of Liquid Nutrient Diets on Meal Passage and Nutrient Absorption in Yucatan Miniature Swine. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(9):1868-78.
- Caugant I, Petit HV, Charbonneau R, Savoie L, Toullec R, Thirouin S, Yvon M. In vivo and In vitro Gastric Emptying of Protein Fractions of Milk Replacers Containing Whey Proteins. *J Dairy Sci.* 1992;75(3):847-56.
- Cebra ML, Garry FB, Cebra CK, Adams R, McCann JP, Fettman MJ. Treatment of neonatal calf diarrhea with an oral electrolyte solution supplemented with psyllium mucilloid. *J Vet Intern Med.* 1998;12(6):449-55.
- Chitpinyol S, Crabbe MJC. Chymosin and aspartic proteinases. *Food Chem.* 1998;61(4):395-418.
- Coenen M. Zum Einsatz von Diätetika beim Kalb. In: *Handbuch der tierischen Veredlung* 99. 24. Aufl. Osnabrück: Kamlage Verlag GmbH & Co.; 1998. S. 352-88.
- Constable PD. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. *Vet Clin Pathol.* 2000;29(4):115-28.
- Constable PD. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med.* 2004;18(1):8-17.
- Constable PD, Gohar HM, Morin DE, Thurmon JC. Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. *Am J Vet Res.* 1996;57(1):97-104.
- Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(7):991-6.
- Constable PD, Thomas E, Boisrame B. Comparison of two oral electrolyte solutions for the treatment of dehydrated calves with experimentally-induced diarrhoea. *Vet J.* 2001;162(2):129-40.
- Constable PD, Ahmed AE, Misk NA. Effect of suckling cow's milk or milk replacer on abomasal luminal pH in dairy calves. *J Vet Intern Med.* 2005a;19(1):97-102.
- Constable PD, Stämpfli HR, Navetat H, Berchtold J, Schelcher F. Use of a Quantitative Strong Ion Approach to Determine the Mechanism for Acid-Base Abnormalities in Sick Calves with or without Diarrhea. *J Vet Intern Med.* 2005b;19(4):581-9.

- Constable PD, Wittek T, Ahmed AF, Marshall TS, Sen I, Nouri M. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. 24th World Buiatrics Congress; 2006 Oct 15-19; Nice, France. 2006: 54-68.
- Constable PD, Grunberg W, Carstensen L. Comparative effects of two oral rehydration solutions on milk clotting, abomasal luminal pH, and abomasal emptying rate in suckling calves. *J Dairy Sci.* 2009;92(1):296-312.
- Constable PD, Goodell G, Campbell J, Hoejvang-nielsen L. Comparison of the efficacy and cost of two oral rehydration therapy solutions in treating 397 dairy calves with naturally acquired diarrhea. XXVII World Buiatrics Congress 2012; 2012 June 3-8; Lisbon, Portugal. 2012; 27: 165.
- Cruywagen CW, Horn-Quass JG. Effect of Curd Suppression of a Calf Milk Replacer Fed at Increasing Levels on Nutrient Digestibility and Body Mass-Gain. *S Afr J Anim Sci.* 1991;21(3):153-6.
- Cruywagen CW, Brisson GJ, Meissner HH. Casein Curd-Forming Ability and Abomasal Retention of Milk Replacer Components in Young Calves. *J Dairy Sci.* 1990;73(6):1578-85.
- Dalgleish DG. Coagulation of Renneted Bovine Casein Micelles: Dependence on Temperature, Calcium Ion Concentration and Ionic Strength. *J Dairy Res.* 1983;50(3):331-40.
- Dalgleish DG, Corredig M. The Structure of the Casein Micelle of Milk and Its Changes During Processing. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:449-67.
- Dalton RG, Fisher EW, McIntyre WI. Changes in Blood Chemistry, Body Weight and Haematocrit of Calves affected with Neonatal Diarrhoea. *Br Vet J.* 1965;121(1):34-41.
- Dargel D, Hartmann H. Die Aktivität der β -Galaktosidase im Darmkanal von klinisch gesunden und durchfallkranken Kälbern wie Ferkeln. *Monatsh Veterinarmed.* 1984;39(21):742-5.
- Dawson DP, Morrill JL, Reddy PG, Minocha HC, Ramsey HA. Soy Protein Concentrate and Heated Soy Flours as Protein Sources in Milk Replacer for Preruminant Calves. *J Dairy Sci.* 1988;71(5):1301-9.
- De Kruif CG. Casein micelle interactions. *Int Dairy J.* 1999;9(3-6):183-8.
- De Marchi M, Dal Zotto R, Cassandro M, Bittante G. Milk coagulation ability of five dairy cattle breeds. *J Dairy Sci.* 2007;90(8):3986-92.
- Demigné C, Chartier F, Rémésy C. Evidence of Different Types of Acidosis Associated with Diarrhea in the Neonatal Calf. *Ann Rech Vet.* 1980;11(3):267-72.
- Demigné C, Rémésy C, Chartier F, LeFaivre J. Effect of Acetate or Chloride Anions on Intestinal Absorption of Water and Solutes in the Calf. *Am J Vet Res.* 1981;42(8):1356-9.
- Demigné C, Rémésy C, Chartier F, Kaligis D. Utilization of Volatile Fatty Acids and Improvement of Fluid Therapy for Treatment of Dehydration in Diarrheic Calves. *Ann Rech Vet.* 1983;14(4):541-7.
- Diaz-Lee A, Mercado R, Onuoha EO, Ozaki LS, Munoz P, Munoz V, Martinez FJ, Fredes F. *Cryptosporidium parvum* in diarrheic calves detected by microscopy and identified by immunochromatographic and molecular methods. *Vet Parasitol.* 2011;176(2-3):139-44.
- Dickey HC, Espe D, Cannon CY. The Relation of the Rate of Disappearance of Milk Curd from the Calf's Abomasum to the Apparent Digestibility of its Protein. *J Dairy Sci.* 1939;22(6):464-5.

