

Klinische Labordiagnostik in der Buiatrik 2017-07-02

W. Klee und Ingrid Hartmann

Technischer Hinweis:

Das Inhaltsverzeichnis ist „interaktiv“. Wenn der Cursor auf eine Zeile gesetzt wird und dann „STRG“ (oder „CTRL“) gedrückt und (linke Maustaste oder Touchpad geklickt wird, wird das entsprechende Kapitel oder der entsprechende Abschnitt direkt angezeigt.

Anstatt eines Stichwortverzeichnisses kann man die Suchfunktion verwenden: „STRG“ und „F“ drücken, Suchbegriff eingeben und „ENTER drücken“.

Inhalt

1	Vorbemerkung	3
2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Glossar	5
4	Einleitung	6
4.1	Indikationen für Labordiagnostik	6
4.2	Präanalytik	8
4.3	Konzentrationen und Dimensionen in der klinischen Chemie	9
4.4	Referenzintervalle	11
4.5	Interpretation von Laborergebnissen	13
5	Die wichtigsten Bestimmungsmethoden.....	16
6	Blutgase und Säuren-Basen-Haushalt.....	17
6.1	pH.....	17
6.2	Anionenlücke (engl.: Anion gap)	20
7	Blutbild	23
7.1	Rotes Blutbild („Erythron“).....	23
7.2	Weißes Blutbild (Leukozyten).....	31
7.3	Thrombozyten	35
8	Substrate	37
8.1	Glukose	37
8.2	L-Laktat	38
8.3	D-Laktat	40
8.4	Harnstoff.....	41
8.5	Kreatinin	43
8.6	Azotämie.....	46
8.7	Gesamteiweiß (Totalprotein)	49
8.8	Troponin	54
8.9	Bilirubin	55
8.10	Freie Fettsäuren.....	57
8.11	Betahydroxybutyrat.....	58
8.12	Ammoniak	59
8.13	Cholesteroll.....	60
9	Elektrolyte und Mineralstoffe	61
9.1	Natrium	61
9.2	Kalium.....	64
9.3	Chlorid	66
9.4	Kalzium.....	67

9.5 Magnesium	69
9.6 Phosphor	70
9.7 Osmolalität (des Plasmas)	71
10 Spurenelemente.....	72
10.1 Eisen	72
10.2 Kupfer	73
10.3 Zink	74
10.4 Selen und Glutathion-Peroxidase (GSH-Px).....	75
11 Enzymdiagnostik	76
11.1 Allgemeines	76
11.2 Beispiele für den Einsatz der Enzymdiagnostik	79
11.3 AST = Aspartat-Aminotransferase (E.C. 2.6.1.1)	80
11.4 GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase (E.C. 2.3.2.2)	81
11.5 CK = Kreatinkinase (E.C. 2.7.3.2).....	82
11.6 GIDH oder GLDH = Glutamat-Dehydrogenase (E.C. 1.4.1.3)	84
11.7 Transketolase.....	85
12 Funktionsproben	86
12.1 Leberfunktionsproben:	86
12.2 Nierenfunktionsproben	87
13 Untersuchung von Harn.....	92
14 Untersuchung von Liquor cerebrospinalis	97
15 Untersuchung von Pansensaft.....	101
16 Informationen aus der Milch.....	103
17 Kontrolle der Versorgung	105
17.1 Kontrolle der Kolostrumaufnahme.....	106
18 Metabolische Profiltests (Diagnostik in Populationen).....	108
19 Qualitätssicherung im klinischen Labor:	110
20 Beispiele aus dem klinischen Alltag.....	113
21 Übungsfragen	123
22 Literatur	127

1 Vorbemerkung

Letzte Änderung: 02.07.2017

Dieses Skriptum ersetzt selbstverständlich kein Lehrbuch. Auf das von A. Moritz herausgegebene umfangreiche Lehrbuch „Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin“ (2014) wird ausdrücklich hingewiesen. Dieses Skriptum wurde in dem Bestreben erstellt, den Studierenden einige Informationen zu diesem Gebiet anzubieten, das auch Teil des Prüfungstoffes im Fach „Innere Medizin“ (§ 49 TAppV vom 27. Juli 2006) ist.

Mit drei Vorstellungen soll gleich am Anfang aufgeräumt werden, nämlich dass

- moderne Medizin sinnvoll nur unter umfangreichem Einsatz von Laboruntersuchungen möglich ist,
- die Ergebnisse von Laboruntersuchungen stets „schwarz auf weiß“ Klarheit schaffen und
- Laboruntersuchungen gründliche klinische Untersuchungen ersetzen können.

Der Inhalt geht an etlichen Stellen sicher über den angemessenen Prüfungstoff hinaus. Subjektivität bei der Einschätzung ließ sich nicht vermeiden.

Die Lektüre ist auch für Zahlenallergiker relativ ungefährlich.

Die Reihenfolge der Abschnitte entspricht in etwa derjenigen auf der Laborkarte der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung (KfW) der LMU München.

Zytologie ist nicht, einige andere Themen bisher sehr lückenhaft bearbeitet. An der Erweiterung des Skriptums wird gearbeitet. Hinweise auf Ergänzungsbedarf und Fehler sind wie immer willkommen. (klee@lmu.de)

Die Abschnitte über die einzelnen Analyte sind meist in folgender Weise untergliedert:

Physiologie und Pathophysiologie
Indikationen zur Bestimmung
Bestimmungsmethoden*
Referenzintervall(e)
Interpretation von Abweichungen

* Detaillierte Angaben zu den Methoden und deren Problematik sind nicht im Skript enthalten.

2 Abkürzungsverzeichnis

[X]	Konzentration des Analyten X im EZR (meist Plasma oder Serum)
AL	Anionenlücke (Anion gap)
AM	Atommasse
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BD	Basendefizit
BSP	Bromsulfophthalein
ChE	Cholinesterase
CK	Kreatinkinase
E.C.	Enzyme Commissio: internationales Gremium, das eine Klassifikation und Nomenklatur für Enzyme aufgestellt hat. Die erste Gruppe der Klassifikation sind Oxidoreduktasen, die zweite Transferasen.
EF	Eliminationsfraktion (s. Glossar)
EZR	Extrazellulärraum
EZV	Extrazellulärvolumen
FP	Flammenfotometrie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIDH	Glutamat-Dehydrogenase
GSH-Px	Glutathionperoxidase
Hb	Hämoglobin
HMV	Harnminutenvolumen
Hst	Harnstoff
Htk	Hämatokrit
HWZ	Halbwertszeit
ISE	Ionenselektive Elektrode
IZR	Intrazellulärraum
KfW	Klinik für Wiederkäufer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU
KM	Körpermasse
Kr	Kreatinin
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MM	Molare Masse
SID	Strong ion difference
TPP	Thiaminpyrophosphat
VK	Variationskoeffizient (Standardabweichung in % des Mittelwerts)

3 Glossar

Letzte Änderung 18.10.2016

Analyt: Substanz, deren Konzentration bestimmt werden soll

Eliminationsfraktion (EF): Anteil der mit dem Endharn ausgeschiedenen Masse einer Substanz an der im gleichen Zeitraum glomerulär filtrierte Masse

GFR (glomeruläre Filtrationsrate): pro Zeiteinheit (z.B. min) von allen Glomerula zusammen filtrierte Volumen an Primärharn

Matrix: Milieu, in dem die Konzentration eines Analyten bestimmt werden soll, z.B. Vollblut, Plasma, Serum, Liquor, Synovia, Milch

Pool: In einem anzugebenden Raum (z.B. Extrazellulärraum oder Körperwasser) vorhandene Masse einer Substanz

Renale Clearance: Die renale Clearance einer Substanz ist dasjenige Plasmavolumen, in welchem die in der Zeiteinheit mit dem Endharn ausgeschiedene Substanzmasse gelöst war, also sozusagen in der Zeiteinheit von der Substanz völlig befreit („geklärt“) wurde. Dieses Plasmavolumen ist virtuell, d.h., es ist nirgends wirklich identifizierbar vorhanden. Näheres im Kapitel „Nierenfunktion.“

4 Einleitung

Letzte Änderung 29.06.2017

4.1 Indikationen für Labordiagnostik

Praktische Medizin und Tiermedizin sind handlungsorientierte Disziplinen, in denen Entscheidungen darüber gefällt werden müssen, ob gewisse Interventionen entweder ganz oder nicht durchgeführt werden sollen. Informationen dienen dazu, diese Entscheidungen zu erleichtern oder sicherer zu machen. Die wichtigste Indikation für Labordiagnostik besteht daher in der Verbesserung oder Erleichterung des klinischen Managements, wofür in Tabelle 4.1.1 einige Beispiele gegeben werden.

Tab. 4.1.1: Beispiele für den Einsatz von Labordiagnostik

Diagnostik	<i>Prozess oder Zustand</i>	<i>Beispiele</i>
	Unmittelbar interventionsbedürftige Störung	Hypokalzämie, Hypoglykämie
	Organfunktionsstörung	EFNa (tubuläre Rückresorptionskapazität)
	Organschädigung	„Leberenzyme“, Creatinkinase
	Ausschluss von Differentialdiagnosen	Creatinkinase, Glutartest
	(subklinische) Unterversorgung	Mg, Se, „metabolische Profiltests“, Transketolase
	(subklinische) Intoxikation	Pb
Verlaufskontrolle		Bilirubin, freie Fettsäuren, Harnstoff, Hämatokrit
Prognostik	Zunehmende kardio-respiratorische Insuffizienz	L-Laktat bei Tieren mit Bronchopneumonie
	Schock	L-Laktat bei rechtsseitiger Labmagendrehung

Grundsätzlich sollte vor Einleitung einer Laboruntersuchung eine Frage stehen, deren Beantwortung das weitere klinische Vorgehen beeinflussen kann. Eine Untersuchung ohne mögliche Konsequenzen sollte nicht durchgeführt werden. Auch die Dauer einer Untersuchung ist von praktischer Bedeutung, denn eine Untersuchung zur Unterstützung des klinischen Managements hat nur Sinn, wenn das Ergebnis zu einer Zeit vorliegt, in der eine sinnvolle Intervention möglich ist. Vor allem in der Nutztierpraxis spielen auch die Kosten eine Rolle. Nicht unmittelbar mit dem klinischen Management verbunden, aber trotzdem von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind berufliche Befriedigung (Bertrand Russell: „It's nice to know things.“) und letztlich auch Image einer Praxis. (Mit der Verfügbarkeit leistungsfähiger, einfach zu bedienender Analysegeräte erweitert sich das Spektrum der in der Praxis durchführbaren Untersuchungen laufend.) Daneben gibt es an Hochschulkliniken noch die Aspekte der Forschung (Laborwerte als wissenschaftliche Rohdaten) und der Lehre (Illustration pathophysiologischer Vorgänge). Forensische Absicherung ist in der Buiatrik bisher von untergeordneter Bedeutung, könnte aber in Zukunft an Bedeutung zunehmen. Sogenannte

Befunderhebungsfehler können in seltenen Fällen von Gutachtern oder Gerichten als Behandlungsfehler (früher „Kunstfehler“ genannt) gewertet werden und zur Beweislastumkehr (s. Skript über Gerichtliche Veterinärmedizin, Berufs- und Standesrecht) führen (Hertzsch 2017)

4.2 Präanalytik

Mit Präanalytik ist alles gemeint, was der eigentlichen Laboruntersuchung vorgelagert ist. Dabei geht es unter anderem um folgende Aspekte:

- Auswahl der Probanden (bei Bestandsuntersuchungen)
 - Zeitpunkt der Probeentnahme (bei Parametern mit diurnalem Rhythmus der Blutkonzentration oder Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme von Bedeutung)
 - Vorbereitung des/der Probanden (Stress verändert die Konzentrationen mancher Substanzen im Blut)
 - Entnahmestelle (venöses Blut, arterielles Blut, Kapillarblut)
 - Probengefäße (mit oder ohne Antikoagulans, Art des Antikoagulans; NaF zur Verhinderung enzymatischer Reaktionen, z.B. Glykolyse)
 - Technik (Stauung, Vermeidung von Hämolyse bei der Entnahme, Beachtung des vorgeschriebenen Volumens bei Blutröhrchen mit Antikoagulans)
 - Kennzeichnung der Probengefäße
 - Transport, Aufbewahrung (Kühlung), Dauer bis zur Abtrennung des Plasmas/Serums und/oder zur Bearbeitung; ggf. Versand
- Im Labor: Verhinderung der Verwechslung von Proben

4.3 Konzentrationen und Dimensionen in der klinischen Chemie

Die meisten Angaben in der klinischen Labordiagnostik sind Konzentrationen. Eine Konzentration stellt man sich am einfachsten als eine Relation zwischen einer Anzahl von Teilchen und einem Flüssigkeitsvolumen vor, in dem diese Teilchen gelöst sind. Diese Relation kann man auch als Bruch ansehen, in dessen Zähler die Anzahl der Teilchen und in dessen Nenner das Volumen stehen. Lebende Organismen sind offene Systeme mit Stoffaustausch. Das bedeutet im Hinblick auf den genannten Bruch, dass sowohl der Zähler als auch der Nenner einen Zufluss und einen Abfluss haben, was dazu führt, dass der Wert des Bruches (in gewissen Grenzen) schwanken kann. So kann er zunehmen, wenn bei konstantem Nenner der Zähler größer wird (der Zufluss der Teilchen also deren Abfluss übersteigt) aber auch, wenn der Nenner kleiner wird (der Abfluss den Zufluss übersteigt), das Volumen also „schrumpft“. Es ist leicht einzusehen, dass es sehr viele mögliche Kombinationen gibt, die zu Veränderungen des Wertes des Bruches führen.

Es ist sinnvoll, als Bezugsvolumen für die Angabe von Konzentrationen eine anschauliche Größe zu verwenden, zum Beispiel 1 Liter. Natürlich könnte man auch eine völlig andere Größe verwenden, z.B. 23 Fingerhüte (sofern deren Volumen genormt ist), aber (ein) Liter erscheint als Dimension (= Einheit) doch deutlich praktischer. Damit ist der Nenner des Bruches fix. Die Dimension des Zählers muss auf der Basis des oben gewählten Bildes von Teilchen, die in einem Flüssigkeitsvolumen schwimmen, ein Maß für die Zahl der Teilchen sein, die sich in einem Liter befinden, oder aber eine Angabe ihrer Gesamtmasse.

Wenn jemand 0,9 g Traubenzucker in einem Liter Wasser auflöst, denkt sie/er vermutlich nicht unbedingt an die rund 3.000.000.000.000.000.000 Moleküle Glukose, die diese Masse ausmachen. (Nebenbei bemerkt, sind Kg und g Einheiten der Masse, nicht des Gewichts. Gewicht ist die Kraft, mit der sich Massen anziehen. Diese Kraft ist auf dem Mond nur etwa 1/6 so groß wie auf der Erde, während die Masse unverändert bleibt – von Spitzfindigkeiten einmal abgesehen. Die Einheit der Kraft ist Newton, früher pond. Gewicht kann man mit einer Federwaage messen, Masse mit einer Balkenwaage.) Deutlich „handlicher“ ist die Angabe, welcher Anteil eines Mols damit gemeint ist, nämlich 5 Tausendstel eines Mols, also 5 mmol (Die molare Masse von Glukose ist rund 180. Ein mmol bedeutet also 180 mg, 5 mmol 900 mg oder 0,9 g.)

Ein Liter Wasser enthält ca. $(1000/18,015) = 55,509$ Mol = 55.509 mmol H_2O . Daher bedeutet zum Beispiel die [Glukose] von 5 mmol/L eine Relation von 1 Glukosemolekül auf $55.509/5 = 11.102$ Wassermoleküle.

Es ist sinnvoll, Konzentrationen nach Möglichkeit in Bruchteilen von Mol pro Liter anzugeben, weil das eine Vorstellung von der Relation der Zahlen gelöster Teilchen gibt. Wenn beispielsweise die Konzentration von Harnstoff im Plasma oder Serum 5 mmol/L (= 5000 μ mol/L) und diejenige von Kreatinin 100 μ mol/L beträgt, schwimmen im Plasma oder Serum 50mal so viele Harnstoffmoleküle wie Kreatininmoleküle umher.

Früher übliche Einheiten wie mg/dL oder gar mg% sollten nicht mehr verwendet werden. Insbesondere ein Nebeneinander von verschiedenen Dimensionen, wie mitunter in einem Buchkapitel zu finden, kann zu Verwirrungen führen.

Es ist außerdem sinnvoll, einen Bruchteil von Mol zu wählen, bei dem die Zahl davor sich in einem halbwegs anschaulichen Rahmen bewegt, also zwischen 1 und 1000, was bei Verwendung der üblichen Bruchteile oder Vielfachen in Sprüngen von 10^{-3} bzw. 10^3 immer möglich ist (s. Tabelle 4.3.1).

Tab. 4.3.1: Nomenklatur der Größenordnungen im metrischen System:

T (Tera)	10^{12}		d (dezi)	10^{-1}
G (Giga)	10^9		d (centi)	10^{-2}
M (Mega)	10^6		m (milli)	10^{-3}
K (Kilo)	10^3		μ (mikro)	10^{-6}
H (Hekto)	10^2		n (nano)	10^{-9}
D (Deka)	10^1		p (pico)	10^{-12}
			f (femto)	10^{-15}

Größere oder kleinere Zahlen kommen in der Hämatologie und klinischen Chemie nicht vor.

Bei manchen Analyten (z.B. Globuline) ist es nicht möglich, die Konzentration in Bruchteilen von mol/L anzugeben, weil es sich um ein Gemisch von unterschiedlich großen Molekülen handelt. Hier sind die Angaben in g/L nicht vermeidbar.

Enzymaktivitäten werden in U/L angegeben (Ausnahme GSH-Px). Die SI-Einheit* kkat für die Aktivität von Enzymen hat sich in der klinischen Chemie (bisher) nicht durchgesetzt. 1 U/l ist definiert als Umsatz von 1 μ mol Substrat pro Minute, 1 kat als Umsatz von 1 mol Substrat pro Sekunde.

(*SI steht für Système international, das alle gebräuchlichen und (in Deutschland) gesetzlichen physikalischen Einheiten auf sieben Basiseinheiten zurückführt: Meter, Kilogramm, Sekunde, Ampere, Kelvin, Mol, Candela.)

In manchen Bereichen werden die Dimensionen ppm (parts per million = $1:10^6$) oder ppb (parts per billion = $1:10^9$!!) verwendet. Hier kommt ein absolut unverständlicher Unterschied zwischen dem englischen und dem kontinentaleuropäischen Zahlensystem zum Ausdruck, der schon zu vielen Missverständnissen geführt hat, vor allem bei 10^9 . Im englischen System fehlen die Größen Milliarde, Billiarde usw. 10^9 ist dort also bereits eine Billion, 10^{12} eine Trillion.

Mit der Dimension Milliäquivalent (meq, früher mval) wird die Wertigkeit quantifiziert, ohne Rücksicht auf die Masse. So kann z.B. die gesamte Azidität in einer Volumeneinheit Pansensaft (in meq/L) durch Titration festgestellt werden, ohne dass die relativen Anteile der einzelnen Säuren, also vor allem Essigsäure (C2), Propionsäure (C3) und Buttersäure (C4) ermittelt werden müssen, und 1 mmol einer dreiwertigen Säure (z.B. H_3PO_4) entspricht 3 meq.

Konzentrationen sollten auch als Konzentrationen bezeichnet werden. Ausdrücke wie „Blutspiegel“ oder „Blutwerte“ sollten nicht verwendet werden. Völlig indiskutabel ist die alleinige Benennung des Analyten (z.B. „Natrium steigt“)

4.4 Referenzintervalle

Letzte Änderung 12.06.2017

Laborwerte werden wie klinische Befunde erst dann als auffällig gewertet, wenn sie außerhalb eines als physiologisch oder „normal“ angesehenen Intervalls liegen. Die Festlegung eines solchen Referenzintervalls ist keine triviale Angelegenheit. Zunächst einmal sollte die verfolgte Fragestellung so präzise wie möglich formuliert werden, denn von ihr hängt die Definition der Referenzpopulation ab, deren Größe meist nicht bekannt ist, aus der nach bestimmten Regeln Referenzindividuen ausgewählt werden. An ihnen werden nach strengen Regeln Referenzwerte erstellt, aus denen sich eine Referenzverteilung ergibt. In der Verteilung werden wiederum nach Regeln Referenzgrenzen festgelegt, zwischen denen das Referenzintervall liegt. Sollen Referenzintervalle für „gesunde“ Individuen erstellt werden, was wiederum von der verfolgten Fragestellung abhängt, ist unter anderem die Definition von „Gesundheit“ Voraussetzung der Einbeziehung eines Individuums in die Gruppe der Probanden notwendig. Hier besteht eine gewisse Gefahr des Zirkelschlusses: Ein Individuum wird dann als „gesund“ eingestuft, wenn der Wert, der bei ihm für den interessierenden Analyten ermittelt wird, innerhalb eines bereits bestehenden Referenzintervalls liegt.

Eine vor allem bei der Bearbeitung von Dissertationsprojekten wichtige Frage ist die nach der zur Erstellung eines Referenzintervalls nötigen Anzahl von Probanden. Die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) empfiehlt eine Mindestanzahl von 120 Probanden (Clin. Chim. Acta 137(1984), 97-114 unter Bezug auf Reed et al. Clin. Chem. 17 (1971) 275-284). Die Frage der Repräsentativität betrifft nicht den Umfang der Stichprobe der Probanden, sondern den Auswahlmodus. Eine Stichprobe ist dann repräsentativ, wenn jedes Mitglied der Zielgruppe (Referenzpopulation) die gleiche Chance hatte, ausgewählt zu werden. Die Größe der Stichprobe bestimmt die Größe des Vertrauensintervalls (s. Skript über Klinische Epidemiologie).

Zunächst muss entschieden werden, ob nur Erhöhung oder nur Erniedrigung eines Wertes oder auch beides krankhaften Charakter hat. Im letzten Fall, und wenn die Verteilung der Werte hinreichend einer GAUSS-Verteilung entspricht, was keineswegs immer der Fall ist, wird ein Referenzintervall oft aus arithmetischem Mittel ± 2 Standardabweichungen errechnet. Dies bewirkt, dass an beiden Enden der Verteilung jeweils ca. 2,5 % der Population „abgeschnitten“ werden, ihre Werte mithin als auffällig kategorisiert werden, obwohl alle Werte von „gesunden“ Individuen stammten. Ist die Voraussetzung der GAUSS-Verteilung nicht erfüllt, können die Grenzen des Referenzintervalls unterhalb der 2,5 % höchsten und oberhalb der 2,5 % niedrigsten Werte gezogen werden. Wenn allein Erhöhung von klinischem Interesse ist (wie zum Beispiel bei der Aktivität der meisten plasmaunspezifischen Enzyme), ist es meines Erachtens wenig sinnvoll, von einem Referenzintervall zu sprechen, denn eine Untergrenze ist nicht von klinischer Relevanz und wird auch nicht angegeben.

Neben dieser mehr statistischen Methode gibt es noch andere Methoden, Referenzintervalle festzulegen, von denen noch eine erwähnt werden soll, weil sie besonders den Belangen der klinischen Medizin als handlungsorientierter Disziplin entgegenkommt. In der Humanmedizin wird beim Blutdruck eine Grenze dort gesetzt, ab der es für die Betroffenen von Nutzen ist, Antihypertensiva einzusetzen. In der Nutztiermedizin wäre eine Grenze da zu ziehen, von wo ab eine Intervention

wirtschaftlich ist. Diese Konzepte mögen theoretisch sehr einleuchtend klingen; ihre praktische Umsetzung ist aber alles andere als trivial.

Eine Reihe von Faktoren kann die Ausprägung von Laborparametern beeinflussen, so zum Beispiel Rasse, Geschlecht, Alter, Trächtigkeit, Laktationsstadium, Tageszeit, Intervall seit der letzten Futteraufnahme. Referenzintervalle sind offensichtlich umso schmaler, je mehr dieser Faktoren standardisiert werden, was letztlich auch etwas mit der verfolgten Fragestellung zu tun hat, die auch die relative Bedeutung falsch positiver und falsch negativer Beurteilungen bestimmen kann.

Die meisten der in Lehrbüchern angegebenen Referenzintervalle scheinen nach dem Motto "One size fits all" erstellt worden zu sein. Außerdem wird kaum jemals angegeben, auf welche Weise die angegebenen Referenzintervalle ermittelt wurden, und verschiedene Bücher geben oft leicht unterschiedliche Referenzintervalle an. Diese Unterschiede sind aber in aller Regel klinisch irrelevant. Zum Beispiel ist es unerheblich, ob die Obergrenze des Referenzintervalls für die [Hst] im Plasma/Serum bei 5 mmol/L oder 6 mmol/L liegt.

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Referenzintervalle auf Rinder und stammen zumeist aus dem Labor der KfW.

4.5 Interpretation von Laborergebnissen

Letzte Änderung: 27.06.2017

Ein Laborwert gewinnt erst durch den Vergleich mit anderen eine potentiell verwertbare Information. Der Vergleich eines an einem Patienten ermittelten Wertes mit einem aus den Werten "gesunder" Individuen erstellten Referenzintervall gestattet nur die Beurteilung als „unauffällig“ oder „auffällig“, wobei letzterer Fall als Indikation für weitere Untersuchungen angesehen werden kann. Die Einordnung des betreffenden Individuums als „nicht-gesund“ dürfte aber in den meisten Fällen schon vor der Ermittlung eines Laborwertes erfolgt sein und Anlass zur Durchführung von Laboruntersuchungen gegeben haben. Hilfreicher wäre die Angabe des Anteils der als unauffällig angesehenen Individuen, bei dem Werte in mindestens dieser Größe gemessen wurden. Die Ausprägung von Laborparametern wird mehr von pathophysiologischen Prozessen (z.B. Dehydratation, Azidose, Stress) als von definierten Krankheitseinheiten (z.B. Listeriose, Paratuberkulose) beeinflusst. Direkte Hinweise auf ganz bestimmte Krankheiten geben Laborwerte daher selten, so sehr das die praktische Diagnostik vereinfachen würde. In den meisten Fällen gibt es vielmehr eine mehr oder weniger breite Überlappung der Werte von Patienten mit dem Referenzintervall. Die Verteilungskurve von Patientenwerten ist nicht symmetrisch, sondern auf der Seite pathologischer Werte weit ausgezogen (s. Abb.4.5.1).

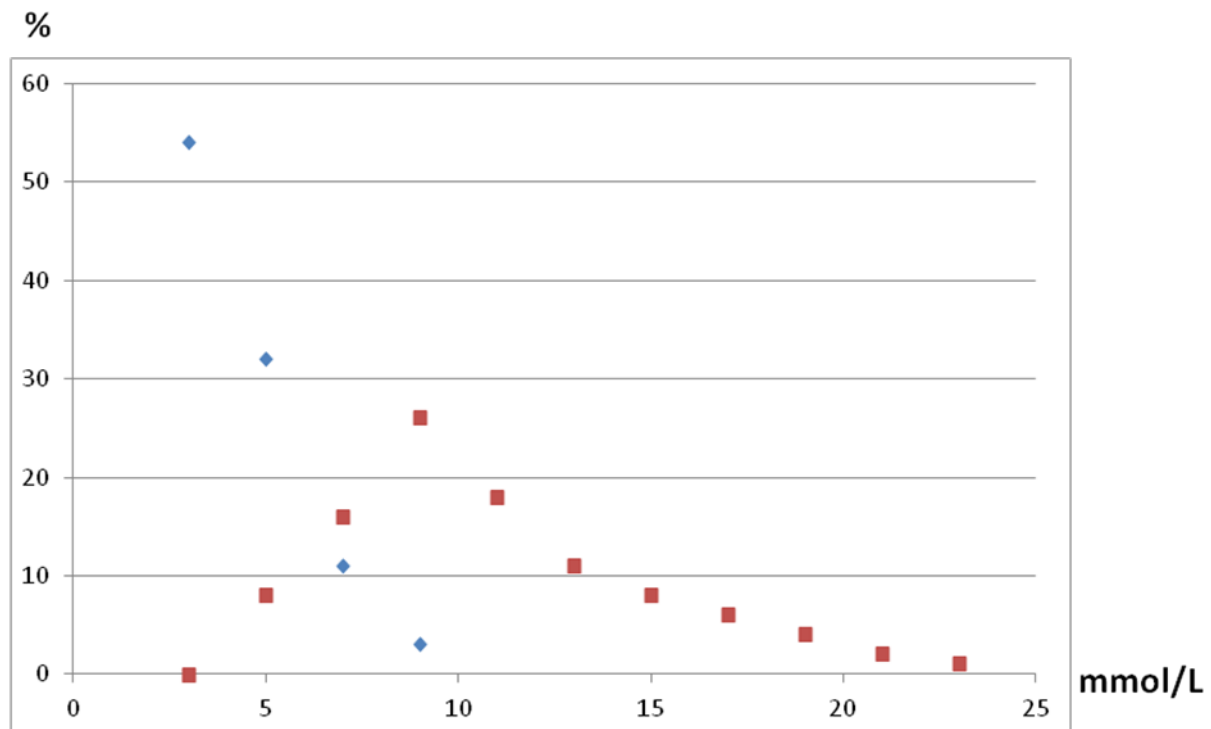


Abb. 4.5.1: Fiktive Verteilung des Anteils (%) der Werte für [Hst] (mmol/L) bei Kontrollen (blau) und Patienten (rot). Illustriert werden soll die Tatsache, dass sich die Verteilungskurven für Patientenwerte weit zur pathologischen Seite hin ausziehen. Außerdem soll die (übliche) Überlappung der Verteilungskurven dargestellt werden.

Einige der möglichen Probleme bei der Interpretation von Laborwerten sollen hier besprochen werden.

Mitunter entsteht Verwirrung, weil verschiedene Einheiten für einen Parameter in Mitteilungen von Labors oder in der Literatur angegeben werden (s. Kapitel 4.3). Verschiedene Labors können verschiedene Referenzintervalle (s. Kapitel 4.4) für einen bestimmten Parameter angeben. Wenn Laborwerte selten angefordert (oder bestimmt) werden, besteht die Gefahr, dass ihre diagnostische oder prognostische Validität (Aussagekraft) überschätzt wird, etwa nach dem Motto, dass sich der Aufwand gelohnt haben muss. In formaler Hinsicht kann die Validität von Laborwerten wie diejenige klinischer Befunde unter den Gesichtspunkten *Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte* beurteilt werden (s. Skriptum über Klinische Epidemiologie). Neben der diagnostischen Sensitivität und Spezifität gib es auch die Aspekte der analytischen Sensitivität und Spezifität. Analytische Sensitivität ist die Angabe der unteren Nachweisgrenze des Verfahrens. Analytische Spezifität gibt an, inwieweit die Methode nur die gesuchte Substanz erfasst. Zur *Qualitätssicherung im klinischen Labor* gehören die Überwachung von Präzision und Richtigkeit (s. Kapitel 18). Laborwerte stellen Schnappschüsse von mitunter sehr dynamischen (patho)physiologischen Prozessen dar. Entsprechend vorsichtig sollten sie interpretiert werden. Es ist auch nicht einfach, auf der Basis eines einzelnen Bildes aus der Mitte eines Films dessen Ausgang vorauszusagen. Es ist leicht einzusehen, dass die *diagnostische Spezifität* von Laborwerten proportional zu ihrem Abstand vom Referenzintervall ist. Bei extrem erscheinenden Werten sollte deren Plausibilität kritisch geprüft werden. Dazu gehören die Fragen nach der Vereinbarkeit mit dem Leben, mit den klinischen Befunden und mit weiteren Laborwerten. Im Zweifelsfall sollte, falls möglich, eine Wiederholung am selben Material oder anderenfalls eine Nachuntersuchung durchgeführt oder bestellt werden.

Autoanalyser können „bedenkenlos“ Laborwerte mit 5 Stellen nach dem Komma ausdrucken, was aber keinesfalls der möglichen Präzision der Bestimmung entspricht. Vielleicht ist ein Beispiel aus der klinischen Medizin hilfreich. Wenn jemand bei einem Rind über 7 Minuten die Herzschläge zählt und auf 503 Schläge kommt, wäre die „wahre“ Herzfrequenz dann $503/7 = 71,85714286$ Schläge pro Minute?

Solche Beispiele für inadäquate Präzision findet man oft in der Presse. Hier zwei Beispiele: in einer Zeitung steht unter einem Bild der Niagarafälle 567811 Liter pro Sekunde.

Überschriften eines Artikels in einer Ausgabe der „Welt“:

Das Kambrium.

Etwa 500 Millionen Jahre vor Christi Geburt.

Bei den meisten klinischen Laboruntersuchungen ist die dritte Stelle schon ungewiss (s. Kapitel .19). Damit ist die Frage verbunden, wann sich ein nach einem Zeitintervall ermittelter Wert von dem vorherigen wirklich unterscheidet, also entweder eine echte Besserung oder Verschlechterung eingetreten ist, was für die Beurteilung von Belang sein kann. Bei drastischen Änderungen gibt es kein Problem, aber hier geht es ja auch um das Prinzip. Angenommen, der VK der Hst-Bestimmung von Tag zu Tag sei 7 % (bei manueller Bestimmung, also nicht mit einem Autoanalyser), und der erste ermittelte Wert sei 23 mmol/L. Dann liegt der wahre Wert mit 95%iger Sicherheit innerhalb des Vertrauensintervalls um den ermittelten Wert (± 2 VK), hier 19,8 - 26,2 mmol/L. Erst wenn der nachfolgende Wert

17,3 mmol/L oder tiefer liegt ($17,3 + 14 \% = 19,7$), handelt es sich mit hinreichender Sicherheit um eine echte Änderung.

5 Die wichtigsten Bestimmungsmethoden

Letzte Änderung 28.08.2015

Spektral- und Filterfotometrie

<http://de.wikipedia.org/wiki/Photometrie>

Das gesuchte Substrat wird durch enzymatische Reaktionen umgesetzt, in deren Verlauf eine andere Substanz gebildet (oder verbraucht) wird, deren Konzentrationsanstieg (oder –abfall bei der kinetischen Messung) oder Endkonzentration (bei der Endpunktmessung) anhand ihrer Lichtabsorption bei einer bestimmten Wellenlänge fotometrisch gemessen wird.

Beispiele: Glukose (Hexokinase), Kreatinin (Kreatininase). Die Bestimmung von Enzymaktivitäten geschieht in ähnlicher Weise, indem adäquates Substrat (zum Beispiel Hst für das Enzym Urease) zur Verfügung gestellt wird.

Flammenphotometrie (FP)

<http://flexikon.doccheck.com/de/Flammenphotometrie>

In Propangas- oder Acetylenflamme werden Na- oder Kaliumionen angeregt, Licht zu emittieren, dessen Intensität gemessen wird und der Konzentration dieser Elektrolyte in der Probe proportional ist.

Potentiometrie (ionenselektive Elektroden, ISE)

Kompliziertes Verfahren mit elektrochemischen Sensoren.

Beispiele: Na, K, Cl, Ca, Li, Mg, pH, Glucose, Laktat, Hst

Coulometrie

<http://de.wikipedia.org/wiki/Coulometrie>

Es handelt sich um ein elektrochemisches Bestimmungsverfahren, bei dem (nach dem Faradayschen Gesetz) von der verbrauchten Strommenge auf die Masse an umgesetzter Substanz geschlossen wird.

Beispiel: Chlorid im Pansensaft

Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)

Prinzip (vereinfacht): Licht einer bestimmten Wellenlänge, das von bestimmten Atomen absorbiert (und dadurch in der Intensität geschwächt wird), wird durch die zerstäubte und atomisierte Probe geschickt. Die Extinktion (Schwächung) des Lichts ist der Konzentration des zu detektierenden Elements proportional.

Beispiel: Metalle, Halbmetalle

Reflexionsphotometrie ("Trockenchemie")

Aus sehr bescheidenen Anfängen wurde diese Methodik zu leistungsfähigen Systemen entwickelt, die von verschiedenen Firmen angeboten werden. Verwendet werden Trockenreagenzträger, die aussehen wie Teststreifen aber sehr komplex aufgebaut sind, und alle nötigen Reagenzien enthalten. Ein bestimmtes Volumen Serum oder Plasma (bei manchen auch Vollblut mit Antikoagulans) wird auf das Testfeld aufgetragen, und der Träger wird in das Gerät gegeben. Der Rest der Bestimmung erfolgt automatisch. Die Spektren an verfügbaren Bestimmungen unterscheiden sich von Anbieter zu Anbieter etwas, sind aber meist für die Praxis ausreichend.

