

immers juist de melkproductie stimuleren. Het is ook tegenaangewezen om deze dieren te melken, tenzij de uier overdreven groot geworden is. De behandeling bestaat erin de geit droog te zetten op de hierboven beschreven wijze. Pseudolactatie kan verschillende oorzaken hebben, een daarvan is schijn-dracht. Dit syndroom gaat gepaard met hydrometra, soms ziet men pseudolactatie als nevensymptoom. Het gebeurt dat hydrometra meerdere keren optreedt bij eenzelfde geit. Daarom moet men steeds alert blijven voor

recidieven. De aangewezen behandeling voor schijn-dracht is een dubbele prostaglandinetoediening met 12 dagen interval.

Bij het advies moet er ook op gewezen worden dat geiten soms zichzelf of andere geiten melken en zo aanleiding geven tot pseudolactatie.

Dr. J. Laureyns
Voortplanting, Verloskunde
en Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

NEONATALE DYSPNEU – TACHYCARDIE BIJ HET KALF

VRAAG

Wat zijn de etiologie en mogelijke behandeling van neonatale kalveren (1-3 dagen) met dyspneu en tachycardie? Zijn er specifieke behandelingen voor kalveren met hartproblemen?

ANTWOORD

De etiopathogenese van dyspneu (RDS: respiratory distress syndrome) en tachycardie heeft meestal te maken met een systemisch zuurstoftekort dat door een brede waaier van aandoeningen veroorzaakt kan worden. We kunnen deze onderverdelen in infectieuze en niet-infectieuze aandoeningen. De voornaamste infectieuze oorzaak is neonatale septicemie, door intra-uteriene infecties of door vroeg-postnatale infecties (bijvoorbeeld *E. Coli*). De niet-infectieuze etiologieën kunnen we onderverdelen in deze van cardiale en die van respiratoire oorsprong. De meest frequente cardiale pathologieën zijn het aangeboren ventriculair septumdefect, persisterende ductus arteriosus van Botalli, tetralogie van Fallot, ... Deze congenitale oorzaken kunnen door auscultatie vermoed en door echocardiografie bevestigd worden. Onder de respiratoire aandoeningen kennen we congenitale oorzaken, zoals stenose van de bovenste luchtwegen, en vooral verworven afwijkingen zoals bijvoorbeeld vruchtwateraspiratie en hyaliene membraanziekte. *Vruchtwater (meconium) aspiratie* heeft meestal te maken met intra-uteriene hypoxie, waardoor enerzijds coloncontracties optreden, wat gepaard gaat met het uitdrijven van meconium, en waardoor anderzijds de foetus diepere ademhalingsbewegingen maakt. Op die manier komen meconium en (eventueel geïnfecteerd) vruchtwater in de longen terecht. De etiologie van *hyaliene membraanziekte* is een tekort aan surfactant in de longen (bijvoorbeeld prematuriteit) waardoor de alveolen onvoldoende open kunnen gaan. In geval van *'ideopathische*

tachypnae' ('maligne hyperthermie') ontwikkelen de dieren binnen de eerste dagen na de geboorte een erge dyspneu met een hyperthermie. Scheren, afkoelen en voederrestrictie hebben meestal een gunstig effect.

Bij dikbilkalveren zijn er daarenboven een aantal specifieke problemen in vergelijking met 'normaal bespierde' rassen. Van het Belgisch Witblauw ras is bekend dat het een veel kleinere cardiorespiratoire reserve heeft dan andere rassen. In vergelijking met Holstein kalveren zijn het hart en de longen 15% kleiner in relatie tot hun lichaamsgewicht, is er een hogere pulmonale vasculaire weerstand, is er een hogere totale pulmonale weerstand (voornamelijk ter hoogte van larynx en neus) en moeten ze 50% meer arbeid verrichten per liter geventileerde lucht. Alle dikbilkalveren worden via keizersnede geboren en hiervan is bekend dat dit ook het risico op neonatale dyspneu verhoogt (Lekeux *et al.*, 2001). Daarenboven is reeds aangetoond dat dikbilkalveren een minder gunstige longs surfactantsamenstelling hebben dan Holstein Friesian kalveren. Dikbilkalveren met symptomen van neonatale dyspneu blijken minder surfactant te hebben dan dikbilkalveren zonder respiratoire problemen.

