Vet. Med. Austria / Wien. Tierärztl. Mschr. **92** (2005), 198 - 206

Aus der Klinik für Interne Medizin und Seuchenlehre, Klinisches Department für Kleintiere und Pferde, der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Die feline diabetische Ketoazidose: ein komplexer medizinischer Notfall - eine Übersicht

F. ZEUGSWETTER

eingelangt am 18.3.2005
angenommen am 29.8.2005

Schlüsselwörter: diabetische Ketoazidose, Katze, Pathophysiologie, Diagnose, Therapie.

Keywords: diabetic ketoacidosis, cats, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Zusammenfassung

Bei der diabetischen Ketoazidose (DKA) handelt es sich um einen komplexen medizinischen Notfall und die bedeutendste lebensbedrohende Komplikation beim Diabetes mellitus. Breit angelegte Laboruntersuchungen sind notwendig, um eine rasche und gezielte Therapie durchführen zu können. Neben der intravenösen Infusionstherapie sind stündliche, dem Blutzuckerspiegel angepasste Insulinapplikationen mit einem kurz wirksamen Insulin nötig. Lebensbedrohende Situationen entstehen oft durch massive Elektrolytverschiebungen und eine zu aggressive Therapie. Die Mortalitätsrate ist besonders bei schlecht überwachten Patienten hoch. Sind Dauertropfinfusionen und stündliche Untersuchungen nicht möglich, so ist die Überweisung an eine spezialisierte Klinik dringend zu empfehlen.

Summary

The feline diabetic ketoacidosis. A complex medical emergency

Ketoacidosis is a complex endocrine emergency and the most important life threatening complication of diabetes mellitus. Insulin deficiency is the main underlying abnormality. Broad based laboratory investigations and an understanding of pathophysiology are essential to allow a rapid and directed patient management. A coordinated treatment plan, including repeated measurements of glucose, blood gases and electrolytes, is imperative to successful therapy. Even with optimal treatment this disease is associated with a high mortality rate.

Abkürzungen: AcAc = Acetoacetat; AG = Anionenlücke; ALT = Alaninaminotransferase; DK = diabetische Ketose; DKA = diabetische Ketoazidose; DM = Diabetes mellitus; HCO_3 = Bikarbonat, β-OHB = Beta-Hydroxybutyrat; ÖAB = Österreichisches Arzneimittelbuch

Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine der am häufigsten diagnostizierten endokrinen Erkrankungen der Katze. Er entspricht in ungefähr 80-95 % der Fälle dem Typ 2 Diabetes mellitus des Menschen (RAND u. MARSHALL, 2004). Charakteristisch für den Typ 2 Diabetes sind die Insulinresistenz und eine „Dysfunktion" der Insulin produzierenden Beta-Zellen (NELSON, 2004). Zu den Ursachen zählen genetische (Adipositas, Geschlecht, Amyloidablagerung) und umweltbedingte (Adipositas, mangelnde Bewegung, kohlenhydratreiche Fütterung, Medikamente, Stress, Erkrankungen, Glukosetoxizität, Lipidtoxizität) Faktoren (RAND u. MARSHALL, 2004). Je nach Insulinbedarf wird zwischen Insulin-abhängigem und nicht Insulin-abhängigem Diabetes mellitus unterschieden. Abhängig von der Entwicklung der Insulinresistenz und der ß- Zellfunktion ist ein Wechsel zwischen diesen 2 Typen möglich und erschwert die Therapie der diabetischen Katzen (NELSON, 2004). Leider werden die typischen Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Abmagerung (besonders bei Freigängern) von den Tierhaltern häufig nicht bemerkt oder falsch interpretiert und die Patienten oft erst mit bereits manifesten, schwer therapierbaren Ketoazidosen beim Tierarzt vorgestellt.

Trotz großer Fortschritte beim Verständnis der Pathogenese und einheitlicher werdenden Diagnose- und Therapieempfehlungen ist die Mortalitätsrate im Rahmen der DKA, besonders beim Vorliegen einer Begleiterkrankung hoch. In einer Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) wurden eine Mortalitätsrate von 26 % und eine Rezidivrate bei den Überlebenden von 42 % ermittelt. In der Studie von GOOSSENS et al. (1998) wurden 8 von 12 DKA Katzen aufgrund auftretender Komplikationen euthanasiert. Beim Menschen hat sich die Mortalität der DKA seit der Entdeckung des Insulin in den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts von 100 % auf < 5 % reduziert (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). Todesursache sind die Folgen der Stoffwechselentgleisung, der häufigen Begleiterkrankungen, aber auch Komplikationen als Folge der Therapie (BRUYETTE, 1997). Der Erfolg der Therapie ist nicht von der Ausbildung des Behandlers (Praktiker, Internist oder Endokrinologe), sondern vom Einhalten vorgegebe-

ner etablierter Therapie- und Überwachungsprotokolle abhängig (KITABCHI et al., 1982; KITABCHI et al., 1986).

Die vorliegende Übersicht hat das Ziel, aktualisierte Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Patienten mit diabetischer Ketoazidose aufzuzeigen. Der Autor ist der Meinung, dass auf dieses Thema in der aktuellen deutschsprachigen Literatur nicht ausführlich genug eingegangen wird.

Pathophysiologie (siehe Abb.1)

Der zentrale Mechanismus bei der Entstehung einer DKA ist die Reduktion der Wirkung von zirkulierendem Insulin, gekoppelt mit einer Erhöhung gegenregulierender Hormone wie Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Wachstumshormonen (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). Der Anstieg gegenregulierender Hormone wird in der Regel durch vorangegangene Erkrankungen ausgelöst. Beim Menschen handelt es sich hierbei in 30-50 % der Fälle um Infektionen, meist Blasen- oder Lungenentzündungen (UMPIERREZ et al., 2002).

In einer Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) wurden bei 39 von 42 diabetischen Katzen mit nachweisbaren Ketonkörpern im Harn, Begleiterkrankungen wie hepatische Lipidose, Cholangiohepatitis, Pankreatitis, chronisches Nierenversagen, Harnwegsinfekte und Neoplasien gefunden. Auch Medikamente wie Beta-Adrenozeptorenblocker, Kalziumantagonisten, Chlorpromazin, Cimetidin, Diazoxide, Diuretika, Steroide und immunsuppressive Substanzen zählen zu den prädisponierenden Faktoren (ENNIS et al., 1994). Die hormonellen Veränderungen führen zu einer vermehrten Glukoseproduktion in der Leber und Niere, bei herabgesetzter Glukoseutilisation im peripheren Gewebe. Die Folge ist eine Hyperglykämie. Der Blutzucker wird bei der Katze ab einer Nierenschwelle von 260-310 mg/dl (14,4-17,2 mmol/l) über die Nieren ausgeschieden (KRUTH u. COWGILL, 1982) und führt zu Volumen-, Elektrolyt- und Energieverlusten. Die fehlende Hemmung der hormon-sensitiven Lipase durch Insulin führt zu einer vermehrten Freisetzung von Fettsäuren aus den peripheren Fettzellen (LAFFEL, 1999). Diese Fettsäuren dienen als Energielieferant und werden unter anderem von der Leber zu Acetyl CoA metabolisiert und bei ausreichenden Mengen von Oxalacetat zu H_2O und CO_2 abgebaut. Bei einem Mangel an Oxalacetat (wird bei Insulinmangel für die Glukoneogenese benötigt) und Insulin (hemmt die Ketogenese) entstehen vermehrt Ketonkörper, die ins Blut abgegeben werden. Unter „Ketonen“ versteht man die 3 Moleküle Acetoacetat (AcAc), 3-β-Hydroxybutyrat (β-OHB) und Aceton. Das Aceton ist für den manchmal wahrgenommenen obstartigen Atemgerucht ketoazidotischer Tiere verantwortlich. AcAc und β-OHB sind kurzkettige, starke organische Säuren, die im Gewebe frei diffundieren und normalerweise bei physiologischem pH-Wert vollständig dissoziieren. Die dabei freigesetzten Wasserstoffionen werden bis zu einer gewissen Konzentration vom Blutpuffersystem neutralisiert (LAFFEL, 1999). Ketonkörper sind in einer geringen Konzentration im Blut immer vorhanden und werden im peripheren Gewebe unter Energiegewinn zu CO_2 und H_2O abgebaut. Wird diese Kapazität überschritten, akkumulieren sie im Blut, und es entsteht eine metabolische Azidose. Der Körper versucht dies durch vermehrtes Abatmen von CO_2 respiratorisch zu kompensieren. Das abgeatmete CO_2 verändert das HCO_3/CO_2 Verhältnis und verschiebt den pH-Wert in Richtung normal (kompensierte Azidose). Wird die Kompensationskapazität überschritten, entsteht eine manifeste metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke (DIBARTOLA, 2000a). Erst jetzt spricht man nicht mehr von einer Ketose, sondern von einer Ketoazidose. Da die Rückresorptionskapazität der Nieren für Ketone bei relativ niederen Konzentrationen überschritten wird, erscheinen diese relativ bald im Harn (OSBORNE et al., 1995).