6 Blutgase und Säuren-Basen-Haushalt

Letzte Änderung 02.06.2017

6.1 pH

Physiologie und Pathophysiologie

Das (oder der) pH ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der molaren H^+ -Ionen-Konzentration. Da die pH-Skala eine logarithmische ist, erscheint der Bereich, in dem das pH des Blutes mit dem Leben vereinbar ist (ca. 6,8 bis 7,8) relativ eng. Tatsächlich ist aber die H^+ -Ionenkonzentration bei pH 6,8 10mal so hoch wie bei pH 7,8 (Abb. 6.1)

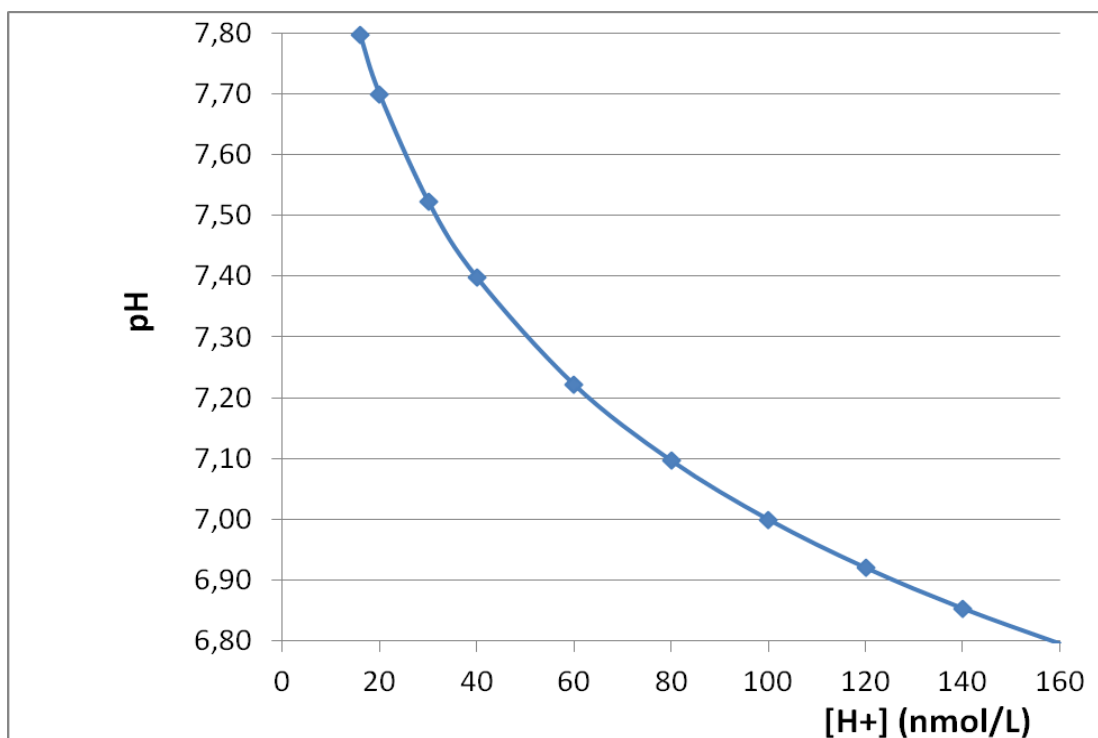


Abb. 6.1 H^+ -Ionenkonzentration (nmol/L) und pH

Mechanismen der Homöostase der H^+ -Konzentration

1. Chemische Pufferung durch extrazelluläre und intrazelluläre Puffer. HCO_3^- ist wichtigster extrazellulärer Puffer, kann aber CO_2 nicht puffern. Intrazelluläre Puffer: Proteine, Phosphate, Hb. Weitere Puffer: Knochen
2. Regulation des CO_2 -Partialdrucks durch Veränderung der Respiration
3. Kontrolle der HCO_3^- -Konzentration durch Veränderung der renalen Ausscheidung von HCO_3^- .

Mengenmäßig macht Kohlensäure über 99 % der pro Zeiteinheit endogen anfallenden Säuren aus. Sie wird sehr rasch über die Lungen ausgeschieden. Die übrigen („fixen“) Säuren werden relativ langsam über die Nieren ausgeschieden.

Ein in der klinischen Chemie häufig verwendeter Begriff ist die Basenüberschuss (BÜ) (engl.: base excess). Definition: Verbrauch an starker Säure oder Lauge (in

mmol/L) zur Titration von Blut unter Sauerstoffsättigung, bei CO₂-Partialdruck von 40 mm Hg und bei 37 °C bis pH 7,40. Der physiologische BÜ ist tierartlich etwas unterschiedlich. Der Referenzbereich für Rinder liegt bei 0 ± 2,5 mmol/L (im venösen Blut).

Negativer BÜ wird auch als Basendefizit bezeichnet.

Die Besprechung von metabolischer Alkalose und Azidose basiert hier auf der Henderson-Hasselbalch-Gleichung, für die es verschiedene Versionen gibt. Bezogen auf Blut wird sie meist in folgender vereinfachter Form geschrieben

$$\text{pH} = 6,1 + \lg\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}\right)$$

Dabei ist 6,1 die scheinbare Dissoziationskonstante der Kohlensäure (also das pH, bei dem Kohlensäure zur Hälfte dissoziiert ist; andere Angaben liegen bei 6,35). Normalerweise beträgt das Verhältnis der Konzentrationen von HCO₃⁻ und CO₂ etwa 20:1 (lg20 = 1,3), was ein physiologisches pH von 6,1 + 1,3 = 7,4 ergeben würde. Der Zähler des Bruches repräsentiert die metabolische Komponente, der Nenner die respiratorische. Veränderungen des pH zeigen die primäre Störung (Azidose oder Alkalose) an; die gegenläufige Veränderung eines Parameters spiegelt die Kompensation wider. Ein Beispiel: Bei erheblicher Azidose durch Verlust von HCO₃⁻ verkleinert sich der Zähler. Zur Kompensation wird vermehrt CO₂ abgeatmet, und der Nenner verkleinert sich ebenfalls, wodurch der Wert des Bruches sich wieder dem normalen Zustand nähert.

Alternative Modelle zur Beschreibung des Säuren-Basen-Haushaltes wurden u.a. von STEWART und (in vereinfachter Form) CONSTABLE publiziert. Im Mittelpunkt steht hier die Differenz der Konzentrationen starker Ionen (Strong Ion Difference, SID), also vor allem Na und Kalium einerseits, und Cl, und z.B. Laktat andererseits, als wesentliche Größe, die den Säuren-Basen-Haushalt dominiert. Darüber, ob das Modell von Stewart Verbesserungen im Bereich der praktischen Medizin bringt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Alkalose bezeichnet den Prozess, der [H⁺] senkt (also das pH anhebt). Das Ergebnis ist Alkalämie.

Metabolische Alkalose: Erhöhung des Blut-pH durch primären Anstieg der HCO₃⁻-Konzentration. Häufigste Ursache beim Rind ist Sequestration von salzsäurehaltigem Labmagensaft im Labmagen oder in den Vormägen (nach abomaso-ruminalen Reflux). Als Folge ist der Austausch von Hydrogenkarbonationen gegen Chloridionen im Dünndarm verringert, was wiederum dazu führt, dass im Plasma [Cl] sinkt, [HCO₃⁻] dagegen ansteigt. Die respiratorische Kompensation dieses Zustandes durch Reduktion des Gasaustausches (mit der Folge eines Anstiegs von pCO₂ = respiratorische Azidose) ist wegen der Gefahr einer Hypoxämie nur bedingt möglich.

Azidose bezeichnet den Prozess, der [H⁺] steigert. Das Ergebnis ist Azidämie.

Metabolische Azidose: Erniedrigung des Blut-pH durch primäres Absinken der [HCO₃⁻]. Möglich sind Additionsazidose (zum Beispiel Erhöhung des Anfalls von organischen Säuren, vor allem von Milchsäure, aber auch Ketonkörper [Ketoazidose]) und Subtraktionsazidose (zum Beispiel Verlust von bikarbonatreichem Speichel bei Schlucklähmung oder von Dünndarmsekret bei Durchfall). Die

Unterscheidung ist anhand der Anionenlücke (s. dort) möglich. Respiratorische Kompensation durch Steigerung der Abatmung von CO₂ ist bis zu einem gewissen Grad möglich.

Respiratorische Azidose: Anstieg von pCO₂ aufgrund respiratorischer Insuffizienz.

Indikationen zur Bestimmung der Blutgase

Verdacht auf Azidose, Erfolgskontrolle nach Azidosekorrektur

Bestimmungsmethoden

In Kliniken mit Blutgasanalytoren, die meist auch weitere Parameter automatisch bestimmen. Tragbare Geräte für die ambulante Praxis sind verfügbar. Früher gab es ein einfaches Gerät zur Bestimmung der Konzentration von Hydrogenkarbonat („Harleco“-Apparat), dessen Funktionsprinzip kurz erklärt werden soll. Etwa 95 % des im Plasma vorhandenen CO₂ ist in Form von Hydrogenkarbonat. Wenn ein bestimmtes Volumen Plasma mit Milchsäure versetzt wird, wird Hydrogenkarbonat vollständig zu CO₂, dessen Volumen mit dem aus einer Referenzlösung mit einer Hydrogenkarbonat-Konzentration von 25 mmol/L entweichenden verglichen werden kann. Verhalten sich die Volumina z.B. wie 0,8:1, dann beträgt die Hydrogenkarbonat-Konzentration in der Probe $0,8 \cdot 25 = 20$ mmol/L.

Referenzintervalle

Venöses Blut:

pH 7,35 - 7,45 (45 – 35,5 nmol/L)

pCO₂ 35 - 53 mm Hg (zum Vergleich: Luftdruck ca. 760 mm Hg oder 1013,25 hPa)

pO₂ 20 – 40 mm Hg

HCO₃ 22- 28 mmol/L

BE $0 \pm 2,5$ mmol/L

Arterielltes Blut:

Sauerstoffsättigung > 95 %

Zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung gibt es im Wesentlichen die folgenden Möglichkeiten:

- exakte Messung der Sauerstoffsättigung (sO₂) mittels CO-Oxymeter
- Berechnung der Sauerstoffsättigung (O₂-SAT) aus pO₂ unter Einbeziehung weiterer Parameter ([Hb], Temperatur, pH sowie pCO₂).

Der Einsatz von Pulsoxymetern an der Zunge ist nur bei narkotisierten Rindern möglich.

Interpretation von Abweichungen

Die klinische Bedeutung von Abweichungen des pH hängt sehr von der auslösenden Krankheit ab. So ist beispielsweise starke Subtraktionsazidose (etwa bei Listeriose) bei vergleichbarem pH wesentlich unproblematischer als L-Laktatazidose bei rechtsseitiger Labmagenverlagerung und -drehung.

6.2 Anionenlücke (engl.: Anion gap)

Letzte Änderung: 29.06.2017

Definition: Errechnete Größe zur groben Quantifizierung der Konzentration nicht bestimmter Anionen im Plasma/Serum. Es gibt verschiedene Formeln zur Berechnung. Am häufigsten wird die folgende verwendet:

$$AL \text{ (meq/L)} = ([Na] + [K]) - ([Cl] + [HCO_3])$$

Die Dimension der AL ist meq/L, weil die Wertigkeit der nicht bestimmten Anionen unterschiedlich sein kann.

Der größte Teil der AL wird durch Albumin verursacht. Daher sinkt ihre Größe bei Hypalbuminämie, und zwar um etwa 0,25 meq/L pro 1 g/L Absenkung der Albuminkonzentration.

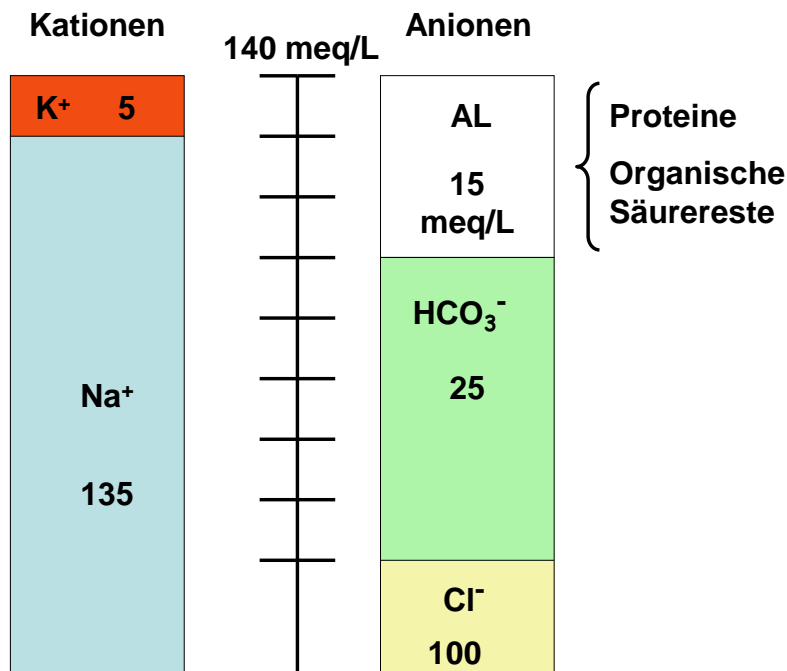


Abb. 6.2.1: Normale Anionenlücke

Bei Subtraktionsazidose (Verlust von HCO₃ mit Speichel oder Faeces) wird der Verlust durch Cl ausgeglichen, und die Anionenlücke bleibt (mehr oder weniger) unverändert.

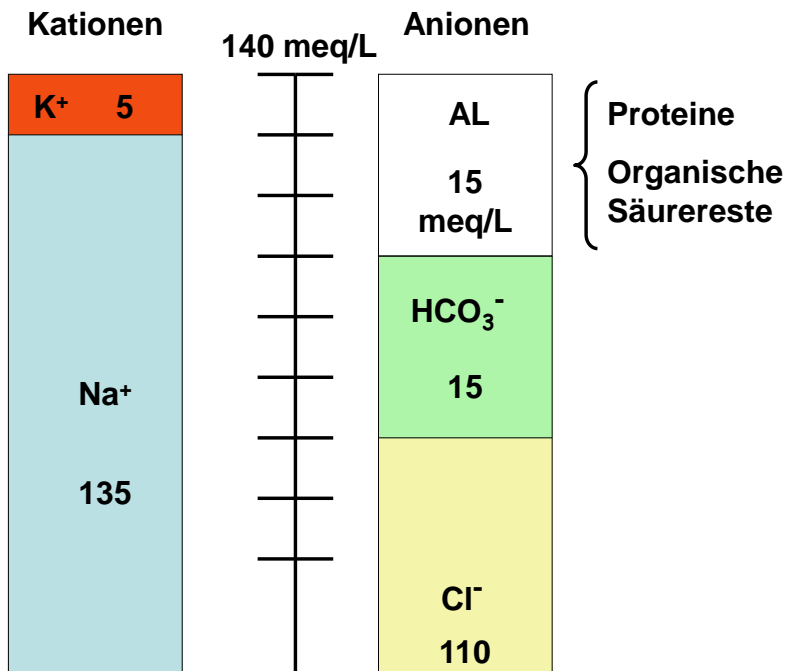


Abb. 6.2.2: Anionenlücke bei Subtraktionsazidose

Bei Additionsazidose steigt die Konzentration nicht flüchtiger organischer Säuren (vor allem Laktat) an. Die Anionenlücke wird dadurch größer.

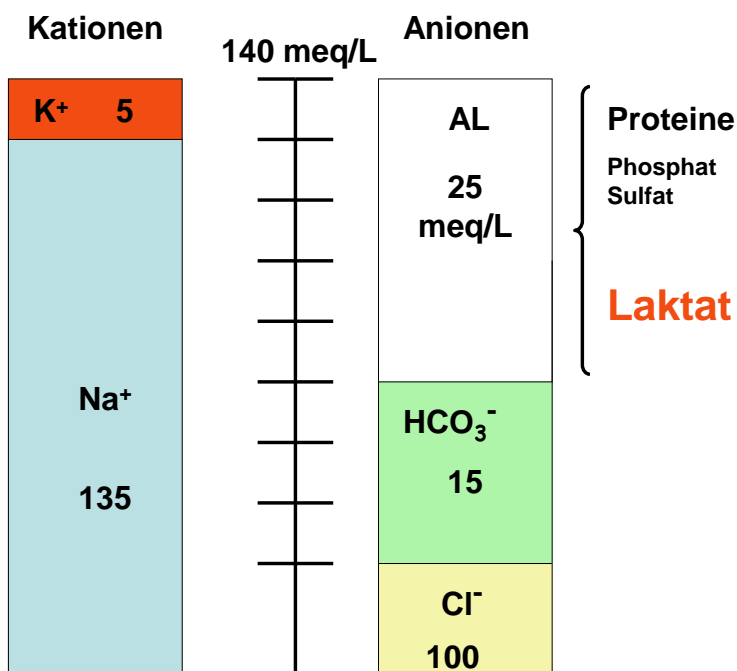


Abb. 6.2.3: Anionenlücke bei Additionsazidose

Indikation zur Bestimmung

Differenzierung von metabolischen Additionsazidosen (z.B. durch Anstieg der L- oder D-Laktatkonzentration im Blut, bei denen die AL vergrößert ist), und Subtraktionsazidosen (durch Verlust von HCO_3^- über Kot oder Speichel, bei denen die AL unverändert ist, weil HCO_3^- durch Cl^- ersetzt wird).

Da aber beide Arten der Azidose gleich behandelt werden, hat die Kenntnis der AL nur begrenzte praktische Bedeutung.

Referenzintervall

ca. 14 – 26 meq/L. Die Angaben einzelner Autoren unterscheiden sich zum Teil erheblich.

7 Blutbild

(Alle Fotos in diesem Kapitel: Ingrid Hartmann)

7.1 Rotes Blutbild („Erythron“)

Letzte Änderung 29.06.2017

7.1.1 Erythrozyten

Physiologie und Pathophysiologie

Das Blutvolumen eines (erwachsenen) Rindes macht etwa 10 % der Körpermasse aus.

Erythrozyten leben etwa 100 Tage. Das bedeutet, dass pro Tag etwa 1 % der Gesamtzahl neu gebildet werden muss; das sind über 40 Millionen (was aber nur den Erythrozyten in wenigen μL Blut entspricht) pro Sekunde bei einer erwachsenen Kuh.

Indikationen zur Bestimmung

In Kombination mit den Erythrozyten-Indices (siehe unten) dient die Bestimmung der Erythrozytenkonzentration zur Feststellung und Differenzierung von Anämien; Verlaufskontrolle nach Blutübertragung

Bestimmungsmethoden

Die Zahl der Erythrozyten pro Volumeneinheit kann in einer Zählkammer oder mithilfe eines Zellzählgerätes („Counter“) entweder nach der Impedanz- oder nach der Streulichtmethode bestimmt werden. Da die Erythrozyten bei verschiedenen Tierarten unterschiedlich groß sind, müssen die Schwellenwerte an den Geräten entsprechend eingestellt werden.

Referenzintervall (KfW)

5 - 8 T/L

Rindererythrozyten weisen erhebliche Anisozytose auf.

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) variiert zwischen 40 und 60 fL.

Die Erythrozyten von Schafen sind homogener. Das MCV liegt zwischen 26 fL. und 34 fL. Annähernd das gleiche Volumen findet sich bei Rindern im Alter von 2 bis 6 Monaten. Davor und danach sind sie größer. Das mittlere MCV von Ziegenerythrozyten bewegt sich zwischen 16 und 22 fL. Sie sind also weniger als halb so groß wie Erythrozyten beim Rind.

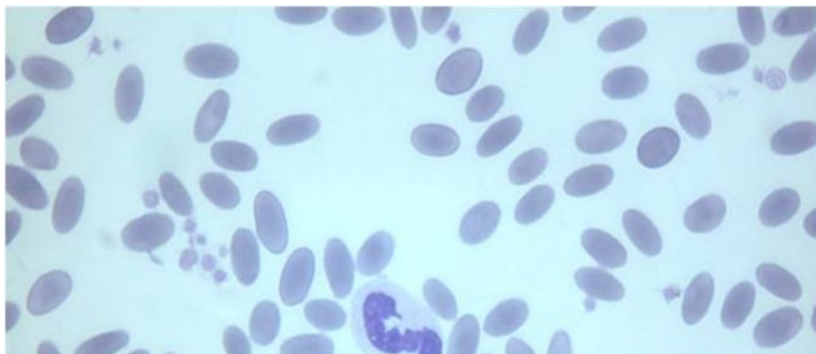
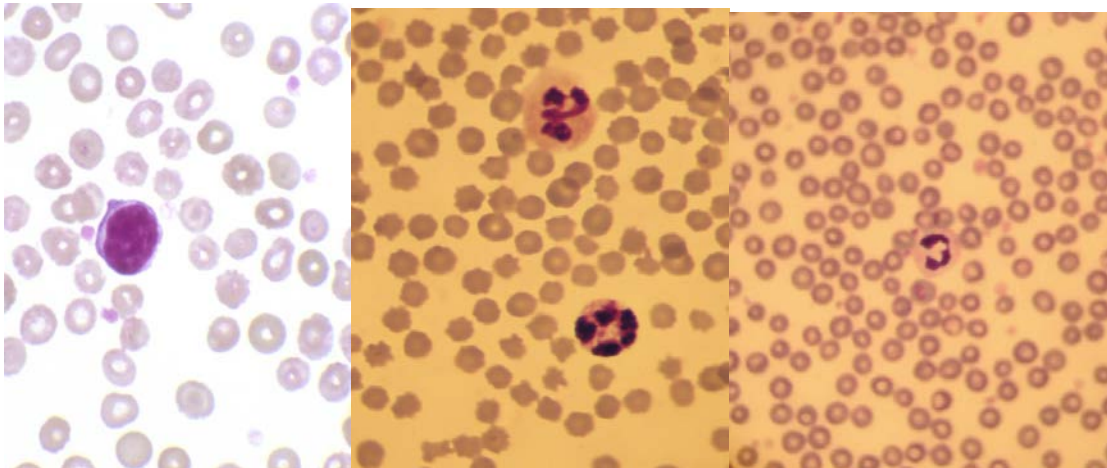


Abb. 7.1.1 Erythrozyten von Rind oben (links), Schaf (oben Mitte), Ziege (oben rechts), Alpaka (unten)

Reifungsreihe der Erythrozyten

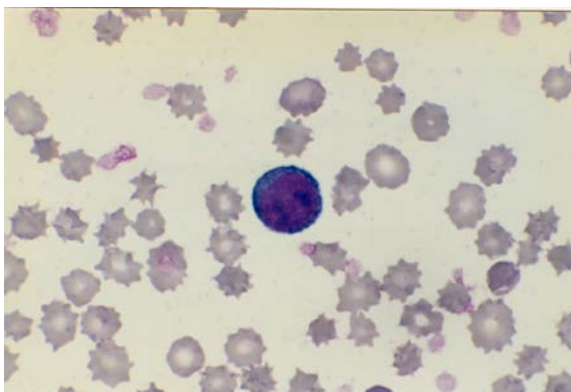


Abb. 7.1.2: Proerythroblast

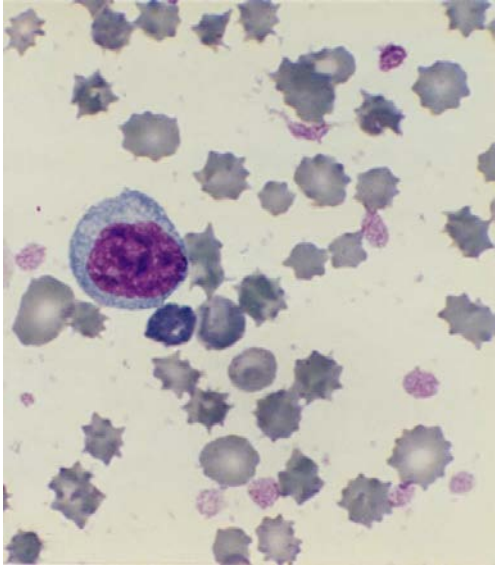


Abb. 7.1.3: Erythroblast

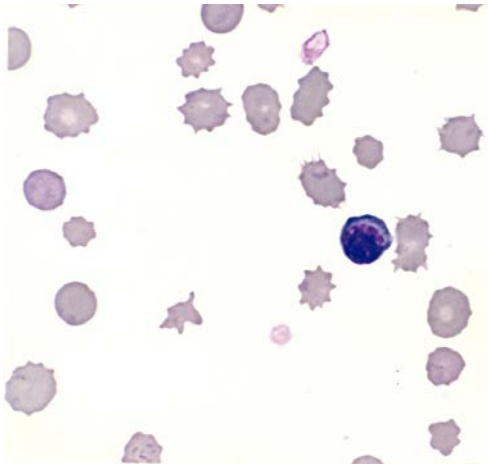


Abb. 7.1.4: Normoblast

Retikulozyten (Jugendliche Erythrozyten mit einem je nach Alter mehr oder weniger ausgeprägten Netzwerk (Kernreste), das nach Vitalfärbung mit Brilliantkresylblau nachweisbar ist (rechtes Bild). Ihr vermehrtes Auftreten im peripheren Blut (quantifiziert pro Tausend Erythrozyten) beweist die Fähigkeit zur Regeneration nach Blutung- oder Hämolyse.

Veränderungen der Erythrozytenmorphologie

Poikilozytose:

Birnen- , Keulen- oder Halbmondformen; Zeichen einer schweren Schädigung der Erythropoese

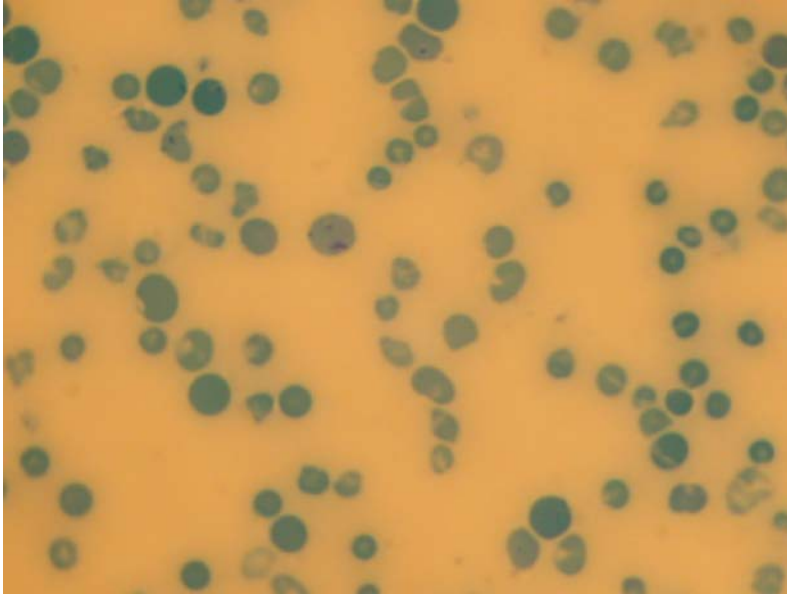


Abb. 7.1.5: Ausgeprägte Anisozytose und Poikilozytose

Anulozyten:

Ringformen, abnorm dünne Zellen mit Erniedrigung des Färbeindex

Target –Zellen:

Schießscheibenzellen, ringförmige Zeichnung mit Verdichtung des Zentrums.

Akanthozyten:

Erythrozyten mit schmalen, pseudopodienartigen Ausläufern an der Zelloberfläche.

Veränderungen des Färbeverhaltens von Erythrozyten

Anisochromie:

Unterschiede in der Anfärbarkeit der Erythrozyten durch Unterschiede in der Hämoglobinfüllung oder Zelldicke

Polychromasie:

Steigerung der Anfärbarkeit einzelner Zellen mit basischen Farbstoffen

Basophile Tüpfelung:

Variation der Verteilung der basophil anfärbbaren Substanz – Zeichen einer Steigerung der Regeneration bei Störung der Erythropoese. Tritt zum Beispiel bei Bleivergiftung auf.

7.1.2 Hämoglobin

[Hb] wird fotometrisch bestimmt.

Referenzintervall (KfW) 100 – 130 g/L oder 6,2 – 8,7 mmol/L (als Molekül wird hier jede der vier Untereinheiten mit molarer Masse von etwa 16.130 angesehen).

7.1.3 Hämatokrit (Volumenanteil der Erythrozyten am Vollblut)

Bestimmungsmethoden: Zentrifuge oder Zellzählgerät

Referenzintervall: 0,30 – 0,36 L/L (oder dimensionslos) oder 30 – 36 Vol.%)

Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Menschen haben männliche Rinder keinen höheren Hämatokrit als weibliche.

Interpretation von Abweichungen

Erhöhungen der Konzentration der Erythrozyten sowie des Hämoglobins oder des Hämatokrits sind so gut wie immer auf Dehydratation zurückzuführen. Der Grad der Dehydratation lässt sich aber zumindest bei Kälbern anhand einer einmaligen Bestimmung des Hämatokrits nicht hinreichend sicher abschätzen, da viele Kälber leicht anämisch sind und die Ausgangswerte naturgemäß nicht bekannt sind. Daher ist die klinische Beurteilung der Dehydratation anhand des Hauturgors und der Bulbuslage einfacher und besser.

Absolute Polyzythämie (Zunahme der Erythrozytenmasse) ist höchstens bei Rindern zu erwarten, die in größeren Höhen gehalten werden, da Rinder im Allgemeinen nicht mit „Epo“ gedopt werden.

Bei Reduktion des Plasmavolumens steigt die Konzentration von Gesamteiweiß relativ stärker an als der Hämatokrit. Der Hämatokrit steigt relativ umso stärker an, je niedriger der Ausgangswert war.

Die relative Reduktion des Plasmavolumens (und damit des Extrazellulärvolumens) (als Dezimalbruch) kann nach folgender Formel berechnet werden.

$$RPV = (Htkb - Htka)/(Htkb - Htka \cdot Hktb)$$

Dabei ist Htka der als normal angesehene Hämatokrit und Htkb der bei einem dehydrierten Tier gemessene Hämatokrit.

Unter der Voraussetzung, dass das normale EZV 25 % der normalen Körpermasse ausmacht, kann die Körpermasse vor Eintritt der Dehydratation (KMa) nach folgender Formel berechnet werden:

$$KMa = KMb/(0,75 + 0,25 \cdot RPV)$$

Dabei ist KMa die Körpermasse des normal hydrierten Tiers und KMb die bei einem dehydrierten Tier gewogene Körpermasse.

Zur Illustration ein Beispiel. Der als normal angesehene Hämatokrit sei 0,32. Ein Liter Blut enthält dann 320 mL Erythrozyten und 680 mL Plasma. Der bei einem Patientengemessene Hämatokrit sei 0,42.

Unter der Voraussetzung, dass bei der Dehydratation keine nennenswerte Volumina an Blut verloren wurden, ergibt sich aus der oben genannten Formel als (relative) Reduktion des Plasmavolumens

$$RPV = (0,42 - 0,32)/(0,42 - 0,32 \cdot 0,42) = 0,35$$

Das bedeutet, dass 35 % des Plasmavolumens verlorengegangen sind. Den 320 mL Erythrozyten stehen jetzt nur noch 442 mL ($680 \cdot (1 - 0,35) = 442$) Plasma gegenüber. Der ursprüngliche Liter Blut ist also auf 762 mL geschrumpft, in denen die 320 mL Erythrozyten einen relativen Anteil von 42 % ausmachen (vgl. Abb. 7.1.6).

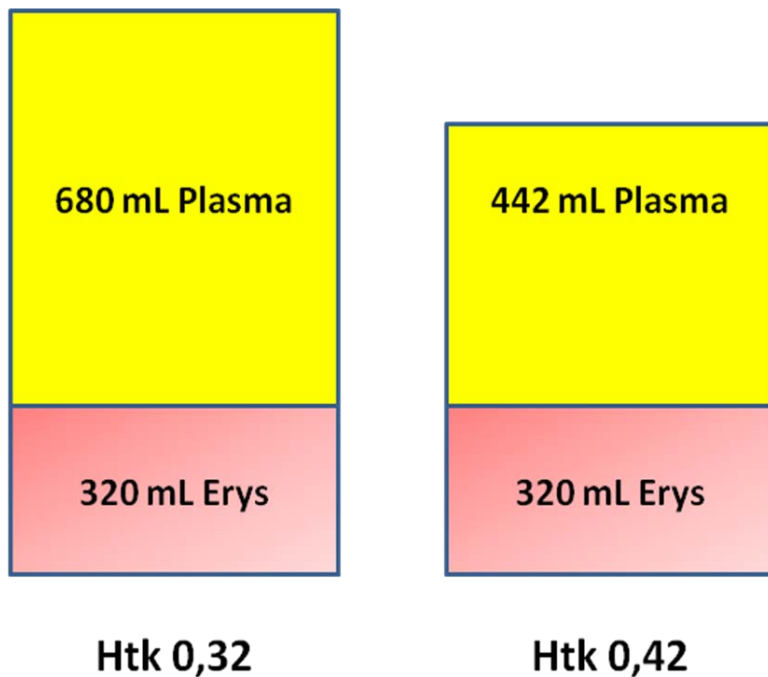


Abb. 7.1.6 Auswirkung von Dehydratation auf den Hämatokrit

Erniedrigung (Anämie)

Für den Begriff der Anämie werden verschiedene Definitionen angegeben. Meist sind sie quantitativ, z.B. Absinken des Hämatokrits, der Hb-Konzentration oder der Zahl der Erythrozyten pro Volumeneinheit unter bestimmte Grenzen. Mitunter wird aber die Fähigkeit des Blutes zur Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff als Maßstab herangezogen.

Die primäre Einteilung der Anämien in regenerative und aregenerative nach dem Kriterium des Verhältnisses von Retikulozyten zu Erythrozyten hat sich weitgehend durchgesetzt, auch wenn dadurch eine gewisse Vermischung der Pathogenesen verbunden ist, denn sowohl bei hämorrhagisch als auch bei hämolytisch bedingter Anämie gibt es eine initiale Phase ohne sicher erkennbare Vermehrung der Retikulozytenkonzentration

Einteilung von Anämien:

1. (hyper-)regenerativ (> 1 Retikulozyt/1000 Erythrozyten)
 - a. hämorrhagisch
 - b. hämolytisch
2. hypo- oder aregenerativ
 - a. hypoplastisch
 - b. hämorrhagisch (initiale Phase)
 - c. hämolytisch (initiale Phase)
 - i. intravasal (mit Hb-Urie)
 - ii. extravasal (ohne Hb-Urie)

Alternative (oder zusätzliche) Einteilungen sind nach dem Verlauf (akut oder chronisch) sowie auf der Basis der Erythrozyten-Indizes (MCV, MCHC und MCH) möglich.

Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV – mean corpuscular volume)

$$\text{MCV(fL)} = \text{Hämatokrit (L/L)} * 10 / \text{Konzentration der Erythrozyten (T/L)}$$

Anhand des MCV wird zwischen mikrozytären, normozytären und makrozytären Anämien unterschieden.

Es ist vom Alter der Rinder abhängig (ältere Kälber und Jungrinder haben ein deutlich niedrigeres MCV als junge Kälber und erwachsene Rinder) und auch von der Plasmaosmolalität (Erythrozyten schrumpfen etwas bei Erhöhung der Plasmaosmolalität und nehmen an Volumen zu, wenn die Plasmaosmolalität sinkt. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist bei Mangel an Vitamin E/Selen erniedrigt, d.h., Hämolyse beginnt schon bei geringerer Senkung der Plasmaosmolalität.)

Als Artefakt kann MCV erniedrigt sein, wenn EDTA-Blutröhrchen zu wenig befüllt werden.

Referenzintervall (für junge Kälber und erwachsene Rinder) 40 – 60 fL

Mittlere Hämoglobinkonzentration in den Erythrozyten (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration)

$$\text{MCHC (mmol/L)} = \text{Hämoglobinkonzentration (mmol/L)} / \text{Hämatokrit (L/L)}$$

Anhand der MCHC werden Anämien in hypochrome, normochrome oder hyperchrome eingeteilt.

Referenzintervall: 16 – 21 mmol/L

Mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH – mean corpuscular hemoglobin)

$$\text{MCH (fmol)} = \text{Hämoglobinkonzentration (mmol/L)} / \text{Erythrozytenkonzentration (T/L)}$$

Referenzintervall: 0,9 – 1,4 fmol

Die Reaktion des Körpers auf Blutungen hängt von der Rate des Blutverlustes (Blutvolumen/Körpermasse/Zeit) ab. Allmähliche Blutverluste (etwa durch blutsaugende Parasiten oder kleinere blutende Labmagengeschwüre) können zu sehr ausgeprägter Anämie führen. Plötzliche hohe Verluste (etwa durch Eröffnung eines größeren Blutgefäßes) sind nicht am Abfall der genannten hämatologischen Parameter erkennbar, weil Erythrozyten und Plasma im physiologischen Verhältnis abfließen, sondern nur an klinischen Symptomen (Schwäche, Tachykardie, Tachypnoe, Kälte der Körperoberfläche). Stirbt das Tier nicht unmittelbar am hypovolämischen Schock (was nach Verlust von etwa 30 % des Gesamtblutvolumens zu erwarten ist), sinkt der Hämatokrit nach etwa 6 – 24 Stunden.

Der Mechanismus des Zustroms von Flüssigkeit aus dem Interstitialraum in den Intravasalraum, der dieser „Verdünnung“ der Erythrozytenkonzentration zu Grunde liegt, ist nicht einfach zu erklären. Ziemlich sicher handelt es sich um einen komplexen Vorgang, in welchem (u. a.?) folgende Faktoren eine Rolle spielen:

1. Fällt der Blutdruck unter den Druck im Interstitium, wird Plasmawasser mit darin gelösten niedermolekularen Stoffen in die Kapillaren gepresst.

2. Volumenmangel löst eine Kaskade aus, die letztlich zur Steigerung der NaCl-Rückresorption in den Tubuli führt.
Durst erhöht die Flüssigkeitsaufnahme und führt über die Inkretion von ADH zur Erhöhung der Wasserrückresorption in den Nieren.
3. Die Albuminsynthese verläuft rascher als die Erythropoese. Damit wird über die Erhöhung des intravasalen osmotischen Sogs Flüssigkeit im Gefäßsystem gehalten.

7.1.4 Retikulozyten

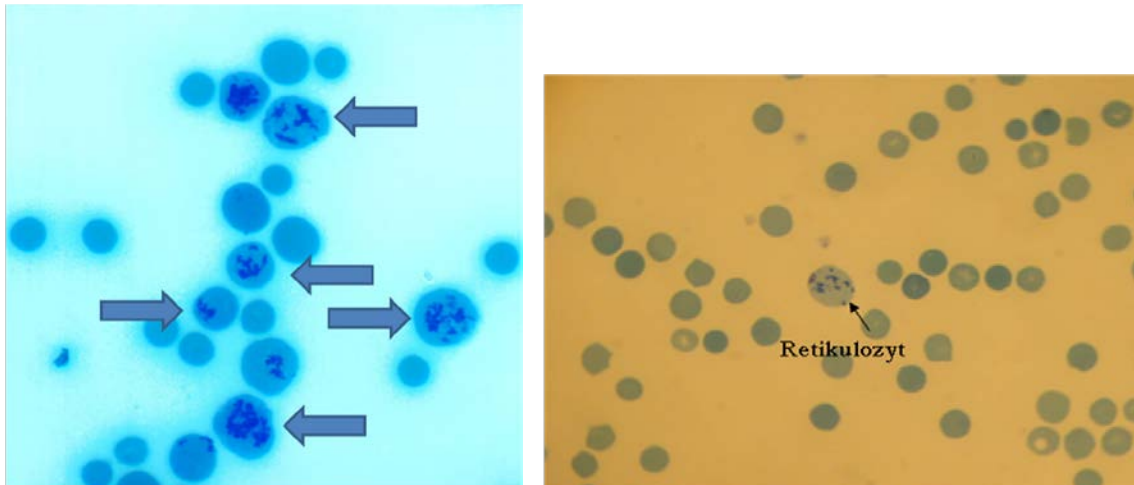


Abb. 7.1.7: Retikulozyten (rechts Vitalfärbung mit Brilliantkresylblau)

Indikationen zur Bestimmung

Differenzierung von Anämien (sofern nicht aufgrund der Anamnese oder klinischen Symptomatik offensichtlich) , Verlaufskontrolle, Prognostik

Bestimmungsmethode

Kammerzählung, Automaten

Referenzbereich:

< 1 ‰ (in Relation zur Konzentration der Erythrozyten)

Interpretation von Abweichungen

Siehe oben (Anämie)

7.2 Weißes Blutbild (Leukozyten)

Letzte Änderung 18.09.2016

Die mikroskopische Untersuchung der gefärbten Blutaussstriche ermöglicht die differenzierte und quantifizierte Auswertung der Leukozyten (wenn die Gesamtleukozytenkonzentration bestimmt wurde).