Wat de BEHANDELING van dergelijke kalveren betreft dient men natuurlijk de klassieke maatregelen te nemen, zoals het vrijmaken van de luchtwegen, het kalf korte tijd aan de achterpoten ophangen, koud water over de hals gieten, droogwrijven met stro om de ademhaling te stimuleren, sternaal zetten, ... (Lekeux *et al.*, 2001). Bij kalveren die gedurende meerdere dagen dyspneu vertonen zijn een preventieve antibioticatherapie en de toediening van niet-steroidale ontstekingsremmers aan te raden wegens de verhoogde gevoeligheid voor secundaire infecties bij die kalveren. Het nut van het systematisch toedienen van steroidale ontstekingsremmers is niet bewezen. In de humane neonatologie blijkt er geen gunstig effect op de algemene toestand of de pulmonale functie te zijn en worden eerder nadelige neveneffecten

waargenomen. (Wanneer glucocorticoïden aan het moederdier gegeven worden 24 uur vóór de partus of de keizersnede, dan heeft dit wel een gunstig effect op de vorming van surfactant bij het kalf). Wanneer we dan naar meer specifieke behandelingen zoeken, is er heel weinig terug te vinden in de veterinaire literatuur. Daarom zal hieronder een vergelijking gemaakt worden met de klassieke CURATIEVE strategieën uit de humane literatuur om te zien wat toepasbaar is bij het kalf.

Ons therapeutisch doel is het verhogen van de longventilatie, het verhogen van de pulmonale flow en het verminderen van de pulmonale vasculaire weerstand, en het behouden van een voldoende cardiac output en bloeddruk (het vermijden van systemische vasodilatatie). Een eerste essentieel punt is dat er voldoende zuurstof ter hoogte van de alveolen moet komen. Immers een hypoxie ter hoogte van de longen resulteert in een reflectoire vasoconstrictie in de longen, meer rechts-links shunting, pulmonale hypertensie, ... Het toedienen van zuurstof is onder praktijkomstandigheden realiseerbaar maar vereist wel de nodige veiligheidsmaatregelen. Aangezien veel kalveren onvoldoende surfactant ter hoogte van de alveolen hebben, gaan die onvoldoende open (oppervlaktespanning) en raakt de ingeademde lucht niet in de alveolen. Bij baby's wordt surfactant intra-tracheaal aangebracht aan een dosering van ongeveer 50-100 mg/kg (ongeveer 300 euro/kg lichaamsgewicht) en dus niet haalbaar voor het gebruik bij kalveren. Pittig detail is dat het 'natuurlijke' surfactant voor baby's geoogst en gezuiverd wordt uit kalverlongen. Er werd in de literatuur één geval gevonden waarbij men een kalf behandeld had met zelfgeoogst surfactant (Hill *et al.*, 1999). Het surfactant had men gecollecteerd door middel van spoeling van longpreparaten met fysiologische oplossing vermengd met kaliumpenicilline (100.000 IU/L) en gentamycine (50 mg/L). Het supernatans, een oppervlakkige schuimige film die bekomen wordt, bevat het surfactant en kan men dan aspireren. Van het gecollecteerde surfactant werd bij het kalf 30 ml intratracheaal toegediend waarna er een lichte verbetering van longventilatie leek te zijn. De auteurs gaven zelf wel aan dat het risico om op deze manier een longinfectie of inflammatoire reactie teweeg te brengen aanzienlijk is.