Die Glukos- und besonders die Ketonurie führen zu einer osmotischen Diurese mit Verlusten von wichtigen Elektrolyten wie Natrium, Chlorid, Kalium, Phosphor und Magnesium. Der entstehende Volumenmangel führt zu einer verminderten Durchblutung der peripheren Gewebe mit weiterer Abnahme der Glukoseutilisaton, verminderter Nierendurchblutung (folglich verminderter Glukose- und Ketonkörperausscheidung und Anstieg der Konzentration im Blut) und Thromboemboliegefahr. Das häufig im Rahmen der DKA zu beobachtende Erbrechen und die Inappetenz (CRENSHAW u. PETERSON, 1996) tragen zusätzlich zum Volumenverlust bei.

Ein aufgrund der Mangeldurchblutung entstehender signifikanter Laktatanstieg ist bei der DKA der Katze zu beobachten (CHRISTOPHER et al., 1995).

Die zentralen Veränderungen sind Hypovolämie, Hyperglykämie, Elektrolytveränderungen und eine als Folge der Ketonkörper und des Laktats entstehende metabolische Azidose. In der Literatur werden Hyperglykämie, metabolische Azidose und Ketonämie als Kardinalsymptome der DKA angegeben (UMPIERREZ et al., 2002).

Diagnose

Anamnese

Katzen mit Ketoazidose werden häufig in äußerst kritischem Zustand vorgestellt. In der Anamnese können, müssen aber keine typischen Symptome des Diabetes mellitus wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Gewichtsverlust vorliegen. Gerade bei freilaufenden Katzen werden diese initialen Symptome oft übersehen. Meist werden Tierärzte erst bei fortgeschrittenen Symptomen wie Apathie bzw. verminderte Aktivität, Schwäche, Inappetenz oder Erbrechen aufgesucht. Seltener werden Gangprobleme oder Durchfall beobachtet (CRENSHAW u. PETERSON, 1996).

Die Dauer der Erkrankung wird in der Regel mit unter einer Woche (BRUYETTE, 1997) bzw. mit einem Tag bis 2 Wochen angegeben (BRUSKIEWICZ et al., 1997).

Klinik

Die klinischen Symptome summieren sich aus Dehydrierung, Energiemangel, Azidose und Elektrolytverlusten.

Der Ernährungszustand der vorgestellten Tiere ist häufig schlecht, ihr Haarkleid ist ungepflegt, die Hautelastizität vermindert, sie sind apathisch, schwach und hypotherm. Typisch ist auch die vertiefte, beschleunigte kostoabdominale Atmung als Zeichen des respiratorischen Kompensationsversuches. In der Humanmedizin wird diese Atmung auch als Kussmaul'sche Atmung bezeichnet. Ab und zu ist ein „obstartiger“, an Nagellackentferner erinnernder Acetongeruch feststellbar (GRECO, 2004). Selte-

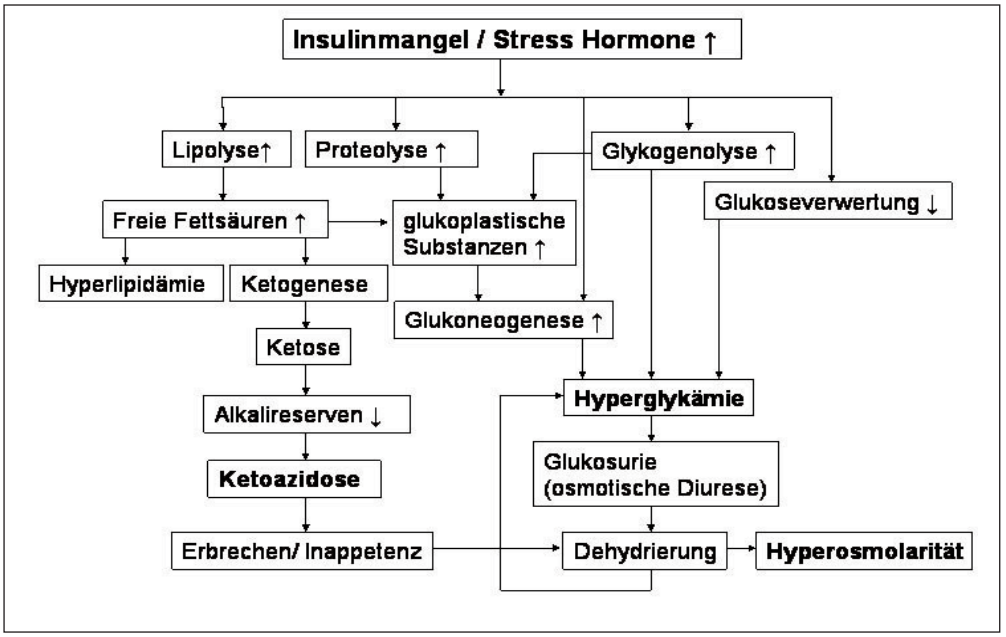

Abb.1: Pathogenese der DKA

ner sind Symptome wie plantigrade Fußung als Folge einer diabetischen Neuropathie, Hepatomegalie, Ikterus oder Herzgeräusche feststellbar (BRUSKIEWICZ et al., 1997). Beim Menschen sind Bauchschmerzen mit einer Häufigkeit von 40-75 % ein häufiges Symptom der DKA (CAMPBELL et al., 1975), verschwinden aber meist nach der Korrektur der metabolischen Störung (UMPIERREZ et al., 2002). Bei der Katze sollte in so einem Fall vor allem eine Pankreatitis ausgeschlossen werden. Eine komplette sorgfältige Untersuchung ist auch wegen der häufig zugrundeliegenden Begleiterkrankungen äußerst wichtig (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Laborbefunde

Da die klinischen Befunde nur eine Verdachtsdiagnose zulassen, muss diese mittels Laboruntersuchungen bestätigt werden.

Die Eckpfeiler der Diagnose sind Hyperglykämie (meist über 500 mg/dl oder 27,8 mmol/l) mit Glukosurie, metabolische Azidose und Ketonurie. Erwähnt werden muss, dass Ketoazidosen schon bei Blutzuckerwerten ab 200 mg/dl (11,1 mmol/l) beobachtet werden (FELDMAN u. NELSON, 2004). Das Ausmaß der Glykämie ist stark vom Hydrierungsgrad des Tieres abhängig (GRECO, 2004).