In der Färbung nach PAPPENHEIM stellen sich die einzelnen Zellarten wie folgt dar: (Tab. 6.2.1)

Tab. 7.2.1: Färbecharakteristik der Blutzellen in der Färbung nach PAPPENHEIM

Zellart	Färbecharakteristik
Erythrozyten	rosa bis gelbrot
Thrombozyten	violett bis purpurn
Neutrophile Granulozyten	Kern dunkelblau, Zytoplasma blau, Granula rötlich bis violett
Eosinophile Granulozyten	Kern dunkelblau, Zytoplasma blau, Granula rot bis rot – orange
Basophile Granulozyten	Kern dunkelblau, Zytoplasma blau, Granula dunkelblau bis schwarz
Monozyten	Kern blauviolett, Zytoplasma blaugrau bis rauchfarben
Lymphozyten	Kern blauviolett, Zytoplasma hellblau

Abgesehen von sehr starken Veränderungen der Konzentration der Leukozyten, die Anlass zur Differenzierung geben sollten, sind die Veränderungen des weißen Blutbildes beim Rind in diagnostischer Hinsicht nicht sehr aussagekräftig.

Bei der Differenzierung sollten stets auch die absoluten Konzentrationen der einzelnen Fraktionen angegeben werden, weil es sonst zu Fehlinterpretationen kommen kann (s. Tab. 6.2.2).

Bei starker Erhöhung der Konzentration der Granulozyten muss zwischen Granulozytose mit sogenannter Kernlinksverschiebung (d.h. Auftreten von stabkernigen und jugendlichen neutrophilen Granulozyten) und ohne Kernlinksverschiebung differenziert werden. Erstere spricht für Infektionsgeschehen, letztere kommt bei Stress und Boviner Leukozytenadhäsionsdefizienz (BLAD) vor. Starke bis extreme Lymphozytose spricht für sporadische oder enzootische Leukose. Zu Beginn einer Sepsis tritt oft Leukozytopenie auf.

Eosinophilie kommt vor allem bei Parasitosen vor. Da eosinophile Granulozyten länger intakt bleiben als andere Granulozyten, kann es bei älteren Blutproben zu scheinbarer relativer Eosinophilie kommen.

Bestimmungsmethoden

Kammerzählung, Zellzählgerät

Differenzierung: Färbung und Mikroskopie. Automatische Differenzierung ist möglich.

Referenzintervall: 4 – 10 G/L

Tab. 7.2.2: (Vorläufige!) Referenzintervalle der einzelnen Leukozytenfraktionen

Fraktion	pro L	Relativ (%)
Jugendliche neutrophile Granulozyten	0	0
Stabkernige neutrophile Granulozyten	< 140 M	< 2
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	1,4 – 3,5 G	20 - 50
Lymphozyten	3,15 – 4,55 G	45 - 65
Monozyten	< 280	< 4
Eosinophile Granulozyten	< 350 M	< 5
Basophile Granulozyten	< 140 M	< 2

Reifungsreihe der neutrophilen Granulozyten

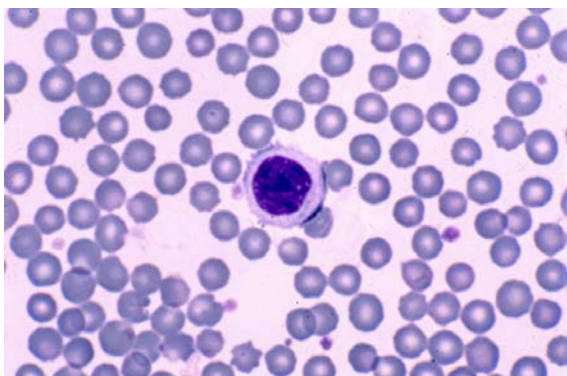


Abb. 7.2.1: Myelozyt

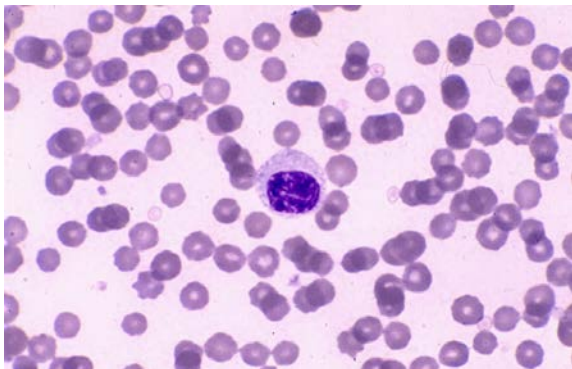


Abb. 7.2.2: Metamyelozyt

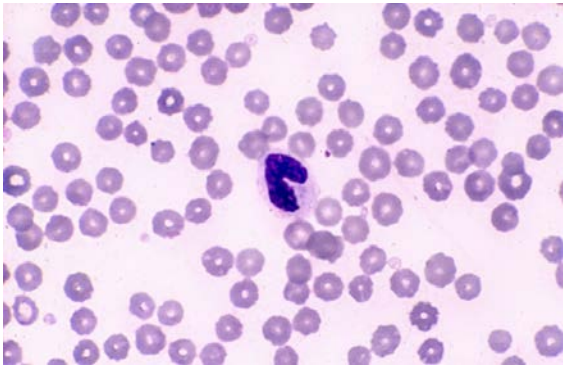


Abb. 7.2.3: Stabkerniger neutrophiler Granulozyt

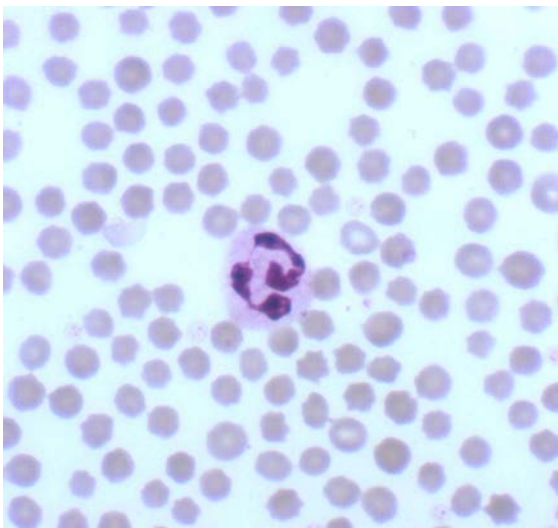


Abb. 7.2.4: Segmentkerniger neutrophiler Granulozyt

Eosinophile und basophile Granulozyten

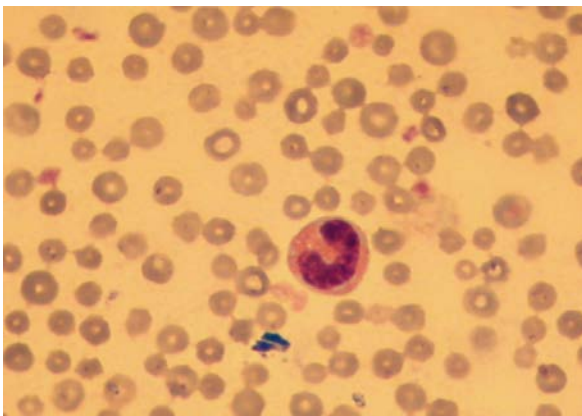


Abb. 7.2.5: Eosinophiler Granulozyt

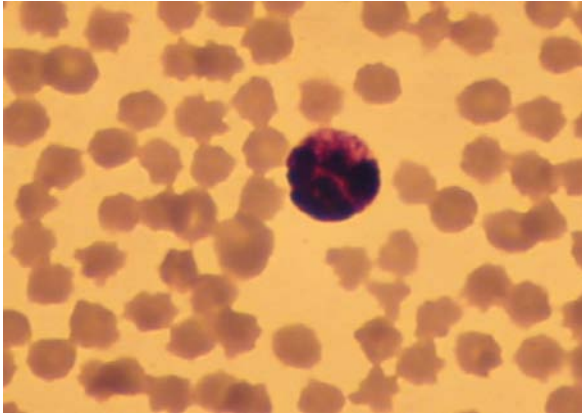


Abb. 7.2.6: Basophiler Granulozyt

Mononukleäre Leukozyten (Monozyten und Lymphozyten)

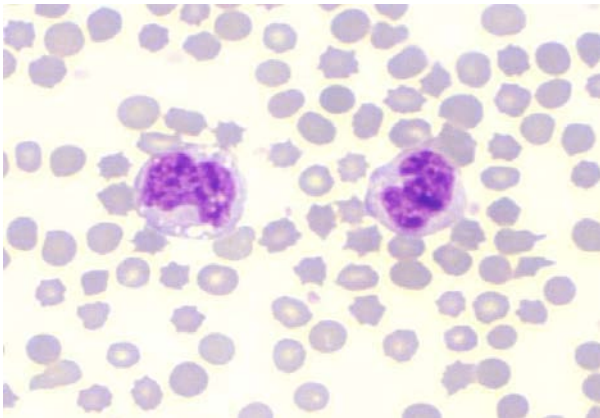


Abb. 7.2.7: Monozyten

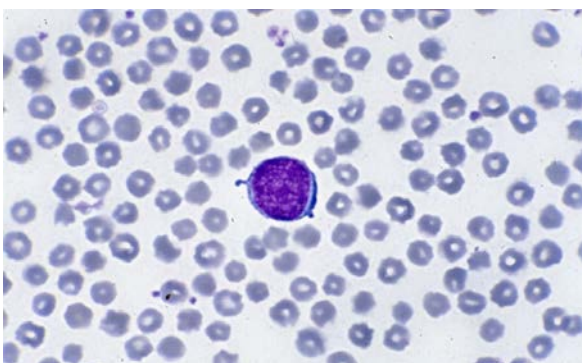


Abb. 7.2.8: Lymphozyt

7.3 Thrombozyten

Letzte Änderung 18.09.2016

Thrombozyten haben normalerweise einen Durchmesser, der nur halb so groß ist wie derjenige der Erythrozyten. Ihre Konzentration beträgt nur etwa 1/10 derjenigen der Erythrozyten. Die Kontur ist nicht wegen kleiner Ausläufer nicht glatt, Granula sind sichtbar (s. Abb. 6.3.1).

Bestimmungsmethode

Kammerzählung, Zellzählgerät

Referenzintervall

0,2 – 0,8 M/ μ L = 0,2 – 0,8 T/L

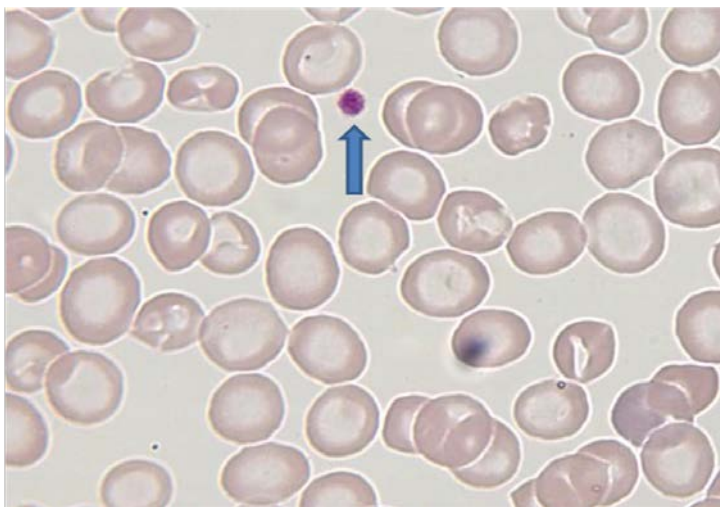


Abb. 7.3.1: Normaler Thrombozyt

(Panoptische Färbung, Objektiv 100, Öl) Quelle: www.hemato-images.eu

Thrombozytopenie ist die häufigste Ursache für hämorrhagische Diathese beim Rind. Daneben gibt es beim Deutschen Fleckvieh auch eine erblich bedingte Thrombozytopathie.

Indikation zur Bestimmung:

Differenzierung von hämorrhagischer Diathese (s. Abb. 6.3.1)

Differenzierung von hämorrhagischer Diathese bei Rindern

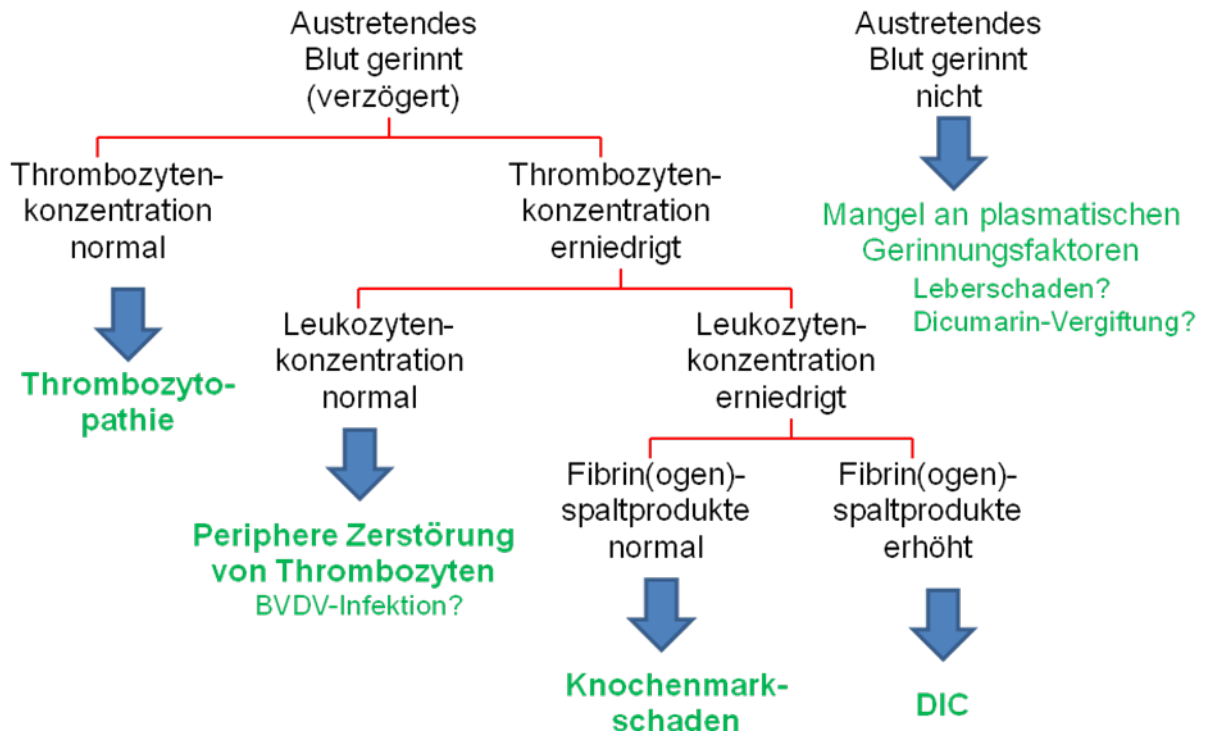


Abb. 7.3.1: Differenzierung von hämorrhagischer Diathese bei Rindern

8 Substrate

8.1 Glukose

Letzte Änderung 23.07.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Molare Masse 180

Summenformel $C_6H_{12}O_6$

Glukose ist glomerulär frei filtrierbar, wird aber unter normalen Verhältnissen tubulär fast völlig rückresorbiert.

Die Konzentration von Glukose im EZR wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Von praktischer Relevanz bei Wiederkäuern ist die Tatsache, dass bei Jungtieren, die (fast) ausschließlich von Muttermilch leben, die Konzentration höher als bei ruminierenden älteren Tiere ist, bei denen die Blutglukose zum allergrößten Teil aus der Glukoneogenese der Leber stammt (s. auch Kapitel über Ketose im Skript über Innere Krankheiten <http://www.rinderskript.net/skripten/b9-2.html>).

Indikationen zur Bestimmung

Schwäche bei jungen Kälbern und schwere Ketose bei laktierenden Kühen

Bestimmungsmethode

Fotometrisch (enzymatisch)

Referenzintervalle

Kälber: 3,9 – 6,6 mmol/L

Adulte: 2,5 – 3,3 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

Hyperglykämie kommt als vorübergehende Erscheinung bei und nach Stress vor. Da die Nierenschwelle (= Glukosekonzentration im EZR, ab dem die tubuläre Rückresorptionskapazität überschritten wird) für Glukose beim ruminierenden Rind relativ niedrig ist, nämlich mit etwa 5,5 mmol/L nur etwa halb so hoch wie bei Monogastriern, tritt bei Hyperglykämie oft auch Glukosurie auf. Das gilt ganz besonders für Glukose-Sturzinfusionen, aber auch für Injektion von (manchen) Glukokortikoiden und Stress (auch Transportstress).

Echter Diabetes mellitus ist bei Rindern eine Seltenheit. Die Bestimmung von Fructosamin zur Differenzierung zwischen akuter und chronischer Hyperglykämie ist daher in der Buiatrik nicht üblich. Beschrieben ist Diabetes mellitus als Komplikation bei Infektion mit (manchen?) Stämmen von BVDV auf der Basis von Pankreasnekrose.

Hypoglykämie kommt bei Kälbern vor, wenn sie zu wenig zu trinken bekommen oder einige Mahlzeiten nicht getrunken haben. Nur in ausgeprägten Fällen kann es dabei zu Krämpfen kommen. Bei Kühen mit (sekundärer) Ketose kommt Hypoglykämie vor.

Werden Probenröhrchen ohne Na-Fluorid verwendet, kann es (je nach Intervall zwischen Entnahme und Analyse) in vitro zum Abbau von Glukose kommen, was zu falsch niedrigen Messwerten führt.

8.2 L-Laktat

Letzte Änderung 23.07.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Molare Masse 90,08

Summenformel $C_3H_6O_3$

L-Milchsäure entsteht in der Peripherie, wenn von aerober auf anaerobe Glykolyse umgeschaltet wird. Sie wird normalerweise in der Leber sehr rasch metabolisiert. Zur Anhäufung von L-Laktat im EZR kommt es, wenn die Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff drastisch abnimmt, was bei kardiorespiratorischer Insuffizienz aufgrund von schwerer (Broncho)pneumonie oder bei Schock der Fall sein kann. Bei Bronchopneumonie (Coghe et al. 2000) und rechtsseitiger LabmagenVerlagerung und -drehung (Figueiredo et al., 2006) verschlechtert sich die Prognose signifikant, wenn die Konzentration von L-Laktat deutlich ansteigt (s. Abb. 8.2.1).

Indikationen zur Bestimmung

Prognostik bei schwerer Erkrankung.

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch (enzymatisch)

Es gibt transportable Geräte zur Messung der L-Laktat-Konzentration, mit denen dieser Parameter für klinische Zwecke hinreichend zuverlässig im Stall bestimmt werden kann (Coghe et al. 2000; Burfeind und Heuwieser, 2012).

Referenzintervall

< 2,2 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

Von klinischer Bedeutung ist nur Erhöhung der Konzentration. Ein Anstieg der L-Laktat-Konzentration im Blut ist immer ein Indikator einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes eines Patienten. Wie aus Abb. 8.2.1 hervorgeht, nimmt bei Rindern mit rechtsseitiger Labmagenverdrehung die Heilungschance fast linear mit Zunahme der L-Laktat-Konzentration ab.

Bei Jungrindern mit Bronchopneumonie soll die Prognose aussichtslos sein, wenn [L-Lactat] über 4 mmol/L ansteigt (Coghe et al. 2000.)

Siehe auch Abschnitt über Untersuchung von Liquor.

Werden Probenröhrchen ohne Na-Fluorid verwendet, kann es (je nach Intervall zwischen Entnahme und Analyse) in vitro zum Abbau von Glukose mit entsprechendem Anstieg der L-Laktat-Konzentration kommen, was zu falsch hohen Werten führt.

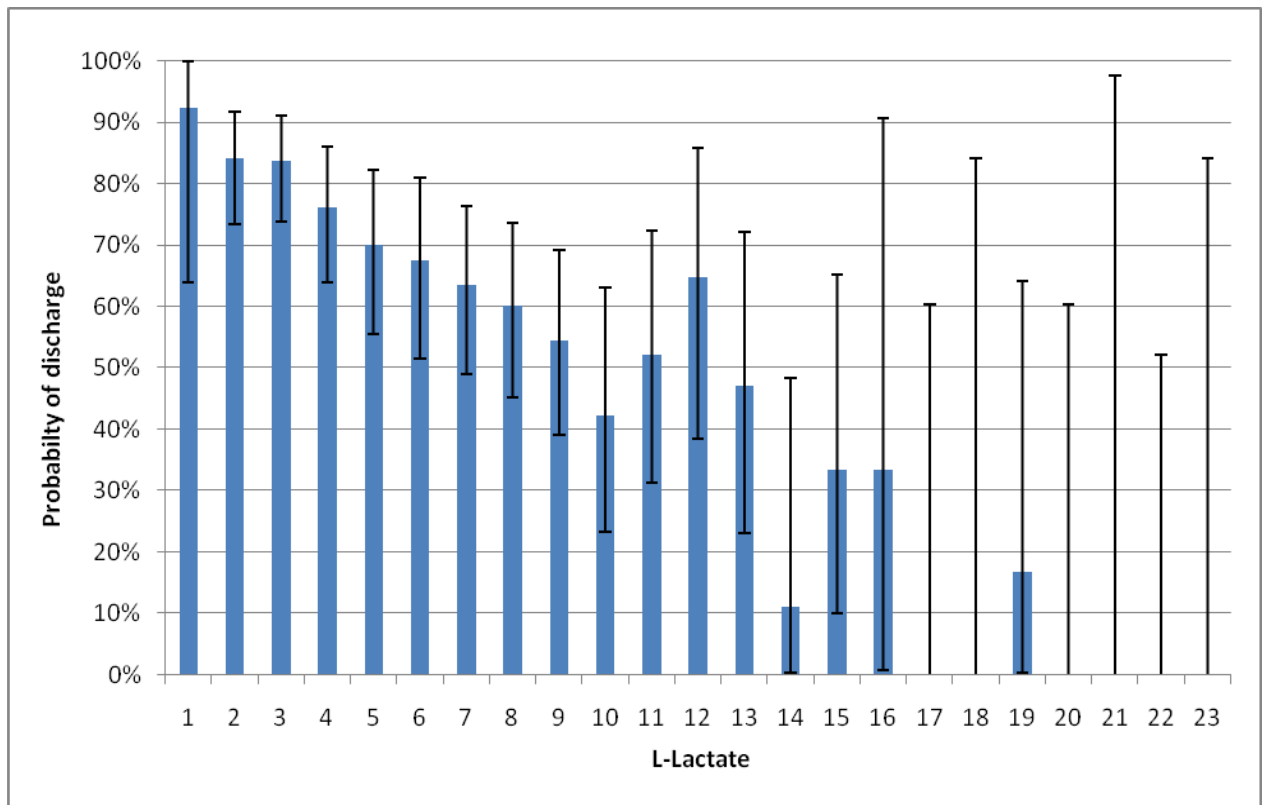


Abb. 8.2.1: Wahrscheinlichkeit der späteren Entlassung (%) bei 599 Rindern mit rechtsseitiger Labmagenverdrehung in Abhängigkeit der L-Laktat-Konzentration im Serum (mmol/L) bei Einlieferung.

8.3 D-Laktat

Letzte Änderung 27.09.2015

Molare Masse 90,08

Summenformel $C_3H_6O_3$

Physiologie und Pathophysiologie

D-Laktat ist im Säugerorganismus normalerweise nur in Spuren vorhanden. Es entsteht im Magen-Darm-Trakt durch bakterielle Gärung und wird resorbiert. Ob es im Säuger eine D-LDH gibt, ist nicht bekannt. Die Metabolisierung von D-Laktat geschieht jedenfalls deutlich langsamer als die von L-Laktat. Außerdem wird es in erheblichem Umfang über die Nieren ausgeschieden.

Mit Na-D-Laktat lassen sich die Symptome auslösen, die früher der Azidose zugeschrieben wurden (Trägheit, Benommenheit, Festliegen, Verzögerung des Lidreflexes, oft bei Erhaltung des Saugreflexes). Eine entsprechende Störung gibt es bei Menschen mit dem sogenannten Kurzdarmsyndrom. Auch bei der akuten Pansenazidose ruminierender Wiederkäuer kann es zur D-Laktat-Azidose kommen.

Indikationen zur Bestimmung

Abklärung der Ursache von Benommenheit, Schläffheit und Festliegen bei jungen Wiederkäuern („Floppy kid syndrome“ bei Ziegenlämmern).

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch (enzymatisch)

Referenzintervall

< 2,2 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

Eine Erhöhung der D-Laktatkonzentration, die bis ca. 20 mmol/L gehen kann und mit einer entsprechenden Vergrößerung der Anionenlücke verbunden ist, ist bei Kälbern mit Durchfall nicht mit Verschlechterung der Prognose verbunden.

8.4 Harnstoff

Letzte Änderung 02.09.2015

Physiologie und Pathophysiologie

Molare Masse 60,06, Summenformel $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$

Hst ist eines der Endprodukte des Stickstoffstoffwechsels und das in der Leber unter Energieverbrauch synthetisierte Entgiftungsprodukt von Ammoniak. Hst verteilt sich im gesamten Körperwasser und wird vor allem mit dem Harn, aber auch mit dem Speichel und der Milch ausgeschieden. Renal wird er vollständig filtriert, diffundiert aber zum Teil wieder aus dem Primärharn ins Niereninterstitium, was für die Harnkonzentrierung von Bedeutung ist. Die Rückdiffusionsquote ist umgekehrt proportional zur Harnflussrate. Das bedeutet umgekehrt, dass die Hst-Clearance (im Gegensatz zur Kr-Clearance, s.u.) dem Harnfluss (bis zu einer gewissen Obergrenze) proportional ist.

Da sich Hst, wie oben erwähnt, im ganzen Körperwasser verteilt, erscheint er auch in derselben Konzentration in der Milch. Dies macht man sich in der Fütterungsberatung zunutze. Ein großer Anteil des Eiweißes in der Ration von Kühen wird von den Pansenmikroben bis zum Ammoniak abgebaut und danach, wenn genügend Energie vorhanden ist, wieder zu Mikrobeneiweiß aufgebaut. Ist das Verhältnis zwischen Eiweiß und Energie in der Ration optimal, ist die Resorption von Ammoniak daher minimal. Umgekehrt fällt mehr Ammoniak und damit Hst an, wenn dieses Verhältnis zuungunsten von Energie verschoben ist. Die Bestimmung der [Hst] der Milch wird von den meisten Milchlabors routinemäßig durchgeführt und das Ergebnis (unsinnigerweise meist) in ppm angegeben. Der Normalbereich wird mit 150 – 300 ppm angegeben (2,5 – 5 mmol/L).

Siehe auch Abschnitt 7.6 (Azotämie) und Abschnitt 15 (Informationen aus der Milch).

Indikationen zur Bestimmung

Milch: Beurteilung der Fütterung (s.o.)

Blut: Beurteilung der Exsikkose, Verlaufskontrolle bei Erkrankungen der Niere oder nach Behebung einer Harnabflussstörung

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch (enzymatisch)

Referenzintervall

$\leq 5,5$ mmol/L

Im amerikanischen Schrifttum wird statt der [Hst] unsinnigerweise der Parameter Blood Urea Nitrogen (Harnstoffstickstoff; früher wurde auch in der deutschsprachigen Literatur vereinzelt der Begriff "Reststickstoff" (= nicht in Protein gebundener N, also im Wesentlichen N in Harnstoff und Kreatinin) verwendet) meist in der Einheit mg/dL verwendet. Mit dem Faktor 0,357 kann BUN (mg/dL) in [Hst] (mmol/L) umgerechnet werden. Beispiel: 14 mg/dL BUN = 5 mmol/l Harnstoff. (14 mg/dL = 140 mg/L. Hst enthält zwei Atome N mit der Atommasse 14. $140:28 = 5$; $14 * 0,357 = 5$) Wird BUN dagegen in mmol/L angegeben, bleibt die Zahl gleich. 3 mmol/L BUN = 3 mmol/L Hst.

Interpretation von Abweichungen

Die weitaus wichtigste Ursache für klinisch relevante Erhöhung der [Hst] ist Dehydratation. Bleibt [Hst] trotz Behebung einer ggfs. bestehenden Dehydratation erhöht, deutet das auf Störung der Nierenfunktion (s. dort) hin.

8.5 Kreatinin

Letzte Änderung 07.09.2015

Physiologie und Pathophysiologie

Molare Masse 113,1 Summenformel: $C_4H_7N_3O$

Kr entsteht durch irreversible Umwandlung aus Kreatin. Etwa 1 – 2 % des Kreatin-Pools werden so täglich in Kr umgewandelt, damit für den Körper unbrauchbar und mit dem Harn (fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration) ausgeschieden.

Kälber (und auch Neugeborene einiger anderer Spezies) kommen mit deutlich höherer [Kr] auf die Welt, die im Verlauf von etwa einer Woche in den für den Rest des Lebens gültigen Bereich absinkt. Darüber, wie die Tatsache der hohen Konzentration zum Zeitpunkt der Geburt zu interpretieren ist, gehen die Meinungen auseinander. Manche Autoren interpretieren dieses Phänomen als Ausdruck von Einschränkung mit nachfolgendem reifungsbedingtem Anstieg der GFR, andere als Abfluten einer pränatalen Ansammlung von Kr.

Da die Raten der Anflutung (in Masse/Körpermasse/Zeit; s.o.) und daher auch der Ausscheidung von Kr hinreichend konstant, also unabhängig von der Konzentration oder Verdünnung des Harns, sind, kann durch Bezug der im Harn gemessenen Konzentrationen anderer Substanzen auf die [Kr] der Effekt von Unterschieden in der Harnkonzentration rechnerisch ausgeglichen werden. Beispiel: Wenn die GGT-Aktivität im Harn einmal mit 50 U/L und später mit 35 U/L gemessen wird, so kann daraus nicht ohne weiteres auf einen Rückgang der Rate der Freisetzung von GGT aus geschädigten Tubuluszellen geschlossen werden, denn es könnte sein, dass die zweite Messung in einer Phase mit hoher Harnflussrate (und entsprechend starker Verdünnung des Harns) erfolgt ist. So könnte der Bezug auf Kr denn auch im ersten Fall 10 U GGT/mmol Kr ([Kr] im Harn 5 mmol/L, was einer Konzentrierung gegenüber dem Plasma um den Faktor 50 bedeutet, also nur 2 % des Volumens des Primärharns als Endharn erscheinen), im zweiten Fall aber 25 U GGT/mmol ([Kr] im Harn 1,4 mmol/L).

Indikationen zur Bestimmung

Differenzierung bei Azotämie (s. Abschnitt 7.6); Verlaufskontrolle

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch (chemisch oder enzymatisch)

Referenzintervall (für Rinder über 2 Wochen)

≤ 110 µmol/L

Interpretation von Abweichungen

Erhöhung der Konzentration ist vor allem durch Dehydratation (Schrumpfung des Verteilungsraums) und durch Absinken der GFR bedingt.

Stark bemuskelte Tiere (z. B. erwachsene Bullen) haben eine höhere [Kr], kachektische Tiere eine sehr niedrige. Kachexie kann zu einem Anstieg des Hst-Kr-Quotienten (siehe unten) führen, was aber nicht als Azotämie interpretiert werden kann, weil die Konzentrationen der beiden Analyte nicht erhöht sind.

8.5.1 Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und [Kreatinin] im Plasma/Serum

Wenn Kr in konstanter Rate (in Masse pro Zeiteinheit/KM) aus den Körperzellen freigesetzt und ausschließlich über glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, entspricht die pro Zeiteinheit mit dem Harn ausgeschiedene Masse der in der gleichen Zeit endogen produzierten Masse, ist also konstant. Die Clearance von Kr entspricht unter diesen Umständen der GFR.

Die in der Zeiteinheit (z. B. in einer Minute) mit dem Harn ausgeschiedene (konstante) Masse Kr errechnet sich aus dem Produkt des Harnminutenvolumen (HMV) und der [Kr] im Urin (UKr): $HMV \cdot UKr$.

Die in der Zeiteinheit (hier: Minute) glomerulär filtrierte Masse Kr errechnet sich als Produkt der GFR und der [Kr] im Plasma (PKr): $GFR \cdot PKr$.

Wie oben dargelegt, entspricht die GFR der Kreatininclearance (CKr). Daher lässt sich GFR durch CKr ersetzen. Die Formel für die Kreatininclearance lautet:

$$CKr = UKr \cdot HMV / PKr$$

Wenn diese Gleichung mit PKr multipliziert wird, ergibt sich $CKr \cdot PKr = UKr \cdot HMV$.

Da die rechte Seite der Gleichung konstant ist (s.o.), ergibt sich $CKr \cdot PKr = \text{konstant}$. Das Schaubild dieser Funktion ist eine Hyperbel (Abb. 8.5.1.1).

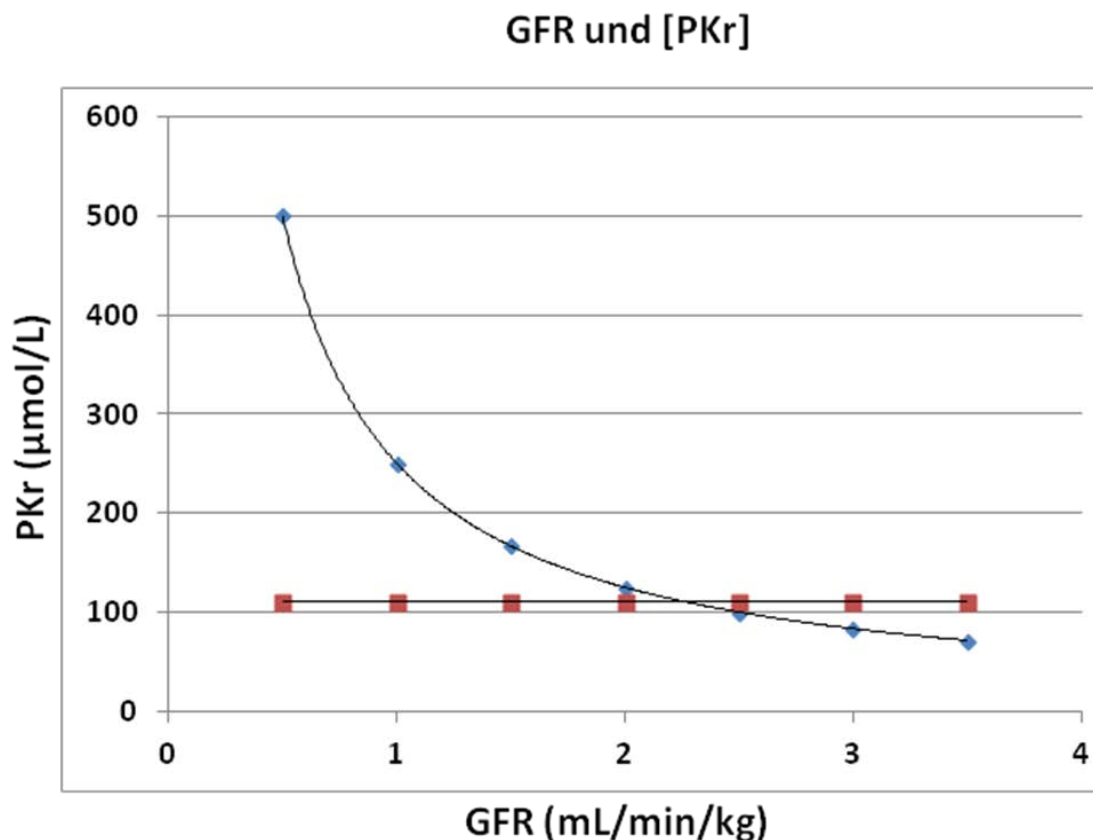


Abb. 8.5.1.1: Zusammenhang zwischen GFR und PKr. (Die Linie durch die roten Quadrate stellt die Obergrenze des Referenzintervalls dar.)

Aus der Grafik lassen sich einige klinisch relevante Aspekte ableiten. PKr steigt bei Einschränkung der GFR zunächst sehr langsam an, sodass die Obergrenze des Referenzintervalls (waagrechte Linie) erst relativ spät durchbrochen wird. Diese

Tatsache wird von manchen Autoren als „kreatininblinder Bereich der Einschränkung der GFR“ bezeichnet, von anderen als Hinweis auf Funktionsreserven der Nieren interpretiert. Betrachtet man jedoch die Kurve, wird klar, dass jede Einschränkung der GFR mit Erhöhung von PKr verbunden ist, wenn die Prämissen (s.o.) zutreffen. Die Feststellung von geringfügigen Erhöhungen von PKr setzt jedoch Kenntnis des vorausgegangenen Wertes einerseits und hohe Präzision der Bestimmung (s. Abschnitt über Qualitätssicherung) andererseits voraus. Der „kreatininblinde Bereich“ kommt dadurch zustande, dass die Obergrenze des Referenzintervalls statistischer Natur ist und auf der Messung der Werte vieler Individuen (deren individuelle Referenzintervalle eine gewisse Streuung zeigen) beruht.

Sinkt die GFR von 3 auf 1,5 ml/min/kg, also auf die Hälfte, steigt PKr von 83,3 $\mu\text{mol/L}$ so lange an, bis die pro Zeiteinheit endogen freigesetzte Masse an Kr mit der Hälfte an Plasma angeliefert wird, also auf das Doppelte der ursprünglichen Konzentration (also 166,7 $\mu\text{mol/l}$). Dann ist ein neues Gleichgewicht erreicht. Das trifft streng genommen jedoch nur bei chronischen Prozessen (z.B. Nephrose) zu. Bei Rindern, insbesondere bei Kälbern mit Durchfall, handelt es sich aber meist um (per)akutes Geschehen mit entsprechender Dynamik der Veränderungen.