- Dirksen G. Verdauungsapparat. In: Dirksen G, Rosenberger G, Gründer H-D, Stöber M, Hrsg. Die klinische Untersuchung des Rindes. 4. Aufl., unveränd. Nachdr. der 3. Aufl. Stuttgart: Enke; 2012. S. 288-400.
- Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M. Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. 5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl. Stuttgart: Parey; 2006.
- Dirksen G, Rosenberger G, Gründer H-D, Stöber M. Die klinische Untersuchung des Rindes. 4. Aufl., unveränd. Nachdr. der 3. Aufl. Stuttgart: Enke; 2012.
- Doll K. Neugeborenenendiarrhoe. In: Dirksen G, Rosenberger G, Baumgartner W, Hrsg. Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. 5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl. Stuttgart: Parey; 2006. S. 561-72.
- Doll K, Riepl H, Dirksen G. Pathophysiologische Bedeutung von Steatorrhoe sowie von Hydroxystearinsäuren im Kot von Durchfallkälbern. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2004;111(1):22-8.
- Dollar AM, Porter JW. Utilization of Carbohydrates by the Young Calf. Nature. 1957;179(4573):1299-300.
- Drackley JK. Calf Nutrition from Birth to Breeding. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2008;24(1):55-86.
- Drawert F, Hagen W. Enzymatische Analysenmethoden zur Bestimmung von Würze- und Bier-Inhaltsstoffen. 1. Bestimmung von L(+)- und D(-)-Milchsäure in Bier. Brauwissenschaft. 1970; 23: 1-6.
- Dupe RJ, Goddard ME, Bywater RJ. A Comparison of two Oral Rehydration Solutions in Experimental Models of Dehydration and Diarrhea in Calves. Vet Rec. 1989;125(25):620-4.
- Emmons DB, Lister EE. Quality of Protein in Milk Replacers for Young Calves. 1. Factors Affecting In vitro Curd Formation by Rennet (Chymosin, Rennin) from Reconstituted Skim Milk Powder. Can J Anim Sci. 1976;56(2):317-25.
- Emmons DB, Lister EE, Jones JD. Quality of Protein in Milk Replacers for Young Calves. 4. Rennet (Chymosin, Rennin) Coagulation of Reconstituted Skim Milk Powder Containing Added Proteins, Fat, Calcium, Phosphate and Citrate. Can J Anim Sci. 1976;56(2):339-45.
- Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. Anion Gap Correlates with Serum D- and DL-Lactate Concentration in Diarrheic Neonatal Calves. J Vet Intern Med. 2003;17(6):940-2.
- Ewaschuk JB, Naylor JM, Palmer R, Whiting SJ, Zello GA. D-lactate production and excretion in diarrheic calves. J Vet Intern Med. 2004;18(5):744-7.
- Farrell HM, Jimenez-Flores R, Bleck GT, Brown EM, Butler JE, Creamer LK, Hicks CL, Hollar CM, Ng-Kwai-Hang KF, Swaisgood HE. Nomenclature of the proteins of cows' milk - Sixth revision. J Dairy Sci. 2004;87(6):1641-74.
- Fayet JC. Plasma and Faecal Osmolality, Water Kinetics and Body Fluid Compartments in Neonatal Calves with Diarrhoea. Br Vet J. 1971;127(1):37-43.
- Fernandez FM, Conner ME, Hodgins DC, Parwani AV, Nielsen PR, Crawford SE, Estes MK, Saif LJ. Passive immunity to bovine rotavirus in newborn calves fed colostrum supplements from cows immunized with recombinant SA11 rotavirus core-like particle (CLP) or virus-like particle (VLP) vaccines. Vaccine. 1998;16(5):507-16.

- Fettman MJ, Brooks PA, Burrows KP, Phillips RW. Evaluation of Commercial Oral Replacement Formulas in Healthy Neonatal Calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188(4):397-401.
- Fisher EW, De La Fuente GH. Water and Electrolyte Studies in Newborn Calves with Particular Reference to Effects of Diarrhea. *Res Vet Sci.* 1972;13(4):315-22.
- Fisher EW, Martinez AA. Aspects of Body Fluid Dynamics of Neonatal Calf Diarrhea. *Res Vet Sci.* 1976;20(3):302-5.
- Flor J, Linke B, Sanftleben P. Möglichkeiten der Computertomografie zur Beurteilung der Mägenentwicklung beim Milchkalb. *Züchtungskunde.* 2012;84(3):213-25.
- Foltmann B. Prochymosin and Chymosin (Prorennin and Rennin). *Biochem J.* 1969;115(3):3P-4P.
- Garcia A, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Orden JA, Cid D, Sanz R, Gomez-Bautista M, de la Fuente R. Rotavirus and concurrent infections with other enteropathogens in neonatal diarrheic dairy calves in Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2000;23(3):175-83.
- Gardner RW, Shupe MG, Brimhall W, Weber DJ. Causes of Adverse Responses to Soybean Milk Replacers in Young Calves. *J Dairy Sci.* 1990;73(5):1312-7.
- Garnot P, Toullec R, Thapon JL, Martin P, Hoang MT, Mathieu CM, Ribadeau Dumas B. Influence of Age, Dietary Protein and Weaning on Calf Abomasal Enzymic Secretion. *J Dairy Res.* 1977;44(1):9-23.
- Garthwaite BD, Drackley JK, McCoy GC, Jaster EH. Whole Milk and Oral Rehydration Solution for Calves with Diarrhea of Spontaneous Origin. *J Dairy Sci.* 1994;77(3):835-43.
- Gaudreau JM, Brisson GJ. Abomasum Emptying in Young Dairy Calves Fed Milk Replacers Containing Animal or Vegetable Fats. *J Dairy Sci.* 1978;61(10):1435-43.
- Gaudreau JM, Brisson GJ. Abomasum Emptying in Dairy Calves Fed Milk Replacers with Varying Fat and Sources of Protein. *J Dairy Sci.* 1980;63(3):426-40.
- Girnus D. Inzidenz und Verlauf von Neugeborenenendurchfall bei Kälbern in einem Praxisgebiet in Oberbayern [Dissertation med. vet.]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2004.
- Goodell GM, Campbell J, Hoejvang-Nielsen L, Stansen W, Constable PD. An alkalinizing oral rehydration solution containing lecithin-coated citrus fiber is superior to a nonalkalinizing solution in treating 360 calves with naturally acquired diarrhea. *J Dairy Sci.* 2012;95(11):6677-86.
- Gorrill ADL, Thomas JW. Body Weight Changes, Pancreas Size and Enzyme Activity, and Proteolytic Enzyme Activity and Protein Digestion in Intestinal Contents from Calves Fed Soybean and Milk Protein Diets. *J Nutr.* 1967;92(2):215-23.
- Gregory NG. Effect of enhancing curd formation during the first colostrum feed on absorption of gamma glutamyl transferase by newborn calves. *Aust Vet J.* 2003;81(9):549-52.
- Groutides CP, Michell AR. Changes in Plasma Composition in Calves Surviving or Dying from Diarrhea. *Br Vet J.* 1990a;146(3):205-10.
- Groutides CP, Michell AR. Intravenous Solutions for Fluid Therapy in Calf Diarrhea. *Res Vet Sci.* 1990b;49(3):292-7.
- Grove-White DH. Monitoring and management of acidosis in calf diarrhoea. *J R Soc Med.* 1998;91(4):195-8.

- Grove-White DH, Michell AR. Iatrogenic hypocalcaemia during parenteral fluid therapy of diarrhoeic calves. *Vet Rec.* 2001;149(7):203-7.
- Gründer H-D, Brüning G. Untersuchungen über die Wirkung neuerer Diuretika beim Rind. I. Mitteilung: Die Wirkung von Furosemid (Lasix-Hoechst). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1966;79(5):81-3.
- Guerrant RL, Ganguly U, Casper AGT, Moore EJ, Pierce NF, Carpenter CCJ. Effect of *Escherichia coli* on Fluid Transport across Canine Small Bowel. Mechanism and Time-Course with Enterotoxin and Whole Bacterial Cells. *J Clin Invest.* 1973;52(7):1707-14.
- Gulliksen SM, Lie KI, Loken T, Osteras O. Calf mortality in Norwegian dairy herds. *J Dairy Sci.* 2009a;92(6):2782-95.
- Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Hammes IS, Loken T, Akerstedt J, Osteras O. Enteropathogens and risk factors for diarrhea in Norwegian dairy calves. *J Dairy Sci.* 2009b;92(10):5057-66.
- Gunn AA, Naylor JM, House JK. Diarrhea. In: Smith BP, Hrsg. *Large animal internal medicine.* 4. Aufl. St. Louis: Mosby Elsevier; 2009. S. 340-63.
- Guzelbektes H, Coskun A, Sen I. Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhoea. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2007;51(1):83-7.
- Hansard SL, Butler WO, Comar CL, Hobbs CS. Blood Volume of Farm Animals. *J Anim Sci.* 1953;12(2):402-13.
- Hartmann H. Flüssigkeitstherapie bei Tieren: Diagnostik und Behandlung von Störungen der Isovolumie (Dehydratation) (Übersichtsreferat). *Monatsh Veterinarmed.* 1991;46(8):288-93.
- Hartmann H. Flüssigkeitstherapie bei Tieren: Grundlagen, Indikationen, Technik, Fallbeispiele; 68 Tabellen. 1. Aufl. Jena: G. Fischer; 1995.
- Hartmann H. Gastrointestinale Funktionen beim durchfallkranken Kalb und wirksamer Einsatz von Diättränken. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2002;30(3):201-6.
- Hartmann H, Bachmann L. Einfluss der Elektrolyte in oralen Rehydrationslösungen auf das Labmagenmilieu und den systemischen Säuren-Basen-Status mit Hinweisen zur Behandlung der Diarrhoe bei Kälbern. *KTP.* 2007;15:117-22.
- Hartmann H, Berchtold J. Pathogenese und Diagnostik von systemischen Azidosen bei Tieren mit Schlussfolgerungen für wirksame Therapieverfahren. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 1997;25(6):611-24.
- Hartmann H, Meyer H, Steinbach G. Zur Pathogenese des Kälberdurchfalls mit Schlussfolgerungen für Diätmaßnahmen. *Monatsh Veterinarmed.* 1981;36(10):371-7.
- Hartmann H, Meyer H, Steinbach G, Rossow N, Lesche R. Zum Einfluß der Durchfallerkrankung auf den Elektrolytgehalt und die Osmolalität im Blut von Kälbern. *Monatsh Veterinarmed.* 1983;38(8):292-6.
- Hartmann H, Finsterbusch L, Lesche R. Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes. 2. Mitteilung: Die Flüssigkeitsräume in Abhängigkeit vom Alter der Tiere und ihre Beeinflussung durch eine Durchfallerkrankung. *Arch Exp Veterinarmed.* 1984a;38(6):913-22.
- Hartmann H, Meyer H, Steinbach G, Schweinitz P, Lustermann S. Zum Säuren-Basen-Haushalt durchfallkranker Kälber. *Monatsh Veterinarmed.* 1984b;39(21):738-42.

- Hartmann H, Finsterbusch L, Rudolph C, Meyer H, Schweinitz P. Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes. 3. Mitteilung: Die Transferrate des Radioindikators als Maß für den Flüssigkeitsaustausch und die Wirkung einer Infusion auf die Flüssigkeitsräume während der Diarrhoe. *Arch Exp Veterinarmed.* 1988;42(1):41-51.
- Hartmann H, Hagelschuer I, Meyer H, Rudolph C, Lesche R, Fodisch G. Zur Wirkung einer unterschiedlichen Konzentration sowie einer veränderten Dispersion des Nahrungsfettes auf die Funktionen des Magen-Darm-Kanals von Kälbern. *Monatsh Veterinarmed.* 1989;44(2):46-9.
- Hartmann H, Berchtold J, Hofmann W. Pathophysiologische Aspekte der Azidose bei durchfallkranken Kälbern. *Tierarztl Umsch.* 1997;52(10):568-74.
- Heath SE, Naylor JM, Guedo BL, Petrie L, Rousseaux CG, Radostits OM. The effects of feeding milk to diarrheic calves supplemented with oral electrolytes. *Can J Vet Res.* 1989;53(4):477-85.
- Heinrichs AJ, Wells SJ, Losinger WC. A Study of the use of milk replacers for dairy calves in the United States. *J Dairy Sci.* 1995;78(12):2831-7.
- Henschel MJ. Comparison of development of proteolytic activity in abomasum of preruminant calf with that in stomach of young rabbit and guinea-pig. *Br J Nutr.* 1973;30(2):285-96.
- Henschel MJ, Porter JW, Hill WB. The development of proteolytic enzymes in the abomasum of the young calf. *Proc Nutr Soc.* 1961;20(2):40-1.
- Hinchcliff KW, Muir WW. Pharmacology of Furosemide in the Horse: A Review. *J Vet Intern Med.* 1991;5(4):211-8.
- Hinderer A, Seemann G, Klee W. Untersuchungen zur Auswirkung von Ad-libitum- und rationierter Milchtränkung auf Krankheitsverlauf und Körpermasseentwicklung bei jungen Kälbern mit Durchfall. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1999;106(1):14-7.
- Hunt JN, Stubbs DF. Volume and Energy Content of Meals as Determinants of Gastric Emptying. *J Physiol.* 1975;245(1):209-25.
- Hyslop DB. Enzymatic coagulation of milk. In: Fox PF, McSweeney PLH, Hrsg. *Advanced Dairy Chemistry: Volume 1B: Proteins.* 3. Aufl. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003. S. 839-78.
- Jenkins KJ, Emmons DB. Evidence for Beneficial Effect of Chymosin-Casein Clots in Abomasum on Calf Performance. *Nutr Rep Int.* 1982;26(4):635-43.
- Jones R, Phillips RW, Cleek JL. Hyperosmotic Oral Replacement Fluid for Diarrheic Calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184(12):1501-5.
- Jung C. Sonographie der Lunge und des Abdomens beim bovinen Neonaten unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen [Dissertation med. vet.]. Gießen: Justus-Liebig-Univ. Gießen; 2002.
- Kano Y, Fukaya K, Asari M, Eguchi Y. Studies on the Development of the Fetal and Neonatal Bovine Stomach. *Anat Histol Embryol.* 1981;10(3):264-74.
- Kasari TR. Metabolic acidosis in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1999;15(3):473-86.
- Kasari TR, Naylor JM. Clinical Evaluation of Sodium Bicarbonate, Sodium L-Lactate, and Sodium Acetate for the Treatment of Acidosis in Diarrheic Calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;187(4):392-7.