Die Harnuntersuchung ist zum Erkennen der Glukosurie, der Ketonurie, einer möglichen Harnwegsinfektion und zur Differenzierung zwischen den häufigen renalen und prärenalen Azotämien essentiell. Bei rein „prärenalen Azotämien“ (verminderte Nierendurchblutung) ist ein spezifisches Gewicht des Harns über 1,030 zu erwarten. Zu bedenken ist, dass eine starke Glukosurie das spezifische Gewicht am Refraktometer deutlich erhöht. Als Regel gilt, dass bei einer hochgradigen Glukosurie (2 % oder 4+) 0,008-0,010 vom gemessenen spezifischen Gewicht abgezogen wird (FELDMAN u. NELSON, 2004). Zur Harngewinnung hat sich die Zystozenthese bewährt, da der dadurch gewonnene Harn steril ist und zur bakteriologischen Untersuchung verwendet werden kann. Die Harnwegsinfektion ist ein häufiger und entscheidender Faktor bei der DKA (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Harnteststreifen messen das Acetoacetat (z.B. Ketostix® oder Multistix®, Bayer, Bridgend, United Kingdom) und bei Beimengung von Glycin zusätzlich Aceton (z.B. Combur Test®, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Die Vorteile der zusätzlichen Acetonmessung wurden bisher nicht untersucht. Die in der Literatur beschriebenen Acetest® Tabletten (Ames Division, Miles Laboratories, Inc, Elkhart, IN) sind in Österreich nicht mehr auf dem Markt.

Ist es aufgrund einer hochgradigen Dehydrierung nicht möglich, Harn zu gewinnen, so kann auch ein Tropfen Plasma (z.B. vom Hämatokritröhrchen) auf das Testfeld des Harnteststreifens aufgetragen werden (BRADY et al., 2003). Probleme entstehen bei dieser Methode nach eigener Erfahrung bei Hämolyse oder Hyperbilirubinämie aufgrund der störenden Farbveränderungen.

Speziell erwähnt werden muss, dass das bei der Ketoazidose dominante β-OHB mit den momentan üblichen Harnteststreifen (Nitroprussid Reaktion) nicht mitgemessen wird. Da sich das Verhältnis Acetoacetat zu β-OHB bei der DKA stark in Richtung β-OHB verschiebt, sind Fehlinterpretationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Stoffwechselentgleisung möglich (UMPIERREZ et al., 1995). In der Humanmedizin ist die Messung der β-OHB zur Diagnose und auch im Rahmen der Therapieüberwachung Standard. Die Messung der Harn- oder Serumketonspiegel mittels der Nitroprussid Methode (Acetoacetat) wird nicht empfohlen (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

Seit einiger Zeit ist in Österreich das ß-OHB Messgerät Precision Xtra® (Abbott/Medisense, Bedford, USA) im Handel. Mit kleinsten Blutmengen und einer Messdauer von 30 Sekunden hat sich dieses Gerät in der Notfallmedizin bewährt (NAUNHEIM et al., 2004; TABOULET et al., 2004). Die Eignung zur Verwendung bei der Katze wird zur Zeit untersucht.

Die Unterscheidung Ketose oder Ketoazidose ist nur anhand einer Blutgasanalyse möglich und aufgrund des unterschiedlichen Therapieansatzes wichtig. Venöse Blutgase sind eine akzeptable Alternative zu arteriellen Mes-

sungen (MCGILLIVRAY et al., 1999).

Typischerweise entsteht bei der DKA eine metabolische Azidose (pH < 7,3; HCO_3 < 15 mmol/l) mit erhöhter Anionenlücke. Der durchschnittliche pH- Wert bei 25 Katzen mit DKA lag bei 7,14 (Bereich 7,04 - 7,24; BRUSKIEWICZ et al.,1997). Im Gegensatz zur respiratorischen Azidose kommt es hier, wie bei allen rein metabolischen Azidosen, zu einem Abfall des Bikarbonatspiegels (wichtiger Puffer). Die Bikarbonatwerte in der Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) lagen im Schnitt bei 10 mmol/l (Bereich: 6-15 mmol/l). Eine Erhöhung der Anionenlücke deutet auf einen Anstieg von nicht gemessenen, negativ geladenen Ionen im Plasma. Zu diesen Ionen zählen Säuren wie Azetessigsäure, ß- Hydroxybuttersäure und Milchsäure.

Die Anionenlücke errechnet man durch Abzug der negativen (HCO_3^-, Cl^-) von den positiv geladenen Ionen (Na^+) im Plasma. Dabei entsteht normalerweise eine Zahl zwischen 14 und 16 (FELDMAN u. ROSENBERG, 1981).

Günstig sind jene Blutgasmessgeräte, die neben dem pH-Wert, dem CO_2-Gehalt und der HCO_3-Konzentration gleichzeitig die Elektrolyte mitmessen und die Anionenlücke automatisch bestimmen. Die Messung der Elektrolyte ist ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung und hilft bei der Wahl der richtigen Infusionslösung. Typischerweise gemessene Veränderungen sind Hyponaträmie, Hypochlorämie, Normo- oder Hypokaliämie und Hypokalzämie.

Besondere Bedeutung hat das Kalium. Die Hypokaliämie ist die am häufigsten festgestellte Elektrolytveränderung bei der DKA und entsteht durch die verminderte Aufnahme und durch exzessive Verluste über den Harn. Typische Symptome sind neben einer generalisierten Muskelschwäche (typische Ventroflexion des Halses, Hypermetrie der Vorderextremitäten, breitbeiniger Stand), Polymyopathien, Herzrythmusstörungen, eine verminderte Herzauswurfleistung, Nephropathien und paralytischer Ileus (NELSON u. COUTO, 1998). Muskelschwäche ist bei Werten unter 3 mmol/l, echte Rhabdomyolyse bei Werten unter 2,5 mmol/l zu erwarten (KNOCHEL u. SCHLEIN, 1972). Da es im Rahmen einer Azidose immer zu einer Translokation von Kalium von intra- nach extrazellulär kommt, ist jeder normale Kaliumwert im Blut bei der DKA wie eine Hypokaliämie zu interpretieren und entsprechend zu therapieren (GRECO, 2004). Typische Symptome der Hypokaliämie werden aber meist erst im Rahmen der Insulintherapie beobachtet, da dadurch Kalium zusammen mit Glukose in die Zelle gepumpt wird. Sind Kaliumwerte akut nicht verfügbar, so sollte der Infusion 10 mmol Kaliumchlorid pro 250 ml Infusion beigesetzt werden (NICHOLS, 1997).

Im Rahmen der häufigen Hyponaträmie ist zu erwähnen, dass die Hyperglykämie und Hypertriglyzeridämie zu falsch niederen Messungen führen kann (Pseudohyponaträmie; DIBARTOLA, 2000b). Der korrigierte Natriumgehalt im Plasma errechnet sich aus der Formel: gemessenes Na^+ + (1,6 x [Glukose in mg/dl -100]/100) oder Na^+ (1,6 x [Glukose in mmol/l -5,5]/5,5) (FLECKMAN, 1993).

Patienten mit chronischen Hyponaträmien zeigen meist keine oder geringgradige klinische Symptome (DIBARTOLA, 2000b).

Weitere bei der Blutuntersuchung zu berücksichtigende Parameter wie Kreatinin, Alaninaminotransferase (ALT) und ein Blutbild dienen vor allem dazu, zugrundeliegende Erkrankungen zu erkennen. Kreatinin ist aufgrund der meist starken Dehydrierung regelmäßig erhöht. Die Diagnose „prärenale Azotämie“ ist jedoch nur in Kombination mit der Bestimmung des spezifischen Gewichtes des Harns möglich. Durch die Hypovolämie entstehen Leberzellschäden, die zusätzlich zu den beim Diabetes mellitus häufigen Leberwerterhöhungen beitragen (CRENSHAW u. PETERSON, 1996). Es besteht bei der DKA keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Leberwerte und der Existenz oder dem Grad einer Hepatopathie (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Das Blutbild zeigt selbst bei der unkomplizierten DKA häufig eine Leukozytose mit toxisch veränderten neutrophilen Granulozyten (BRUSKIEWICZ et al., 1997). Eine Leukozytenzahl über 30.000 Zellen/µl, besonders im Zusammenhang mit einer Linksverschiebung (erhöhte Anzahl an stabkernigen neutrophilen Granulozyten), spricht jedoch für das Vorliegen eines entzündlichen Prozesses (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Sogenannte Heinz Körperchen (Aggregation von denaturiertem Hämoglobin) sind in den Erythrozyten als Ausdruck des oxidativen Stresses häufig zu finden (CHRISTOPHER, 1989).

Beim Vorliegen einer Bewußtseinstrübung (Apathie, Stupor, Koma) ist die Berrechnung der Plasmaosmolarität hilfreich. Die Höhe dieser Werte korreliert grob mit dem Grad der Bewußtseinseinschränkung (FELDMAN u. NELSON, 2004). Eine Hyperosmolarität ist bei der DKA regelmäßig vorhanden (CRENSHAW u. PETERSON, 1996; BRUSKIEWICZ et al., 1997). Die effektive Osmolarität errechnet sich aus der Formel: mOsm/l = 2 x (Na^+ + K^+) + 0,05 x (Glukose mg/dl) oder 2 x (Na^+ + K^+) + Glukose (mmol/l). Normalerweise haben gesunde Katzen eine Osmolarität zwischen 280 und 300 mOsm/l (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Werte über 350 mOsm/l werden aufgrund der meist bestehenden Hyponaträmie selten erreicht (FELDMAN u. NELSON, 2004). Der durchschnittliche Wert lag bei 25 ketoazidotischen Katzen bei 324,5 mOsm/l (CRENSHAW u. PETERSON, 1996).

Behandlung (siehe Tab. 1)

Die erfolgreiche Behandlung der DKA erfordert die Korrektur der Dehydrierung, der Hyperglykämie, der Hyperosmolarität, der Elektrolytimbalancen, der Azidose und die Behandlung eventuell zugrundeliegender Grunderkrankungen.

Das zentrale Ziel ist eine langsame und vorsichtige Korrektur, da zu rasche Veränderungen der Osmolarität und Elektrolyte mit lebensbedrohenden Problemen einhergehen können. Schnelle Veränderungen können in diesem Zusammenhang schlechter sein als keine (FELDMAN u. NELSON, 2004). In allen Fällen muss der Tierhalter mit einem mehrtägigen Klinikaufenthalt des Tieres rechnen.

Wichtig ist das regelmäßige „Monitoring“. Der Blutzucker sollte bis zum Erreichen von Bluzuckerwerten um 250 mg/dl (13,9 mmol/l) mindestens alle 1-2 Stunden, danach alle 4 Stunden gemessen werden. Blutgase und Elektrolyte sollten über 24-48 Stunden alle 4-6 Stunden kontrolliert werden (GRECO, 2004). Die regelmäßige Kontrolle der Ketonkörper gewinnt möglicherweise mit der Messung von β-OHB im Blut an Bedeutung (LAFFEL, 1999).

Tab. 1: Therapeutisches Vorgehen zur Behebung der diabetischen Ketoazidose

Infusionstherapie	Kaliumsubstitution	Insulintherapie
Infusionsmenge (0,9 % NaCl oder Ringer Lösung) nach Flüssigkeitsbedarf als Dauertropfinfusion **Flüssigkeitsbedarf** = Erhaltung + geschätztes Defizit + aktuelle Verluste Erhaltung in ml/Tag = 80 (Katze1 kg, 80 ml/kg/Tag) bis 265 (Katze 5 kg, 53 ml/kg/Tag) Geschätztes Defizit in ml/Tag = Körpermasse (kg) x % Dehydrierung als Dezimale x 1.000 Dehydrierung: < 5 % = keine feststellbaren Veränderungen 6-8 % = Hautelastizität ↓, Kapillarfüllungszeit ↑, evtl. pappige Schleimhäute >10 % = Hautelastizität ↓↓↓, Kapillarfüllungszeit ↑↑↑, pappige Schleimhäute Beispiel: 5 kg Katze, 10 % dehydriert, ohne Erbrechen / Durchfall = 265 ml (Erhaltung) + 500 ml (Defizite = 5 x 0,10 x 1.000) = 765 ml/Tag = 32 ml/h **Schock:** 50 % der errechneten Menge in 2 - 4 Stunden; Rest über 20- 22 Stunden	**Kaliumzusatz zur Dauertropfinfusion:** ml pro Liter Infusionslösung bei Verwendung eines 1 molaren Infusionszusatzes (1 ml = 1 mmol) **Kaliumgehalt im Serum nicht bekannt** 20 ml KCl plus 20 ml KPO_4 /l bzw. 40 ml KCl /l **Kaliumgehalt im Serum bekannt** >5,5 mmol/l → abwarten >4,0 mmol/l → 20-30 ml/l >3,5 mmol/l → 30-40 ml/l >3,0 mmol/l → 40-50 ml/l >2,5 mmol/l → 50-60 ml/l >2,0 mmol/l → 60-80 ml/l <2,0 mmol/l → 80 ml /l Cave: nicht über 0,5 mmol bzw. ml KCl/kg/h- (diese Menge wird bei hgr. Hypokaliämien in Zusammenhang mit starker Dehydrierung überschritten!!) Beispiel: 5 kg Katze, hgr. dehydriert (12%), Kalium 2,0 mmol/l Infusion: Erhaltung (53 ml/kg) + Defizit (5 x 0,12 x 1.000) = 265 ml + 600 ml = 865 ml/Tag plus 69 ml KCl (80 ml/l) = 0,58 mmol KCl/kg/h → Kaliumzusatz reduzieren (z.B.68 ml KCl/l)	**Kalium < 2,5 mmol/l** → mit Insulin warten! **Intravenöses Protokoll** Reguläres Humaninsulin (kurz wirksam) 1,1 IE/kg Insulin in 250 ml 0,9 % NaCl Infusionsgeschwindigkeit 10 ml/h **Ziel: Erreichen eines Blutzuckerspiegels von 250 mg/dl (~14 mmol/l)** Erwünschter Abfall des Blutzuckerspiegels: 50-75 mg/dl/h (2,8-4,2 mmol/l/h) Bei Glukoseabfall unter 50 mg/dl/h (2,8 mmol/l/h) Infusionsgeschwindigkeit auf 20 ml/h erhöhen Bei Glukoseabfall über 75 mg/dl/h (4,2 mmol/l/h) Infusionsgeschwindigkeit auf 5 ml/h senken
Infusionstherapie bei Erreichen einer Blutglukose von 250 mg/dl (~ 14 mmol/l) Menge nach Flüssigkeitsbedarf s.o., jedoch Wechsel auf glukosehältige Infusionslösungen abhängig vom gemessenen Blutglukosewert **Bei Blutglukosewerten** < 250 mg/dl (~ 14 mmol/l): Infusion als 2,5 % Glukoselösung < 100 mg/dl (5,6 mmol/l): Infusion als 5 % Glukoselösung (5 % Glukoselösung = 50 ml 50 % Glukose in 500 ml 0,9 % NaCl)		**Insulintherapie bei Erreichen eines Blutglukosespiegels von 250 mg/dl (~14 mmol/l)** Glukose auf 250 mg/dl (~14 mmol/l) bis zur Behebung der DKA halten Infusionsgeschwindigkeit 7 ml/h

Da häufige Venenpunktionen auf Dauer zu einem Problem werden, haben sich Zentralvenenkatheter (Vena jugularis) sehr bewährt. Diese sind bei apathischen Tieren in der Regel ohne Sedierung zu setzen und können deutlich länger verweilen als übliche Katheter. Sie ermöglichen eine regelmäßige und stresslose Blutentnahme. Bei häufiger Entnahme ist auf eine möglichst kleine Probenmenge zu achten. Gleichzeitig wird je nach Art der Insulinapplikation ein zusätzlicher peripherer Venenkatheter gesetzt.

Besonders bei hochgradigen Ketoazidosen ist die regelmäßige Überprüfung einer adaequaten Harnproduktion extrem wichtig (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Die Therapie lässt sich in 4 wesentliche Teile unterteilen:

1.) Initiale Infusionstherapie mit besonderer Berücksichtigung der Blutkaliumwerte,
2.) Insulintherapie mit dem Ziel einer Blutglukosekonzentration von ~ 250 mg/dl (13,9 mmol/l),
3.) Halten des Blutzuckers auf ~ 250 mg/dl (13,9 mmol/l) bis zur Behebung der Ketoazidose und
4.) überlappendes Umstellen auf ein Langzeitinsulin.

ad 1.)

Der initiale und wesentliche Schritt der Therapie ist die Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten (GROOTERS, 2000). Flüssigkeit fördert die Glukoseexkretion über eine vermehrte glomeruläre Filtration (OWEN et al., 1981) und vermindert die Konzentration gegenregulierender Hormone (WALDHÄUSL et al., 1979).

Katzen mit typischer DKA haben bei ihrer Vorstellung in der Regel bereits 6-12 % ihrer Körperflüssigkeit verloren (FELDMAN u. NELSON, 1991). Die errechnete Menge (siehe Tab. 1) sollte über 24 Stunden verabreicht werden (WHEELER, 1988; GARVEY, 1989; BRUYETTE, 1997; GROOTERS, 2000; GRECO, 2004). NELSON u. COUTO (1998) empfehlen die Flüssigkeitsgabe von 60-100 ml/kg über 24-48 Stunden. MCINTIRE (1995) verabreicht 80 % der errechneten Flüssigkeitsmenge über 10 Stunden.

Nur im Schock sollten initial größere Mengen appliziert werden, um den Blutdruck und damit eine ausreichende Gewebsdurchblutung zu gewährleisten.

Die in der ersten Stunde verabreichte Menge ist stark vom Kreislaufzustand des Tieres abhängig. PETERSON et al. (1994) empfehlen bei hochgradig dehydrierten Tieren die Gabe von 50 % der geschätzten Verluste über die ersten 2-4 Stunden und den Rest über einen Zeitraum von 20-22 Stunden. SCHAER (1997) empfiehlt im Schock eine Infusionsmenge von 35-45 ml/kg, KERL (2001) 60 ml/kg in der ersten bzw. in den ersten 1-2 Stunden.

Da Osmolaritätsveränderungen im Gehirn langsamer ablaufen als im Blut, besteht die Gefahr eines Osmolaritätsgradienten mit folgendem Einstrom von freiem Wasser in das jetzt im Vergleich zum Blut hyperosmolare Gehirn. Obwohl Gehirnödeme bei Katzen seltener auftreten als bei jungen humanen Diabetikern, sollte die Osmolarität nicht zu schnell abgesenkt werden (GROOTERS, 2000). Generell wird auch bei hyperosmolaren Patienten die initiale Gabe von isotonen Lösungen (z.B. 0,9 % NaCl Lösungen) empfohlen. Erst nach der ersten Stunde ist vor allem bei hypernaträmischen Patienten ein Wechsel zu hypoosmolaren Lösungen (0,45 % NaCl Lösungen) zu überlegen (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). Hypotone Lösungen sind jedoch selbst bei starker Hyperosmolarität selten indiziert. Diese enthalten zu wenig Natrium, um bestehende Verluste auszugleichen (NELSON, 2005). In der Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) waren 80 % der Katzen mit Ketoazidose initial hyponaträmisch. NORSWORTHY (2002) empfiehlt die Gabe von 0,45 % NaCl bei einer Osmolarität über 350 mOsm/l, FELDMAN u. NELSON (2004) bei Blutnatriumwerten über 155 mmol/l in Kombination mit einem Glukosewert unter 300 mg/dl (16,6 mmol/l).

Laktathaltige Lösungen sollten nicht verwendet werden, da Katzen meist schon erhöhte Laktatspiegel haben und Laktat über den gleichen Mechanismus wie Ketonkörper in der Leber abgebaut wird. Laktat fördert außerdem als negativ geladenes Ion die Natrium- und Chloridverluste über den Harn (MCINTIRE, 1995).

Bei Vorliegen einer massiven Hyperglykämie in Verbindung mit Hypotonie, sowie bei signifikanten Hypokaliämien (<2,5-3 mmol/l) (DEFRONZO et al., 1994), sollte mit der Infusionstherapie begonnen und mit der Gabe von Insulin zugewartet werden. Bei der Verabreichung von Insulin kommt es zu einem raschen Eindringen von Zucker und Wasser in die Zelle, was eine bereits existierende Hypotension verstärken kann und einen vaskulären Kollaps fördert (DEFRONZO et al., 1994). Auch verursacht Insulin einen vermehrten Einstrom von Kalium in die Zellen und fördert damit bestehende Hyokaliämien. Beim gleichzeitigen Vorliegen einer Normokaliämie im Blut und einer Azidose kann man von einer intrazellulären Hypokaliämie ausgehen und der Infusionslösung sollte Kalium beigefügt werden (GRECO, 2004). Hypokaliämien erfordern eine aggressive Substitution, um eine lebensbedrohende Verschlechterung im Rahmen einer Insulintherapie zu verhindern (NELSON, 2005). 0,9 % NaCl Lösungen sind im Vergleich zum Plasma gesunder Katzen hypokaliämisch. Die zu substituierende Menge richtet sich nach den Verlusten (siehe Tab. 1). Traditionellerweise sollte die infundierte Menge 0,5 mmol/kg/h nicht überschreiten (SCHAER, 1982).

Nur bei oligurischem Nierenversagen sollte bis zur Wiederherstellung der glomerulären Filtration initial auf Kalium verzichtet werden (NELSON, 2005).

Da die Konzentrationen von Phosphor und Magnesium (CRENSHAW u. PETERSON, 1996; BRUSKIEWICZ et al., 1997; NORRIS et al., 1999) erniedrigt sein können, bzw. im Rahmen der Therapie stark absinken können (WILLARD et al., 1987), ist an eine Substitution zu denken. Bei sehr niederen Phosphorwerten besteht die Gefahr der Hämolyse, Muskelschwäche, Ileus sowie neurologischer Probleme (KNOCHEL, 1977; FORRESTER u. MORELAND, 1989; ADAMS et al., 1993), und eine Phosphorsubstitution ist sinnvoll. GRECO (2004) empfiehlt die Gabe von 0,01 mmol/kg/h bei einem Blutphosphorgehalt unter 0,65 mmol/l und 0,03 mmol/kg/h bei Werten unter 0,32 mmol/l. Manchmal sind höhere Dosen bis zu 0,06 mmol/kg/h notwendig (PETERSON et al., 1994). Die errechnete Menge wird der Dauertropfinfusion beigesetzt.

Die Supplementierung muss wegen der dadurch möglichen Hypokalzämie (Krämpfe) und metastatischen Verkalkung sehr vorsichtig geschehen (FORRESTER u. MORELAND, 1989). Im Rahmen der Phosphatsubstitution sollte die Möglichkeit zur regelmäßigen Kalziumbestimmung bestehen (NICHOLS, 1997). Die Phosphorwerte sollten nach 3 bis 6 Stunden nachkontrolliert werden (NORSWORTHY, 2002). In den meisten Fällen sind 2 bis 4 Kalium-

phosphatbehandlungen im Abstand von 6 Stunden nötig, um Werte über 0,8 mmol/l zu erreichen (NICHOLS, 1997). In einer prospektiven randomisierten Studie beim Menschen brachte die prophylaktische Phosphatgabe als fixer Bestandteil der DKA-Therapie keinen Vorteil (FISCHER u. KITABCHI, 1983).

Bei therapieresistenten Hypokaliämien oder Hypokalzämien ist an eine Hypomagnesämie zu denken. Bei Blutmagnesiumwerten unter 0,6 mmol/l sollten 0,35-0,5 mmol/kg/24h der Dauertropfinfusion zugefügt werden. Magnesiumhaltige Lösungen sollten nicht mit bikarbonat- oder kalziumhaltigen Lösungen gemischt werden (GRECO, 2004)

Besonders umstritten ist die Gabe von Bikarbonat zur Therapie der Azidose. Beim Abbau von AcAc und β-OHB entsteht Bikarbonat und der pH- Wert steigt normalerweise im Rahmen der erfolgreichen Therapie. Ein Großteil der Humanendokrinologen betont den negativen Einfluss der Azidose auf Herz und Atemfunktion und empfiehlt die Bikarbonatgabe bei einem pH- Wert unter 7,1 (LEBOVITZ, 1995). Potentielle Nachteile der HCO_3 Gabe sind Hypokaliämie, Hypokalzämie, paradoxe cerebrospinale Azidose durch vermehrte CO_2-Produktion, Verzögerung des Ketonkörperabbaus, verminderte Sauerstoffabgabe des Hämoglobins, schwer zu behandelnde „rebound" Alkalose und Hyperosmolarität aufgrund des in der Lösung enthaltenen Natriums (DIBARTOLA, 2000a). Prospektive randomisierte Studien beim Menschen mit DKA zeigten keine Vorteile in Bezug auf Morbidität und Mortalität durch die Gabe von Bikarbonat bei pH-Werten zwischen 6,9 und 7,14 (MORRIS et al., 1986; OKUDA et al., 1996). Da Studien bei einem pH-Wert unter 6,9 fehlen, wird in diesem Fall weiterhin die Gabe von Bikarbonat empfohlen. Bei Werten über 7,0 sollte dies unterbleiben (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

Da es bei der Katze keine diesbezüglichen Studien gibt, sind die Empfehlungen divergierend. Die Bikarbonatgabe wird bei einem pH-Wert < 7,0 (SCHAER, 1997; PLUNKETT, 2001), < 7,1 (CHASTAIN, 1981; MCINTIRE, 1995; KERL, 2001; GRECO, 2004) oder < 7,2 (DIBARTOLA, 2000a) bzw. alternativ bei einem Bikarbonatspiegel von unter 5 (WHEELER, 1988), 8 (KERL, 2001), 11 (FELDMAN u. NELSON, 2004) oder 12 mmol/l (CHASTAIN, 1981; MCINTIRE, 1995; GRECO, 2004) empfohlen. Um negative Effekte zu vermeiden, wird die errechnete Bikarbonatmenge zum Erreichen eines HCO_3 Spiegels von 12 mmol/l langsam über 6 Stunden verabreicht (FELDMAN u. NELSON, 2004). Die zu substituierende Menge wird mit der Formel: mmol HCO_3 = Körpermasse (kg) x 0,2 x (12 - gemessenes HCO_3) errechnet (FELDMAN u. NELSON, 2004).

ad 2.)

Nachdem mit der Infusionstherapie begonnen und für eine ausreichende Kaliumsubstitution gesorgt wurde, beginnt die Insulintherapie. Bei schweren Hypokaliämien (< 2,5 mmol/l) muss mit der Insulingabe abgewartet werden (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). FELDMAN u. NELSON (2004) empfehlen, spätestens nach 4 Stunden unabhängig von einer erfolgreichen Substitution mit der Insulingabe zu beginnen. Verwendet werden ausschließlich Insuline mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Dauer (Insulin Normal oder Regular). Diese können als einzige auch intravenös verabreicht werden. Das beim Menschen zur Behandlung der DKA geeignete ultrakurzwirksame Insulin Lispro (ATTIA et al., 1998; UMPIERREZ et al., 2004) wurde bei der Katze bisher nicht untersucht. Lente, ultralente, isophane oder Protamin Zink Insuline werden zur Therapie der DKA wegen ihres verzögerten Wirkungseintritts und langen Wirkdauer nicht empfohlen (WHEELER, 1988). Das Ziel ist das konsequente Absenken des Blutzuckerspiegels auf Werte von 200-250 mg/dl (11,1-13,9 mmol/l), bevorzugt über einen Zeitraum von 6- 10 Stunden (NELSON u. COUTO, 1998). Optimal ist eine stündliche Glukosereduktion um 50 - 70 mg/dl (2,8-3,9 mmol/l; MOONEY et al., 2004), 50-75 mg/dl (2,8- 4,2 mmol/l; FELDMAN u. NELSON, 2004) beziehungsweise 50 -100 mg/dl (2,8-5,6 mmol/l; NELSON u. COUTO, 1998).

Um Probleme einer aggressiven Insulintherapie wie Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie und die Entwicklung eines Gehirnödems durch einen zu raschen Abfall der Plasmaosmolarität zu vermeiden, sollte ein Glukoseabfall von 75 mg/dl (4,2 mmol/l)/h (FELDMAN u. NELSON, 2004), 100 mg/dl (5,6 mmol/l)/h (NELSON u. COUTO, 1998; SCHAER, 1997) beziehungsweise 110 mg/dl (6,1 mmol/l)/h (MOONEY et al., 2004) nicht überschritten werden. Gerade am Anfang der Insulintherapie ist eine 1-2 stündliche Glukosemessung notwendig.

Bei der Verabreichung des Insulins gibt es prinzipiell 3 Applikationsformen: subkutan, intramuskulär und intravenös. Alle 3 Methoden sind in der Lage, den Zuckerspiegel und die Ketonkörper effektiv zu senken (FELDMAN u. NELSON, 2004). Beim Menschen konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen festgestellt werden (DEFRONZO et al., 1994). Viele Autoren raten trotzdem aufgrund möglicher Resorptionsprobleme von der subkutanen Technik bei dehydrierten Tieren ab (MCINTIRE, 1995). Gefürchtet wird die mögliche Entstehung von Insulindepots mit einer plötzlichen Freisetzung des Insulins im Rahmen der Reperfusion (WHEELER, 1988). Bei hypovolämischem Schock sollte ausschließlich die intravenöse Applikationsform gewählt werden (KITABCHI et al., 2001).

Um eine geeignete Infusionslösung zu erhalten, werden 1,1 IE/kg Insulin in 250 ml 0,9 % NaCl gelöst. Da Insulin an Kunststoff bindet, werden die ersten 50 ml über das Infusionsbesteck abgelassen und verworfen (PETERSON et al., 1976). Bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/h ergibt dies eine Insulinmenge von 0,045 IE/kg/h (MCINTIRE, 1993). Dies kann bei Ausbleiben der erwünschten Zuckersenkung stündlich verdoppelt werden. Sollte der Blutkaliumwert drastisch abfallen, so kann die Infusionsgeschwindigkeit jederzeit verlangsamt werden. Die Insulingabe sollte anhand regelmäßiger Glukosemessungen so eingestellt werden, dass der Blutzucker vor allem in den ersten 4-6 Stunden 250 mg/dl (13,9 mmol/l) nicht unterschreitet. Damit soll ein zu rascher Osmolaritätsabfall verhindert werden (MCINTIRE, 1995).

Bei der stündlichen, niedrig dosierten, intramuskulären Insulingabe wird mit einem Initialbolus von 0,2 IE/kg begonnen und mit 0,1 IE/kg/h fortgefahren (FELDMAN u. NELSON, 2004). Insulinspritzen für Kinder (z.B. BD Micro-Fine + demi®, Becton Dickinson, de Pont De Claix, Frankreich) und eine 1:10 Verdünnung mit 0,9 % NaCl Lösungen sind bei der Applikation kleinster Insulinmengen eine Hilfe (NELSON u. COUTO, 1998). Mit isotoner Lösung verdünn-

te Insulinlösungen sind nur begrenzt haltbar (FELDMAN u. NELSON, 1986).

Die von FELDMAN (1980) propagierte und auch in moderner veterinärmedizinischer Literatur zitierte (KERL, 2001) „hoch dosierte“ intramuskuläre Insulingabe (0,25 IE/kg i.m.) mit Injektionen alle 4 Stunden wurde vom gleichen Autor durch die oben erwähnten Techniken ersetzt (FELDMAN u. NELSON, 2004). Aufgrund häufiger Hypokaliämien und Hypoglykämien ist die hochdosierte Insulingabe bei Menschen mit DKA obsolet (KITABCHI et al., 2001).

ad 3.)

Beim Erreichen eines Blutzuckerspiegels von 250 mg/dl (13,9 mmol/l) wird dieser durch eine Reduktion der Insulingabe (Reduktion der Insulininfusion oder 0,1-0,4 IE/kg i.m. alle 4-6 Stunden, bei guter Hydrierung 0,1-0,4 IE/kg s.c alle 6-8 Stunden) und Glukoseinfusionen in diesem Bereich bis zur Behebung der Ketoazidose stabilisiert. 5 % Dextroselösungen eignen sich optimal zur Erhaltung des Blutzuckerspiegels (FELDMAN u. NELSON, 1991).

Generell benötigt es 4-8 Stunden bis zur Korrektur der Hyperglykämie, aber 12-48 Stunden bis zur Behebung der DKA (NELSON u. COUTO, 1998).

ad 4.)

Nach der Behebung der DKA (pH - Wert > 7,3, HCO_3 > 15 mmol/l, Harnketone negativ) und sobald der Patient selbständig frisst, trinkt, nicht erbricht und keine Infusionen (nicht azidotisch, azotämisch oder elektrolydefizient) mehr benötigt, wird auf ein subkutanes Basisinsulin umgestellt (FELDMAN u. NELSON, 2004).

Diese Umstellung von einer Insulindauertropftherapie auf ein Basisinsulin sollte überlappend erfolgen.

Prognose

Die diabetische Ketoacidose bleibt trotz Fortschritten in der Therapie eine schwerwiegende metabolische Erkrankung mit vorsichtiger Prognose (MCINTIRE, 1993; FELDMAN u. NELSON, 2004). Sie ist stark von der Behandelbarkeit der zugrundeliegenden Krankheit abhängig (GRECO, 2004). In der Studie von BRUSKIEWICZ et al. (1997) lag die Mortalität bei 26 %. Der Tod resultiert aus hochgradigen Primärerkrankungen, hochgradiger metabolischer Azidose (pH - Wert < 7,00) oder Komplikationen im Laufe der Therapie (Hypokaliämie, cerebrales Ödem etc.) (FELDMAN u. NELSON, 2004). Leider sind viele Tierhalter nicht bereit, die hohen Kosten einer Therapie zu tragen. Die Notfallstherapie ist nur dann sinnvoll, wenn eine weiterführende Insulintherapie durch den Besitzer möglich ist.

Literatur

ADAMS, L. G., HARDY, R. M., WEISS, D. J., BARTGES, J. W. (1993): Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats. J. Vet. Intern. Med. **7**, 266-271.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004): Hyperglycemic crisis in diabetes. Diabetes Care **27**, 94-102.

ATTIA, N., JONES, T. W., HOLCOME, J., TAMBORLANE, W. V. (1998): Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. Diabetes Care **21**, 817-821.

BRADY, M. A., DENNIS, J. S., WAGNER-MANN, C. (2003): Evaluation of use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetic dogs and cats. J. Vet. Emerg. Crit. Care **13**, 1-6.

BRUSKIEWICZ, K. A., NELSON, R.W., FELDMAN, E. C., GRIFFEY, S. M. (1997): Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). J. Am. Vet. Med. Ass. **211**, 188-192.

BRUYETTE, D. S. (1997): Diabetic ketoacidosis. Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim. **12**, 239-247.

CAMPBELL, I. W., DUNCAN, L. J., INNES, J. A., MACCUISH, A. C., MUNRO, J. F. (1975): Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation: clinical significance. JAMA **233**, 166-168.

CHASTAIN, C. B. (1981): Intensive care in dogs and cats with diabetic ketoacidosis. J. Am. Vet. Med. Ass. **179**, 972-978.

CHRISTOPHER, M. M. (1989): Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats: 120 cases (1978-1987). J. Am. Vet. Med. Ass. **194**, 1089-1095.

CHRISTOPHER, M. M., BROUSSARD, J. D., FALLIN, C. W., DROST, N. J., PETERSON, M.E. (1995): Increased serum d-lactate associated with diabetic ketoacidosis. Metabolism **44**, 287-290.

CRENSHAW, K. L., PETERSON, M. E. (1996): Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). J. Am. Vet. Med. Ass. **209**, 943-949.

DEFRONZO, R. A., MATSUDA, M., BARRETT, E. (1994): Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev. **2**, 209-238.

DIBARTOLA, S. P. (2000a): Metabolic acid-base disorders. In: DIBARTOLA, S. (ed.): Fluid Therapy in Small Animal Practice. 2nd edn., Saunders, Philadelphia, p. 211-240.

DIBARTOLA, S. P. (2000b): Disorders of sodium and water. In: DIBARTOLA, S. (ed.): Fluid Therapy in Small Animal Practice. 2nd edn., Saunders, Philadelphia, pp. 45-72.

ENNIS, E. D., STAHL, E., KREISBERG, R. (1994): The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev. **2**, 115-126.

FELDMAN, E. W. (1980): Diabetic ketoacidosis in dogs. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet. **11**, 456-463.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (1986): Feline diabetes mellitus. In: KIRK R.W. (ed.): Current Veterinary Therapy IX: Small Animal Practice. Saunders, Philadelphia, p. 1000-1005.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (1991): Behandlung der diabetischen Ketoazidose bei Hund und Katze. In: LEIBETSEDER, J. (Hrsg.): Wissenschaftlicher Bericht über den XVI Weltkongress der WSAVA und die VI. Jahrestagung der Vereinigung Österreichischer Kleintierpratiker. Vereinigung Österreichischer Kleintierpraktiker, Salzburg, S. 131-137.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (2004): Diabetic ketoacidosis, canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed., Saunders, St. Louis, p. 580-615.

FELDMAN, B. F., ROSENBERG, D. P. (1981): Clinical use of anion and osmolal gaps in veterinary medicine. J. Am. Vet. Med. Ass. **178**, 396-398.

FISCHER, J. N., KITABCHI, A. E. (1983): A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. **57**, 177-180.

FLECKMAN, A. M.(1993): Diabetic ketoacidosis. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. **22**, 181-207.

FORRESTER, S. D., MORELAND, K. J. (1989): Hypophosphatemia. Causes and clinical consequences. J. Vet. Intern. Med. **3**, 149-159.

GARVEY, M. S. (1989): Fluid and electrolyte balance in critical patients. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.) **19**, 1021-1057.

GOOSSENS, M. C., NELSON, R. W., FELDMAN, E. C., GRIFFEY, S. M. (1998): Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). J. Vet. Intern. Med. **12**, 1-6.

GRECO, D. S. (2004): Diabetic ketoacidosis. In: MOONEY, C., PETERSON, M. (eds.): BSVA manual of canine and feline

endocrinology. 3rd ed., Brit. Small Anim. Vet. Assoc., Quedgeley, p. 142-149.

GROOTERS, A. M. (2000): Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. In: DIBARTOLA, S. P. (ed.): Fluid therapy in small animal practice. 2nd ed., Saunders, Philadelphia, p. 375-386.

KERL, M. E. (2001): Diabetic ketoacidosis. Pathophysiology and clinical laboratory presentation. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet. **23**, 220-229.

KITABCHI, A. E., MATERI, R., MURPHY, M. (1982): Optimal insulin delivery in diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma (HHNC). Diabetes Care **5**, 78-87.

KITABCHI, A. E., SACKS, H., FISHER, J. (1986): Clinical trials in diabetic ketoacidosis. In: LARNER, J. (ed.): Methods in diabetic research. John Wiley, New York, p. 315-332.

KITABCHI, A.E., UMPIERREZ, G.E., MURPHY, M.B., BARRETT, E.J., KREISBERG, R.A., MALONE, J.I., WALL, B.M. (2001): Management of hyperglycemic crisis in patients with diabetes. Diabetes Care **24**, 131-153.

KNOCHEL, J. P. (1977): The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. Arch. Intern. Med. **137**, 203-220.

KNOCHEL, J. P., SCHLEIN, E. M. (1972): On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. J. Clin. Invest. **51**, 1750-1758.

KRUTH, S. A., COWGILL, L. D. (1982): Renal glucose transport in the cat. Am. Coll. Vet. Int. Med. Proc., Washington DC, p. 78.

LAFFEL, L. (1999): Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. **15**, 412-426.

LEBOVITZ, H. E. (1995): Diabetic ketoacidosis. Lancet **345**, 767-772.

MCGILLIVRAY, D., DUCHARME, F. M., CHARRON, Y., MATTIMOE, C., TREHERNE, S. (1999): Clinical decisionmaking based on venous versus capillary blood gas values in the well perfused child. Ann. Emerg. Med. **34**, 58- 63.

MCINTIRE, D. K. (1993): Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. J. Am. Vet. Med. Ass. **202**, 1266-1272.

MCINTIRE, D. K. (1995): Emergency therapy in diabetic crisis: Insulin overdose, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar syndrome. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.) **25**, 639-650.

MOONEY, C. T., RAND, J. S., FLEEMAN, L. M. (2004): The endocrine system. In: CHANDLER, E. A., GASKELL, C. J., GASKELL, R. M. (eds.): Feline medicine and therapeutics. 3rd ed., Blackwell, Oxford, p. 527-569.

MORRIS, L. R., MURPHY, M. B., KITABCHI, A. E. (1986): Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann. Intern. Med. **105**, 836-840.

NAUNHEIM, R. S., JANG, T. B., CHU, M. B., MCGILL, J. B., KRYDER, G., SCOTT, M. G., HOCK, K. G., BANET, G. A., WALKER, M. S. (2004): New point-of-care test identifies diabetic ketoacidosis in triage. Ann. Emerg. Med. **44**, 78-79.

NELSON, R. W. (2004): Klinische Manifestationen und Management des felinen Diabetes. Prakt. Tierarzt **85**, 622-629.

NELSON, R. W. (2005): Therapy for the ill diabetic ketoacidotic patient. In: ETTINGER S. J., FELDMAN, E. C. (eds.): Textbook of veterinary internal medicine. 6th ed., Saunders, Philadelphia, p. 1571- 1575.

NELSON, R. W., COUTO, C. G. (1998): Small animal internal Medicine. 2nd ed., Mosby, St. Louis, Missouri.

NICHOLS, R. (1997): Complications and concurrent disease associated with diabetes mellitus. Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim. **12**, 263-267.

NORRIS, C. R., NELSON, R. W., CHRISTOPHER, M. M. (1999): Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. J. Am. Vet. Med. Ass. **215**, 1455-1459.

NORSWORTHY, G. D. (2002): Diabetes mellitus - ketoacidosis. In: NORSWORTHY, G.D., CRYSTAL, M. A., GRACE, S. F., TILLEY, L. P. (eds.): The feline patient. Essentials of diagnosis and treatment. 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, p. 178-181.

OKUDA, Y., ADROGUE, H. J., FIELD, J. B., NOHARA, H., YAMASHITA, K., (1996): Counterproduktive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. **81**, 314-320.

OSBORNE, C. A., STEVENS, J. B., ULICH, J. P., ULRICH, L. K., BIRD, K. A., KOEHLER, L. A., SWANSON, L. L. (1995): A clinician's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C.A., FINCO, D.R. (eds.): Canine and feline nephrology and urology. Williams & Wilkins, Baltimore, PA, p. 136-205.

OWEN, O. E., LICHT, J. H., SAPIR, D. G. (1981): Renal function and effects of partial rehydration during ketoacidosis. Diabetes **30**, 510- 518.

PETERSON, L., CALDWELL, J., HOFFMAN, J. (1976): Insulin absorbance to polyvinyl- chloride surfaces with implication for constant infusion therapy. Diabetes **25**, 72-74.

PETERSON, M. E., RANDOLPH, J. F., MOONEY, C. T. (1994): Endocrine disease. In: SHERDING, R. G. (ed.): The cat: diseases and clinical management. 2nd ed., Churchill Livingston, New York, p. 1403-1506.

PLUNKETT, S. J. (2001): Metabolic and endocrine emergencies. In: PLUNKETT, S. J. (ed.): Emergency procedures for the small animal veterinarian. 2nd ed., Saunders, London, pp. 195-210.

RAND, J., MARSHALL, R. (2004): Feline diabetes mellitus. In: MOONEY C. T., PETERSON, M. E. (eds.): BSAVA Manual of canine and feline endocrinology. 3rd ed., Brit. Small Anim. Vet. Assoc. Publications, Gloucester, p.129-142.

SCHAER, M. (1982): Disorders of potassium metabolism. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.) **12**, 399-409.

SCHAER, M. (1997): Diseases of the endocrine pancreas (islet cells) In: MORGAN, R. V. (ed.): Handbook of small animal practice. 3rd ed., Saunders, Philadelphia, p. 463-470.

TABOULET, P., HAAS, L., PORCHER, R., MANAMANI, J., FONTAINE, J. P., FEUGEAS, J. P., GAUTIER, J. F. (2004): Urinary acetoacetat or capillary (beta)-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. Eur. J. Emerg. Med. **11**, 251-258.

UMPIERREZ, G. E., LATIF, K., STOEVER, J., CUERVO, R., PARK, L., FREIRE, A. X., KITABCHI, A. E. (2004): Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am. J. Med. **117**, 291-296.

UMPIERREZ, G. E., MURPHY, M. B., KITABCHI, A. E. (2002): Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Diabetes Spectrum **15**, 28-36.

UMPIERREZ, G. E., WATTS, N. B., PHILLIPS, L. S. (1995): Clinical utility of ß-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care **18**, 137- 138.

WALDHÄUSL, W., KLEINBERGER, G., KORN, A., DUDCZAK, R., BRATUSCH-MARRAIN, P., NOWOTNY, P. (1979): Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes **28**, 577-584.

WHEELER, S. L. (1988): Emergency management of the diabetic patient. Sem. Vet. Med. Surg. Small Anim. **3**, 265-273.

WILLARD, M. D., ZERBE, C. A., SCHALL, W. D, JOHNSON, C., CROW, S.E., JONES, R. (1987): Severe hypophosphatemia associated with diabetes mellitus in six dogs and one cat. J. Am. Vet. Med. Assoc. **190**, 1007-1010.

Anschrift des Verfassers:
Dr. Florian Zeugswetter, Veterinärplatz 1, A-1210 Wien.
e- Mail: florian.zeugswetter@vu-wien.ac.at