Es ist zu berücksichtigen, dass PKr nicht nur durch Schwankungen der GFR, sondern auch durch Veränderungen des Verteilungsraums von Kr (zum Beispiel durch Dehydratation) beeinflusst wird

8.6 Azotämie

(s. auch 12.2 Nierenfunktionsproben)

Letzte Änderung 08.09.2015

Definition: Erhöhung der Konzentration harnpflichtiger stickstoffhaltiger Substanzen (im wesentlichen Hst und Kr) im Plasma oder Serum.

Zu unterscheiden sind prärenale Azotämie aufgrund von Dehydratation oder Erhöhung der Anflutung, renale A. aufgrund von Störungen der Nierenfunktion sowie postrenale A. aufgrund von Harnabflussstörungen.

Prärenalen Azotämie:

Bei Monogastriern kann allein aufgrund einer eiweißreichen Mahlzeit die [Hst] vorübergehend ansteigen. Dies hat natürlich keinerlei Krankheitswert. Wichtigste Ursache für prärenale Azotämie ist die oben erwähnte Dehydratation. Wenn im Körper weiterhin Hst und Kr anfallen, der „Abfluss“ sich aber nicht vergrößert, muss die Konzentration dieser beiden Substanzen bei Dehydratation ansteigen, weil ihr Verteilungsraum (im Fall von Hst und Kr ist das das gesamte Körperwasser) kleiner wird.

Bei Absinken der Harnflussrate, wie sie sich bei Dehydratation entwickelt, sinkt die Ausscheidung von Hst, weil die Hst-Moleküle mehr Gelegenheit haben, durch die Tubuluswand zurück ins Niereninterstitium zu diffundieren als bei hohen Harnflussraten, bei denen sie sozusagen mitgerissen werden. Bei prärenalere Azotämie sollte also der Anstieg der [Hst] relativ größer sein als der Anstieg der [Kr], da Kr tubulär (so gut wie) nicht rückresorbiert wird. In der folgenden Tabelle 8.6.1 ist dies anhand der Daten eines Kalbes mit Durchfall demonstriert.

Tab. 8.6.1: [Hst] und [Kr] bei einem Kalb mit Durchfall vor und nach Rehydratation durch Infusion

	Harnstoff (mmol/L)	Kreatinin (μ mol/L)	Harnstoff:Kreatinin	Hämatokrit (L/L)
Einlieferung	24,7	284	87	0,42
24 h später (nach Infusion)	10,4	224	46	0,32

Das Verhältnis der Konzentrationen von Hst und Kr ist zunächst deutlich erhöht. Es liegt üblicherweise unter 50 ($24,7 \text{ mmol/L} = 24.700 \mu\text{mol/L}$).

Bei einem Hämatokrit von 0,32 (s. Beispiel in der Tabelle) sind in einem Liter Blut 320 mL Erythrozyten und 680 mL Plasma enthalten. Von diesem 680 mL Plasma sind 238 mL (das sind 35 %) verloren gegangen, also nur noch 442 mL vorhanden, wenn die 320 mL Erythrozyten einen Hämatokrit von 0,42 ergeben (s. Abb. 8.6.1). In einem Liter Blut, der die Nieren durchströmt, ist also 35 % weniger filtrierbare Flüssigkeit enthalten, und selbst bei (angenommener, aber nicht sehr realistischer) Konstanz der Durchblutung der Nieren (in Volumen Blut pro Zeiteinheit) muss die GFR sinken.

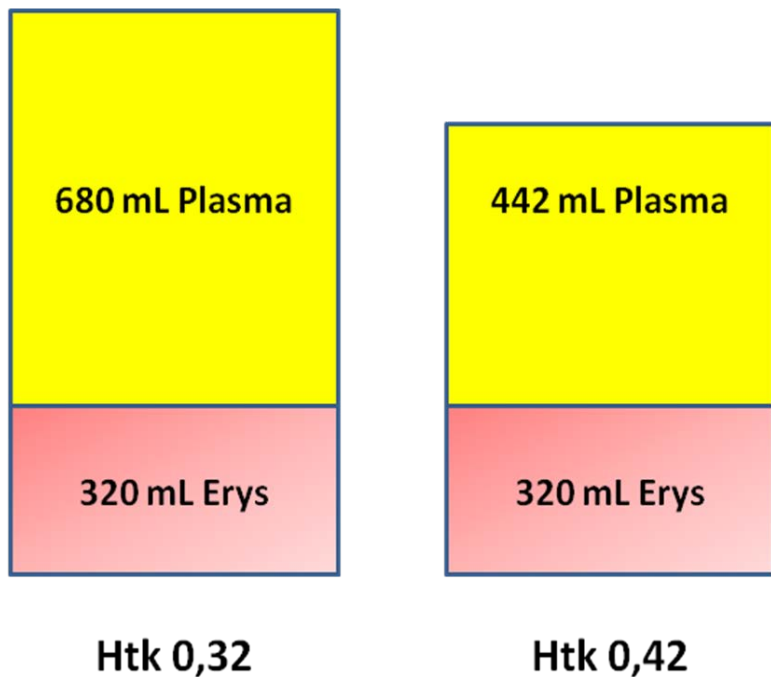


Abb. 8.6.1: Schrumpfung des Plasmavolumens bei einem Kalb mit Durchfallbedingter Dehydratation

Dies lässt sich anhand von Daten desselben Kalbes zeigen. Polyfructosan-S ist ein synthetisches Polyfruktose-Molekül, das nicht verstoffwechselt wird, sich nach intravenöser Injektion im Extrazellulärraum verteilt und durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Seine Clearance entspricht der GFR (s. Tab. 8.6.2).

Tab. 8.6.2: Polyfructosan-S-Clearance bei einem Kalb mit Durchfall vor und nach Rehydratation durch Infusion

	Polyfructosan-S-Clearance (mL/min/kg)
Einlieferung	2,0
24 h später (nach Infusion)	2,8

Die Reduktion der GFR von 2,8 auf 2,0 mL/min/kg bedeutet einen Abfall um 29 %, was der oben errechneten Abnahme des Plasmaanteils im Blut ähnlich ist.

Renale Azotämie:

Sowohl bei akutem als auch bei chronischem Nierenversagen ist die GFR reduziert, mit entsprechendem Anstieg von [Hst] und [Kr]. Das Verhältnis der beiden Konzentrationen ist dabei nicht deutlich verändert.

Postrenalen Azotämie:

Bei Störungen des Harnabflusses im Bereich der Blase oder der Urethra kommt es zum Rückstau von Harn in die Nieren mit Drosselung der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und mitunter zum Austritt von Harn in die Bauchhöhle mit nachfolgender Rückdiffusion von harnpflichtigen Substanzen ins Blut. Auch hier ist der Hst/Kr-Quotient nicht stark verändert. (Bei 84 % von 178 männlichen Kälbern und Jungbullen mit Harnröhrenverschluss war der Quotient bis 50, bei 92 % bis 60.) Sind größere Volumina (sterilen!) Harns in die Bauchhöhle geflossen, kann es nach Behebung der Abflussstörung einige Zeit dauern, bis [Hst] und [Kr] sich normalisieren, weil die Resorption aus dem Bauchraum nicht schlagartig erfolgt. (Siehe auch Kapitel „Harnabflussstörungen“ im Skript über Innere Krankheiten <http://www.rinderskript.net/skripten/b6-5.html>.)

8.7 Gesamteiweiß (Totalprotein)

Letzte Änderung 25.06.2017

Physiologie und Pathophysiologie

Der Gesamteiweißgehalt von Plasma und Serum unterscheidet sich durch die Anwesenheit von Fibrinogen im Plasma.

Albumin wird in der Leber synthetisiert und ist der wesentlicher Träger des onkotischen Drucks (anschaulicher wäre der Ausdruck „onkotischer Sog“) im Plasma. Auch wenn es nicht intuitiv evident ist, befindet sich der größere Teil des Albumin-Pools im Extravasalraum. Die [Albumin] ist aber im Intravasalraum deutlich höher.

Indikationen zur Bestimmung

Beurteilung der Versorgung mit Kolostrum

Diagnostik (oder Ausschluss!) von systemischer entzündlicher Reaktion (SIR = systemic inflammatory response) (s. auch Kapitel 7.8)

In (Bauchhöhlen-)Punktaten: Unterscheidung von Exsudat ([Gesamtprotein] > 30 g/L, [Gesamtprotein] im Punktat/[Gesamtprotein] im Serum > 0,5) und Transsudat (([Gesamtprotein] < 30 g/L, [Gesamtprotein] im Punktat/[Gesamtprotein] im Serum < 0,5)

Bestimmungsmethode

Fotometrisch

Referenzintervalle

Kälber: 55 – 70 g/L

Adulte: 60 – 80 g/L

Interpretation von Abweichungen

Hyperproteinämie beruht meist entweder auf Dehydratation oder auf Erhöhung der Globulin-Fraktion im Rahmen systemischer entzündlicher Reaktionen.

Hypoproteinämie kann vielfältige Ursachen haben, so u.a.:

Hyperhydratation (chron. Herzversagen)

Hypalbuminämie (s. u.)

Sequestration größerer Massen in entzündlich veränderten Räumen (Peritonitis, Pleuritis)

Hypoglobulinämie (bei Kälbern, s.u.)

8.7.1 Albumin

Letzte Änderung 08.09.2015

Bestimmungsmethode

Fotometrisch

Referenzintervall

30 – 40 g/L

Interpretation von Abweichungen

Hyperalbuminämie beruht in aller Regel auf Dehydratation.

Hypalbuminämie kann durch Verminderung der Zufuhr (d.h. Synthese in der Leber) oder durch Verstärkung des Abflusses (über Nieren, Darm, Exsudate in

Körperhöhlen oder großflächige Wunden) entstehen, theoretisch auch durch Hyperhydratation (also Vergrößerung des Verteilungsraums).

8.7.2 Globuline

Letzte Änderung 08.09.2015

Bestimmungsmethode

Im Routinelabor durch Subtraktion der Albumin-Konzentration von derjenigen des Gesamteiweißes. Der im Plasma so ermittelte Wert ist größer als der im Serum, weil im Plasma die Gesamteiweißkonzentration auch Fibrinogen aus der β -Globulin-Fraktion enthält.

Referenzintervalle

Kälber: 10 – 20 g/L

Adulte: 20 – 40 g/L

Interpretation von Abweichungen

Hyperglobulinämie (s. Hyperproteinämie)

Hypoglobulinämie: vor allem bei Kälbern, die zu wenig Kolostrum aufgenommen haben. Als Hinweis für Mangel an kolostraler Immunität wird eine Gesamteiweißkonzentration (!) unter 55 g/L angegeben.

Die Auftrennung der Eiweißfraktionen durch Elektrophorese hat in der klinischen Buiatrik zumindest bisher keine Bedeutung erlangt. In Abb. 7.7.1 und 7.7.2 sind zwei Elektropherogramme dargestellt.

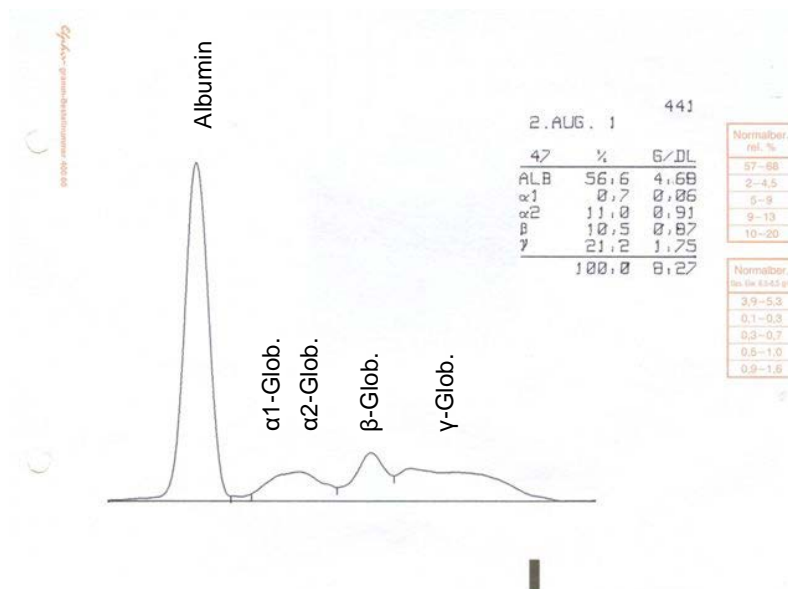


Abb. 8.7.1: (Weitgehend) normales Elektropherogramm einer Kuh Hinter der recht klar abgegrenzten β -Globulin-Fraktion zeigt sich eine mindestens zweigipfelige γ -Globulin-Fraktion. In der Tabelle rechts sind die relativen und absoluten (in g/dL!) Anteile der Fraktionen aufgelistet

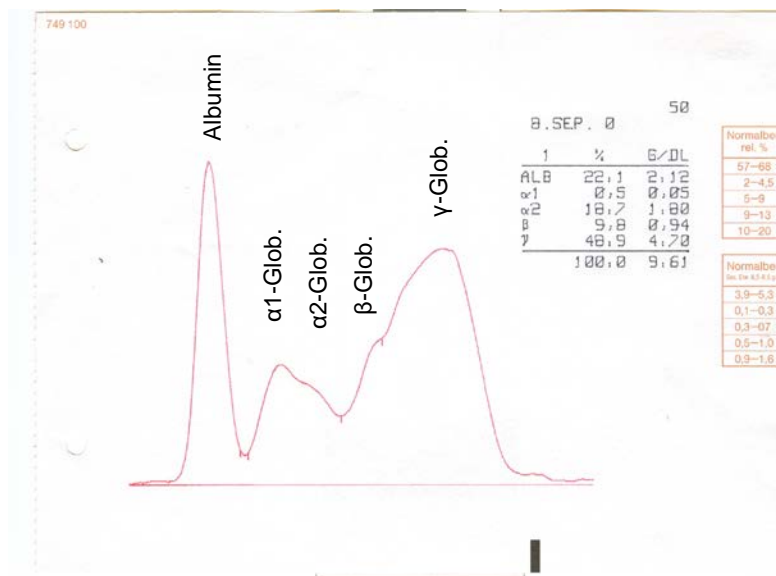


Abb. 8.7.2: Elektropherogramm einer Kuh mit „Pyämie“.

Die Fraktionen sind nichtmehr eindeutig zu trennen. Die Zunahme der γ -Globulin-Fraktion ist besonders ausgeprägt.

8.7.2.1 Fibrinogen

Physiologie und Pathophysiologie:

Fibrinogen ist ein vor allem in der Leber gebildetes Glykoprotein und spielt als Faktor I eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung (Vorläufer von Fibrin). Es hat eine molare Masse von 341.000 und wandert im Elektropherogramm in der β -Globulin-Fraktion. Fibrinogen gehört zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen, denn seine Konzentration im Plasma steigt bei akuten Entzündungen früh an. Das ist bei Rindern mit ihrem „fibrinösen Entzündungstyp“ ausgeprägt der Fall.

Indikation zur Bestimmung:

Blutgerinnungsstörung (Verdacht auf DIC).

Verdacht auf „chronisch ablaufende Akute-Phase-Reaktion“ (z.B. „Pyämie“)

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt.

Bestimmungsmethoden:

Es gibt verschieden Möglichkeiten zur Bestimmung von [Fibrinogen], darunter direkte und indirekte.

Direkte Methoden: radiale Immunodiffusion, ELISA,

Indirekte Methode: Differenz zwischen [Gesamteiweiß] im Plasma und im Serum, koagulometrische Methode nach CLAUSS (Citrat-Plasma wird so weit verdünnt, dass die (geschätzte) [Fibrinogen] 0,1 bis 0,5 g/L beträgt. In diesem Bereich besteht eine negative Korrelation zwischen der [Fibrinogen] und der Gerinnungszeit (Bildung von Fibrin in Sekunden) nach Zugabe von Thrombin. Die Konzentration wird anhand einer Eichkurve bestimmt.

Referenzintervall:

1,6 – 4,4 g/L (Fürl 2014)

Interpretation von Abweichungen:

Abfall [Fibrinogen] kommt bei DIC (z.B. bei Sepsis) vor.
Anstieg von [Fibrinogen) tritt bei SIR auf.

8.7.3 Glutardialdehyd-Test (Glutaraldehyd-Probe, GAP)

Letzte Änderung 04.06.2017

Prinzip des Tests: Glutardialdehyd (Pentan1,5,dialdehyd) ist eine Substanz, die u.a. in der Elektronenmikroskopie als Fixierungsmittel verwendet wird. Sie verbindet sich mit Aminosäuren, vor allem mit basischen und aromatischen. Solche sind in den Proteinfractionen des Plasmas besonders in Fibrinogen und den Gammaglobulinen enthalten. Eine Vernetzung mit diesen Eiweißen macht sich makroskopisch als Gelbildung bemerkbar und hat nichts mit der Blutgerinnung zu tun. Nach dem Massenwirkungsgesetz läuft eine Reaktion umso rascher ab, je mehr von den Reaktionspartnern vorhanden ist. Wenn die Masse des einen Reaktionspartners (Testsubstanz) konstant gehalten wird, lässt sich aus der Reaktionsgeschwindigkeit auf die Masse des anderen Partners (hier: Fibrinogen und/oder Gammaglobuline) schließen.

Der Test ist also eine Art „Westentaschen-Elektrophorese“. Eine so gegebenenfalls nachgewiesene Erhöhung der [Fibrinogen] und/oder [γ -Gammaglobulinen] weist auf akute bzw. chronische Entzündungsvorgänge mit systemischer Reaktion („systemic inflammatory response = SIR“) hin. Der Test ist recht sensitiv (= reagiert beim Vorliegen derartiger Prozesse fast stets positiv), aber nicht spezifisch (was darin zum Ausdruck kommt, dass er nicht anzeigt, welches Organsystem betroffen ist). Eine für die praktische Diagnostik bedeutsame Konsequenz aus der hohen Sensitivität ist, dass schwerwiegende entzündliche Prozesse (beispielsweise chronische Peritonitis, Endokarditis, Perikarditis, oder „Pyämie“) weitgehend ausgeschlossen werden können, wenn der Test negativ verläuft (also keine Gelbildung innerhalb einer vorgegebenen Zeit eintritt; siehe unten).

Rezeptur der Testlösung: Glutardialdehyd kann im Handel als 25 %ige Lösung bezogen werden (z.B. SIGMA-ALDRICH G 6257). 50 ml der 25 %igen Lösung, 1 g K-EDTA (zur Verhinderung der Blutgerinnung), 950 ml NaCl 0,9 %ig. Die Konzentration von Glutardialdehyd in der fertigen Lösung ist also 1,25 %. In einem dunklen Glas verschlossen aufbewahren.

Durchführung des Tests: Gleiche Volumina Blut und Testflüssigkeit (praktischerweise etwa je 2 oder 4 ml) werden in einem Röhrchen oder einer Spritze durch Schwenken gründlich gemischt. Danach wird jede Minute durch vorsichtiges Kippen geprüft, ob erkennbare Gelbildung eingesetzt hat. Der Beginn einer solchen Gelbildung ist der Endpunkt des Tests.

Der Test ist so eingestellt, dass bei normaler Fibrinogen- und Gammaglobulin-Konzentration Gelbildung nicht vor Ablauf von 15 Minuten einsetzt.

Auf der Basis der Untersuchung an 119 Kühen wurde folgender Zusammenhang zwischen der Gelbildungszeit (in min) und der [Globuline] (g/L) gefunden:

$[Globuline] = 74,61 * \text{Gelbildungszeit}^{-0,25}$ (Zach, 2012). Daraus ergibt sich, dass Gelbildungszeiten über 8 min nicht mit nennenswerter Erhöhung der [Globuline] verbunden sind. (43 bis 38 g/L). Gelbildungszeiten von 3 min und weniger sind immer mit deutlicher bis starker Erhöhung der [Globuline] verbunden, wobei die Unterschiede in den Konzentrationen pro Zeiteinheit (nach unten) deutlich anwachsen. Gelbildungszeiten zwischen 3 und 8 min sind nicht eindeutig interpretierbar.

Das Testresultat kann sich bei einem Tier in 7 Tagen von ≥ 15 min bis zu < 3 min und in 21 Tagen von < 3 min zu ≥ 15 min verändern (Metzner et al. 2007).

8.8 Troponin

Letzte Änderung 11.06.2017

Physiologie und Pathophysiologie

Troponin (Tn) ist ein Protein, das in Muskelzellen vorkommt und aus drei Untereinheiten (C, I und T) besteht. Die kardialen Formen (cTnI und cTnT) werden bei adulten Individuen nur im Herzmuskel exprimiert und bei akuten Schädigungen (z. B. bei Infarkt oder Myokarditis) innerhalb von wenigen Stunden in die Blutbahn freigesetzt, wo die Konzentration sehr stark (100fach) ansteigen kann. Die Konzentration korreliert mit der Größe des betroffenen Bereichs. Ihre Konzentration nimmt nach dem akuten Insult ab, bleibt aber über etliche Tage über dem Referenzintervall. Daher sind auch klinisch inapparente Infarkte noch einige Zeit nachweisbar.

Indikationen zur Bestimmung

Die Messung der Konzentration von cTnI und cTnT im Plasma oder Serum wird in der Humanmedizin vor allem zur Infarkt-Diagnostik eingesetzt.

Berichte aus der Buiatrik über Bestimmungen der Troponin-Konzentration sind bisher spärlich: Bei Kälbern wurde ab 3 h nach experimentell induzierter Myokarditis ein Anstieg der Konzentration von cTnI mit einem kommerziellen Test festgestellt (Peek et al. 2008).

Bei einer Kuh mit Endocarditis wurde ebenfalls eine Erhöhung der Konzentration von Troponin beschrieben (Buczinski und Bélanger 2010).

Bestimmungsmethoden

In der Humanmedizin sind kommerzielle Schnelltests auf der Basis von ELISA verfügbar.

Referenzintervall

cTnI: 23 ± 2 ng/L (9 junge männliche HF-Kälber; s.o.). Zu beachten ist, dass für die verschiedenen verfügbaren Tests unterschiedliche Referenzintervalle angegeben werden.

Interpretation von Abweichungen

Es liegen bisher keine eigenen Erfahrungen vor.

8.9 Bilirubin

Letzte Änderung 29.06.2017

Molare Masse 584,66 g/mol

Physiologie und Pathophysiologie

Bilirubin ist ein Abbauprodukt von Häm, das im retikuloendothelialen System von Milz und Leber entsteht. Es werden drei Fraktionen unterschieden:

Bilirubin_u ist unkonjugiertes, (Bilirubin I). Es ist unter physiologischen Bedingungen wasserunlöslich und wird im Blut durch nicht-kovalente Bindung an Albumin transportiert. Bilirubin_δ (Bilirubin_{delta}) ist kovalent an Albumin gebunden.

Bilirubin_c (Bilirubin II) entsteht in Hepatozyten durch Konjugation mit Glucuronsäure und ist wasserlöslich. Es wird in die Gallengangskapillaren sezerniert und über die Galle ausgeschieden. Ein Teil wird nach Umwandlung in Urobilinogen rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf) und mit dem Urin ausgeschieden.

Die Bezeichnungen „indirektes“ Bilirubin für Bilirubin_u und „direktes“ Bilirubin für Bilirubin_c beziehen sich auf photometrische Methoden der Routine-Diagnostik, in welchen zunächst die Konzentration von Gesamtbilirubin unter Einsatz eines Beschleunigers bestimmt wird, von der die ohne Einsatz eines Beschleunigers ermittelte Konzentration vom Bilirubin II (daher „direktes“ B.) subtrahiert wird und so die Konzentration von Bilirubin I (daher „indirektes“ B.) ergibt.

Bilirubin_u fällt vermehrt bei Verkürzung der Lebensdauer von Erythrozyten an (Hämolyse, „prähepatischer“ Ikterus). Bei Störung der Leberfunktion ist die Bestimmung der Konzentrationen der Bilirubinfraktionen von begrenztem Wert, denn auch tödlich verlaufende Hepatopathien können (zumindest bei Rindern) anikterisch bleiben. Die Bestimmung der Aktivität der „Leberenzyme“ ist hier hilfreicher. Bei Cholestase (z.B. durch Fasciolose) kommt es vor allem zum Anstieg der Konzentration von Bilirubin_c.

Indikationen zur Bestimmung

Differenzierung von Ikterus. Eine gewisse Möglichkeit bietet allerdings auch die klinische Untersuchung, denn massive Hämolyse führt auch zu Anämie, und die Verfärbung von Skleren und Schleimhaut ist hell-zitronengelb, während beim posthepatischen Ikterus die dunkelgelbe Farbe von Bilirubin_c die normale Schleimhautfarbe überlagert, was eine orange-gelbe Farbe ergibt.

(Wenn eine Probe zur Untersuchung eingeschickt wird, muss sie vor Licht geschützt sein.)

Bestimmungsmethoden

Es gibt chemisch-photometrische und enzymatische Methoden. In der klinischen Routinediagnostik sind die ersteren noch üblich.

Referenzintervall(e)

Gesamtbilirubin: $\leq 8,5 \mu\text{mol/L}$

Bilirubin_c: $\leq 3,4 \mu\text{mol/L}$

Interpretation von Abweichungen

Erhöhung der Konzentration von Bilirubin_u kann unspezifisch krankheitsbedingte Inappetenz anzeigen. Deutliche Erhöhung (mit der Konsequenz des Absinkens des Quotienten aus $B_c/(B_u + B_\delta + B_c)$) ist bei Hämolyse zu erwarten.

Starke Erhöhung der Konzentration von B_c (sowie der Aktivität der GGT) spricht für Cholestase.

8.10 Freie Fettsäuren

(FFS, engl. non-esterified fatty acids, NEFA)
Letzte Änderung 09.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Vor allem aus Essigsäure aus dem Pansen werden längerkettige Fettsäuren gebildet, mit Glycerol verestert und im Fettgewebe gespeichert.

Bei Missverhältnis zwischen Zufuhr und Abfluss (z.B. durch Inappetenz bzw. Steigerung der Milchleistung [25 kg Milch enthalten ca. 1 kg Fett]) kommt es zur Vermehrung der Lipolyse und damit zum Anstieg der [FFS]. Sie werden von der Leber aufgenommen, rückverestert und, an Lipoprotein gebunden, wieder ins Blut abgegeben, wenn genügend Energie zur Synthese der Lipoproteine verfügbar ist. Anderenfalls werden sie als Triglyceride in der Leber gespeichert (⇒ Fettleber) und/oder zu Ketokörpern (Aceton, Acetacetat) oxidiert und ins Blut abgegeben (s. Kapitel „Ketose“ im Skript über Innere Medizin <http://www.rinderskript.net/skripten/b9-2.html>).

Indikationen zur Bestimmung

Überwachung der Fütterung im Rahmen der Bestandbetreuung.

Bestimmungsmethoden

Fotometrie

Die Proben sollten ohne Hämolyse (!) in Probengefäße ohne Antikoagulans aufgefangen werden, auf Eis gelegt und bis zur Abtrennung des Serums (innerhalb von 24 h) bei maximal 4 °C gelagert werden.

Referenzintervall

Es gibt verschiedene Angaben: $\leq 0,3$ mmol/L oder $\leq 0,5$ mmol/L.

Eine weitere Angabe, ≤ 3 mg/dL, ist besonders genial, weil sie nicht genau in mmol/L umgerechnet werden kann, denn die molare Masse der Fettsäuren ist nicht einheitlich. Hier wäre die Dimension meq/L angebracht.

Interpretation von Abweichungen

Werte über 0,4 mmol/L 14 bis 3 Tage vor dem errechneten Kalbetermin sind mit einer Erhöhung des Risikos für Erkrankungen (Nachgeburtsverhaltung, Labmagenverlagerung) *post partum* sowie der Schlachtung vor 60 d. p.p. verbunden (LeBlanc 2010).

Werte über 0,7 – 1,0 mmol/L *post partum* sind ebenfalls mit Erhöhung des Krankheitsrisikos verbunden.

Die Bestimmung der [FFS] soll sensitiver und spezifischer im Hinblick auf Probleme p.p. als diejenige von [BHB] sein.

Bei klinischer Ketose soll die Konzentration der FFS über das 10fache ansteigen können. (??)

Ganz hübsch wäre es, wenn solchen Aussagen noch konkrete Empfehlungen für die Reaktionen auf solche Messwerte hinzugefügt würden, die über „Optimierung der Haltungs- und Fütterungsbedingungen“ hinausgehen.

8.11 Betahydroxybutyrat

(BHB; 3-Hydroxybutansäure)

Letzte Änderung 02..06.2017

Molare Masse 104,11 g/mol

Summenformel $C_4H_8O_3$

Physiologie und Pathophysiologie

BHB ist kein Ketonkörper, da es keine C=O-Gruppe enthält, wird aber (zusammen mit Aceton und Acetoacetat) dazu gezählt, weil [BHB] bei ketotischer Stoffwechsellage ansteigt.

BHB kann in der Pansenwand durch Hydroxilierung von Buttersäure oder in der Leber aus Acetoacetat gebildet werden.

(Siehe auch das Kapitel „Ketose“ im Skript über Innere Medizin: rinderskript.net/skripten/b9-2.html)

Indikationen zur Bestimmung

Stoffwechselüberwachung in der Früh- und Hochlaktation

Verdacht auf subklinische Ketose (klinische Ketose kann rascher und einfacher über die Untersuchung von Harn auf Acetoacetat nachgewiesen werden.)

Bestimmungsmethoden

Enzymatisch

Die Bestimmung im Feld mit kleinen Geräten ist möglich und hinreichend richtig.

Referenzintervall

< 1 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

International hat sich 1,2 mmol/L als Grenzwert zur subklinischen Ketose in der Früh- und Hochlaktation (4 – 9 d. p.p.) weitgehend durchgesetzt.

8.12 Ammoniak

Letzte Änderung 24.07.2016

Molare Masse 17,031 g/mol
Summenformel NH₃

Physiologie und Pathophysiologie

Ammoniak entsteht im Gastrointestinaltrakt bei Eiweißverdauung, wird resorbiert und über die Pfortader in die Leber transportiert, wo er im Rahmen des Harnstoffzyklus unter Energieverbrauch zu Hst entgiftet wird.

Es gibt im Wesentlichen zwei Möglichkeiten für den Anstieg der [NH₃]: schwere Leberinsuffizienz und Umgehung der Leber (portosystemischer Shunt).

Ammoniak spielt eine Rolle bei der Entstehung des sogenannten hepatoenzephalen Syndroms, einer reversiblen Störung der Hirnfunktion.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf Leberversagen (hepatoenzephalales Syndrom). Portosystemische Shunts kommen bei Rindern äußerst selten vor.

Bestimmungsmethode

Photometrisch.

Die Bestimmung muss so bald wie möglich nach der Probenentnahme stattfinden. Bis dahin muss die Probe auf Eis gelagert werden.

Referenzintervall

< 35 µmol/L (Rehage et al.1999)

Interpretation von Abweichungen
(s.o.)

8.13 Cholesterol

Letzte Änderung 12.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Molare Masse 386,65

Cholesterol (auch Cholesterin) kommt nur bei Tieren (also nicht bei Pflanzen) vor. Es wird vor allem in der Leber in einem komplizierten Prozess synthetisiert und ist Vorläufer in der Synthese von Vitamin D, allen Steroidhormonen und der Gallensäuren. Cholesterol ist ein wichtiger Teil der Zellmembran. Es ist auch Teil der Gallenmicellen.

Im Blut sind Cholesterol und seine Ester an Lipoproteine (vor allem VLDL, aber auch HDL) gebunden.

Ein Teil des vorhandenen Cholesterols wird zu Gallensäuren oxidiert, die zum Teil konjugiert werden. Mit der Galle werden Cholesterol, unkonjugierte und konjugierte Gallensäuren ausgeschieden, dann aber im Rahmen des enterophepatischen Kreislaufs zum größten Teil, zusammen mit verdauten Fetten, rückresorbiert.

Thyroxin verstärkt den Cholesterol-Katabolismus in der Leber und führt daher zu einer Absenkung von [Cholesterol].

Bei HF Rindern wurde ein genetisch bedingter Cholesterol-Mangel beschrieben (z.B. Duff et al. 2016). Klinisch ist die Störung unter anderem durch intermittierenden Durchfall (bei Kälbern), Entwicklungsstörung und neurologische Ausfallserscheinungen bei Jungrindern gekennzeichnet. [Cholesterol] ist deutlich erniedrigt. Die bekannten Anlagetträger gehen zurück auf den Bullen Maughlin Storm. (Mock et al. 2016; Kipp et al. 2016)

Indikationen zur Bestimmung

Abklärung der Hypocholesterolämie, Verdacht auf Cholesterolmangel

Bestimmungsmethoden

Zur Bestimmung müssen Cholesterol und seine Ester von Lipoproteinen „befreit“ werden.

Fotometrisch (enzymatisch). Je nach Testverfahren wird entweder Gesamt-Cholesterol (also freies und verestertes Cholesterol) oder nur freies Cholesterol erfasst.

Referenzintervall(e) (Bruss 2008)

Gesamt-Cholesterol	2,07 – 3,11 mmol/L
Cholesterol-Ester	1,5 – 2,28 mmol/L
Freies Cholesterol	0,57 – 1,35 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

(s. Indikationen zur Bestimmung)

9 Elektrolyte und Mineralstoffe

9.1 Natrium

Letzte Änderung 08.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Na, Atommasse 23, ist das wichtigste Kation im EZR, als dessen „osmotisches Skelett“ es wirkt und damit maßgeblich die Verteilung von Flüssigkeit im Körper bestimmt. Es macht fast die Hälfte der Plasma-Osmolalität aus. 98 % des austauschbaren Na sind extrazellulär, nur 2 % intrazellulär. Wasser- und Na-Haushalt sind eng gekoppelt.

Die [Na] unterliegt bei gesunden Individuen einer straffen Homöostase. Dehnungs-, bzw. Barorezeptoren im Herzen bzw. Karotissinus messen Veränderungen im Blutvolumen. Die hormonelle Regulation (v. a. Renin–Angiotensin–Aldosteronsystem) geschieht über Veränderung der Na-Ausscheidung in der Niere durch Modulation der tubulären Resorption.

Indikationen zur Bestimmung

Ödeme, Verdacht auf Kochsalzvergiftung

Bestimmungsmethoden

ISE (Heparinat-Vollblut), FP (Plasma, Serum; FP ist Referenzmethode)

Referenzintervall

135 – 150 mmol/L (oder meq/L)

Interpretation von Abweichungen

Hyponatriämie tritt vor allem bei schweren Durchfallerkrankungen auf. Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt. Prinzipiell muss die verlorengegangene Flüssigkeit höhere [Na] als der EZR haben. Als zusätzlicher Mechanismus wäre die Anhäufung osmotisch aktiver Substanzen im Körperwasser (zum Beispiel Hst) denkbar. Gegenüber der durch akute oder chronische Niereninsuffizienz bedingten Hyponatriämie kann die Hyponatriämie bei Durchfall durch Bestimmung der EFNa (s. unten) differenziert werden. Sie ist bei Durchfall in aller Regel deutlich unter 1 %, bei Niereninsuffizienz jedoch deutlich darüber. Cave: Die EFNa ist bei und nach Na-haltigen Infusionen nicht interpretierbar.

Infusion größerer Volumina Na-freier Lösungen (z. B. Glukose) kann die Na-Konzentration im EZR vorübergehend senken.

Pseudohyponatriämie kann durch extreme Erhöhung der Konzentrationen von Protein und/oder Lipiden bei Messung mit FP (nicht aber mit ISE) verursacht werden, weil Na sich nur in der wässrigen Phase aufhält und die genannten Blutbestandteile einen Na-freien Teil des Gesamtvolumens ausmachen.

Hypernatriämie tritt bei Rindern im Allgemeinen nur dann auf, wenn sie keinen Zugang zu Wasser haben (was auch durch Defekt der Tränke verursacht sein kann!) oder aufgrund einer ZNS-Störung nicht trinken. Interventionsbedürftig sind Werte über 160 mmol/L. Bei Kälbern mit Kochsalzvergiftung können Werte über 180 mmol/L gemessen werden.

Kontrolle der Versorgung

Da die [Na] einer straffen homöostatischen Regelung ($\pm 2\%$) unterliegt, gibt die Bestimmung der [Na] nur in extremen Fällen Hinweise auf Unterversorgung.

Aussagekräftiger ist die Bestimmung der EFNa (siehe unten) oder die Messung der Na- und K-Konzentration im Speichel. Die Messung der [Na] im Harn mit ISE ergibt oft falsch niedrige Werte, im Extremfall Null. Das liegt vermutlich daran, dass es im Harn von Rindern Substanzen gibt, die Na (bis zu ihrer „Sättigung“ vor ISE „maskieren“. Daher muss [Na] im Urin mit der FP gemessen werden.

9.1.1 EFNa

(in der Literatur meist als FENa = fraktionelle Elimination von Natrium bezeichnet; da es sich aber um die Eliminationsfraktion handelt - s. Definition - halte ich (WK) die Bezeichnung EFNa für besser)

Definition

Prozentualer Anteil der mit dem Harn ausgeschiedenen an der glomerulär filtrierte Natriummasse.

Indikation zur Bestimmung

Kontrolle der tubulären Rückresorptionskapazität beim Einzeltier; Kontrolle der Na-Versorgung bei einer Gruppe von Rindern.

Durchführung

Es werden möglichst gleichzeitig eine Blut- und eine Harnprobe entnommen und darin die Na- und Kr-Konzentration bestimmt. Dabei ist zu beachten, dass die Bestimmung der [Na] im Harn mit ISE zu falsch negativen (oder niedrigen) Ergebnissen führen kann. Daher ist die Flammenphotometrie anzuwenden.

Berechnung

Unter der Voraussetzung, dass Kr endogen in konstanter Rate (Masse pro Zeiteinheit) freigesetzt und nur über glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, entspricht die Kreatinin-Clearance (CKr) hinreichend genau der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

$$GFR = CKr$$

$$CKr = UKr \cdot V / PKr$$

UKr = Kreatinin-Harnkonzentration

V = Harnzeitvolumen

PKr = Kreatinin-Konzentration im Plasma

Pro Zeiteinheit mit dem Urin ausgeschiedene Na-Masse

$$= UNa \cdot V$$

UNa = Natrium-Konzentration im Urin

Pro Zeiteinheit glomerulär filtrierte Na-Masse

$$= GFR \cdot PNa = UKr \cdot V \cdot PNa / PKr$$

PNa = Natrium-Konzentration im Plasma

EFNa

$$= UNa \cdot V \cdot 100 / PNa \cdot UKr \cdot V / PKr$$

$$= UNa \cdot PKr \cdot 100 / PNa \cdot UKreat$$

$$= U/P Na \cdot 100 / U/P Kreat$$

Auf die (mühsame, ungenaue und für die Patienten nicht immer angenehme) Bestimmung des Harnzeitvolumens kann also verzichtet werden.

Referenzintervall:

< 1 %

9.2 Kalium

Letzte Änderung 14.10.2015

AM 39,10

Physiologie und Pathophysiologie

[K] im EZR unterliegt keiner strengen Homöostase. Mehr als 98 % des Körperkaliums befinden sich intrazellulär. [K] ist kein guter Indikator der Versorgungslage.

Umverteilung von K zwischen IZR und EZR kann [K] stark beeinflussen. So würde der Ausfluss von 1 % des intrazellulären K-Pools theoretisch die [K] um die Hälfte ansteigen lassen, was zu einer kritischen Situation führen könnte.

Der K-Konzentrationsgradient zwischen IZR und EZR ist für die Funktion der Zellmembran von großer Bedeutung.

Indikation zur Bestimmung

Verdacht auf Muskelschwäche, Verdacht auf bedrohliche Hyperkaliämie bei Kälbern mit starker Azidose

Bestimmungsmethoden

ISE, FP

Referenzintervall

4 – 5 mmol/L (oder meq/L)

Interpretation von Abweichungen

Ursachen für Hyperkaliämie

Pseudohyperkaliämie durch Hämolyse nach Probenentnahme

Verminderung der Kaliumausscheidung

 Hypoadrenokortizismus (Mineralokortikoidmangel)

 Nierenerkrankungen

 Harnröhrenobstruktion

Verteilungsstörung, z.B. durch metabolische Azidose. Hyperkaliämie wurde als mögliche Todesursache bei Kälbern mit Azidose vermutet (Fisher u. McEwan 1967).

Ursachen für Hypokaliämie

Verringerung der Aufnahme

 Die renale Kompensation bei plötzlich auftretendem Kaliummangel (z. B. bei Anorexie) reagiert sehr träge ⇒ Hypokaliämie bei Sistieren der Futteraufnahme.

Verteilungsstörung

 Alkalose (wichtigste Ursache beim Rind ist abomaso-ruminaler Rückfluss)

 Iatrogen nach Verabreichung von Glukoselösungen. Insulin stimuliert den Transport von Glukose und K in den Intrazellulärraum)

 Katecholamine

Erhöhung der Verluste

 Erbrechen (bei Rindern „inneres Erbrechen“)

 Durchfall

 Diuretika

 hypokaliämische Nephropathie

 postobstruktive Diurese

Hyperadrenokortizismus (Mineralokortikoidüberschuss)

Iatrogen nach Applikation von Glukokortikoiden mit erheblicher Mineralokortikoidwirkung (Es ist ein Hypokaliämie-Syndrom bei Rindern beschrieben (z.B. Sielman et al. 1997, Sattler u. Fecteau, 2014), das hier jedoch bisher noch nicht festgestellt wurde.

9.3 Chlorid

Letzte Änderung 18.09.2016

AM 35,45

Physiologie und Pathophysiologie

Chlorid ist mit Abstand das wichtigste anorganische Anion im EZR.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf abomaso-ruminalen Reflux, Bestimmung der Anionenlücke

Bestimmungsmethoden

ISE (gerinnungsgehemmtes Vollblut),

Fotometrie (Serum, Plasma) Coulometrie oder Titrimetrie (Pansensaft)

Referenzintervalle

Blut: 90 – 105 mmol/L

Pansensaft: < 30 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

Hyperchlorämie kommt im Zusammenhang mit Kochsalzvergiftung und Subtraktionsazidose vor.

Hypochlorämie ist bei Rindern mit abomaso-ruminalen Reflux (aufgrund von Erkrankungen des Labmagens [Verlagerung, Drehung, Geschwüre(?), Inkarzeration in einem Nabelbruch] oder des proximalen Abschnitts des Dünndarms) regelmäßig festzustellen. Dabei steigt die [Cl] im Pansensaft.

9.4 Kalzium

Letzte Änderung 14.01.2017

Physiologie und Pathophysiologie

Ca, AM 40.

Kalzium ist für eine Vielzahl von vitalen Funktionen nötig, u.a. für die Blutgerinnung, Muskelkontraktion, Membranstabilisierung, aber auch für die Funktion der Osteoklasten. Die [Ca] unterliegt einer homöostatischen Regelung: Parathormon (Parathyrin, PTH) steigert die Konzentration durch Stimulation der Mobilisierung aus den Knochen sowie der Bildung von Calcitriol (1,25-DHCC, Vitamin-D-Hormon), das seinerseits die enterale Resorption von Ca und P fördert. Calcitonin wirkt an den Knochen antagonistisch zu PTH.

Der Kalzium-Pool des Körpers ist zu 99 % in der anorganischen Knochenmatrix enthalten. Im EZR sind nur 0,1 % des Gesamt-Körper-Pools.

Das Gesamt-Kalzium im Blut teilt sich auf 3 Fraktionen auf: Ionisiertes Ca (etwa 50 %; allein biologisch wirksam und Stellgröße der Homöostase), an Albumin gebundenes Ca (etwa 45 %) und komplex gebundenes Ca (etwa 5 %). Bei Rindern (und einigen anderen Spezies) ist die Konzentration des Gesamt-Ca im Plasma/Serum proportional zur Albumin-Konzentration.

Bei Azidose erhöht sich der Anteil des ionisierten Ca, bei Alkalose sinkt er, was (vor allem bei Menschen) bis zur funktionellen Hypokalzämie (z.B. durch Hyperventilation) gehen kann.

Hypokalzämie äußert sich bei verschiedenen Spezies unterschiedlich: bei Mensch und Hund als Tetanie, bei Wiederkäuern eher als schlaffe Lähmung, was auf Unterschieden in der Empfindlichkeit für die verschiedenen Funktionen des Kalziums beruht. Beim Hund steht die Störung der Membranstabilität im Vordergrund, mit der Folge unkontrollierter Muskelkontraktionen, beim Rind (und Schaf?) steht die Störung der ACh-Freisetzung an der motorischen Endplatte im Vordergrund, mit der Folge schlaffer Lähmung. Allerdings können bei Rindern vorübergehend fibrilläre Muskelzuckungen auftreten; daher scheinen beide Störungen vorzukommen.

Indikationen zur Bestimmung

Festliegen bei Kühen ohne klare Ursache. Nachkontrolle nach erfolgloser Ca-Applikation bei Gebärparese vor erneuter Ca-Applikation

Bestimmungsmethoden

Gesamt-Ca: AAS, Colorimetrie; ionisiertes Ca: ISE.

Schnell-Tests auf der Basis der Rolle von Ca bei der Blutgerinnung (s.u.).

Referenzbereich

Gesamt-Ca 2 - 3 mmol/L; Ca²⁺ 1 - 1,5 mmol/L

Interpretation von Abweichungen

Von klinischer Bedeutung sind nur Abweichungen nach unten, also Hypokalzämie. Ein Abfall der [Ca] ist bei fast allen Milchkühen um die Kalbung feststellbar. Es ist nicht genau anzugeben, ab welcher Konzentration das Stehvermögen aufgehoben wird.

Meist werden Konzentrationen unter 1,75 mmol/L als therapiebedürftige (oder zur Therapie berechtigende) Hypokalzämie angesehen. Auf diese Grenze sind auch die Schnell-Tests ausgelegt.

Bei Inappetenz sinkt [Ca].

Im Rahmen von „metabolischen Profiltests“ wird Hypokalzämie als Anzeichen für azidotische Stoffwechsellage (SARA = subacute ruminal acidosis) interpretiert. Da der ionisierte Anteil bei azidotischer Stoffwechsellage ansteigt, aber Stellgröße der homöostatischen Regelung ist, sinkt die Konzentration an Gesamt-Kalzium.

Schnelltests zur Bestimmung der [Ca]

<http://www.patent-de.com/19900412/DE3800117C2.html>

Diese Tests basieren auf der Rolle der Ca-Ionen bei der Blutgerinnung. Wird ein bestimmtes Volumen Blut mit einer bestimmten Masse eines Antikoagulans (z.B. Na-EDTA) versetzt, wird die Blutgerinnung nur dann eintreten, wenn mehr ionisiertes Ca vorhanden ist, als durch das Antikoagulans gebunden wurde. Als Grenzwert zur therapiebedürftigen Hypokalzämie wird 1,75 mmol/L angenommen. Es wird außerdem angenommen, dass nach Bindung allen zunächst vorhandenen ionisierten Kalziums weiteres ionisiert wird.

Beispiel: In 10 mL Blut einer Kuh mit Hämatokrit 0,32 (angenommen) sind 6,8 mL Plasma enthalten. Wird dem Blut so viel Na-EDTA zugesetzt, dass $1,75 \cdot 6,8 \mu\text{mol/mL}$ (= 11,9 μmol) gebunden werden, bedeutet Ausbleiben der Blutgerinnung, dass die [Ca] unter 1,75 mmol/L gelegen hat. Eintritt der Blutgerinnung bedeutet, dass [Ca] über dem Grenzwert gelegen hat.

Es gibt auch die Möglichkeit, in einem ersten Schritt Na-EDTA im sicheren Überschuss und in einem zweiten Schritt Ca und Thromboplastin (als Reaktionsbeschleuniger) zuzugeben.

Die Tests können auch auf andere Grenzwerte eingestellt werden.

Eine mögliche Fehlerquelle besteht darin, dass, wie beschrieben, ein bestimmter Hämatokrit angenommen wird. Ist der tatsächliche Hämatokrit höher, zum Beispiel, weil die Kuh dehydriert ist, kann fälschlicherweise Hypokalzämie angezeigt werden, weil in 10 mL Blut weniger Plasma (und damit weniger als 11,9 μmol Kalzium) enthalten ist. Umgekehrt verhält es sich bei Erniedrigung des Hämatokrits.

9.5 Magnesium

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Mg, AM 24,3.

Der Gesamtkörperpool von Mg ist zu 99 % intrazellulär und nur zu 1 % extrazellulär. Es gibt keine nennenswerten Speicher; daher muss der Bedarf laufend gedeckt werden. Überschüssiges Mg wird mit dem Harn ausgeschieden. Deshalb gibt die Bestimmung der [Mg] im Harn oder die Eliminationsfraktion (zur Definition und Bestimmung s. EFNa) Hinweise auf die Versorgung. Bei Unterversorgung sinken diese beiden Parameter und auch die Konzentration im Plasma/Serum. Für die Bereitschaft zur Tetanie scheint die Konzentration im Liquor bedeutsamer als diejenige im Plasma zu sein. Nach tetanischen Anfällen kann [Mg] aufgrund des Austrittes von Mg aus dem IZR in den EZR normal sein. Aussagekräftig ist daher nur der Nachweis einer Erniedrigung von [Mg]. Bis ca. 24^h post mortem kann Erniedrigung der extrazellulären [Mg] im Kammerwasser des Auges und im *Liquor cerebrospinalis* nachgewiesen werden.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf Tetanie, Verdacht auf subklinische Unterversorgung

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch

Früher gab es einen titrimetrischen halbquantitativen Test zum Nachweis von Magnesium im Harn. Bei positivem Ausfall wurde Mg-Mangel ausgeschlossen.

Referenzintervall

0,7 – 1,77 mmol/L

EFMg 3,7 – 16,5 % (Eckermann, 2007)

Interpretation von Abweichungen

Hypomagnesämie kann sich in einer unterversorgten Herde langsam entwickeln (s. Tab. 9.5.1 und Kapitel im Skript über Innere Krankheiten)

Tab. 9.5.1: Ergebnisse von seriellen Messungen der [Mg] bei Mutterkühen einer Herde, in der es in den Vorjahren im Frühherbst vermehrt Todesfälle wegen Tetanie gegeben hatte (Klee u. Janowitz 1992)

	11. 4.	21. 5.	12. 6.	18. 7.	6. 9.	27. 9.
Anzahl untersuchter Kühe	47	20	18	19	49	65
Mittelwert von [Mg]	0,90	0,74	0,77	0,78	0,77	0,71
Variationskoeffizient (%)	10	12	16	17	24	18
% < 0,7 mmol/L	0	30	22	26	53	46
% < 0,62 mmol/L	0	5	6	11	37	20
% < 0,5 mmol/L	0	0	0	0	18	6
Min. [Mg]	0,73	0,60	0,52	0,56	0,28	0,32

Hypermagnesämie kann bei festliegenden Kühen (Austritt aus den Muskelzellen?) und nach Applikation von Mg(OH)₂-haltigen Antacida auftreten.

9.6 Phosphor

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie
P, AM 31.

Etwa 90 % des Körperpools sind als Hydroxyapatit in der Matrix der Knochen vorhanden. Der Rest ist zum größten Teil intrazellulär im Weichteilgewebe. P ist in Form verschiedener Verbindungen das wichtigste intrazelluläre Anion.

Die Regelung der Konzentration im Blut erfolgt hauptsächlich über die renale Ausscheidung (glomeruläre Filtration und mehr oder weniger vollständige tubuläre Reabsorption), die von vielen Faktoren beeinflusst wird.

Der Austausch von P zwischen IZR und EZR kann rasch erfolgen.

Phosphat ist für die Bildung von 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) notwendig.

Erythrozyten mit Mangel an 2,3-DPG haben erhöhte Affinität zu Sauerstoff, geben ihn in der Peripherie also weniger gut ab. Es wird vermutet, dass dies für die Muskelschwäche bei Tieren mit P-Mangel verantwortlich sein könnte.

Die Bedeutung von P bei der Gebärparese wird seit langem unterschiedlich gesehen. Die häufige Beobachtung, dass der Abfall von [P] bei festliegenden Kühen auch nach alleiniger Applikation von Kalzium wieder verschwindet, spricht zumindest nicht dafür, dass P eine wesentliche Rolle in diesem Geschehen zukommt.

Die [P] unterliegt am 1.Tag p.p. auch bei unauffälligen Kühen einer erheblichen Dynamik: unmittelbar p.p. ist sie bei vielen Tieren unter dem für später geltenden Referenzintervall, steigt dann aber in den Bereich dieses Intervalls. Kühe höherer Laktationsnummern haben dabei die niedrigsten Werte (Pieper et al. 2017)

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf P-Mangel ([P] spiegelt den Versorgungsstatus jedoch nicht zuverlässig wider), Verdacht auf enzootische Kalzinose (s. Kapitel im Skript über Innere Medizin <http://www.rinderskript.net/skripten/b10-5.html>)

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch

Referenzintervalle

2 – 3 mmol/L (Kälber)

1,5 – 2,1 mmol/L (ruminierende Rinder)

Interpretation von Abweichungen

Häufigste Ursachen für Hypophosphatämie sind

Inappetenz

Verteilungsstörungen (metabolische Azidose)

Ausschüttung von Katecholaminen

Hyperphosphatämie:

Hämolyse (in vivo oder in vitro)

Rhabdomyolyse

Vitamin-D-Vergiftung (enzootische Kalzinose oder Überdosierung zur Gebärpareseprophylaxe)

Chronisches Nierenversagen

9.7 Osmolalität (des Plasmas)

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Definition: Osmotische Aktivität aller im Plasmawasser gelösten Stoffe, ausgedrückt in osmol oder mosmol pro kg Wasser. Wenn Substanzen in Wasser gelöst werden, sind folgende Vorgänge der Konzentration proportional: Erhöhung des Siedepunktes und des osmotischen Druckes (anschaulicher als der Ausdruck "osmotischer Druck" wäre "osmotischer Sog") sowie Erniedrigung des Gefrierpunktes (um 1,858 °C pro Mol) und des Dampfdruckes. Die in der Labordiagnostik verwendeten Osmometer basieren meist auf der Messung der Gefrierpunktserniedrigung. Folgende Substanzen liefern die größten Anteile an diesem Wert: Na ca.135 - 140; Cl ca.100; HCO₃ ca. 25; K, Glukose und Hst jeweils ca. 5 mosmol/kg. Näherungsweise kann die Plasmaosmolalität anhand der Konzentrationen von Na, Glukose und Hst nach folgender Formel berechnet werden: $1,86 \cdot [\text{Na}] \text{ (mmol/L)} + [\text{Gluk}] \text{ (mmol/L)} + [\text{Hst}] \text{ (mmol/L)} + 9$.

Indikationen zur Bestimmung

In der klinischen Routine sehr selten.

Bestimmungsmethoden

Osmometer

Referenzintervall

280 - 320 mosmol/kg.

Interpretation von Abweichungen

Hypoosmolalität tritt bei Kälbern mit Durchfall auf. Außerdem kann die Plasmaosmolalität nach Aufnahme eines großen Volumens Wasser vorübergehend so weit absinken, dass die osmotische Resistenz von Erythrozyten überschritten wird und sie platzen (intravasale Hämolyse, z.B. bei Tränkehämoglobinurie).

Hyperosmolalität wird meist durch Hypernatriämie (ausgeprägt bei Kochsalzvergiftung) verursacht.

10 Spurenelemente

Es gibt verschiedene quantitative Definitionen des Begriffs „Spurenelement“ (engl. trace element), so z.B. Anteil an der Körpermasse $10^{-3} - 10^{-9}$ g/kg.

10.1 Eisen

Letzte Änderung 18.09.2016

Fe, AM 55,845

Physiologie und Pathophysiologie

Fe ist in Hämoglobin und Myoglobin (ca. 60 – 70 % des Fe-Pools) sowie in einer Reihe von Enzymen enthalten (u.a. Cytochromoxidase, Peroxidase, Katalase). Der Fe-Gehalt von Hämoglobin beträgt etwa 0,34 %. Das entspricht bei einer Kuh mit 650 kg KM einer Fe-Masse von etwa 20 – 25 g.

Im Blut wird Eisen an Transferrin, einem Glykoprotein, gebunden transportiert. Das betrifft weniger als 1 ‰ des Fe-Pools. Ferritin und Hämosiderin sind Speicherformen und enthalten ca. 20 – 30 % des Fe-Pools. Sie befinden sich vor allem in Leber, Milz und Knochenmark.

Eisenmangel kommt bei bereits ruminierenden Wiederkäuer kaum vor, weil die Nahrung durch anhaftende Erde genügend Fe enthält. Dagegen ist Fe-Mangel bei Kälbern, insbesondere solchen, die längere Zeit nur Milch bekommen, nicht selten und führt zu mikrozytärer (MCV↓) hypochromer (MCHC ↓) Anämie. [Fe] fällt bei neugeborenen Kälbern innerhalb weniger Tage.

Möglichkeiten zur Beurteilung der Eisenversorgung sind u.a. die Bestimmung des mittleren Hämoglobingehaltes der Erythrozyten (MHC), der [Fe] im Serum, die bei Eisenmangel, aber auch bei entzündlichen Erkrankungen absinkt, und die totale Eisenbindungskapazität im Serum, welche bei Eisenmangel ansteigt.

Erste Hinweise kann die Ermittlung des Hämatokrits liefern, die auch mit Minizentrifugen möglich ist.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf Eisenmangel, Anämie

Referenzintervalle

[Fe] im Serum: 12 - 44 $\mu\text{mol/l}$. (Geringgradig abweichende Angaben in der Literatur.)
Totale Eisenbindungskapazität (TIBC) im Serum: 33,3 - 48,3 $\mu\text{mol/L}$ (Kolb 1963)
Ferritin 33 – 55 $\mu\text{g/L}$ (Smith 1997)

Interpretation von Abweichungen

Klinisch relevant sind nur Abweichungen von [Fe] nach unten, die vor allem als Hinweis auf Fe-Mangel anzusehen sind. Weitere Möglichkeiten sind Störung der Fe-Absorption oder des Einbaus in Häm oder Verbrauch durch Bakterien bei manchen Infektionen. Auch nach Anwendung von Glukokortikoiden kann [Fe] absinken.

10.2 Kupfer

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Cu, AM 63,546.

Kupfer ist Teil von verschiedenen Enzymen. Die Resorption von Cu im proximalen Dünndarm kann durch verschiedene Substanzen beeinträchtigt werden, insbesondere durch Molybdän, Sulfat, Eisen, was zu sekundärem Mangel führen kann. Cu wird dann zur Leber transportiert, wo es bei Wiederkäuern gespeichert und von dort, meist gebunden an Coeruloplasmin, zu den übrigen Organen transportiert wird. [Cu] ist keiner Homöostase unterworfen. Daher deutet Erniedrigung der [Cu] auf Mangel hin. Die Bestimmung der Aktivität der CuZnSOD (Cu-Zn-Superoxiddismutase) in den Erythrozyten soll den funktionellen Cu-Status besser widerspiegeln als die Bestimmung von [Cu], hat aber noch keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Siehe auch Kapitel „Chronische“ Cu-Vergiftung im Skript über Innere Medizin

<http://www.rinderskript.net/skripten/b10-8.html>.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf primären oder sekundären Cu-Mangel, Verdacht auf Cu-Übersorgung („chronische“ Cu-Vergiftung)

Bestimmungsmethode

Fotometrie

Referenzintervalle

8 - 39 $\mu\text{mol/L}$ (Plasma/Serum)

Kälber: 9,4 – 15,7 $\mu\text{mol/L}$ (Fürll 2014)

0,4 – 1,2 $\mu\text{mol/g}$ (Leber). Beide Grenzen sind von Belang, da der Kupfer-Gehalt der Leber bei deutlicher Übersorgung („chronische“ Cu-Vergiftung) stark ansteigt, bei Cu-Mangel aber deutlich abfällt.

Interpretation von Abweichungen

Werte unter 8 $\mu\text{mol/L}$ gelten als Hinweis auf Cu-Mangel.

10.3 Zink

Letzte Änderung 18.09.2016

Zn, AM 65,38

Physiologie und Pathophysiologie

Zink ist Bestandteil von mehr als 300 Enzymen, u.a. AP und auch von Insulin
Funktionen: Stabilisator biologischer Membranen, Bestandteil DNA-bindender Proteine (Genregulation).

Im Körper zu 99 % intrazellulär

Im Blut zu 75 % an Eiweiß (Albumin) gebunden, zu 22 % in Erys, 3 % in Leukos (AP)
[Zn] spiegelt Versorgung wider.

Bedarf: 20 – 40 (- 100) ppm (1 – 2 mg/kg)

Mangelsyndrome:

Störungen im Bereich Wachstum (Endokrinium), Fruchtbarkeit, Immunsystem, Haut, Wundheilung

Genetisch bedingte Zinkresorptionsstörung:

Rind: Parakeratose bei DSB/HF (Letalfaktor A 46) und Shorthorn

Mensch: Acrodermatitis enteropathica.

Therapie:

Steigerung der Zufuhr (250 ppm oder 10 mg/kg)

Intoxikation prinzipiell möglich, aber selten

Indikationen zur Bestimmung:

Verdacht auf Parakeratose oder andere genetisch bedingte Zn-Stoffwechselstörungen

Bestimmungsmethode:

Enzymatisch

Referenzbereich: 10 - 20 µmol/L

10.4 Selen und Glutathion-Peroxidase (GSH-Px)

Letzte Änderung 24.07.2016

Se, AM 78,96

Physiologie und Pathophysiologie

Selen ist in Form von Selenocystein und Selenomethionin Bestandteil mehrerer Enzyme, darunter Glutathion-Peroxidase-Isoenzyme (Es gibt aber auch Se-unabhängige Glutathion-Peroxidase.) und Selenoprotein P, das Se im Plasma transportiert.

Bei Selen-Mangel kommt es zum Anstieg der Konzentration freier Radikale, die Lipide peroxidieren, was Membranschädigung und Zelluntergang verursachen kann.

In der Funktion des Schutzes vor Peroxidation können sich Se und Vitamin gegenseitig zum Teil „vertreten“. Das bedeutet auch, dass Mangel an beiden Wirkstoffen sich besonders gravierend auswirkt. So soll die Infektionsanfälligkeit erhöht sein.

Siehe auch Kapitel über Vitamin E- und Selenmangel (einschließlich weiterführender Informationen) im Skript über Innere Medizin:

<http://www.rinderskript.net/skripten/b9-6.html>.

Die Konzentration von Selenoprotein P spiegelt die aktuelle Versorgung mit Se besser wider, während die Aktivität der selenocysteinhaltigen GSH-PX im Erythrozytenlysat eher die längerfristige Versorgung anzeigt, da es einige Zeit (2 Wochen?) dauert, bis Se-Zufuhr zu einer messbaren Steigerung der GSH-Px-Aktivität führt.

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf oder Ausschluss von Se-Mangel

Bestimmungsmethoden

Se: AAS

Ery-GSH-Px: fotometrisch

Referenzbereiche

Se in Serum oder Plasma: > 1 µmol/L; in Vollblut > 2,3 µmol/L

Andere Angaben:

Kälber: 0,63 – 1,0 µmol/L; erwachsene Rinder: 0,88 – 1,27 µmol/L (Stowe u. Herdt 1992)

Ery-GSH-Px: > 250 U/g Hb

11 Enzymdiagnostik

11.1 Allgemeines

Letzte Änderung 27.06.2017

Enzymdiagnostik findet im klinischen Labor breite Anwendung. In den meisten Fällen werden die Aktivitäten sogenannter plasmaunspezifischer Enzyme (also solcher, die ihre eigentliche Funktion in Zellen verschiedener Organe erfüllen) im Plasma oder Serum gemessen. Da die Konzentration von Enzymen in verschiedenen Organen unterschiedlich ist, werden manche Enzyme als „organspezifisch“ angesehen. Erhöhungen ihrer im Plasma/Serum messbaren Aktivitäten treten bei akuten (!) Schädigungen von Zellen der jeweiligen Organe (entweder lediglich Schädigung der Zellmembran oder aber völliger Zelluntergang) auf. Nach einer kurzzeitigen Schädigung nimmt die im Plasma (oder Serum) messbare Aktivität nach dem initialen Anstieg mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit ab, die durch die Existenz einer mehr oder weniger konstanten Halbwertszeit (zur Bestimmung von Halbwertszeiten, s. 11.2.2) gekennzeichnet ist. Da verschiedene nach Schädigung eines Organs ausgetretene Enzyme unterschiedliche biologische Halbwertszeiten haben, kann (theoretisch) aus dem Verhältnis ihrer Aktivitäten auf die seit der Schädigung verfllossene Zeit geschlossen werden.

Die kürzeste biologische Halbwertszeit der meisten Enzyme ist recht kurz, so zum Beispiel etwa 4 h für CK (gemessen nach Injektion von Muskelextrakten; Schumacher et al., 1992). Das bedeutet, dass die im Plasma/Serum messbare CK-Aktivität 24 h nach einer „punktuellen“ Noxe quergestreifter Muskulatur, die zu Festliegen des Tieres Anlass gegeben hat, nur noch unbedeutend erhöht sein kann, obwohl sie unmittelbar nach der Noxe sehr hoch war, z. B. wäre der Abfall von 24.000 U/L auf unter 400 U/L theoretisch möglich. Die Aktivität wäre damit in einem Bereich, der auch durch (anderweitig bedingtes) Festliegen verursacht sein könnte.

Manche „Enzyme“ sind in Wirklichkeit eine Gruppe von Isoenzymen, z. B. CK, AST und LDH.

Bei der Bewertung von Angaben zu Enzymaktivitäten ist zu berücksichtigen, ob die Aktivität bei 25 °C oder bei 37 °C gemessen wurde. Im letzteren Fall ist sie höher. International üblich ist die Messung bei 37 °C.

Grenzen der Enzymdiagnostik

1. Grenzen der Sensitivität

Die im Plasma/Serum messbare Aktivität von plasmaunspezifischen Enzymen unterliegt einer Dynamik. Nach einer akuten Schädigung der Integrität von Zellen eines bestimmten Organs kommt es zu einem raschen Anstieg der im Plasma oder Serum messbaren Aktivität der aus den geschädigten Zellen ausgetretenen Enzyme. Die Höhe des Maximums hängt vom Umfang des Schadens ab, liegt aber bei nennenswerten Schäden stets über dem oberen Bereich des Referenzbereichs. Der Wert würde daher als „erhöht“ eingestuft. Die ausgetretenen Enzymmoleküle werden inaktiviert und abgebaut. Ihre im Plasma/Serum messbare Aktivität sinkt also, wobei die Geschwindigkeit dieses Prozesses zum einen eine spezifische Eigenheit des Enzyms widerspiegelt (Biologische HWZ) und zum anderen von etwaiger anhaltender Freisetzung abhängt. Irgendwann wird jedoch die im Plasma/Serum

messbare Aktivität in den für das jeweilige Enzym geltenden Referenzbereich sinken. Ein danach gemessener Wert würde daher als unauffällig eingestuft, bei der Diagnostik also „durch die Lappen gehen“. Formal betrachtet bedeutet das, dass die Sensitivität des Laborparameters im Hinblick auf den auslösenden Prozess sinkt. Eine solche „Normalisierung“ bedeutet nicht, dass die Funktion des betreffenden Organs wieder hergestellt ist (vgl. Abb. 11.1.1 bis 11.1.3).

2. Grenzen der Spezifität

a) Grenzen der Organspezifität: Nur wenige Enzyme werden (fast) ausschließlich in einem Organ exprimiert (Beispiel: GIDH → Leber), sodass ein Anstieg ihrer Aktivität im Plasma/Serum der Schädigung dieses einen Organs zugeordnet werden kann. Viele andere Enzyme kommen in mehreren Organen in nennenswerter Konzentration vor (Beispiel: AST). Ein Anstieg ihrer Aktivität im Plasma/Serum kann daher entweder nicht oder nur mit Hilfe weiterer Bestimmungen (bei AST z. B. CK) zugeordnet werden.

b) Grenzen der Prozessspezifität

Anhand des Anstiegs der Aktivität eines Enzyms im Plasma/Serum kann meist nicht auf die Art des die Zellintegrität störenden Prozesses geschlossen werden.

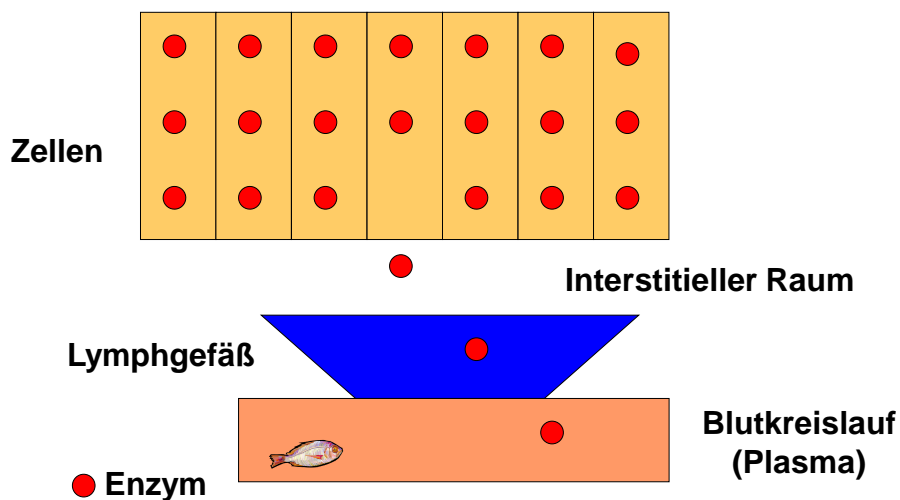


Abb. 11.1.1: Prinzip der Enzymdiagnostik: Normale Situation mit Basisaktivität eines Enzyms durch „Zellmauserung“.

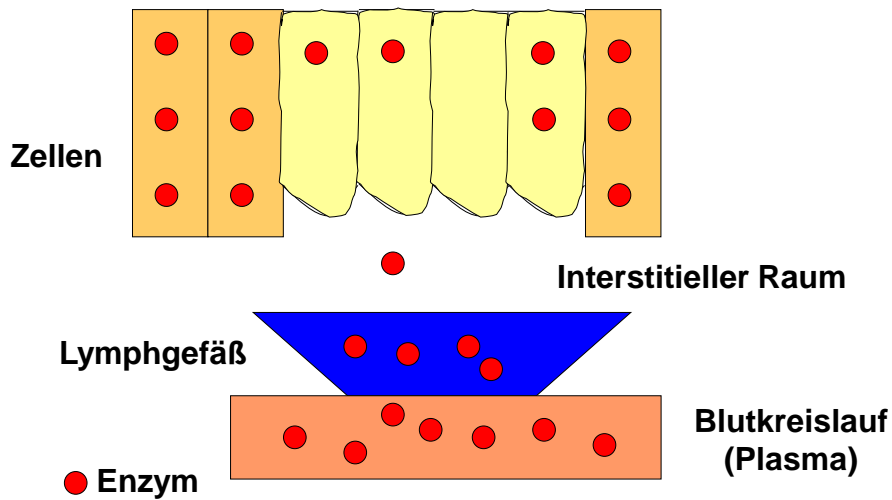


Abb. 11.1.2: Prinzip der Enzymdiagnostik: Situation bei akuter Organschädigung mit hoher Aktivität Enzyms im Plasma/Serum

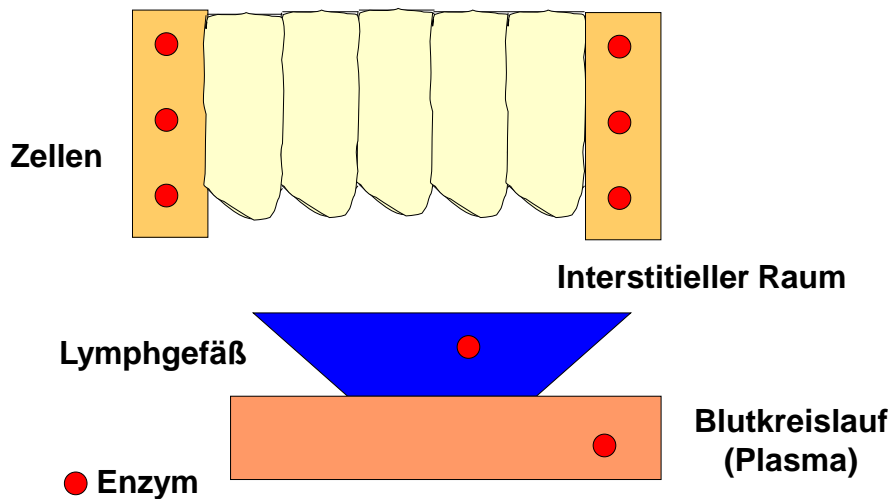


Abb. 11.1.3: Prinzip der Enzymdiagnostik: Situation nach umfangreichem Zelluntergang (z.B. Leberzirrhose) mit geringer Aktivität des Enzyms im Plasma/Serum

3. Grenzen der prognostischen Validität

Der Austritt von Enzymen aus den Zellen eines Organs sagt wenig über die aktuelle oder künftige Funktionsfähigkeit des Gesamtorgans.

11.2 Beispiele für den Einsatz der Enzymdiagnostik

Nachweis akuter Zellschädigungen:

CK (quergestreifte Muskulatur), AST (Muskulatur, Leber), GIDH (Leber), Pepsinogen (Labmagen),
GGT im Harn (Tubulusepithelien)

Hinweis auf Syntheseleistungen:

Messung der Aktivität plasmaspezifischer Enzyme

Beispiele:

ChE, Blutgerinnungsfaktoren (Leber)

Hinweis auf Mangel:

Messung der Aktivität von Enzymen, für die bestimmte Elemente oder Verbindungen notwendig sind

Beispiele:

GSH-Px in den Erythrozyten (Se), Transketolase in den Erythrozyten (Thiamin)

Hinweis auf Intoxikationen:

Messung der Aktivität spezifisch gehemmter Enzyme

Beispiel:

δ-ALAD in den Erythrozyten (Pb)

Kontrolle der Kolostrumversorgung (s. dort)

11.3 AST = Aspartat-Aminotransferase (E.C. 2.6.1.1)

(Früherer Name GOT = Glutamat-Oxalazetat-Transferase)

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

AST ist vor allem in der Leber, in der Skelett- und Herzmuskulatur und in Erythrozyten enthalten. In den Hepatozyten ist AST zu etwa 20 % im Zytoplasma und zu ca. 80 % in den Mitochondrien.

Biologische Halbwertszeit:

ca. 7 – 9 Stunden (Anderson et al. 1976; Baumgartner u. Skalicky 1979)

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf akuten Leberschaden, Verdacht auf akuten Muskelschaden. Zur Differenzierung der beiden Prozesse muss die Aktivität der CK mit bestimmt werden, die nur im Fall von Skelettmuskelschäden sehr deutlich ansteigt.

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch

Referenzintervall (37 °C)

≤ 80 U/L

Interpretation von Abweichungen

Bei Erhöhungen der im Plasma/Serum gemessenen AST-Aktivität ist zu denken an
Hämolyse
Akuter Leberschaden
Akuter Skelettmuskelschaden

Die (einmalige) Bestimmung der AST-Aktivität hat keine entscheidende diagnostische oder prognostische Bedeutung.

11.4 GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase (E.C. 2.3.2.2)

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Kälber kommen mit niedriger GGT-Aktivität im Plasma/Serum zur Welt. Nach Aufnahme von Kolostrum, in dem das Enzym in geradezu „astronomischer“ Konzentration vorliegt (ohne dass die Funktion bekannt wäre), steigt die Aktivität im Plasma/Serum auf Werte von zum Teil über 1000 U/L an und fällt dann im Verlauf von ca. einer Woche in den für den Rest des Lebens üblichen Bereich ab. Daher kann die GGT-Aktivität bei ganz jungen Kälbern als indirekter Hinweis auf Kolostrumaufnahme gewertet werden.

In den Nierentubuli ist GGT in hoher Konzentration enthalten. Schäden in diesem Bereich führen jedoch nicht zu einer Erhöhung der Aktivität im Plasma/Serum, wohl aber im Harn. Da die Harnkonzentrierung stark schwanken kann, wird die im Harn gemessene GGT-Aktivität meist auf die [Kr] bezogen, weil angenommen wird, dass Kr in gleich bleibender Rate (Masse/Zeit) ausgeschieden wird.