De meest revolutionaire therapie van de laatste jaren in de humane geneeskunde is de toediening van stikstofoxide (NO). NO is een enorm sterke vasodilatator en wanneer het via inhalatie toegediend wordt, heeft het een selectieve werking ter hoogte van de longbloedvaten, waarbij een systemische vasodilatatie (en dus een daling van de bloeddruk) vermeden wordt. Zeer geringe hoeveelheden (5-40 ppm = parts per million) hebben reeds een duidelijk effect. Ook

bij kalveren is bewezen dat NO een zeer gunstig effect heeft op pulmonale hypertensie (Sustronck *et al.*, 1997; Sustronck *et al.*, 1996). Overdosering dient vermeden te worden wegens gevaar voor vorming van methemoglobine. De toediening van NO is echter in de praktijk niet haalbaar (wijze van toediening, vergunning, veiligheid, transport).

Vooraleer NO zijn intrede deed in de humane geneeskunde werd vaak tolazoline, een alfa1- en alfa2-adrenoceptorblokker, gebruikt om pulmonale vasodilatatie te bekomen (onder andere door alfa1-blok). Dit werd gebruikt bij beademde patiënten (tijdens anesthesie of sedatie) en toegediend als bolus, langzaam infuus of intra-tracheaal. De toediening moet onder gecontroleerde omstandigheden gebeuren aangezien er ook een systemische vasodilatatie optreedt, die kan gepaard gaan met een sterke daling van de bloeddruk. Dit laatste kan men opvangen met positief inotrope agentia en eventueel met infuus. Intraveneuze injectie van tolazoline bij een niet-gesedeerd kalf kan echter aanleiding geven tot excitatie, iets wat zeker dient vermeden te worden bij een dier in ademnood. In de literatuur werd slechts één vermelding gevonden van een (gekloneerd) kalf dat, niet alleen met een zuurstoftherapie, maar ook met tolazoline behandeld werd (Roussel *et al.*, 2004). Een testdosis van 50 mg tolazoline IV verspreid over meerdere minuten resulteerde in een stijging van arterieel zuurstof van 50%. Het kalf kreeg aansluitend een infuus van 200 mg tolazoline in 1 L Ringer lactaat aan 50 ml/uur. Hierna werd het infuus verdergezet aan de helft van de dosis en dan over 72 uur geleidelijk aan terug afgebouwd. In België is er een analoog preparaat voor handen, atipamezol (Antisedan®), maar dit product geeft een selectieve alfa2-adrenoceptor blokkering en heeft dus vermoedelijk niet het gewenste effect op de pulmonale bloedvaten.

De toediening van magnesium sulfaat IV geeft een veralgemeende vasodilatatie, heeft tevens een licht sedatief effect en wordt in de humane neonatologie als therapie voor pulmonale hypertensie vermeld (200 mg/kg langzaam IV over 20 minuten, gevolgd door een continu infuus aan 20-70 mg/kg/uur) (Rajadurai *et al.*, 1999; Weinberger *et al.*, 2001). Ook voor deze therapie geldt dat deze enkel onder gecontroleerde omstandigheden mag gegeven worden wegens het risico op algemene hypotensie.

Dipyridamole (Persantine®) wordt in de humane geneeskunde vaak gebruikt in geval van pulmonale hypertensie omdat het vasodilatatie teweegbrengt en de neiging tot trombose van de pulmonale bloedvaten vermindert. Bij een volwassen mens wordt er een dosis van 75 mg 4 maal daags oraal toegediend. Bij kalveren is er echter geen enkele studie over farmacokinetiek en klinisch effect van dipyridamole bekend.

Aangezien RDS bij kalveren niet primair veroorzaakt wordt door een bronchoconstrictie is vernevelen met ipatropiumbromide niet nodig. Het gebruik van atropine is bovendien af te raden wegens zijn negatief effect op het hart- en maagdarmsstelsel.