- Kasari TR, Naylor JM. Further Studies on the Clinical Features and Clinicopathological Findings of a Syndrome of Metabolic Acidosis with Minimal Dehydration in Neonatal Calves. *Can J Vet Res.* 1986;50(4):502-8.
- Kaske M. Physiologische Funktionen des Gastrointestinaltrakts und pathologische Veränderungen bei der neonatalen Diarrhoe des Kalbes. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1993;100:434-9.
- Kaske M. Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kälberdiarrhoe. *Tierarztl Umsch.* 1994;49(6):336-48.
- Kaske M. Pathophysiologie der neonatalen Kälberdiarrhoe und Konsequenzen für die Therapie. *Nutztierpraxis aktuell.* 2002;2:6-10.
- Kaske M. Vormagenmotorik und Ingestapassage. In: Engelhardt Wv, Breves G, Hrsg. *Physiologie der Haustiere 3., vollst. überarb. Aufl.* Stuttgart: Enke; 2010. S. 347-58.
- Kaske M, Kunz HJ. *Handbuch Durchfallerkrankungen der Kälber.* 1. Aufl. Osnabrück: Kamlage Verlag; 2003.
- Kastelic J, Bentley OG, Phillips PH. Studies on Growth and Survival of Calves Fed Semisynthetic Milks from Birth. *J Dairy Sci.* 1950;33(10):725-36.
- Kertz AF, Reutzel LF, Mahoney JH. Ad Libitum Water Intake by Neonatal Calves and Its Relationship to Calf Starter Intake, Weight Gain, Feces Score, and Season. *J Dairy Sci.* 1984;67(12):2964-9.
- Khodarahmi R, Karimi SA, Kooshk MRA, Ghadami SA, Ghobadi S, Amani M. Comparative spectroscopic studies on drug binding characteristics and protein surface hydrophobicity of native and modified forms of bovine serum albumin: Possible relevance to change in protein structure/function upon non-enzymatic glycation. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2012;89:177-86.
- Khorasani GR, Ozimek L, Sauer WC, Kennelly JJ. Substitution of milk protein with isolated soy protein in calf milk replacers. *J Anim Sci.* 1989;67(6):1634-41.
- Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves. *Vet Rec.* 2000;18(21):593-8.
- Kotta PA, Staples GE, Slinger WD. Changes in Fecal Bacterial Numbers in Calves Fed Sucrose. *Southwestern Veterinarian.* 1981;34(2):119-21.
- Krömker V, Bruckmaier RM. *Kurzes Lehrbuch Milchkunde und Milchhygiene.* 1. Aufl. Stuttgart: Parey; 2007.
- Krüger SS. *Sonographische Untersuchungen an Haube, Pansen, Psalter, Labmagen, Milz und Leber von Kälbern von der Geburt bis zum Alter von 100 Tagen [Dissertation med. vet.].* Zürich: Univ. Zürich; 2012.
- Kvác M, Kouba M, Vitovec J. Age-related and housing-dependence of *Cryptosporidium* infection of calves from dairy and beef herds in South Bohemia, Czech Republic. *Vet Parasitol.* 2006;137(3-4):202-9.
- Lammers BP, Heinrichs AJ, Aydin A. The effect of whey protein concentrate or dried skim milk in milk replacer on calf performance and blood metabolites. *J Dairy Sci.* 1998;81(7):1940-5.

- Lanz Uhde F, Kaufmann T, Sager H, Albini S, Zanoni R, Schelling E, Meylan M. Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *Vet Rec.* 2008;163(12):362-6.
- Leal MLD, Cyrillo FC, Mori CS, Michima LED, Nichi M, Ortolani EL, Benesi FJ. Modelo de indução de diarreia osmótica em bezerros holandeses. *Cienc Rural.* 2008;38(6):1650-7.
- Leal MLR, Fialho SS, Cyrillo FC, Bertagnon HG, Ortolani EL, Benesi FJ. Intravenous Hypertonic Saline Solution (7.5%) and Oral Electrolytes to Treat of Calves with Noninfectious Diarrhea and Metabolic Acidosis. *J Vet Intern Med.* 2012;26(4):1042-50.
- Leibholz J. Dietary effects on the flow of nutrients from the abomasum of the preruminant calf. *Aust J Agric Res.* 1975;26(3):623-33.
- Levine GM, Deren JJ, Steiger E, Zinno R. Role of Oral Intake in Maintenance of Gut Mass and Disaccharide Activity. *Gastroenterology.* 1974;67(5):975-82.
- Levy M, Merritt AM, Levy LC. Comparison of the Effects of an Isosmolar and Hyperosmolar Oral Rehydrating Solution on the Hydration Status, Glycemia and Ileal Content Composition of Healthy Neonatal Calves. *Cornell Vet.* 1990;80(2):143-51.
- Lewis LD, Phillips RW. Water and Electrolyte Losses in Neonatal Calves with Acute Diarrhea. A Complete Balance Study. *Cornell Vet.* 1972;62(4):596-607.
- Lewis LD, Phillips RW. Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular ion concentrations in neonatal calves. *Ann Rech Vet.* 1973;4(1):99-111.
- Lewis LD, Phillips RW. Pathophysiologic Changes Due to Coronavirus-Induced Diarrhea in the Calf. *J Am Vet Med Assoc.* 1978;173(5):636-42.
- Lewis LD, Phillips RW, Elliott CD. Changes in Plasma Glucose and Lactate Concentrations and Enzyme Activities in Neonatal Calf with Diarrhea. *Am J Vet Res.* 1975;36(4):413-6.
- Lister EE, Emmons DB. Quality of Protein in Milk Replacers for Young Calves. II. Effects of Heat Treatment of Skim Milk Powder and Fat Levels on Calf Growth, Feed Intake and Nitrogen Balance. *Can J Anim Sci.* 1976;56(2):327-33.
- Lofstedt J, Collatos C. Disorders of sodium balance in diarrheic calves: Pathophysiology and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 1997;19(4):134-41.
- Lohmann KL, Roussel AJ, Cohen ND, Boothe DM, Rakestraw PC, Walker MA. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses. *Am J Vet Res.* 2000;61(3):310-5.
- Longenbach JI, Heinrichs AJ. A review of the importance and physiological role of curd formation in the abomasum of young calves. *Anim Feed Sci Technol.* 1998;73(1-2):85-97.
- Lorenz I. Investigations on the influence of serum D-lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *Vet J.* 2004a;168(3):323-7.
- Lorenz I. Influence of D-lactate on Metabolic Acidosis and on Prognosis in Neonatal Calves with Diarrhoea. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2004b;51(9-10):425-8.
- Lorenz I. D-Lactic acidosis in calves. *Vet J.* 2009;179(2):197-203.

- Lorenz I, Klee W. Neonatal Calf Diarrhoea - Something Old, Something New. *Cattle Pract.* 2007;15:146-51.
- Lorenz I, Gentile A, Klee W. Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia in calves. *Vet Rec.* 2005;156(13):412-5.
- Lorenz I, Fagan J, More SJ. Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. *Ir Vet J.* 2011;64(9):1-6.
- Low AG. Nutritional Regulation of Gastric Secretion, Digestion and Emptying. *Nutr Res Rev.* 1990;3(1):229-52.
- Lundborg GK, Svensson EC, Oltenacu PA. Herd-level risk factors for infectious diseases in Swedish dairy calves aged 0-90 days. *Prev Vet Med.* 2005;68(2-4):123-43.
- Macdonald CA, Thomas MAW. The Rennin-Sensitive Bond of Bovine Kappa-Casein. *Biochim Biophys Acta.* 1970;207(1):139-43.
- Marshall TS. Abomasal Ulceration and Tympany of Calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2009;25(1):209-20.
- Marshall TS, Constable PD, Crochik SS, Wittek T. Determination of abomasal emptying rate in suckling calves by use of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption. *Am J Vet Res.* 2005;66(3):364-74.
- Marshall TS, Constable PD, Crochik SS, Wittek T, Freeman DE, Morin DE. Effect of suckling an isotonic solution of sodium acetate, sodium bicarbonate, or sodium chloride on abomasal emptying rate and luminal pH in calves. *Am J Vet Res.* 2008;69(6):824-31.
- McClure JT. Oral Fluid Therapy for Treatment of Neonatal Diarrhoea in Calves. *Vet J.* 2001;162(2):87-9.
- McHugh PR, Moran TH. Calories and Gastric Emptying: a Regulatory Capacity with Implications for Feeding. *Am J Physiol.* 1979;236(5):R254-60.
- McLean DM, Bailey LF. The Effectiveness of three Treatments for Scouring in Calves. *Aust Vet J.* 1972;48(6):336-8.
- Michell AR. Body fluids and diarrhea: Dynamics of dysfunction. *Vet Rec.* 1974;94(14):311-5.
- Michell AR. Pathophysiological Basis of Fluid Therapy in Small Animals. *Vet Rec.* 1979;104(24):542-8.
- Michell AR. Oral Rehydration for Diarrhoea: Symptomatic Treatment or Fundamental Therapy. *J Comp Pathol.* 1998;118(3):175-93.
- Michell AR. Why has oral rehydration for calves and children diverged: Direct vs. indirect criteria of efficacy. *Res Vet Sci.* 2005;79(3):177-81.
- Michell AR, Brooks HW, White DG, Wagstaff AJ. The Comparative Effectiveness of Three Commercial Oral Solutions in Correcting Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disturbances Caused by Calf Diarrhea. *Br Vet J.* 1992;148(6):507-22.
- Miyazaki T, Miyazaki M, Yasuda J, Okada K. Ultrasonographic imaging of abomasal curd in preruminant calves. *Vet J.* 2009;179(1):109-16.

- Miyazaki T, Miyazaki M, Yasuda J, Okada K. No abomasal curd formation in pre-ruminant calves after ingestion of a clotting milk replacer. *Vet J.* 2010;183(2):205-9.
- Miyoshi M, Yoon CH, Ibuki F, Kanamori M. The Characterization of Rennin Action on kappa-Casein Using CM-Cellulose. *Agric Biol Chem.* 1976;40(2):347-52.
- Mohri M, Sharifi K, Eidi S. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. *Res Vet Sci.* 2007;83(1):30-9.
- Mortenson FN, Espe DL, Cannon CY. Effect of Heating Milk on the Time which the Curds Remain in the Abomasum of Calves. *J Dairy Sci.* 1935;18(4):229-38.
- Müller KR, Gentile A, Klee W, Constable PD. Importance of the Effective Strong Ion Difference of an Intravenous Solution in the Treatment of Diarrheic Calves with Naturally Acquired Acidemia and Strong Ion (Metabolic) Acidosis. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):674-83.
- Mylrea PJ. Digestion in Young Calves Fed Whole Milk *ad lib.* and its Relationship to Calf Scours. *Res Vet Sci.* 1966;7(4):407-16.
- Mylrea PJ. Functioning of Digestive Tract of Young Fasted Calves. *Res Vet Sci.* 1968;9(1):1-4.
- Nappert G. Praktische Aspekte bei der oralen Rehydratationstherapie durchfallkranker Kälber. *Nutztierpraxis aktuell.* 2003;7:1-4.
- Nappert G. Review of Current thinking on Calf Oral Rehydration. *Cattle Pract.* 2008;16:174-82.
- Nappert G, Lattimer JC. Comparison of abomasal emptying in neonatal calves with a nuclear scintigraphic procedure. *Can J Vet Res.* 2001;65(1):50-4.
- Nappert G, Spennick H. Effects of neonatal calf oral rehydration therapy solutions on milk clotting time. *Cattle Pract.* 2003;11:285-8.
- Nappert G, Hamilton D, Petrie L, Naylor JM. Determination of Lactose and Xylose Malabsorption in Preruminant Diarrheic Calves. *Can J Vet Res.* 1993;57(3):152-8.
- Nappert G, Zello GA, Naylor JM. Oral Rehydration Therapy for Diarrheic Calves. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 1997;19(8):S181-90.
- Naylor JM. Severity and Nature of Acidosis in Diarrheic Calves over and under One Week of Age. *Can Vet J.* 1987;28(4):168-73.
- Naylor JM. A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. *Can Vet J.* 1989;30(7):577-80.
- Naylor JM. Effects of electrolyte solutions for oral administration on clotting of milk. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201(7):1026-9.
- Naylor JM. Oral electrolyte therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1999;15(3):487-504.
- Naylor JM, Forsyth GW. The Alkalinizing Effects of Metabolizable Bases in the Healthy Calf. *Can J Vet Res.* 1986;50(4):509-16.
- Naylor JM, Liebel T. Effect of psyllium on plasma concentration of glucose, breath hydrogen concentration, and fecal composition in calves with diarrhea treated orally with electrolyte solutions. *Am J Vet Res.* 1995;56(1):56-9.

- Naylor JM, Petrie L, Rodriguez MI, Skilnick P. A Comparison of three Oral Electrolyte Solutions in the Treatment of Diarrheic Calves. *Can Vet J.* 1990;31(11):753-60.
- Naylor JM, Leibel T, Middleton DM. Effect of Glutamine or Glycine Containing Oral Electrolyte Solutions on Mucosal Morphology, Clinical and Biochemical Findings, in Calves with Viral Induced Diarrhea. *Can J Vet Res.* 1997;61(1):43-8.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II, Eingeweide.* 8., vollst. neubearb. Aufl. Berlin: Parey; 1999.
- Nouri M, Constable PD. Comparison of Two Oral Electrolyte Solutions and Route of Administration on the Abomasal Emptying Rate of Holstein-Friesian Calves. *J Vet Intern Med.* 2006;20(3):620-6.
- Okada K, Kato J, Miyazaki T, Ikuta K, Naito Y, Yasuda J. The evaluation of the curd forming ability of milk replacers. *Anim Sci J.* 2009;80(1):12-8.
- Okada K, Kato J, Miyazaki T, Sato S, Yasuda J. The effect of frequent milk feeding on abomasal curd formation of Holstein calves. *Anim Sci J.* 2010a;81(1):85-8.
- Okada K, Yajima K, Ohba T, Miyazaki T, Orihashi T, Sato S, Yasuda J. The effect of experimental inhibition of gastric acid secretion on curd formation in abomasum and weight gain of calves. *Anim Sci J.* 2010b;81(1):89-93.
- Okigbo LM, Richardson GH, Brown RJ, Ernstrom CA. Effects of pH, Calcium Chloride, and Chymosin Concentration on Coagulation Properties of Abnormal and Normal Milk. *J Dairy Sci.* 1985a;68(10):2527-33.
- Okigbo LM, Richardson GH, Brown RJ, Ernstrom CA. Interactions of Calcium, pH, Temperature, and Chymosin During Milk Coagulation. *J Dairy Sci.* 1985b;68(12):3135-42.
- Olive JP. IV Aufzucht und Ernährung: *Kapitel 1: Allgemeine Daten über die Herstellung von Aufzuchtfuttermitteln.* In: Mornet P, Espinasse J, Hrsg. *Das Kalb: Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie.* 1. Aufl. Hengersberg: Schober; 1990. S. 126-32.
- O'Mahony JA, Fox PF. Milk Proteins: Introduction and Historical Aspects. In: McSweeney PLH, Fox PF, Hrsg. *Advanced Dairy Chemistry: Volume 1A: Proteins: Basic Aspects.* 4. Aufl. New York: Springer; 2012. S. 43-85.
- Omole OO, Nappert G, Naylor JM, Zello GA. Both L- and D-Lactate Contribute to Metabolic Acidosis in Diarrheic Calves. *J Nutr.* 2001;131(8):2128-31.
- Osteras O, Gjestvang MS, Vatn S, Solverod L. Perinatal death in production animals in the Nordic countries incidence and costs. *Acta Vet Scand Suppl.* 2007; 49 (Suppl 1): S14.
- Owen FG, Brown CJ. Interrelationships of Milk Temperature, Dilution, and Curd Formation in the Response of Calves to Whole Milk Diets. *J Dairy Sci.* 1958;41(11):1534-40.
- Padel-Gschwind D, Stocker H. Sonographische Untersuchungen am Darm des Kalbes. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2004;146(4):173-81.
- Pavaux C. Anmerkungen zur Anatomie. In: Mornet P, Espinasse J, Hrsg. *Das Kalb: Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie.* 1. Aufl. Hengersberg: Schober; 1990. S. 26-67.
- Pedersen VB, Christensen KA, Foltmann B. Investigations on the Activation of Bovine Prochymosin. *Eur J Biochem.* 1979;94(2):573-80.

- Petit HV, Ivan M, Brisson GJ. Duodenal Flow of Digesta in Preruminant Calves Fed Clotting or Nonclotting Milk Replacer. *J Dairy Sci.* 1987;70(12):2570-6.
- Petit HV, Ivan M, Brisson GJ. Digestibility and Blood Parameters in the Preruminant Calf Fed a Clotting or a Nonclotting Milk Replacer. *J Anim Sci.* 1988;66(4):986-91.
- Philipp H, Schmidt H, Düring F, Salamon E. Efficacy of Meloxicam (Metacam^(R)) as Adjunct to a Basic Therapy for the Treatment of Diarrhoea in Calves. *Acta Vet Scand.* 2003;44(Suppl 1):P95.
- Phillips RW. Fluid Therapy for Diarrheic Calves. What, How, and How Much. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1985;1(3):541-62.
- Phillips RW, Knox KL. Water Kinetics in Enteric Disease of Neonatal Calves. *J Dairy Sci.* 1969;52(10):1664-8.
- Phillips RW, Lewis LD. Viral induced changes in intestinal transport and resultant body fluid alterations in neonatal calves. *Ann Rech Vet.* 1973;4(1):87-98.
- Phillips RW, Lewis LD, Knox KL. Alterations in Body Water Turnover and Distribution in Neonatal Calves with Acute Diarrhea. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;176(7):231-43.
- Piccione G, Casella S, Giannetto C, Vazzana I, Niutta PP, Giudice E. Influence of age on profile of serum proteins in the calf. *Acta Vet (Beogr).* 2009;59(4):413-22.
- Pringle JK, Berthiaume LMM. Hypernatremia in Calves. *J Vet Intern Med.* 1988;2(2):66-70.
- Rademacher G. Kälberkrankheiten: Ursachen und Früherkennung, neue Wege für Vorbeugung und Behandlung. 4., erw. Aufl. Stuttgart: Ulmer; 2011.
- Rademacher G, Lorenz I, Klee W. Tränkung und Behandlung von Kälbern mit Neugeborenenendurchfall. *Tierarztl Umsch.* 2002;57(4):177-89.
- Radostits OM. Treatment and Control of Neonatal Diarrhea in Calves. *J Dairy Sci.* 1975;58(3):464-70.
- Radostits OM, Rhodes CS, Mitchell ME, Spotswood TP, Wenkoff MS. Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents and Temporary Starvation in Treatment of Acute Undifferentiated Diarrhea in Newborn Calves. *Can Vet J.* 1975;16(8):219-27.
- Rane A, Villeneuve JP, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GR, Branch RA. Plasma Binding and Disposition of Furosemide in Nephrotic Syndrome and in Uremia. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;24(2):199-207.
- Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U. The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist.* 2004;53(4):347-57.
- Reinhold S, Hertsch BW, Hoepfner S, Heuwieser W, Hartmann H. Wirkung von Milch und Diättränken mit und ohne HCO₃⁻-Ionen auf den intraluminalen pH-Wert im Labmagen und den systemischen Säuren-Basen-Status beim Kalb. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2006;34(6):368-76.
- Rosenberger G, Frerking H. Kälberkrankheiten. In: Assmus G, Frerking H, Geyer K, Liebisch A, Meermann A, Rosenberger G, Hrsg. Buiatrik, Band II: Rinderkrankheiten. 5., überarb. und erw. Aufl. Hannover: Schaper; 1995. S. 1-52.
- Rossow N, Verter W, Benda A. Pathophysiologische und klinische Aspekte der Therapie von Dehydratationszuständen beim Kalb. *Monatsh Veterinarmed.* 1979;34(18):701-5.

- Roussel AJ, Kasari TR. Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. *Vet Med.* 1990;85(3):303-11.
- Roussel AJ, Sriranganathan N, Brown SA, Sweatt D. Effect of Flunixin Meglumine on *Escherichia coli* Heat-Stable Enterotoxin-Induced Diarrhea in Calves. *Am J Vet Res.* 1988;49(8):1431-3.
- Ruckebusch Y. III Anmerkungen zur Physiologie: *Kapitel 1: Physiologie des Neugeborenen.* In: Mornet P, Espinasse J, Hrsg. *Das Kalb: Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie.* 1. Aufl. Hengersberg: Schober; 1990a. S. 68-74.
- Ruckebusch Y. III Anmerkungen zur Physiologie: *Kapitel 2: Verdauungsphysiologie.* In: Mornet P, Espinasse J, Hrsg. *Das Kalb: Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie.* 1. Aufl. Hengersberg: Schober; 1990b. S. 74-83.
- Ruettimann KW, Ladisch MR. Casein Micelles: Structure, Properties and Enzymatic Coagulation. *Enzyme Microb Technol.* 1987;9(10):578-89.
- Sadiq A, Schlerka G. Untersuchungen über die Rehydratation bei an Durchfall erkrankten Milchkälbern. *Tierarztl Umsch.* 1996;51(9):544-52.
- Scanff P, Savalle B, Miranda G, Pelissier JP, Guilloteau P, Toullec R. In vivo gastric digestion of milk proteins. Effect of technological treatments. *J Agric Food Chem.* 1990;38(8):1623-9.
- Scanff P, Yvon M, Thirouin S, Pelissier JP. Characterization and Kinetics of Gastric Emptying of Peptides Derived from Milk Proteins in the Preruminant Calf. *J Dairy Res.* 1992;59(4):437-47.
- Schaer S, Herrli-Gygi M, Kosmeas N, Boschung H, Steiner A. Characteristics of acetaminophen absorption in healthy unweaned calves as an indirect measurement of the oroduodenal transit rate of liquid meals. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2005;52(7):325-32.
- Scholz H, Gries J. Harngewinnung beim Kalb mit Hilfe von Furosemid. *Prakt Tierarzt.* 1989;70:28-9.
- Schwedhelm L, Kirchner D, Klaus B, Bachmann L. Experimentally induced hyperchloremic and DL-lactic acidosis in calves: An attempt to study the effects of oral rehydration on acid-base status. *J Dairy Sci.* 2013;96(4):2464-75.
- Seegraber FJ, Morrill JL. Effect of protein source in calf milk replacers on morphology and absorptive ability of small intestine. *J Dairy Sci.* 1986;69(2):460-9.
- Sen I, Constable PD, Marshall TS. Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomasal emptying rate in calves. *Am J Vet Res.* 2006;67(8):1377-84.
- Sen I, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;234(7):926-34.
- Shammet KM, Brown RJ, McMahon DJ. Proteolytic Activity of Proteinases on Macropeptide Isolated from Kappa-Casein. *J Dairy Sci.* 1992;75(6):1380-8.
- Siegel M, Lebenthal E, Topper W, Krantz B, Li PK. Gastric Emptying in Prematures of Isocaloric Feedings with Differing Osmolalities. *Pediatr Res.* 1982;16(2):141-7.
- Skrzypczak WF, Janus K, Muszczynski Z, Jankowiak D. The Effect of Spironolactone (Aldactone) on Electrolyte Balance and Renal Functions of Calves. *Acta Vet Brno.* 1994;63(1):19-23.

Smith BP, Magdesian G. Alterations in Alimentary and Hepatic Function. In: Smith BP, Hrsg. Large animal internal medicine. 4. Aufl. St. Louis Mo.: Mosby Elsevier; 2009. S. 96-116.

Smith GW. Treatment of Calf Diarrhea: Oral Fluid Therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2009;25(1):55-72.

Smith GW, Ahmed AF, Constable PD. Effect of orally administered electrolyte solution formulation on abomasal luminal pH and emptying rate in dairy calves. *J Am Vet Med Assoc.* 2012;241(8):1075-82.

Smith RH, Sissons JW. The effect of different feeds, including those containing soya-bean products, on the passage of digesta from the abomasum of the preruminant calf. *Br J Nutr.* 1975;33(3):329-49.

Stämpfli HR, Constable PD. Experimental determination of net protein charge and A_{tot} and K_a of nonvolatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol.* 2003;95(2):620-30.

Stämpfli HR, Pringle JH, Lumsden JH, Oliver O, Kilmer B, Baird JD. Experimental evaluation of a novel oral electrolyte solution in the treatment of natural occurring neonatal calf diarrhoea. World Association for Buiatrics - Xix Congress, Vols 1-3: Vols 1-2: Proceedings; Vol 3: Poster Presentation; 1996: 98-101.

Stämpfli HR, Oliver O, Pringle JK. Clinical evaluation of an oral electrolyte solution formulated based on strong ion difference (SID) and using propionate as the organic anion in the treatment of neonatal diarrheic calves with strong ion acidosis. *Open J Vet Med.* 2012;2(1):34-9.

Steinhardt M, Gollnast I, Langanke M, Bünger U, Kutschke J. Klinisch-chemische Blutwerte bei neugeborenen Kälbern. 2. Wiederholte Untersuchungen an den gleichen Tieren. *Tierarztl Prax.* 1993;21(5):405-11.

Stewart PA. Modern Quantitative Acid-Base Chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-61.

Svensson C, Lundborg K, Emanuelson U, Olsson SO. Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Prev Vet Med.* 2003;58(3-4):179-97.

Svensson C, Linder A, Olsson SO. Mortality in Swedish dairy calves and replacement heifers. *J Dairy Sci.* 2006;89(12):4769-77.

Swaisgood HE. Review and Update of Casein Chemistry. *J Dairy Sci.* 1993;76(10):3054-61.

Sweeney RW. Tolerance of a rice-based oral rehydration solution given to normal calves. *J Vet Intern Med.* 2000;14(4):463-7.

Tagari H, Roy JHB. Effect of heat treatment on nutritive value of milk for young calf. 8. The effect of pre-heating treatment of spray-dried skim milk on pH and contents of total, protein and non-protein nitrogen of pyloric outflow. *Br J Nutr.* 1969;23(4):763-82.

Tennant B, Harrold D, Reina-Guerra M. Physiologic and Metabolic Factors in Pathogenesis of Neonatal Enteric Infections in Calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1972;161(9):993-1007.

Thornton JR, English PB. Body Water of Calves: Change in Distribution with Diarrhoea. *Br Vet J.* 1978;134(5):445-53.

Thornton SN. Thirst and hydration: Physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav.* 2010;100(1):15-21.

- Todd CG, Millman ST, McKnight DR, Duffield TF, Leslie KE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance. *J Anim Sci.* 2010;88(6):2019-28.
- Tomkins T, Jaster EH. Preruminant calf nutrition. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1991;7(2):557-76.
- Torsein M, Lindberg A, Sandgren CH, Waller KP, Tornquist M, Svensson C. Risk factors for calf mortality in large Swedish dairy herds. *Prev Vet Med.* 2011;99(2-4):136-47.
- Toullec R, Coroller J-Y. IV Aufzucht und Ernährung: *Kapitel 2: Aufzuchtfuttermittel.* In: Mornet P, Espinasse J, Hrsg. *Das Kalb: Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie.* 1. Aufl. Hengersberg: Schober; 1990. S. 132-41.
- Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. Metabolic Acidosis in Neonatal Calf Diarrhea - Clinical Findings and Theoretical Assessment of a Simple Treatment Protocol. *J Vet Intern Med.* 2012;26(1):162-70.
- Tzipori S, Smith M, Halpin C, Angus KW, Sherwood D, Campbell I. Experimental cryptosporidiosis in calves: Clinical Manifestations and pathological findings. *Vet Rec.* 1983;112(6):116-20.
- United States Department of Agriculture (USDA) 2007. Dairy 2007 Part II: Changes in the U.S. Dairy Cattle Industry, 1991-2007 (zitiert vom 08.05.2013): 57-62, <http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_dr_PartII.pdf>.
- Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-Lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):73-82.
- Van Beaumont W, Greenleaf JE, Juhos L. Disproportional changes in hematocrit, plasma volume, and proteins during exercise and bed rest. *J Appl Physiol.* 1972;33(1):55-61.
- Velu JG, Kendall KA, Gardner KE. Utilization of Various Sugars by the Young Dairy Calf. *J Dairy Sci.* 1960;43(4):546-52.
- Vestweber JGE, Al-Ani FK, Johnson DE. Udder edema in cattle: Effects of diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide, acetazolamide, and 50 % dextrose) on serum and urine electrolytes. *Am J Vet Res.* 1989;50(8):1323-8.
- Walker PG, Constable PD, Morin DE, Drackley JK, Foreman JH, Thurmon JC. A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Can J Vet Res.* 1998a;62(3):205-13.
- Walker PG, Constable PD, Morin DE, Foreman JH, Drackley JK, Thurmon JC. Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc.* 1998b;213(1):113-21.
- Walker WL, Epperson WB, Wittum TE, Lord LK, Rajala-Schultz PJ, Lakritz J. Characteristics of dairy calf ranches: Morbidity, mortality, antibiotic use practices, and biosecurity and biocontainment practices. *J Dairy Sci.* 2012;95(4):2204-14.
- Walstra P. On the Stability of Casein Micelles. *J Dairy Sci.* 1990;73(8):1965-79.
- Weigler BJ, Hird DW, Sischo WM, Holmes JC, Danayeelmi C, Palmer CW, Utterback WW. Veterinary and Nonveterinary Costs of Disease in 29 California Dairies Participating in the National-Animal-Health-Monitoring-System from 1988 to 1989. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196(12):1945-9.

- Wells SJ, Dargatz DA, Ott SL. Factors associated with mortality to 21 days of life in dairy heifers in the United States. *Prev Vet Med.* 1996;29(1):9-19.
- Wenge J, Steinhöfel I, Heinrich C, Coenen M, Bachmann L. Water and concentrate intake, weight gain and duration of diarrhea in young suckling calves on different diets. *Livest Sci.* 2014;159:133-40.
- Whitney RM, Brunner JR, Ebner KE, Farrell HM, Josephson RV, Morr CV, Swaisgood HE. Nomenclature of Proteins of Cow's Milk: Fourth Revision. *J Dairy Sci.* 1976;59(5):795-815.
- Williams VJ, Roy JHB, Gillies CM. Milk-Substitute Diet Composition and Abomasal Secretion in Calf. *Br J Nutr.* 1976;36(3):317-35.
- Wittek T, Constable PD. Assessment of the effects of erythromycin, neostigmine, and metoclopramide on abomasal motility and emptying rate in calves. *Am J Vet Res.* 2005;66(3):545-52.
- Wittek T, Constable PD, Marshall TS, Crochik SS. Ultrasonographic measurement of abomasal volume, location, and emptying rate in calves. *Am J Vet Res.* 2005;66(3):537-44.
- Wolffram S, Scharrer E. Funktionen des einhöhligen Magens. In: Engelhardt Wv, Breves G, Hrsg. *Physiologie der Haustiere.* 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Enke; 2010. S. 399-405.
- Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic Potency of Combined Hydrochlorothiazide and Furosemide Therapy in Patients with Azotemia. *Am J Med.* 1982;72(6):929-38.
- World Health Organization (WHO) 2006. Oral Rehydration Salts. Production of the new ORS (zitiert vom 10.10.2013): 1-89, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?ua=1&ua=1>.
- Yvon M, Pelissier JP. Characterization and Kinetics of Evacuation of Peptides Resulting from Casein Hydrolysis in the Stomach of the Calf. *J Agric Food Chem.* 1987;35(1):148-56.

VERÖFFENTLICHUNGEN

Publikationen:

Bachmann L, Kirchner D, Schwedhelm L. Tränkemanagement bei Kälberdiarrhö – Was, wann, wie viel? *veterinär spiegel*. 2012;22(3):127-32.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Dietary influences on the hydration and acid-base status of experimentally dehydrated dairy calves. *Vet J*. 2014;199(2):251-7.

Kirchner D, Schwedhelm L, Wenge J, Steinhöfel I, Heinrich C, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonographic imaging of abomasal milk clotting and abomasal diameter in healthy and diarrhoeic calves. *Anim Sci J*. 2015;86(11):929-36.

Proceedings und Vorträge:

Bachmann L, Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M. Change in plasma volume and osmolality in experimentally dehydrated calves on different diets. 15th International Conference on Production Diseases in Farm Animals, Book of Abstracts; 24.-28.06.2013; Uppsala, Sweden. Uppsala: SLU; ISBN 978-91-576-9150-7. 2013. S. 164.

Bachmann L, Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M. Untersuchungen zum Tränkemanagement durchfallkranker Kälber: Veränderung des Flüssigkeitshaushalts bei unterschiedlich getränkten, dehydrierten Kälbern. DVG-Vet-Congress, Referatezusammenfassungen 06. bis 09.11.2013 der 4. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe „Deutsche buiatrische Gesellschaft“; Berlin. Gießen: Verlag der DVG Service GmbH; ISBN 978-3-86345-172-1. 2013. S. 87-9.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonographic imaging of abomasal milk clotting in calves on different diets. *Proceedings of the Society of Nutrition Physiology*; Band 21; 20.-22.03.2012; Göttingen. Frankfurt am Main: DLG-Verlag; ISBN 978-3-7690-4105-7. 2012. S. 108.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonographic examination of calf's abomasum after feeding milk, milk replacer and milk- or milk replacer-based oral rehydration solutions. *Proceedings of the 16th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition*; 13.-15.09.2012; Bydgoszcz, Poland. ISBN 978-83-921732-2-9. 2012. S. 136.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonografische Darstellung der Milchgerinnung im Kälberlabmagen - Beeinflusst die Einmischung von Elektrolyten in die Milchtränke die Caseinausfällung oder die Labmagenentleerung?. *Vortragsband des Berlin-Brandenburgischen Rindertags*; 04.-06.10.2012; Berlin. Göttingen: Cuvillier Verlag; ISBN 978-3-95404-217-3. 2012. S. 195-8.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonographic examination of the abomasum of healthy and diarrhoeic calves after feeding milk and milk-based oral rehydration solutions. Proceedings of the Society of Nutrition Physiology; Band 22; 19.-21.03.2013; Göttingen. Frankfurt am Main: DLG-Verlag; ISBN 978-3-7690-4106-4. 2013. S. 98.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonographic imaging of abomasal milk clotting and emptying in healthy and diarrhoeic calves after administration of milk and milk-based oral rehydration solutions. 15th International Conference on Production Diseases in Farm Animals, Book of Abstracts; 24.-28.06.2013; Uppsala, Sweden. Uppsala: SLU; ISBN 978-91-576-9150-7. 2013. S. 176.

Kirchner D, Schwedhelm L, Coenen M, Bachmann L. Ultrasonografische Untersuchung des Labmagens gesunder sowie durchfallkranker Kälber nach Fütterung von Milch und milch-basierter oraler Rehydratationslösung. DVG-Vet-Congress, Referatezusammenfassungen 06. bis 09.11.2013 der 4. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe „Deutsche buiatrische Gesellschaft“; Berlin. Gießen: Verlag der DVG Service GmbH; ISBN 978-3-86345-172-1. 2013. S. 93-5.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Professor Dr. Manfred Coenen für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung während der Dissertationszeit und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Frau Dr. Lisa Bachmann, die mir über die gesamte Zeit meiner Dissertation sowohl während des praktischen als auch während des theoretischen Teils immer mit Rat und Tat kompetent zur Seite stand. Sie hat mich hervorragend und unentwegt unterstützt und trug auch zu dem ein oder anderen sehr schönen Freizeitmoment bei. Eine bessere und geduldigere Betreuerin konnte ich mir nicht wünschen. Ein ganz großes und herzliches Dankeschön an unsere Löwenmutter Lisa!

meinen Mitdotorandinnen Frau Dr. Lea Schwedhelm und Frau Julia Wenge für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Versuche. Im Speziellen danke ich Lea für ihre freundliche und ausgeglichene Art sowohl im beruflichen als auch im privaten Bereich sowie für unser gutes und harmonisches Zusammenarbeiten, bei dem sich zum Glück nie unsere Durch-den-Wind-Sein-Tage überschneiden haben!

Frau PD Dr. Ingrid Vervuert für die freundliche Unterstützung während der Dissertationszeit.

den Mitarbeiterinnen des Labors des Institutes für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, insbesondere Frau Jana Tietke und Frau Beatrice Ladányi, für ihre freundliche Hilfe bei der Bearbeitung und bei der Messung des Probenmaterials.

Frau Sabine Klemann und Herrn Michael Wacker für ihre Mithilfe bei der Versorgung der Kälber.

der DFG für die finanzielle Unterstützung dieses Kälberprojektes.

meiner Familie. Ihr habt mir das Studium der Tiermedizin ermöglicht und damit den Grundstein für diese Arbeit gelegt. Ohne Eure unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen!

Im Besonderen danke ich abschließend meiner Schwester Juliane, die mir durch ihr fleißiges Korrekturlesen bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit tatkräftig, geduldig und unermüdlich zur Seite stand. Du bist ein Schatz, Jule!