Biologische Halbwertszeit:

Jungrinder: $1,7 \pm 0,95$ h (Schumacher et al. 1992)

Indikationen zur Bestimmung

Kontrolle der Kolostrumaufnahme bei jungen Kälbern (s. dort)
(Ausschluss von schwerer akuter Fasciolose?)

Bestimmungsmethode

Fotometrisch

Referenzintervall (37 °C)

≤ 36 U/L

Interpretation von Abweichungen

Ursachen für Erhöhung der GGT-Aktivität bei älteren Rindern können sein:

Nebenwirkungen von Medikamenten (z.B. auch durch Antibiotika)

Fettleber

Fasciolose

Behinderung des Gallenabflusses

Raumfordernde Leberprozesse

Leberstauung bei Herzerkrankungen

Torsio uteri

Das Problem bei allen ist, dass Erhöhungen der GGT-Aktivität nicht spezifisch sind, diagnostisch also nicht sehr nützlich sind. Sie sind aber auch nicht so sensitiv, dass eine der genannten Störungen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wenn keine Erhöhung gemessen wird, mit der möglichen Ausnahme einer schweren akuten Fasciolose.

11.5 CK = Kreatinkinase (E.C. 2.7.3.2)

Letzte Änderung 27.06.2017

Physiologie und Pathophysiologie

Dieses Enzym ist in der quergestreiften Muskulatur (Skelettmuskulatur: Isoenzym CK MM; Herzmuskel: Isoenzym CK MB) sowie im Hirn (Isoenzym CK BB) in sehr hoher Konzentration enthalten. Seine Aktivität im Plasma/Serum steigt bei akuten Schäden im Bereich der Skelettmuskulatur auf sehr hohe Werte (z.B. > 100.000 U/L) an.

Bei Kälbern mit deutlicher Störung des Allgemeinbefindens, die nicht oder nur kurzzeitig stehen können, kann die Bestimmung der CK Hinweise auf das (zusätzliche) Vorliegen von Myodystrophie (Weißmuskelkrankheit) liefern.

Biologische Halbwertszeit:

Kälber: $3,5 \pm 0,65$ (Schumacher et al. 1992)

Jungrinder: $8,3 \pm 3,27$ h (Schumacher et al. 1992)

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf Weißmuskelkrankheit oder paralysierende Myoglobinurie (<http://www.rinderskript.net/skripten/b9-6.html>)

Ausschluss eines akuten, schwerwiegenden Muskelschadens.

Bestimmungsmethode

Fotometrisch

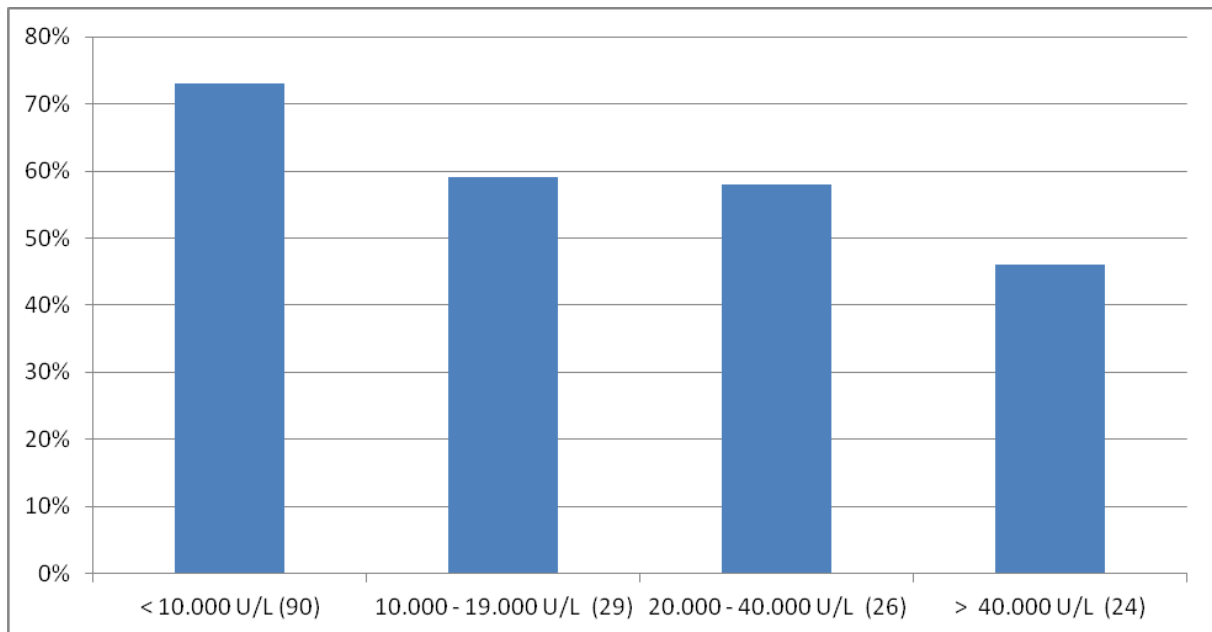
Referenzintervall (37 °C)

≤ 245 U/L

Interpretation von Abweichungen

Die prognostische Information einer CK-Erhöhung hängt mehr von der Lokalisation des Schadens als von der Höhe der CK-Aktivität ab, zumal die biologische Halbwertszeit von CK beim Rind sehr kurz ist.

Abb. 11.5.1: Prognostische Information der Serum-CK-Aktivität bei Kälbern und Jungrindern mit Weißmuskelkrankheit (n = 169) zum Zeitpunkt der Einlieferung in die Klinik (Angezeigt ist jeweils der Anteil der geheilt entlassenen Patienten.)



Die 95 %-Vertrauensintervalle aller Gruppen in Abb. 11.5.1 überlappen sich.

Bei festliegenden Tieren besteht ein weiteres Problem der Interpretation darin, dass Anstiege auch durch (anderweitig bedingtes) Festliegen verursacht sein können, sodass dann nicht mehr gesagt werden kann, ob der von der CK-Erhöhung angezeigte Muskelschaden Ursache oder Folge des Festliegens ist.

11.6 **GIDH oder GLDH = Glutamat-Dehydrogenase (E.C. 1.4.1.3)**

Letzte Änderung 18.09.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Dieses Enzym ist weitgehend „leberspezifisch“ und dort ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert. Deutlicher Anstieg bedeutet also Untergang von vielen Hepatozyten.

Halbwertszeit (Cave: die Werte beziehen sich auf wenige Probanden):

Kälber: $14,6 \pm 1,88$ h (Schumacher et al. 1992)

Jungrinder: $14,1 \pm 1,34$ h (Anderson et al. 1981), $25,1 \pm 4,13$ h (Schumacher et al. 1992)

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf „Leberschaden“

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch

Referenzintervall (37°C)

≤ 16 U/L

Interpretation von Abweichungen

Erhöhung der Aktivität wird u.a. beschrieben bei

Fasciiose (z.B. Hutchinson et al. 2009)

Vergiftungen (z.B. mit Rosskastanienextrakt: Wieland et al. 2015)

Eine einmalige Ermittlung einer Erhöhung der GIDH-Aktivität liefert meist keine entscheidende diagnostische oder prognostische Information außer der oben erwähnten (unspezifischen) Schädigung von Hepatozyten. Daher sollte man sich vor Überinterpretation hüten. Bedeutsamer ist allenfalls Verlaufskontrolle.

11.7 Transketolase

Letzte Änderung 22.07.2016

Physiologie und Pathophysiologie

Thiamin (Vitamin B 1, Aneurin) ist in Form von Thiamindiphosphat (Thiaminpyrophosphat, TPP) Coenzym einer Reihe von Enzymen, unter anderem der Transketolase (die auch in den Erythrozyten vorkommt).

Indikationen zur Bestimmung

Verdacht auf CCN (PEM)

Bestimmungsmethoden

Fotometrisch (aber kein kommerzielles Kit erhältlich)

Die Bestimmung wird nicht in jedem Labor durchgeführt und dauert länger als es dauert, bis bei einem Rind mit Thiaminmangel-bedingter Hirnrindennekrose nach frühzeitiger und ausreichender Behandlung deutliche Besserung eintritt.

Referenzintervall

Da keine absoluten Angaben zu Referenzintervallen vorliegen, wird die Bestimmung der Transketolaseaktivität im Erythrozytenlysat meist als Doppelansatz durchgeführt, wobei einem Ansatz TPP zugefügt wird. Die Steigerung der Transketolase-Aktivität durch TPP-Zugabe („TPP-Effekt“) wird in % des Ergebnisses des Ansatzes ohne TPP ausgedrückt. TPP-Effekte über 40 % (andere Angaben: > 16 % oder > 50 %) werden als Hinweis für Thiaminmangel interpretiert.

Interpretation von Abweichungen

Wird in einer Gruppe von gleich gehaltenen, klinisch unauffälligen Jungrindern Erhöhung des TPP-Effektes festgestellt, sollte das als Hinweis auf Thiaminmangel gewertet werden.

(<http://www.rinderskript.net/skripten/b9-6.html>)

12 Funktionsproben

Innere Organe haben mehrere Funktionen, welche dynamische Prozesse sind und durch unterschiedliche Einflüsse mehr oder weniger stark beeinträchtigt werden können. Für die klinische Diagnostik werden einzelne Funktionen in vereinfachter Weise anhand bestimmter Messungen beurteilt. Die diagnostische und vor allem prognostische Bedeutung ist bei Verlaufsuntersuchungen höher als bei „Momentaufnahmen“. Mir sind jedoch keine belastbaren Daten über die Prognose in Abhängigkeit funktioneller Daten bekannt. Außerdem dürfte sich laufende Verschlechterung von Organfunktionen auch klinisch bemerkbar machen. (Umgekehrt ist es recht unwahrscheinlich, dass eine Kuh stirbt, solange sie gut frisst oder nach vorübergehender Inappetenz wieder besser frisst und wiederkaut.)

12.1 Leberfunktionsproben:

Letzte Änderung 18.09.2016

Unter den vielfältigen Funktionen der Leber werden Synthese, Entgiftung und Ausscheidung herausgegriffen.

Synthese

Bestimmung der Konzentrationen von

Glukose

Albumin

Serum-Cholinesterase

Prothrombin (und anderen Gerinnungsfaktoren)

Gallensäuren

Entgiftung

Bestimmung der Konzentration von

Ammoniak (⇒ „Hepatoencephalopathie“)

Ausscheidung

Gallensäuren

Gallenpigmente (Bei Störung Anstieg der Konzentration im Plasma, Abfall im Kot)

photodynamische Stoffe

(z.B. Phylloerythrin ⇒ Photosensibilisierung)

Halbwertszeit exogen zugeführter Indikatoren (z.B. BSP, ICG – bei lebensmittelliefernden Tieren nicht mehr anwendbar)

12.2 Nierenfunktionsproben

Letzte Änderung 25.06.2017

Es werden die Funktionen effektiver renaler Plasmafluss, glomeruläre Filtrationsrate, Konzentration und Rückresorption besprochen.

12.2.1 Effektiver renaler Plasmafluss

Da nicht die gesamte Perfusion der Niere an glomerulärer Filtration und/oder tubulärer Sekretion teilnimmt, wird mitunter der sogenannte effektive renale Plasmafluss bestimmt. In der klinischen Praxis hat die Messung aber kaum Bedeutung erlangt. Sie wird hier aus didaktischen Gründen beschrieben. Paraaminohippurat (PAH) wird bei niedriger [PAH] so gut wie völlig aus dem Blut entfernt, zum Teil durch glomeruläre Filtration und zum Teil durch tubuläre Sekretion. Die renale Clearance dieser Substanz wird daher als Maß für den effektiven (d.h., an der Elimination beteiligten) Plasmafluss gewertet. Das Verhältnis von Inulin-Clearance zur PAH-Clearance wird als Filtrationsfraktion (FF) bezeichnet, da Inulin nur durch glomeruläre Filtration eliminiert wird (s.u.). Die Größe der FF beträgt etwa 0,20 (also 20 %).

12.2.2 Glomeruläre Filtrationsrate

12.2.2.1 Inulin-Clearance

Inulin ist ein natürliches verzweigtes Polyfruktose-Molekül, das im Säugerorganismus nicht verstoffwechselt und renal nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Seine über Bolus-Injektion und nachfolgende Dauerinfusion (zur Herstellung einer konstanten Konzentration) und quantitative Harnsammlung ermittelte Clearance diente lange Zeit als Goldstandard der GFR-Bestimmung. Es ist offensichtlich, dass diese Methodik sich nicht für die klinische Routine eignet.

Klinisch relevanter sind vereinfachte Methoden (Single-shot-Clearance mit Zwei-Kompartiment-Analyse oder Totalclearance). Zwar werden auch sie in der Nephrologie nicht routinemäßig eingesetzt, sollen aber wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung für das Verständnis auch der Grundlagen der Pharmakodynamik hier kurz besprochen werden.

Nach der zügigen intravenösen Injektion einer Substanz fällt ihre Konzentration im Blut zunächst sehr rasch (was als Folge der Verteilung interpretiert wird) und danach langsamer (was als Folge der Elimination und/oder Verstoffwechslung) interpretiert wird).

In der folgenden Abb. 12.2.1 ist das beispielhaft dargestellt.

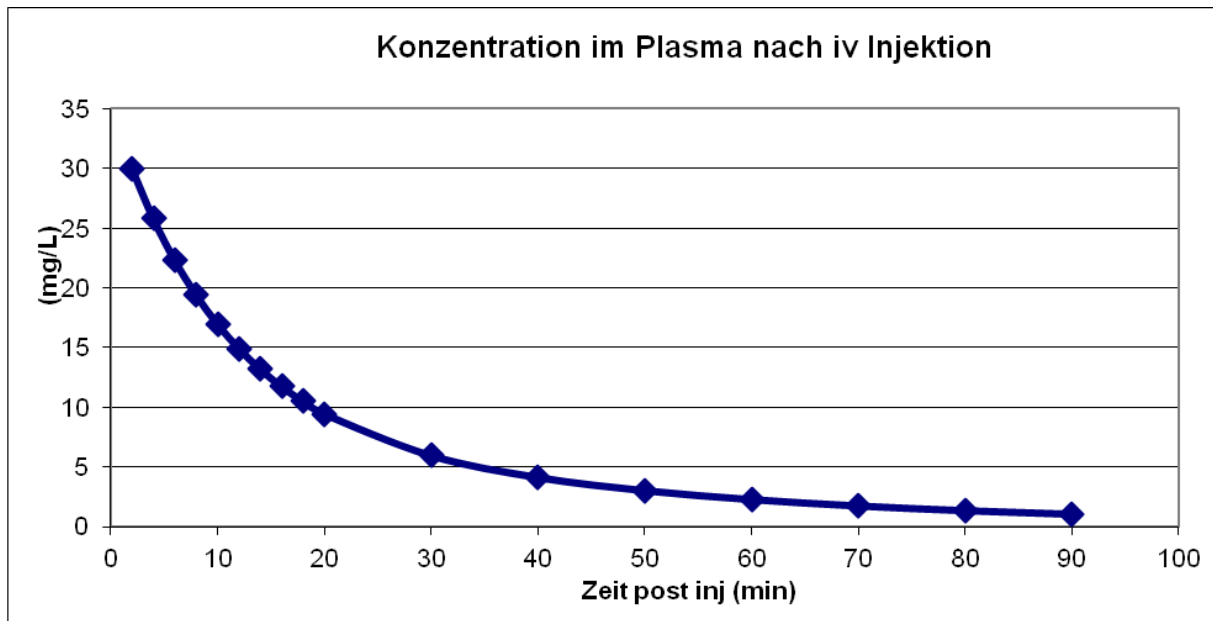


Abb. 12.2.1: Theoretische Konzentration einer Substanz im Plasma nach intravenöser Bolus-Injektion. Deutlich sind zwei Bereiche der Konzentrationsverlaufskurve mit unterschiedlicher Steigung zu erkennen.

Bei halblogarithmischer Darstellung (Logarithmus der Konzentration) ergibt sich folgendes Bild (Abb. 12.2.2):

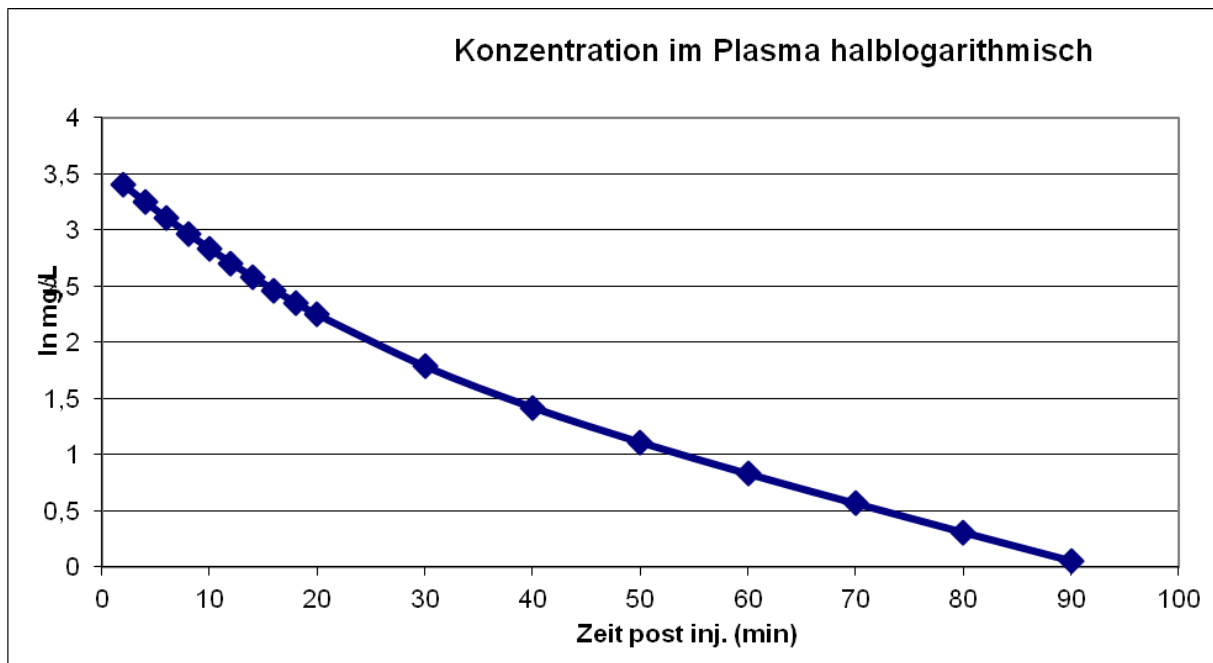


Abb. 12.2.2: Halblogarithmische Darstellung der Konzentrationsverlaufskurve aus Abb. 12.2.1.

Es zeigt sich, dass sich die Kurve ab etwa 50 min post inj. einer Gerade annähert. Das bedeutet, dass der Abfall des Blutspiegels nunmehr einfach logarithmisch ist,

also pro Zeiteinheit ein konstanter Anteil (nicht etwa eine konstante Masse!) der jeweils noch vorhandenen Substanzmasse eliminiert wird, also eine konstante Halbwertszeit besteht. Ihre Berechnung erfordert zunächst die Ermittlung der Gleichung der Geraden. Die Blutkonzentrationen an zwei zeitlich genau bestimmten Punkten sollen die Koordinaten $x_1; y_1$ und $x_2; y_2$ haben.

Dann gilt nach der allgemeinen Geradengleichung
 $(y - y_1)/(x - x_1) = (y_2 - y_1)/(x_2 - x_1)$

Beispiel:

Bei einer Kuh mit 650 kg KM werden 5000 mg Polyfructosan-S i.v. injiziert. Nach 50 Minuten (x_1) und nach 90 Minuten (x_2) werden Blutproben entnommen, und die Konzentration von Polyfructosan-S bestimmt.

50 min (x_1) 3,03 mg/L; $\ln 7,2 = 1,11$ (y_1)
 90 min (x_2) 1,06 mg/L; $\ln 1,7 = 0,06$ (y_2)

$$(y - 1,11)/(x - 50) = (0,06 - 1,11)/(90 - 50)$$

$$(y - 1,11)/(x - 50) = - 0,144$$

$$y - 1,97 = - 0,144x + 1,44$$

$$y = - 0,144 x + 3,41$$

Das entspricht der üblichen Form der Geradengleichung
 $y = mx + b$

Dabei ist m die Steigung der Geraden (hier mit - 0,144 negativ, weil die Werte stets fallen) und b (hier) 3,41 ist das absolute Glied, das den Schnittpunkt der Gerade mit der Ordinate angibt. $e^{3,41} = 30,3$ mg/L wäre die theoretische Anfangskonzentration, die sich ergeben hätte, wenn sich die injizierte Substanz schlagartig und gleichmäßig in dem Raum verteilt hätte, dessen "Entleerung" sich im Abfall der Plasmakonzentration widerspiegelt.

Die Halbwertszeit berechnet sich nach der Formel
 $HWZ = \ln 2/m = 0,693/0,144 = 4,8$ min

Für die mathematisch ganz Unerschrockenen sei hier kurz die Herleitung dieser Gleichung angegeben:

Ein einfach logarithmischer Abfall hat die Formel

$$y(t) = e^{-kt}$$

Dabei ist $y(t)$ der Wert zum Zeitpunkt t und k eine Konstante, die beispielsweise in der Radiophysik die Zerfallskonstante darstellt. Im halblogarithmischen Raster entspricht sie der Geradensteigung. Geht man von einer initialen Konzentration von 1 aus, dann wird die Konzentration $\frac{1}{2}$ nach Verstreichen einer Halbwertszeit erreicht. Dann gilt:

$$\frac{1}{2} = e^{-kt}$$

Durch Logarithmieren erhält man

$$\ln \frac{1}{2} = -kt$$

$$\ln \frac{1}{2} = \ln 1 - \ln 2 \quad (\ln 1 = 0)$$

Daraus folgt:

$$-\ln 2 = -kt$$

$$t = \ln 2/k$$

12.2.2.2 Kreatinin-Clearance (s. 8.5.1)

12.2.3 Konzentrationsleistung

In der klinischen Praxis wird die Konzentrationsleistung der Nieren meist anhand der Harndichte gemessen.

Die Definition von Dichte ist Masse/Volumen; sie kann von Substanzen in allen Aggregatzuständen (gasförmig, flüssig, fest) bestimmt werden. Masse/Volumen ist auch die Definition von Konzentration, aber bei der Dichte geht es um die Masse und Volumen derselben Substanz.

Es gibt verschiedene Methoden, die Harndichte zu bestimmen. Direkt ist das über die Verwendung einer Senkspindel (Aräometer) möglich. Sie taucht umso tiefer ein, je geringer die Dichte ist, die an einer Skala an der Spindel abgelesen werden kann. Es werden aber meist Refraktometer verwendet, mit denen der sogenannte Refraktionsindex gemessen wird, also der Winkel, um den das Licht bei der Passage durch Lösungen abgelenkt wird. Der Refraktionsindex wird nur durch die Konzentration der gelösten Teilchen beeinflusst, die Dichte aber auch durch deren Masse. Da aber der relative Anteil der verschiedenen im Harn gelösten Substanzen recht konstant ist, besteht eine enge Korrelation zwischen Refraktionsindex und Dichte.

Manche Harnteststreifen haben auch ein Feld für die Dichte. Das Prinzip beruht auf der Ermittlung der Ionenkonzentration, indem die bei Reaktion der Ionen mit einem komplexbildenden Reagenz freigesetzten Protonen (H^+ -Ionen) nachgewiesen werden.

Nur der Vollständigkeit und zur Verdeutlichung der Natur der Dichte sei erwähnt, dass sie auch über die Ermittlung der Masse eines bestimmten Volumens Harn bestimmt werden kann.

Die Dimension der Dichte hängt von der Bestimmungsmethode ab. Üblicherweise wird sie wie folgt angegeben: 1020, wobei eine korrekte Dimension mg/mL (oder g/L) wäre, aber meist nicht genannt wird.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den meisten klinisch-chemischen Parametern gibt es bei der Harndichte einen natürlichen Anhaltspunkt zur Beurteilung. Der Bereich 1008 bis 1010 entspricht einer Harnosmolalität, die derjenigen des Plasmas (280 – 320 mosmol/kg) gleicht. Harndichte deutlich darüber bedeutet daher, dass der Körper gegenüber der GFR Wasser einspart, Werte darunter bedeuten, dass der Körper zusätzlich Wasser eliminiert. Letzteres ist bei Kälbern, deren Nahrung rein flüssiger Natur ist, der Fall. Ihre physiologische Harndichte ist also niedriger als der angegebene Bereich.

In manchen Publikationen wird behauptet, Kälber könnten ihren Harn nicht im gleichen Maße wie erwachsene Rinder konzentrieren. Das ist nicht richtig, denn der als Maximalkonzentration bei Rindern (und Menschen) angegebene Wert der Harnosmolalität von ca. 1400 mosmol/kg (der einer mehr als vierfachen Konzentration gegenüber der Plasmaosmolalität entspricht), wurde auch bei Kälbern nachgewiesen.

Referenzintervalle:

1020 – 1040 bei ruminierenden Rindern

< 1012 bei Saugkälbern

12.2.4 Tubuläre Rückresorptionkapazität

12.2.4.1 Glukose

Glukose wird glomerulär filtriert (molare Masse 180; die Grenze der Passierbarkeit des intakten glomerulären Filters liegt bei 60 kD) und tubulär so gut wie vollständig rückresorbiert. Diese Rückresorption ist ein aktiver, Energie verbrauchender Prozess, der ein Maximum hat. Erscheint Glukose im Endharn, ist also die tubuläre Rückresorptionskapazität („Nierenschwelle“) überschritten. In diesem Fall ist zu prüfen, ob die [Glukose] im Plasma/Serum deutlich über den normalen Bereich erhöht ist oder war (z.B. nach Glukoseinfusion, Injektion von Glukokortikoiden, bei Stress oder Diabetes mellitus) oder ob sie eher erniedrigt ist. Letzteres spricht für Beeinträchtigung der Rückresorptionskapazität, z.B. akute Nephrose durch Eichen- oder Quecksilbervergiftung

12.2.4.2 Eliminationsfraktion von Natrium (EFNa) (s. 9.1.1)

13 Untersuchung von Harn

Letzte Änderung 18.09.2016

13.1 Das *pH* des Harns erwachsener Rinder ist recht variabel, liegt aber meist im alkalischen Bereich, dasjenige von Saugkälbern im leicht sauren Bereich (5 – 7). Es gibt keine sicheren Hinweise auf den Zustand des systemischen Säuren-Basen-Haushaltes. Allerdings ist eine systemische Azidose unwahrscheinlich, wenn der Harn deutlich alkalisch reagiert. Sogenannte paradoxe Azidurie (bei systemischer Alkalose) kann im Gefolge von funktioneller oder mechanischer hinterer Stenose mit Exsikkose auftreten. Dabei sinkt aufgrund des Abfalls von [K] die Ausscheidung von Kaliumionen, und bei dem Versuch der Volumenregulation werden vermehrt Natriumionen im Austausch gegen Protonen aus dem Primärharn rückresorbiert. Bei der Verfütterung von sogenannten sauren Salzen *ante partum* zur Prophylaxe der Gebärparese wird ein Harn-pH von 6,0 bis 7,0 (Peek u. Divers 2008; andere Angabe: 6,8 bis 7,0 Kurosaki et al. 2007) als Hinweis auf hinreichende Säuerung empfohlen.

13.2 Die *Farbe* hängt wie bei anderen Spezies von der Dichte ab und ist bei gesunden Kälbern sehr blass, bei Kühen meist stroh- bis goldgelb. Klinisch relevante Farbabweichung ist vor allem die *Rotverfärbung* (Differenzierung s. unten).

13.3 Der Harn gesunder Rinder ist (ohne nachträgliche Verschmutzung) klar, also völlig transparent. *Grobsinnlich erkennbare Beimengungen* sind immer unphysiologisch und meist Anzeichen einer Harnwegsinfektion. Eiter und/oder Fibrin können aber auch aus dem (weiblichen) Genitale stammen.

13.4 Der *Geruch* des Harns gesunder Rinder ist aromatisch. Ammoniakalischer Geruch weist auf Harnwegsinfektion hin. Die Fähigkeit von Menschen, Ketonkörper im Harn (oder der Ausatemluft) zu riechen, ist genetisch bedingt unterschiedlich.

Die folgenden Parameter 12.5 – 12.14 sind mit Teststreifen bestimmbar.

13.5 Dichte: s. 12.2.3

13.6 *pH* (s. 13.1)

13.7 *Leukozyten*

Das Testfeld reagiert im Rinderharn selten positiv und weist dann auf Harnwegsinfektion hin.

13.8 *Nitrit*

Das Testfeld reagiert nur bei offensichtlich durch Harnwegsinfektion verändertem Harn positiv. Das Prinzip der Reaktion ist die Reduktion von Nitrat durch Bakterien.

13.9 *Eiweiß*

Die üblichen Teststreifen haben eine untere Nachweisgrenze (+--) für Albumin von 0,3 g/L. Positive Befunde werden dort eingeteilt in weitere Stufen von 1,0 (+++) und 5,0 g/L (+++). Die Nachweisgrenze für Globuline ist niedriger.

Hierbei ist Folgendes zu beachten:

Falsch positive Befunde sollen bei deutlich alkalischem Harn, wie bei ruminierenden Wiederkäuern üblich, vorkommen.

Deutlich positive Reaktionen im Katheterharn sollten Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

Proteinurie kann prärenalen, renalen oder postrenalen Ursprung haben. Prärenale Proteinurie entsteht, wenn im Plasma filtrierbare Eiweiße auftauchen, die normalerweise nicht im Plasma sind, z.B. Hämoglobin oder Myoglobin. Renale Proteinurie entsteht, wenn normalerweise im Plasma vorhandene Proteine aufgrund von Dysfunktion der Nieren im Endharn erscheinen. Zu unterscheiden ist hierbei funktionelle (z. B. vorübergehende Proteinurie bei Fieber oder Überanstrengung) und pathologische renale Proteinurie. Im letzteren Fall kann die Proteinurie glomerulär (Erhöhung der Permeabilität), tubulär (Störung der Rückresorption von normalen, filtrierbaren Plasmaproteinen) oder interstitiell (Exsudation von Proteinen in das Tubuluslumen bei Nephritiden) bedingt sein. Postrenale Proteinurie entsteht durch Beimengungen von Eiweißen zum Harn außerhalb der Niere, z.B. durch Blutungen oder Entzündungen in Ureteren, Blase oder Urethra, oder aber durch Verunreinigungen, die nicht aus dem Harntrakt stammen. Solche Verunreinigungen von Spontanharn durch eiweißhaltige Sekrete aus dem Genitaltrakt sind bei Kühen im Puerperium oder solchen mit Infektionen des Genitaltraktes möglich. Da die Konzentration von Eiweiß in einer Harnprobe je nach augenblicklicher Verdünnung oder Konzentration des Harns schwanken kann, ist es sinnvoll, die Konzentration des Eiweißes auf die [Kr] zu beziehen.

13.10 Glukose

Siehe. 12.2.4.1

13.11 *Ketonkörper* (Aceton, Acetessigsäure, β -Hydroxibuttersäure [BHB]) werden im Zustand der Ketose mit dem Harn (die ersten beiden aber auch mit der Atemluft und der Milch) ausgeschieden. Aus klinischer Sicht ist immer zwischen primärer und der (viel häufigeren) sekundären Ketose zu unterscheiden.

Mit Teststreifen werden Acetessigsäure und Aceton nachgewiesen. Die Nachweisgrenzen liegen bei 0,5 bzw. 7 mmol/L.

Statt mit Teststreifen kann Ketonurie auch mit dem sogenannten Rothera-Test nachgewiesen werden. Zur Zusammensetzung des Testpulvers gibt es verschiedene Angaben:

Nitroprussid-Natrium	1,0 g	oder	3,0 g
Ammoniumsulfat	20,0 g	oder	100,0 g
Natriumcarbonat	20,0 g	oder	3,0 g

Das Testpulver ist einem geschlossenen dunklen Behältnis aufzubewahren. Einige Tropfen Harn werden auf ca. eine Messerspitze Testpulver gegeben. Im positiven Fall färbt sich das Pulver mehr oder weniger rasch mehr oder weniger intensiv violett. Durch serielle Verdünnung des Harns (z.B. mit einer Einmalspritze) kann die Quantifizierung etwas präzisiert werden. Bei ausgeprägter Ketonurie fällt der Test auch nach 100facher Verdünnung des Harns noch positiv aus.

13.12 Urobilinogen

Der Nachweis ist sehr selten positiv und deutet eventuell auf das Vorliegen eines Ikterus hin (Bedeutung nicht eindeutig geklärt).

13.13 *Bilirubin* taucht im Harn nur bei posthepatischem Ikterus auf, da nur das bereits konjugierte Bilirubin II wasserlöslich ist.

13.14 *Hb/Mb/Erys* werden auf dem gleichen Feld nachgewiesen. Mit manchen Streifen ist die Differenzierung zwischen Chromoproteinurie (Hb- oder Mb-Urie) einerseits und (Mikro-!)-Hämaturie andererseits möglich, da im letzteren Fall die einzelnen lysierten Erythrozyten als Pünktchen sichtbar sind, während sich das Reaktionsfeld im ersteren Fall homogen verfärbt.

12.14.1 Differenzialdiagnostik bei Rotverfärbung des Harns

In Frage kommen Hämaturie, Hämoglobinurie und Myoglobinurie. Bei massiver Verfärbung des Harns gestatten die Testfelder für Erys/Hb auf Teststreifen keine Differenzierung zwischen Hämaturie und Hb-Urie mehr. Außerdem reagieren sie auch mit Mb.

Die Probe wird zentrifugiert.

Überstand entfärbt und rotes Sediment?

Ja \Rightarrow Hämaturie

Nein \Rightarrow Chromoproteinurie (Hb-Urie oder Mb-Urie)

Hämaturie bedeutet Blutaustritt distal des glomerulären Filters: Wird je eine Harnportion vom Anfang, von der Mitte und vom Ende des Harnabsatzes aufgefangen, ergeben sich gewisse Hinweise auf die Quelle der Blutung. Ist nur der Anfangsstrahl verfärbt, ist die Quelle der Blutung vermutlich die Urethra. Ist vor allem der Endstrahl verfärbt, ist die Quelle der Blutung ist vermutlich die Blase, weil sich das Blut dem Harn unterschichtet und mit dem letzten Rest des Harns entleert wird. Sind alle Portionen gleichmäßig verfärbt, ist die Quelle der Blutung vermutlich in den Nieren oder in den Ureteren, weil dann der Harn schon gleichmäßig mit Blut vermischt in der Blase ankommt.)

Chromoproteinurie

Harn mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Ammoniumsulfat) vermischen (etwa 3 g pro 5 mL) und anschließend filtrieren.

Filtrat entfärbt?

Ja \Rightarrow Hb-Urie; Plasma sollte rötlich verfärbt sein (intravasale Hämolyse) (s. Abb. 13.14.1.1)

Nein \Rightarrow Mb-Urie; Serum-CK sollte deutlich erhöht sein (akute Myopathie)



Abb. 13.14.1.1: Hämoglobinurie: Entfärbung des Filtrats nach Fällung von Hb durch Ammoniumsulfat

13.15 Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung

NSBA ist ein Indikator für die Stoffwechselsituation. Die einfache NSBA (Titrationsmethode nach KUTAS) wird wie folgt ermittelt:

10 mL möglichst frisch gewonnener Harn werden geschüttelt und mit 1 n HCl auf $\text{pH} \leq 4,0$ titriert. Der Harn wird 30 Sekunden aufgekocht. Nach dem Abkühlen werden 10 mL 20%ige Formaldehydlösung und 5-6 Tropfen Phenolrot zugegeben. Mit 0,1 n NaOH wird bis zum Farbumschlag von gelb nach rot titriert.

$$\text{NSBA (mmol/L)} = [(\text{mL } 1 \text{ n HCl} \cdot 10) - \text{mL } 0,1 \text{ n NaOH}] \cdot 10$$

Beispiel: Es werden 2,0 mL 1 n HCl zur Senkung des pH auf $\leq 4,0$ und 0,1 mL 0,1 n NaOH bis zum Farbumschlag gebraucht.

$$\text{NSBA} = (10 \cdot 2 - 0,1) \cdot 10 = 10 \cdot 19,9 = 199 \text{ mmol/L}$$

Die so errechnete NSBA sinkt bei azidotischer Belastung.

Referenzbereich 0 – 60 mmol/L in der Frühaktation (mit entsprechend intensiver Kraftfuttergabe), später 80 – 220 mmol/L.
(Moritz, A., et al. 2014)

13.16 Harnsediment:

Für diese Untersuchung wird frischer Harn zentrifugiert, der Überstand abgegossen und das Sediment unter dem Mikroskop betrachtet. Zellen und Harnzylinder (Ausgüsse der Harnkanälchen) zerfallen in alkalischem Harn sehr bald. Salzkristalle (v.a. Kalziumkarbonat (polygonal) und Tripelphosphat (nadel-, sargdeckelförmig)) findet man bei gesunden und kranken Tieren, genauso wie Epithelzellen, Erythrozyten und Leukozyten. Jedoch sind sie bei kranken Tieren in deutlich höheren Konzentrationen vorhanden. Eventuell können auch größere Bakterienansammlungen gesehen werden. Insgesamt besitzt diese Untersuchungsmöglichkeit nur eine untergeordnete Bedeutung, da ihre Aussagekraft eingeschränkt ist. Gleiches gilt für die bakteriologische Harnuntersuchung.

13.17 Bakteriologische Untersuchung

Indikation: Entscheidung zur Behandlung einer Pyelonephritis in frühem Stadium. Möglichst sauber entnommener Katheterharn. Wirklich sterile Entnahme wird meist nicht klappen.

Diese Situation ist eines der wenigen Beispiele, wo die Testung der Empfindlichkeit der Erreger gegenüber verschiedenen Antibiota vor Beginn der Therapie zu fordern ist.

14 Untersuchung von Liquor cerebrospinalis

Letzte Änderung 10.05.2017

14.1 Einleitung

Die Indikation zur Liquorentnahme, die Technik und die grobsinnlich zu erhebenden Befunde sind im Propädeutik-Skript beschrieben.

(<http://www.rinderskript.net/skripten/p2-8.html>)

Für die praktische Diagnostik in der Buiatrik ist im Wesentlichen die Erkennung der Erhöhung der Konzentrationen von Leukozyten und Eiweiß von Bedeutung. Dabei ist vor allem nichteitrige Meningitis (z.B. bei Listeriose) mit relativ niedriger Pleozytose (meist < 200 M/L mit vorwiegend mononukleären Zellen und Erhöhung des Anteils von Monozyten) und relativ geringer Erhöhung der Eiweißkonzentration von eitriger Meningoenzephalitis (z.B. bei Sepsis durch *E. coli* bei jungen Kälbern oder *Histophilus somni* bei älteren Junggrindern, seltener durch andere Keime bei erwachsenen Rindern) starker Pleozytose (> 1 G/L mit vorwiegend neutrophilen Granulozyten) und mit massiver Erhöhung der Eiweißkonzentration zu unterscheiden. In extremen Fällen gerinnt das Eiweiß im Liquor, und es bildet sich ein weißlicher Klumpen.

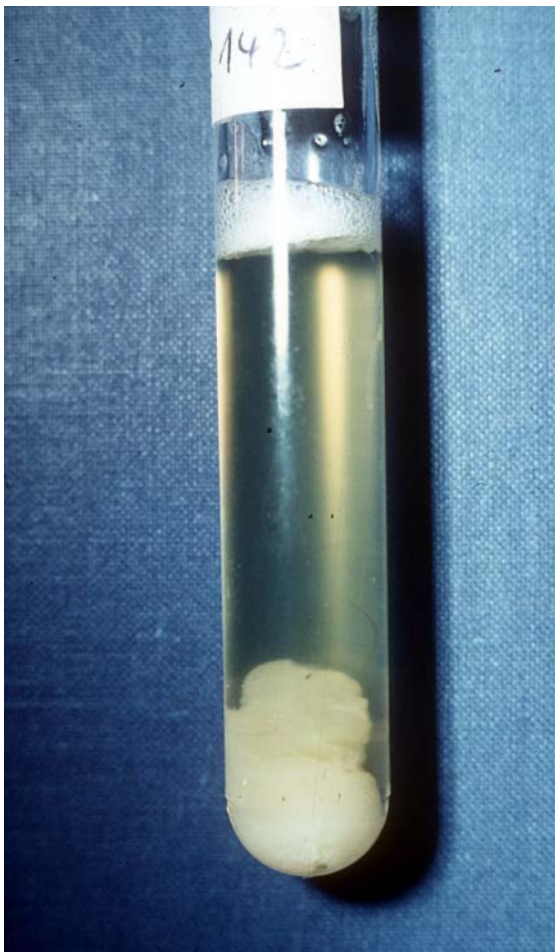


Abb. 14.1: Liquor eines Jungbullens mit ISTMEM nach Gerinnung des Eiweißes
(Verwendung des Bildes mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. Stöber, ehemals Klinik für Rinder der Tierärztlichen Hochschule Hannover).

Meningitiden auf der Basis von Virusinfektionen sind beim Rind selten (z.B. durch Astroviren), werden aber vermutlich auch nicht immer ätiologisch abgeklärt. Die damit verbundene Pleozytose bleibt meist unter 1 G/L; vorherrschend sind Lymphozyten.

14.2 Konzentration von Zellen

Die Konzentration von Zellen wird mikroskopisch in einer Zählkammer ermittelt. Zur Zelldifferenzierung muss der Liquor entweder in einer Sedimentierkammer oder mit einer Zytocentrifuge konzentriert werden. Bei eitriger Meningitis können die Bakterien oft schon im Ausstrich des Zentrifugats festgestellt werden.

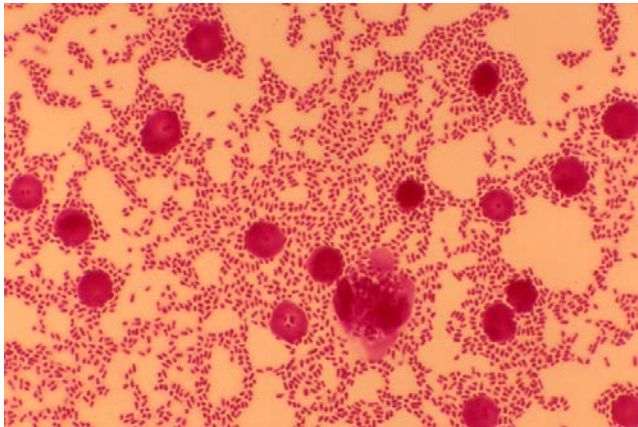


Abb. 14.2: Stäbchen (*E. coli*) im Liquorzentrifugat eines Kalbes mit Sepsisbedingter eitriger Meningitis.

Die in einer Liquorprobe ermittelten Veränderungen, zum Beispiel der Konzentration von Zellen, hängt vor allem bei septischen Meningitiden stark vom Zeitpunkt der Erstpunktion in Relation zum Krankheitsstadium sowie ggf. von einer Vorbehandlung ab. Es ist zu beachten, dass sich Zellkonzentrationen und Differentialzellbild nach antibakterieller Behandlung rasch verändern können.

Mit Teststreifen zur Harnuntersuchung sind Leukozytenkonzentrationen ab etwa 25 M/L (25/μL) nachweisbar. Damit ist auch geringgradige Pleozytose erfassbar, wie sie z.B. bei Listeriose oder Hirnabszessen vorkommt. Bei (unbehandelter) eitriger Meningitis sind Leukozytenkonzentrationen von > 1 G/L (> 1000/μL) die Regel.

Der SCHALM*-Test (California Mastitis Test) reagiert erst ab höherer Zellkonzentration (> 200 M/L) und zeigt damit eindeutige Pleozytose an (Doll 1980).

* Oscar W. Schalm, 1909 – 1982, aus der Schweiz stammender Hämatologe, der an der University of California, Davis, arbeitete und lehrte.

Der Test basiert auf der Eigenschaft von Alkylarylsulfonaten (wie sie in Spülmitteln vorhanden sind,) mit Zellkernen mit diploidem Chromosomensatz zu reagieren, was sich makroskopisch als Gelbildung bemerkbar macht. Den kommerziell vertriebenen Testflüssigkeiten ist eine pH-Indikatorflüssigkeit zugesetzt. Näheres:

<https://www.lwk-niedersachsen.de/index.cfm/portal/1/nav/2043/article/27106.html> (Zugriff am 21.10.2016)

<https://www.youtube.com/watch?v=LUdwH6tHFk0> (Zugriff am 21.10.2016)

Nach frühzeitiger antibakterieller Behandlung des Tieres kann die Konzentration kernhaltiger Zellen im Liquor rasch abfallen.

Punktionsbedingte Blutbeimengung kann die Beurteilung erschweren oder auch unmöglich machen. Einen gewissen Hinweis auf erhebliche Pleozytose kann auch bei leichter Blutbeimengung die Relation von Erythrozyten zu Leukozyten geben, die normalerweise etwa 1000:1 beträgt. Ist sie in einer Probe deutlich kleiner, spricht das für Erhöhung der Leukozytenkonzentration im Liquor.

Hinweise darauf, ob eine erkennbare Blutbeimengung durch Punktion entstanden ist oder von einer Subarachnoidalblutung (SAB) stammt stattgefunden hat, liefert auch die Anwesenheit von sogenannten Erythrophagen (Makrophagen, in denen Reste von Erythrozyten erkennbar sind), die ab ca. 3 h nach einer SAB nachweisbar ist und nach 12 bis 24 h ihren Höhepunkt erreicht. Durch den Abbau von Hämoglobin steigt die Ferritinkonzentration im Liquor, und erreicht nach etwa 3 Tagen Werte über 15 µg/L. (<https://www.uke.de/extern/dgln/subarachnoidalblutung.htm> Zugriff am 23. 10.2016)

Normale Zellkonzentration: < 5 M/L, fast ausschließlich mononukleäre Zelle, (vor allem Lymphozyten, vereinzelt Monozyten). Liquor von gesunden Kälbern hat etwas höhere Zellkonzentrationen als der von erwachsenen Rindern (12,6 ± 8,8 M/L; Killig 1966).

Es ist zu beachten, dass Zellen im Liquor rasch zugrunde gehen, insbesondere, wenn der Liquor nicht gekühlt wird.

14.3 Konzentration von Eiweiß

Pandy-Test:

(Koloman PANDY, 1868 - 1944; ungarischer Psychiater) Halbquantitativer Nachweis von Eiweiß im *Liquor cerebrospinalis* (englisch: CSF = cerebrospinal fluid). Der Test beruht auf der Ausfällung von Eiweiß durch wässrige Phenollösung (= Testreagenz, das kommerziell angeboten wird, z. B. von Fa. Merck oder Fa. Bioanalytic).

Hinsichtlich der Konzentration der Lösung gibt es verschiedene Angaben (67 – 81 g/L) Testdurchführung: Vier Teile Testflüssigkeit (z.B. 1 mL) werden in ein Uhrglasschälchen gegeben. Dann wird vom Rand ein Teil Liquor (also z.B. 0,25 mL = 250 µL) vorsichtig hineinpipettiert. Beurteilt wird der Ausfall vor dunklem Hintergrund. Im negativen Fall sind nur kurzzeitig Schlieren (durch Lichtbrechung an Konzentrationsgefällen) zu sehen wie beim Auflösen von Zucker in Wasser. Die Bildung von weißlich wolkigen Trübungen oder gar von kräftigem Niederschlag ist positiv (+ bzw. +++). Die untere Nachweisgrenze liegt mit etwa 0,5 g/L im eindeutig pathologischen Bereich (s. Abb. 14.3).

Die Anwesenheit von Globulinen kann auch mit dem **Nonne-Apelt-Test** nachgewiesen werden: 1 mL Liquor wird mit 1 mL gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung vermischt. Positiver Ausfall besteht in Opaleszenz oder Trübung.



Abb. 14.3: Drei Grade der Trübung im Pandy-Test (+, ++, +++)

Referenzintervall: < 0,4 g/L (Fischer u. Tipold, 2014)

In der Humanmedizin wird auch der Albuminquotient bestimmt. Beträgt die Konzentration von Albumin im Liquor mehr als 2,5 % derjenigen im Serum, wird das als Hinweis einer Störung der Blut-Liquor-Schranke gewertet. Weitere, in der Humanmedizin übliche Untersuchungen, sind zumindest bisher in der Buiatrik nicht üblich, u.a., weil die damit nachzuweisenden oder zu differenzierenden Krankheiten hier keine Rolle spielen.

14.4 Konzentration von Glukose und Laktat

Auch die Konzentration von Glukose, die normalerweise etwa 50 – 70 % derjenigen im Plasma beträgt, und bei eitriger Meningitis erniedrigt ist, normalisiert sich nach (erfolgreicher) Behandlung rasch, während die Konzentration von Laktat, das von Bakterien gebildet wird, noch einige Zeit (nach Angaben aus der Literatur bis 48 Stunden) erhöht bleibt (im Bereich 2 – 6 mmol/L).

14.5 Konzentration weiterer Analyte

Da die Konzentration von (negativ geladenem) Albumin im Liquor physiologischerweise sehr niedrig ist, Elektroneutralität aber gewahrt bleiben muss, sind zum Ausgleich die Konzentrationen von Hydrogenkarbonat und Chlorid höher als im Plasma/Serum. Das führt dazu, dass die (errechnete Größe) Anionenlücke sehr niedrige, im Extremfall sogar negative Werte annehmen kann.

Literatur: Petereit H-F et al. 2007

15 Untersuchung von Pansensaft

Letzte Änderung 28.06.2017

Wenn Kühe gut fressen und wiederkauen und der Inhalt des gut gefüllten Pansens spürbar geschichtet ist, erübrigt sich die Untersuchung des Pansensaftes.

Die hier beschriebene Untersuchung des Pansensaftes erstreckt sich auf Farbe, Infusorien, pH, die Methylenblauprobe und die Chloridkonzentration.

Die **Farbe** des Pansensaftes hängt von der Ration ab. Bei Grünfütterung (Weidegang) ist sie grünoliv, bei Fütterung im Winter (Silagen und Kraftfutter) mehr bräunlich-oliv. Klinisch verwertbar sind nur deutliche Abweichungen (wobei der Vergleich mit einer Probe eines unverdächtigen Tieres hilfreich sein kann). So ist der Pansensaft bei akuter Pansenazidose milchig-hellbraun.

Die großen **Infusorien** sind bei guter Beleuchtung als bewegliche Punkte mit dem bloßen Auge zu erkennen. Sie setzen sich nach kurzer Zeit als grau-weißer Bodensatz ab. Sind reichlich lebende Infusorien vorhanden, kann man sich alle weiteren Untersuchungen des Pansensaftes ersparen, denn dann ist der Pansensaft in aller Regel normal.

Das **pH** einer entnommenen PaS-Probe hängt ab von

- der Zusammensetzung der Ration (Bei kraftfutterreichen Rationen bewegt es sich in einem tieferen Bereich als bei raufutterreichen Rationen.)
- dem Intervall zwischen letzter Fütterung und Entnahme (Nach Aufnahme einer Mahlzeit sinkt es etwa 2 Stunden lang und steigt dann wieder mit dem Einsetzen des Wiederkauens und der damit verbundenen Produktion pufferenden Speichels. Dieser Effekt ist bei zweimaliger Fütterung natürlich ausgeprägter als bei ständiger Verfügbarkeit einer „TMR“.)
- der Speichelbeimengung (Je nach der Entnahmetechnik können die gewonnenen Proben unterschiedliche Anteile an bikarbonathaltigem Speichel enthalten, was das pH der Probe nach oben verfälscht.)

Abweichungen nach unten (Pansenazidose) haben wesentlich größere Bedeutung als solche nach oben (Pansenalkalose oder Pansenfäulnis). Klinisch manifeste akute Pansenazidose kann anhand der Pansensaftuntersuchung leicht festgestellt werden. Die Feststellung der als wirtschaftlich viel bedeutsamer angesehenen subakuten Pansenazidose (subacute ruminal acidosis SARA) ist eine Gruppendiagnose, wobei unterschiedliche Kriterien vorgeschlagen werden, z.B. pH < 5,5 bei mehr als zwei (Garrett et al. 1999) oder vier (Morgante et al. 2007) von jeweils 12 untersuchten Kühen in Hochlaktation. Es ist offensichtlich, dass die Erstellung solcher Gruppendiagnosen in kleinen Betrieben an Grenzen stößt.

Die **Methylenblauprobe** gibt Auskunft über die Reduktionsaktivität des Pansensaftes. In einem Reagenzglas werden zu 1 mL einer 0,03 %igen Methylenblaulösung etwa 20 mL PaS gegeben, und das Ganze wird geschüttelt. Die Pansenmikroben reduzieren Methylenblau zu farblosem Leukomethylenblau. Gemessen wird die Zeit bis zur Entfärbung der Probe. Bei aktivem Pansensaft geschieht das innerhalb einiger Minuten, und es bleibt nur ein dünner blauer Saum am oberen Rand, wo Leukomethylenblau vom Luftsauerstoff wieder zu Methylenblau oxidiert wird.

Die Bestimmung der **Chlorid-Konzentration** gibt Hinweise auf Rückfluss von salzsäurehaltigem Labmageninhalt in den Hauben-Pansen-Bereich („Inneres Erbrechen“, abomaso-ruminaler Reflux). Das ist vor allem bei Erkrankungen des Labmagens (Verlagerung ohne oder mit Drehung oder Einklemmung in einem Nabelbruch) der Fall. Bei erwachsenen Rindern ist die Cl-Konzentration im PaS normalerweise unter 30 mmol/L. Bei Saugkälbern ist sie höher (bis 60 mmol/L), da oft ein wenig Milch mit hohem Chloridgehalt entweder direkt oder durch Reflux in den Pansen gelangt.

Die Chlorid-Konzentration kann auch im Feld mit titrimetrischen Tests zur Untersuchung von Wasser hinreichend genau bestimmt werden.

16 Informationen aus der Milch

Letzte Änderung 27.06.2017

In der Bestandsbetreuung lassen sich aus den im Rahmen der Milchkontrolle routinemäßig erfassten Größen Milchmasse sowie der Konzentrationen von Fett, Eiweiß und Harnstoff wertvolle Hinweise auf die Qualität der Fütterung gewinnen (s. Tab. 16.1). Diese Hinweise werden von den Milchprüforganisationen meist schon mit dem Ergebnis der Milchprüfungen versandt.

Die für metabolische Störungen besonders anfällige Periode des Laktationsbeginns wird allerdings durch diese Routineuntersuchungen nicht „abgedeckt“.

Tab. 16.1: Interpretation der Konzentrationen einiger Milchinhaltsstoffe

Harnstoff	Eiweiß	Fett	FEQ*	Beurteilung der Ration
Referenzintervalle:			1,2	
150 - 300 ppm = 2,5 ≥- 5 mmol/L	3,2- 3,8 %	3,5 – 5 %		
↑↑	↓↓	↑↑	> 1,5	Energiemangel, Gefahr der Ketose
↑↑	(↑↑)	↔		Eiweißüberschuss
↓↓	(↓↓)	↔		Proteinmangel
↓↓	↓↓	↑↑		Energie- und Proteinmangel
↑↑	↓↓	↑↑		Energiemangel und Eiweißüberschuss
↔	↔	↓↓	< 1,0	Strukturmangel, Gefahr subklinischer Pansenazidose

* FEQ = Fett-Eiweiß-Quotient

(Martin et al. 2014)

Da die Qualität von Kolostrum erheblichen Schwankungen unterliegen kann, erscheinen Kontrollen vor allem bei Problemen mit der Gesundheit von Kälbern angebracht. Kolostrum sollte über 50 g IgG pro Liter enthalten (z.B. Buczinski u. Vandeweerd 2016).

Direkte Bestimmung der IgG-Konzentration (mit Radial-Immunodiffusion) ist vor Ort nicht möglich. Als indirekte Methoden finden Senkspindeln oder Brix Refraktometer

Anwendung. Senkspindeln gibt es als Kolostrometer, Biestmilchtester oder Biestmilchspindel im Handel, und der erwünschte Bereich ist farblich gekennzeichnet. Brix Refraktometer gibt es in optischer und in digitaler Ausführung. Kolostrum sollte einen Wert von mindestens 22 % auf der Brix-Skala ergeben. Kolostrum mit einem Brix-Wert unter 18 % sollte nicht verwendet werden (Buczinski u. Vandeweerd 2016).

17 Kontrolle der Versorgung

Letzte Änderung 18.09.2016

Direkte Bestimmung:

[X] P, Mg, Cu, Zn

Ausscheidung mit dem Harn (EF) Na, Mg, Ca?

Ausscheidung mit dem Kotwasser (Ca?)

Haaranalyse Spurenelemente(?)

Indirekte Bestimmung:

Enzyme oder andere Substanzen: Se, Thiamin, Kolostrum, Energie

Tab. 17.1: Mögliche Ursachen von Mangelkrankheiten

Absoluter (primärer) Mangel in der Ration			
Sekundärer Mangel			
	Reduktion der Nahrungsaufnahme		
	Zerstörung im MD-Trakt		
	Störung der Resorption		
		Anwesenheit von Antagonisten	Mo ⇔ Cu
		Genetisch bedingter Defekt	Zn
	Erhöhung des Bedarfs		
		Erhöhung des Verbrauchs	
		Anwesenheit von Antagonisten	Thiamin

17.1 Kontrolle der Kolostrumaufnahme

Letzte Änderung: 28.06.2017

Glutartest zum halbquantitativen Gammaglobulin-Nachweis im Serum

Reagenz: Glutardialdehyd 10 % [z. B. Glutaraldehyd SIGMA G 6257],

Testdurchführung: 0,5 ml Serum mit 50 µL Reagenz mischen, und nach einer Stunde beurteilen.

Keine Gelbildung: Gammaglobulin-Konzentration zu niedrig

Gelbildung: Gammaglobulin-Konzentration ausreichend

Vereinfachter ZnSO₄-Trübungstest zum halbquantitativen Gammaglobulin-Nachweis im Serum

Reagenz: 250 mg Zinksulfat (z. B. Zinksulfat: SIGMA Z 4750) in 1 L Aq. dest.

Testdurchführung: 0,1 ml Serum mit 0,9 ml Aq. dest. vermischt, 5 ml Reagenz zugeben und mischen (durch Kippen des Röhrchens); und nach einer Stunde beurteilen.

Lösung klar oder opaleszierend: Gammaglobulin-Konzentration zu niedrig

Lösung getrübt: Gammaglobulin-Konzentration ausreichend

Konzentration von Gesamteiweiß im Serum (Refraktometer)

Die Konzentration sollte über 55 g/L sein.

Messung der GGT-Aktivität im Plasma oder Serum

GGT ist im Erstgemelkskolostrum in sehr hoher Konzentration enthalten. Sie wird in den ersten ca. 24 Stunden wie andere Proteine in biologisch aktiver Form resorbiert, und ihre im Plasma/Serum messbare Aktivität fällt nach Erreichen eines Maximums mit einer gewissen Regelmäßigkeit ab, wie Tab. ## anhand der Daten eines neugeborenen Kalbes zeigt.

Tab. ##: Verlauf der GGT-Aktivität im Serum eines neugeborenen Kalbes in Abhängigkeit von der Kolostrumaufnahme.

Zeitpunkt p.n. (h)	GGT-Aktivität (U/L)
0 (Geburt)	3
2	(Kolostrumaufnahme)
6	1280
24	1320
48	292
96	174
120	104

Anhand der gezeigten Daten (n = 1!) ergibt sich zwischen 24 h (angenommenes Maximum) und 120 h p.n. eine Halbwertszeit für die GGT-Aktivität von etwa 30 Stunden.

Beurteilung: Die Aktivität der GGT in Kolostrum ist sicher nicht einheitlich. Zwischen 48 und 72 h p.n. sollte die GGT-Aktivität aber deutlich über 200 U/L betragen. Werte darunter sprechen sehr gegen die rechtzeitige Aufnahme eines ausreichenden Volumens an Erstgemelkskolostrum.

Weitere Möglichkeiten zur Kontrolle:
Agargel-Immunodiffusionstest (AGIDT)
Elektropherogramm
Immunelektrophorese (IgA, **IgG**, IgM)

18 Metabolische Profiltests (Diagnostik in Populationen)

Letzte Änderung 02.07.2017

Der Grundgedanke hinter Profiltests ist, dass sich schädigende Einflüsse auf eine Herde (Unterversorgung, Belastungen) im präklinischen Stadium oder im subklinischen Bereich besser durch die Untersuchung einer repräsentativen Stichprobe von Tieren in verschiedenen Produktionsstadien (zum Beispiel Frühlaktation [1. Woche p.p.], Hochlaktation [50. – 109. Tag p.p.], Mitte der Laktation [110. bis 209. Tag p.p.], Spätlaktation [210. Tag p.p. bis zum Trockenstellen] und die Trockenperiode) als durch die Untersuchung einzelner Tiere feststellen lassen. Pioniere auf diesem Gebiet waren Sommer, Bonn (z.B. Bogin u. Sommer, 1978), Payne, Compton (Compton Metabolic Profile Test; Payne et al. 1970) Lotthammer (z.B. Lotthammer et al. 1988) und Mansfeld (z.B. Mansfeld et al. 1996) Hannover Beliebtheit erfreuten sich Profiltests vor allem bei den Betreuern der großen Milchviehanlagen des „Ostblocks“. Neuerdings wird das Prinzip in Deutschland vor allem von Prof. Staufenbiel, Berlin, und Prof. Fürll, Leipzig, propagiert. Bemerkenswerterweise wird es in den USA, wo es viele sehr große Herden gibt, so gut wie nicht angewendet.

Der Compton Metabolic Profile Test umfasste ursprünglich die Parameter Glukose, Harnstoff, Kalzium, anorganisch gebundener Phosphor, Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium, Albumin, Globulin, Hämoglobin und Kupfer. In anderen Profilen werden oder wurden noch deutlich mehr Parameter bestimmt (z.B. Tipo Deng, 1999). Unter einer solchen Vielfalt lassen sich viele statistisch signifikante Korrelationen (auch mit Parametern der Produktions- und Reproduktionsleistung ermitteln, ohne dass sich dadurch die Ursache von etwaigen Störungen klar (oder nicht auch direkter auf anderem Weg) ermitteln ließen. Und nicht für jede Störung stehen Methoden zur Behebung der Ursachen zur Verfügung, deren Wirksamkeit unter dem Gesichtspunkt der „evidence-based medicine“ geprüft wurde.

Beim Screening auf potentiell schwerwiegende, aber bei rechtzeitiger Intervention abwendbare Probleme, die das Einzeltier betreffen (z.B. Metritis), müssen natürlich alle Tiere unter Risiko zu einem bestimmten Zeitpunkt oder sogar mehrmals beprobt werden. Ob eine adäquate Intervention zur Verfügung steht, wenn bei einer Kuh sechs Tage vor dem errechneten Kalbetermin die Konzentration von TNF- α im Serum erhöht ist (Köller et al. 2017), was mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos, post partum an Ret. sec. und Metritis zu erkranken, assoziiert ist, erscheint zweifelhaft.

Eine aktuelle Literaturübersicht beschreibt recht unkritisch eine Vielzahl von möglichen oder nachgewiesenen Zusammenhängen zwischen Laborwerten und pathophysiologischen Vorgängen (Puppel u. Kuczyńska 2016). Eine statistische signifikante Assoziation beweist jedoch keinen (direkten) kausalen Zusammenhang.

Bei der Bestimmung einer größeren Zahl von Parametern ist folgendes Problem zu beachten: Die Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens zweier voneinander unabhängiger Ereignisse ist gleich dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten. Wenn der Einfachheit angenommen wird, dass alle verwendeten Referenzintervalle jeweils aus 95 % der Referenzpopulationen konstruiert wurden, und alle Parameter unabhängig voneinander sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass von 20 bei einem Individuum gemessenen Parameter alle in den jeweiligen Referenzintervallen liegen,

also als unauffällig eingestuft werden, $0,95^{20} = 0,358$. Das bedeutet, dass fast 2/3 der in Wahrheit unauffälligen Individuen fälschlicherweise als in mindestens einem Parameter als auffällig eingestuft würden. In der Statistik wird diesem Umstand durch Einführung einer Korrektur des Signifikanz-Niveaus (Bonferroni-Korrektur <https://www.statsoft.de/glossary/B/BonferroniAdjustment.htm>) Rechnung getragen.

Aus statistischer Sicht gibt es bei der Untersuchung von Populationen folgende Möglichkeiten:

- Abschätzung der mittleren Größe und Streuung eines quantitativen Parameters (z.B. Magnesium-Konzentration im Plasma/Serum)
- Anwesenheit oder Abwesenheit eines qualitativen Parameters (z.B. Ausscheider von *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*). Dazu gehört auch die Interpretation von „Nullzählern“.
- Prävalenz einer qualitativen Größe (z.B. Anteil der Population mit Antikörpern gegen einen Erreger; auch quantitative Parameter, z.B. Hämatokrit, können wie qualitative behandelt werden, indem Hämatokritwerte unterhalb einer Grenze als „Anämie“ gewertet werden)

Die nötige Größe der Stichprobengröße lässt sich auf der Basis des gewünschten Grades an Sicherheit ermitteln (s. Skriptum „Einführung in die Klinische Epidemiologie“).

19 Qualitätssicherung im klinischen Labor:

Letzte Änderung 18.09.2016

Die Methoden der Qualitätssicherung im klinischen Labor sind den entsprechenden Methoden bei der Kontrolle der industriellen Fertigung entlehnt. Man kann interne und externe Qualitätskontrolle unterscheiden. **Interne Qualitätskontrolle** findet allein im eigenen Labor statt. Zwei zentrale Begriffe sind dabei **Präzision** (oder vielmehr „Unpräzision“) und **Richtigkeit**. Die Unpräzision ist ein Maß für die Streuung der Ergebnisse einer Serie von Messungen an derselben Probe. Sie wird meist angegeben als Variationskoeffizient (Standardabweichung als Prozentsatz des arithmetischen Mittelwertes) und ist Folge zufälliger, daher ungerichteter Fehler. Die Unpräzision ist am geringsten bei Messungen in der Serie (gleicher Untersucher, gleiches Gerät) und am größten bei Messungen durch verschiedene Laboratorien (Unpräzision in der Serie, von Tag zu Tag, von Gerät zu Gerät, von Untersucher zu Untersucher). In der praktischen Labordiagnostik wird die Unpräzision von Tag zu Tag meist anhand eines eigenen Standards (zum Beispiel in vielen kleinen Probengefäßen eingefrorenes Mischserum; da es bei der Ermittlung der Unpräzision allein auf die Übereinstimmung der Messwerte, nicht auf ihre Richtigkeit, ankommt, kann Mischserum, z.B. aus nicht mehr benötigten Serumresten, verwendet werden; es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass genügend Volumen für Proben für ca. drei Monate vorhanden ist.) überprüft, von dem zunächst in einer Vorperiode von 20 Tagen täglich eine Probe aufgetaut und analysiert wird. Angenommen, eine solche Reihe von 20 täglichen Messungen der [Hst] in dem Mischserum ergibt einen arithmetischen Mittelwert von 4,15 mmol/L bei einer Standardabweichung von 0,11 mmol/L. Die *Warngrenzen* liegen dann bei \pm der doppelten Standardabweichung (3,93 und 4,37 mmol/L; das ist das Intervall, in dem mit ca. 95 %iger Sicherheit der richtige Wert liegt), die *Kontrollgrenzen* bei \pm der dreifachen Standardabweichung (3,82 und 4,48 mmol/L). Mittelwert, Warngrenzen und Kontrollgrenzen werden als parallele Linien in ein Formblatt eingetragen, bei dem die Abszisse aus einem Monat besteht. Täglich wird zusätzlich zu den Patientenproben eine weitere Probe des Standards gemessen und das Ergebnis mit Hilfe eines Klebepunktes in das Formblatt eingetragen.

Das Kontrollblatt könnte dann etwa wie in der folgenden Abbildung 19.1 gezeigt aussehen:

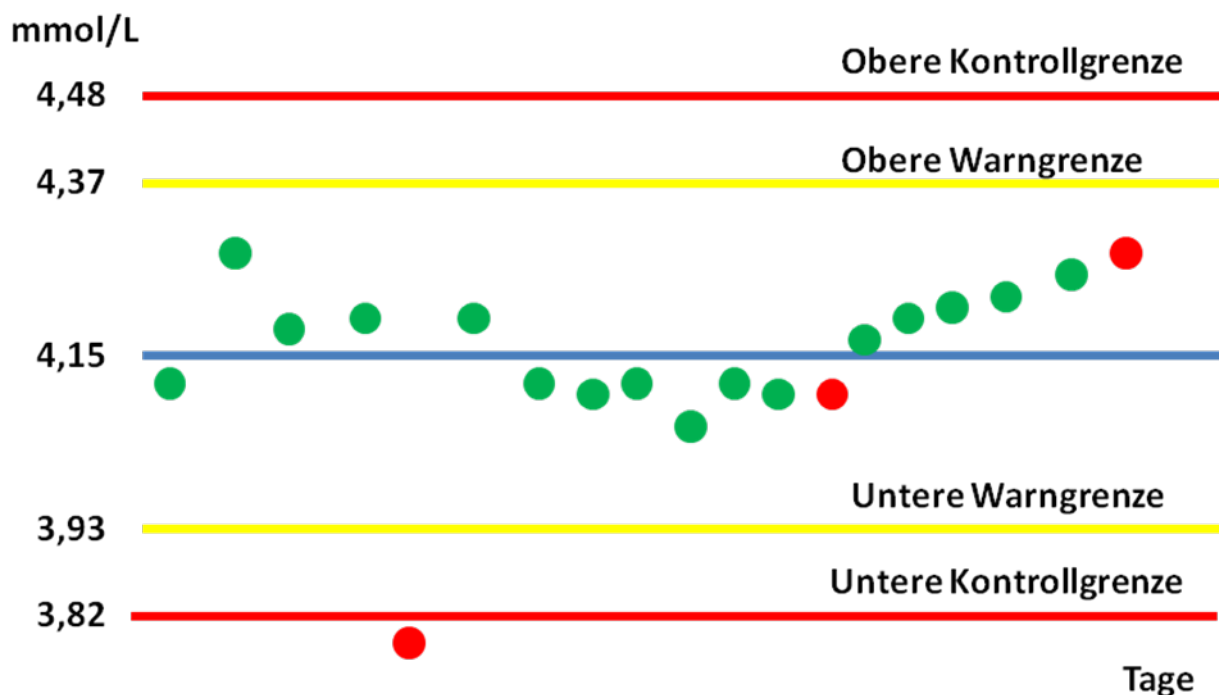


Abb. 19.1: Schema eines Blattes zur Präzisionskontrolle im klinischen Labor.

Bei Überschreitung der Warngrenzen (gelb) ist nach Fehlern zu suchen. Die Methode gilt als außer Kontrolle, wenn ein Messwert außerhalb der Kontrollgrenzen (rot) liegt, wenn sieben Messwerte in Folge auf derselben Seite der Mittelwertlinie liegen, oder wenn sieben Werte in Folge entweder ansteigen oder absteigen. Diese drei Möglichkeiten sind in der Abbildung durch rote Punkte gekennzeichnet. Die Wahrscheinlichkeit, dass eines dieser drei Ereignisse zufällig eintritt, ist jeweils unter 1 %. Kein für den betreffenden Parameter an diesem Tag gemessener Wert darf das Labor verlassen!

Richtigkeit bezeichnet die Übereinstimmung des gemessenen Wertes mit dem wahren Wert. „Unrichtigkeit“ ist die Folge systematischer und daher gerichteter Fehler (Beispiel: falsches Filter am Fotometer). Im Gegensatz zur Präzision kann Richtigkeit nur durch Untersuchung von Proben mit bekannter Konzentration der relevanten Analyte überprüft werden. Solche Kontrollserien sind im Fachhandel erhältlich, meist in drei Versionen (niedrige, normale, erhöhte Werte). Behelfsweise kann die Richtigkeit auch durch Messung einer Probe vor und nach Aufstockung („spiking“) durch eine Lösung bekannter Konzentration bestimmt werden. Beispiel: In einer Serumprobe wird eine [Hst] von 5 mmol/L (= $\mu\text{mol/mL}$) gemessen. Nun werden zu 10 mL dieses Serums 2 mL einer Harnstofflösung mit 50 mmol/L zugegeben. Als „richtiger Wert“ in der Mischung ist $[(10 \cdot 5 + 2 \cdot 50) / 12] = 12,5 \mu\text{mol/mL} = \text{mmol/L}$ zu erwarten.

Das Konzept von Präzision und Richtigkeit lässt sich anschaulich mit Hilfe des Zielscheibenmodells nach Büttner und Stamm illustrieren:

Schießscheibenmodell nach BÜTTNER und STAMM

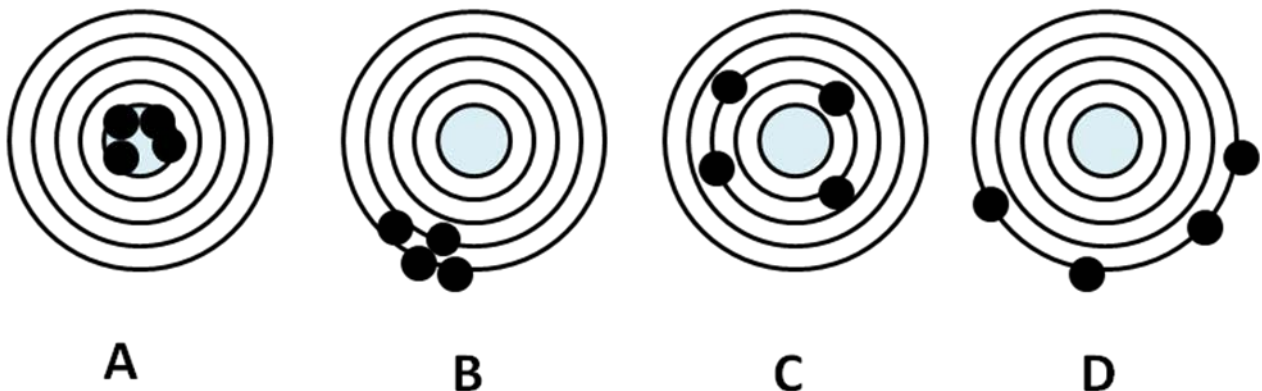


Abb. 19.2: Schießscheibenmodell nach BÜTTNER und STAMM zur Illustration von Präzision und Richtigkeit im klinischen Labor.

Im Fall A sind Präzision und Richtigkeit optimal. Im Fall B ist die Präzision optimal, die Richtigkeit aber offensichtlich schlecht. Bei C ist die Richtigkeit (als Mittelwert der Messungen) akzeptabel, die Präzision aber miserabel. Im Fall D sind beide Größen nicht akzeptabel.

Externe Qualitätskontrolle: Teilnahme an Ringversuchen, bei denen Proben untersucht werden, für welche vorher von einem Referenzlabor die entsprechenden Konzentrationen bestimmt worden sind. Die Werte werden jedoch erst nach Eingang der Untersuchungsergebnisse aller teilnehmenden Labors bekannt gegeben und ausgewertet. Jedes Labor bekommt seine Ergebnisse, die Ergebnisse der anderen Teilnehmer jedoch nur in anonymisierter Form.

Neben der Kontrolle von Präzision und Richtigkeit gibt es auch **Plausibilitätskontrolle**. Mit ihr werden auffallende Werte auf (patho)physiologische Wahrscheinlichkeit kontrolliert. So ist eine $[Ca^+]$ von 4,9 mmol/L nicht mit dem Leben vereinbar. Auch die Relation der Konzentrationen zweier Analyte kann einen Hinweis auf Fehler geben. So ist kaum vorstellbar, dass bei einer CK-Aktivität im Serum von 34.500 U/L die Aktivität der AST bei 56 U/L liegt.

Für besonders interessierte Leserinnen und Leser:

<http://www.asvcp.org/pubs/pdf/ASVCP%20QA%20Guideline%20GERMAN.11-7-11.pdf>

20 Beispiele aus dem klinischen Alltag

Letzte Änderung 18.09.2016

Die Leserinnen und Leser mögen sich aufgefordert fühlen, die Werte zunächst ohne Blick auf die nachfolgenden Besprechungen zu interpretieren.

Fall Nr. 1: Kalb, 7 Tage alt		
Parameter	Referenzintervalle	Patient
pH	7,35-7,45	6,96
pCO ₂	35-53 mmHg	27,9
pO ₂	24-40 mmHg	39,4
HCO ₃ ⁻	22-28 mmol/L	6,2
Base excess	-2 – 2,5 mmol/L	-24,8
Erythrozyten	5-8 T/L	12,99
Hb	6,2-8,7 mmol/L	
Hämatokrit	0,30-0,36	0,51
MCV	40-60 fl	39,4
MCHC	16-21 mmol/L	19,2
MCH	0,9-1,4 fmol	0,78
Leukozyten	4-10 G/L	16,3
Glukose	3,9-6,6 mmol/l (Kalb) 2,5-3,3 mmol/L (Rind)	3,5
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	1,03
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	5,61
Harnstoff	≤ 5,5 mmol/L	24,6
Kreatinin	≤ 110 mmol/L	269
Hst/Kreat	30-35	91
Gesamt-Bilirubin	≤ 8,5 µmol/L	2,39
Dir. Bilirubin	≤ 3,4 mmol/L	
Gesamteiweiß	55-70 g/L (Kalb) 60-80 g/L (Rind)	64,2
Albumin	30-40 g/L	35,9
Globulin	10-40 g/L	28,3
Glutartest	> 15 min	
Betahydroxybutyrat (BHB)	≤ 1.0 mmol/L	
Na	135-150 mmol/L	139,8
K	4-5 mmol/L	3,94
Cl	90-105 mmol/L	111
Ca/Ca ²⁺	2-3/1-1,3 mmol/L	1,38
Anionenlücke	14-26 meq/L	26,5
Mg	0,74-1,44 mmol/L	
P	2-3 mmol/L (Kalb) 1,5-2,1 mmol/L (Rind)	4,2
AST	≤ 80 U/L	40
GGT	≤ 36 U/L	95
GLDH	≤ 16 U/L	1,9
CK	≤ 245 U/L	1200
CK/AST		30
GSH-Px	> 250 U/g Hb	

Besprechung Fall Nr. 1:

Es handelt sich um eine ausgeprägte, metabolische Azidose (pH, BE) mit Anteilen von Subtraktion (HCO_3 und Cl) und Addition (D-Laktat). Der Abfall des pH von (angenommen) 7,4 auf 6,96 entspricht einer Zunahme von $[\text{H}^+]$ von 40 nmol auf 110 nmol/L, also einer Steigerung auf das 2,75fache. Die respiratorische Kompensation (pCO_2) ist unvollständig. Das Kalb ist schwer dehydriert (Erys, Hämatokrit, Hst, Kr). Die Leukozytose ist vermutlich stressbedingt, also ohne Kernlinksverschiebung und daher kein Hinweis auf eine systemische Infektion. Trotz der Schwere der Dehydratation ist die Konzentration von L-Laktat nicht erhöht. Kreislaufsituation und Leberfunktion sind also noch nicht kritisch gestört.

Der $[\text{Hst}]/[\text{Kr}]$ -Quotient ist deutlich erhöht und weist die Azotämie als prärenal (also dehydratationsbedingt) aus.

Die Konzentrationen von Eiweiß und Globulinfraktion sind nicht deutlich erhöht, wie bei schwerer Dehydratation zu erwarten wäre, was den Verdacht auf Unterversorgung mit Kolostrum lenkt. Die Höhe der GGT-Aktivität lässt aber keinen eindeutigen Schluss zu.

Die geringfügige Erhöhung der CK-Aktivität ist vermutlich durch einen akuten (AST-Aktivität [noch] nicht erhöht) Muskelschaden (Transport?) entstanden.

Fall Nr. 2

Fall Nr. 2: Limousin-Kalb, 8 Wochen alt			
Parameter	Referenzintervalle	Einlieferung	48 h später
AST	≤ 80 U/L	151.745	7.007
GGT	≤ 36 U/L		
GLDH	≤ 16 U/L		
CK	≤ 245 U/L	187.253	15.450
CK/AST		1,23	
GSH-Px	> 250 U/g Hb	26	

Besprechung Fall 2:

Es handelt sich um einen Fall mit spektakulären Werten, auf welche die Darstellung beschränkt wurde. Bei der Einlieferung waren die Aktivitäten der Enzyme AST und CK extrem erhöht. Die angegebenen Zahlen zeigen, dass eine Maschine nicht davor zurückschreckt, einen Wert auf 6 Stellen genau wiederzugeben, was natürlich keinesfalls der wahren Richtigkeit entspricht. Mehr als drei korrekte Stellen sind von den üblichen Verfahren in der klinischen Chemie nicht zu erwarten, meist sogar nur zwei. Das ist auch in den allermeisten Fällen klinisch irrelevant.

Das Kalb hat offensichtlich Mangel an Selen. Die Aktivität der Erythrozyten-GSH-Px ist sehr niedrig. Aufgrund der Rasse ist davon auszugehen, dass es sich um ein Tier aus Mutterkuhhaltung mit Weidegang handelt. Auf extrem Se-armen Böden ist auch die Se-Konzentration des Weidegrases niedrig. Wenn bei einem solch prädisponierten Kalb weitere Schadfaktoren (z. B. ungewohnte Bewegung, Kälteeinbruch) einwirken, kann sich schwere Myodystrophie (Weißmuskelkrankheit) entwickeln.

Die Kürze der biologischen HWZ der beiden Enzyme zeigt sich an den Werten vom übernächsten Tag, also vermutlich maximal 48 Stunden später. Die sich daraus errechnenden HWZen für AST und CK betragen 10,8 bzw. 13,3 h. Dass sie bei CK länger als bei AST ist, ist ungewöhnlich und spricht dafür, dass noch weiterhin CK freigesetzt wird. Auffallend ist auch die Höhe des CK/AST-Quotienten. Bei frischen Muskelschäden steigt die Aktivität der CK im Plasma/Serum wesentlich rascher als diejenige von AST an. (Hier ein Beispiel von einem andern Kalb: CK 3807 U/L, AST 314 U/L; CK/AST = 12,1). Da die Aktivität der CK im Allgemeinen rascher abfällt als diejenige von AST, verringert sich dieser Quotient mit der Zeit und kann schließlich auch kleiner als 1 werden. Bei diesem Patienten ist er mit 1,23 sehr klein. Das spricht dafür, dass der ursprüngliche Schaden schon einige Zeit zurückliegt und die maximalen Werte noch deutlich höher waren. Würden die biologischen HWZen für AST und CK von 8 bzw. 3,5 h zugrundegelegt (s. 10.2 bzw. 10.4), wäre ein CK/AST-Quotient von 12 etwa 20 h vor der ersten Blutentnahme zu erwarten gewesen.

Fall Nr. 3

DFV-Kuh 4 Jahre alt		
Parameter	Referenzintervalle	Patient
pH	7,35-7,45	7,475
pCO ₂	35-53 mmHg	57
pO ₂	24-40 mmHg	27,1
HCO ₃ ⁻	22-28 mmol/L	41,3
Base excess	-2 – 2,5 mmol/L	14,8
Erythrozyten	5-8 T/L	7,62
Hb	6,2-8,7 mmol/L	8,07
Hämatokrit	0,30-0,36	38
MCV	40-60 fl	
MCHC	16-21 mmol/L	
MCH	0,9-1,4 fmol	
Thrombozyten	200-800 G/L	
Reticulozyten	≤ 1 ‰	
Leukozyten	4-10 G/L	3,8
Glukose	3,9-6,6 mmol/l (Kalb) 2,5-3,3 mmol/L (Rind)	11,9
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	16,9
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	1,73
Harnstoff	≤ 5,5 mmol/L	11,8
Kreatinin	≤ 110 mmol/L	139,9
Hst/Kreat	30-35	84
Gesamt-Bilirubin	≤ 8,5 µmol/L	
Dir. Bilirubin	≤ 3,4 mmol/L	
Gesamteiweiß	55-70 g/L (Kalb) 60-80 g/L (Rind)	90,3
Albumin	30-40 g/L	45,7
Globulin	10-40 g/L	44,6
Glutartest	> 15 min	>15
Betahydroxybutyrat (BHB)	≤ 1.0 mmol/L	
Na	135-150 mmol/L	136,3
K	4-5 mmol/L	1,83
Cl	90-105 mmol/L	69
Ca/Ca ²⁺	2-3/1-1,3 mmol/L	/0,88
Anionenlücke	14-26 meq/L	
Mg	0,74-1,44 mmol/L	
P	2-3 mmol/L (Kalb) 1,5-2,1 mmol/L (Rind)	
AST	≤ 80 U/L	
GGT	≤ 36 U/L	
GLDH	≤ 16 U/L	
CK	≤ 245 U/L	
CK/AST		
GSH-Px	> 250 U/g Hb	

Besprechung Fall Nr. 3

Das Blut-pH ist über dem Referenzintervall. Trotzdem ist $[pCO_2]$ auch deutlich erhöht. Es handelt sich also um Alkalose mit dem Versuch der respiratorischen Kompensation, die aber beim Übergang zur Hypoxämie an ihre Grenzen stößt. Die Erhöhung von $[HCO_3]$ zeigt, dass es sich um eine metabolische Alkalose handelt.

Der Hämatokrit ist fast im Referenzintervall.

[Glucose] ist deutlich erhöht \Rightarrow (Transport-)Stress(?).

Die Konzentration von L-Laktat ist deutlich erhöht, was für eine erhebliche Beeinträchtigung des Kreislaufs (Schock) spricht.

Die leichte bis mittelgradige Azotämie erweist sich als prärenal ($[Hst]/[Kr] \gg 50$), sozusagen bis zum Beweis des Gegenteils aufgrund von Dehydratation. Dafür spricht auch die Erhöhung von [Gesamteiweiß] ohne relative Hyperglobulinämie. Das wirft jedoch die Frage auf, warum der Hämatokrit nicht deutlich erhöht ist. Ohne Kenntnis des Ausgangswertes kann nur spekuliert werden, dass die Kuh seit mindestens 24 Stunden irgendwo Blut verliert.

Hochgradig erniedrigt sind [K] und [Cl]. Wo sind sie geblieben? Normalerweise findet im proximalen Dünndarm ein Austausch zwischen Cl^- aus dem Labmagen gegen HCO_3^- aus dem Blut statt. Das scheint hier nicht zu funktionieren, weil sich der Labmagen nicht nach distal, sondern nach proximal entleert (abomaso-ruminaler Rückfluss, „inneres Erbrechen“) oder aber ein großes Volumen an Labmagenflüssigkeit im Labmagen „gefangen“ ist. Differenzierung wäre über die Messung der Chlorid-Konzentration im Pansensaft möglich, die im ersten Fall deutlich erhöht sein muss. Bei Alkalose werden K-Ionen aus dem Extrazellulärraum gegen H-Ionen aus dem Intrazellulärraum ausgetauscht. Außerdem werden in den Nieren K-Ionen gegen H-Ionen ausgetauscht, in dem Versuch, das pH im EZR zu korrigieren.

In ihrer Gesamtheit sprechen die zum Teil drastischen Veränderungen entweder für eine rechtsseitige Verlagerung und Drehung des Labmagens oder einen proximalen Dünndarmileus mit hypochlorämische, hypokaliämischer Alkalose, Dehydratation, prärenal Azotämie und Kreislaufinsuffizienz.

Die Kuh hatte einen proximalen Dünndarmileus durch Verlegung des Lumens mit einem Blutkoagulum (s. „Hemorrhagic bowel syndrome“ im Skript über Innere Medizin <http://www.rinderskript.net/skripten/b5-31.html>).

Fall Nr. 4

Kreuzungs-Kalb, 2,5 Monate alt		
Parameter	Referenzintervalle	Patient
Leukos	4 – 10 G/L	26,7
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	3,73
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	0,64
Harnstoff	≤ 5,5 mmol/L	53,2
Kreatinin	≤ 110 mmol/L	1720
Hst/Kreat	30-35	31
Gesamteiweiß	55-70 g/L (Kalb) 60-80 g/L (Rind)	83,2
Albumin	30-40 g/L	31,7
Globulin	10-40 g/L	51,5
Na	135-150 mmol/L	127
K	4-5 mmol/L	8,9
Cl	90-105 mmol/L	80
Ca/Ca ²⁺	2-3/1-1,3 mmol/L	/0,59
Anionenlücke	14-26 meq/L	25,8
Mg	0,74-1,44 mmol/L	0,97
P	2-3 mmol/L (Kalb) 1,5-2,1 mmol/L (Rind)	4,3
GSH-Px	> 250 U/g Hb	62

Besprechung Fall Nr. 4

Offensichtlich ist die ausgeprägte Azotämie, wobei der [Hst]/[Kr]-Quotient nicht erhöht ist. Es handelt sich also mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um eine prärenale Azotämie. Sie ist also entweder renal oder postrenal.

Die Gesamteiweiß-Konzentration und die Globulin-Konzentration sind für ein Kalb dieses Alters deutlich zu hoch, was für eine systemische Reaktion auf eine Entzündung im subakut bis chronisch en spricht. Damit in Einklang ist die Leukozytose zu sehen.

Im Bereich der Elektrolyte bestehen erhebliche Abweichungen, die (mit gebotener Vorsicht) als Hinweis auf Störungen des renalen Anteils an Regulation interpretiert werden könnten.

In der Gesamtheit sprechen die Befunde für schwerwiegende Entzündung im Bereich der Nieren.

Fall Nr. 5

DFV-Kuh 2,5		
Parameter	Referenzintervalle	Patient
pH	7,35-7,45	7,08
pCO ₂	35-53 mmHg	25,1
pO ₂	24-40 mmHg	63,5
HCO ₃ ⁻	22-28 mmol/L	7,1
Base excess	-2 – 2,5 mmol/L	- 20,2
Erythrozyten	5-8 T/L	11,1
Hb	6,2-8,7 mmol/L	12,9
Hämatokrit	0,30-0,36	55,6
MCV	40-60 fl	49,7
MCHC	16-21 mmol/L	21,1
MCH	0,9-1,4 fmol	1,05
Thrombozyten	200-800 G/L	684
Reticulozyten	≤ 1 ‰	
Leukozyten	4-10 G/L	20,2
Glukose	3,9-6,6 mmol/l (Kalb) 2,5-3,3 mmol/L (Rind)	20,8
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	9,24
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	
Harnstoff	≤ 5,5 mmol/L	15,6
Kreatinin	≤ 110 mmol/L	281
Hst/Kreat	30-35	56
Gesamt-Bilirubin	≤ 8,5 µmol/L	4,6
Dir. Bilirubin	≤ 3,4 mmol/L	
Gesamteiweiß	55-70 g/L (Kalb) 60-80 g/L (Rind)	90,8
Albumin	30-40 g/L	49,2
Globulin	10-40 g/L	41,6
Glutartest	> 15 min	
Betahydroxybutyrat (BHB)	≤ 1.0 mmol/L	1,2
Na	135-150 mmol/L	150,4
K	4-5 mmol/L	4,7
Cl	90-105 mmol/L	117
Ca/Ca ²⁺	2-3/1-1,3 mmol/L	/1,48
Anionenlücke	14-26 meq/L	31
Mg	0,74-1,44 mmol/L	1,29
P	2-3 mmol/L (Kalb) 1,5-2,1 mmol/L (Rind)	1,9
AST	≤ 80 U/L	91,7
GGT	≤ 36 U/L	21
GLDH	≤ 16 U/L	11
CK	≤ 245 U/L	1772
CK/AST		

Besprechung Fall Nr. 5

Es handelt sich um eine ausgeprägte Azidämie. Die Veränderung des pH von (angenommen) 7,4 auf 7,08 entspricht einer Zunahme von $[H^+]$ von rund 40 auf 93 nmol/L, also einer Steigerung um 133 %. Wie bei Fall 1 ist es eine gemischte Azidose mit einer Komponente der Subtraktion, die durch Zunahme von $[Cl^-]$ kompensiert wurde, und einer Komponente der Addition, die durch Zunahme von [L-Laktat] bedingt ist. Zunahme des Hämatokrits, Hyperproteinämie und Azotämie weisen auf erhebliche Dehydratation. Zwei Tage nach Einlieferung der Kuh war der Hämatokrit auf 42 Vol.% und [Gesamteiweiß] auf 66,8 g/L gefallen.

Das Tier hatte keinen Durchfall. Aber irgendwo musste es ein erhebliches Volumen an Flüssigkeit und viel Hydrogenkarbonat verloren haben. Mit Wasserentzug (z.B. durch Defekt der Selbsttränke) allein ist das nicht erklärbar. Es bleibt noch Verlust von Speichel. Die Kuh hatte Listeriose.

Fall Nr. 6

DFV-Kalb, 18 Tage alt		
Parameter	Referenzintervalle	Patient
pH	7,35-7,45	7,39
pCO ₂	35-53 mmHg	44,0
pO ₂	24-40 mmHg	36,4
HCO ₃ ⁻	22-28 mmol/L	25,5
Base excess	-2 – 2,5 mmol/L	1,50
Erythrozyten	5-8 T/L	6,03
Hb	6,2-8,7 mmol/L	5,09
Hämatokrit	0,30-0,36	25,2
MCV	40-60 fl	41,8
MCHC	16-21 mmol/L	18,7
MCH	0,9-1,4 fmol	0,78
Thrombozyten	200-800 G/L	17
Reticulozyten	≤ 1 ‰	
Leukozyten	4-10 G/L	1,5
Glukose	3,9-6,6 mmol/l (Kalb) 2,5-3,3 mmol/L (Rind)	4,0
L-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	1,31
D-Laktat	≤ 2,2 mmol/L	0,36
Harnstoff	≤ 5,5 mmol/L	7,00
Kreatinin	≤ 110 mmol/L	88,5
Hst/Kreat	30-35	79
Gesamt-Bilirubin	≤ 8,5 µmol/L	5,85
Dir. Bilirubin	≤ 3,4 mmol/L	
Gesamteiweiß	55-70 g/L (Kalb) 60-80 g/L (Rind)	56,1
Albumin	30-40 g/L	24,7
Globulin	10-40 g/L	31,4
Glutartest	> 15 min	
Betahydroxybutyrat (BHB)	≤ 1.0 mmol/L	
Na	135-150 mmol/L	133
K	4-5 mmol/L	3,8
Cl	90-105 mmol/L	105
Ca/Ca ²⁺	2-3/1-1,3 mmol/L	1,22
Anionenlücke	14-26 meq/L	8,5
Mg	0,74-1,44 mmol/L	
P	2-3 mmol/L (Kalb) 1,5-2,1 mmol/L (Rind)	1,60
AST	≤ 80 U/L	53,4
GGT	≤ 36 U/L	48,2
GLDH	≤ 16 U/L	8
CK	≤ 245 U/L	164
CK/AST		3,07

Besprechung Fall Nr. 6

Auffallend ist offensichtlich die drastische Erniedrigung der Konzentrationen der Leukozyten und vor allem der Thrombozyten. Zusätzlich sind der Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Albuminkonzentration leicht erniedrigt.

Grundsätzlich kommt bei Erniedrigung einer Konzentration in einem offenen System Reduktion des Zuflusses oder Steigerung des Abflusses in Frage. Bei gleichzeitiger Verringerung der Konzentrationen von Thrombozyten und Leukozyten (Panzytopenie) ist in erster Linie an Störung des Zuflusses, hier der Bildung, also an Schädigung des Knochenmarks (toxisch, z.B. früher durch Furazolidon, durch ionisierende Strahlung, oder durch immunpathologischen Prozess, z.B. im Rahmen von BNP) zu denken.

Bei Thrombozytenkonzentrationen unter 60 G/L ist mit Blutungen zu rechnen, die dieses Kalb auch zeigte. Die geringe Anämie ist vermutlich blutungsbedingt.

Diagnose: Verdacht auf BNP.

21 Übungsfragen

Letzte Änderung 18.09.2016

Nicht für alle Fragen sind die Antworten im Skript enthalten. Die Fragen sollen auch dazu anregen, sich näher mit der Materie zu beschäftigen.

1.
Zur Prüfung der Rückresorptionskapazität der Nierentubuli wird von manchen die Ermittlung der sogenannten fraktionellen Elimination (besser Eliminationsfraktion) von Natrium empfohlen. Wie geht das?
2.
Wann ist der Unterschied in der Konzentration eines Analyten, z. B. Anstieg der [Kr] von einem Tag zum anderen, hinreichend sicher als echt anzusehen?
3.
Wie würden Sie ein Referenzintervall für einen Analyten erstellen?
4.
Welche Methoden gibt es zur Bestimmung der Harndichte?
5.
Zur Prüfung mancher Organfunktionen werden Indikatorsubstanzen in einer bestimmten Dosierung (Masse/Körpermasse) intravenöse injiziert und deren Konzentration im Plasma oder Serum nach einem bestimmten Zeitintervall bestimmt. Bei erwachsenen Wiederkäuern kann der Inhalt der Vormägen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an der Körpermasse ausmachen, was bei der Dosierung pro Körpermasse zu Ungenauigkeit führt. Wie könnte man dieses Problem umgehen?
6.
Wann und wie würden Sie kontrollieren, ob Kälber vermutlich rechtzeitig ein ausreichends Volumen an Erstgemelkskolostrum aufgenommen haben oder nicht?
7.
Wie kann man prärenale von renaler oder postrenaler Azotämie unterscheiden?
8.
Wann würden Sie eine Labormethode als außer Kontrolle ansehen?
9.
Nennen Sie drei Formen von Additionsazidosen
10.
Wie kann man Additionsazidose von Subtraktionsazidose unterscheiden?
11.
Worauf beruht der Glutardialdehyd-Test und welche Information kann er liefern?
- 12.

Worauf beruht der Schnelltest zur Bestimmung der $[Ca^{++}]$ im Blut?

13.

In einer Publikation über biochemische Veränderungen bei an Lumpy Skin Disease erkrankten Kühen (Sevik et al. 2016) wird berichtet, dass $[Kr]$ deutlich erhöht war. Die Autoren schließen daraus, dass es bei LSD zu Nierenversagen kommt. Welche alternative Erklärung wäre möglich?

Antworten zu den Übungsfragen

1.

Die fraktionelle Elimination ist der prozentuale Anteil der pro Zeiteinheit mit dem Endharn ausgeschiedenen Masse einer Substanz an der in der gleichen Zeiteinheit glomerulär filtrierten Masse. Die Ermittlung geht davon aus, dass die Clearance endogenen Kreatinins (C_{Kr}) der glomerulären Filtrationsrate (GFR) entspricht. Es werden möglichst gleichzeitig eine Blut- und eine Harnprobe genommen. In beiden werden [Na] und [Kr] bestimmt.

$$C_{Kr} = U_{Kr} \cdot \text{Harnminutenvolumen (HMV)} / P_{Kr}$$

$$\text{Rate der Ausscheidung von Na mit dem Endharn} = \text{HMV} \cdot U_{Na}$$

$$\text{Rate an glomerulär filtriertem Na} = \text{GFR} \cdot P_{Na}$$

$$FE_{Na} (\%) = \frac{\text{HMV} \cdot U_{Na} \cdot 100}{\text{GFR} \cdot P_{Na}} = \frac{\text{HMV} \cdot U_{Na} \cdot 100 \cdot P_{Kr}}{U_{Kr} \cdot \text{HMV} \cdot P_{Na}} \\ = 100 \cdot U/P_{Na} / U/P_{Kr}$$

In Worten: der Quotient aus Harn-Plasmaquotient von Natrium und Harn-Plasmaquotient von Kr mal 100.

Dabei ist zu beachten, dass die Bestimmung der Na-Konzentration im Harn mit ISE problematisch ist. Daher muss die Flammenfotometrie verwendet werden.

Die FE_{Na} ist normalerweise unter 1 %, d.h., dass über 99 % des glomerulär filtrierten Natriums in den Tubuli rückresorbiert werden.

Der Vorteil dieser Größe besteht darin, dass das Harn-Zeit-Volumen nicht bestimmt werden muss.

2.

Wenn der zweite Wert außerhalb des Bereichs von ± 2 VK (aus der Bestimmung von Tag zu Tag) um den vorangegangenen Wert liegt. Die Entscheidung, ob die Veränderung klinisch relevant ist, ist Sache der Klinikerin/des Klinikers.

3.

Zunächst muss die Fragestellung geklärt werden, denn davon hängen u.a. die Art der Probanden, die zu beachtenden Bedingungen bei der Probenentnahme und die zu verwendenden Probengefäße ab. Außerdem muss die relative Bedeutung der beiden möglichen Arten falscher Zuordnungen geklärt werden

Zahl der Probanden: bei landwirtschaftlichen Großtieren mindestens 60, besser aber mindestens 120.

Wenn Abweichungen nach oben und unten relevant sind und die Konzentration des Analyten (weitgehend) GAUSS-verteilt ist, stellt $MW \pm 2 \cdot \text{Stabw}$ die übliche Methode dar. Sind nur Abweichungen nach oben relevant \Rightarrow untere 95 % der Werte.

Es gibt weitere Möglichkeiten.

4.

- Bestimmung der Masse eines bestimmten Volumens, z.B. 100 mL
- Verwendung eines Aräometers (Senkspindel)
- Verwendung eines Refraktometers (gemessen wird der Refraktionsindex, der allein von der Konzentration gelöster Teilchen, nicht aber von ihrer Masse abhängt; da aber die Art und relative Konzentration der gelösten Teilchen relativ konstant sind, korreliert der Refraktionsindex hinreichend gut mit der Dichte).
- Manche Teststreifen haben ein Feld für die Dichte. Testprinzip Der Test ermittelt die Ionenkonzentration im Urin, indem die bei Reaktion der Ionen mit einem komplexbildenden Reagenz freigesetzten Protonen nachgewiesen werden.

5.
Bestimmung der Halbwertszeit in der Eliminationsphase (einfach logarithmischer Abfall der Konzentration), Bestimmung der Konzentration in zwei Proben in gewissem zeitlichen Abstand, Berechnung der Eliminationskonstante k in der halblogarithmischen Darstellung anhand der allgemeinen Geradengleichung $(y - y_1)/(x - x_1) = (y_2 - y_1)/(x_2 - x_1)$, k ist die Steigung der Geraden, $HWZ = \ln 2/k$
6.
Bestimmung der Konzentration von Gesamteiweiß im Serum (ab 24 h post natum) Zielwert: $> 55 \text{ g/L}$.
Bestimmung der Aktivität von GGT im Serum (48 – 72 h p.n.) Zielwert $\gg 200 \text{ U/L}$, besser viel höher.
Bestimmung der Konzentration von IgG im Serum (ab 24 h p.n. mit Streifentest auf der Basis von ELISA) Zielwert: $> 10 \text{ g/L}$
7.
Erhöhung des Hst]/[[Kr]-Quotienten bei prärenal Azotämie. Bei Dehydratation mit Erniedrigung der Harnflussrate steigt der Anteil des rückdiffundierenden am glomerulär filtrierten Hst (= Harnfluss-Clearance sinkt).
8.
Bei Messung des Kontrollserums für die Präzisionskontrolle ein Wert außerhalb der Kontrollgrenzen oder sieben Werte in Folge in aufsteigender oder absteigender Reihenfolge oder sieben Werte in Folge oberhalb oder unterhalb des Sollwerts.
9.
L-Laktat-, D-Laktat- und Ketoazidose
10.
Bei Additionsazidose steigt die Anionenlücke, bei Subtraktionsazidose bleibt sie unverändert.
11.
Testprinzip: Fällung von Eiweiß (vor allem Fibrinogen und Globuline) führt zu Gelbildung. Der Test ist sehr sensitiv für systemische entzündliche Reaktionen (SIR z.B. bei Endokarditis), aber nicht spezifisch für eine bestimmte Ursache oder ein bestimmtes Organ. Systemische entzündliche Reaktionen können bei negativem Ausfall des Tests weitgehend ausgeschlossen werden (hoher negativer prädiktiver Wert des negativen Testausfalls).
12.
Testprinzip: Die Rolle von Ca-Ionen bei der Blutgerinnung wird ausgenutzt, indem Ca-Ionen bis zu einem Grenzwert (z.B. $1,75 \text{ mmol/L}$) durch Zugabe eines Antikoagulans gebunden werden. Tritt trotzdem Blutgerinnung ein, lag $[\text{Ca}^{++}]$ über dem Grenzwert.
13.
Prärenale Azotämie aufgrund von Dehydratation.

22 Literatur

Letzte Änderung 25.10.2016

Anderson PH, Berret S, Patteron DSP 1976: The significance of elevated plasma creatine phosphokinase activity in muscle disease of cattle. *J Comp Path.* 86:531-538

Anderson PH, Berret S, Patterson DSP 1981: The rate of clearance of four liver derived enzymes from the plasma of young cattle. *Zbl Vet med* A28:808-811

Baumgartner W, Skalicky M 1979: Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Rind. 1. Mitteilung: Enzyme und Stoffwechselprodukte im Serum bzw. Vollblut. *Zbl Vet Med A* 26:226-230

Bender S 2002: Beurteilung des Säure-Basen- und Mineralstoffhaushalts im Rahmen der prophylaktischen Bestandsbetreuung von Milchviehherde. *Vetmed Diss Berlin*

Bogin E, Sommer H. 1978: Enzyme profile of healthy and fatty liver of cows. *Zentralbl Veterinärmed A.* 25:458-63.

Bruss, ML 2008: Lipids and Ketones. In Kaneko et al 2008.

Buczinski, S, Bélanger AM 2010: Bovine tricuspid endocarditis as a cause of increased serum concentration of cardiac troponins. *Can Vet J.* 51:195-197

Buczinski S, Vandeweerd JM 2016: Diagnostic accuracy of refractometry for assessing bovine colostrum quality: A systematic review and meta-analysis. *J Dairy Sci.* 99: 7381-7394. doi: 10.3168/jds.2016-10955. Epub 2016 Aug 8.

Burfeind O, Heuwieser W 2012: Validation of handheld meters to measure blood L-lactate concentration in dairy cows and calves. *J Dairy Sci.* 95: 6449-6456

Coghe J, Uystepuyst CH, Bureau F, Detilleux J, Art T, Lekeux P 2000: Validation and Prognostic Value of Plasma Lactate Measurement in Bovine Respiratory Disease. *Vet J* 160:139-146

Constable, PD 1997: A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J Appl Physiol.* 83:297-311

Doll K 1980: Untersuchungen über die Brauchbarkeit des Cytur-Tests® und des Schalm-Tests zum semiquantitativen Zelnachweis in Körperflüssigkeiten beim Rind. *Vetmed. Diss München*

Duff JP, Passant S, Wessels M, Charlier C, Hateley G, Irvine RM. 2016: Cholesterol deficiency causing calf illthrift and diarrhoea. *Vet Rec.* 178:424-425

Eckermann, K. 2007: Stoffwechseluntersuchungen in der Trockenstehperiode bei gesunden und post partum festliegenden Kühen. *Vetmed Diss Leipzig*

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

Fischer A, Tipold A (2014) Liquor cerebrospinalis In Moritz (2014) S. 537 - 549

Fisher EW, McEwan AD 1967: Death in neonatal calf diarrhoea. Pt. II: The role of oxygen and potassium. *Br vet J* 123:4-7

Fürll M 2014: Spezielle Untersuchungen beim Wiederkäuer In Moritz A 2014

Fürll M 2017 (Hrsg) 42. Leipziger Fortbildungsveranstaltung Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung

Garrett EF, Pereira MN, Nordlund KV, Armentano LE, Goodger WJ, Oetzel GR 1999 Diagnostic methods for the detection of subacute ruminal acidosis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 82:1170-1178

Hertzsch T 2017: Bundesgerichtshof bestätigt Nichtzulassung der Revision – kein tierärztlicher Befunderhebungsfehler ("chronischer Botulismus“) In Fürll 2017

Hutchinson GW, Dawson K, Fitzgibbon CC, Martin PJ 2009: Efficacy of an injectable combination anthelmintic (nitroxynil+clorsulon+ivermectin) against early immature *Fasciola hepatica* compared to triclabendazole combination flukicides given orally or topically to cattle. *Vet Parasitol*162:278-84

Kaneko, J.J., et al. (Hrsg.) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* 6. Aufl. 2008 Elsevier/Academic Press

Karapinar T, Dabak M, Kizil O 2010: Thiamine status of feedlot cattle fed a high-concentrate diet. *Can Vet J* 51:1251-1253

Killig H 1966: Quantitative und qualitative Untersuchungen der Zellen des Liquor cerebrospinalis und Liquorglukosebestimmung bei klinisch gesunden Rinder verschiedenen Alters – Ein Beitrag zum Liquorsyndrom des Rindes – *Vet.med. Diss Leipzig*

Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Haas D, Raddatz BB, Hewicker-Trautwein M, Proios I, Schmicke M, Grünberg W 2016: Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle. *J Dairy Sci.* 2016 Sep 7. pii: S0022-0302(16)30610-5. doi: 10.3168/jds.2016-11118. [Epub ahead of print]

Klee W, H Janowitz H 1992: Weidetetanie, auch im Herbst ein Thema. *Der Tierzüchter* 44:32-35

Köller G, Beck H, Bootz F, Fürll M (2017) Odds ratio für Parameter des Energiestoffwechsels bei Kühen In Fürll (2017)

Kolb E 1963: The metabolism of iron in farm animals under normal and pathologic conditions. *Adv Vet Sci Comp Med* 19:49-114

Kurosaki N, Yamato O, Mori F, Imoto S, Maede Y. 2007: Preventive effect of mildly altering dietary cation-anion difference on milk fever in dairy cows. *J Vet Med Sci.* 69(2):185-92

LeBlanc. S 2010: Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev.* 2010 56 Suppl:S29-35.

Lotthammer KH, Boehnke HJ, Morawietz M 1988: [The relationship between different blood parameters as criteria for metabolic disorders and the milk cell count in dairy cows] *Dtsch Tierärztl Wochenschr.* 95:79-84

Mansfeld R, Grüneberg W, Thiemann E, Grunert E 1996: Statistische Auswertungen zur Nutzung von Stoffwechselprofilen in der Herdendiagnostik in Milcherzeugerbetrieben. *Züchtungskunde* 68:325-345

Martin R, Mansfeld R, Hoedemaker M, de Kruif A 2014: Milchleistung und Fütterung in: de Kruif A, Mansfeld R, Hoedemaker M (Hrsg.): *Tierärztliche Bestandsbetreuung.* 3. Aufl. Enke

Metzner, M, Horber J, Rademacher G, Klee W 2007: Application of the glutaraldehyde test in cattle. *J Vet Med* 54:449-454

Mock T, Mehinagic K, Menzi F, Studer E, Oevermann A, Stoffel MH, Drögemüller C, Meylan M, Regenscheit N 2016: Clinicopathological phenotype of autosomal recessive cholesterol deficiency in Holstein cattle. *J Vet Intern Med* 30(4):1369-75

Morgante M, Stelletta C, Berzaghi P, Giancesella M, Andrighetto I. 2007: Subacute rumen acidosis in lactating cows: an investigation in intensive Italian dairy herds. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 9:226-234.

Moritz A (Hrsg.) 2014: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.* 7. Auflage Schattauer

Moritz A, Schwendenwein I, Kraft W (2014) Harnapparat In Moritz A (2014) S. 420-487

Payne, J.M. 1972: The Compton Metabolic Profile Test. *Proc Roy Soc. Med* 65:181-183

Peek SF, Apple FS, Murakami MA, Crump PM, Semrad SD 2008: Cardiac isoenzymes in healthy Holstein calves and calves with experimentally induced endotoxemia. *Can J Vet Res* 72:356-361

Peek, SF, Divers TJ 2008: Metabolic diseases In: Divers TJ, Peek SF (Hrsg.) *Rebhun's Diseases of dairy cattle* 2. Aufl. S.590-603

Petereit HF, Sindern E, Wick E (Hrsg.) 2007: Liquordiagnostik. Leitlinien und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie. Springer

Pieper L, Gärtner M, Staufenbiel R (2017): Tagesverlauf der anorg. Blutserumphosphorkonzentration bei Milchkühen am 1. Tag p.p. – ein Beitrag zur Bewertung der postpartalen Hypophosphatämie In Füll M 2017

Puppel K, Kuczyńska B 2016: Metabolic profiles of cow's blood; a review. J Sci Food Agric 96: 4321-4328

Rehage J, Qualmann K, Meier C, Stockhofe-Zurwieden N, Hoeltershinken M, Pohlenz J 1999: Total serum bile acid concentrations in dairy cows with fatty liver and liver failure. Dtsch tierärztl Wschr. 106:26-29

Sattler N, Fecteau G 2014: Hypokalemia syndrome in cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 30:351-357

Schumacher M, Klee W, Bickhardt K 1992: Eliminationskinetik einiger klinisch relevanter Enzyme im Blutplasma von Rindern nach intravenöser Infusion homologer Präparate. Dtsch tierärztl Wschr 99:225-227

Şevik M, Avci O, Doğan M, İnce ÖB 2016: Serum Biochemistry of Lumpy Skin Disease Virus-Infected Cattle. Biomed Res Int. 2016;2016:6257984. doi: 10.1155/2016/6257984. Epub 2016 May 12

Sielman ES, Sweeney RW, Whitlock RH, Reams RY 1997:Hypokalemia syndrome in dairy cows: 10 cases (1992-1996). J Am Vet Med Assoc 210:240-243

Smith JE 1997: Iron metabolism and its disorders. In Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML . (Hrsg) "Clinical Biochemistry of Domestic Animals" 5. Aufl.

Stewart, PA 1981: How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine. *New York/Oxford: Elsevier*

Stewart, PA 1983: Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 61:1444-1461

Stowe HD, Herdt TH.1992: Clinical assessment of selenium status of livestock. J Anim Sci. 70:3928-33

Thomas, L. (Hrsg.) Labor und Diagnose. TH-Books 6. Aufl. 2005

Tipo Deng, T 1999: Use of metabolic profile test for the diagnosis of health problems in dairy herds with special reference to ketosis. Vetmed. Diss Berlin

Wieland M, Weber BK, Hafner-Marx A, Sauter-Louis C, Bauer J, Knubben-Schweizer G, Metzner M 2015: A controlled trial on the effect of feeding dietary chestnut extract and glycerol monolaurate on liver function in newborn calves. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 99:190-200

Zach AM 2012: Untersuchungen zum Einfluss der Fibrinogenkonzentration auf den Ausgang des Glutardialdehydttests nach Sandholm. Vetmed. Diss. München