Ter behandeling van hartproblemen, primair of secundair door de pulmonale hypertensie, kan een ondersteunende therapie met **digoxine** (Lanoxin®) gegeven worden. Het nadeel is wel dat het direct na de toediening een kortstondige (5 - 10 minuten) stijging veroorzaakt in de pulmonale vasculaire weerstand. Perifeer veroorzaakt het een vasoconstrictie, die na een 30-tal minuten overgaat in een vasodilatatie. De halfwaardetijd van digoxine bij het kalf (ongeveer 6 uur!) is echter veel korter dan bij andere diersoorten. Dit maakt dat we digoxine continu of zeer frequent IV moeten toedienen. Het beste resultaat wordt verkregen bij een ladingsdosis van 22 µg/kg traag IV gevolgd door een continu IV-infuus van 0,86 µg/kg/uur. Een andere mogelijkheid is het 3 tot 4 keer per dag IV toedienen van 10 µg/kg. Wanneer dieren meer dan 3-4 dagen behandeld worden, is het noodzakelijk om de therapie bij te sturen aan de hand van plasmaspiegels wegens het gevaar voor intoxicatie! Van digoxine is bekend dat het in de pens afgebroken wordt. Over het effect van een orale behandeling bij neonatale kalveren is niets bekend!

Ter PREVENTIE van RDS is het belangrijk dat de keizersnede pas uitgevoerd wordt wanneer de baarmoederhals verstreken is. Wanneer de keizersnede te vroeg gebeurt, heeft het kalf duidelijk meer risico op respiratoire en metabole problemen bij de geboorte. Recent werd vermeld dat een tekort aan jood en selenium bij het moederdier meer RDS bij haar kalveren zou teweegbrengen (Guyot *et al.*, 2004) maar er is tot op heden nog geen informatie over het effect van de supplementatie van deze sporenelementen bekend.

BESLUIT

Zuurstoftherapie is het meest essentiële onderdeel van de behandeling. Medicamenteus kan men trachten de pulmonale hypertensie te verminderen met magnesiumsulfaat of tolazoline maar dit enkel onder gecontroleerde omstandigheden waarbij algemene

hypotensie dient vermeden te worden (potentieel risico). Ter preventie van deze hypotensie en tevens in geval hartfalen dreigt te ontstaan (primair of secundair) kan het kalf behandeld worden met digoxine IV (infuus of frequent IV, met controle van plasmaspiegels bij langduriger gebruik).

REFERENTIES

- Guyot, H., Aliaoui, H., and Rollin, F. (2004). Trace element deficiencies in the pathogenesis of respiratory distress syndrome in the mature newborn calf. 23rd World Buiatrics Congress.
- Hill, J. R., Roussel, A. J., Cibelli, J. B., Edwards, J. F., Hooper, N. L., Miller, M. W., Thompson, J. A., Looney, C. R., Westhusin, M. E., Robl, J. M., and Stice, S. L. (1999). Clinical and pathologic features of cloned transgenic calves and fetuses (13 case studies). *Theriogenology* 51, 1451-1465.
- Lekeux, P., Borceux, J., and Uystepuyst, C. (2001). Strategies de nursing visant à améliorer l'adaptation du veau nouveau-né à la vie extra-utérine dans le but de réduire la mortalité néonatale. Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège. Liège.
- Rajadurai, V. S., Ngiam, N., Agarwal, P., and Tan, T. H. (1999). Magnesium sulphate infusion for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Research* 45, 316A-316A.
- Roussel, A. J., Hill, J. R., and Hooper, R. N. (2004). Clone calves: medical challenges. 23rd World Buiatrics Congress.
- Sustronck, B., van Loon, G., Deprez, P., Muylle, E., Gasthuys, F., and Foubert, L. (1997). Effect of inhaled nitric oxide on the hypoxic pulmonary vasoconstrictor response in anaesthetised calves. *Research in Veterinary Science* 63, 193-197.
- Sustronck, B., van Loon, G., Gasthuys, F., Foubert, L., Deprez, P., and Muylle, E. (1996). Effect of the inhalation of nitric oxide on 5-hydroxytryptamine-induced pulmonary hypertension in calves. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 43, 513-520.
- Weinberger, B., Weiss, K., Heck, D. E., Laskin, D. L., and Laskin, J. D. (2001). Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacology and Therapeutics* 89, 67-79.

Gunther van Loon
Vakgroep Inwendige Ziekten
van de Grote Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent