

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Untersuchungen zum Fettstoffwechsel und Endotoxin-Metabolismus
bei Milchkühen
vor dem Auftreten der Dislocatio abomasi**

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

eingereicht von Annett Kastner
aus Chemnitz

Leipzig, 2002

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Untersuchungen zum Fettstoffwechsel und Endotoxin-Metabolismus
bei Milchkühen
vor dem Auftreten der Dislocatio abomasi**

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

eingereicht von Annett Kastner
aus Chemnitz

Leipzig, 2002

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Herr Prof. Dr. Jürgen Gropp

Betreuer: PD Dr. habil. Manfred Füll, Medizinische Tierklinik der
Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig

Gutachter: PD Dr. habil. Manfred Füll, Medizinische Tierklinik der
Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig

Prof. Dr. habil. Monika Krüger, Direktorin des Instituts für
Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen
Fakultät Leipzig

Prof. Dr. Jürgen Rehage, Direktor der Klinik für Rinder-
krankheiten der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Tag der Verteidigung: 19. Juli 2002

Gewidmet meinen Eltern,
Thomas und meiner lieben Tochter
Livia Lara

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Dislocatio abomasi bei Milchkühen	2
2.1.1	Wesen, wirtschaftliche Bedeutung und Vorkommen der Dislocatio abomasi	2
2.1.2	Ätiologie und Pathogenese der Dislocatio abomasi – gegenwärtiger Kenntnisstand	2
2.1.3	Dislocatio abomasi bei Kühen post partum	6
2.1.4	Leberverfettung bei Milchkühen mit Dislocatio abomasi	6
2.2	Ausgewählte Fragen zum Fettstoffwechsel bei Milchkühen	7
2.2.1	Peripartaler Fettstoffwechsel/peripartale Fettstoffwechselstörungen	7
2.2.2	Bovines Lipomobilisationssyndrom	11
2.2.2.1	Ursache und Pathogenese	11
2.2.2.2	Geburtsnah auftretende Dislocatio abomasi – Teil des Lipomobilisationssyndroms	13
2.2.3	Ketose – häufigste Begleiterkrankung der Dislocatio abomasi	14
2.2.4	Lipoproteine	15
2.2.4.1	Aufbau der Lipoproteine	15
2.2.4.2	Bovine Lipoproteine	16
2.2.4.3	Metabolismus der Lipoproteine	16
2.2.4.4	Lipoproteine bei Milchkühen im peripartalen Zeitraum	17
2.2.4.5	Lipoproteine bei Milchkühen mit Fettstoffwechselstörungen/Steatosis hepatis	18
2.3	Endotoxine	20
2.3.1	Aufbau der Endotoxine	20
2.3.2	Allgemeine Wirkung der Endotoxine	22
2.3.3	Inaktivierung der Endotoxine	23
2.3.4	Elimination der Endotoxine aus dem Blut	25
2.3.5	Wechselseitige Beziehung zwischen Fettstoffwechsel und Endotoxin	27
2.3.6	Einfluss der Endotoxine auf den Entstehungsmechanismus der Dislocatio abomasi	28
3	Tiere, Material und Methoden	30
3.1	Untersuchungsbetrieb, Tiere und Fütterung	30
3.2	Versuchsanordnung sowie Gruppeneinteilung	31
3.3	Probenentnahme und –aufbereitung	32
3.4	Bestimmungsmethoden labordiagnostischer Parameter	32
3.4.1	Hämatologische sowie klinisch-chemische Untersuchungsmethoden	33
3.4.2	Bestimmung von freiem Endotoxin	34

3.4.3	Bestimmung der Anti-Lipid A-Antikörper (IgG)	35
3.4.4	Bestimmung der Lipoproteine	36
3.4.5	Lagerungsversuch	37
3.4.6	Bestimmung des C-reaktiven Proteins	37
3.4.7	Statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	40
4.1	Klinische Befunde	40
4.2	Parameter des Fettstoffwechsels	40
4.2.1	Zeitbezüge veränderter Parameter des Fettstoffwechsels	47
4.3	Endotoxin und weitere Parameter	47
4.3.1	Zeitbezüge veränderter Parameter	52
4.4	Leberfunktionsparameter	53
4.4.1	Zeitbezüge veränderter Leberfunktionsparameter	57
4.5	Parameter des Mineralstoffwechsels	58
4.5.1	Zeitbezüge veränderter Parameter des Mineralstoffwechsels	62
4.6	Parameter des Eiweißstoffwechsels	63
4.6.1	Zeitbezüge veränderter Parameter des Eiweißstoffwechsels	66
4.7	Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse	66
5	Diskussion	68
5.1	Energiestoffwechsel- und Leberfunktion	68
5.2	Endotoxin, Anti-Lipid A-Antikörper und andere Endotoxin-Effekte	74
5.3	Endotoxine, deren Neutralisation und Abbau	75
5.4	Potentielle Fettstoffwechsel-Endotoxin-Interaktion	79
5.5	Endotoxin, Einfluss auf Entstehungsmechanismus der Dislocatio abomasi?	82
5.6	Schlussfolgerung	84
5.7	Schlussfolgerungen für die Prophylaxe	84

6	Zusammenfassung	87
6.1	Summary	89
7	Literaturverzeichnis	91
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

a. p.	ante partum
Abb.	Abbildung(en)
ALAAK	Anti-Lipid A-Antikörper (IgG)
APP	Akute-Phase-Protein
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
BHB	β -Hydroxy-Butyrat
Bili.	Bilirubin
Ca	Kalzium
CD	cluster of differentiation
Chol.	Cholesterol
CK	Creatinkinase
Cl	Chlorid
Crea	Creatinin
CRP	C-reaktives Protein
d p. p.	Tag(e) post partum
DA	Dislocatio abomasi
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ET	Endotoxin
EU	Endotoxin-Einheit
Fe	Eisen
FFS	freie Fettsäuren
GEW	Gesamteiweiß
GGT	γ -Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Gr. I	Gruppe I
Gr. II	Gruppe II
HDL	high density lipoprotein
HF	Holstein Friesian
Hst.	Harnstoff
IDL	intermediate density lipoprotein
IgG	Immunglobuline der Klasse G
K	Kalium
KG	Kontrollgruppe
LAL	Limulus Amoebocyten Lysat
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
LP	Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
LZ	Leukozytenzahl
Mg	Magnesium
Na	Natrium
NO	Stickoxid
NEL	Nettoenergie Laktation
OD	optic density (optische Dichte)

OS	Originalsubstanz
α	Irrtumswahrscheinlichkeit
p. p.	post partum
Pi	Anorganisches Phosphat
PL	Phospholipide
q1	1. Quartil
q3	3. Quartil
S	Standardabweichung
Tab.	Tabelle(n)
TG	Triacylglycerol
TNF	Tumornekrosefaktor
TS	Trockensubstanz
u. a.	unter anderem
VLDL	very low density lipoprotein
\tilde{x}	Medianwert (2. Quartil)
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Dislocatio abomasi (DA) ist seit mehreren Generationen von großem Interesse und stellt heute eine der häufigsten nichtinfektiösen Erkrankungen des Rindes in der Frühlaktation, bevorzugt des Hochleistungsringes, dar.

Die Zahl der DA ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Als Ursachen werden viele Faktoren diskutiert. Umfangreiche Untersuchungen zu Veränderungen bei der Krankheitsdiagnose erlauben nur bedingt Rückschlüsse auf den Entstehungsmechanismus.

Bisherige Beobachtungen sprechen dafür, dass geburtsnahe DA eng mit Störungen des Fettstoffwechsels in Beziehung stehen und Teil des Fettmobilisationssyndroms sind. So zeigten Voruntersuchungen von FÜRLL et al. (1997), dass von der Kalbung bis etwa drei Wochen post partum bei drei Kühen, die im späteren Verlauf eine DA aufwiesen, ein belasteter Energiestoffwechsel sowie Zeichen einer starken Stress- sowie Endotoxin (ET)-Einwirkung vorlagen. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass zwischen Belastungen des Fettstoffwechsels einerseits und dem ET-Metabolismus andererseits Interaktionen bestehen. Eine enge Wechselbeziehung zwischen dem Energiestoffwechsel, dem freien ET und der DA ist sehr wahrscheinlich.

Somit ist es Ziel erneuter Untersuchungen, freies ET und davon abhängige Parameter im Blut den Kriterien des Fettstoffwechsels bei Verlaufsuntersuchungen vom Partus bis zum Auftreten einer DA gegenüberzustellen und mit gesunden Kühen in diesem Zeitraum zu vergleichen. Das erfolgt unter der Fragestellung, welche Veränderungen der DA vorausgehen und den Startmechanismus für eine Dysfunktion des Labmagens darstellen.

Daraus folgend soll geprüft werden, ob:

- sich die an drei Kühen gemachten Beobachtungen auch an einer größeren Tierzahl bestätigen,
- sich Interaktionen zwischen freiem ET und dem Fettstoffwechsel ergeben,
- sich daraus Schlüsse für den Startmechanismus der DA ableiten lassen.

Diese Forderung ist relativ schwierig zu realisieren, da es keine praktikable Möglichkeit gibt, das Krankheitsbild zu reproduzieren. Die Klärung der Pathogenese ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch Voraussetzung für praktische Belange, z. B. eine angemessene Therapie, da durch diese Erkrankung bedeutende volkswirtschaftliche Verluste entstehen.

2 Literaturübersicht

2.1 Dislocatio abomasi bei Milchkühen

2.1.1 Wesen, wirtschaftliche Bedeutung und Vorkommen der Dislocatio abomasi

Die DA ist heute eine der häufigsten Krankheiten in der intensiven Milchviehwirtschaft (DIRKSEN 1981; BREUKINK 1991; GEISHAUSER 1995, REHAGE et al. 1996). Die wirtschaftlichen Schäden beruhen auf zurückgehender Milchleistung, verringerte Fertilität, hohen Tierarztkosten und oftmals einem Totalverlust von Tieren (WEST 1990; ANDREWS et al. 1991).

Seit einiger Zeit wird über ein vermehrtes Auftreten der DA berichtet (SVENDSON 1969; FRERKING 1978; FRERKING u. WOLFERS 1980; DIRKSEN 1981; ANDRES 1982; BREUKINK 1991; PEHRSON u. SHAVER 1992; LOTTHAMMER 1992; GEISHAUSER 1995a; TAMMEN et al. 1995). Untersuchungen nicht nur aus Deutschland, sondern u. a. auch aus England (PINSENT et al. 1961), Griechenland (KARATZIAS 1992), den USA (ROBERTS 1968; COPPOCK 1974; NELSON et al. 1995), Kanada (MARTIN 1972) und Schweden (POULSEN u. JONES 1974) zeigen, dass die DA in den letzten Jahren zunehmend bei Hochleistungskühen diagnostiziert wird (HESSELHOLT u. GRYSMER 1979; DIRKSEN 1981; FRERKING 1989; BREUKINK 1991; KARATZIAS 1992; GEISHAUSER et al. 1996; FÜRLLE et al. 1996; FÜRLLE et al. 1997).

Bei Tieren zwischen dem vierten und siebenten Lebensjahr ist die Erkrankungsrate am höchsten (ROBERTS 1968; ROSENBERGER 1970; WOLFERS 1979; MANNUSS 1984; SCHRANK u. GRUNER 1987; CONSTABLE et al. 1992; KARATZIAS 1992). In den letzten Jahren konnte auch bei jüngeren Rindern ein vermehrtes Auftreten von DA festgestellt werden (PETTY 1981; DIRKSEN 1981; HESSELHOLT et al. 1982; SCHRANK u. GRUNER 1987; DIRKSEN 1987; PEHRSON u. SHAVER 1992; JÄCKEL u. SCHMIDT 1996).

Am häufigsten tritt die Erkrankung in den Winter- und Frühjahrsmonaten (Februar/März) auf (POULSEN 1973; WOLFERS 1979; SCHRANK u. GRUNER 1987; KARATZIAS 1992; FÜRLLE et al. 1997).

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Dislocatio abomasi – gegenwärtiger Kenntnisstand

Sowohl Ätiologie als auch Pathogenese dieses Leidens sind noch ungeklärt (BREUKINK 1991). Es werden mehrere Faktoren („multifaktorieller Komplex“, „Ursachengruppen“) hinsichtlich der Entstehung und der Ursache dieses Krankheitsgeschehens diskutiert (KARATZIAS 1992; MARTENS

1998). Man nimmt an, dass sowohl rechtsseitige als auch linksseitige DA gleiche Ursachen haben (SVENDSON 1969). Voraussetzung für die links- bzw. rechtsseitige DA ist eine Gasansammlung im Labmagen. Die Frage nach der Ätiologie ist somit eine Frage nach der Entstehung der Gasansammlung. DIRKSEN (1995, 1996) führt folgende Möglichkeiten für die Gasentwicklung und der damit einhergehenden Hypotonie und/oder Dilatation auf (Abb. 1).

<ul style="list-style-type: none"> • hohe Konzentration von abomasalen FFS • Hypokalzämie • Hyperketonämie • Hyperinsulinämie • Hypergastrinämie • Alkalämie • Endotoxinämie • Histaminfreisetzung • Adrenalinfreisetzung 	<ul style="list-style-type: none"> • duodenale Säuerung (vermittelt durch Somatostatin) • Prostaglandin E₂ • vergrößertes Abomasusvolumen im Alter oder bei bestimmten Futtermitteln • Transportbehinderung infolge Hypotonie und/oder Dilatation • gestörte Entleerung via Abomasus-Kanal • gesteigerte Gasproduktion • gestörte Absorption/Diffusion im Labmagen
--	--

Abb. 1: Pathogenese der DA – mögliche Ursachen für die Hypotonie und/oder Dilatation und für die Gasansammlung (DIRKSEN 1995, 1996)

MARTENS (1998) sieht den vermehrten Zufluss von Vormagenflüssigkeit in den Labmagen, bedingt durch Resorptionsstörungen im Pansen, als ursächlichen Faktor für die Freisetzung von Gasen und die Verminderung der Labmagenmotilität an.

GEISHAUSER (1995) befasst sich mit der Motorik und dem Entleerungsmechanismus des Labmagens. Zuerst untersuchte er die myogene und nerval vermittelte mechanische Aktivität der Muskulatur des Labmagens. Zum Zweiten beschäftigte er sich mit der Struktur des Plexus myentericus. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die DA mit einer Fehlfunktion im Antrum pylori verbunden ist. Als Ursache hierfür sieht er die verminderte Empfindlichkeit für Acetylcholin, die gestörte Bildung und Freisetzung von Neurotransmittern im Plexus myentericus und die gesteigerte Stickstoffmonoxid (Stickoxid-NO)-Bildung mit Hemmung der Muskelkontraktion. REICHE et al. (1998) konnten bei Muskelpräparaten aus dem Labmagen (Antrum) von Tieren mit einer DA durch eine Blockade der NO-Synthase die Hemmung der nerval-induzierten Kontraktion aufheben. Gleichzeitig stellten sie bei vorliegender DA eine geringere Sensitivität der Muskelzellen gegenüber Acetylcholin fest.

Gleichzeitig auftretende postpartale Erkrankungen wie Ketose, Hypokalzämie, Verkalkungen, Nachgeburtsverhaltung, Metritis, Mastitis oder Toxämien können zusätzlich die Motorik des Labmagens hemmen und somit die Verlagerung des Labmagens fördern (SCHRANK u. GRUNER 1987; KARATZIAS 1992). Des Weiteren spielt möglicherweise das Lipomobilisationssyndrom eine Rolle (SCHRANK u. GRUNER 1987). Ein möglicher ätiologischer Faktor, die Fütterung, wird immer wieder mit der DA in Zusammenhang gebracht (MARTENS 1998).

Unter Einbeziehung der Angaben von CONSTABLE et al. (1992) und BREUKINK (1991) stellt DIRKSEN (1995) weiterhin die in Abb. 2 aufgeführten Risikofaktoren der DA bei adulten Kühen zusammen.

Endogene Faktoren	Exogene Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Geschlecht</u>: weiblich • <u>Rasse</u>: Schwarzbunte • <u>Alter</u>: > 3 Jahre • Laktation: > 2 • <u>Zeit</u>: peri-/postpartal • Milchleistung: hoch • <u>Anatomie</u>: Körpergröße, Form des Abdomens, Größe des Abomasus, Gewebestruktur und – tonus des Abdomens, des Netzes der Bauchwand, Lage und Größe des graviden Uterus, genetische/familiäre Prädisposition, Strikturen oder Obturation von Pylorus oder Duodenum • gleichzeitige Krankheiten: Hypokalzämie, Hyperketonämie, Leberverfettung, Metritis u. a. 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fütterung a. p./p. p.</u>: rohfasearme, konzentratreiche Ration, abrupter Futterwechsel, extreme Häckselung des Futters, verminderte Füllung des Vormagensystems, Pansenfüllung • <u>Jahreszeit</u>: Winter- und Frühjahrsmonaten • <u>Stress</u>: Transport, Lahmheiten • <u>Haltungssystem</u>: Anbinde- oder Laufstallhaltung, mechanische Effekte, Niederlegen auf die rechte Seite, Art des Niederlegens und des Aufstehens, Bewegungsfreiheit

Abb. 2: Potentielle Risikofaktoren für die Entstehung rechts- sowie linksseitiger DA bei Kühen (DIRKSEN 1995)

Rohfasearme, energiereiche Fütterung stellt einen wichtigen Prädispositionsfaktor dar (BREUKINK 1991; CONSTABLE et al. 1992; DIRKSEN 1995, 1996; OIKAWA et al. 1997; MARTENS 1998). Es kommt im Pansen zur Zunahme der Konzentration flüchtiger Fettsäuren, zur Abnahme des pH-Wertes und zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes (MARTENS 1998). Sowohl übermäßige als auch minimale Gabe von Konzentratfutter vor dem Partus können das Labmagenverlagerungsrisiko erhöhen (SHAYER 1996). LESTER und BOLTON (1994) weisen auf eine verminderte myoelektrische Aktivität im Bereich des Abomasum und des Duodenum bei verstärkter Konzentrataufnahme hin. GRZYMER et al. (1981) fanden heraus, dass ein Rohfaseranteil von über 16% bis 17% der Gesamtration die Gefahr einer Erkrankung an DA stark herabsetzt. DOLENC (1980) stellte fest, dass nicht nur hohe Kraftfuttergaben, sondern auch die extreme Häckselung des Futters die Verlagerung des Labmagens begünstigt. Weitere Beobachtungen zeigen, dass es zwei Wochen ante partum (a. p.) bis zwei Wochen post partum (p. p.) zur verringerten Futteraufnahme kommt (SHAYER 1996). Daraus resultiert eine unzureichende Pansenfüllung, wodurch das DA-Risiko ebenfalls erhöht wird (SHAYER 1996). Gleichzeitig macht SHAYER (1996) die Beobachtung, dass eine Hypokalzämie unter der Geburt das DA-Risiko steigert.

Das vermehrte Auftreten der linksseitigen DA während der Zeit der höchsten Anforderungen an den Gesamtstoffwechsel der Kuh lässt darauf schließen, dass diese Erkrankung auch stoffwechselbedingt und somit den Stoffwechselstörungen zuzuordnen ist (FRERKING 1989, 1986).

Weiterhin gibt es verschiedene Hinweise darauf, dass ein gestörter Fettstoffwechsel eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer DA spielt. Die Beziehung der Leberverfettung zur DA ist wenig geklärt (GEISHAUSER 1995, 1995a). Funktionsstörungen der Leber können bereits vor der DA auftreten (VÖRÖS u. KARSAI 1987), hierbei kommt es zur Verfettung der Leber.

Eine direkte Abhängigkeit der DA von der Milchleistung wird durch vorliegende Analysen von mehreren Autoren bestätigt (BREUKINK 1991; LOTTHAMMER 1992; GEISHAUSER 1995, 1995a; DIRKSEN 1996). Somit besitzen Rinder mit einer hohen Milchmengenleistung (mehr als 30 Liter pro Tag) ein erhöhtes Risiko, an einer DA zu erkranken (STÖBER u. DIRKSEN 1982; STÖBER u. SCHOLZ 1990; LOTTHAMMER 1992; DIRKSEN et al. 1992; LOTTHAMMER u. WITTKOWSKI 1994).

Der züchterische Einfluss auf den Entstehungsmechanismus der DA wird in der Literatur des Öfteren beschrieben. CONSTABLE et al. (1992) weisen auf die genetischen Unterschiede beim Vorkommen der DA hin. Die Rassenzugehörigkeit stellt einen weiteren prädisponierenden Faktor dar, wonach sehr wahrscheinlich die Holstein-Friesian (HF)-Kühe gegenüber dem Milchrind (SMR)/Schwarzbunte (SB)-Kühe eine größere Disposition besitzen (FÜRLI et al. 1996). GEISHAUSER (1995a) macht die Beobachtung, dass Tiere, die an einer DA erkranken, meist schwerer sind und eine größere Widerristhöhe sowie einen größeren Leibesumfang besitzen.

Peripartale Stresseinflüsse (social adaptation syndrom) besitzen eine fördernde Wirkung auf die Entstehung der DA (PEHRSON u. SHAVER 1992).

Bis heute ist wenig bekannt über die mögliche Rolle von ET im Zusammenhang mit der Entstehung der DA. Durch die Applikation von ET kommt es u. a. zur Hemmung der Pansenmotilität und zur Störung des Labmagenentleerungsmechanismus (VLAMINCK et al. 1985). Es wird vermutet, dass die DA durch Erkrankungen, die mit einer Toxämie einhergehen, begünstigt werden (GEISHAUSER 1995). Durch Entzündungsprozesse, die in vielen Fällen der Labmagendilatation auftreten und den Verlauf komplizieren, kommt es u. a. zur ET-Freisetzung (SUSTRONCK 1998). Es gibt Hinweise darauf, dass die DA-Inzidenz mit dem ET-Parameter korreliert (MARTENS 1998). Die Möglichkeit der Resorption von ET durch die Pansenschleimhaut ist gegeben, da es bei Tieren mit DA durch die Erhöhung des osmotischen Drucks zur Erhöhung der Gewebeleitfähigkeit kommt (MARTENS 1998). Ebenso können ET auf Grund von Internalisierungsmechanismen Resorptionsstörungen Vorschub leisten, hierbei verursacht die eingeschränkte Membranfunktion Permeabilitätsveränderungen (SEYDEL et al. 1996).

2.1.3 Dislocatio abomasi bei Kühen post partum

Die Mehrzahl der DA ereignen sich kurz vor bzw. einige Wochen nach erfolgter Abkalbung (BISCHOFF 1952; SCHRANK u. GRUNER 1887; AREGGER 1993), jedoch überwiegend während der ersten Wochen nach dem Partus (MARTENS 1998). Das Auftreten der DA während der Trächtigkeit ist selten (DIRKSEN 1978; PEHRSON u. SHAVER 1992). Sie ist größtenteils eine Erkrankung nicht tragender Rinder (90%) (CONSTABLE et al. 1992) und tritt hierbei bevorzugt bei den über drei Jahre alten, weiblichen Rindern auf (DIRKSEN 1981).

Die in der Literatur angegebenen Zeiträume zum gehäuften Auftreten der DA sind sehr unterschiedlich. Nach FRERKING und WOLFERS (1980) tritt die linksseitige DA zu 75% in den ersten vier Wochen p. p. auf. Weitere Autoren (WOLFERS 1979; MANNUSS 1984; JUBB et al. 1991; CONSTABLE et al. 1992; PEHRSON u. SHAVER 1992) stimmen dem zu. Laut Angaben von MANNUSS (1984) ist dies für den gleichen Zeitabschnitt ein Vorkommen von 83,3% mit einem Höhepunkt von ca. 30% in der zweiten Woche nach dem Abkalben. Untersuchungen von PINSENT et al. (1961) zeigen ein vermehrtes Auftreten in den ersten Wochen nach der Kalbung (64,3%) und weitere 11% in einem Zeitraum von einer bis vier Wochen p. p.. SHAVER (1996) sieht die Umstellungsperiode (14 Tage vor bis zwei bzw. vier Wochen nach dem Partus) als die höchste Risikoperiode für die Entstehung der DA an. MUDRON et al. (1994) hingegen beschreiben ein Vorkommen linksseitiger DA innerhalb der ersten acht Wochen p. p.. NELSON et al. (1995) berichten ebenfalls über ein gehäuftes Auftreten während der Früh lactation (vier bis sechs Wochen nach der Kalbung), wogegen GRAUERHOLZ et al. (1982) in den ersten drei Wochen p. p. 72% der aufgetretenen Fälle diagnostizieren. HARA et al. (1996) geben ein generelles Vorkommen der DA bei Milchkühen drei bis sechs Wochen nach der Geburt an.

2.1.4 Leberverfettung bei Milchkühen mit Dislocatio abomasi

Die postpartale Leberverfettung ist bei klinisch gesunden Hochleistungskühen häufig anzutreffen. Nach dem Kalben tritt bei etwa 30% aller Hochleistungskühe eine schwere Leberverfettung auf. Die Beziehungen zwischen der Leberverfettung und der DA sind wenig geklärt (GEISHAUSER 1995a). Es wird ein ursächlicher Zusammenhang zwischen ihnen vermutet. Kühe, die an einer DA erkranken, weisen häufiger eine Leberverfettung auf als Tiere, die nicht an einer DA leiden (BREUKINK 1991). Mehrere Autoren sind der Meinung, dass zum Zeitpunkt des Puerperiums auftretende Erkrankungen wie Mastitis, Klauenerkrankungen, Stoffwechsel- und Verdauungsstörungen ebenso wie die DA zur Entwicklung der Leberverfettung beitragen (STÖBER u. DIRKSEN 1982; STÖBER u. SCHOLZ 1990; ROSSOW u. STAUFENBIEL 1990).

So sind im Besonderen Hochleistungskühe mit linksseitiger DA und verringerter Futteraufnahme sehr häufig von einer Leberverfettung unterschiedlichen Grades betroffen (WOLFERS 1979;

MANNUSS 1984; HOLTENIUS u. NISKANEN 1985; MUYLLE et al. 1990; WEST 1990; MERTENS 1992; REHAGE et al. 1992).

Untersuchungen haben gezeigt, dass während der DA schon sehr frühzeitig eine mäßige bis schwere Verfettung der Leber auftritt. Es zeichnet sich ab, dass sich die vermehrte Fettansammlung in der Leber vor bzw. während der DA entwickelt (HOLTENIUS u. NISKANEN 1985). HOLTENIUS und NISKANEN (1985) vermuten eine vermehrte Einschleppung nichtveresterter Fettsäuren in die Leber und eine verminderte Ausschleusung von Lipoproteinen (LP) aus der Leber. VÖRÖS und KARSAI (1987) stellen ebenfalls fest, dass Phasen eines defizitären Energie- und zum Teil funktionell gestörten Leberstoffwechsels der DA vorausgehen oder gleichzeitig mit ihr auftreten. Bei Kühen mit linksseitiger DA ist die Leberverfettung stärker ausgeprägt als bei Kühen mit rechtsseitiger (HOLTENIUS u. NISKANEN 1985). Während HOLTENIUS und NISKANEN (1985) bei allen untersuchten Tieren mit linksseitiger DA eine Leberverfettung feststellen, beobachten MUYLLE et al. (1990) nur bei 64% der Patienten eine Hepatosteatose. Toxische Belastungen durch Retentio secundinarum, Endometritis, Mastitis oder Septikämie komplizieren die Leberverfettung (WEST 1990; MERTENS 1992). Diese stellen häufig Begleiterkrankungen der DA dar. Untersuchungsergebnisse von OIKAWA et al. (1997) unterstützen die Aussage, dass die häufigste Begleiterscheinung von Ketose und DA die Steatosis hepatis ist. Sie beobachten bei allen Tieren mit Ketose oder DA oder gleichzeitigem Auftreten beider Erkrankungen eine Verfettung der Leber. Die Steatosis hepatis definieren sie als Leber mit mehr als 30 mg TG /g Leber (Nassgewicht).

Oft treten Lebererkrankung, DA, Endometritis und Acetonurie gleichzeitig auf. FRERKING (1989) bezeichnet dies als „LEAL-Komplex“ (L = Labmagen, E = Endometritis, A = Azetonurie, L = Leberschaden). Wichtigster klinischer und postmortaler Befund bei Patienten mit der Verlagerung des Labmagens ist eine hochgradige Leberschädigung (FRERKING u. WOLFERS 1980).

2.2 Ausgewählte Fragen zum Fettstoffwechsel bei Milchkühen

2.2.1 Peripartaler Fettstoffwechsel/peripartale Fettstoffwechselstörungen

Die Anpassung an die Stoffwechseleränderungen zu Beginn der Laktation erfolgt bereits einige Wochen vor dem Partus (HOLTENIUS 1993). Die Tiere befinden sich etwa drei Wochen vor und drei Wochen nach dem Kalben in einer Umstellungsperiode. Die Trächtigkeit, die verminderte Futtermittelaufnahme kurz vor der Kalbung, die Lactogenese und die Geburt selbst haben Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Milchkühe (VAZQUEZ-ANON et al. 1994; GRUMMER 1995).

Hormonell kommt es im Wesentlichen zur Verringerung des Insulingrundspiegels (HOLTENIUS 1993). Glukagon und Insulin regulieren zusammen den Energiestoffwechsel. Die Synthese von Triacylglycerol (TG) wird durch Insulin angeregt. Eine vermehrte Synthese von TG hemmt zum einen die Freilassung von freien Fettsäuren (FFS) in das Fettgewebe und zum anderen die Glucoseproduktion der Leber, den Vorläuferprodukten der TG-Synthese. Es bestehen höchst signifikante positive Korrelationen zwischen der Konzentration der Leber-TG und dem Fettgehalt der Leber (GAAL et al. 1983).

Infolge einer Insulinresistenz kann es trotz einer Insulinansammlung zur Freisetzung von FFS in das Fettgewebe kommen (HOLTENIUS u. TRAVEN 1990). Hohe Anteile an insulinstimulierenden Futtermitteln vor dem Kalben erhöhen das Risiko der Insulinresistenz und damit das Risiko einer Steatosis hepatis (HOLTENIUS 1993). Die Insulinresistenz ist ein Hauptmerkmal fettleibiger Menschen und Tiere (Mc CANN u. REIMERS 1986), da es infolge eingeschränkter Insulinwirkung zur Erhöhung von Fettmobilisierung und hepatischer Lipidablagerung kommt.

Eine der Geburt vorausgegangene verringerte Futteraufnahme führt zehn Tage vor dem Kalben zu einem Anstieg der FFS im Plasma (VAZQUEZ-ANON et al. 1994; GRUMMER 1995). Während dieser Phase kommt es gleichzeitig zu einer Verminderung der Plasmaglukosekonzentration. Ein kurzzeitiger Anstieg ist im Zusammenhang mit der Geburt zu verzeichnen. Eine Verringerung des hepatischen Glykogens und ein Anstieg der Lipide im Plasma tritt ebenfalls während dieser Zeit auf (VAZQUEZ-ANON et al. 1994). Drei Wochen vor der Geburt kommt es zur Verringerung der Futteraufnahme, wobei dieses negative Energiedefizit nicht so schwerwiegend ist wie eine Woche nach dem Kalben. Untersuchungen zeigen, dass die Lipolyserate in der Frühlaktation höher ist als in der Phase der Spätlaktation, da der Plasmagehalt an FFS zum Zeitpunkt der sechsten Woche p. p. stark abgefallen ist. Ein Plasmagehalt an FFS von $> 0,65$ mmol/l wird als Zeichen verstärkter Fettmobilisation gesehen (BARTLEY 1989).

Bei Tieren mit DA können REHAGE et al. (1996) bei 32% der Rinder eine hochgradige, bei 40% eine mittelgradige und bei 28% keine oder eine geringgradige Verfettung der Leber anhand histologischer Untersuchungen des Leberbiopsats diagnostizieren. Bei 74% der Patienten kam es innerhalb der ersten drei Wochen p. p. zur Leberverfettung. Die meisten der untersuchten Kühe litten an einer schweren Leberverfettung.

Die Untersuchungen von REID (1980) stellen ähnliche Ergebnisse dar. Bis zu einer Woche nach der Geburt stellt Fett einen wesentlichen Anteil (15-32%) des hepatischen Parenchyms dar. Diese Veränderungen können sich bis zur achten Woche p. p. wieder auf niedrigere Werte normalisieren. Nach dem Kalben zeigen 66% der Friesian- und 33% der Guernsey-Kühe eine mittlere bis schwere Leberverfettung. Der Schweregrad der Steatosis hepatis wurde mit dem Verlust der Körpermasse nach dem Kalben in Verbindung gebracht (REID 1980).

Tiere mit unterschiedlicher Kondition, das heißt Über- oder Unterernährung, reagieren verschieden auf Fettstoffwechselansprüche während der frühen Laktation (REID et al. 1986). Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Menge der Fettgewebsmobilisation vier Wochen vor und 26 Wochen nach dem Kalben, können nicht festgestellt werden. Hingegen zeigen fettgefütterte Tiere in einem Zeitraum vier Wochen a. p. bis vier Wochen p. p. einen vermehrten Abbau der Muskelfasern. Zusätzlich kann bei ihnen zwischen der ersten und vierten Woche p. p. eine vermehrte Fetteinlagerung in die Leber nachgewiesen werden. Große Differenzen zwischen den jeweiligen Gruppen treten in der Blutzusammensetzung auf. Es kommt bei den überfütterten Tieren nach dem Kalben im Plasma zur erhöhten Ansammlung von Kupfer, nicht veresterten Fettsäuren, Bilirubin und Enzymen (z. B. Ornithincarbonyltransferase). Fettleibige Tiere sind schlussfolgernd aus der Auswertung der Untersuchungsergebnisse anfälliger für Krankheiten (REID et al. 1986).

Die Ursache der Entstehung einer Steatosis hepatis bei Milchkühen p. p. stellt die negative Energiebilanz durch eine sehr hohe Milchleistung, die Mobilisierung von Fettgewebe und die Akkumulation von Fetten in den Hepatozyten dar (ROBERTS et al. 1981; GAAL et al. 1983; HERDT 1988; HOLTENIUS 1993).

Eine detaillierte Darstellung der bisherigen Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese der Leberverfettung erfolgt bei STAUFENBIEL et al. (1990) und MERTENS (1992). Die nachfolgende Abbildung (Abb. 3) soll die Ätiologie und Pathogenese der Leberverfettung veranschaulichen.

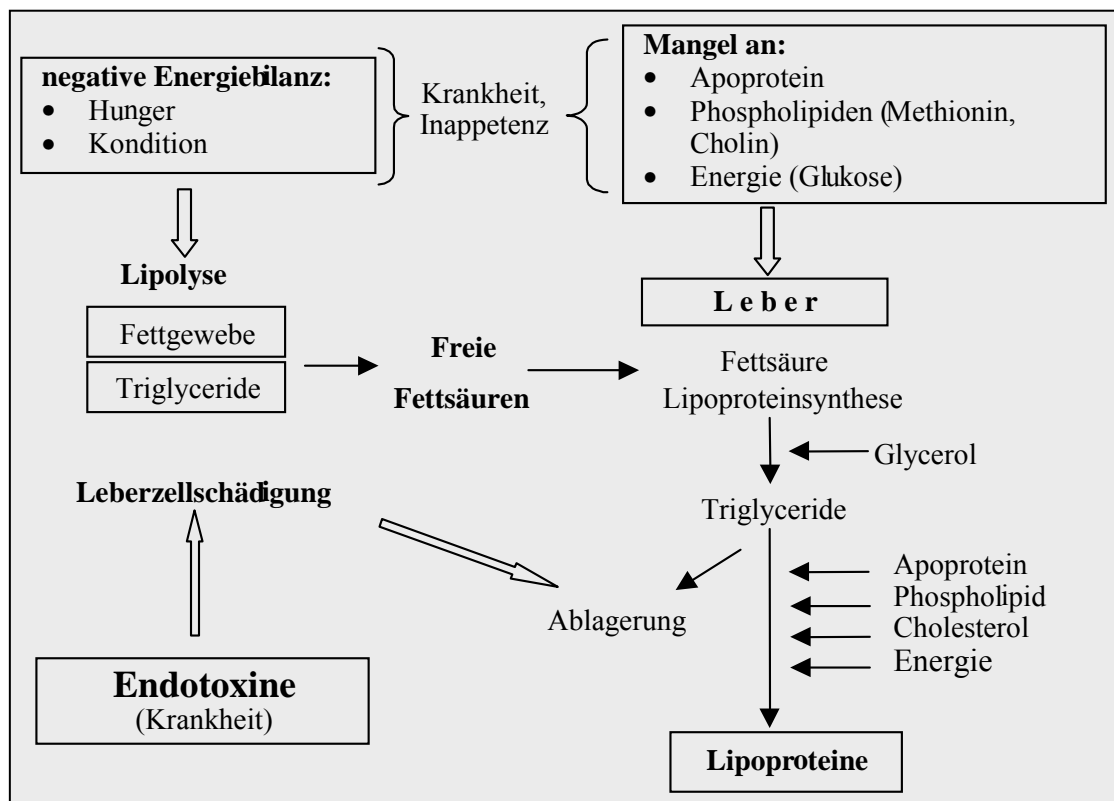


Abb. 3: Ätiologie und Pathogenese der Leberverfettung, modifiziert nach STAUFENBIEL et al. (1990)

Die Leberverfettung bei Hochleistungskühen tritt bevorzugt innerhalb der ersten acht Wochen p. p. auf (BAIRD 1980; FÜRLI 1989; LOTTHAMMER 1992). Bei Tieren, die vor der Geburt über einen längeren Zeitraum mit energiereichem Futter (sehr hoher Fettanteil) versorgt wurden, kommt es zur starken Wandlung des peripartalen Stoffwechsels, obwohl eine ausreichende Ernährung vorliegt (GRUM et al. 1996). Je größer der Energieverlust während der Zeit des Kalbens ist, umso größer ist der Fettgehalt der Leber (REID 1980). Tiere, die während der Trockenstehphase freien Zugang zum Futter besitzen, weisen p. p. ein- bis zweimal höhere TG-Konzentrationen sowie erhöhte FFS-Konzentrationen in der Leber auf. Die enzymale Aktivität in der Leber ist gleichfalls gesunken (VAN DEN TOP et al. 1996).

Die Lipogenese und die Veresterung gehen 15 Tage vor der Geburt bis 15 Tage post partum (d p. p.) zurück. Bei fettreich gefütterten Tieren sinkt die Lipogeneserate. Je fettreicher die Nahrung ist, umso geringer ist die de-novo-Synthese der Fettsäuren, sie steigt erst mit fortschreitender Laktation (Mc NAMARA et al. 1995).

Der Anstieg des Leberfettgehaltes ist meist ursächlich bedingt durch einen Anstieg des TG-Gehaltes (GAAL et al. 1983). Ähnliche Beobachtungen können bei nichtlaktierenden und laktierenden Kühen mit induzierter Steatosis hepatis durch den Prozess des Fastens gemacht werden (REID 1980). Die Steatosis hepatis steht in der Regel in Verbindung mit mehreren Komplikationen, einschließlich Ketose und reduzierter Fruchtbarkeit (Mc CORMACK 1978). Es gibt eine starke, positive Beziehung zwischen der Ausprägung der Steatosis hepatis und dem Maß der Fettmobilisation, gemessen an der Konzentration der FFS, dem Körpermasseverlust oder der Verringerung der Fettgewebsschicht (REID 1980).

Besorgniserregend ist, dass die erhöhte Aufnahme von FFS in die Leber eventuell mit einer Beschleunigung der Lipidperoxidation im Lebergewebe verbunden ist. Diese führt zum Absterben der Zellen (MUDRON et al. 1997). Dieser Prozess kann durch das ungenügende Vorhandensein von Antioxidanzien gefördert werden. Milchkühe, die vom Lipomobilisationssyndrom betroffen sind, weisen niedrige Konzentrationen an Vitamin E auf (MUDRON et al. 1997). Dieses Vitamin ist das wirksamste lipidlösliche Antioxidanz.

HOLTENIUS und TRAVEN (1990) beobachten, trotz der bekannten Beziehungen zwischen dem Fehlen der Energie und der Entstehung der Steatosis hepatis, bei allen Rindern mit DA eine physiologische Serum-Glucose-Konzentration. In der Studie sind die Plasmacopherol-Konzentrationen bei Tieren mit DA niedriger als bei Kontrollkühen. Kühe mit DA leiden an einem Vitamin E-Mangel. Die verringerten Plasmacopherol-Konzentrationen treten innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Geburt ein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Kühe mit einer DA weniger Plasma- und Lebto-copherol besitzen und die Konzentration an Vitamin E bei Kühen mit erhöhtem Leber-TG-Gehalt

zurückgehen kann. Als Ursache hierfür ist vordergründig die unzureichende Vitamin E-Aufnahme während des Fressens, vor und während der Erkrankung, zu sehen. Des Weiteren kann das gehäufte Vorkommen von Leberfunktionsstörungen zu einer erniedrigten Vitamin E-Aufnahme führen.

Das gleichzeitige Auftreten von Steatosis hepatis, Lipomobilisationssyndrom und Ketose als Hauptbestandteil eines Symptomkomplexes bezeichnet HOLTENIUS (1993) als das „Peripartale Stoffwechselsyndrom“.

2.2.2 Bovines Lipomobilisationssyndrom

2.2.2.1 Ursache und Pathogenese

Vom Bovinen Lipomobilisationssyndrom sind vor allem Kühe in der Hochlaktation (STÖBER 1978; GRAW 1992) mit einer überdurchschnittlichen Milchleistung (REID 1980) betroffen. Gleichbedeutende Begriffe aus der Literatur sind: „Fat Cow Syndrom“, „Fatty Liver Syndrom“, „Fat Mobilisations Syndrom“ und das „Verfettungssyndrom der Milchkuh“. MORROW (1976) bezeichnet die Kombination von Krankheitssymptomen fettleibiger Tiere im geburtsnahen Zeitraum als „Fat Cow Syndrom“. Es ist von der physiologisch-metabolisch bedingten, nach der Abkalbung auftretenden Leberverfettung zu trennen. Als Hauptursache des Lipomobilisationssyndroms wird ein starkes, verfettungsbedingtes Übergewicht zum Zeitpunkt des Kalbens genannt (MORROW 1976; MORROW et al. 1979).

In neueren Untersuchungen wurde festgestellt, dass auch magere Kühe vom Bovinen Lipomobilisationssyndrom betroffen sein können und somit die Fettleibigkeit beim Kalben eine untergeordnete Rolle bei der Entwicklung dieses Syndroms spielt (REID 1980; ROBERTS et al. 1981; REID et al. 1986). Der Mobilisationsgrad und die Geschwindigkeit des Abbaus angesammelter Körperfettreserven sind von größerer Bedeutung.

Die Milchleistung ist drei bis vier Wochen p. p. am höchsten. Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch nicht die größte Futteraufnahmekapazität. Der Energiebedarf für die hohe Milchleistung kann also nicht allein über die Futteraufnahme gedeckt werden (WANNER 1991; LOTTHAMMER 1991; GIESECKE 1991; BLUM 1992). Somit ist eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung des Fettmobilisationssyndroms die übersteigerte Nährstoffaufnahme während der Spätlaktation und des Trockenstehens, um Reserven für die folgende Laktation zu bilden. Es besteht die Gefahr, dass während dieser Zeit zu viel Fett gebildet wird (ROSSOW u. STAUFENBIEL 1983). Begünstigende Faktoren für die Entstehung des Lipomobilisationssyndroms sind: sehr lange Zwischenkalbezeiten, energiereiche und rohfasearme Fütterung der trockenstehenden Kühe, Verzicht

auf die getrennte bedarfsgerechte Fütterung der laktierenden und trockenstehenden Kühe sowie Mangel an aktiver Bewegung.

Das zum Fettmobilisationssyndrom führende Moment stellt die mit einsetzender Laktation p. p. auftretende negative Energiebilanz dar (STÖBER u. DIRKSEN 1982; STÖBER u. SCHOLZ 1990). Die von der Milchdrüse benötigte Menge an Glucose ist größer als das Glucoseangebot. Diese Imbalance führt u. a. zur verstärkten Fettmobilisation, das heißt zum Überschießen des Regulationsmechanismus des Energiehaushaltes (KRAMER 1992) und zum Anstieg der hepatischen Ketogenese. Das Ausmaß hängt im Wesentlichen von der abgegebenen Milchmenge ab. Die im Körper vermehrte Freisetzung von Fettsäuren erfolgt aus Fettdepots (STÖBER u. DIRKSEN 1982; KARSAI u. SCHÄFER 1984). Diese werden mit dem Blut zur Leber transportiert und dort als TG eingelagert. Ein großer Teil verbleibt in der Leber, da eine begrenzte Möglichkeit der Ausschleusung, auf Grund ungenügender Bereitstellung von Apoproteinen, besteht.

Ätiologische und pathogenetische Faktoren, die eine Rolle bei der Entstehung des Lipomobilisationssyndroms spielen, sind in Abbildung 4 dargestellt.

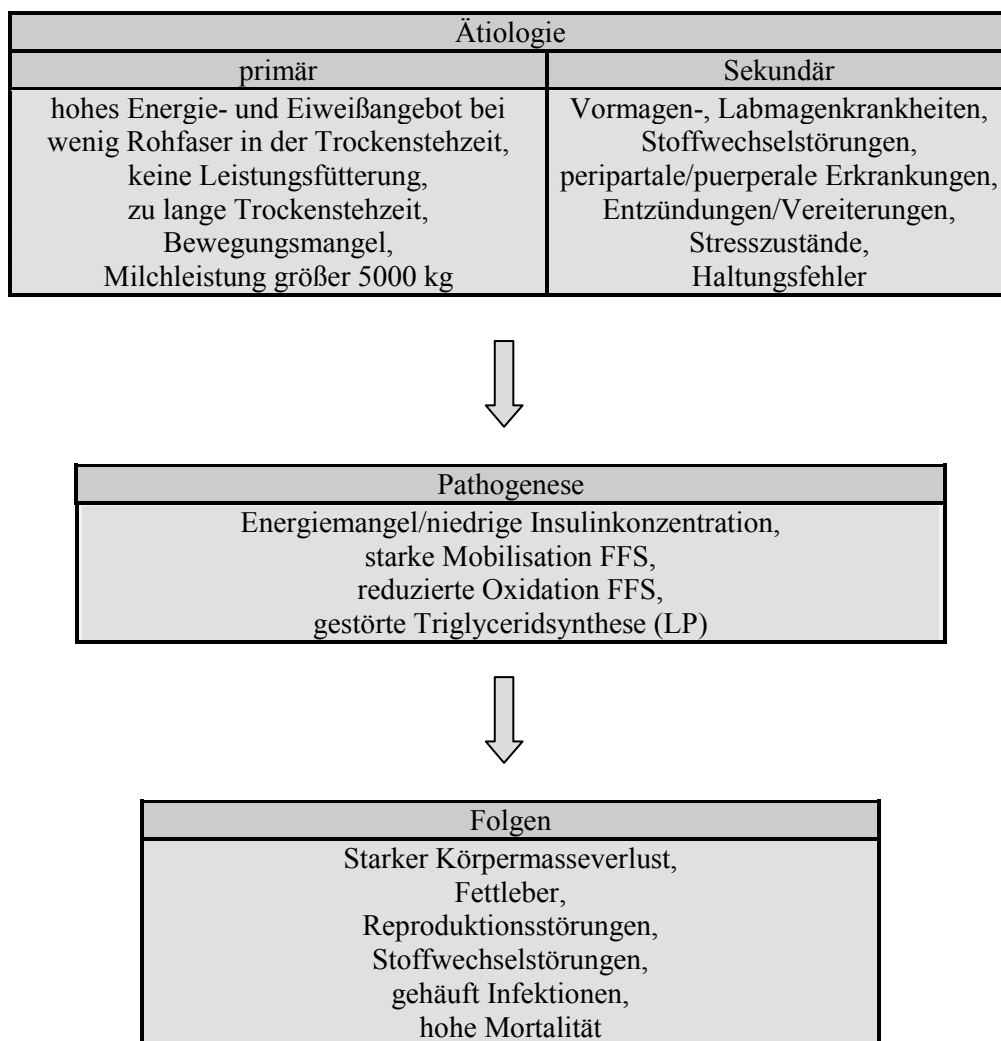


Abb. 4: Ätiologie und Pathogenese des Fettmobilisationssyndroms mit beobachteten Folgezuständen, modifiziert nach FÜRLI (1989)

Infolge der hochgradigen Lipolyse kommt es zur Einlagerung von Fetten in parenchymatöse Organe (REID 1980; ROBERTS et al. 1981). Eine regelmäßig anzutreffende Folge der übermäßigen Lipomobilisation ist insbesondere die Verfettung der Leber (Lipidosis hepatis, Steatosis hepatis), die in eine Leberinsuffizienz münden kann und unter Umständen zum Verlust des Patienten führt (REHAGE et al. 1992; SCHOLZ et al. 1992).

Am Ende der ersten Laktationswoche ist die Verfettung der Leber bereits deutlich ausgeprägt. Die Funktion der Leber als wichtigstes Stoffwechselorgan wird dadurch zunehmend eingeschränkt (REID 1980; STÖBER u. DIRKSEN 1982; GRÖHN et al. 1983; KARSAI u. SCHÄFER 1984; BOGIN et al. 1988). Da die Leber eine außerordentlich hohe Fähigkeit zur Regeneration hat, treten klinische Symptome, trotz der Stoffwechselstörungen, erst zu einem späteren Zeitpunkt auf (SPÖRI u. STÜNZI 1969). Ein großer Teil der Kühe kann diesen Energiemangel trotz hoher Milchleistung kompensieren, ohne dass es zu einer Leberverfettung kommt (JOHANSEN et al. 1993).

2.2.2.2 Geburtsnah auftretende Dislocatio abomasi – Teil des Lipomobilisationssyndroms

Bevorzugt tritt das Lipomobilisationssyndrom bei Kühen mit sehr hoher Milchleistung und sehr gutem Ernährungszustand in den ersten drei Wochen nach dem Abkalben auf (REID 1980).

Milchkühe, die an linksseitiger DA leiden, sind regelmäßig vom Lipomobilisationssyndrom betroffen (MORROW 1976; ROBERTS et al. 1981; STÖBER u. DIRKSEN 1982).

Es ist nicht eindeutig geklärt, wie das Lipomobilisationssyndrom mit der DA in Verbindung steht. Daher stellt sich die Frage, ob es den auslösenden Faktor oder den „Unterhalter“ darstellt oder ob es lediglich das Leiden begleitet. In der Literatur wird die Vermutung geäußert, dass die linksseitige DA eine auslösende Erkrankung des Lipomobilisationssyndroms von Hochleistungskühen darstellt (LENZ 1993). FÜRLI et al. (1997) beschreiben die geburtsnah auftretende DA als Teil des Lipomobilisationssyndroms.

Einige Autoren berichten über das gleichzeitige Vorkommen von Lebererkrankungen (Lipomobilisationssyndrom, Leberverfettungssyndrom) bei an DA leidenden Kühen (WOLFERS 1979; HERDT u. GERLOFF 1982).

Es konnten erhöhte Konzentrationen von FFS im Plasma von Kühen mit DA gefunden werden (KRONFELD 1965; TISCHBIREK 1983). Aus diesem Grund wird die DA als einer der möglichen auslösenden und unterhaltenden Faktoren des Lipomobilisationssyndroms angesehen (STÖBER u. DIRKSEN 1982; TISCHBIREK 1983), wohingegen die Ergebnisse von VÖRÖS und KARSAI (1987) darauf hinweisen, dass in einigen Fällen eine Lebererkrankung der DA vorausgehen kann. So stellen STÖBER und DIRKSEN (1982) die Hypothese auf, dass in diesem Fall das

Lipomobilisationssyndrom bei der Entwicklung der DA, durch das Auslösen der Labmagenatonie, eine entscheidende Rolle spielen könnte.

Das Vorkommen des Lipomobilisationssyndroms umfasst im Wesentlichen den Zeitraum zwischen den Monaten Januar bis Mai. Dies untersuchten und stellten ANDREWS et al. (1991) in 300 HF-Herden fest. In diesen Monaten wird gleichzeitig ein gehäuftes Vorkommen von Labmagenverlagerungen beschrieben.

Die postoperative Rekonvaleszenz der DA ist abhängig vom Leberverfettungsgrad, der Lipomobilisation sowie von zusätzlichen Erkrankungen der Tiere. Eine erfolgreiche Behandlung der DA muss daher neben der unverzüglichen Operation auch die Behandlung des Lipomobilisationssyndroms einschließen (REHAGE et al. 1996).

2.2.3 Ketose – häufigste Begleiterkrankung der Dislocatio abomasi

DA und Ketose sind eng miteinander verbunden (SHAVER 1996). Dabei stellt die Ketose die häufigste Begleiterkrankung einer DA dar (GRAUERHOLZ et al. 1982; MANNUSS 1984; ROBB et al. 1986; CONSTABLE et al. 1992; PEHRSON u. SHAVER 1992).

Ähnlich wie die DA ist die Ketose Folge eines Energiedefizits. Letztere wird durch die hohe Milchleistung nach der Kalbung verursacht und gleichzeitig von einer vermehrten Lipomobilisation begleitet (STÖBER u. DIRKSEN 1982).

Einige Autoren stellen bei ihren Untersuchungen fest, dass die Ketose, als primäre Ketose, bereits vor der DA bestehen kann (GRAUERHOLZ et al. 1982; VÖRÖS u. KARSAI 1987; HAGERT 1992). GRAUERHOLZ et al. (1982) und DIRKSEN (1961) bezeichnen die im Anschluss an die DA auftretende Ketose als „sekundäre Ketose“. Es ist damit nicht eindeutig geklärt, ob beide Erkrankungen unabhängig voneinander zur gleichen Zeit auftreten oder ob die Acetonämie eine Folge der Labmagenindigestion darstellt. Des Weiteren ist ungeklärt, ob die DA als Folge der Ketose aufzufassen ist.

HOFFMANN und ULBRICH (1996) leiten aus mehrjährigen Beobachtungen in Sachsen ab, dass u. a. azidotische oder alkalotische Stoffwechsellagen in Verbindung mit der Ketose zu den Fütterungsursachen zählen und somit Einfluss auf die DA besitzen. Die Ketose tritt in Herden, in denen DA vorkommen, wesentlich häufiger auf als in Herden, die diese Erkrankung nicht aufweisen (LOTTHAMMER 1992). Bei Tieren, die das Bild einer Ketose aufweisen, liegt das Labmagenverlagerungsrisiko 39-mal höher als beim Fehlen einer Ketose (ROBB et al. 1986), wobei das Vorkommen der Ketose bei linksseitiger DA wesentlich häufiger als bei der rechtsseitigen Verlagerung des Labmagens ist (CONSTABLE et al. 1992).

Kühe mit einem übermäßigen Body Condition Score (BCS) weisen ein erhöhtes Labmagenverlagerungs- und Ketoserisiko auf (SHAVER 1996).

Es wird angenommen, dass die Acetonämie eine wesentliche Ursache der Atonie der Labmagenwand darstellt. Daher wird ihr eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese der DA zugeschrieben (GRAUERHOLZ et al. 1982).

Die potentiellen Risikofaktoren der DA, das heißt Ketose und „Säure-Base-Haushalt-Abweichungen“, unterliegen einer deutlichen Jahreszeitdynamik mit negativen Auslenkungen. Dies entspricht dem jahreszeitlichen Verlauf der DA: vermehrtes Vorkommen in den Winter- und Frühjahrsmonaten (POULSEN u. JONES 1974; FÜRLI 1989; FÜRLI et al. 1994).

Störungen im Fettstoffwechsel gehen einer experimentellen Ketose voraus und sind damit Ursache für die Ketose (VEENHUIZEN et al. 1991).

2.2.4 Lipoproteine

2.2.4.1 Aufbau der Lipoproteine

TG, Cholesterol, Cholesterolester sowie Phospholipide (PL) werden an Proteine gebunden und bilden einen Protein-Lipid-Komplex (LP). Die LP verkörpern unterschiedlich große makromolekulare Aggregate, deren Hauptfunktion darin besteht, die wasserunlöslichen Lipide zu transportieren (BOGIN et al. 1992; UBALDI et al. 1992). Sie sind dynamische Moleküle im stetigen Zustand von Auf- und Abbauprozessen, welche Lipide und Proteine aktiv miteinander austauschen (UBALDI et al. 1992).

Im Inneren bestehen die LP hauptsächlich aus TG und Cholesterolestern. Diese werden umgeben von einer einfachen Schicht aus PL. Die Fettsäurereste der PL sind nach innen gerichtet, wohingegen die geladene Gruppe nach außen orientiert ist. Die Einzelschicht der PL wird durchsetzt von freiem Cholesterol und Proteinen (Apolipoproteine, Apoproteine). Diese Eiweiße bestehen aus einer fett- und einer wasserlöslichen Seite. Die LP-Innenseite tritt mit den Fetten in Verbindung. Die LP-Außenseite ist mit dem wässrigen Plasma verbunden (SCHNEIDER et al. 1996).

Mittels Elektrophorese und/oder mittels Ultrazentrifugation können die LP getrennt werden (FERRERI u. GLEOCKLER 1979; GRUMMER u. DAVIS 1984). Die Auftrennung der LP mittels Elektrophorese ergibt verschiedene Fraktionen. Man unterscheidet die Chylomikronen, prä- β -, β - und α -LP. Mittels Ultrazentrifugation lassen sich die LP in verschiedene Klassen unterteilen. Entsprechend der abnehmenden Größe und zunehmenden Dichte (auf Grund abnehmendem Lipid und zunehmendem Proteingehalt) werden sie in Chylomikronen (Dichte < 0.96 g/ml), VLDL (very low

density LP, Dichte < 1.006 g/ml), LDL (low density LP, Dichte 1.006 g/ml bis 1.040 g/ml), HDL1 (sub one) (high density LP, Dichte 1.040 g/ml bis 1.063 g/ml) und HDL (high density LP, Dichte 1.063 g/ml bis 1.21 g/ml) unterschieden (RAPHAEL et al. 1973).

Die LP entsprechen einander: die β -LP den LDL, die prä- β -LP den VLDL und die α -LP den HDL (SETZ et al. 1999). Hinzu kommt das IDL (intermediate density lipoprotein, Dichte 1.006 bis 1.020 g/ml), ein LP mit intermediärer Dichte. Es stellt ein sehr kurzlebiges Produkt in der Umwandlung von VLDL zu LDL dar (UBALDI et al. 1992; SCHNEIDER et al. 1996).

Neuere Klassifizierungen von LP gehen dazu über, LP weder nach ihrer Verhaltensweise in der Ultrazentrifuge noch nach ihrem elektrophoretischen Muster zu klassifizieren. Sie orientieren sich mehr und mehr an den Apoproteinanteil gemäß dem Partikel-Familienkonzept von ALAUPOVIC (1971).

2.2.4.2 Bovine Lipoproteine

Konzentration und Zusammensetzung von Lipiden und LP im Plasma von Wiederkäuern differieren gegenüber Nicht-Wiederkäuern (MAZUR et al. 1992). Rinder besitzen, im Gegensatz zum Menschen, eine niedrigere Konzentration an triglyceridreichen, Apolipoprotein-B-haltigen LP (MAZUR et al. 1992). Charakteristisch ist der über 90%ige Anteil an Cholesterolestern und PL am Gesamtlipidanteil der LP von Rindern (RAPHAEL et al. 1973). Die im Körper des Rindes zirkulierenden LP stellen meist α -LP dar (PUPPIONE et al. 1982). Bei diesen LP handelt es sich um ein hoch polydisperses System (PUPPIONE et al. 1982). Beim Menschen ist LDL das Hauptlipoprotein (RAPHAEL et al. 1973a; BOGIN et al. 1992). Die Mehrheit der bovinen α -LP kann vergleichbar mit der Dichtefraktion der menschlichen HDL isoliert werden (MAZUR et al. 1992).

2.2.4.3 Metabolismus der Lipoproteine

Der Metabolismus der LP ist ein sehr komplizierter und äußerst umfangreicher Ablauf. Zur Darstellung des LP-Metabolismus bezieht sich die Veterinärmedizin größtenteils auf Untersuchungen und Darstellungen aus der Humanmedizin.

Bei SCHNEIDER et al. (1996) wird der gesamte Stoffwechsel der LP ausführlich dargelegt. Der Metabolismus der LP steht in einem dynamischen Gleichgewicht und unterliegt einer sehr genauen Regulation. Leber und Darm sind die Hauptstoffwechselorgane der LP.

Lipide werden an verschiedenen Stellen des Körpers benötigt. Sie kommen als Energielieferanten, als Strukturbestandteil von Zellmembranen oder als Vorläufer für Zellprodukte vor. LP, Vehikel der Lipide, transportieren diese von einem Gewebe zum anderen. So ist es weiterhin Aufgabe der LP, Cholesterol aus sämtlichen Körperregionen zur Ausscheidung in die Leber zurück zu transportieren,

da Cholesterin in fast allen Körperzellen gebildet wird, aber nicht an diesen Orten verstoffwechselt werden kann (SCHNEIDER et al. 1996). Im Stoffwechsel der LP sind die Apolipoproteine, die Enzyme des LP-Stoffwechsels (LP-Lipase, Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) und die Bindungsproteine an den Zelloberflächen von großer Bedeutung (SCHNEIDER et al. 1996).

Eine vereinfachte schematische Darstellung der drei Hauptstoffwechselwege der menschlichen Plasmalipoproteine wird in Abbildung 5 gegeben (SCHNEIDER et al. 1996).

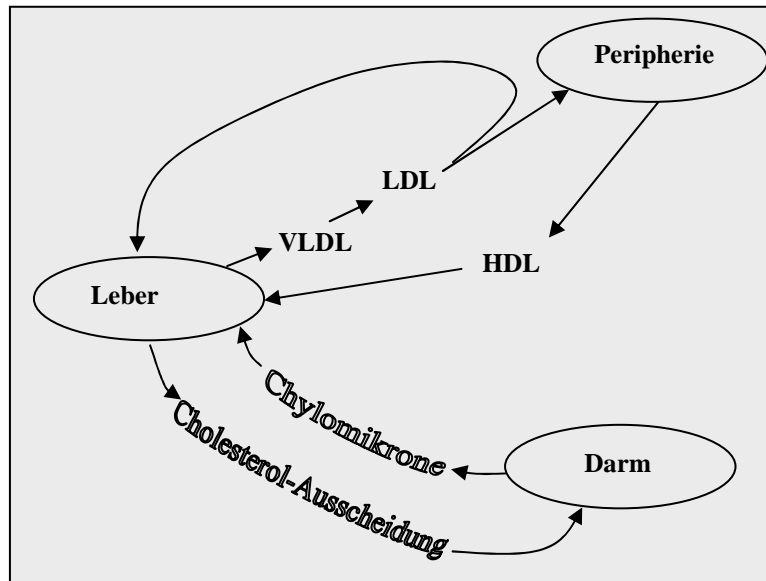


Abb. 5: Darstellung der Hauptstoffwechselwege der menschlichen Plasma-LP – schematisch (SCHNEIDER et al. 1996)

2.2.4.4 Lipoproteine bei Milchkühen im peripartalen Zeitraum

Die Konzentration der LP des Blutserums ist abhängig vom Stadium der Trächtigkeit und der Laktationsphase (RAPHAEL et al. 1973a).

Der Beginn der Laktation ist mit einer niedrigen Konzentration an Plasmalipiden und LP verbunden (MAZUR et al. 1992).

Die Tabelle 1 zeigt Anteile verschiedener Lipidsubstanzen innerhalb der Plasmalipoproteinfractionen bei Kühen zu unterschiedlichen Zeitpunkten p. p. (MAZUR et al. 1988). Veränderungen treten im Wesentlichen bei den HDL und den LDL auf.

Tab. 1: Anteil unterschiedlicher Lipidsubstanzen innerhalb der Plasmalipoproteinfraktionen zu verschiedenen Zeitpunkten p. p. (MAZUR et al. 1988)

Lipoproteinfraktion Dichte (kg·l ⁻¹)		2. Woche p. p.			6. Woche p. p.		
		VLDL	LDL	HDL	VLDL	LDL	HDL
Triglyceride (mmol/l)	x	0,018	0,044	0,023	0,019	0,051	0,024
	S	±0,001	±0,002	±0,001	±0,001	±0,003	±0,002
Cholesterol (mmol/l)	x	<0,026	0,27	1,83	<0,026	0,81 ^a	2,62
	S		±0,03	±0,10		±0,08	±0,13
Phospholipide (mmol/l)	x	<0,013	0,13	1,01	<0,013	0,41 ^a	1,27 ^a
	S		±0,03	±0,05		±0,05	±0,06
Gesamtlipide (g/l)	x	<0,04	0,25	1,51	<0,04	0,68 ^a	2,02 ^a
	S		±0,03	±0,07		±0,06	±0,12

a = Mittelwert unterscheidet sich signifikant ($\alpha < 0,001$) vom entsprechenden Befund zum Zeitpunkt 2. Woche p. p.

Typisch für Milchkühe ist eine Erniedrigung der Serumkonzentration von TG und VLDL (RAPHAEL et al. 1973a). Zirkulierende TG, Vorläufer für die Milchfettsynthese, werden schnell von der Milchdrüse aufgenommen. Der erhöhte Umsatz Triglyceridreicher LP spiegelt sich in einer Verringerung der TG und einem Anstieg der Konzentration von Serum-Cholesterol und HDL wider (MAZUR et al. 1992). Das scheint die Folge einer extensiven Lipolyse der Triglyceridreichen LP zu sein und kann durch Austausch von Lipiden und Apolipoproteinen während der intravaskulären Lipolyse der Triglyceridreichen LP durch die LP-Lipase erklärt werden (MAZUR et al. 1992). Oberflächenlipide und lösliche Apolipoproteine werden auf HDL übertragen. Die LDL-Konzentration ist in dieser Zeit ebenfalls besonders niedrig, ein markanter Abfall der apoB-Konzentration wurde gezeigt (MAZUR et al. 1988).

Im weiteren Verlauf der Laktation kommt es zum Anstieg der LP im Plasma. Laktierende Kühe weisen relativ hohe Konzentrationen an HDL auf (MAZUR et al. 1992). Dabei kann es in diesem Zeitraum bis auf das Dreifache ansteigen (SETZ et al. 1999). Die Ursachen für den erhöhten HDL-Gehalt im Plasma laktierender Kühe stellen, nach Angaben von HARTMANN (1994), die laktationsbedingte Steigerung der Apolipoproteinbereitstellung, die vermehrte VLDL-Verwertung durch die Milchdrüse und die laktationsbedingte Erhöhung der hepatischen Synthese und Abgabe von HDL dar.

2.2.4.5 Lipoproteine bei Milchkühen mit Fettstoffwechselstörungen/Steatosis hepatis

Durch Störungen im Fettstoffwechsel kann es zu einer Vermehrung (Hyperlipoproteinämie), einer Verminderung (Hypolipoproteinämie) oder zu einer Fehlverteilung (Dyslipoproteinämie) der LP kommen (HARTMANN 1994). Eine Erhöhung von Lipiden im Serum (Hyperlipidämie) ist immer gleichzusetzen mit einer Vermehrung von LP (Hyperlipoproteinämie), da die erhöhten Lipide im-

mer an eine LP-Fraktion gekoppelt sind (SCHNEIDER et al. 1996). Ein erhöhter Plasmagehalt an LP geht sehr oft mit einer Hypercholesterolämie und/oder einer Hypertriglyceridämie einher.

Das Fettlebersyndrom stellt eine besondere Komponente der Fettstoffwechselstörungen dar. Die Entwicklung der Steatosis hepatis von Milchkühen zeigt, dass diese im Zusammenhang mit der Veränderung der Konzentration von LP-Fractionen steht. Eine sich während der Laktationsphase herausbildende Steatosis hepatis erhöht die Veränderungen im Lipid- und LP-Profil (HERDT et al. 1983; RAYSSIGUIER et al. 1988; MARCOS et al. 1990). Auf Grund von schweren Leberverfettungen kommt es zum Absinken der Apolipoproteinsynthese und daraus folgend zur Akkumulation von Fetten in der Leber (BAIRD 1980; STÖBER u. DIRKSEN 1982).

Die Konzentrationen verschiedener Lipidfraktionen bei gesunden Kühen sowie bei Kühen, die eine Steatosis hepatis aufweisen, sind in der folgenden Tabelle (Tab. 2) dargestellt (MARCOS et al. 1990).

Tab. 2: Konzentration verschiedener Lipidfraktionen bei gesunden Kühen sowie bei Rindern mit einer Steatosis hepatis (MARCOS et al. 1990)

Parameter	Gesunde Kühe (n = 102)	Kühe mit Steatosis hepatis		Korrelation (r) (n = 164)
		(mittelgradig: n= 40)	(hochgradig: n = 22)	
Leber				
Triglyceride (mg je g Organfrischmasse)	<50 (20±1)	50-100 (68±2)	>100 (180±15)	- -
Serum				
Freie Fettsäuren (mmol/l)	0,50±0,03 ^b	0,75±0,08 ^c	0,95±0,12 ^c	+0,43 ^f
Triglyceride (mmol/l)	0,139±0,004 ^b	0,147±0,005 ^b	0,134±0,009 ^b	-0,02
Cholesterol (mmol/l)	3,04±0,11 ^b	2,85±0,13 ^b	2,80±0,23 ^b	-0,11
Apoprotein B (g/l)	0,13±0,004 ^b	0,11±0,004 ^c	0,10±0,004 ^d	-0,34 ^f
Apoprotein A-I (g/l)	1,32±0,03 ^b	1,30±0,05 ^{b,c}	1,19±0,06 ^c	-0,15 ^e

b-c = Mittelwerte einer Reihe mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich bei $\alpha < 0,05$ signifikant.
e-f = Korrelationskoeffizient ist bei $\alpha < 0,05$ (e) oder $\alpha < 0,001$ (f) signifikant (= Beziehung zwischen gesunden und unterschiedlich erkrankten Tieren)

Tiere mit einer Steatosis hepatis zu Beginn der Laktation haben bedeutend niedrigere LDL- und HDL-Konzentrationen (MAZUR et al. 1992). BOGIN et al. (1992) hingegen beschreiben einen Anstieg der HDL-Konzentration und ein Absinken von LDL- und VLDL-Konzentrationen. OIKAWA et al. (1997) stellen eine Konzentrationsverringering der Plasma-LP VLDL, LDL und HDL bei Tieren mit Steatosis hepatis fest. Das bedeutendste Untersuchungsergebnis von MAZUR et al. (1992) ist die dramatische Reduzierung der Plasma-LDL-Konzentration. Weitere Ergebnisse zeigen eine bedeutende Verringerung sowohl der Hauptprotein Komponente von LDL und VLDL (apoB) als auch des Strukturproteins der HDL (apoA-I) bei Kühen mit Steatosis hepatis (MARCOS et al. 1990). Insbesondere weist die Plasma-apoB-Konzentration eine negative Wech-

selbeziehung mit den Leber-TG auf (MAZUR et al. 1992). Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung, da die Sekretion von VLDL vollkommen von apoB abhängt (OIKAWA et al. 1997). Ein Fehlen der apoB-Synthese kann die LP-Bildung beeinträchtigen und führt zu einer vermehrten TG-Anhäufung in der Leber (MAZUR et al. 1992).

2.3 Endotoxine

In jüngerer Zeit wird zunehmend bakterielles ET als ein Prädispositionsfaktor der DA diskutiert (FÜRLI u. KRÜGER 1999).

2.3.1 Aufbau der Endotoxine

In der Annahme, das giftige Produkt befinde sich innerhalb der Bakterienzelle, prägte RICHARD PFEIFFER den Namen Endotoxin (WESTPHAL 1975). Heute weiß man, dass die ET (Synonym: Lipopolysaccharid, LPS) sich auf der Oberfläche der Bakterienzelle befinden (BRADE 1997). WESTPHAL et al. (1986) beschreiben die LPS als die ET gramnegativer Bakterien. Sie sind eine essentielle Komponente der äußeren Membran der Zellwand gramnegativer Bakterien (MUNFORD 1978; CULBERTSON u. OSBURN 1980; FISCHER 1997). Die ET dieser Bakterien weisen ein gemeinsames Bauprinzip auf (FREUDENBERG 1997), siehe dazu die nächste Abbildung (Abb. 6).

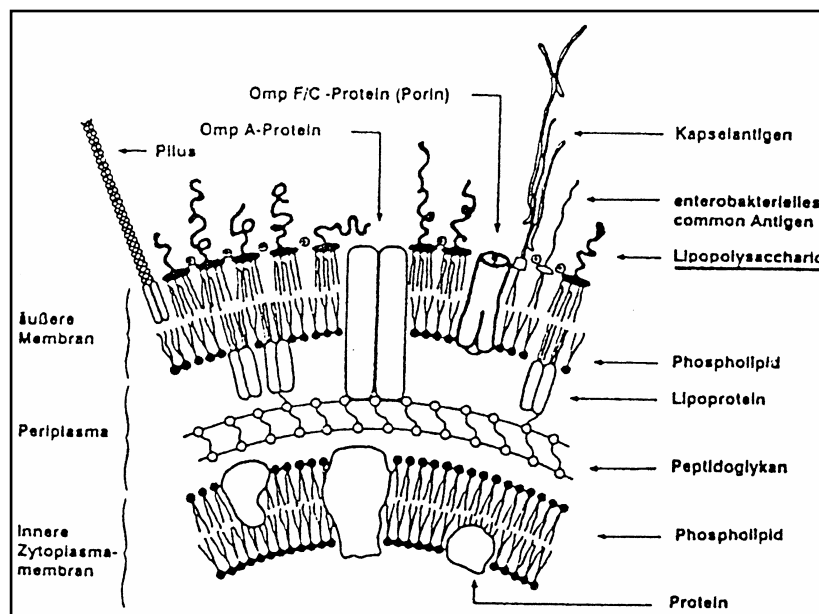


Abb. 6: Schematische Darstellung der Zellhülle eines gramnegativen Bakteriums (RIETSCHEL et al. 1993)

Das LPS wird von der bakteriellen Oberfläche als Membranfragment freigesetzt (PARKER et al. 1995). Chemisch gesehen handelt es sich bei den ET um hitzestabile LPS (PARKER et al. 1995; FREUDENBERG 1997). Sie bestehen aus einem hydrophilen Poly-

saccharidanteil und einer daran gebundenen Lipidkomponente, dem Lipid A (Abb. 7) (GALANOS et al. 1977; DREIST 1988; KRÜGER 1997). Der Polysaccharidanteil teilt sich in zwei Unterregionen auf (Abb.7). Er besteht einerseits aus der für die serologische Spezifität verantwortlichen O-spezifischen, sehr variablen Polysaccharidkette (O-Antigen) und andererseits aus dem weniger variablen Kernoligosaccharid (Core-Polysaccharid) (GALANOS 1985; FREUDENBERG 1997).

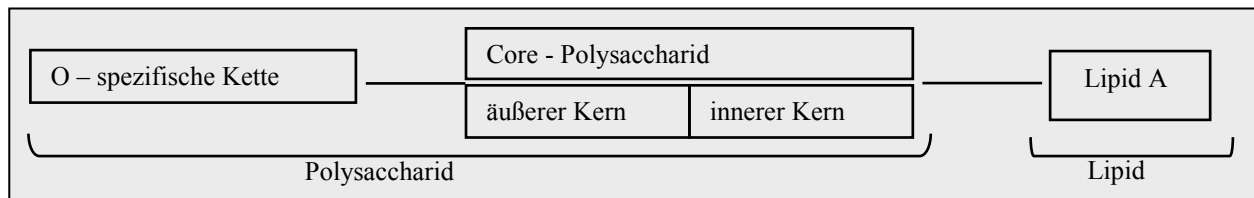


Abb. 7: Bauprinzip eines Lipopolysaccharids, modifiziert nach RIETSCHEL et al. (1993)

Das Lipid A stellt den biologisch aktiven Teil, also das endotoxische Prinzip der LPS dar (GALANOS 1985; DREIST 1988; KRÜGER 1997). Es besteht aus veresterten langkettigen Fettsäuren, Phosphorsäuren sowie aus zwei Glukosamindisacchariden (Abb. 8) (RIETSCHEL et al. 1984). Ungebundenes Lipid A ist wasserunlöslich und daher biologisch inaktiv (LÜDERITZ et al. 1973). Erst durch die Verbindung mit wasserlöslichen Substanzen, z. B. bovinem Serumalbumin, kommt es zur Ausprägung endotoxischer Aktivität. Die größtenteils einheitliche Struktur des Lipid A erklärt, warum ET unterschiedlicher Herkunft eine vergleichbare biologische Wirkung zeigen können (FREUDENBERG 1997).

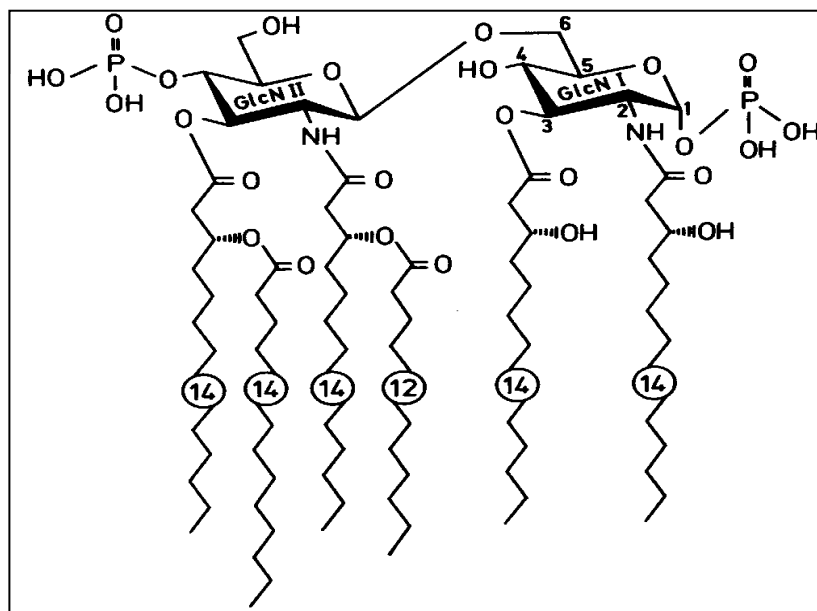


Abb. 8: Chemische Struktur von Escherischia coli-Lipid A (RIETSCHEL et al. 1993)

Bezüglich der Kolonimorphologie lassen sich bei den Enterobakterien S-(smooth) und R-(rough) Formen unterscheiden. Hierbei bezieht man sich auf die Ausbildung der Kolonieränder. Diese phänotypischen Differenzen lassen sich in der Ultrastruktur durch unterschiedliche Expressierung des O-Antigens erklären. Während alle S-Form LPS eine vollständige Zuckerkomponente enthalten,

fehlt der R-Form LPS das O-Antigen vollständig, wobei das Kernoligosaccharid unvollständig sein kann (SEYDEL et al. 1993).

2.3.2 Allgemeine Wirkung der Endotoxine

Durch die Einwirkung von ET kommt es im Organismus zu einer Vielzahl von pathophysiologischen Reaktionen, die gramnegative Infektionen begleiten (FREUDENBERG et al. 1993; FREUDENBERG 1997, KRÜGER 1997). ET werden im Anschluss an die Zellteilung, nach Lysis von Bakterien und unter Einwirkung von Antibiotika freigesetzt und können in den Blutkreislauf gelangen. Schon in den zwanziger Jahren erkannte SEIBERT (1923), dass von gramnegativen Bakterien Pyrogenwirkungen ausgehen. Diese Mannigfaltigkeit der biologischen Aktivität von ET ist dem septischen Schockgeschehen sehr ähnlich (GALANOS 1985). Unter anderem wird der septische Schock durch LPS ausgelöst. Der schädigende Einfluss der ET auf den Wirtsorganismus ist, im Gegensatz zu den Exotoxinen, nicht direkt (BIRK 1988; BRADE 1997).

Von besonderer Bedeutung ist das freie, ungebundene LPS. Es wirkt insbesondere auf Makrophagen, Granulozyten und Endothelzellen im Sinne einer Induktion einer Akute-Phase-Reaktion mit allen Folgeaktionen (KRÜGER 1997). Das Ausmaß der Reaktion ist von der Konzentration des in der Zirkulation anflutenden LPS abhängig.

Das LPS wird unspezifisch oder von Rezeptoren auf der Zelloberfläche gebunden. Durch Wechselbeziehungen zwischen dem ET und den LPS-empfindlichen Zellen des Körpers kommt es zur nachfolgenden Freisetzung von Zytokinen, Interferonen, Prostaglandinen und anderen Entzündungsmediatoren. Dies ist die Grundvoraussetzung für die Wirkung von LPS. Eine überschießende, generalisierte Zytokinfreisetzung ist speziesunabhängig und für endotoxämische Zustände allgemein typisch (FISCHER 1997).

Eine besondere Rolle kommt den Zytokinen Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) zu. Ein Überschreiten der Produktion dieser Zytokine kann zum Vollbild des ET-Schocks führen (ALBER 1997; BRADE 1997), wohingegen geringe Konzentrationen von ET im Blutkreislauf eine Stimulierung der unspezifischen Abwehr verursachen (URBASCHKEK et al. 1982). Die folgende Abbildung (Abb. 9) zeigt, welche klinischen Erscheinungen (in Abhängigkeit von der ET-Dosis) von den oben genannten Zytokinen (IL-1, IL-6 und TNF α) ausgelöst werden.

<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Spasmen im gastrointestinalen und pulmonalen Bereich • Erhöhung der Atem- und Pulsfrequenz • pulmonales Ödem • Erhöhung der Gefäßpermeabilität • Blutdruckabfall • Hyperglykämie, gefolgt von Hypoglykämie 	<ul style="list-style-type: none"> • hämatologische Veränderungen • dosisabhängige Leukozytose oder Leukopenie • Schädigung der Leber • Gerinnungsaktivierung • Mikrozirkulationsstörungen • Multiorganversagen • letaler Schock
---	---

Abb. 9: Übersicht klinischer Erscheinungen in Abhängigkeit von der ET-Dosis und den Zytokinen (IL-1, IL-6 und TNF α) (CULBERTSON u. OSBURN 1980; VLAMINCK et al. 1985; FISCHER 1997).

Die bei den meisten gramnegativen Bakterien identische chemische Struktur der LPS erklärt die qualitativ wie auch quantitativ relativ einheitlichen biologischen Wirkungen der ET auf den Organismus.

In grampositiven Bakterien hat man ebenfalls Bestandteile gefunden, welche, wenn auch viel weniger ausgeprägt als bei den Lipopolysacchariden, endotoxinartige Wirkungen besitzen. Dabei handelt es sich um Peptidoglykane, Lipoteichonsäuren (MUNFORD 1978), Lipoarabinomanne (SAVEDRA et al. 1996) und Muramyl-dipeptide (RIETSCHER u. ULMER 1997).

2.3.3 Inaktivierung der Endotoxine

Ein großer Anteil von ET, der in den Blutstrom eintritt, wird an LP und zum Teil an Chylomikronen gebunden (FREUDENBERG et al. 1980). Damit wird LPS dem Makrophagen-Kontakt entzogen. Für die Neutralisierung und Komplexierung von ET sind weitere Blutkomponenten wie Proteine, Kationen und Gallen-salze von Bedeutung (HURLEY 1995).

Die S-Form der LPS kann sich sowohl an die LP HDL (ULEVITCH et al. 1979; ZHANG et al. 1995) als auch an LDL und VLDL binden (FREUDENBERG et al. 1980; VAN LENTEN et al. 1986; FLEGEL et al. 1989; HARRIS et al. 1990). Demgegenüber komplexiert die R-Form der LPS überwiegend direkt mit Makrophagen, Monozyten, Granulozyten, Endothelzellen und Hepatozyten (ULEVITCH et al. 1981; ZHANG et al. 1995). Durch die Bindung von LPS an LP erhöht sich die LPS-Halbwertszeit im Serum auf ungefähr zwölf Stunden (MATHISON u. ULEVITCH 1979).

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen zeigen, dass LPS bevorzugt durch HDL neutralisiert wird (FREUDENBERG et al. 1980; VAN LENTEN et al. 1986;). Beim Menschen erfolgt die LPS-Inaktivierung vorrangig durch LDL (VAN LENTEN et al. 1986).

Das an LP gebundene LPS kann weder menschliche Monozyten aktivieren noch die Freigabe von Zytokinen verursachen (FLEGEL et al. 1989). Dieses Phänomen wird als LPS-Inaktivierung durch LP bezeichnet.

Weitere zahlreiche Autoren machen ebenfalls die LP für die Inaktivierung von LPS und damit für die Aufhebung der Wirkung von ET im Plasma oder im Serum verantwortlich:

PARKER et al. (1995): Sie haben verschiedene Hypothesen in Bezug auf die LP-Struktur, als Funktion der relativen Fähigkeit, das ET zu neutralisieren, getestet. Natürlich vorkommende Human-LP, eine chemisch definierte Form des r (reconstituted)-HDL und eine Lipidemulsion (Intralipid) wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse untermauern ihre Hypothese, dass LPS durch Anbindung an PL, welche sich auf der Oberfläche von r-HDL befinden, neutralisiert wird. Sie zeigen gleichzeitig, dass r-HDL eine starke Behinderung der TNF α -Induktion durch LPS, sowohl der rauhen als auch glatten Form gramnegativer Bakterien, bedingt. Die Bindung an LP reduziert die Fähigkeit von LPS, TNF α , IL-1 und IL-6 zu bilden und freizusetzen. Das Modell zeigt, dass die unterschiedlichen Konzentrationen an VLDL, LDL und HDL, welche benötigt werden, um LPS zu neutralisieren, im Verhältnis zur Konzentration der PL stehen.

HURLEY (1995) beschreibt, dass Plasma in der Lage ist, ET enzymatisch abzubauen.

WURFEL et al. (1994): Die vom menschlichen Plasma isolierten LP können bakterielles LPS binden bzw. neutralisieren und stellen somit einen wichtigen Abwehrmechanismus gegen den durch gramnegative Bakterien hervorgerufenen septischen Schock dar. Neueste Studien zeigen, dass eine infolge von Versuchen herbeigeführte Zunahme des HDL-Anteils im Plasma die unter ET-Schock leidenden Tiere vorbeugend gegen das Verenden schützt. Da LPS-bindendes Protein (LBP) anscheinend mit den LP im Plasma physikalisch verbunden ist bzw. den Transport von LPS zu den LP-Strukturen gewährleistet, ist anzunehmen, dass es eine wichtige Rolle in der Neutralisation von LPS spielt. LBP gehört zu den Lipidtransportproteinen und stellt gleichzeitig ein Akute-Phase-Protein (APP) dar.

FLEGEL et al. (1993): LPS wird nicht durch LP-freies Serum inaktiviert. Interessanterweise kann dargestellt werden, dass menschliches Apolipoprotein A-I ebenfalls LPS inhibiert. Dies zeigt, dass die Lipidkomponenten nicht unbedingt zur LPS-Inaktivierung notwendig sind, da gereinigtes humanes Apolipoprotein A-I ohne seine physiologische Lipidkomponente die Freigabe von LPS induzierten Monokinen ebenfalls behindert. Das humane VLDL ist nicht in der Lage, LPS auszuschalten.

NORTHOFF et al. (1992): Die ET-induzierte Freisetzung von Zytokinen durch Monozyten des Menschen kann durch die vorhergehende Wechselwirkung des Serums mit LPS verhindert werden. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sowohl HDL als auch LDL ET inaktivieren. Der Nach-

weis der Neutralisierung von LPS durch VLDL kann nicht erbracht werden. Die LPS-Ausscheidung ist eine Funktion der LP. Diese Aufgabe wird vor allen Dingen durch LDL, welches eine Art Puffersystem für das LPS darstellt, getragen.

BAUMBERGER et al. (1991): Sie stellen ebenfalls fest, dass LPS-HDL-Komplexe zu einer Reduzierung endotoxischer Aktivitäten in vivo beitragen, indem sie das LPS (Lipid A) daran hindern, wichtige transmembrane Signale nach der Zellbindung freizusetzen.

MUNFORD und DIETSCHY (1985): Sie berichten, dass bei Verabreichung von LPS die Konzentration der im Blut zirkulierenden HDL sinkt. Antikörper der Lipopolysaccharide verhindern die Bindung des LPS an HDL. Dadurch kommt es in Leber und Milz zum Anstieg der mittels Injektion verabreichten LPS-Konzentration.

FREUDENBERG et al. (1980): Sie nehmen an, dass die Inaktivierung von ET durch die Bindung an hepatogen gebildetes HDL, an Antikörper oder durch den enzymatischen Abbau erfolgt.

ULEVITCH et al. (1979): Plasma besitzt die Fähigkeit zur Hemmung pyrogener Aktivität von LPS. Diese geht nach der Entfettung des Blutplasmas verloren und wird erst wieder durch die Zugabe der HDL aktiviert.

SKARNES (1968): Er beschreibt eine Interaktion zwischen ET und LP im Serum und Plasma von Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen.

Laut POELSTRA et al. (1997) ist wahrscheinlich die Alkalische Phosphatase imstande, LPS zu inaktivieren.

Lysozym, Fibronectin, Serumalbumin und Anti-LPS-Antikörper werden bis zur Clearance an LPS gebunden und neutralisiert (CROSS u. OPAL 1995).

2.3.4 Elimination der Endotoxine aus dem Blut

Die Verweildauer von LPS in der Blutbahn ist abhängig von der Bindung dieser an LPS-bindende Proteine. Zu den LPS-bindenden Proteinen zählen vor allem: HDL, LBP, lösliches CD 14 (cluster of differentiation) und spezifische anti-LPS Antikörper (FREUDENBERG 1997). Während sich die ET in der Blutbahn befinden, bleibt ihre chemische Struktur erhalten.

Eine Übersicht (Abb. 10) stellt in schematisch vereinfachter Form den ET-Metabolismus dar.

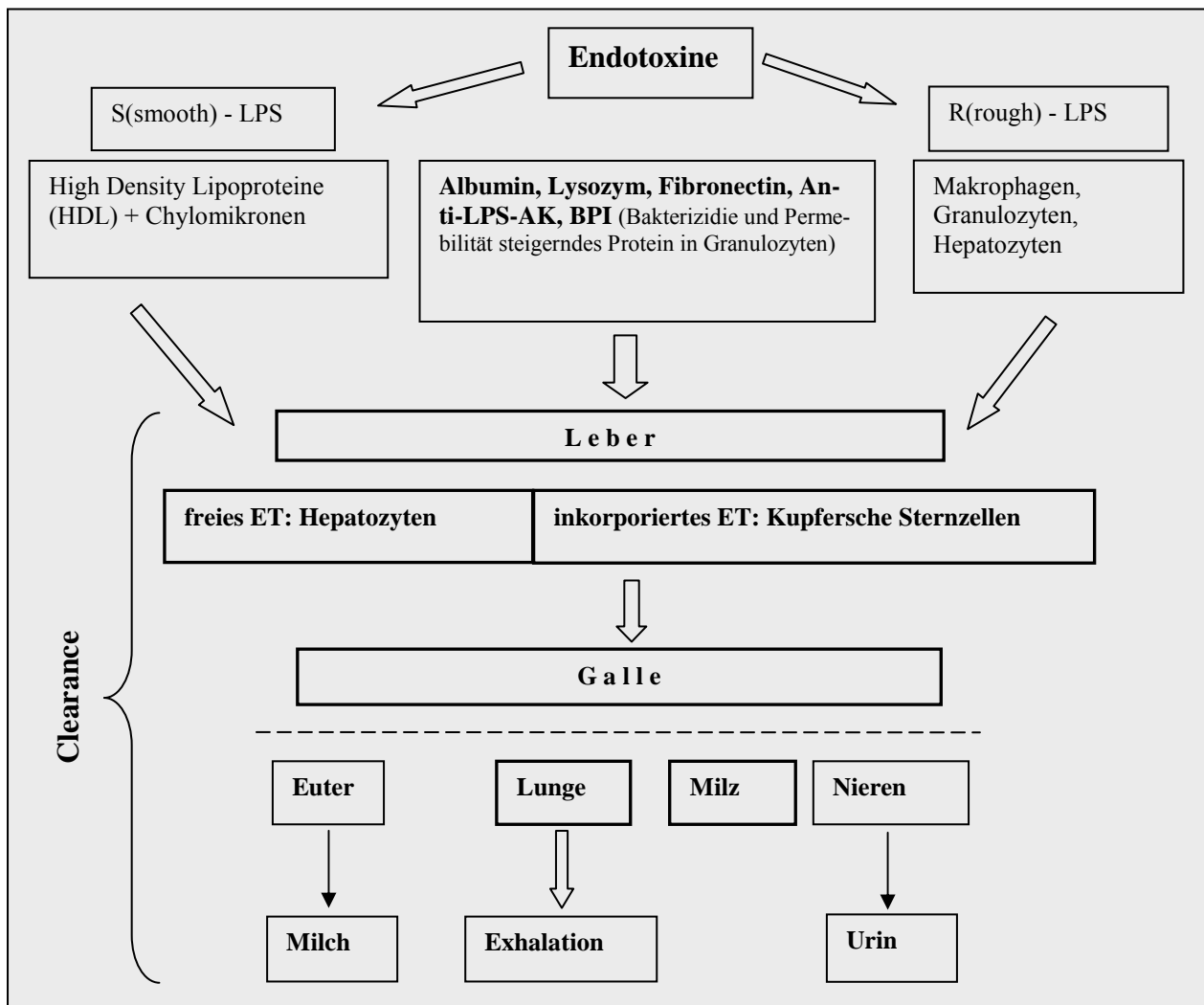


Abb. 10: Schematische Darstellung des physiologischen ET-Metabolismus (FÜRLI et al. 1998)

Durch das „Retikuloendotheliale System“ (RES) werden beide LPS-Formen, sowohl S- als auch R-LPS, aus der Blutbahn entfernt (FREUDENBERG 1997). Der Begriff „Retikuloendotheliales System“ ist heute von dem Begriff „Mononukleares Phagozytensystem (MPS)“ abgelöst worden. Dieses System kommt in verschiedenen Organen vor und bezieht vor allem die Kupferschen Sternzellen der Leber und andere Gewebsmakrophagen mit ein (KÖHLER 1982). Es berichten bereits WIZNITZER et al. (1960) in den sechziger Jahren, dass das RES die Fähigkeit besitzt, ET sehr rasch aus dem Blutkreislauf zu eliminieren.

Die Leber stellt gleichzeitig den zentralen Ort der ET-Elimination dar. FREUDENBERG (1997) beschreibt folgenden Ablauf:

Das S- wie auch das R-LPS werden anfangs von den sinusoidalen Zellen und den Granulozyten aufgenommen und können dort nachgewiesen werden. Die R-Form kann zusätzlich direkt von Hepatozyten aufgenommen werden. Zu einem späteren Zeitpunkt findet eine Translokation der ET von den sinusoidalen Zellen in die Hepatozyten statt. Im Anschluss daran erfolgt die Ausschei-

dung der ET über die Gallenwege und den Darm. Im Vergleich zum vorhergehenden Ablauf ist dieser Schritt sehr langwierig und dauert mehrere Wochen.

DREIST (1988) hingegen kann die recht einheitliche Meinung über die zentrale Rolle der Leber bei der Eliminierung und Inaktivierung von LPS weder widerlegen noch eindeutig bestärken. Statistisch konnten keine Korrelationen zwischen dem ET-Gehalt des Plasmas und den Leberenzymwerten nachgewiesen werden.

Nach neueren Untersuchungen besteht der Verdacht, dass ET über Makrophagen zusätzlich über die Lunge zellulär ausgeschieden werden kann, da LPS sekundär auch in die Lunge einwandert (FREUDENBERG 1997).

2.3.5 Wechselseitige Beziehung zwischen Fettstoffwechsel und Endotoxin

Die Entstehung einer Hyperlipidämie ist bedingt durch den dramatischen Einfluss der ET auf den Fettstoffwechsel (KRÜGER 1997). Es kommt zur Hemmung der LP-Lipase und im Anschluss daran insbesondere zum Anstieg der TG- und VLDL-Konzentration im Blut. Des Weiteren treten erniedrigte HDL-Konzentrationen auf.

Untersuchungen von FEINGOLD et al. (1993) an Ratten und Kaninchen zeigen, dass es im Rahmen von Infektionen und Entzündungen zur Erhöhung der TG- und Cholesterolkonzentration im Blut kommt. Diese Studie stellt dar, dass sowohl niedrige als auch hohe Dosierungen von ET die Serumcholesterolkonzentrationen bei Hamstern erhöhen. Das bedeutet, dass sowohl niedrige als auch hohe Dosen an LPS die hepatische Cholesterolsynthese und die gesamte Reduktaseaktivität steigern.

Bei Kaninchen erzielten HIRSCH et al. (1964) nach einer zweimaligen intravenösen Applikation von E. coli-ET (je 0,2 mg/kg Körpergewicht im Zeitabstand von 24 Stunden) stets eine Leberverfettung.

Andererseits können Störungen im Fettstoffwechsel, bedingt durch die Leber, offensichtlich den ET-Metabolismus belasten. So synthetisiert die Leber Komponenten wie z.B. C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid-A und -P, Komplementfaktoren, LPS-Bindungsprotein, LP, Mannose-Bindungsprotein, Proteinase-Inhibitoren und Metallbindungsproteine einschließlich Mangan-Superoxid-Dismutase, welche für die unschädliche Beseitigung von LPS von großer Bedeutung sind (KRÜGER u. RÖPKE 1998).

Das Vorkommen von voraussichtlich ET bezogenen Krankheiten des Rindes steigt in der frühen postpartalen Periode (ANDERSEN et al. 1996) – in einem Zeitraum, in dem hepatische Lipidosen sehr häufig sind (REID u. ROBERTS 1983).

Da die ET-Entgiftung stark von der Leberfunktion abhängt (YAMAGUCHI et al. 1982), ist ein weiteres Ziel, die Plasmaendotoxinausscheidungszeit bei Kühen mit hepatischer Lipidose zu bestimmen. ANDERSEN et al. (1996) bestimmen, nach intravenöser Verabreichung von ET des Bakteriums *E.coli* 055: B5, die benötigte Zeit des Plasmas, ET auszuschleiden (EPDT= endotoxin plasma disappearance times). Kontrolltiere können die ET-Konzentration innerhalb von 30 Minuten abgeben. Dagegen besitzt die Gruppe mit einer sich spontan entwickelten hepatischen Lipidose nicht die Fähigkeit, die verabreichte Konzentration des ET innerhalb der Versuchszeit (360 Minuten) auszuschleiden. Ein Tier stirbt nach drei Stunden, die anderen Tiere weisen nach sechs Stunden immer noch hohe Ansammlungen von ET im Blutplasma auf. Dies zeigt, dass es auf Grund der Leberverfettung zu einer Verringerung der ET-Detoxifikation kommt. Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Theorie, dass Tiere mit hepatischer Lipidose empfindlicher auf ET, von gastrointestinalem oder von mit gramnegativen Bakterien besiedelten Organen stammend, reagieren als gesunde Tiere. Dieses Ergebnis hat große klinische Bedeutung, da eine hepatische Lipidose bei mehr als einem Drittel der Hochleistungskühe nach dem Kalben auftritt und mit einem hohen Vorkommen an infektiösen und metabolischen Erkrankungen verbunden ist (REID u. ROBERTS 1983). Diese Studie unterstreicht weiterhin die Rolle der hepatischen Lipidose bei der Entstehung von Krankheitskomplexen. NOLAN (1981) beschreibt ebenfalls, dass die Fähigkeit der Leber zur Neutralisierung der ET infolge einer Verfettung erheblich herabgesetzt ist.

2.3.6 Einfluss der Endotoxine auf den Entstehungsmechanismus der Dislocatio abomasi

Es wird eine Reihe von Rindererkrankungen mit der Endotoxämie in Verbindung gebracht, wie z. B. Pansenazidose, coliforme Mastitis und Laminitis.

Ein wichtiger Faktor in der Entstehung von Krankheiten scheint der Übertritt von ET aus einem entzündeten oder erkrankten Organ, beispielsweise dem Gastrointestinaltrakt und der Milchdrüse, in den systemischen Kreislauf zu sein (ANDERSEN et al. 1996).

Erfahrungen und Vorstellungen über den Einfluss der ET auf das Zustandekommen der DA haben bislang nur sehr wenige Autoren geäußert. Sehr wahrscheinlich ist eine enge Wechselbeziehung zwischen Energiestoffwechsel, freiem ET und DA (FÜRLI u. KRÜGER 1999). Es wird vermutet, dass Erkrankungen, die mit einer Toxämie einhergehen, das Auftreten von Labmagenverlagerungen begünstigen (GEISHAUSER 1995).

VLAMINCK et al. (1985) beschreiben, dass die DA meist mit Entzündungsprozessen und daher mit der Freisetzung von ET verbunden ist. Pathologische Befunde zeigen meist Rötung und Ödematisierung der Tunica mucosa und der Tunica serosa. Teilweise sind auch Erosionen und Ulzerationen der Tunica mucosa zu erkennen (DIRKSEN 1978). Die Untersuchungsergebnisse von VLAMINCK et al. (1985) zeigen, dass zwei Stunden nach hoher ET-Dosierung ein völliger Stillstand der

Labmagenentleerung auftritt. Dieser Zustand hält mindestens fünf Stunden an. Der am deutlichsten dosisbezogene Effekt von ET bei Rindern scheint die Hemmung der Labmagenentleerung zu sein. Bei Verringerung der ET-Konzentration war der Einfluss auf den Labmagen geringer. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch ein vermehrtes Absterben gramnegativer Pansenbakterien ein verstärkter Einfluss des ET auf den Entleerungsmechanismus des Labmagens erfolgen kann. Eine der DA vorausgehende Leukopenie unterstützt diese Hypothese (FÜRLI et al. 1996).

Große Konzentrationen von ET treten in der Pansenflüssigkeit von Rindern auf. ANDERSEN et al. (1994) zeigen, dass die Ansammlung von ET steigt, wenn Kühe mit Konzentrat oder Getreide gefüttert werden anstatt mit ballaststoffreichen Futtermitteln. Eine Translokation des ET von der Pansenflüssigkeit in den Blutkreislauf ist möglich.

Bei Ziegen führt LPS, in subletalen Dosen injiziert, zu Fieber, Herzfrequenzveränderungen und im Wesentlichen zur Abnahme der Pansenmotilität (VAN MIERT 1973).

VERHEIJDEN et al. (1980) machen bei Kühen dieselbe Erfahrung. Die Stase der Pansenmotilität können sie jedoch nur bei intravenöser, nicht dagegen bei intramammärer ET-Applikation hervorrufen. RADOSTITIS (1970) beschreibt eine perakute Kolimastitis und diagnostiziert neben den allgemein bekannten klinischen Symptomen gleichzeitig eine Stase der Pansenmotilität. Gleiche Untersuchungsergebnisse werden von MULLENAX et al. (1966) dargestellt. Aus dem Panseninhalt von Schafen und Rindern wird eine toxische Substanz isoliert und im Anschluss daran verabreicht. Nach anfänglicher Leukopenie wird nachfolgend eine Leukozytose festgestellt. Weiterhin wird eine Hemmung der Pansenmotilität diagnostiziert.

Ein wesentlicher Teil der Untersuchungen von DREIST (1988) beschäftigt sich mit der Zusammenhangsdarstellung zwischen ET-Konzentration, Leberenzymwerten und der Störungen des Magen-Darm-Trakts, so u. a. auch mit der DA. Die Ergebnisse zeigen, dass Probanden mit gastrointestinalen Störungen schubartige Erhöhungen des ET-Gehaltes im Blut aufweisen und somit eine Translokation des ET stattgefunden haben kann. Inwieweit die gemachten Beobachtungen Bedeutung für die Pathogenese der DA besitzen, ist noch ungeklärt.

SUSTRONCK (1998) sieht die ET ebenfalls als möglichen ätiologischen Faktor bei der Entstehung der Labmagendilatation und somit der DA an.

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Untersuchungsbetrieb, Tiere und Fütterung

Die Untersuchungen erfolgten von Januar bis März in einem intensiv bewirtschafteten Rinderbestand (Zuchtvieh- und Qualitätsmilch-GbR) in Thüringen. Bei den Kühen handelte es sich um die Rasse Schwarzbuntes Milchrind mit einem durchschnittlich 82,5%-igem HF (Holstein Friesian)-Anteil. Die Tiere wurden in Laufstallhaltung mit Spaltenboden gehalten. Die Fütterung erfolgte nach Richtlinien des deutschen Futterbewertungssystems, computergesteuert zweimal täglich und wurde leistungsorientiert durchgeführt. In der Trockenstehperiode wurden die Kühe mittels Hochbandverteilung mit Heu, Stroh, Anwelksilage und Mineralstoffgemisch gefüttert (Tab. 3). Das Futter wurde als totale Mischration (TMR) verabreicht. Über Selbstränken konnte Wasser ad libitum aufgenommen werden. Laktierende Rinder wurden zweimal täglich gemolken. Vor der Kalbung wurden die Tiere aus der Gruppenhaltung in separate Abkalbe-Boxen umgestallt.

Tab. 3: Tagesration für die Trockensteher (3-0 Wochen a. p.) (1) und Tagesration für die Kühe und Färsen in der Früh-laktation (2)

Futterart	OS1 (kg)	OS2 (kg)	TS1 (kg)	TS2 (kg)	NEL1 (MJ)	NEL2 (MJ)
Silomais GQ WRFS 2/95	4,85	16,00	1,65	5,44	10,99	36,25
Gersteganzpflanze Trockengrün-	8,50	2,00	3,31	0,78	18,99	4,47
Anwelkwiesengras 1. GQ 100N	1,40	3,00	0,49	1,05	2,79	5,98
Rapskuchen A 12.95	0,37	0,80	0,33	0,70	2,79	6,02
Biertreber gepreßt	2,65	2,3	0,76	0,66	4,71	4,09
Sommerweizenstroh	2,50	/	2,13	/	6,83	/
Preßschnitzsilage	1,2	/	0,20	/	1,30	/
Milchleistungsfutter 20% Rohpro-	0,50	/	0,43	/	3,39	/
Luzerne Trockengrün	/	1,10	/	0,99	/	4,93
Fischmehl GQ>8% F70-75 R	/	0,20	/	0,18	/	1,44
Sommergerste / Weizen 2/3 95	/	3,50	/	3,04	/	26,04
Sojabohne techn. getrocknet	/	1,00	/	0,89	/	8,93
Ration gesamt	21,97	29,9	9,30	13,73	51,80	96,16

OS = Originalsubstanz; TS = Trockensubstanz; NEL = Nettoenergie Laktation

Die nachfolgenden Angaben zum Milchviehbestand beziehen sich auf Durchschnittswerte. Die Gesamt-tierzahl betrug 1400 Rinder, wovon die Anzahl der gleichzeitig laktierenden Kühe bei 1250 Tieren lag. Die Milchleistung pro Laktation und Tier betrug im Durchschnitt 6800 (5400-8240) Liter. Die Milch wies einen Fettgehalt von 4,3% und einen Eiweißgehalt von 3,4% auf. Weitere Angaben zum Milchrinderbetrieb: Abkalbealter von Färsen 25 Monate, Trockenstehzeit zwischen sechs und acht Wochen, Laktationsdauer 305 Tage, Zwischentragezeit 95 Tage.

3.2 Versuchsanordnung sowie Gruppeneinteilung

Die Blutproben wurden auf der Basis eines Screenings (FÜRLL et al. 1997) am dritten d p. p. hinsichtlich einer möglichen Entstehung der DA untersucht. Dabei wurden 250 Rinder in die Untersuchung einbezogen. Bei positivem Ergebnis, das heißt bei veränderter BHB- oder K-Konzentration bzw. Leukozytenzahl, erfolgten am siebenten, zwölften, 17., 22. und 28. d p. p. weitere Probenentnahmen. Insgesamt wurden mittels dieser Untersuchungsmethodik 15 Tiere (6%), die später eine DA entwickelten, mit genannten Parameterveränderungen erfasst (Tab. 4).

Tab. 4: Zusammenfassende Darstellung der Gruppeneinteilung mit den dazugehörigen Tieren

	Tier-Nr.	Partus	Alter der Tiere (Jahre)	Anzahl der Kalbung	Diagnosestellung	Zusatzbefunde
Gr. I	24	9. 1.	3,5	1	19. d p. p.	Kolimastitis
	28	10. 1.	8	5	17. d p. p.	keine
	105	31. 1.	4,5	2	05. d p. p.	} Retentio secundinarum
	146	09. 2.	4	2	17. d p. p.	
	165	13. 2.	5	3	14. d p. p.	Zughilfe
	167	13. 2.	2,5	1	04. d p. p.	keine
	207	24. 2.	3	1	07. d p. p.	keine
Gr. II	52	17. 1.	5,5	2	26. d p. p.	1*
	67	20. 1.	2,5	1	22. d p. p.	keine
	88	25. 1.	4,5	2	22. d p. p.	keine
	169	14. 2.	5	2	34. d p. p.	Kolimastitis
	186	19. 2.	4,5	2	35. d p. p.	keine
	193	20. 2.	3	1	22. d p. p.	Kolimastitis
	216	26. 2.	2,5	1	29. d p. p.	keine
	232	01. 3.	2,5	1	24. d p. p.	Totgeburt
KG	204	24. 2.	2	1	} o.b.B.	} keine
	217	26. 2.	3	1		
	218	26. 2.	2,5	1		
	220	27. 2.	2	1		
	226	28. 2.	3,5	2		
	228	28. 2.	3,5	2		
	235	02. 3.	3,5	2		
	236	02. 3.	2,5	1		
	239	03. 3.	3	1		
	241	03. 3.	4	2		

(1*= hypokalzämische Gebärpärese)

Zehn gesunde Kühe dienten als KG (Kontrollgruppe) und wurden den Tieren mit linksseitiger DA gegenübergestellt. Tiere mit klinischer Diagnose DA wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe I (Gr. I) erfasste Tiere, bei denen es innerhalb der ersten 19 d p. p. zur Verlagerung des Labmagens kam. In der Gruppe II (Gr. II) befanden sich Rinder, die im Zeitraum 20. d p.p. bis fünf Wochen p. p. eine DA aufwiesen. In diese zwei Gruppen gingen sowohl Ergebnisse vor der klinischen Diagnose DA als auch nach erfolgter Labmagenreposition ein, d.h., in Gr. I geben alle Resultate des dritten d p.p, in Gr. II bis zum 17. d p.p. den Zustand v o r festgestellter DA wieder. In

einer dritten Gruppe (Gr.III) wurden jeweils die Ergebnisse zusammengefaßt, die bei der letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA bei Tieren der Gr. I und II erhoben wurden. Sie beinhalten Analysen von lediglich zwei bis vier Kühen, die wie folgt verteilt waren: dritte d p.p. – drei Tiere; siebente d p.p. – keine Tiere; zwölfte d p.p. – drei Tiere; 17. d p.p. – vier Tiere; 22. d p.p. – zwei Tiere; 28. d p.p. – drei Tiere. Wegen der kleinen n-Zahl wurde auf eine gesonderte Signifikanzprüfung verzichtet.

3.3 Probenentnahme und –aufbereitung

Zur Bestimmung klinisch-chemischer und immunologischer Parameter wurden mittels Punktion aus der Vena jugularis Blutproben entnommen. Im Bereich der Einstichstelle wurden zunächst die Haare entfernt und rasiert. Im Anschluß daran wurde die Haut sorgfältig mit einem Aceton-getränktem Zellstoff gereinigt und folgend mit einem Alkohol-getränktem Zellstoff desinfiziert. Um die Kontamination der Proben mit Umweltkeimen auszuschließen, erfolgte zuerst die Entnahme der nicht zum ET-Nachweis, sondern zur Enzymuntersuchung bestimmten Blutproben (Spüleffekt). Die Probenentnahme und Aufbereitung erfolgten vormittags zwischen 10:00 und 12:00 Uhr. Die Blutproben wurden in sterilen Glasröhrchen ohne Zusatz zur Serumgewinnung und in EDTA beschichteten Kunststoff-Röhrchen (Firma GREINER, Nürtingen; Art.-Nr. 455051) aufgefangen. Zur Gewinnung des Blutserums wurden die Proben für 10 min bei 3800 g zentrifugiert. Anschließend wurde das überstehende Serum in vier Eppendorfgefäße zu je 1 ml Serum abpipettiert. Zur Bestimmung des freien ET wurden aus den EDTA beschichteten Kunststoff-Röhrchen ca. 2 ml Überstand des Plasmas in verschließbare pyrogenfreie Bor-Silikat-Röhrchen (Firma BIORHITTAKER, USA; Art.-Nr. 039201001) abpipettiert. Die Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials erfolgte bei einer Temperatur von -18°C.

3.4 Bestimmungsmethoden labordiagnostischer Parameter

Es wurden folgende Parameter untersucht: β -Hydroxy-Butyrat (BHB), freie Fettsäuren (FFS), Cholesterol (Chol.), Triacylglycerol (TG), Phospholipide (PL), α -Lipoproteine (α -LP), β -Lipoproteine (β -LP), prä- β -Lipoproteine (prä- β -LP), Endotoxin (ET), Anti-Lipid A-Antikörper (IgG) (ALAAK), C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Creatinkinase (CK), Bilirubin (Bili.), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Lactat-Dehydrogenase (LDH), Glucose, Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Chlorid (Cl), Eisen (Fe), Magnesium (Mg), anorganisches Phosphat (Pi), Gesamteiweiß (GEW), Albumin, Harnstoff (Hst), Creatinin (Crea).

3.4.1 Hämatologische sowie klinisch-chemische Untersuchungsmethoden

Die Bestimmungen klinisch-chemischer Parameter in den Blutseren wurden im Labor der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durchgeführt. Die für die Analysen verwandten klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden sind in Tabelle 5 dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Referenzbereiche, welche zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit herangezogen wurden (ROSSOW et al. 1987).

Die Labormethoden sind standardisiert und international anerkannt. Sie wurden täglichen laborinternen Kontrollen mittels Precinorm und Precipath (Fa. BOEINGER MANNHEIM) sowie Kontrollseren von RANDOX hinsichtlich ihrer Präzision unterzogen (relative Streuung 1,3-4,1%). Zusätzlich werden extern durchgeführte monatliche Ringkontrollen durch das Labor der Veterinärmedizinischen Fakultät der Reichsuniversität Utrecht, Leitung Prof. Dr. Th. WENSING, untersucht. Die Aktivitätsbestimmung der Enzyme erfolgte am Hitachi 704 bei 37°C.

Tab. 5: Darstellung der klinisch-chemischen Parameter, deren Bestimmungsmethoden und dafür verwandte Geräte sowie Referenzbereiche der Parameter (KRAFT u. DÜRR 1999)

	Parameter/ Einheit		Gerät	Methode	Referenz- bereich	
Fettstoff- wechsel	FFS	μmol/l	Hitachi 704	enzymat. Bestimmung	2	550-800
	PL	} mmol/l		enzymat. Farbtest	1	
	TG			GOP-PAP-Methode	1	0,17-0,5
	Chol.			CHOD-PAP-Methode	1	2,5-4,5
	BHB			UV-Methode	2	bis 0,6
Leberstoff- wechsel	ASAT	} U/l	Hitachi 704	optimierte Standard-Methode der DGKC	1	bis 80
	GLDH			enzymatischer Test	1	bis 10
	LDH			optimierte Standard-Methode der DGKC	1	2000-2500
	GGT			nach Szasz	1	bis 50
	Bili.	μmol/l		nach Jendrassik u. Groff	2	2-5
	Glucose	mmol/l		Hexokinase		2,2-3,3
Eiweiß- stoffwechsel	Albumin	g/l	Hitachi 704	mit Bromcresolgrün	1	24,5-34
	GEW	g/l		Biuret-Methode	1	68-80
	Hst	mmol/l		kinetischer UV-Test	1	3,3-5,0
	Crea	μmol/l		Methode nach Jaffe	1	88-177
Mineral- stoffwechsel	Cl	} mmol/l	1*	coulometrische Titration		90-110
	Pi		Hitachi	Molybdat-Reaktion	1	1,6-2,3
	K		KNa 2	ionensensitive Elektrode		3,5-4,5
	Na		KNa 2	ionensensitive Elektrode		135-157
	Mg	} μmol/l	Hitachi 704	mit Xylidylblau	1	0,8-1,2
	Ca			mit O-Kresolphthalein	1	2,5-2,8
	Fe			mit Ferrozin	1	21-33
	Leukozyten	10 ⁹ /l		Kammerzähl-Methode		4-10
	CK	U/l	Hitachi 704	2*	1	bis 250

1 = Fa. BOEINGER MANNHEIM, 2 = Fa. RANDOX, 1* = Ciba Corning Chloride Analyser 925, 2* = NAC aktivierte optimierte Standardmethode der DGKC

3.4.2 Bestimmung von freiem Endotoxin

Am Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig, Leitung Prof. Dr. M. Krüger, erfolgte die Bestimmung von freiem ET. Zum Nachweis von freiem ET wurde der Limulus-Amoebocyten-Lysat-Test (LAL-Test), ein anerkannter Test, genutzt. Dieses System beruht auf der Reaktion von freiem ET mit den Amoebocyten (Blutkörperchen) des Pfeilschwanzkrebses *Limulus polyphemus*. Das Reagenz wird aus der Hämolymphe dieser Tiere hergestellt. Zur Bestimmung des freien ET kam ein kommerziell angebotener LAL-Test („QCL-1000“/FA. BIOWITTAKER) zum Einsatz. Die Durchführung erfolgte gemäß den Herstellerangaben:

- Auftauen der Proben,
- Verdünnung der Plasmaproben 1:10 mit endotoxinfreiem Wasser (Fa. BRAUN MELSUNGENSEN AG, Melsungen; No. 7093A63) in pyrogenfreien Verdünnungsröhrchen der Firma BIOWHITAKER (USA; No. 039207001),
- Vortexen,
- Inkubation: 5 min bei 70° C in einem Wasserbad,
- Abkühlen der Plasmaprobe auf Raumtemperatur,
- Überpipettieren von 50 µl auf sterile 96er Flachboden-Mikrotiterplatten (Fa. GREINER, Nürtingen No. 655180).
- Zur Erstellung der Eichkurve bzw. –geraden wurde der mitgelieferte ET-Standard (*E.coli* O111) in den Verdünnungsstufen 0,1; 0,05; 0,025; 0,012 und 0,005 EU/ml (1EU = 100 pg ET) ebenfalls auf die Platte aufgetragen. Unter Einbeziehung der Probenverdünnung von 1:10 betrug die unterste Nachweisgrenze für freies ET 0,125 EU/ml Plasma.
- Nachfolgend wurden 50 µl LAL-Lysat zu den Proben und dem Standard zugegeben und für 10 min bei 37° C inkubiert.
- Darauf wurden 100 µl Substrat je Kavität einpipettiert und weitere 6 min bei einer Temperatur von 37 °C inkubiert.
- Im Anschluss daran wurde durch Zugabe von 50 µl 25%iger Essigsäure die Reaktion gestoppt.
- Extinktionsbestimmung der Proben erfolgte bei 405 nm im Reader (Anthos HAT III, Fa ANTHOS/Köln).
- Zur Auswertung der optischen Dichte (optical density = OD) wurde das Softwareprogramm KINSTAR genutzt.
- Lag der Extinktionswert jenseits des oberen Linearitätsbereiches von 1 EU/ml, so wurde die Probe entsprechend 1:100 bzw. 1: 1000 vorverdünnt und nochmals bestimmt.

3.4.3 Bestimmung der Anti-Lipid A-Antikörper (IgG)

Am Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Leitung Prof. Dr. M. Krüger, wurde zur Ermittlung der Konzentration der ALAAK eine entsprechende Bestimmungsmethode erstellt (FRITSCHKE 1998). Dieses Verfahren, ein direkter Antikörper-ELISA, wurde zur Bestimmung der OD-Werte genutzt, um daraus die relative Konzentration zu bestimmen und Konzentrationsänderungen aufzuzeigen. Zur Bestimmung der ALAAK wurden Flachboden-Mikrotiterplatten des Typs „Maxisorp“ (Fa. NUNC, Wiesbaden) mit Lipid A belegt (RÖPKE et al. 1997).

Die weitere Bearbeitung wurde wie folgt durchgeführt:

- Serumproben wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut und homogenisiert.
- Anschließend wurden sie in 0,5%-iger PBS-Tween-Lösung mit 2%-igem Gelatinezusatz im Verhältnis 1:50 verdünnt. Gleiches geschah mit der Positiv-Kontrolle und der Negativ-Kontrolle, für die fetales Kälberserum (Fa. SIGMA, Deisenhofen) zur Anwendung kam.
- Vorverdünnte Proben wurden als Doppelansatz und die Positiv- und Negativ-Kontrolle als Vierfachansatz auf die Mikrotiterplatte aufgetragen.
- Nachfolgend wurde die Platte eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.
- Dann wurde sie viermal mit Waschpuffer (PBS-Tween) gewaschen.
- Im Anschluss daran wurden pro Kavität 100µl Konjugat-Lösung 1 hinzugegeben.
- Das Konjugat bestand aus Biotin-markierten Anti-Rind-IgG (Fa. SIGMA, Deisenhofen), im Verhältnis 1:35.000 in 0,1%-iger PBS-Tween-Lösung verdünnt.
- Nach 30 minütiger Inkubation bei Raumtemperatur erfolgte ein dreimal wiederholter Waschvorgang.
- Daran anschließend wurde jede Kavität mit 100µl Konjugat-Lösung 2 beschichtet, welche im Verhältnis 1:1000 in 0,1%-iger PBS-Tween-Lösung verdünnten Strept-Avidin-POD-Komplexen (Fa. SIGMA, Deisenhofen) vorlag.
- Nach einer Inkubation von 15 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Platte dreimal mit Waschpuffer gewaschen.
- Im Anschluss daran wurde die Mikrotiterplatte mit 100 µl Substrat-Lösung pro Kavität versehen.
- Die Substrat-Lösung bestand aus einer 0,1 molaren Zitrat-Lösung und 0,2 molaren Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung, welche im Verhältnis 1:1 versetzt mit 10 mg OPD (Fa. SIGMA, Deisenhofen) pro 10 ml Puffergemisch die Pufferstammlösung ergab.
- 10 ml dieser Stammlösung wurden kurz vor dem Auftragen auf die Mikrotiterplatte mit einer Menge von 6µl 30 %-igem Wasserstoffperoxid versetzt.

- Abschließend erfolgte in einer Dunkelkammer eine 30-minütige Inkubation bei Raumtemperatur.
- Nach Beendigung dieses Vorgangs wurde die enzymatische Reaktion durch Zugabe von 150µl Schwefelsäure pro Kavität abgestoppt.
- Zusätzlich wurde ein parallel mitgeführter Ansatz (Proben und Kontrollen) auf eine nicht mit Lipid A beschichtete Mikrotiterplatte aufgetragen und wie bereits beschrieben behandelt.

Die Auswertung erfolgte fotometrisch. Es wurden die OD-Werte der einzelnen Kavitäten bei einer Wellenlänge von 492 nm gemessen und deren Mittelwerte bestimmt. Als repräsentativer Ausdruck wurde für die ALAAK-Konzentration das Quadrat der OD-Werte gewählt (FRITSCH 1998).

3.4.4 Bestimmung der Lipoproteine

Der Nachweis von LP im Blutserum erfolgte im Fettstoffwechsellabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Leipzig, Direktor Prof. Richter, mit einem in der Humanmedizin angewendeten System. Zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der LP wurde das Elektrophorese-System RAPIDOPHOR[®] (Fa. IMMUNO AG/Wien) verwandt. Der dazu benötigte Reagenziensatz wurde von der gleichen Firma bezogen (LIPIDOPHOR[®] All In 12).

Das Prinzip beruht auf elektrophoretischer Trennung der LP in einem albuminhaltigen Agarmedium. Durch chemische Präzipitation mit Polyanionen kommt es zur Darstellung der LP-Fractionen (prä-β-LP, α-LP und β-LP). Mit Präzisionsdensitometern wurden eine quantitative Auswertung der LP-Banden und eine Dokumentation der Befunde vorgenommen. In der Auswertung der Pherrogramme wurde sich auf die Konzentrationsansammlung der LP im humanmedizinischen Bereich bezogen, da es in der Veterinärmedizin hierfür noch keine Präzisierung gibt. Vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung von LP-Konzentrationen mittels Elektrophorese und Ultrazentrifugation zeigten, dass zwischen beiden Bestimmungsmethoden keine signifikanten Unterschiede bestehen (SETZ et al. 1999). Die Referenzwerte bei gesunden adulten weiblichen Rindern liegen vom ersten bis fünften d p. p. für α-LP zwischen 160-266 mg/dl, für β-LP zwischen 43-72 mg/dl, für prä-β-LP zwischen 2,2-6 mg/dl (SETZ et al. 1999). Vom sechsten bis zum 39. d p. p. betragen die Konzentrationen für α-LP 162-511 mg/dl, für β-LP 66-124 mg/dl, für prä-β-LP 8,1-12,7 mg/dl (SETZ et al. 1999).

3.4.5 Lagerungsversuch

Da die Konzentrationsbestimmung der LP erst nach sechs bis acht Wochen erfolgen konnte, sollte ein zusätzlich durchgeführter Lagerungsversuch zeigen, dass es bei längerem Einfrieren der Proben (ca. zwei bis drei Monate) zu keiner weiteren Konzentrationsbeeinflussung der LP kommt (Tab. 6).

Zur Durchführung des Lagerungsversuches wurde einem Teil der Proben Saccharose als Stabilisator zugesetzt. Die Lagerung der Proben erfolgte bei -20°C , das Auftauen bei Zimmertemperatur. Das oben erwähnte Elektrophoresesystem kam zur Anwendung. Die statistische Absicherung der Lagerungseinflüsse erfolgte mittels u-Test.

Für die Untersuchungen zum Lagerungseinfluss auf die LP-Konzentrationen bei Rindern wurden drei erwachsene weibliche Tiere herangezogen. Diese entstammten derselben Leistungsgruppe des Bestandes, befanden sich in der zweiten Woche p. p. und waren klinisch gesund.

Bei diesen Rindern lagen die prä- β -LP während des gesamten Lagerungsversuches zwischen zwei bis acht mg/dl. Die β -LP ließen sowohl mit als auch ohne Stabilisatorzusatz bis zum dritten Lagerungsmonat Konzentrationen im Bereich des Ausgangswertes erkennen. Nach drei Monaten kam es bei Proben ohne Saccharosezusatz zu einer signifikanten Konzentrationsabweichung ($\alpha < 0,05$). Bei Proben mit Stabilisatorzusatz war dies erst nach sechs Monaten Lagerung der Fall. Die α -LP verhielten sich ähnlich, das heißt, ohne Zusatz von Saccharose lag eine signifikante Konzentrationsabweichung ($\alpha < 0,05$) nach drei Monaten vor. Dagegen wurde durch die Zugabe des Stabilisators eine signifikante Abweichung ($\alpha < 0,05$) der Konzentration nach sechs Monaten beobachtet.

Tab. 6: Ergebnisse des Lagerungseinflusses auf die LP-Konzentrationen ohne (A) und mit Stabilisator (Saccharose-Zusatz) (B), u-Test: $\alpha < 0,05 = *$

LP (mg/dl)	Lagerungsdauer						
	frisch	1 Woche		2 Wochen		3 Monate	
	A	A	B	A	B	A	B
β -LP	151	146	145	150	154	191*	149
α -LP	259	254	271	259	250	315*	264

3.4.6 Bestimmung des C-reaktiven Proteins

Die Untersuchungen wurden am Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Leitung von Prof. Dr. M. Krüger, durchgeführt. Die Bestimmung von CRP im Serum beruht auf dem Prinzip eines direkten ELISAs. Nach Vorschrift und unter Verwendung des Test-Simplets „EIA-CRP-bm“ der Fa. IMTOX GmbH Berlin wurde dieser Test durchgeführt:

- Die Proben wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut.
- Anschließend wurden sie durch gründliches Schütteln („Vortex“-Shaker) homogenisiert.
- Folgend wurden Proben 1:1000 mittels Waschpuffer PBS-Tween verdünnt und erneut geschüttelt.
- Im Anschluss daran wurden 100 µl Antikörper-1-Lösung (Fangantikörper) pro Kavität einer Flachboden-Mikrotiterplatte des Typs „Maxisorp“ (Fa. NUNC, Wiesbaden) aufgetragen.
- Nach erfolgter Inkubation von zwei Stunden, wurden die Platten bei Raumtemperatur zweimal mit PBS-Tween gewaschen.
- Die Standardverdünnungsreihe (aus mitgelieferten und zertifizierten Standardlösung hergestellt, Konzentrationsstufen: 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 und 3,125 ng CRP/ml), vorverdünnten Proben und Leerwert (Probenpuffer) wurden als Doppelansatz in einer Menge von 100 µl pro Kavität aufgetragen.
- Die Platte wurde nach einstündiger Inkubation bei Zimmertemperatur dreimal mit PBS-Tween gewaschen.
- Anschließend erfolgte die Beschickung der Platte mit 100µl POD-markierter Antikörper-2-Lösung (Detektionsantikörper) pro Kavität.
- Die Platte wurde erneut inkubiert (eine Stunde, Raumtemperatur).
- Am Ende der Inkubation erfolgte eine dreimalige Waschung der Platte mit PBS-Tween.
- Im Anschluss wurden pro Kavität 100 µl Substratlösung (frisch hergestellt) auftragen.
- Durch Zugabe von 50 µl 2n Schwefelsäure pro Kavität wurde die enzymatische Reaktion nach 10-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur abgestoppt.
- Die Mikrotiterplatte wurde vorsichtig geschüttelt, im Anschluss daran fotometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm ausgewertet.

Auf Grund der Vorverdünnung der Seren mit Waschpuffer (PBS-Tween) im Verhältnis 1:1000 lagen die tatsächlichen CRP-Konzentrationen des Serums um ein 1000-faches höher. Somit wurde die Einheit in µg/ml angegeben.

3.4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte unter Anwendung der Statistiksoftware SPSS 8.0. Gleichzeitig wurde das Repetitorium Medizinische Biometrie vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig (1995), eine Anleitung zur wissenschaftlichen Auswertung biologischer und klinischer Daten unter Verwendung von SPSS, mit zu Hilfe genommen.

Zuerst wurde die Prüfung auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Mit dem t-Test für abhängige Stichproben bei vorliegender Normalverteilung wurden die Differenzen zwischen den Gruppen auf Signifikanz geprüft. Zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben kam der WILCOXON-Test (MANN-WHITNEY U-Test) als Prüfverfahren für nicht normalverteilte Parameter zur Anwendung. Die Auswertung der Daten erfolgte zusätzlich mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse. Die Beziehungen zwischen den jeweiligen Parametern bei Tieren mit DA (Gr. I u. Gr. II) und den Kontrolltieren wurden über die Berechnung der Korrelationskoeffizienten (Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN) der gesamten Proben dargestellt. Die Prüfung der Korrelationskoeffizienten auf statistische Signifikanz erfolgte mittels Testverfahren nach WILLIMZCIK.

Zur Einbeziehung von Daten in die statistische Berechnung wurden Werte, welche unterhalb der Nachweisgrenze lagen gleich 50% des Wertes der Nachweisgrenze gesetzt. Eine Ausnahme stellen die negativ ausgefallenen ET-Bestimmungen (unterste Nachweisgrenze = 0,125 EU/ml) dar. Diese gingen mit einem Wert von 0,08 EU/ml in die Statistik ein, da die Extrapolation der optical density-Werte subminimaler ET-Konzentrationen einen Durchschnittswert von ca. 66 % der Nachweisgrenze annehmen ließ.

Die grafische Ergebnisdarstellung der Verlaufsuntersuchungen erfolgte durch die Errechnung des Medians (m), des ersten (q1) und dritten (q3) Quartils.

Zeichenerklärung:

$\alpha < 0,05^*$	<5%	Irrtumswahrscheinlichkeit	(signifikant)
$\alpha < 0,01^{**}$	<1%	Irrtumswahrscheinlichkeit	(hoch signifikant)
$\alpha < 0,001^{***}$	<0,1%	Irrtumswahrscheinlichkeit	(sehr hoch signifikant)

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Befunde

Die Gesamtheit der untersuchten Tiere umfaßte drei Gruppen. Zehn Tiere, die klinisch und labor-diagnostisch gesund waren, dienten als KG. Bei sieben Tieren (Gr. I) wurden am vierten, fünften, siebenten, 14., 17. (2 Tiere), und am 19. d p.p. eine linksseitige DA diagnostiziert. Zwei Tiere zeigten Puerperalstörungen in Form von Retentio secundinarum, ein Tier wies eine Kolimastitis auf. Kühe der Gr. II erkrankten am 22. (3 Tiere), 24., 26., 29., 34. und 35. d p.p. an einer linksseitigen DA. Davon erkrankten zwei Tiere gleichzeitig an einer Kolimastitis. In Gr. I repräsentieren die Meßwerte am dritten, in Gr. II die des dritten, siebenten, zwölften sowie des 17. d p. p. Befunde vor der klinischen Diagnose DA. In der Ergebnisdarstellung wird eine weitere Gruppe (Gr. III) berücksichtigt, die sich aus den jeweils letzten Analysen vor der Diagnose DA bei den Kühen der Gr. I sowie II ergeben. Am Tage der Diagnosestellung DA erfolgte nach der Hannoverschen Methode die Reposition.

4.2 Parameter des Fettstoffwechsels

β-Hydroxy-Butyrat (Abb. 11)

Während des Untersuchungszeitraumes lagen die BHB-Konzentrationen der KG im physiologischen Bereich ($\tilde{x} = < 0,6$ mmol/l). Kühe mit DA (Gr. I u. II) zeigten hingegen wesentlich höhere BHB-Konzentrationen. Das schließt gesteigerte Konzentrationen des BHB bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (Gr. III) auf weitgehend gleichem Niveau ein. Wie aus der Abb. 11 hervorgeht, kam es in der Gr. I vom dritten d p. p. ($\tilde{x} = 0,88$ mmol/l) zum siebenten d p. p. ($\tilde{x} = 1,90$ mmol/l) zu einem Anstieg der BHB-Konzentration, diese fiel am 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1,20$ mmol/l) wieder ab. In gleicher Weise, jedoch zeitversetzt, zeigten Tiere der Gr. II vom zwölften d p. p. ($\tilde{x} = 0,96$ mmol/l) zum 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1,62$ mmol/l) eine wesentliche Erhöhung der BHB-Konzentrationen. Am 22. d p. p. ($\tilde{x} = 2,26$ mmol/l) wurden die höchsten BHB-Konzentrationen bei Tieren mit später DA (Gr. II) ermittelt. Diese zeigten am 28. d p. p. ($\tilde{x} = 1,04$ mmol/l) ebenfalls wieder eine Erniedrigung. Die BHB-Konzentrationen waren am dritten ($\tilde{x} = 0,88$ mmol/l), siebenten ($\tilde{x} = 1,90$ mmol/l), zwölften ($\tilde{x} = 1,90$ mmol/l) sowie am 17. d p.p. ($\tilde{x} = 1,20$ mmol/l) bei Tieren der Gr. I im Vergleich zur KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 0,49$ mmol/l; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 0,38$ mmol/l; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 0,44$ mmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 0,50$ mmol/l) gesichert erhöht ($\alpha < 0,01$). Die Gr. II wies bezüglich der BHB-Konzentrationen am 17. ($\tilde{x} = 1,62$ mmol/l) und 22. d p. p. ($\tilde{x} = 2,26$ mmol/l) gegenüber der KG (17. d p. p.: $\tilde{x} = 0,5$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 0,63$ mmol/l)

statistisch signifikant höhere ($\alpha < 0,05$) BHB-Konzentrationen auf. Zwischen den Gr. I und II traten keine gesicherten BHB-Konzentrationsunterschiede auf.

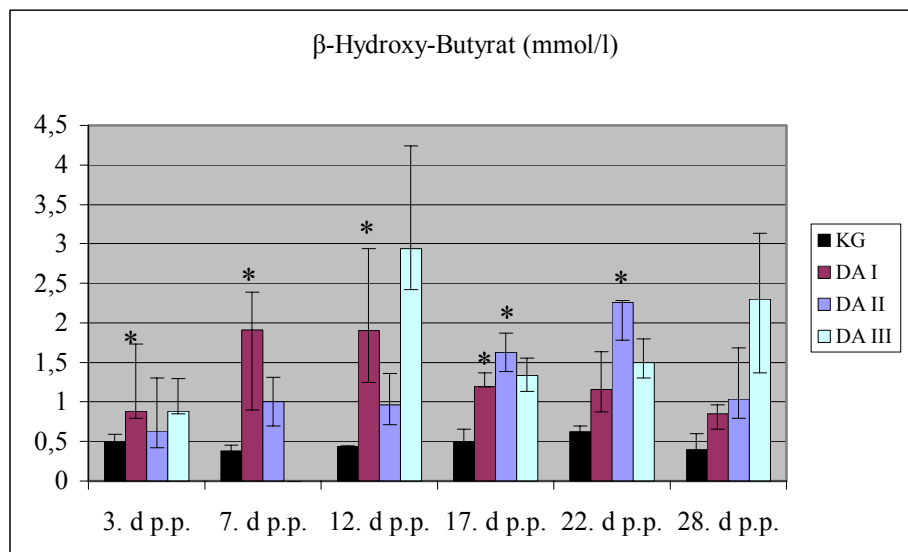


Abb. 11: BHB-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren BHB-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Freie Fettsäuren (Abb. 12)

In den ersten vier Wochen nach der Geburt befanden sich die Medianwerte der FFS-Konzentrationen bei den Kontrollkühen im physiologischen Bereich ($\tilde{x} < 500 \mu\text{mol/l}$). Tiere mit DA (Gr. I u. II) zeigten während der Verlaufsuntersuchungen Konzentrationen zwischen $1000 \mu\text{mol/l}$ und $1500 \mu\text{mol/l}$. Die Konzentrationen der FFS unmittelbar vor der Feststellung DA (DA III) lagen ebenfalls über denen der Kontrollgruppe. Dabei differierten die Konzentrationen am dritten, zwölften, 17. und 22. d p. p. nicht bzw. unbedeutend von den Gr. I und II. Im Gruppenvergleich konnten am dritten ($\tilde{x} = 962 \mu\text{mol/l}$), siebenten ($\tilde{x} = 1271 \mu\text{mol/l}$), zwölften ($\tilde{x} = 1336 \mu\text{mol/l}$) sowie am 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1467 \mu\text{mol/l}$) in der Gr. I statistisch gesichert höhere ($\alpha < 0,01$) FFS-Konzentrationen gegenüber der KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 415 \mu\text{mol/l}$; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 397 \mu\text{mol/l}$; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 307 \mu\text{mol/l}$; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 670 \mu\text{mol/l}$) ermittelt werden. Signifikante Konzentrationsunterschiede ($\alpha < 0,05$) der FFS bestanden ebenfalls zwischen der KG (7. d p. p. $\tilde{x} = 397 \mu\text{mol/l}$; 12. d p. p. $\tilde{x} = 307 \mu\text{mol/l}$; 22. d p. p. $\tilde{x} = 483 \mu\text{mol/l}$) und der Gr. II am siebenten ($\tilde{x} = 1261 \mu\text{mol/l}$), zwölften ($\tilde{x} = 838 \mu\text{mol/l}$) und 22. d p. p. ($\tilde{x} = 1748 \mu\text{mol/l}$). Zwischen den Gr. I und II traten keine statistisch gesicherten Konzentrationsunterschiede auf.

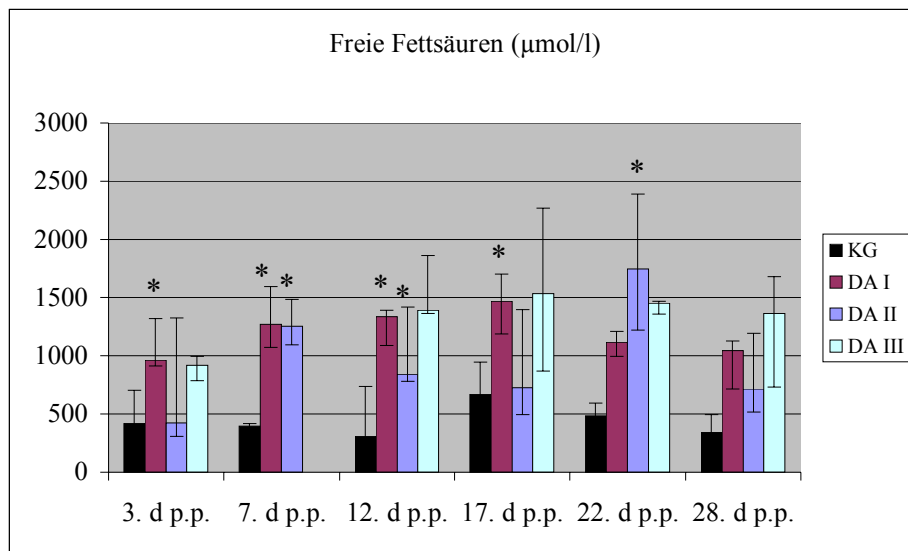


Abb. 12: FFS-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren FFS-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Cholesterol (Abb. 13)

Die Konzentration von Cholesterol im Blutserum zeigte bei den Kontrolltieren während des Untersuchungszeitraums einen kontinuierlichen Anstieg. In den ersten Wochen p. p. stiegen sie von $\tilde{x} = 2,28$ mmol/l auf $\tilde{x} = 4,8$ mmol/l an. Gleichzeitig konnte bei Tieren mit DA (Gr. I u. Gr. II) ebenfalls ein Konzentrationsanstieg von Cholesterol (Gr. I: von $\tilde{x} = 1,63$ mmol/l auf $\tilde{x} = 2,83$ mmol/l; Gr. II: von $\tilde{x} = 1,97$ mmol/l auf $\tilde{x} = 3,58$ mmol/l) beobachtet werden. Dieser befand sich jedoch im Vergleich zur KG auf niedrigerem Niveau. Der Verlauf der Cholesterolkonzentrationen der Gr. I lag am niedrigsten und befand sich bis zum 22. d p. p. unterhalb der physiologischen Grenze ($< 2,5$ mmol/l). So wurden am dritten ($\tilde{x} = 1,63$ mmol/l), siebenten ($\tilde{x} = 1,44$ mmol/l), zwölften ($\tilde{x} = 1,78$ mmol/l), 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1,79$ mmol/l), 22. d p. p. ($\tilde{x} = 2,40$ mmol/l) sowie am 28. d p. p. ($\tilde{x} = 2,83$ mmol/l) bei Tieren mit geburtsnaher DA (Gr. I) im Vergleich zur KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 2,29$ µmol/l; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 2,56$ µmol/l; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 2,93$ µmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 3,32$ µmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 4,28$ µmol/l; 28. d p. p.: $\tilde{x} = 4,78$ µmol/l) gesichert niedrigere ($\alpha < 0,05$) Cholesterol-Konzentrationen ermittelt. Die Cholesterolkonzentration der Gr. II am zwölften d p. p. ($\tilde{x} = 2,35$ mmol/l) war gegenüber der KG ($\tilde{x} = 2,93$ mmol/l) erniedrigt ($\alpha < 0,05$). Die Cholesterolkonzentrationen am siebenten ($\tilde{x} = 1,44$ mmol/l) und 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1,79$ mmol/l) der Gr. I waren statistisch gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$) als diejenigen der Gr. II (7. d p. p.: $\tilde{x} = 2,15$ µmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 3,27$ µmol/l).

Kühe mit DA zeigten vor der klinischen Feststellung (DA III) an den jeweiligen Untersuchungstagen, ausgenommen des 28. d p. p. gleichfalls erniedrigte Cholesterol-Konzentrationen (7. d p. p.:

$\tilde{x} = 1,66 \mu\text{mol/l}$; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 1,67 \mu\text{mol/l}$; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 1,86 \mu\text{mol/l}$; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 2,18 \mu\text{mol/l}$.

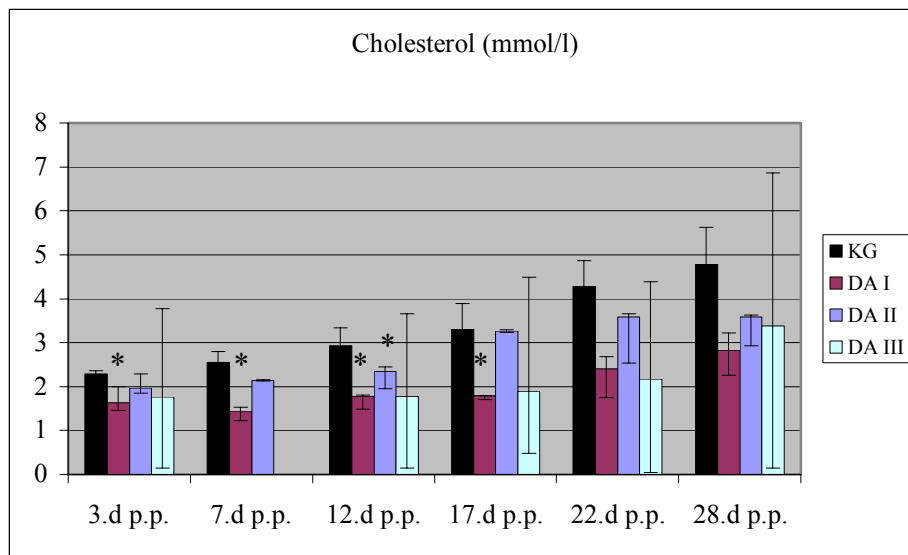


Abb. 13: Cholesterol-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Cholesterol-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Triacylglycerol (Abb. 14)

In allen drei Gruppen konnte am dritten (Gr. I: $\tilde{x} = 0,13 \text{ mmol/l}$; Gr. II: $\tilde{x} = 0,11 \text{ mmol/l}$; KG: $\tilde{x} = 0,10 \text{ mmol/l}$) und siebenten d p. p. (Gr. I: $\tilde{x} = 0,15 \text{ mmol/l}$; Gr. II: $\tilde{x} = 0,14 \text{ mmol/l}$; KG: $\tilde{x} = 0,15 \text{ mmol/l}$) eine Hypotriglyceridämie ($<0,17 \text{ mmol/l}$) erfasst werden.

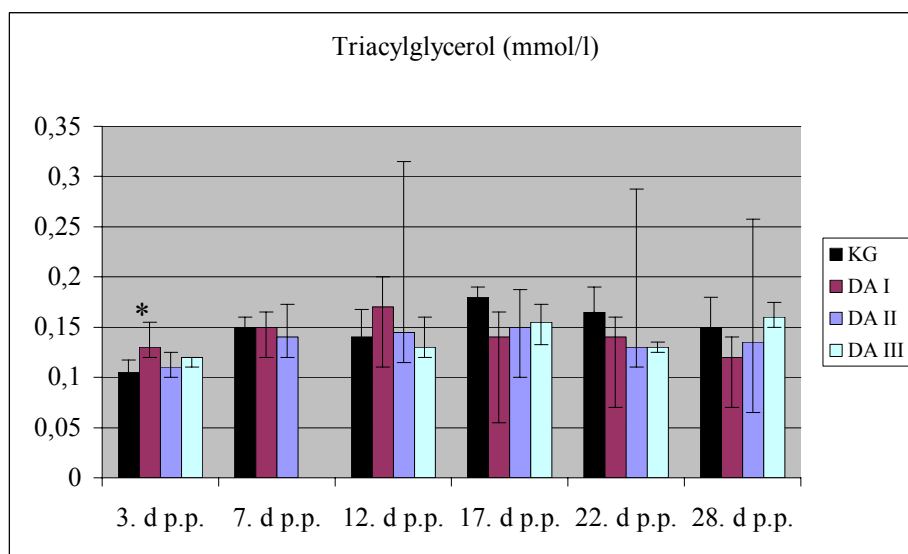


Abb. 14: TG-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren TG-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Im Gruppenvergleich wurden kaum statistisch gesicherte Unterschiede errechnet. Lediglich die TG in der Gr. I zeigten zu Versuchsbeginn, am dritten d p. p. ($\bar{x} = 0,13$ mmol/l), statistisch gesichert höhere ($\alpha < 0,05$) Konzentrationen als in der KG ($\bar{x} = 0,10$ mmol/l). Die TG-Konzentrationen in Gr. III entsprachen zeitgleich weitgehend denen der Gr. I und II.

Phospholipide (Abb. 15)

Während des Beobachtungszeitraumes stiegen die PL-Konzentrationen in allen drei Gruppen kontinuierlich an. Tiere mit geburtsnaher DA (Gr. I) zeigten gegenüber der KG und der Gr. II während des gesamten Untersuchungszeitraumes die niedrigsten PL-Konzentrationen.

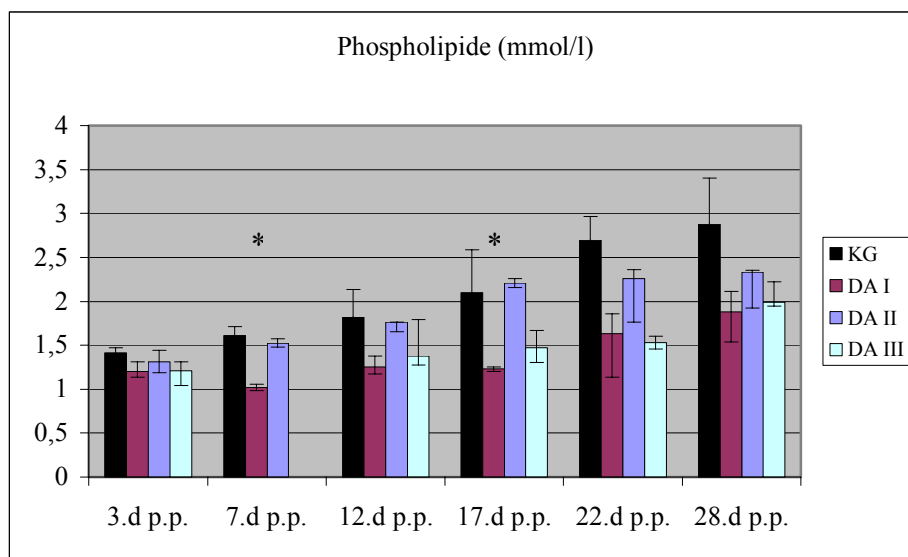


Abb. 15: Phospholipid-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Phospholipid-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Auch die PL-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) waren im Vergleich zu den Kontrolltieren, analog den Gr. I und II, erniedrigt. Am siebenten ($\bar{x} = 1,02$ mmol/l) und 17. d p. p. ($\bar{x} = 1,20$ mmol/l) lagen in der Gr. I statistisch gesichert niedrigere ($\alpha < 0,05$) Konzentrationen gegenüber der KG (7. d p. p.: $\bar{x} = 1,61$ mmol/l; 17. d p. p.: $\bar{x} = 2,09$ mmol/l) vor. Signifikante PL-Konzentrationsunterschiede zwischen KG und Kühen mit später DA (Gr. II) bestanden nicht. Zwischen den Gr. I und II wurde ein gesicherter Konzentrationsunterschied ermittelt. Die Phospholipid-Konzentration am 17. d p. p. in der Gr. I ($\bar{x} = 1,20$ mmol/l) war statistisch gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$) als diejenigen der Gr. II ($\bar{x} = 2,14$ mmol/l).

α - Lipoproteine (Abb. 16)

Nach der Geburt (3. d p. p.) wurden in den Gr. I und II sowie bei den Kontrolltieren niedrige α -LP-Konzentrationen nachgewiesen. Die Konzentrationen der LP stiegen jedoch bei den Kontrolltieren

innerhalb der ersten drei Wochen p. p. auf das Zwei- bis Dreifache an. Im Gegensatz dazu lagen die α -LP-Konzentrationen an den darauffolgenden Untersuchungstagen in den Gr. I und II gegenüber ihren Ausgangskonzentrationen unwesentlich höher. So zeigten Tiere mit DA (Gr. I u. Gr. II) während des gesamten Untersuchungszeitraumes einen geringer ausgeprägten Anstieg der α -LP-Konzentrationen. Diese LP der Gr. I ($\tilde{x} = 35$ mg/dl) und II ($\tilde{x} = 49,50$ mg/dl) zeigten am siebenten d p. p. gegenüber der KG ($\tilde{x} = 65,5$ mg/dl) statistisch gesichert niedrigere ($\alpha < 0,01$; $\alpha < 0,05$) Konzentrationen. Zwischen den Gr. I und II traten bezüglich der α -LP-Konzentrationen keine gesicherten Konzentrationsunterschiede auf. Die Konzentrationen der α -LP lagen gleichfalls vor der klinischen Diagnosestellung DA (DA III) an allen Untersuchungstagen unter denen der Kontrollgruppe.

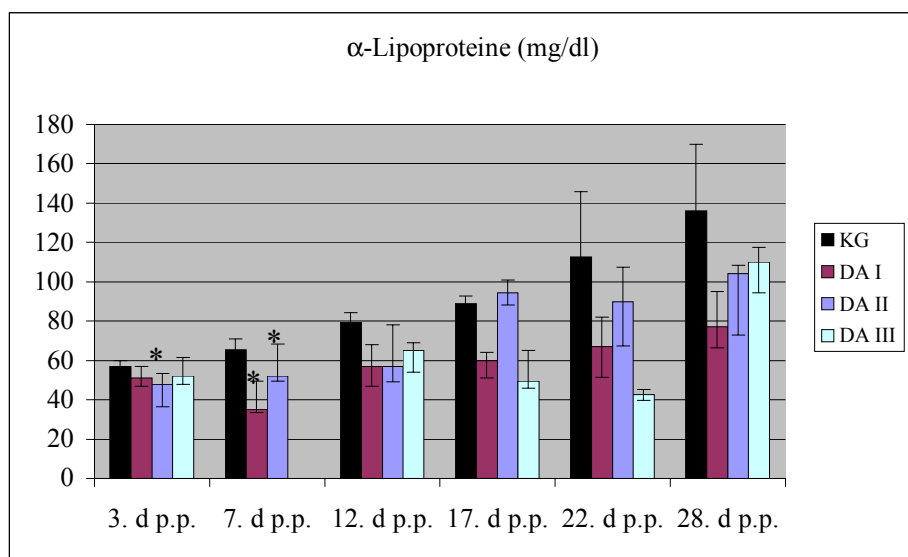


Abb. 16: α -Lipoprotein-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren α -Lipoprotein-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

β -Lipoproteine (Abb. 17)

Die β -LP-Konzentrationen von Tieren der Gr. I waren mit $\tilde{x} < 15$ mg/dl deutlich niedriger als bei den Kontrolltieren. So bestanden am dritten ($\tilde{x} = 14$ mg/dl), siebenten ($\tilde{x} = 11$ mg/dl), zwölften ($\tilde{x} = 10$ mg/dl) und 17. d p. p. ($\tilde{x} = 6$ mg/dl) in der Gr. I gegenüber der KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 30$ mg/dl; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 28$ mg/dl; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 34,5$ mg/dl; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 35,5$ mg/dl) statistisch gesichert erniedrigte ($\alpha < 0,01$) β -LP-Konzentrationsunterschiede. Zwischen der Gr. II und der KG traten bezüglich der β -LP-Konzentration keine gesicherten Unterschiede auf. Am dritten ($\tilde{x} = 14$ mg/dl) und 17. d p. p. ($\tilde{x} = 6$ mg/dl) waren die β -LP-Konzentrationen der Gr. I statistisch gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$) als diejenigen der Gr. II (3. d p. p.: $\tilde{x} = 35$ mg/dl; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 30$ mg/dl). Die β -LP-Konzentrationen waren unmittelbar vor der klinischen Feststellung DA

(DA III) gleichfalls an allen Untersuchungstagen gegenüber den Kontrolltieren erniedrigt. Lediglich am 17. d p. p. bestand gegenüber der Gr. I eine größere Differenz.

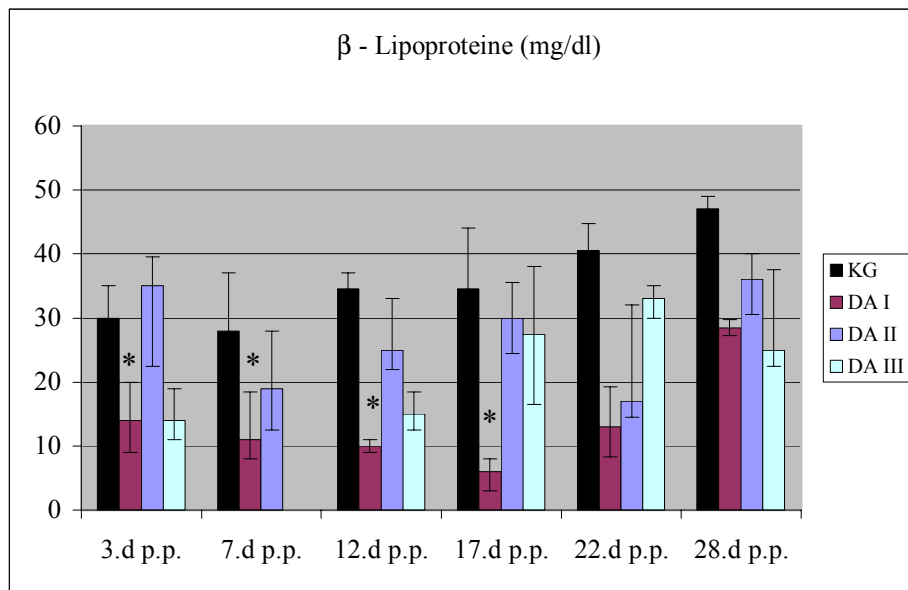


Abb. 17: β -Lipoprotein-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum sowie bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren \square -Lipoprotein-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

prä- β -Lipoproteine (Abb. 18)

Die prä- β -LP-Konzentrationen zeigten zwischen den Gr. I, II und der KG keine statistisch gesicherten Unterschiede. Jedoch lagen in den Gr. I (2mg/dl) und II (2mg/dl) am dritten d p. p. die Konzentrationen der prä- β -LP unterhalb derer der KG (3 mg/dl). An den weiteren Untersuchungstagen konnte kein einheitlicher Trend festgestellt werden.

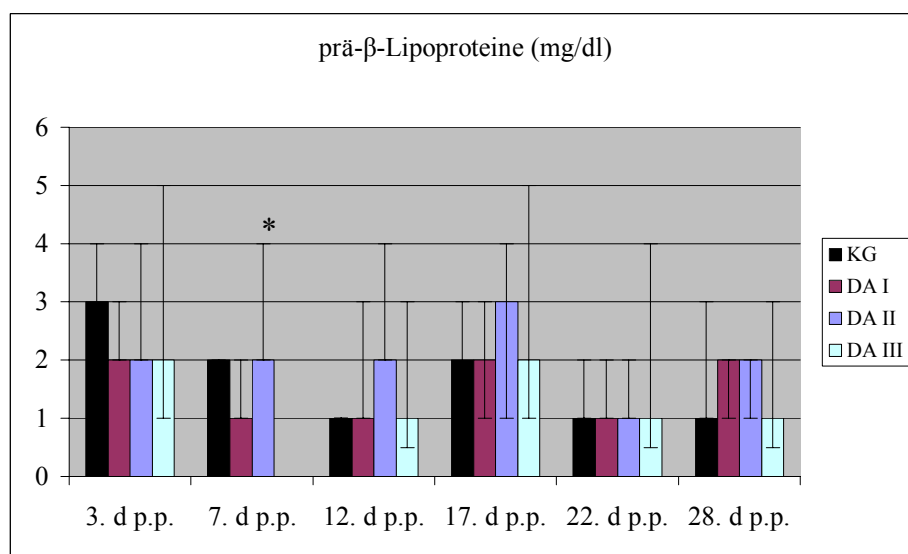


Abb. 18: prä- β -Lipoprotein-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren prä- \square -Lipoprotein-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

4.2.1 Zeitbezüge veränderter Parameter des Fettstoffwechsels

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 7) zeigt, inwieweit veränderte Parameter des Fettstoffwechsels der DA vorausgingen, zeitgleich mit ihr auftraten bzw. zeitgleich mit dem ET-Peak nachgewiesen werden konnten. Sie enthält die prozentualen Anteile veränderter Parameter des Fettstoffwechsels in Bezug auf die zeitliche Gegenüberstellung zur klinischen Diagnose der DA und zum ET-Peak.

Tab. 7: Prozentualer Anteil der Tiere mit erhöhten (\uparrow) bzw. erniedrigten (\downarrow) Werten einzelner Parameter des Fettstoffwechsels vor der DA (A), gleichzeitig mit der DA (B) und zeitgleich mit dem ET-Peak (C) (in Klammern gesetzte Zahl entspricht der Anzahl der Tiere).

Parameter	Gr. I (7 Tiere)			Gr. II (8 Tiere)			Gesamt (Gr. I u. II)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
FFS \uparrow	71% (5)	43% (3)	43% (3)	38% (3)	25% (2)	13% (1)	53% (8)	33% (5)	27% (4)
BHB \uparrow	100%	43% (3)	29% (2)	38% (3)	25% (2)	13% (1)	66% (10)	33% (5)	20% (3)
TG \downarrow	71% (5)	43% (3)	43% (3)	100%	13% (1)	25% (2)	86% (13)	27% (4)	33% (5)
Chol. \downarrow	100%	43% (3)	29% (2)	100%	13% (1)	25% (2)	100%	27% (4)	27% (4)
α-LP \downarrow	100%	43% (3)	29% (2)	100%	38% (3)	25% (2)	100%	40% (6)	27% (4)
β-LP \downarrow	100%	43% (3)	29% (2)	75% (5)	38% (3)	25% (2)	86% (13)	40% (6)	27% (4)
prä-β-LP \downarrow	71% (5)	43% (3)	43% (3)	38% (3)	38% (3)	13% (1)	53% (8)	40% (6)	27% (4)

Auffällig ist, dass alle Tiere der Gr. I und II vor der klinischen Diagnose DA erniedrigte Cholesterolkonzentrationen sowie alle Tiere der Gr. I erhöhte BHB-Konzentrationen aufwiesen, wohingegen in Gr. II nur bei 38% der Tiere eine erhöhte BHB-Konzentration ermittelt wurde. Die FFS-Konzentrationen lagen vor der klinischen Diagnose DA in Gr. I zu 71% und in Gr. II zu 38% über den Referenzwerten. Vor Feststellung der klinischen Diagnose DA traten bei 71% der Tiere aus Gr. I und allen Rindern der Gr. II erniedrigte TG-Konzentrationen auf. Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose DA lagen bei 43% der Tiere der Gr. I und 12,5% der Rinder der Gr. II veränderte Parameter des Fettstoffwechsels vor. Zum Zeitpunkt der ET-Peaks zeigten ebenfalls 43% der Kühe aus Gr. I und 12,5% der Tiere der Gr. II veränderte Fettstoffwechselfparameter auf. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass 93% der Rinder (14) aus den Gr. I und II bereits vor der klinischen Diagnose DA und ab dem dritten d p. p. veränderte Parameter des Fettstoffwechsels aufwiesen. 33 % der Tiere (5) mit DA zeigten zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose DA und 40 % der Rinder (6) zeitgleich mit dem ET-Peak Veränderungen der Fettstoffwechselfparameter.

4.3 Endotoxin und weitere Parameter

Endotoxin (Abb. 19)

Die Konzentrationen von freiem ET der Gr. I und II wiesen während des gesamten Untersuchungszeitraumes im Vergleich zur KG keine statistisch gesicherten Konzentrationsunterschiede auf. Am dritten (Gr. I: $\tilde{x} = 0,25$ EU/ml; Gr. II: $\tilde{x} = 0,15$ EU/ml), siebenten (Gr. I: $\tilde{x} = 0,26$ EU/ml; Gr. II: $\tilde{x} = 0,36$ EU/ml) und zwölften (Gr. I: $\tilde{x} = 0,14$ EU/ml; Gr. II: $\tilde{x} = 0,52$ EU/ml) d p. p.

lagen jedoch die Medianwerte des Endotoxins in den Gr. I und II über den Konzentrationen der Kontrolltiere (3. d p. p.: $\tilde{x} = 0,08$ EU/ml; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 0,08$ EU/ml; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 0,08$ EU/ml). Zwischen den Gr. I und II traten keine gesicherten Konzentrationsunterschiede auf. Die ET-Konzentration unmittelbar vor der klinischen Diagnose DA (DA III) waren, wie in den Gr. I und II, im Vergleich zu den Kontrolltieren bis zum 12. d p. p. erhöht.

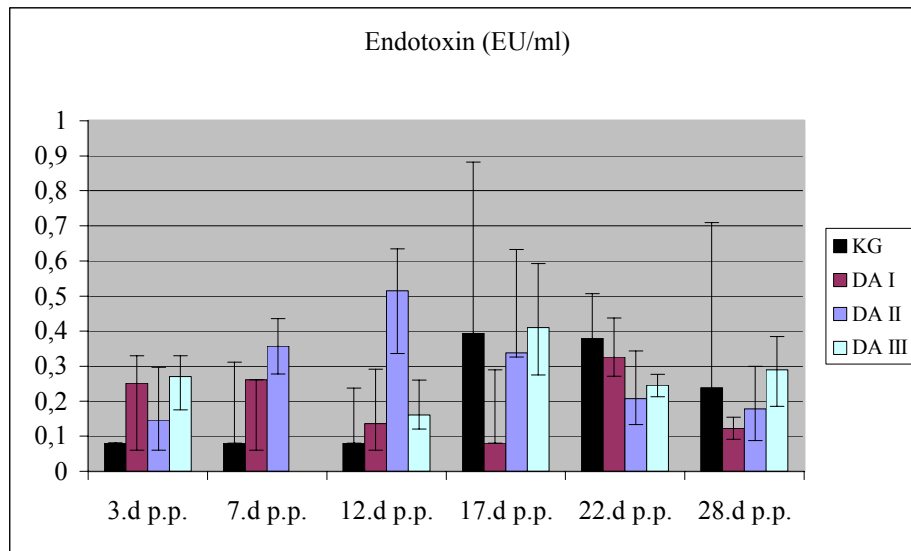


Abb. 19: ET-Konzentrationen (1. bis 3. Quartal) im Blutplasma bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren ET-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

Tab. 8: Ausgewählte Korrelationen verschiedener Parameter zu den ET-Konzentrationen (weiße Felder = KG; graue Felder = Tiere mit DA)

Endotoxin	TG	FFS	Chol.	α -LP	β -LP	prä- β -LP	PL	ALAAK
	0.32	0.27	0.12	0.19	0.12	0.06	-0.25	-0.13
0.08	0.02	0.09	0.10	0.02	0.01	0.01	0.06	
Endotoxin	CRP	Fe	Cl	BHB	Gluk	CK	ASAT	Bili
	-0.04	0.11	0.25	0.01	0.01	0.01	-0.06	-0.04
-0.07	0.01	-0.03	0.01	0.11	0.01	-0.15	0.26	

Endotoxin- Einzeltierbetrachtung

Wie die grafische Darstellung (Abb.18) deutlich zeigt, konnten freies ET sowohl bei Tieren mit DA als auch bei Tieren ohne Verlagerung des Labmagens nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass bei fünf von 15 Tieren die ET-Maxima vor der klinischen Diagnose DA auftraten, wie die folgende Tabelle (Tab. 9) darstellt. Die ET-Konzentrationsverläufe und das Auftreten der ET-Peaks zeigten bei den einzelnen Kühen aus den Gr. I und II jedoch keine Regelmäßigkeit.

Tab. 9: ET-Konzentration (EU/ml) im Blutserum bei Verlaufsuntersuchungen an fünf Kühen p.p. vor und nach der klinischen Diagnose der DA

Tier-Nr.	Tag der DA (d p. p.)	Endotoxin-Konzentration (EU/ml)					
		Tag der Blutprobenentnahme					
		3. d p. p.	7. d p. p.	12. d p. p.	17. d p. p.	22. d p. p.	28. d p. p.
24	19.	0.40	0.08	0.29	0.48	0.33	0,08
28	17.	0.25	0.59	0.36	0.27	0.22	0,19
88	22.	0.34	0.52	0.52	0.34	0.08	0.34
186	35.	0.23	0.75	0.31	0.48	0.48	0,08
193	22.	0.08	0.20	0.16	0.93	0.21	0,08

Anti-Lipid A-Antikörper (IgG) (Abb. 20)

Die Medianwerte der ALAAK der KG zeigten einen fast gleichbleibenden Konzentrationsverlauf. Im Gegensatz dazu trat bei den Kurvenverläufen der Gr. I und II eine gewisse Dynamik in den Vordergrund. Die ALAAK-Konzentrationen bei Tieren der Gr. I ($\tilde{x} = 11,1$ U/ml) lagen am dritten d p. p. im Vergleich zu den Kontrolltieren ($\tilde{x} = 4,3$ U/ml) statistisch gesichert höher ($\alpha < 0,05$). Zwischen den Gr. I und II traten in Bezug auf die ALAAK-Konzentration keine gesicherten Unterschiede auf.

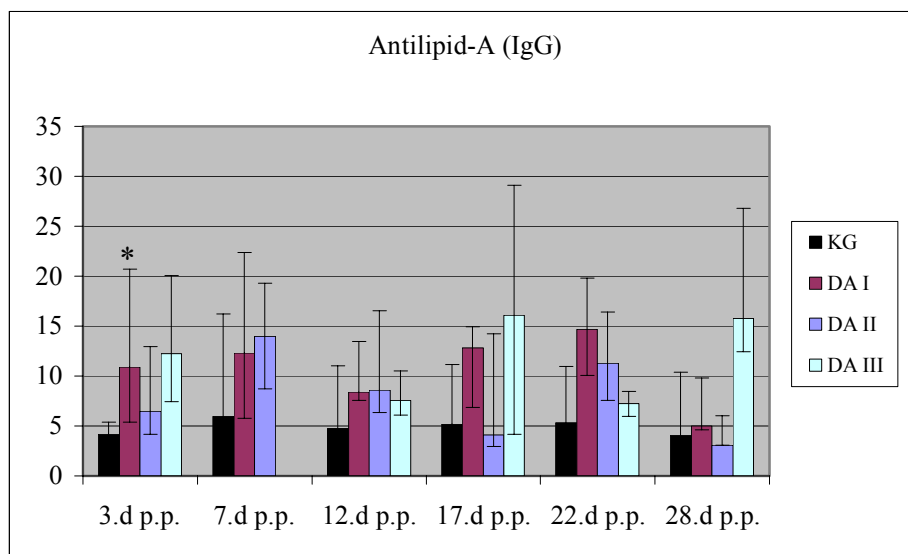


Abb. 20: ALAAK-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren ALAAK-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Die Konzentrationen der ALAAK lagen unmittelbar vor der klinischen Feststellung DA (DA III) im Vergleich zu den Kontrolltieren über denen der KG. Am dritten, 17. sowie am 28. d p. p. waren die ALAAK-Konzentrationen der Gr. III stark über denen der Gr. I und II.

Tab. 10: Ausgewählte Korrelation verschiedener Parameter zu den ALAAK (weiße Felder = KG / graue Felder = Tiere mit DA)

	TG	FFA	Chol.	α -LP	β -LP	PL	ET	CRP
ALAAK	0.21	0.16	-0.45*	-0.45*	-0.33	-0.45*	0.13	-0.29
	-0.20	-0.31	-0.36	-0.33	-0.22	-0.29	0.06	-0.34
	Fe	Cl	BHB	Gluk.	CK	ASAT	Bili	
ALAAK	-0.46**	0.09	-0.25	0.34	0.04	-0.07	0.53**	
	-0.21	-0.03	-0.15	0.10	0.15	-0.15	0.26	

C-reaktives Protein (Abb. 21)

Bei Tieren mit geburtsnaher DA (Gr. I) wurden über den gesamten Untersuchungszeitraum die niedrigsten CRP-Konzentrationen ermittelt. So war die CRP-Konzentration im Blutserum von Tieren dieser Gruppe am 17. d p. p. ($\tilde{x} = 9,73 \mu\text{g/ml}$) gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$) als diejenige der KG ($\tilde{x} = 44,06 \mu\text{g/ml}$). Zwischen den Gr. I und II traten am dritten (Gr. I: $\tilde{x} = 23,89 \mu\text{g/ml}$; Gr. II: $\tilde{x} = 44,27 \mu\text{g/ml}$) und siebenten (Gr. I: $\tilde{x} = 22,41 \mu\text{g/ml}$; Gr. II: $\tilde{x} = 64,71 \mu\text{g/ml}$) d p. p. statistisch gesicherte Konzentrationsunterschiede ($\alpha < 0,05$) auf. Die Medianwerte des CRP unmittelbar vor der DA (DA III) lagen am dritten und zwölften d p. p. auf gleicher Höhe mit den CRP-Konzentrationen der Gr. I und waren vergleichend zur Kontrollgruppe erniedrigt. Am 17., 22. und 28. d p. p. waren die CRP-Konzentrationen vor der klinischen Feststellung DA (DA III) ähnlich denen der Tiere mit später DA (Gr. II).

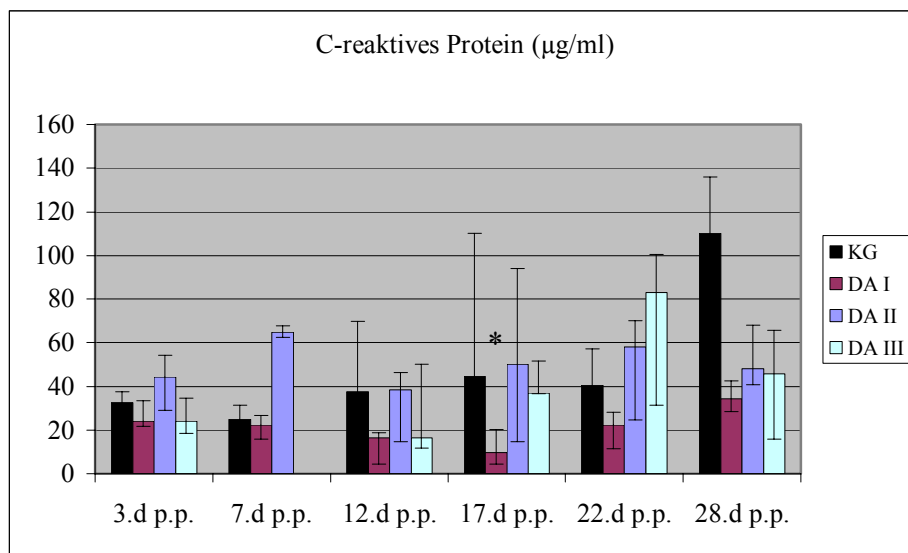


Abb. 21: CRP-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren CRP-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Tab. 11: Ausgewählte Korrelation verschiedener Parameter zum CRP (weiße Felder = KG; graue Felder = Tiere mit DA)

	TG	FFA	Chol.	HDL	LDL	VLDL	PL	ET
CRP	0,11	-0,22	0,67**	0,42**	0,63**	0,34*	0,62**	-0,14
	-0,08	0,18	0,18	0,22	-0,05	0,05	0,11	-0,07
	Fe	Cl	Na	Gluk.	CK	ASAT	Bili	BHB
CRP	-0,04	0,36*	0,35*	-0,21	-0,08	-0,07	-0,51**	-0,07
	-0,23	-0,19	0,54***	-0,07	-0,07	-0,15	-0,18	-0,03

Leukozyten (Abb. 22)

Die Leukozytenzahl (LZ) war bei Kühen der Gr. I niedriger als bei Tieren der Gr. II und der KG. Statistisch gesicherte ($\alpha < 0,01$; $\alpha < 0,05$) Unterschiede bestanden jedoch nur zwischen der Gr. I und der KG am dritten (Gr. I: $\tilde{x} = 3,95$ G/l; KG: $\tilde{x} = 7,6$ G/l), zwölften (Gr. I: $\tilde{x} = 3,40$ G/l; KG: $\tilde{x} = 6,55$ G/l), 17. (Gr. I: $\tilde{x} = 4,00$ G/l; KG: $\tilde{x} = 6,33$ G/l) und 28. (Gr. I: $\tilde{x} = 4,00$ G/l; KG: $\tilde{x} = 6,87$ G/l) d p. p.. Zwischen den Gr. I und II traten keine gesicherten Unterschiede auf. Die Leukozytenzahlen unmittelbar vor der klinischen Feststellung DA (DA III) war gleichfalls an allen Untersuchungstagen gegenüber der KG erniedrigt und bis zum 17. d p. p mit der Gr. I weitgehend identisch.

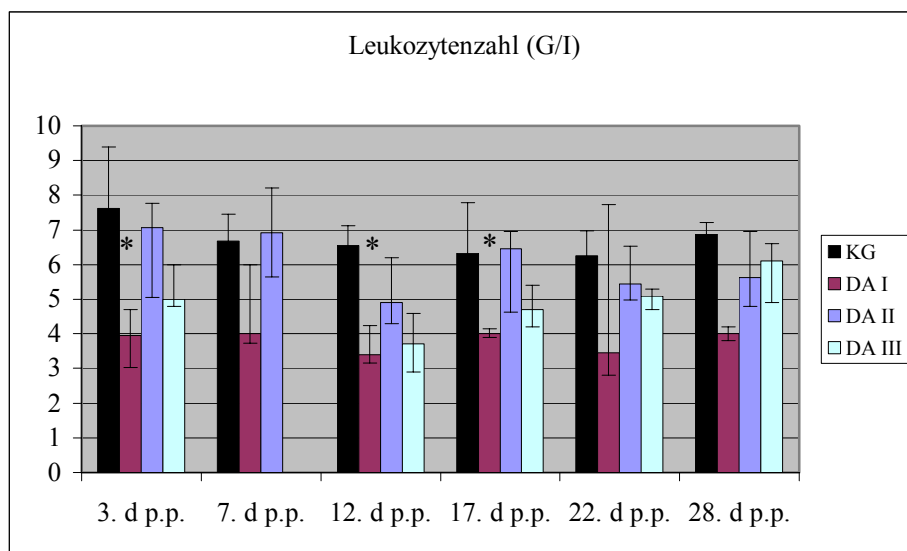


Abb. 22: Anzahl der Leukozyten (1. bis 3. Quartil) bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Leukozytenzahl bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Creatinkinase (Abb. 23)

In den ersten zweieinhalb Wochen p. p. wurden in der Gr. I, im Vergleich zur Gr. II und der KG, die höchsten CK-Aktivitäten erfasst. Die Aktivitäten der CK waren am siebenten ($\tilde{x} = 182,40$ U/l) und 17. ($\tilde{x} = 121,20$ U/l) d p. p. in Gr. I statistisch gesichert höher ($\alpha < 0,05$) als in der KG (7. d p.p.: $\tilde{x} = 99,00$ U/l, 17. d p.p.: $\tilde{x} = 96,40$ U/l). Zwischen den Gr. I und II traten keine gesicherten

Aktivitätsunterschiede auf. Die CK vor der klinischen Diagnose DA (DA III) war ebenfalls, wie in den Gruppen I und II, an allen Untersuchungstagen gegenüber der KG erhöht, insbesondere am 22. d p. p..

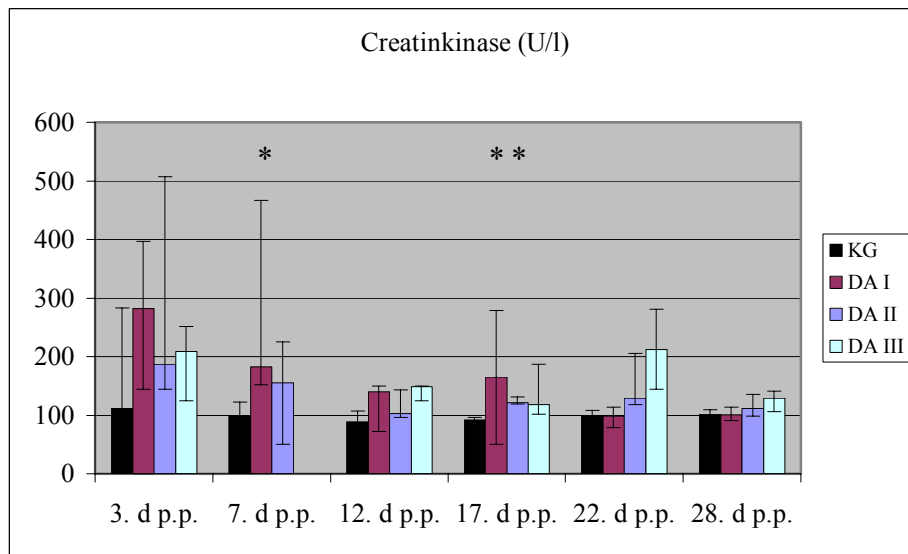


Abb. 23: CK-Aktivitäten (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren CK-Aktivitäten bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

4.3.1 Zeitbezüge veränderter Parameter

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 12) zeigt die zeitgleich mit der Feststellung der klinischen Diagnose DA bzw. ihr vorausgegangener Veränderungen und die zeitgleich mit dem ET-Peak aufgetretenen Abweichungen der in diesem Abschnitt (4.1.2) besprochenen Parameter.

Tab. 12: Prozentualer Anteil der Tiere mit erhöhten (\uparrow) bzw. erniedrigten (\downarrow) Werten einzelner Parametern wie CRP, CK und Leukozyten vor der klinischen Diagnose DA (A), zeitgleich mit der DA (B) und gleichzeitig mit dem ET-Peak (C) (in Klammer gesetzte Zahl bezieht sich auf Anzahl der Tiere; / = kein Tier zeigte Veränderungen auf)

Parameter	Gr. I (7 Tiere)			Gr. II (8 Tiere)			Gesamt (Gr. I u. II)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
CRP \uparrow	57% (4)	/	14% (1)	100%	12,5%(1)	50% (4)	80% (12)	7% (1)	33% (5)
CK \uparrow	57% (4)	/	14% (1)	38% (3)	/	25% (2)	47% (7)	/	20% (3)
Leuko \downarrow	85% (6)	43% (3)	29% (2)	12,5%(1)	12,5%(1)	12,5%(1)	47% (7)	27% (4)	20% (3)

4.4 Leberfunktionsparameter

Bilirubin (Abb. 24)

Während des Untersuchungszeitraumes waren bei den Kontrollkühen die Medianwerte des Bilirubins im physiologischen Bereich (2 $\mu\text{mol/l}$ bis 5 $\mu\text{mol/l}$) feststellbar.

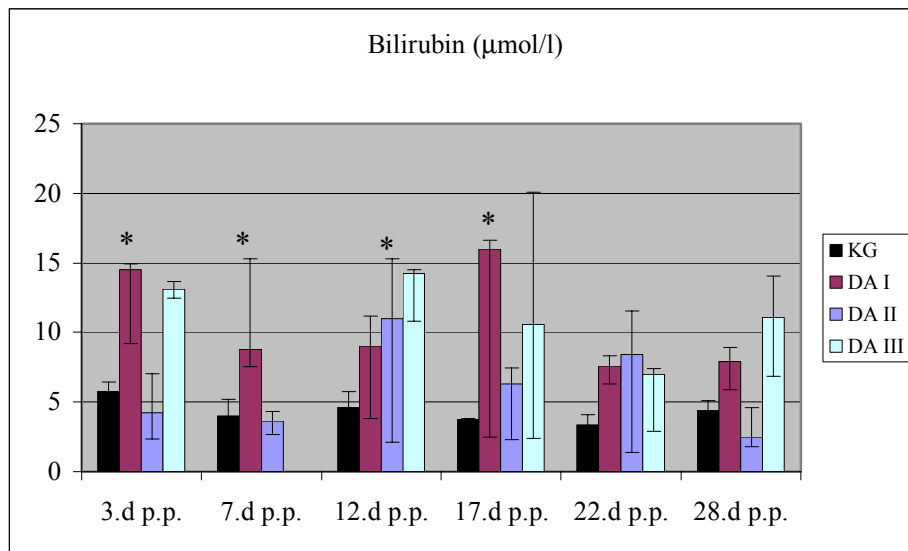


Abb. 24: Bilirubin-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Bilirubin-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

In der Gr. I wurden an einigen Untersuchungstagen doppelt bis dreifach erhöhte Bilirubin-Konzentrationen ermittelt, die statistisch gesichert werden konnten. So lagen die Bilirubin-Konzentrationen der Gr. I am dritten ($\tilde{x} = 14,4 \mu\text{mol/l}$), siebenten ($\tilde{x} = 8,8 \mu\text{mol/l}$), zwölften ($\tilde{x} = 9,00 \mu\text{mol/l}$) und 17. ($\tilde{x} = 16,00 \mu\text{mol/l}$) Untersuchungstag statistisch gesichert ($\alpha < 0,01$; $\alpha < 0,05$) über den Bilirubin-Konzentrationen der KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 5,8 \mu\text{mol/l}$; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 4,00 \mu\text{mol/l}$; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 4,65 \mu\text{mol/l}$; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 3,75 \mu\text{mol/l}$). In der Gr. I ($\tilde{x} = 14,4 \mu\text{mol/l}$) wurden am dritten d p. p. gegenüber der Gr. II ($\tilde{x} = 4,50 \mu\text{mol/l}$) statistisch gesichert höhere ($\alpha < 0,05$) Bilirubin-Konzentrationen ermittelt. Weitere gesicherte Konzentrationsunterschiede während des Untersuchungszeitraums bestanden nicht. Die Bilirubin-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) lagen ebenfalls, wie in den Gr. I und II, an allen Untersuchungstagen über denen der KG.

Aspartat-Amino-Transferase (Abb. 25)

Tiere der KG zeigten an allen Untersuchungstagen, ausser des dritten d p. p., ASAT-Aktivitäten im physiologischen Bereich ($< 80 \text{ U/l}$). Bei Tieren mit DA waren die ASAT-Aktivitäten erhöht. Statistisch gesicherte ($\alpha < 0,05$) Aktivitätsunterschiede zur KG (7. d p. p.: $\tilde{x} = 87,00 \text{ U/l}$; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 76,25 \text{ U/l}$) waren jedoch nur bei Tieren mit geburtsnaher DA (Gr. I) am siebenten

($\tilde{x} = 118,40$ U/l) und zwölften ($\tilde{x} = 115,60$ U/l) d p. p. errechnet worden. Die ASAT-Aktivitäten vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigten, bis auf den zwölften d p.p., keine wesentlichen Abweichungen zu den ASAT-Aktivitäten der Kontrolltiere.

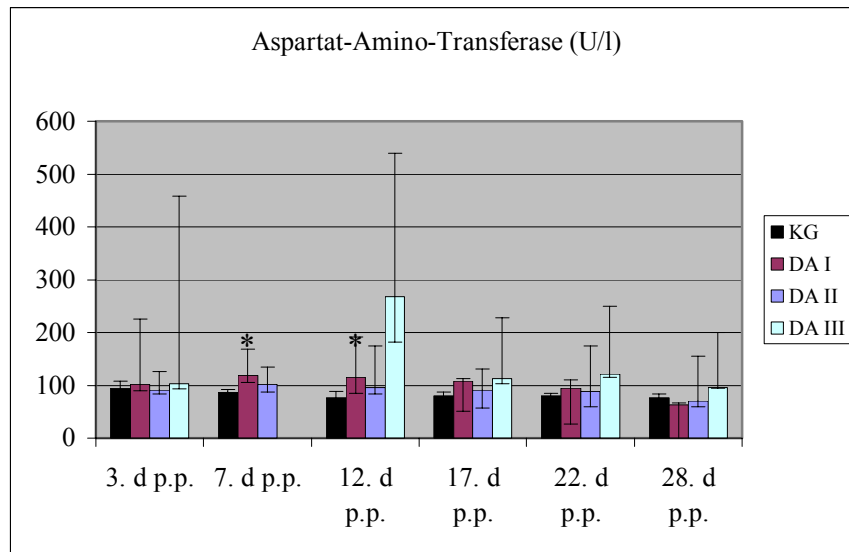


Abb. 25: ASAT-Aktivitäten (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren ASAT-Aktivitäten bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Glutamat-Dehydrogenase (Abb. 26)

Am dritten d p. p. konnten in allen drei Gruppen physiologische GLDH-Aktivitäten (Gr. I: $\tilde{x} = 9,80$ U/l; Gr. II: $\tilde{x} = 9,80$ U/l; KG: $\tilde{x} = 13,00$ U/l) bestimmt werden.

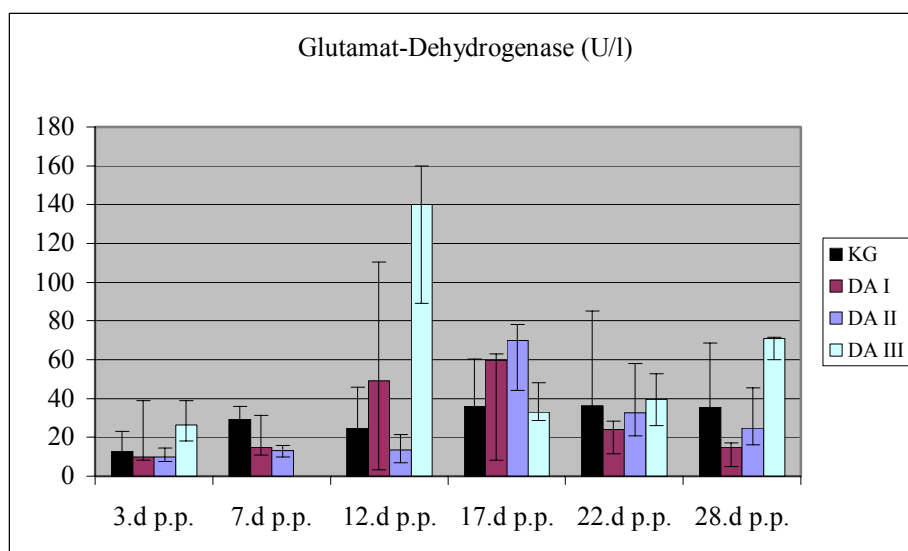


Abb. 26: GLDH-Aktivitäten (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren GLDH-Aktivitäten bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

In der KG ($\bar{x} = 29,35$ U/l) waren die GLDH-Aktivitäten am siebenten d p. p. höher als in den Gr. I ($\bar{x} = 14,90$ U/l) und II ($\bar{x} = 13,25$ U/l). Am darauffolgenden Untersuchungstag, dem 12. d p. p., kam es in der Gr. I ($\bar{x} = 49,20$ U/l) zu einem wesentlichen Anstieg der GLDH-Aktivität, in der Gr. II ($\bar{x} = 69,85$ U/l) erfolgte dies am 17. d p. p.. Die GLDH-Aktivitäten stiegen auf das Fünf- bis Sechsfache an. Im Gegensatz zu den vorher genannten Leberparametern konnten für die GLDH keine statistisch gesicherten Aktivitätsunterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen berechnet werden. Die GLDH-Aktivitäten vor der klinischen Diagnose DA (DA III) lagen am dritten, zwölften, 22. und 28. d p.p. über den GLDH-Aktivitäten der Gr. I und II sowie den Kontrolltieren. Am 17. d p.p. waren die GLDH-Aktivitäten ähnlich denen der KG.

Gamma-Glutamyl-Transferase (Abb. 27)

Beim Vergleich der KG mit den Gr. I und II zeigte die GGT statistisch gesicherte Aktivitätsunterschiede.

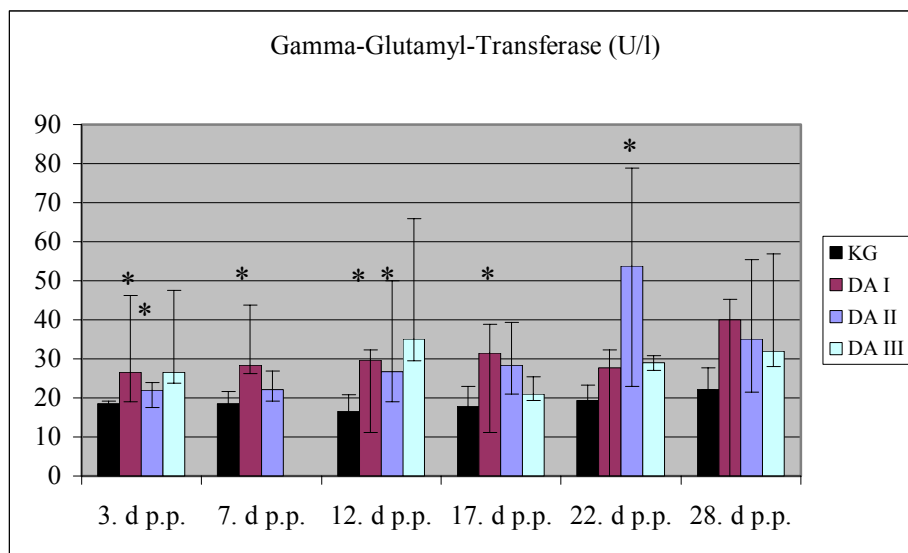


Abb. 27: GGT-Aktivitäten (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren GGT-Aktivitäten bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Die Aktivitäten von GGT in der Gr. I lagen am dritten ($\bar{x} = 26,50$ U/l), siebenten ($\bar{x} = 28,30$ U/l), zwölften ($\bar{x} = 29,60$ U/l) und 17. ($\bar{x} = 31,40$ U/l) Untersuchungstag statistisch gesichert ($\alpha < 0,05$) über den Aktivitäten der KG (3. d p. p.: $\bar{x} = 18,50$ U/l; 7. d p. p.: $\bar{x} = 18,45$ U/l; 12. d p. p.: $\bar{x} = 16,60$ U/l; 17. d p. p.: $\bar{x} = 17,85$ U/l). Gesicherte ($\alpha < 0,05$) Aktivitätsunterschiede zwischen der Gr. II und der KG lagen am dritten (Gr. II: $\bar{x} = 22,20$ U/l; KG: $\bar{x} = 22,20$ U/l), zwölften (Gr. II: $\bar{x} = 28,30$ U/l; KG: $\bar{x} = 16,60$ U/l) und 22. (Gr. II: $\bar{x} = 35,10$ U/l; KG: $\bar{x} = 19,40$ U/l) d p.p. vor. Die GGT-Aktivitäten im Blutplasma der Tiere der Gr. II waren gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Die GGT-Aktivitäten vor der klinischen Diagnose DA (DA III) lagen während des

gesamten Untersuchungszeitraums über den GGT-Aktivitäten der KG, ähnlich den Gruppen I und II.

Lactat-Dehydrogenase (Abb. 28)

Tiere der KG wiesen über den gesamten Untersuchungszeitraum LDH-Aktivitäten im physiologischen Bereich (2000 U/l bis 2500 U/l) auf. Gleiches Verhalten war in der Gr. II zu beobachten. Lediglich Tiere mit geburtsnaher DA (Gr. I) zeigten erhöhte LDH-Aktivitäten (>2500 U/l). Vom dritten ($\tilde{x} = 2585$ U/l) d p. p. zum 22. ($\tilde{x} = 3950$ U/l) d p. p. kam es in dieser Gruppe zum kontinuierlichen Aktivitätsanstieg dieses Leberparameters. Am siebenten (Gr. I: $\tilde{x} = 3070$ U/l; KG: $\tilde{x} = 2232,5$ U/l), zwölften (Gr. I: $\tilde{x} = 3100$ U/l; KG: $\tilde{x} = 2242,5$ U/l) und 17. (Gr. I: $\tilde{x} = 3406$ U/l; KG: $\tilde{x} = 1972,5$ U/l) d p. p. waren die LDH-Aktivitäten gegenüber den Kontrolltieren statistisch gesichert erhöht ($\alpha < 0,05$). Die LDH-Aktivitäten vor der klinischen Diagnose DA (DA III) waren im Vergleich zu den Kontrollkühen an den jeweiligen Untersuchungstagen erhöht und lagen im Bereich der Gr. I und II.

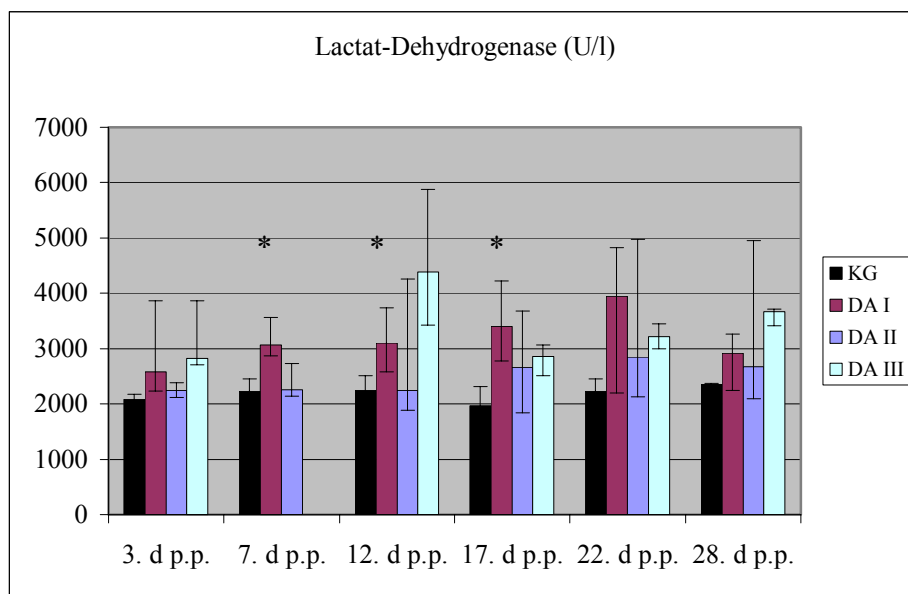


Abb. 28: LDH-Aktivitäten (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren LDH-Aktivitäten bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Glucose (Abb. 29)

In der KG sowie der Gr. II wurden, außer am 22. d p. p. bei den Kontrolltieren, Glucose-Konzentrationen im Grenzbereich (2,2 bis 3,3 mmol/l) ermittelt. Am zwölften ($\tilde{x} = 3,78$ mmol/l) und 17. ($\tilde{x} = 3,74$ mmol/l) d p. p. lagen in der Gr. I die Glucose-Konzentrationen oberhalb des physiologischen Grenzwertes. Zwischen den Gruppen bestanden jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede. Die Glucose-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose

DA (DA III) lagen am dritten und zwölften d p. p. über den Konzentrationen der KG. Am 22. und 28. d p. p. waren die Glucose-Konzentrationen unter denen der Kontrolltiere.

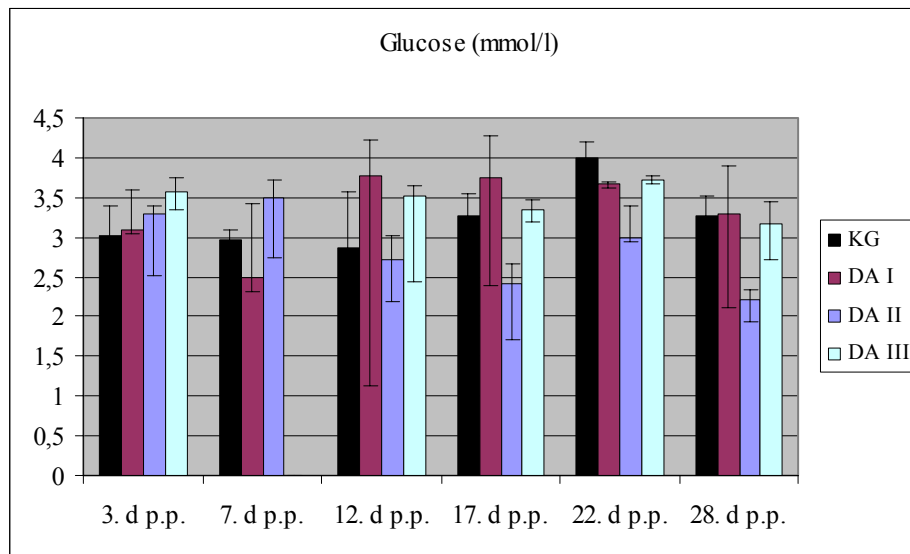


Abb. 29: Glucose-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Glucose-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

4.4.1 Zeitbezüge veränderter Leberfunktionsparameter

Auf eine Leberbelastung hinweisende Veränderungen vor der DA lagen sowohl bei den Tieren der Gr. I als auch bei Tieren der Gr. II vor. So zeigten alle Tiere der Gr. I vor dem Auftreten klinischer Erscheinungen einer DA erhöhte Bilirubin-Konzentrationen und erhöhte ASAT-Aktivitäten (Tab.13), wohingegen in der Gr. II, vor dem Erkennen klinischer Symptome einer DA, 62,5% der Tiere im Blutplasma erhöhte Bilirubin-Konzentrationen und 87,5% der Rinder erhöhte ASAT-Aktivitäten aufwiesen (Tab. 13). Bei 57% der Probanden von Gr. I konnten vor der DA ebenfalls erhöhte LDH-Aktivitäten diagnostiziert werden. Hingegen zeigte eine geringe Zahl von Rindern (Gr. I und II) erhöhte GLDH- und GGT-Aktivitäten (Tab. 13).

Tab. 13: Prozentualer Anteil der Tiere mit erhöhten (\uparrow) bzw. erniedrigten (\downarrow) Werten einzelner Parametern des Leberfunktionsstoffwechsels vor der klinischen Diagnose DA (A), gleichzeitig mit der DA (B) und zeitgleich mit dem ET-Peak (C) (in Klammer gesetzte Zahl bezieht sich auf Anzahl der Tiere, / = kein Tier zeigte Veränderungen auf)

Parameter	Gr. I (7 Tiere)			Gr. II (8 Tiere)			Gesamt (Gr. I u. II)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Bili \uparrow	100%	71% (5)	57% (4)	63% (5)	/	12,5%(1)	80% (12)	33% (5)	33% (5)
ASAT \uparrow	100%	29% (2)	43% (3)	88% (7)	25% (2)	50% (4)	93% (14)	27% (4)	47% (7)
GLDH \uparrow	29% (2)	43% (3)	/	38% (3)	/	12,5 (1)	47% (7)	20% (3)	/
LDH \uparrow	57% (4)	29% (2)	14% (1)	38% (3)	/	25% (2)	33% (5)	13% (2)	20% (3)
GGT \uparrow	14% (1)	/	/	12,5%(1)	/	/	13% (2)	/	/
Glucose \uparrow	71% (5)	/	29% (2)	38% (3)	/	38% (3)	53% (8)	/	33% (5)

4.5 Parameter des Mineralstoffwechsels

Natrium (Abb. 30)

Alle Tiere zeigten Na-Konzentrationen im physiologischen Bereich (135 mmol/l bis 157 mmol/l).

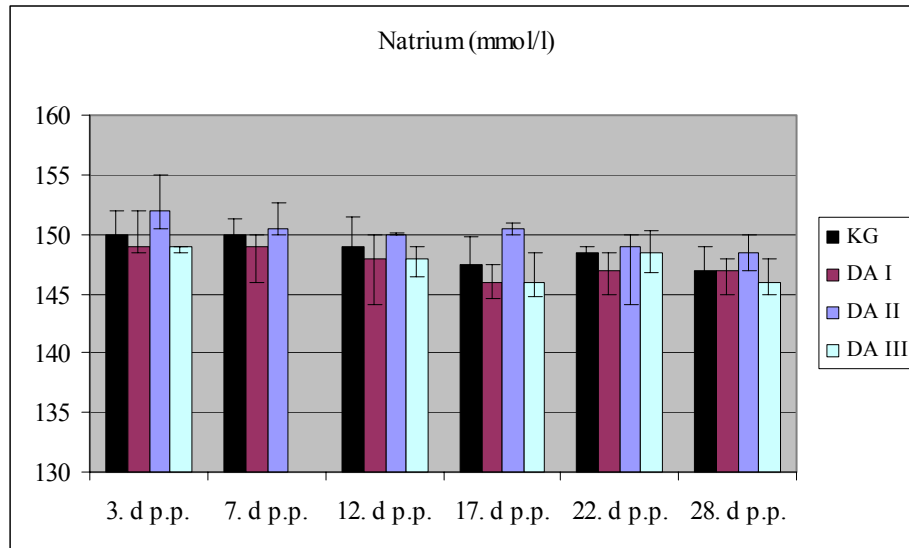


Abb. 30: Na-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Na-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

Die Medianwerte der Na-Konzentrationen waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes in der Gr. I (3. d p. p.: $\tilde{x} = 149,00$ mmol/l; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 149,00$ mmol/l; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 148,00$ mmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 146,00$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 147,00$ mmol/l ; 28. d p. p.: $\tilde{x} = 147,00$ mmol/l) gegenüber der KG (3. d p. p.: $\tilde{x} = 150$ mmol/l; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 150,00$ mmol/l; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 149,00$ mmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 147,50$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 148,50$ mmol/l ; 28. d p. p.: $\tilde{x} = 147,00$ mmol/l) und der Gr. II (3. d p. p.: $\tilde{x} = 152,00$ mmol/l; 7. d p. p.: $\tilde{x} = 150,50$ mmol/l; 12. d p. p.: $\tilde{x} = 150,00$ mmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 150,50$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 149,00$ mmol/l; 28. d p. p.: $\tilde{x} = 148,50$ mmol/l) am niedrigsten. Statistisch konnten keine gesicherten Konzentrationsunterschiede zwischen den drei Gruppen errechnet werden. Die Na-Konzentration vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigten keine wesentlichen Abweichungen zu der Na-Konzentration der Kontrolltiere.

Kalium (Abb. 31)

Physiologische K-Konzentrationen (3,5 mmol/l bis 4,5 mmol/l) sind in allen drei Gruppen während des gesamten Untersuchungszeitraumes nachgewiesen worden. Die Gr. I zeigte die geringsten K-Konzentrationen. Am siebenten ($\tilde{x} = 4,10$ mmol/l), 17. ($\tilde{x} = 4,00$ mmol/l) und 22. ($\tilde{x} = 3,80$ mmol/l) d p. p. waren diese gegenüber der KG (7. d p. p.: $\tilde{x} = 4,80$ mmol/l; 17. d p. p.: $\tilde{x} = 4,50$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 4,45$ mmol/l) gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$). Zwischen den Gr. I

und II konnten keine statistisch gesicherten Konzentrationsunterschiede ermittelt werden. Die K-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigten keine wesentlichen Abweichungen der K-Konzentrationen zu den Tieren der KG.

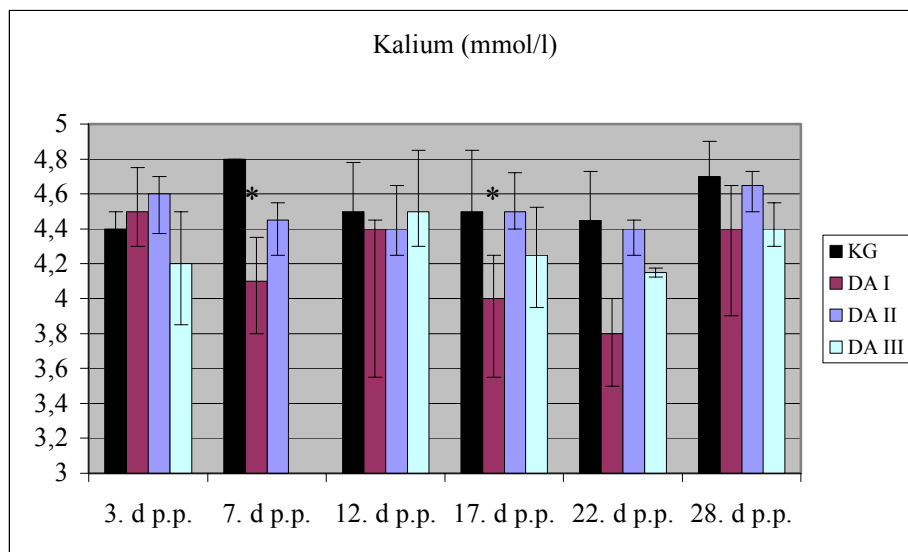


Abb. 31: K-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren K-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III);

* = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Calcium (Abb. 32)

Eine Hypokalzämie (<2,5 mmol/l) konnte in allen drei Gruppen am deutlichsten am dritten d p. p. (Gr. I: $\tilde{x} = 2,17$ mmol/l; Gr. II: $\tilde{x} = 2,27$ mmol/l; KG: $\tilde{x} = 2,30$ mmol/l) nachgewiesen werden.

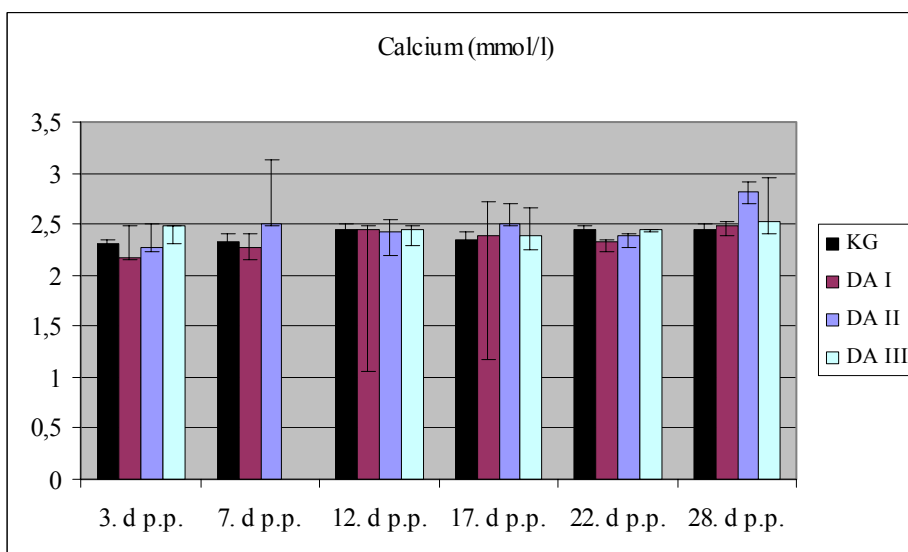


Abb. 32: Ca-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Ca-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

In der Gr. I waren die Ca-Konzentrationen am niedrigsten. Es ließen sich aber während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine gesicherten Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Die Ca-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigten ähnlichen Verlauf wie Tiere der Gr. I und II sowie der KG.

Chlorid (Abb. 33)

In der Gr. I zeigten die Cl-Konzentrationen des Blutplasmas vom dritten d p. p. zum 22. d p. p. tendenziell einen Konzentrationsabfall bis unter die physiologische Grenze (< 90 mmol/l).

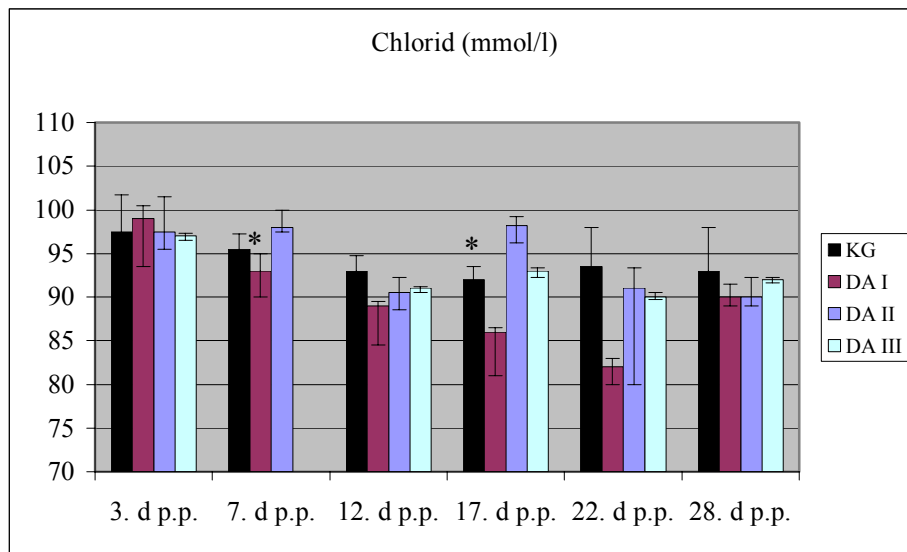


Abb. 33: Cl-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Cl-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Ab dem 28. d p. p. stiegen die Cl-Konzentrationen in dieser Gruppe wieder auf $\tilde{x} = 90$ mmol/l an. Die Cl-Konzentration in der Gr. II ($\tilde{x} = 90,50$ mmol/l) war am siebenten d p. p. gegenüber der KG ($\tilde{x} = 95,5$ mmol/l) statistisch gesichert erniedrigt ($\alpha < 0,05$). In der Gr. I ($\tilde{x} = 86,00$ mmol/l) lag die Cl-Konzentration am 17. d p. p. statistisch gesichert ($\alpha < 0,05$) unter derjenigen der KG ($\tilde{x} = 92,00$ mmol/l). Weiterhin war die Cl-Konzentration am 17. d p. p. in der Gr. I ($\tilde{x} = 86,00$ mmol/l) statistisch gesichert niedriger ($\alpha < 0,05$) als in der Gr. II ($\tilde{x} = 99,4$ mmol/l). Die Cl-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigten keine wesentlichen Unterschiede zu den Cl-Konzentrationen der Kontrolltiere sowie den Gr. I und II, ausgenommen am 17. d p. p..

Eisen (Abb. 34)

Sowohl in Gr. I als auch in Gr. II waren die Fe-Konzentrationen am dritten und siebenten d p. p. unterhalb der physiologischen Grenze ($\tilde{x} < 21$ μ mol/l). Tiere der KG zeigten physiologische Konzentrationen. Vergleichend wies die Gr. I ($\tilde{x} = 18,10$ μ mol/l) am siebenten d p. p. gesichert niedrigere ($\alpha < 0,01$) Konzentrationen gegenüber der KG ($\tilde{x} = 24,70$ μ mol/l) auf. Zwischen den Gr. I und

II konnten keine statistisch gesicherten Konzentrationsunterschiede ermittelt werden. Die Fe-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) lagen an allen Untersuchungstagen wie in den Gr. I und II, deutlich unter den Konzentrationen der KG.

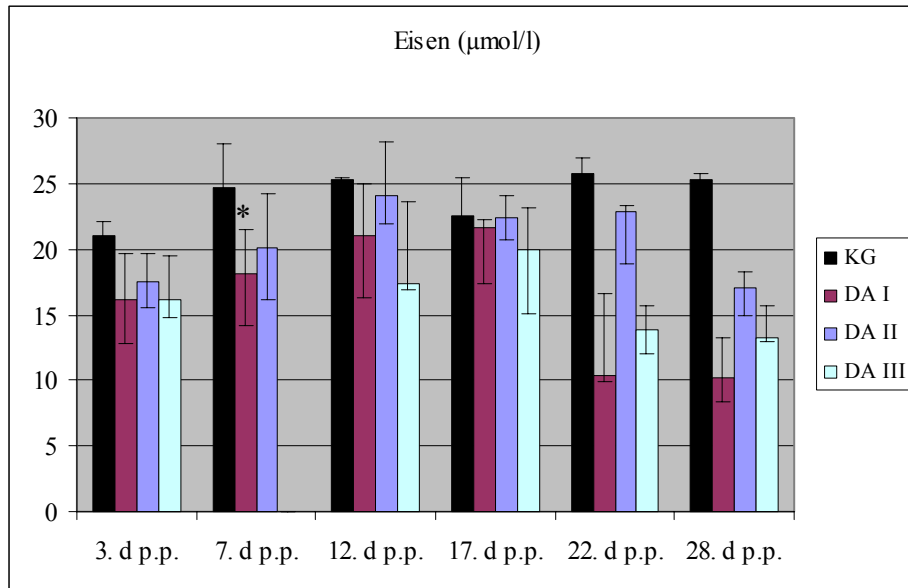


Abb. 34: Fe-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Fe-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Magnesium (Abb. 35)

Die Mg-Konzentrationen im Serum lagen in allen drei Gruppen, bis auf den siebenten d p. p. in Gr. II, im physiologischen Bereich (21 mmol/l bis 33 mmol/l).

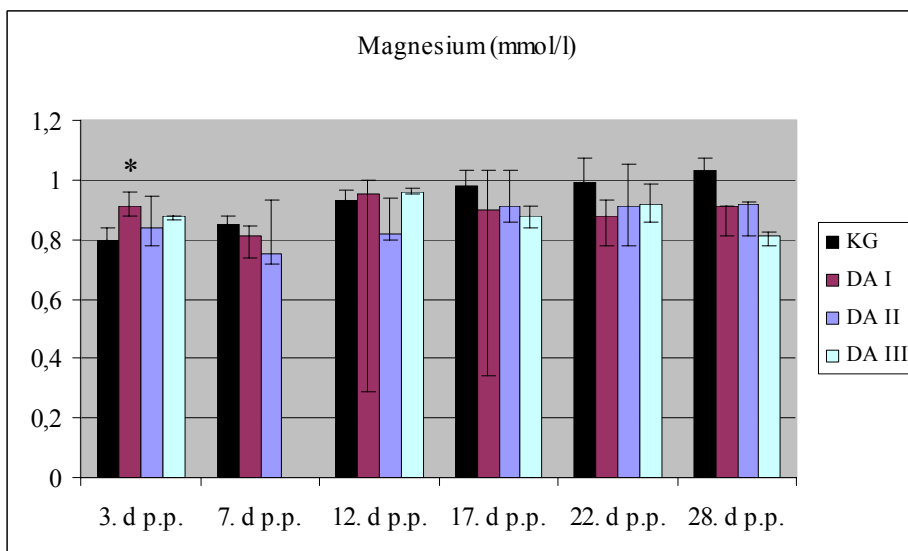


Abb. 35: Mg-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Mg-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Die Mg-Konzentration der Gr. I ($\tilde{x} = 16,20$ mmol/l) war am dritten d p. p. im Vergleich zur KG ($\tilde{x} = 21,00$ mmol/l) statistisch gesichert erhöht ($\alpha < 0,01$). Zwischen den Gr. I und II konnten keine statistisch gesicherten Konzentrationsunterschiede ermittelt werden. Die Mg-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) zeigte einen ähnlichen Verlauf wie Tieren der Gr. I und II, niedrige Konzentrationen ab dem 12. d p. p. gegenüber den Kontrolltieren.

Anorganisches Phosphat (Abb. 36)

An keinem der sechs Untersuchungstage konnte ein statistisch signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen der Gr. I und der KG festgestellt werden.

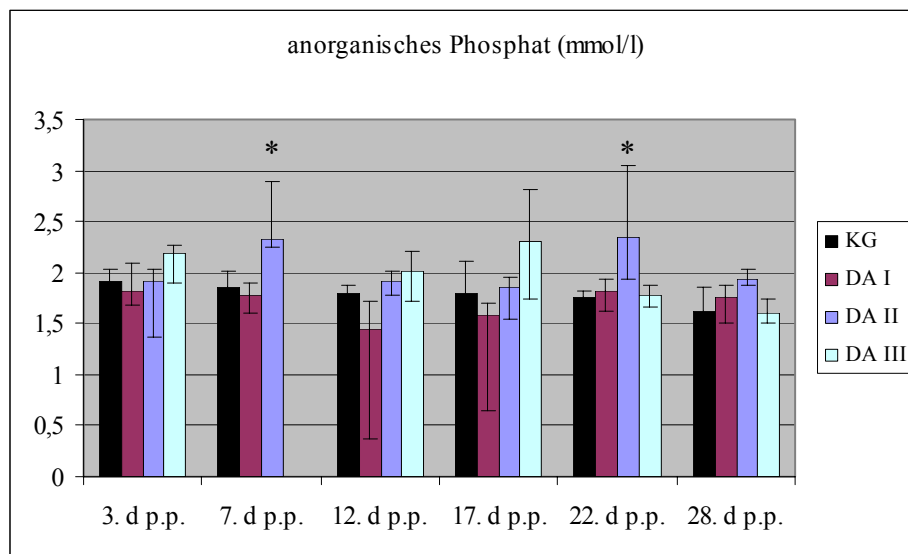


Abb. 36: Pi-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Pi-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Die Pi-Konzentrationen der Gr. II am siebenten ($\tilde{x} = 2,33$ mmol/l) und 22. ($\tilde{x} = 2,35$ mmol/l) d p. p. waren gegenüber den Kontrolltieren (7. d p. p.: $\tilde{x} = 1,86$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 1,68$ mmol/l) statistisch gesichert höher ($\alpha < 0,05$). Kühe mit geburtsnaher DA (Gr. I) zeigten während des Untersuchungszeitraumes die niedrigsten Pi-Konzentrationen, die am zwölften ($\tilde{x} = 1,45$ mmol/l) und 17. d p. p. ($\tilde{x} = 1,56$ mmol/l) unterhalb der physiologischen Grenze lagen ($< 1,6$ mmol/l). Am dritten, zwölften und 17. d p. p. waren die Pi-Konzentrationen vor der klinischen Feststellung DA (DA III) im Vergleich zu den Tieren der KG erhöht. Am 22. und 28. d p. p. lagen keine wesentlichen Unterschiede vor.

4.5.1 Zeitbezüge veränderter Parameter des Mineralstoffwechsels

Die auffallendsten Veränderungen konnten für die Cl-Konzentrationen festgestellt werden. Vor dem Auftreten klinischer Erscheinungen einer DA lag diese in Gr. I bei 71% und in Gr. II bei 25% der Rinder unter der physiologischen Grenze (< 96 mmol/l) (Tab 14). In den Gr. I und II zeigten sechs

Tiere (40%) zeitgleich mit dem ET-Peak und ebenfalls sechs Tiere (40%) zeitgleich mit der klinischen Diagnose DA eine Hypochlorämie (Tab. 14). Weitere Veränderungen bestanden bei den Ca- und Fe-Konzentrationen. So zeigten über die Hälfte der Tiere in Gr. I (57%) und die Hälfte der Rinder in Gr. II (50%) vor dem Auftreten klinischer Symptome eine Hypokalzämie ($<2,3$ mmol/l) (Tab. 14). Eine erniedrigte Fe-Konzentration (<21 mmol/l) des Blutserums lag bei 57% der Tiere in Gr. I und bei 25% der Tiere in Gr. II vor (Tab. 14). Eine Hypokaliämie ($<3,9$ mmol/l) und Hypernatriämie (>150 mmol/l) vor der klinischen Diagnose DA konnte nur bei zwei Tieren beobachtet werden (Tab. 14). Bezüglich der Mg-Konzentration wurden keine Veränderungen festgestellt.

Tab. 14: Prozentualer Anteil der Tiere mit erhöhten (\uparrow) bzw. erniedrigten (\downarrow) Werten einzelner Parameter des Mineralstoffwechsels vor der klinischen Diagnose DA (A), gleichzeitig mit der DA (B) und zeitgleich mit dem ET-Peak (C) (in Klammer gesetzte Zahl bezieht sich auf Anzahl der Tiere, / = kein Tier zeigte Veränderungen auf)

Parameter	Gr. I (7 Tiere)			Gr. II (8 Tiere)			Gesamt (Gr. I u. II)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Cl \downarrow	71%(5)	57%(4)	57%(4)	25%(2)	25%(2)	25%(2)	47%(7)	40%(6)	40%(6)
Fe \downarrow	57%(4)	/	29%(2)	25%(2)	/	/	40%(6)	/	13%(2)
Ca \downarrow	57%(4)	14%(1)	43% (3)	50% (4)	12,5%(1)	12,5%(1)	53%(8)	13%(2)	27%(4)
K \downarrow	29%(2)	14%(1)	14%(1)	/	/	/	13%(2)	7% (1)	7% (1)
Na	29%(2)	/	/	25%(2)	12,5% 1	12,5% 1	27%(4)	7% (1)	7% (1)

4.6 Parameter des Eiweißstoffwechsels

Gesamteiweiß (Abb. 37)

Die GEW-Konzentrationen lagen in allen Gruppen im physiologischen Bereich (68 g/l bis 80 g/l).

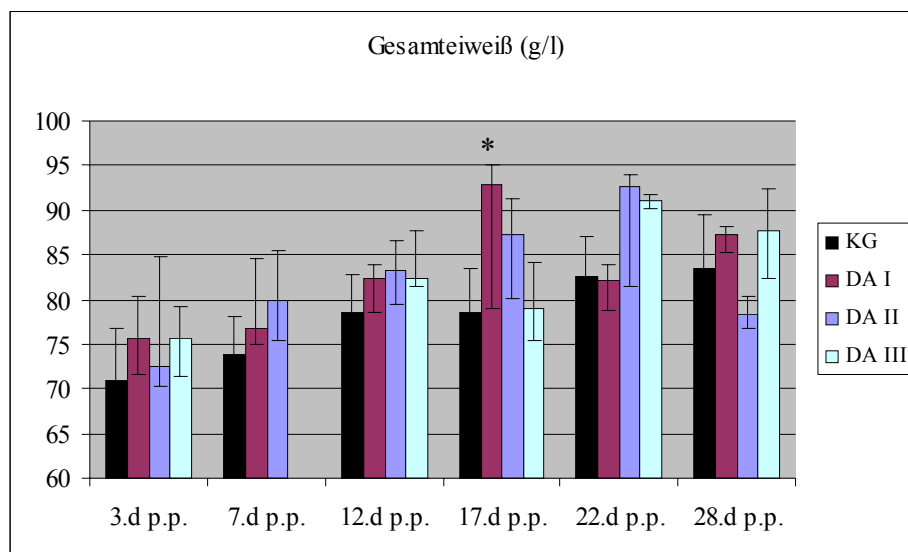


Abb. 37: GEW-Konzentration (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren GEW-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Der Medianvergleich, bezogen auf das GEW, zeigte kaum Differenzen. Lediglich am 17. d p. p. war die GEW-Konzentration der Gr. I ($\tilde{x} = 92,80$ g/l) gesichert ($\alpha < 0,05$) gegenüber der KG ($\tilde{x} = 78,55$ g/l) erhöht. Es bestanden keine gesicherten Konzentrationsunterschiede zwischen Tieren mit geburtsnaher DA (Gr. I) und Tieren mit später DA (Gr. II). Die GEW-Konzentrationen vor der klinischen Feststellung DA (DA III) waren mit Ausnahme des 17. d p. p. gegenüber den Konzentrationen der KG erhöht.

Albumin (Abb. 38)

Statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen konnten nicht ermittelt werden. Die Albumin-Konzentrationen lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes teilweise oberhalb der physiologischen Grenze (>34 g/l). Die Albumin-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) waren, wie in den Gr. I und II ab dem 12. d p. p. gegenüber den den Albumin-Konzentrationen der Kontrolltiere erniedrigt.

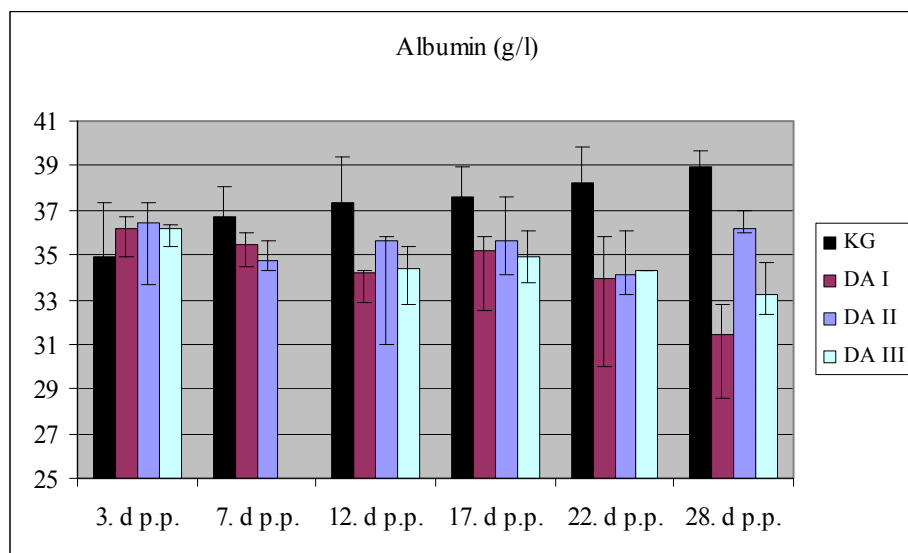


Abb. 38: Albumin-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Albumin-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

Harnstoff (Abb. 39)

In Gr. I lagen am dritten ($\tilde{x} = 5,12$ mmol/l), siebenten ($\tilde{x} = 5,27$ mmol/l) und zwölften ($\tilde{x} = 4,87$ mmol/l) d p. p. die höchsten Harnstoff-Konzentrationen vor. Ab dem 17. d p. p. waren die höchsten Harnstoff-Konzentrationen in der KG (17. d p. p.: $\tilde{x} = 5,78$ mmol/l; 22. d p. p.: $\tilde{x} = 5,81$ mmol/l; 28. d p. p.: $\tilde{x} = 5,18$ mmol/l) ermittelt worden. Konzentrationsunterschiede bestanden im Wesentlichen am siebenten Tag nach der Geburt. Die Harnstoff-Konzentrationen der Gr. I ($\tilde{x} = 5,27$ mmol/l) und II ($\tilde{x} = 4,42$ mmol/l) lagen gegenüber den Konzentrationen der KG ($\tilde{x} = 3,94$ mmol/l) statistisch gesichert höher ($\alpha < 0,05$). Es bestanden keine gesicherten Konzentrationsunterschiede zwischen Tieren mit früher DA (Gr. I) und Tieren mit später DA (Gr. II). Die

Harnstoff-Konzentrationen vor der klinischen Diagnose DA (DA III) lagen am dritten und zwölften d p. p. über denen der Kontrollgruppe. Am 22. und 28. d p. p. waren die Hst-Konzentrationen gegenüber denen der KG erniedrigt.

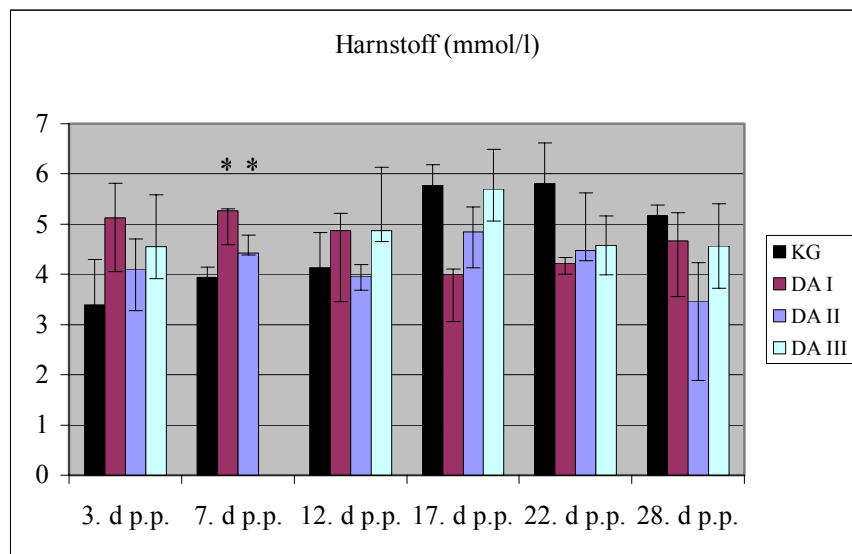


Abb. 39: Hst-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Hst-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III); * = statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gr. I und II gegenüber der KG

Creatinin (Abb. 40)

In allen drei Gruppen wurde eine abfallende Tendenz der Creatinin-Konzentrationen während des Untersuchungszeitraums deutlich.

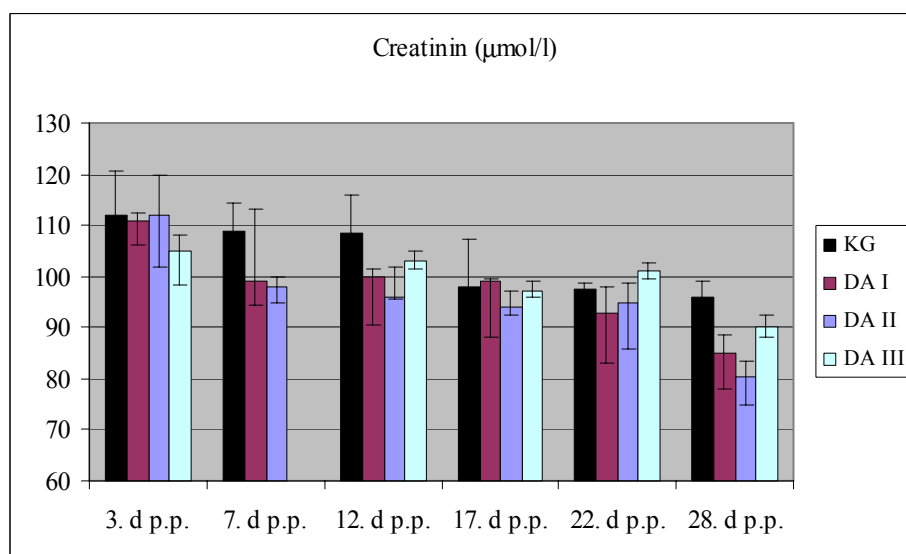


Abb. 40: Creatinin-Konzentrationen (1. bis 3. Quartil) im Blutserum bei den Kontrolltieren (KG), den Kühen der Gr. I (DA I) und II (DA II), sowie deren Creatinin-Konzentrationen bei der jeweils letzten Kontrolle vor der klinischen Diagnose DA (DA III)

Die Creatinin-Konzentrationen lagen immer im physiologischen Bereich (80µmol/l bis 150µmol/l). An keinem der sechs Untersuchungstage konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Creatinin-Konzentrationen vor der klinischen Feststellung DA (DA III) zeigten keine wesentlichen Abweichungen zu den Konzentrationen der Kontrolltiere.

4.6.1 Zeitbezüge veränderter Parameter des Eiweißstoffwechsels

Die Veränderungen der genannten Parameter des Eiweißstoffwechsels sind in der Tabelle 15 dargestellt. Alle Tiere der Gr. I (DA innerhalb der ersten 19 d p. p.) zeigten vor dem Auftreten klinischer Symptome einer Verlagerung des Labmagens eine Hyperalbuminämie. In der Gr. II betraf es 50 % der Rinder. Bei 57% der Probanden in Gr. I und 50% der Tiere in Gr. II konnte eine Hyperproteinämie vor der klinischen Diagnose DA diagnostiziert werden. Zeitgleich mit dem ET-Peak trat bei 57% der Tiere, bei denen es innerhalb der ersten 19 d p. p. zu einer DA kam, eine Erhöhung der GEW-Konzentration auf. Eine erhöhte Hst-Konzentration im Blutplasma wurde nur bei 57% der Tiere in Gr. I festgestellt. Über die Hälfte der Tiere der Gr. I wies vor Auftreten klinischer Anzeichen einer DA und zeitgleich mit dem ET-Peak erhöhte GEW- und Albumin-Konzentrationen im Blutplasma auf (Tab. 15).

Tab. 15: Prozentualer Anteil der Tiere mit erhöhten (↑) bzw. erniedrigten (↓) Werten einzelner Parameter des Eiweißstoffwechsels vor der klinischen Diagnose DA (A), gleichzeitig mit der DA (B) und zeitgleich mit dem ET-Peak (C) (in Klammer gesetzte Zahl bezieht sich auf Anzahl der Tiere, / = kein Tier zeigte Veränderungen auf)

Parameter	Gr. I (7 Tiere)			Gr. II (8 Tiere)			Gesamt (Gr. I u. II)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
GEW↑	57%(4)	29% (2)	57%(4)	50% (4)	25%(2)	/	53%(8)	27%(4)	27%(4)
Albumin↑	100%	29% (2)	57%(4)	50% (4)	12,5%(1)	25%(2)	73%(11)	20%(3)	40%(6)
Hst↑	57%(4)	/	/	/	/	/	27%(4)	/	/

4.7 Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse

Die Tabelle 16 stellt deutlich die bestehenden Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Gr. I, Gr. II und KG) dar. An Hand dieser Tabelle ist zu erkennen, dass im Wesentlichen Differenzen zwischen der Gr. I (Tiere mit einer frühzeitigen DA) und der KG bestanden. Weiterhin ist zu entnehmen, dass die Konzentrations- bzw. Aktivitätsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sich größtenteils auf Parameter des Fettstoffwechsels und des Leberfunktionsstoffwechsels beziehen. Vergleiche zwischen den diskutierten Gruppen wurden in den entsprechenden Abschnitten des jeweiligen Stoffwechselgebietes detailliert besprochen.

Tab. 16: Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse – Vergleiche zwischen den Gr. I, II und der KG an den jeweiligen Untersuchungstagen

(**A1**: Gruppe I / Gruppe II statistisch gesichert höhere Konzentrationen bzw. Aktivitäten gegenüber der KG; **A2**: Gruppe I / Gruppe II statistisch gesichert niedrigere Konzentrationen bzw. Aktivitäten gegenüber der KG; **B1**: Gruppe I statistisch gesichert höhere Konzentrationen bzw. Aktivitäten gegenüber der Gruppe II; **B2**: Gruppe I statistisch gesichert niedrigere Konzentrationen bzw. Aktivitäten gegenüber Gruppe II)

	Vergleich der KG mit der										Vergleich der Gruppe I mit der										
	Gruppe I					Gruppe II					Gruppe II										
A1	FFS**	FFS**	FFS**	FFS**	FFS*	FFS*		FFS*													
	TG*	LDH*	LDH*	LDH*																	
	ALAAK*	ASAT*	ASAT*	GEW*																	
	GGT*	GGT*	GGT*	GGT*	GGT*		GGT*		GGT*												B1
	Bili**	Bili**	Bili**	Bili*									Bili*								
	BHB**	BHB**	BHB**	BHB**				BHB*	BHB*												
	Mg**	Hst**				Hst*															
		CK*		CK*	Pi*		CK*	Pi*													
A2		α -LP**			α -LP**	α -LP**															
	β -LP**	β -LP**	β -LP**	β -LP**								β -LP*		β -LP*							
	Chol.*	Chol.**	Chol.*	Chol.*		Chol.*						Chol.*	Chol.*								
	LZ*		LZ**	LZ*																	B2
		PL*		PL*								PL*	PL*								
		K*		K*										Cl*							
		Fe**		CRP*								CRP*	CRP*								
			Cl*		Cl*																
d p-p.	3.	7.	12.	17.	3.	7.	12.	17.	22.	3.	7.	12.	d p-p.								

($\alpha < 0,05$ * = signifikant; $\alpha < 0,01$ ** = hoch signifikant; $\alpha < 0,001$ *** = sehr hoch signifikant)

5 Diskussion

Mit den vorliegenden Untersuchungen sollte Antwort auf die Fragen gegeben werden, ob bei Kühen vor der klinischen Diagnose DA generell Energiestoffwechsel- und Leberfunktionsstörungen bestehen, ob Veränderungen bei den ET-Konzentrationen vorliegen und ob gegebenenfalls Hinweise auf Wechselbeziehungen zwischen Fett- und ET-Metabolismus feststellbar und daraus Schlüsse für den Entstehungsmechanismus der DA abzuleiten sind. Auf diese Weise könnte ein Faktor herausgefunden werden, der möglicherweise monokausal so dominiert, dass er in der Lage ist, allein eine DA zu bewirken.

5.1 Energiestoffwechsel- und Leberfunktion

Vergleichbare Verlaufsuntersuchungen, die Hinweise auf einen bereits vor der klinischen Diagnose DA gestörten Energiestoffwechsel enthalten, liegen in der Literatur bisher von GEISHAUSER (1999), VÖRÖS und KARSAI (1998, 1987) sowie von FÜRLI et al. (1997) vor.

Laut GEISHAUSER (1999) waren die ASAT-Aktivität im Blut und die Konzentrationen von BHB im Blut und in der Milch sowie der Fett-Eiweiß-Quotient häufig bereits vor der Feststellung DA erhöht. Er empfiehlt zur Früherkennung der DA, diese genannten Parameter mit heranzuziehen.

VÖRÖS und KARSAI (1998, 1987) kontrollierten von 39 HF-Kühe von der dritten Woche a. p. bis fünften Woche p. p. Blut- und Pansensaft. Bereits ein bis zwei Wochen vor der klinischen Feststellung DA bestand bei drei (= 43%) Kühen eine metabolische Alkalose, bei fünf (= 71%) eine Hypochlorämie und Hyperketonämie sowie bei sechs (= 86%) Kühen eine erhöhte Chlorid-Konzentration im Pansensaft. Schlussfolgernd aus diesen Untersuchungen wiesen VÖRÖS und KARSAI (1998, 1987) darauf hin, dass eine Lebererkrankung der DA vorausgehen kann.

Untersuchungen von FÜRLI et al. (1997) zeigten, dass von der Geburt bis drei Wochen p. p. bei drei Kühen im Vorfeld der Entstehung der DA ein belasteter Energiestoffwechsel sowie Zeichen einer starken Stress- sowie ET-Einwirkung als Geburtsfolge bestanden. Zur Durchführung von Prophylaxemaßnahmen wurde ein Screeningsystem mit Überprüfung von BHB, Kalium und der Leukozytenzahl am dritten d p. p. vorgeschlagen.

In vorliegender Studie wiesen ebenfalls bereits vor der klinischen Diagnose DA die untersuchten Parameter des Fettstoffwechsels deutliche Veränderungen auf. Besonders Kühe, bei denen es innerhalb der ersten 19 d p. p. zu einer DA kam (Gr. I), zeigten gegenüber der KG starke Auslenkungen.

In den Gr. I, II und III erreichten die BHB-Konzentrationen gegenüber der KG das Zwei- bis Vierfache (Abb. 11), das heißt, Tiere der Gr. I, II und III waren durch das Vorhandensein einer Hyperketonämie vor klinischer Feststellung der DA gekennzeichnet. So konnten in der Gr. I am dritten,

siebenten, zwölften und 17. d p. p. höhere BHB-Konzentrationen ($\alpha < 0,01$) im Vergleich zur KG ermittelt werden (Abb. 11 u. Tab. 16). Die Gr. II zeigte am 17. und 22. d p. p., also zeitversetzt zur Gr. I, erhöhte BHB-Konzentrationen ($\alpha < 0,05$) gegenüber Kühen ohne DA auf (Abb. 11 u. Tab. 16). Die von FÜRLL et al. (1997) an drei Tieren aufgezeigten erhöhten BHB-Konzentrationen vor klinischer Diagnose DA konnten durch diese Studie bestätigt werden. GEISHAUSER (1999) stellte ebenfalls fest, dass die BHB-Konzentration in der ersten und zweiten Woche nach Abkalbung bei Kühen, welche ein bis drei Wochen später an DA erkrankten, signifikant erhöht waren. Sie sind als ein Zeichen für einen Energiemangelzustand, wie er bei Kühen mit Fettmobilisation vorliegt, zu werten (STÖBER u. DIRKSEN 1982; FÜRLL 1989; GIESECKE 1991). Auch LOTTHAMMER (1992) beschrieb in Beständen mit Ketose ein vermehrtes Vorkommen von DA. Das Labmagenverlagerungsrisiko liegt dann 39mal höher als beim Fehlen einer Ketose (ROBB et al. 1986). Dies bestätigten vorliegende Ergebnisse insoweit, dass der DA ein Energiemangelzustand mit Ketose vorausgeht und die subklinische Ketose einen Risikofaktor für die DA darstellt.

Die Serumkonzentrationen der FFS (Abb. 12 u. Tab. 16) waren in vorliegenden Untersuchungen teilweise vom dritten d p. p. an zu 71 % in Gr. I und zu 38 % in Gr. II, somit vor dem Auftreten klinischer Erscheinungen der DA gegenüber dem physiologischen Bereich, erhöht (Tab. 7). Bei den Kontrollen vor der Diagnose DA (Gr. III) waren in allen Proben die FFS-Konzentration gesteigert. Gegenüber der KG zeigte die Gr. I gesicherte FFS-Konzentrationserhöhungen ($\alpha < 0,01$) am dritten, siebenten, zwölften und 17. d p. p., die Gr. II am siebenten, zwölften und 22. d p. p. auf. Bei gesunden Tieren stimulieren unter anderem ET und der Tumornekrosefaktor- α (TNF α) in starkem Umfang die Lipolyse und steigern die FFS-Konzentration im Blut (HARDARDOTTIR et al. 1994). Auch niedrige Dosen von ET und TNF α stimulieren die Synthese FFS in der Leber.

Die gleichzeitige Erhöhung der FFS- und BHB-Konzentrationen ist als Folge der peripartalen Lipomobilisation zu sehen (REID 1980; HERDT 1988; FÜRLL 1989). Ihr gehen Verfettung a. p. mit nachfolgender negativer Energiebilanz und starkem Geburtsstress, intensive postpartale Lipolyse mit gesteigertem Körpermasseabbau und verminderte Milcheinsatzleistung voraus (FÜRLL u. KRÜGER 1999). Die DA stellt einen der möglichen auslösenden und unterhaltenden Faktoren des Lipomobilisationssyndroms dar (TISCHBIREK 1983). Anhand vorliegender Ergebnisse ist umgekehrt ein Einfluss des Fettmobilisationssyndroms auf den Entstehungsmechanismus der DA denkbar und stimmt mit der von STÖBER und DIRKSEN (1982) aufgestellten Hypothese überein. Sie beschreibt den Einfluss des Lipomobilisationssyndroms auf die DA, durch das Auslösen einer Labmagenatonie. DIRKSEN (1995, 1996) sieht ebenfalls die Hyperketonämie mit gleichzeitigem Vorkommen hoher FFS-Konzentration mit als eine der Ursachen der Gasansammlung und der damit einhergehenden Hypotonie und/oder Dilatation des Labmagens an. Weiterhin weist der gleichzeitige Anstieg der FFS- und BHB-Konzentrationen im Blut der Gr. I und II auf eine Leberverfettung hin (Mc CORMACK 1978; HERDT 1988; FRERKING 1989).

Die Synthesefunktion der Leber wird unter anderem durch das Serumcholesterol (Abb. 13 u. Tab. 16) widerspiegelt (KARSAI u. SCHÄFER 1984). In dieser Studie zeigten die Kühe mit DA vergleichsweise zur KG ab dem ersten Untersuchungszeitpunkt am dritten d p. p. und damit deutlich vor der klinischen Diagnose DA stark erniedrigte Konzentrationen ($\alpha < 0,05$) (Abb. 13 u. Tab. 16). In dieser Deutlichkeit differierte keiner der hier untersuchten klinisch-chemischen Parameter bereits unmittelbar nach der Geburt bei den Kühen, die in der Frühaktation gesund blieben bzw. an DA erkrankten. Da Darmschleimhaut, Nebennieren und Gonaden weitere Syntheseorte des Cholesterols darstellen, wird die Interpretation der Cholesterol-Konzentration in Bezug auf Lebererkrankungen erschwert (KARLSON 1988). Die regelmäßige Erniedrigung der Cholesterol-Konzentration bei Rindern mit Verdauungsstörungen unterstützt die Auffassung von JILG et al. (1988), dass die Darmschleimhaut ein wesentlicher Ort für Cholesterol ist.

Bezüglich der TG-Konzentration traten kaum Konzentrationsabweichungen bzw. Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Lediglich am dritten d p. p. zeigten Tiere der Gr. I gegenüber den Kontrolltieren erhöhte TG-Konzentrationen ($\alpha < 0,05$) (Abb. 14 u. Tab. 16). So führt ET zu einer Erhöhung der TG-Konzentration (HARDARDOTTIR et al. 1994). Der durch ET induzierte Anstieg der TG-Konzentration erfolgt sehr schnell und bleibt für längere Zeit bestehen. Da nur am dritten d p. p. Konzentrationsunterschiede bestanden, ist anzunehmen, dass es möglicherweise schon präpartal zur Erhöhung der TG-Konzentration kam.

Die PL-Konzentrationen im Plasma waren vor der Diagnose DA (Gr. III) sowie unmittelbar während der Verlaufsuntersuchungen in Gr. I und II gegenüber der KG ebenfalls erniedrigt (Abb. 15). Statistisch gesicherte ($\alpha < 0,05$) Unterschiede traten jedoch nur in Gr. I am siebenten und 17. d p. p. gegenüber der KG. auf (Abb. 15 u. Tab. 16). Da BOGIN et al. (1992) bei Tieren mit einer Fettleber eine Abnahme der PL in Leber und Serum nachwies, kann aus vorliegender Studie geschlossen werden, dass bevorzugt Tiere an einer DA erkranken, bei denen es zu einer Verfettung der Leber kam. Dieses Ergebnis ist insofern von Bedeutung, da die PL einen wichtigen Bestandteil der LP darstellen und ein Mangel an PL eine Reduzierung der Konzentrationen von LDL, HDL und VLDL verursachen kann (MAZUR et al. 1992). Welche Konsequenzen das für den ET-Metabolismus bzw. für die ET-Neutralisationsmechanismen hat, wird im Abschnitt 5.3 diskutiert.

In allen vier Gruppen konnte nach der Abkalbung eine Konzentrationsabnahme der LP, insbesondere der β -LP und α -LP, festgestellt werden. MAZUR et al. (1992) fanden gleichfalls zu Beginn der Laktation erniedrigte LP-Konzentrationen. Durch den erhöhten Umsatz Triglyceridreicher LP, bedingt durch die Milchfettsynthese, kommt es im weiteren Laktationsverlauf, wie auch vorliegende Untersuchungsergebnisse darstellen, zum Anstieg der Konzentrationen von Serumcholesterol und HDL (MAZUR et al. 1992). Das scheint die Folge einer extensiven Lipolyse der Triglyceridreichen LP zu sein und kann durch Austausch von Lipiden und Apolipoproteinen während der

intravaskulären Lipolyse der Triglyceridreichen LP durch die LP-Lipase erklärt werden (MAZUR et al. 1992). So stiegen auch die α -LP-Konzentrationen der KG ab dem 12. d p. p. kontinuierlich bis auf 120% an (Abb. 16). SETZ et al. (1999) beschrieben bei gesunden laktierenden Kühen innerhalb von 14 Wochen p. p. einen Konzentrationsanstieg der α -LP bis auf das Dreifache. Laut Angaben von MAZUR et al. (1992) wiesen Kühe in der Früh-laktation relativ hohe Konzentrationen an α -LP auf. Hingegen zeigten in vorliegenden Untersuchungen Kühe mit geburtsnaher DA (Gr. I) über den Zeitraum von drei Wochen p. p., ähnlich den Cholesteroll- und PL-Konzentrationen, einen β - und α -LP-Konzentrationsverlauf auf niedrigem Niveau (Abb. 16/17). Direkt vor der Diagnose DA kam dies noch stärker zur Ausprägung (Gr. III). Folgend konnten gesicherte positive Korrelationen ($\alpha < 0,1$) zwischen α -LP, β -LP und Cholesteroll sowie α -LP, β -LP und PL nachgewiesen werden (siehe Korrelationsmatrix).

In der Gr. II wurde ein drastischer β -LP-Konzentrationsabfall vom dritten zum siebenten d p. p., somit eindeutig vor der klinischen Diagnose DA, deutlich (Abb. 17). Als Ursache der Konzentrationsverringernng von LP wird in der Literatur die Fettleber in Betracht gezogen, da hierbei die Fähigkeit der Leber zur LP-Synthese eingeschränkt ist (HERDT et al. 1983; HOLTENIUS u. NISKANEN 1985; RAYSSIGUIER et al. 1988; MARCOS et al. 1990; MAZUR et al. 1992; OIKAWA et al. 1997). Eine bei Laktationsbeginn ausgebildete Steatosis hepatis erhöht die Veränderungen im Lipid- und LP-Profil (HERDT et al. 1983; RAYSSIGUIER et al. 1988; MARCOS et al. 1990). So ist die dramatische Reduzierung der Plasma- β -LP-Konzentration bei Kühen mit Fettleber das markanteste Untersuchungsergebnis von MAZUR et al. (1992). Weitere Ergebnisse von MARCOS et al. (1990) zeigten eine bedeutende Reduzierung sowohl der Hauptproteinkomponente von LDL und VLDL (apo-B) als auch des Strukturproteins der HDL (apo-A-I) bei Kühen mit Steatosis hepatis. Diese Tiere haben bereits zu Beginn der Laktation bedeutend niedrigere β -LP- und α -LP-Konzentrationen (MAZUR et al. 1992). BOGIN et al. (1992) hingegen beschrieben einen Anstieg der HDL-Konzentration und ein Absinken von LDL- und VLDL-Konzentrationen. OIKAWA et al. (1997) stellten eine Konzentrationsverringernng der VLDL, LDL und HDL bei Tieren mit Steatosis hepatis fest. So wiesen Tiere mit einer Steatosis hepatis zu Laktationsbeginn, wie auch in dieser Studie, bedeutend niedrigere Konzentrationen an LP im Plasma auf (MAZUR et al. 1992; OIKAWA et al. 1997). Nach JILG et al. (1988) ist weiterhin eine Störung der LP-Synthese in der Darmschleimhaut in Betracht zu ziehen.

Weitere Untersuchungen von OIKAWA et al. (1997) zeigten, dass auf Grund des Absinkens der Apolipoproteine B-100 (Strukturprotein von VLDL und LDL) und A-I (Strukturprotein von HDL) bei Kühen mit Ketose und/oder DA das Auftreten dieser beiden Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Vorkommen einer Fettleber steht. Das unterstreicht die Aussage, dass die häufigste Begleiterscheinung von Ketose und DA die Fettleber ist. Der von OIKAWA et al. (1997) genannte

praktische Aspekt, die Möglichkeit zur Überwachung der Konzentration von Apolipoprotein B-100 und A-I als mögliches Signal der Fettleber, kann durch diese Studie unterstützt werden und sollte in der Praxis eine noch größere Beachtung und Anwendung finden.

Weitere Ergebnisse vorliegender Untersuchungen zeigten, dass es schon vor der klinischen Diagnose DA zu einem Großteil statistisch gesicherter Veränderungen bei den Leberstoffwechselfparametern kam. VÖRÖS und KARSAI (1987) stellten ebenfalls bei drei Tieren (43%) schon vor den klinischen Symptomen der DA auf eine Leberschädigung hinweisende Veränderungen fest (erhöhte Bilirubin- und Gesamtlipidkonzentrationen, erhöhte ASAT-Aktivitäten, erniedrigte Gesamtcholesterol-Konzentration).

Die Serumkonzentration des Bilirubins (Abb. 24), ein Indikator für Leberfunktionsstörungen (KARSAI u. SCHÄFER 1984; FÜRLL 1989), wies bei Tieren ohne DA Konzentrationen im physiologischen Bereich auf. Dagegen zeigten die Gesamtheit der Tiere der Gr. III und I sowie 63% der Tiere der Gr. II vor der klinischen Feststellung DA erhöhte Bilirubin-Konzentrationen (Tab. 13). Bei 71% der Tiere der Gr. I kam es zum zeitgleichen Auftreten der DA mit erhöhten Bilirubin-Konzentrationen. Statistisch gesichert erhöhte ($\alpha < 0,01$) Bilirubin-Konzentrationen traten in der Gr. I gegenüber der KG am dritten, siebenten, 12. und 17. d p. p. auf (Tab. 16). Für Tiere mit einer Fettleber ist die Erhöhung der Bilirubin-Konzentration im Blut eine typische Veränderung (WEST 1990; FÜRLL u. SCHÄFER 1992).

Die Aktivität der ASAT (Abb. 25), in der Regel als ein sensibler Indikator für das Vorliegen einer gestörten Leberzellintegrität gewertet (HERDT u. GERLOFF 1982), war an den jeweiligen Untersuchungstagen in den Gr. I und II gegenüber den physiologischen Aktivitäten teilweise doppelt so hoch. Alle Tiere der Gr. III, I und 88% der Tiere der Gr. II zeigten vor Auftreten der klinischen Diagnose DA im Vergleich zum physiologischen Bereich erhöhte ASAT-Aktivitäten (Abb. 25, Tab. 10). Am siebenten und 12. d p. p. wiesen Tiere mit geburtsnaher DA (Gr. I) statistisch gesichert erhöhte ($\alpha < 0,05$) ASAT-Aktivitäten gegenüber den Kontrolltieren auf (Tab. 16). Auch bei den Untersuchungsergebnissen von GEISHAUSER (1999) war die Serumaktivität der ASAT in der ersten und zweiten Woche nach Abkalbung bei Kühen, welche ein bis drei Wochen später an DA erkrankten, signifikant erhöht. Aktivitätssteigerungen der ASAT können nicht nur Folge von Leberfunktionsstörungen, sondern auch von Muskelveränderungen sein.

Der leberspezifische Parameter GLDH (Abb. 26) zeigte in dieser Studie zwar keine statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, jedoch waren die Aktivitäten in Gr. I und II (47% der Tiere) am zwölften und 17. d p. p. gegenüber den physiologischen Serumaktivitäten erhöht (Tab. 10). Eine besondere Erhöhung der GLDH-Aktivität bestand in Gruppe III am zwölften d p. p. (Abb. 26). Da die GLDH intramitochondrial lokalisiert ist, kommt es erst bei schwereren Leberzellschädigungen zur Erhöhung ihrer Aktivität im Serum (WEST 1990; BEKELE 1997).

Die Blutserumaktivitäten der GGT (Abb. 27), ein cholestaseanzeigender Parameter, lagen in allen vier Gruppen im physiologischen Bereich, jedoch waren bei Vergleich der Gr. III, I und II gegenüber der KG die GGT-Aktivitäten bei den Gr. I und II statistisch gesichert erhöht ($\alpha < 0,05$) (Tab. 16). RICO et al. beschrieben bereits 1977, dass Lebererkrankungen, wie Verfettung der Leber und toxische Hepatopathie, von einer Aktivitätserhöhung der GGT begleitet werden.

Das weitgehend gewebeunspezifische Enzym LDH steigert seine Aktivität bei entzündlichen Prozessen. Die LDH-Aktivitäten in Gr. I waren an den Untersuchungstagen durchgehend gegenüber den Aktivitäten der KG erhöht (Abb. 28). Statistisch konnte dies am siebenten, zwölften, 17. und 22. d p. p. nachgewiesen werden (Tab. 16). 57 % der Tiere der Gr. I zeigten vor Feststellung der klinischen Symptome der DA erhöhte LDH-Aktivitäten (Tab. 10).

Nach Untersuchungen von FRERKING (1989) lagen die Aktivitäten der ASAT und GGT bei Tieren mit einer Steatosis hepatis gegenüber entsprechenden physiologischen Werten gesunder Tiere fast doppelt so hoch. Auch WOLFERS (1979) fand in früheren Untersuchungen, dass Tiere mit einer linksseitigen DA zu einem Großteil veränderte Leber-Enzymaktivitäten aufwiesen. Obwohl ohne direkte Leberanalyse aus Blutuntersuchungen nicht mit absoluter Sicherheit auf den Leberfettgehalt geschlossen werden kann (STAUFENBIEL 1993), ist aus der Summe der Konzentrations- bzw. Aktivitätsveränderungen sowohl der FFS, des Bilirubins, des BHB, des Cholesterols und der LP als auch der Enzyme ASAT, GLDH und GGT auf eine unterschiedlich ausgeprägte Leberverfettung (WEST 1990; MERTENS 1992; HÖLTING 1993; REHAGE et al. 1996) vorrangig in den Gr. I und II zu schließen.

In den ersten drei Wochen p. p. werden generell bei Hochleistungsrindern erhöhte Leberfettkonzentrationen beschrieben (BAIRD 1980; REID u. ROBERTS 1983; FÜRLL 1989; LOTTHAMMER 1992; REHAGE et al. 1996). HOLTENIUS und NISKANEN (1985) konnten bei allen untersuchten Tieren mit linksseitiger Dislocatio abomasi eine Leberverfettung diagnostizieren. Des Weiteren sind nach STÖBER und DIRKSEN (1982) Hochleistungskühe, die an einer DA litten, bei der klinischen Diagnosenstellung fast regelmäßig von einer Leberverfettung betroffen. Nach REHAGE et al. (1996) zeigten 74% der Kühe, bei denen es in den ersten drei Wochen p. p. zu einer linksseitigen Verlagerung des Labmagens kam, eine schwere Leberverfettung. FRERKING und WOLFERS (1980) stellten eine hochgradige Schädigung der Leber klinisch und postmortal als den wichtigsten Befund bei Tieren mit einer Dislocatio abomasi heraus.

Somit ist die eingangs genannte Frage nach dem Vorliegen von Energie- und Leberstoffwechselstörungen vor der klinischen Diagnose DA positiv zu beantworten. Diese Störungen im Metabolismus wurden am deutlichsten durch die Cholesterol-, β -LP-, α -LP-, FFS-, Bilirubin- und BHB-Konzentrationen bereits ab dem dritten d p. p. reflektiert und lassen indirekt auf eine stärkere Leberverfettung schließen.

5.2 Endotoxin, Anti-Lipid A-Antikörper und andere Endotoxin-Effekte

Weniger eindeutig scheint sich die Frage nach Differenzen im ET-Metabolismus zwischen den in der Frühlaktation gesund bleibenden und den erkrankenden Kühen beantworten zu lassen. Betrachtet man vorliegende Untersuchungsergebnisse, so fällt auf, dass Tiere mit DA gegenüber der KG bezüglich der absoluten ET-Konzentrationen im Plasma in den ersten zwei Wochen p. p. Differenzen aufwiesen (Abb. 19). Diese konnten statistisch jedoch nicht gesichert werden. In der dritten und vierten Woche lagen die Plasmakonzentrationen der ET-Medianwerte in der KG tendenziell höher als in den Gr. I und II. Schon der Nachweis geringer Mengen von freiem ET ist Folge der Überlastung des ET-Clearance-Mechanismus (HAKOGI et al. 1984). Bei Tieren der Gr. I und II lagen die Konzentrationen der ET-Peaks vor klinischer Diagnose DA zwischen 0,3 bis 0,9 EU/ml und damit wesentlich unter Werten einer akuten Endotoxämie (10 EU/ml) (KRETZSCHMAR et al. 1996).

FRITSCH (1998) stellte bei Untersuchungen zum Pathomechanismus frühpuerperaler fieberhafter Allgemeinstörungen die Rolle von freiem ET heraus. Er wies bei Milchkühen innerhalb der ersten fünf d p. p. nahezu ständig freies ET (Werte der ET-Peaks: 0,3 bis 0,4 EU/ml) nach, besonders hohe Konzentrationen jedoch erst nach Verabreichung eines Antibiotikums. Klinisch konnte er weiterhin um den dritten d p. p. eine gesicherte Beziehung zwischen Fieberreaktion sowie dem ET-Peak aufzeigen.

In dieser Studie wiesen fünf Tiere den höchsten ET-Peak vor der klinischen Diagnose DA auf (Tab. 9), die übrigen Tiere etwa zeitgleich mit der klinischen Diagnose.

Die ALAAK wiesen die Unterschiede zwischen den Gruppen noch stärker als die ET aus. Am dritten d p. p. zeigte die Gr. I gegenüber der KG statistisch gesichert erhöhte ($\alpha < 0,05$) ALAAK-Konzentrationen auf (Tab. 16). ET sind immunogen und induzieren eine entsprechende Antikörperbildung. Somit kann das Verhalten der ALAAK im Wesentlichen als Folge der ET-Wirkung angesehen werden. Die deutlich erhöhten ALAAK-Konzentrationen bei Tieren mit früher und späterer DA (Abb. 20) zeigten, dass im Gegensatz zu den Kontrolltieren eine verstärkte Reaktion auf erhöhte ET-Konzentrationen vorlag, folglich mehr ET gebunden wurde und somit bei Kühen mit DA ab dem 17. d p. p. verringerte ET-Konzentrationen eine logische Schlußfolgerung darstellten. FRITSCH (1998) wies einen kontinuierlichen Anstieg der ALAAK innerhalb der ersten vier d p. p. nach. Die Bedeutung sah er darin, auf diese Weise einem zu erwartenden ET-Eintrag aus dem Uterus wirkungsvoll entgegen treten zu können.

Eine gesicherte Korrelation zwischen ALAAK und freiem ET, wie sie FÜRLL et al. 2000 bei hochträchtigen Schafen aufzeigte, konnte nicht berechnet werden, jedoch korrelierten die ALAAK gesichert mit den meisten Parametern des Fettstoffwechsels (Tab. 10).

Die CK, ein muskelspezifisches Enzym, kann bei Veränderungen Hinweise auf Muskel“schäden“ geben.

Diese können ursächlich durch Radikaleinwirkung als ET-Folge (STOHRER et al. 2000) z. B. bei stärkeren Endometritiden (SATTLER u. FÜRLL 2000) bedingt sein. In vorliegenden Untersuchungen lagen die Aktivitäten der CK am siebenten d p. p. in der Gr. I statistisch gesichert höher ($\alpha < 0,05$) als in der KG (Tab. 16).

5.3 Endotoxine, deren Neutralisation und Abbau

Die Grundlage für potentielle Wechselbeziehungen zwischen Fettstoffwechsel und ET bilden einerseits die Beeinflussung der Lipolyse, des Fettsäure- und LP-Transportes im Blut mit Aufnahme in die Leber, andererseits die Beeinflussung der ET-Neutralisation im Blut sowie der Clearance in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber.

Zur Einschätzung der ET-Neutralisationskapazität wurden bei Kühen mit DA die Konzentrationen der LP, des APP: CRP, des Albumins, der zweiwertigen Kationen sowie die Zahl der Leukozyten im Blut bestimmt.

Die Verringerung der LP-Konzentration bei Kühen mit DA (Abb. 16/17), bevorzugt in Gr. I, legt den Schluss nahe, dass Fettleber bzw. Fettstoffwechselstörungen durch eine reduzierte ET-Bindung Einfluss auf die Auslösung der Verlagerung des Labmagens haben können. Mehrere Autoren sehen die LP als wesentlichen Faktor bei der Detoxifizierung und Ausscheidung von freiem ET an (FREUDENBERG et al. 1980; MUNFORD u. DIETSCHY 1985; BAUMBERGER et al. 1991; NORTHOFF et al. 1992; FLEGEL et al. 1993; WURFEL et al. 1994; PARKER et al. 1995). KRÜGER und RÖPKE (1998) schreiben, dass LP, insbesondere HDL, LPS, durch Integration des hydrophoben Moleküls (Lipid A) fest in die Lipidmonolayer der LP binden. So komplexiert die S-Form des LPS bevorzugt mit HDL (ZHANG et al. 1995). Folgend kommt es zur Neutralisierung der biologischen Aktivität. Eine verminderte HDL-Konzentration kann somit weniger ET binden, damit nicht genügend ET dem Makrophagenkontakt entziehen und den Hepatozyten zuführen (CROSS u. OPAL 1995) bzw. in das Fettgewebe einlagern (FREUDENBERG 1997). NORTHOFF et al. (1992) schreiben vorrangig dem LDL, welches eine Art Puffersystem für das LPS darstellt, diese Aufgabe zu. Der Nachweis der Neutralisierung von LPS durch VLDL konnte nicht erbracht werden (NORTHOFF et al. 1992; FLEGEL et al. 1993). Gleichzeitig werden als Folge einer Endotoxämie Hyperlipidämie, hohe VLDL-, LDL-Konzentrationen im Blut sowie niedrige HDL-Konzentrationen und eine verminderte LP-Lipase-Aktivität beschrieben (KRÜGER u. RÖPKE 1998). Es stellt sich somit die Frage nach der möglichen Ursache der in dieser Studie ermittelten verringerten α -LP-Konzentration, ob sie das Ergebnis einer Endotoxämie bzw. einer Fettleber ist, die Folge einer reduzierten Futteraufnahme und LP-Synthese in der Darmschleimhaut oder ob beides einen

Einfluss hat. HARDARDOTTIR et al. (1994) beschreiben, dass hohe ET-Konzentrationen zu einem Anstieg der TG-Konzentration, aber nicht zu einer gesteigerten VLDL-Sekretion der Leber führen. Vielmehr kommt es auf Grund hoher ET-Konzentrationen zu einem Abfall triglyceridreicher LP (VLDL). So zeigen gegenüber den Kontrolltieren Ergebnisse dieser Studie am dritten d p. p. in der Gr. I statistisch gesichert erhöhte ($\alpha < 0,05$) TG-Konzentrationen und in den Gr. I und II erniedrigte VLDL-Konzentrationen. Dies unterstreicht nochmals den Hinweis bei Kühen einige Tage vor dem Partus eine Konzentrationsbestimmungen von freiem ET durchzuführen.

Die Synthese von APP wird in der Leber durch IL6, welches nach ET-Exposition aus Makrophagen/Monozyten freigesetzt wird, über eine Reaktionskaskade, Zytokine mit eingeschlossen, stimuliert (ARAI et al. 1990; BAUMANN u. GAULDIE 1994; GRUYS u. LANDMANN 1997). Für Haptoglobin als Haupt-APP beim Rind wiesen FÜRLI et al. (1998a) ebenfalls für Kühe mit späterer DA signifikant höhere Konzentrationen am dritten und siebenten d p. p. nach. Für CRP, das GRUYS und LANDMANN (1997) als moderates bis schwaches APP beim Rind einordnen, gelang dies nicht.

In vorliegenden Untersuchungen war die Konzentration des CRP, welches zur Verringerung der ET-Konzentration beiträgt, vor der Diagnose DA (Gr. III) ausser des 22. d p. p., gegenüber den Kontrolltieren erniedrigt (Abb. 21). Tiere der Gr. I hatten über den gesamten Untersuchungszeitraum sehr niedrige CRP-Konzentrationen (Abb. 20). Eine Ursache hierfür könnte die vorrangig bei Kühen dieser Gruppe festgestellte eingeschränkte Leberfunktion sein. Am dritten und siebenten d p. p. war die Konzentration des CRP in Gr. I im Vergleich zur Gr. II statistisch gesichert erniedrigt ($\alpha < 0,05$) (Tab. 13). Da CRP außerdem eine neutralisierende und bindende Funktion für ET besitzt, wäre dies ein weiterer Hinweis auf eine eingeschränkte ET-Clearance und eine Erklärung für die erhöhten ET-Konzentrationen bei Tieren mit früher DA. FRITSCHKE (1998) stellte fest, dass am Tag nach dem ET-Peak CRP seinen Höchstwert erlangte, um dann einen Tag später wieder auf seinen Ausgangswert abzufallen. Weiterhin zeigten Tiere mit hochgradiger Besiedlung von Lochien mit *E. coli* besonders hohe CRP-Konzentrationen. FRITSCHKE (1998) vermutete, dass die CRP-Konzentrationen während der akuten Phase offensichtlich von der Intensität der ET-Exposition abhängig sind. Die im Abschnitt 4.4./Tab. 16 dargestellten Ergebnisse zeigten, dass zwischen dem CRP und den Parametern des Fettstoffwechsels statistisch signifikante ($\alpha < 0,01$ bis $\alpha < 0,05$) Korrelationen bestanden. Parameter, wie Cholesterol ($r = 0,67$), HDL ($r = 0,42$), LDL ($r = 0,63$), VLDL ($r = 0,34$) und PL ($r = 0,62$) korrelierten positiv mit dem CRP. CRP gilt beim Rind als laktationsassoziiert. Dies wurde auch an der, parallel zur Milchleistung, kontinuierlich steigenden Konzentration in der KG im Beobachtungszeitraum sichtbar. In diesem Sinne konnte ZIMMERMANN et al. (1998) ebenfalls eine gesicherte Korrelation zwischen CRP und Cholesterol nachweisen. Die Beziehung von CRP zu Cholesterol stellt einen indirekten Hinweis auf Resorptionsstörungen dar und spiegelt den Zustand der Verdauung und damit der Leistung wieder.

Weitere Blutkomponenten wie Serumalbumin, Salze der Gallensäuren, zweiwertige Kationen, Lysozym, Fibronektin sind in der Lage, LPS zu komplexieren und zu inaktivieren (HURLEY 1995). Ergebnisse von FRITSCHÉ (1998) bestätigten dies mit einer negativen Korrelation der beiden Parameter ET und Albumin. FÜRLL et al. (1998) beobachteten ebenfalls, dass Kühe mit den höchsten ET-Konzentrationen gleichzeitig die niedrigsten Albumin-Konzentrationen aufwiesen. Eine Verringerung der Albumin-Konzentration im Blut steht für eine Leberzellfunktion. In vorliegenden Ergebnissen waren derart schwere Störungen mit hohen ET-Konzentrationen und gleichzeitig niedrigen Albumin-Konzentrationen nicht feststellbar (Abb. 36). KRETZSCHMAR et al. (1996) fanden unter ähnlichen Bedingungen gleichfalls keine Veränderungen der Albumin-Konzentration.

Bezüglich des Mineralstoffwechsels zeigten die Eisen-, Kalium-, Calcium-, Magnesium und Chlorid-Konzentrationen vorrangig bei Tieren der Gr. I gegenüber den Tieren der KG leichte bis starke Veränderungen. EICHER et al. (1998) vermuten, dass eine unausgewogene Mineralstoffbilanz ursächlich an der DA beteiligt ist.

Die Fe-Konzentrationen (Abb. 34) lagen in der Gr. III an jedem Tag und in den Gr. I und II am dritten, siebenten, 22. und 28. d p. p. unter den Konzentrationen der KG. Aber nur am siebenten d p. p. zeigte die Gr. I gegenüber der KG statistisch gesicherte niedrigere ($\alpha < 0,01$) Fe-Konzentrationen (Tab. 16). Die Bedeutung der Ergebnisse ergibt sich daraus, dass ein Akut-Phase-Protein (GRUYS u. LANDMANN 1997), sehr wahrscheinlich p. p. erhöht ist und indirekt durch die Fe-Konzentration reflektiert wird.

FÜRLL et al. (1998) beobachteten, dass die K-Konzentrationen bei Kühen mit späterer DA regelmäßig am dritten d p. p. im hypokalämischen Bereich lagen. In dieser Studie konnten am dritten Tag nach der Abkalbung bei keinem Tier erniedrigte K-Konzentrationen festgestellt und somit die an drei der untersuchten Kühe gemachte Beobachtung von FÜRLL et al. (1998) nicht bestätigt werden. Am dritten d p. p. lagen die K-Konzentrationen der Gr. I gegenüber den K-Konzentrationen vom siebenten d p. p. tendenziell höher (Abb. 30). Am siebenten d p. p. konnten gleichfalls in der Gr. I statistisch gesichert niedrigere ($\alpha < 0,05$) K-Konzentrationen gegenüber der KG festgestellt werden (Tab. 13). Eine Verringerung der K-Konzentration tritt laut CARLSON (1990) unter Stresswirkung (z. B. Schweregeburten) auf.

Eine geringgradige Hypokalzämie ($\text{Ca} < 2,3 \text{ mmol/l}$) (Abb. 27) wurde vorrangig in Gr. I am dritten d p. p., jedoch nicht generell in Gr. III, festgestellt (Abb. 31). Sie hat eine verminderte Motilität auch der glatten Muskulatur zur Folge. VÖRÖS und KARSAI (1998) äußerten den Verdacht, dass eine Hypokalzämie eine Labmagenatonie verursachen und auf diesem Wege in der Pathogenese der DA eine entscheidene Rolle spielen könnte. Sie stellten jedoch keine wesentlichen Veränderungen fest, lediglich ein Tier zeigte gleichzeitig mit Auftreten klinischer Erscheinungen der DA erniedrigte Ca-Konzentrationen. DIRKSEN (1995, 1996) und SHAVER (1996) sehen ebenfalls die Hypo-

kalzämie mit als eine der Ursachen der Gasanhäufung und der damit einhergehenden Dilatation und/oder Hypotonie des Labmagens an. Die Untersuchungsergebnisse von FRITSCHE (1998) wiesen einen Einfluss der präpartalen ET-Konzentration auf die Ca-Konzentration nach. Es wurde eine negative Korrelation ermittelt. Statistisch gesicherte Wechselbeziehungen zwischen diesen beiden Parametern konnten bei vorliegenden Untersuchungsergebnissen jedoch nicht nachgewiesen werden.

Magnesium (Abb. 34), ein zweiwertiges Kation, zeigte gleiche Ergebnisse wie Kalium. So lagen die Konzentrationen von Magnesium am dritten d p. p. in der Gr. I gleichfalls höher gegenüber den Mg-Konzentrationen vom siebenten Tag nach der Geburt und reflektierten somit stärkere Stresswirkung. Am dritten d p. p. zeigten Tiere der Gr. I statistisch gesichert höhere ($\alpha < 0,01$) Mg-Konzentrationen gegenüber den Konzentrationen der Kontrolltiere (Tab. 13). Eine Vermehrung der Mg-Konzentration führt zur schlaffen Lähmung, da Magnesium eine Bedeutung in der Kontraktilität der Muskulatur besitzt.

Bei 71% der Tiere der Gr. I und 25% der Tiere der Gr. II trat vor der klinischen Diagnose DA Hypochlorämie auf. Einige der Tiere (57%) der Gr. I zeigten sowohl zeitgleich mit der klinischen DA als auch zeitgleich mit dem ET-Peak verringerte Cl-Konzentrationen (Tab. 11). Hypochlorämie ist ein Zeichen einer gestörten Labmagenpassage und einer in diesem Zusammenhang auftretenden veränderten Chloridresorption. Zwischen den Gruppen bestehen keine statistisch gesicherten Unterschiede. Auch in der Gr. III konnte nicht regelmäßig eine Hypochlorämie nachgewiesen werden.

Die Na-Konzentrationen und die Konzentration des anorganischen Phosphats in Gr. I zeigten tendenziell eine Verringerung (Abb. 29/35). Der Trend zur Abnahme der Na- und Pi-Konzentrationen weist auf reduzierte Futteraufnahme hin. In der Gr. II hingegen konnte am siebenten und 22. d p. p. eine Pi-Konzentrationserhöhung gegenüber den Konzentrationen der Kontrolltiere belegt werden. Eine Pi-Konzentrationserhöhung stellt immer einen Hinweis auf eine azidotische Belastung dar. Neben den unmittelbaren Auswirkungen der Säuerung an sich kann über vermehrt abgestorbene gramnegative Pansenbakterien ein verstärkter ET-Einfluss wirksam werden, der den Labmagenentleerungsmechanismus entsprechend einschränkt (VLAMINCK et al. 1985).

Für die Leukozytenzahl war charakteristisch, dass 85% der Tiere der Gr. I vor der klinischen Diagnose DA eine Leukopenie aufzeigten (Tab. 8). FÜRLL et al. (1998a) stellten fest, dass alle Kühe mit später DA am dritten d p. p. eine Leukopenie aufwiesen. Untersuchungsergebnisse dieser Studie zeigten hauptsächlich bei Tieren mit früher DA eine Verringerung ($\alpha < 0,05$) der Leukozytenzahl am dritten, zwölften, 17. und 28. d p. p. (Tab. 13). Leukopenien sind vor allem als Zeichen einer Endotoxämie, aber auch als Folge des Lipomobilisationssyndroms bekannt (MORRIS u. LARGE 1990). Die Leukozytenzahl korrelierte gesichert negativ mit dem ET. Funktionell bedeutet

eine reduzierte Leukozytenzahl eine verminderte ET-Detoxifikationskapazität, besonders durch die neutrophilen Granulozyten sowie Monozyten.

Insgesamt lässt sich aus der Summe der untersuchten Parameter ableiten, dass die Kühe mit einer DA in den ersten zwei Wochen p. p. Zeichen für eine starke Geburtsbelastung mit länger anhaltenden Veränderungen zeigten. Bei den Kühen mit einer DA in der dritten und vierten Woche p. p. waren geburtsbedingte Belastungen weniger erkennbar, dafür bestanden Hinweise auf Azidose-schübe, wie sie bei zu kraftfutterreicher Anfütterung in der ersten Woche p. p. leicht auftreten können.

Bezüglich des ET-Metabolismus lässt sich aus den Punkten 5.2 und 5.3 schlussfolgern, daß die absoluten ET-Konzentrationen Differenzen zwischen den Kühen mit DA und den gesunden Tieren ausweisen und diese Differenzen anhand der ALAAK-Konzentrationen deutlich werden. Auch die CRP-, Fe- und Ca-Konzentrationen sowie die Leukozytenzahlen weisen bei den Kühen mit DA stärkere ET-Effekte aus. Besonders aus dem Verhalten der LP und Leukozyten, insbesondere der Gr. I, ist auf eine reduzierte ET-Neutralisation zu schließen.

5.4 Potentielle Fettstoffwechsel-Endotoxin-Interaktion

In der frühen postpartalen Periode steigt das Vorkommen von voraussichtlich ET bezogenen Erkrankungen des Rindes (ANDERSEN et al. 1996) in einem Zeitraum, in dem hepatische Lipidosen sehr häufig sind (REID u. ROBERTS 1983). Durch ständiges Einwirken geringer Mengen von LPS auf den Organismus kann es zu Erkrankungen kommen (endotoxinassoziierter Krankheitskomplex) (KRÜGER 1996). Die Toxizität von ET ist jedoch nicht nur von der ET-Dosis, sondern auch von der jeweiligen Bakterienspezies, der Empfindlichkeit der Tierart und der ET-Konfiguration (zylinderförmig-atoxisch, kegelförmig-toxisch) abhängig (KRÜGER 1996a).

Die nachgewiesene eingeschränkte ET-Neutralisation bei Tieren mit DA steht im Zusammenhang mit den erhöhten ET-Konzentrationen bis zum 17. d p. p., bei Tieren der Gr. I und II vergleichend zur KG. Diese Effekte stehen in enger Verbindung mit den ausgeprägten Veränderungen des Fettstoffwechsels. Es sprechen die gesteigerten FFS-, verminderten PL-, α -LP- und β -LP-Konzentrationen bei Tieren mit DA für eine Fettstoffwechsel-assoziierte Reduzierung der ET-Neutralisationskapazität im Plasma. Die ET-Neutralisationskapazität, d. h. die Fähigkeit des Plasmas, ET zu binden, war offensichtlich gegenüber den gesunden Tieren eingeschränkt. So zeigten Tiere der KG kaum Störungen im Fettstoffwechsel und insbesondere deutlich höhere α -LP- und β -LP-Konzentrationen. Geringgradige positive Korrelationen bestanden bei Kühen mit DA zwischen ET und den TG ($r = 0,32$) sowie den FFS ($r = 0,27$), die PL ($r = -0,25$) korrelierten negativ (Tab. 14). Die ALAAK korrelierten, gleichfalls bei Tieren mit DA, gesichert negativ mit Cholesterol ($r = -0,48$), α -LP ($r = -0,45$), β -LP ($r = -0,33$) und den PL ($r = -0,45$) (Tab. 15).

Weitere von der Leber gebildete Komponenten sind unter anderem CRP, Komplementfaktoren, Serumamyloid-A und P, LPS-Bindungsprotein, Mannose-Bindungsprotein als auch Proteinase-Inhibitoren und Metallbindungsproteine einschließlich Mangan-Superperoxid-Dismutase. Diese dienen, wie schon erwähnt, gleichfalls der LPS-Clearance (KRÜGER u. RÖPKE 1998). Zum Zeitpunkt der Komplexbildung zwischen freiem ET und den genannten Komponenten ist die Detektierbarkeit des ET nicht mehr gegeben und der Nachweis nur geringer ET-Konzentrationen im Plasma die Folge. So ist denkbar, dass es bei Tieren der Gr. I und II während der Lipomobilisation zur vermehrten Freisetzung und Anflutung von ins Fettgewebe eingelagerten ET kam und somit erhöhte ALAAK-Konzentrationen bei Tieren mit DA nachgewiesen wurden. Diese ET, die sehr wahrscheinlich zum Untersuchungszeitpunkt als gebundene Struktur vorlagen, konnten nicht bestimmt werden. KRETZSCHMAR et al. (1996) wiesen eine geringe Halbwertszeit von ET nach. Wenige Stunden nach einem akuten ET-Eintrag ist freies ET auf Grund endotoxinneutralisierender Faktoren nicht mehr detektierbar.

Die Latenz einer täglichen ET-Belastung von Hochleistungstieren steht außer Frage. So wiesen KRÜGER et al. (1996) in unsachgemäß gelagerten Futtermitteln, besonders in Feuchtfutter (Silagen, Treber), ET nach, welche sich bei Lagerung sehr schnell anreichern. Weitere ET-Quellen können bakterielle Erkrankungen/Infektionen (z. B. Mastitiden, Endometritiden, Panaritium), ein hoher Konzentrateinsatz mit azidotischer Fermentation und vermehrter Bildung gramnegativer Bakterien sowie ET, das von gastrointestinalen oder von mit gramnegativen Bakterien besiedelten Hohlorganen stammt, und eine reduzierte ET-Neutralisation bei belastetem Fettstoffwechsel mit Leberverfettung sein (ANDERSEN et al. 1996; KRÜGER et al. 1998).

Nach KRÜGER et al. (1998) ist eine Lockerung der Darmschranke mit einer Begünstigung der bakteriellen Translokation von Erregern in Lymphknoten, in nachgeordnete Organe und in die Zirkulation verbunden. Für diese Tatsache spricht das häufig kombinierte Auftreten der DA mit anderen Krankheiten, wie den Mastitiden, Endometritiden und Klauenerkrankungen. So mussten REHAGE et al. (1996) bei 55% der Tiere mit diagnostizierter linksseitiger DA zusätzliche Behandlungen von Mastitis, Endometritis oder Lahmheit durchführen.

Untersuchungen von ANDERSEN et al. (1996) bestätigten, dass Rinder mit einer hepatischen Lipidose wesentlich empfindlicher auf ET reagieren als gesunde. Auf Grund eingeschränkter Leberfunktion bzw. durch Leberstoffwechselstörungen (Leberverfettung), wie sie bevorzugt in Gr. I und teilweise in Gr. II nachgewiesen wurden, kam es zur Beeinträchtigung der LPS-Clearance und Verstärkung der ET-Akkumulation, da der größte Teil der ET in der Leber abgebaut wird (NOLAN 1981; YAMAGUCHI et al. 1982; DREIST 1988; ANDERSEN et al. 1996; FREUDENBERG 1997; KRÜGER u. RÖPKE 1998). Bereits 1976 beschrieben JACOB et al., dass gewisse Mengen von

freiem ET zu jeder Zeit im Portalblut nachweisbar sind und keinen negativen Einfluss auf die Kondition des Gesamtorganismus nehmen, sofern die Clearance-Funktion der Leber unbeeinträchtigt ist.

Die ET-Clearance über die Leber, speziell die Hepatozyten, wird über Scavenger-Rezeptoren signalfrei eingeleitet (CROSS u. OPAL 1995). Folgend kommt es zur Deacylierung mit abschließender Galleausscheidung (ANDERSEN et al. 1994). Dies bedeutet, dass es möglicherweise durch Leberfunktionsstörungen zur Einschränkung der Neutralisierung und Ausscheidung des freien ET in den Gr. I und II kam. Die Beeinträchtigung der Leberfunktion induziert einen Bypass des ET aus dem Magen-Darm-Trakt in die systemische Zirkulation und in die Peritonealhöhle (KRÜGER 1996a). KASRAVI et al. (1997) wiesen nach, dass es auf Grund von Leberschädigung durch D-Galaktosamin innerhalb weniger Stunden vermehrt zur bakteriellen Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt kommt. Die Einwirkung von Stressoren (z. B. Geburtsstress) erhöht die Permeabilität des intestinalen Epithels, so dass vermehrt Bakterien der normalen endogenen Darmflora in den Blutkreislauf translozieren (BERG 1992). Ein möglicher Einfluss von ET in Bezug auf die Entstehung der DA wird bekräftigt.

Statistisch konnten keine gesicherten Korrelationen zwischen der ET-Konzentration des Plasmas und den Leberenzymaktivitäten nachgewiesen werden. Die einheitliche Meinung (HIRSCH et al. 1964; NOLAN 1981; YAMAGUCHI et al. 1982; REID u. ROBERTS 1983; ANDERSEN et al. 1996) über die bedeutende Rolle der Leber bei der Eliminierung und Inaktivierung von LPS konnte damit statistisch nicht gesichert werden. Untersuchungen von DREIST (1988) lassen ebenfalls keine Beziehungen und Abhängigkeiten zwischen den genannten Parametern erkennen. Laut FRITSCHKE (1998) kann die Vermutung, dass Tiere mit hohen präpartalen ET-Konzentrationen erhöhte Aktivitäten von Leberenzymen und somit eine Leberfunktionsstörung aufzeigen, auch nicht bestätigt werden. Somit wurden keine Korrelationen zwischen dem freien ET und leberspezifischen Syntheseprodukten (Cholesterol, Albumin) gefunden. Tiere mit hohen präpartalen ET-Konzentrationen zeigten weder vor noch nach der Abkalbung erhöhte Aktivitäten von ASAT, GLDH und Bilirubin (FRITSCHKE 1998). KRETZSCHMAR et al. (1996) stellten zu einem Zeitpunkt, wo kein freies LPS mehr nachweisbar und die klinischen Symptome bereits abgeklungen sind, noch mehrere Stunden nach experimenteller Endotoxämie Veränderungen klinisch-chemischer Parameter im Vergleich zum Ausgangswert fest. Vorliegende Ergebnisse lassen somit vermuten, dass im Zusammenhang mit erhöhten Aktivitäten der Leberenzyme in den Gruppen mit DA möglicherweise erhöhte präpartale ET-Konzentrationen auftraten. Daraus folgend ist die Bestimmung der präpartalen ET-Konzentration bei fortführenden Untersuchungen von großem Wert. 24 Stunden nach intravenöser ET-Applikation beobachteten KINSBERGEN et al. (1994) bei Kälbern eine Erhöhung der Serum-Konzentration von FFS, Cholesterol, Harnstoff, Glucose, Calcium und anorganischem Phosphat. Nicht signifikant beeinflusst wurden die Kalium-, Albumin- und Gesamtprotein-

Konzentrationen sowie die GLDH-Aktivität. Hingegen zeigten Untersuchungen von KRETZSCHMAR et al. (1996) zusätzlich zu den genannten veränderten Parametern Aktivitätssteigerungen von ASAT und GLDH sowie Konzentrationserhöhungen von Lactat und Bilirubin.

5.5 Endotoxin, Einfluss auf Entstehungsmechanismus der Dislocatio abomasi?

Über den Einfluss der ET auf das Zustandekommen der DA haben sich nur sehr wenige Autoren geäußert. Nach Untersuchungen von SUSTRONCK (1998) und VLAMINCK et al. (1985) werden die ET ebenfalls als eine der Ursachen in Bezug auf die Entstehung der DA diskutiert. VLAMINCK et al. (1985) erzielten bei Rindern durch i.v.-Applikation von ET (0,1 µg/kg Körpermasse) eine Hemmung der Pansenmotilität und im Anschluss daran eine Störung des Labmagenentleerungsmechanismus. So ließen Ergebnisse von SUSTRONCK (1998) nach Verabreichung von ET über eine duodenal angelegte Fistel ebenfalls eine Hemmung der Labmagenentleerung erkennen. Nach Gabe geringer Mengen (0,025 mg/kg Körpergewicht) von ET (O26B6 E. coli ET) kam es zu einer Verringerung der abomasalen Flussrate von über 50%. Ein Einfluss auf die Pansenmotilität konnte nicht nachgewiesen werden. Hingegen wurde bei hoher Dosierung (0,1 mg/kg Körpermasse) des verabreichten ET nach einer Stunde eine deutliche Hemmung der Pansenmotilität und nach zwei Stunden ein völliger Stillstand hervorgerufen. Die Hemmung der Pansenmotilität hielt übereinstimmend mit den Ergebnissen von VLAMINCK et al. (1985) vier bis fünf Stunden an, die völlige Stase der Labmagenentleerung war nach 24 Stunden wieder aufgehoben. Schon frühere Untersuchungen zeigten, dass es bei Verabreichung von LPS in subletalen Dosen bei Rindern sowie Ziegen zur Abnahme bzw. Stase der Pansenmotilität kam (MULLENAX et al. 1966; RADOSTITIS 1970; VAN MIERT 1973; VERHEIJDEN et al. 1980).

Nach SUSTRONCK (1998) spielen Entzündungsprozesse, die meist bei Labmagendilatation auftreten, eine bedeutende Rolle. Es kommt zur vermehrten ET-Freisetzung. So konnte in dieser Studie, wie schon im Vorfeld erwähnt, bei fünf von 15 Tieren der höchste ET-Peak vor der klinischen Diagnose DA festgestellt werden (Tab. 9). Die Konzentrationen von Protein und Harnstoff, als Zeichen für einen Entzündungszustand, waren in dieser Studie bei Tieren mit DA vergleichend zur KG an den jeweiligen Untersuchungstagen geringgradig bis stark erhöht. ZADNIK und MESARIE (1998) schlossen aus ihren Untersuchungsergebnissen, dass die DA von mehr oder weniger ausgeprägten Verletzungen der Labmagenschleimhaut, meist fokale seröse Entzündungen, begleitet wird.

Nach Auffassung von ANDERSEN et al. (1996) sind im frühen postpartalen Zeitraum voraussichtlich endotoxinbezogene Erkrankungen und das gleichzeitige Auftreten einer Leberverfettung sehr häufig. Es wird vermutet, dass Erkrankungen, die mit einer Toxämie einhergehen, das Auftreten von Labmagenverlagerungen begünstigen (GEISHAUSER 1995). So könnten ET einen möglichen

ätiologischen Faktor bei der Entstehung der Labmagendilatation und somit bei der DA darstellen (DIRKSEN 1995, 1996; SUSTRONCK 1998).

Es gibt Hinweise darauf, dass die DA-Inzidenz mit dem ET-Parameter korreliert (MARTENS 1998). Bei Tieren mit DA kommt es im Bereich der Vormägen zur Erhöhung des osmotischen Drucks und folgend zum Anstieg der Gewebeleitfähigkeit (MARTENS 1998). Somit ist die Möglichkeit der Resorption von ET durch die Pansenschleimhaut gegeben (MARTENS 1998). Ebenso können ET auf Grund von Internalisierungsmechanismen Resorptionsstörungen Vorschub leisten, hierbei verursacht die eingeschränkte Membranfunktion Permeabilitätsveränderungen (SEYDEL et al. 1996).

Eine weitere denkbare Verbindung zwischen ET-Anreicherung und der DA besteht darin, dass durch ET über die Zytokinkaskade besonders die Funktion des Antrum pylori und damit der Entleerungsmechanismus des Labmagens beeinflusst wird. Experimentelle Untersuchungen wiesen bei Tieren mit einer bestehenden DA eine NO-Anreicherung in der Wand des Labmagens nach (GEISHAUSER 1995). Unter ET-Einwirkung steigt die NO-Bildung an (GEISHAUSER 1995). Das heißt, ET stimuliert die Synthese von Stickoxid und führt zur Relaxation der glatten Muskulatur (SALZMANN 1995). So zeigten Untersuchungen von REICHE et al. (1998), dass es durch Blockade der Stickoxid-Synthese wieder zur Normalisierung des Zustandes kommt. Nach Meinung von HARA et al. (1996) und GEISHAUSER (1995) besitzt das Antrum pylori gegenüber anderen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals funktionelle Besonderheiten bzw. ist die Dislocatio abomasi mit einer Fehlfunktion im Antrum pylori verbunden. Ob allerdings dieser Ablauf praktischen Verhältnissen bei der Induktion der DA entspricht, muss durch weitere Untersuchungen belegt werden.

Des Weiteren wird der Einfluss von $\text{TNF}\alpha$ auf den Entstehungsmechanismus der DA diskutiert. Laut MÜLLER (1998) soll die Anreicherung von $\text{TNF}\alpha$ die Pylorusfunktion des Magens beeinträchtigen. Bedingt durch den $\text{TNF}\alpha$ kommt es zur Stimulierung kataboler Stoffwechselwege in Leber, Muskulatur und Fettgewebe und somit zur Verarmung des peripheren Lipid- und Proteindepots (DARGEL 1995). Daraus folgt eine verzögerte Entleerung des Mageninhaltes und eine verminderte intestinale Lipid- und Aminosäure-Resorption. Stärkster Stimulator zur Sekretion des $\text{TNF}\alpha$ ist das ET (RIETSCHEL et al. 1993). Weiterhin wird vermutet, dass der $\text{TNF}\alpha$ die LP-Lipase des Fettgewebes hemmt und es deshalb sehr wahrscheinlich zur Hypertriglyceridämie kommt (HARDARDOTTIR et al. 1994; DARGEL 1995). Ergebnisse dieser Studie (siehe 5.1) zeigten am dritten d p. p. in der Gr. I statistisch gesichert höhere ($\alpha < 0,05$) TG-Konzentrationen als in der KG.

Hoch dosiert führt $\text{TNF}\alpha$, vermutlich durch Glucosefreisetzung und verstärkter Glykolyse im peripherem Gewebe, zur Hyperglykämie (DARGEL 1995). So liegen am siebenten d p. p. in der Gr. II

und am zwölften und 17. d p. p. in der Gr. I vergleichend zur KG erhöhte Glucose-Konzentrationen vor. Diese konnten jedoch nicht statistisch gesichert werden.

In der Leber steigert TNF α die Synthese von APP und senkt die von Albumin und Transferrin (DARGEL 1995). So sind die CRP-Konzentrationen, jedoch nur bei Tieren mit später DA, am dritten und siebenten d p. p. gegenüber der KG erhöht. Ab dem siebenten d p. p. sind die Albumin-Konzentrationen in Gr. I und II geringer als in der KG.

An Hand der Untersuchungsergebnisse dieser Studie liegt der Verdacht nahe, dass unter Einwirkung von ET der TNF α vermehrt gebildet wurde und möglicherweise nachfolgende metabolische Veränderungen im Organismus in Gang gesetzt hat.

5.6 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd können aus vorliegender Studie und aus den in der Literatur zusammengetragenen Fakten folgende Abläufe der Entstehung geburtsnaher DA angenommen werden (Abb. 40).

Mit der Einordnung der geburtsnahen DA zum Fettmobilisationssyndrom gelten die Faktoren, die dieses Syndrom begünstigen, auch für die DA als prädisponierend. Ist die Entleerung des Labmagens erst einmal gestört und dadurch eine Gasanreicherung eingetreten, wird der Vorgang der Verlagerung durch mechanische Einflüsse gut erklärbar.

5.7 Schlussfolgerungen für die Prophylaxe

Effektive Prophylaxestrategien sind wenig entwickelt, mehr noch, vielen Landwirten und Tierärzten sind Ansätze diesbezüglich gar nicht bekannt (STAUFENBIEL 1998). Die Schwierigkeit besteht darin, dass die DA laut bisherigen Untersuchungen als multikausale Faktorenkrankheit anzusehen ist (KARATZIAS 1992; DIRKSEN 1996; STAUFENBIEL 1998; MARTENS 1998).

Das Vorkommen der DA konzentriert sich auf die ersten Laktationswochen (BISCHOFF 1952; SCHRANK u. GRUNER 1887; AREGGER 1993; MARTENS 1998), wobei sich auch an Hand der Untersuchungsergebnisse zeigen ließ, dass bereits zum Kalbezeitpunkt bzw. präpartal die Grundlagen für die Erkrankung gelegt werden, d. h. dass es durch falsche Fütterung zur übermäßigen Fettdepotbildung kommt.

Bezüglich vorliegender Ergebnisse sind entsprechende Prophylaxemöglichkeiten anzuraten:

- Zu vermeiden sind eine Verfettung a. p. und ein Energiedefizit peripartal durch:
 - a) optimale Kondition vom Trockenstellen bis zur Geburt,
 - b) sinnvolle, nicht zu lange Übergangsfütterung (< 3 Wochen),
 - c) Energieausgleich um die Geburt.
- Das Energiedefizit während des Geburtszeitraums ist so gering wie möglich zu halten, z. B. durch Zufuhr konzentrierter Energieträger (Propionat, Propylenglycol), um der Lipolysestimulierung entgegen zu wirken.
- Der Geburtsablauf ist zu kontrollieren, um Belastungen und Geburtsstress zu vermeiden, für eine einwandfreie Futtermittelqualität ist zu sorgen.

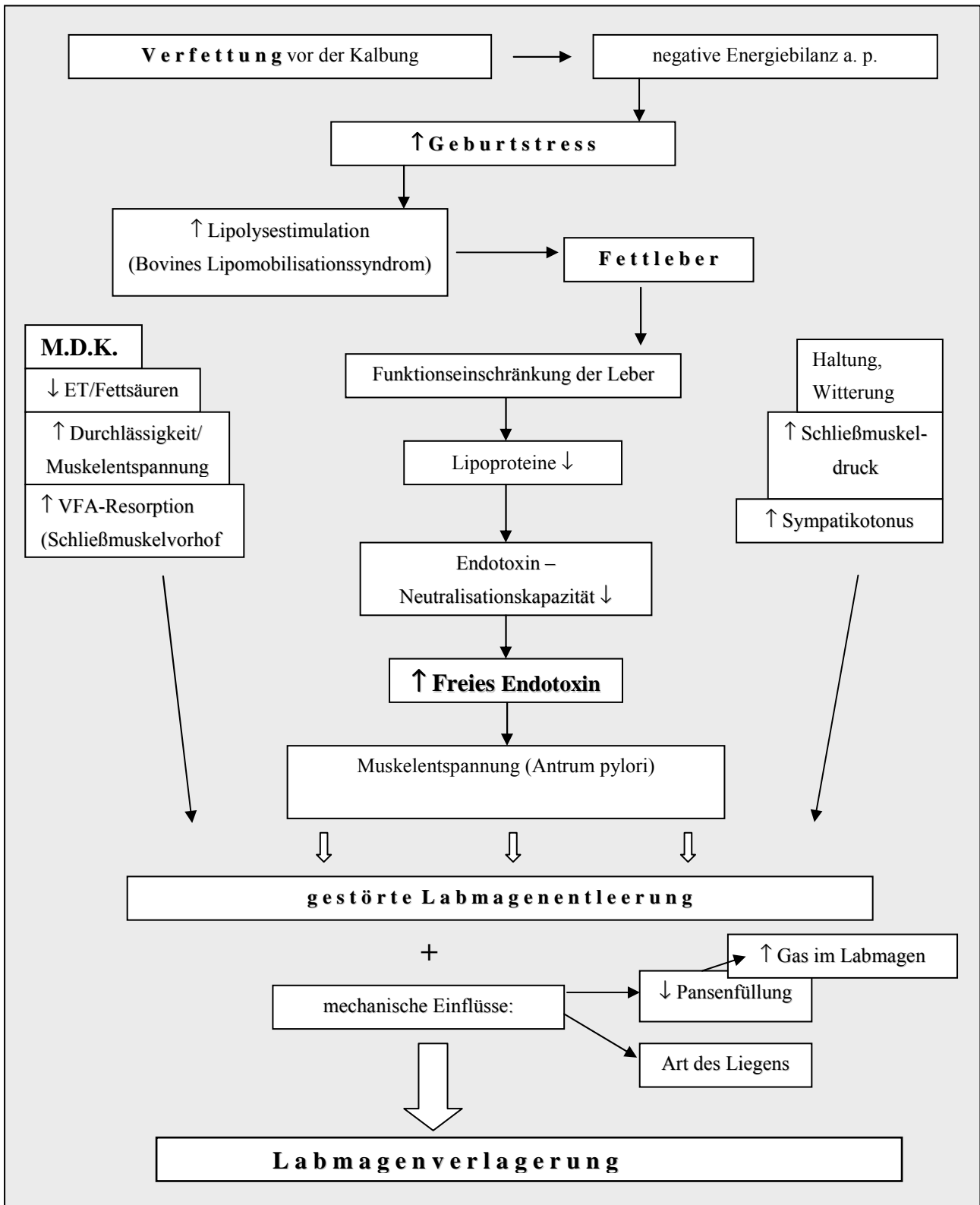


Abb. 40: Vereinfachte schematische Darstellung zum vermuteten Entstehungsmechanismus geburtsnaher DA, modifiziert nach FÜRLL et al. (1998)

6 Zusammenfassung

Annett Kastner

Untersuchungen zum Fettstoffwechsel und Endotoxin-Metabolismus bei Milchkühen vor dem Auftreten der Dislocatio abomasi

Medizinische Tierklinik

der Veterinärmedizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Februar 2002

90 Seiten, 40 Abbildungen, 16 Tabellen, 226 Literaturangaben

Mit vorliegender Arbeit wurde geprüft, ob an Dislocatio abomasi (DA) erkrankte Rinder vor dem Auftreten klinischer Symptome Veränderungen im Fettstoffwechsel aufweisen und ob Beziehungen zum Endotoxin-Metabolismus bestehen. Dazu wurde ein breites Untersuchungsspektrum zum Fett- und Leberstoffwechsel [β -Hydroxy-Butyrat (BHB), Freie Fettsäuren (FFS), Cholesterol, Triacylglycerol (TG), Phospholipide (PL), α -, β -, prä- β -Lipoproteine (LP), Bilirubin, Aspartat-Amino-Transferase

(ASAT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Lactat-Dehydrogenase (LDH), Glucose], freies Endotoxin, Endotoxineffektoren [Anti-Lipid A-Antikörper (IgG), C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl, Gesamteiweiß, Albumin, Eisen (Fe)] sowie Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Chlorid (Cl), Magnesium (Mg), anorganisches Phosphat, Harnstoff, Creatinin und die Creatinkinase im Blut untersucht.

Am dritten Tag post partum (d p. p.) wurden 250 Rinder mit einem Screening hinsichtlich einer möglichen Erkrankung an DA untersucht. Bei veränderten BHB- oder K-Konzentrationen bzw. Leukozytenzahlen erfolgten weitere Blutprobenentnahmen am siebenten, zwölften, 17., 22. und 28. d p. p.. Insgesamt wurden 15 Kühe mit DA erfaßt. Zehn gesunde Kühe dienten als Kontrolltiere. Die Kühe (Anzahl der Tiere = n) mit DA wurden in eine Gruppe I (n = 7, Erkrankung innerhalb 19 d p. p.) und in eine Gruppe II (n = 8; Erkrankung vom 20. d p. p. bis fünf Wochen p. p.) zusammengefasst. In einer weiteren Gruppe III wurden die letzten Untersuchungsergebnisse der Gruppen I und II vor der klinischen Diagnose DA zusammengestellt.

Bei Kühen mit DA waren die Parameter des Fett- und Leberstoffwechsels, besonders bei Tieren mit geburtsnaher DA (Gruppe I), BHB-, FFS-, TG- und Bilirubin-Konzentrationen sowie die ASAT-, GGT-, LDH-Aktivitäten gesichert erhöht und die Cholesterol-, PL-, α - und β -LP-Konzentrationen gesichert vermindert. Vorliegende Untersuchungen zeigen, dass generell vor der Diagnose DA, vorrangig bei Rindern der Gruppe I bereits ab dem dritten d p. p. ausgeprägte Belastungen des Fett- und Leberstoffwechsels bestanden. Sie entsprachen den Veränderungen beim Fettmobilisationssyn-

drom. Die Reaktionskette „Verfettung ante partum – starker Geburtsstress – gesteigerte Lipolyse p. p.- DA“ erscheint in diesen Untersuchungen gesichert.

Freies Endotoxin konnte bei den Kühen mit einer DA sowie bei den Kontrolltieren nachgewiesen werden. Die Medianwerte des freien Endotoxins in den Gruppen I und II lagen am dritten, siebenten und zwölften d. p. p. über den Konzentrationen der Kontrolltiere. Bei fünf Tieren traten die Endotoxin-Maxima vor der klinischen Diagnose DA auf. Während der Lipomobilisation kommt es zur vermehrten Freisetzung und Anflutung von ins Fettgewebe eingelagerten Endotoxinen, die erhöhte Anti-Lipid A-Antikörper-Titer bei Kühen mit DA induzieren. Die Endotoxin-Peaks vor der klinischen Diagnose DA lagen zwischen 0,3 EU/ml bis 0,9 EU/ml. Für eine reduzierte Endotoxin-Neutralisation und Endotoxin-Clearance sprachen die stark erniedrigten Lipoprotein-Konzentrationen sowie die nachweisbaren freien Endotoxine p. p..

Als Endotoxin-induzierte Veränderungen können gewertet werden:

- die bei Tieren mit Dislocatio abomasi am dritten d. p. p. gesichert erhöhten Anti-Lipid A-Antikörper gegenüber der Kontrollgruppe,
- die vorrangig in der Gruppe I auftretenden erhöhten FFS-Konzentrationen, da die Endotoxine, auch in niedrigen Dosen, in starkem Umfang die Lipolyse beeinflussen,
- die am dritten d. p. p. gesichert erhöhten TG-Konzentration in der Gruppe I gegenüber der Kontrollgruppe, da Endotoxin zu einer Erhöhung der TG führt,
- die bei 85% der Tiere in Gruppe I festgestellte Leukopenie, die als Zeichen einer Endotoxämie, aber auch als Folge des Lipomobilisationssyndrom bekannt ist,
- die Aktivitätssteigerung von ASAT und GLDH sowie die Konzentrationserhöhung von Bilirubin.

Gesicherte Interaktionen zwischen Fettstoffwechselbelastung p. p. und Endotoxin-Metabolismus konnten indirekt durch negative Korrelationen zwischen den Anti-Lipid A-Antikörpern (IgG) und dem Cholesterol (-0,45), den PL (-0,45) sowie den α -LP (-0,45) dargestellt werden. Weiterhin zeigten vorliegende Untersuchungen, dass p. p. eine Anreicherung an freiem Endotoxin (Anti-Lipid A-Antikörper) der DA vorausging und über eine Aktivierung der Zytokinkaskade mit dem Startmechanismus der DA (hypothetisch) in Verbindung gebracht werden kann. Kühe mit einer DA befanden sich bereits vor der klinischen Diagnose in einem Energiedefizit und wiesen Störungen des Fettstoffwechsels sowie Leberfunktionsstörungen auf. Dadurch wird die Neutralisation und Ausscheidung von freiem Endotoxin offensichtlich eingeschränkt. Für eine Fettstoffwechsel-assoziierte Reduzierung der Endotoxin-Neutralisationskapazität im Plasma sprechen die gesteigerten FFS-, verminderten PL-, α -LP- und β -LP-Konzentrationen. Somit können besonders in den ersten drei Wochen Endotoxine, die einen nachgewiesenen Einfluss auf den Entleerungsmechanismus des Labmagens besitzen, eine Rolle in der Pathogenese dieser Krankheit spielen.

6.1 Summary

Annett Kastner

Investigation on fat metabolism and endotoxin metabolism in dairy cows before the displacement of abomasum

Large Animal Clinic for Internal Medicine

Faculty of Veterinary Medicine

University of Leipzig

February 2002

90 pages, 40 figures, 16 tables, 226 references

The displacement of abomasum (DA) frequently occurs in high yielding dairy cows. There is a lack of knowledge of its etiology. This paper examines whether dairy cows with DA show changes in the fat metabolism already in the initial stage, i.e. before clinical symptoms occur. The paper also analyses whether a relationship exists between endotoxin and the fat metabolism. Therefore a large variety of parameters were examined in blood: parameters of the fat and liver metabolism (betahydroxybutyrat, free fatty acids, cholesterol, TG, phospholipids, alpha-, beta- and pre-beta-lipoproteins, bilirubin, ASAT, GGT, GLDH, LDH, glucose), free endotoxin, anti-lipid-A-antibodies (IgG), C-reactive protein, number of leukocytes, total protein, albumin, Fe as well as Na, K, Ca, Cl, Mg, anorganic phosphate, urine, creatinin and creatinkinase

On the third day post partum (p.p.) 250 cows were tested with a screening for the possibility of DA. If the concentration of betahydroxybutyrat, the K-concentrations or the number of leukocytes had changed, more blood samples were taken on the 7th, 12th, 17th, 22nd and 28th day p. p. In total 15 cows with DA were divided into group I (n = 7, DA within 19 days p. p.) and group II (n = 8, DA within 20 days to weeks p. p.). Ten healthy cows served as the control group. Furthermore in group III, the final results before the clinical dagnosis of DA were compiled together from the tests in group I and II.

In dairy cows with DA, the parameters of the fat and liver metabolism increased, especially in cows with DA close to parturition (group I). Cows with DA also showed increased BHB-, FFS-, TG- and bilirubin concentrations as well as increased activities of ASAT, GGT and LDH ($\alpha < 0.01$; $\alpha < 0.05$). Furthermore the concentrations of cholesterol, phospholipid, α - and β -lipoprotein decreased ($\alpha < 0.01$; $\alpha < 0.05$). This study demonstrates that generally before the diagnosis of DA, but primarily in cows of group I, the strain on fat and liver metabolism was already significant three days after parturition. It corresponds with the changes in the fatty liver syndrome. The chain reaction „adiposis ante partum – serious stress during parturition – enhanced lipolysis p. p. – DA” appears to be proven in these investigations.

Free endotoxin was found in cows with DA as well as in the control group. The median value of free endotoxin on the third, seventh and twelfth day p.p. was higher in cows of group I and II in comparison to the control group ($\alpha > 0.05$). In five cows the endotoxin maxima were reached before the clinical diagnosis of DA. During lipomobilisation, an increase in the release and deposition of endotoxin, bound in adiposities, occurs which in turn induces the increased anti-lipid-A-antibody-titres in cows with DA. Before the clinical diagnosis of DA, the endotoxin peaks occurred between 0.3 EU/ml and 0.9 EU/ml. The marked decrease in the concentration of lipoproteins as well as free endotoxin p.p. indicates a largely reduced neutralization and clearance of endotoxin.

Endotoxin – induced changes:

- increased anti-lipid-A-antibodies in comparison to the control group in cows with DA three days p.p. ($\alpha < 0.05$)
- increased free fatty acid concentrations, mainly in group I, because endotoxin, even in small doses, influences lipolysis on a large scale
- increased triglyceride concentrations compared to the control group on day 3 p.p. in group I, because endotoxin induces enhancement in triglyceride concentration
- leucopenia in 85 % of the cows in group I, known as a sign of endotoxemia or as a result of the fatty liver syndrome
- increased activity in ASAT and GLDH as well as increased bilirubin concentration

Secured interactions between the stressed metabolism p.p. and the endotoxin metabolism was demonstrated by the negative correlation between anti-lipid-A-antibodies (IgG) and cholesterol (-0,45), phospholipids (-0,45) and lipoproteins (-0,45). Furthermore, the investigations have shown that an enrichment of free endotoxin p.p. (anti-lipid-A-antibodies) occurred before DA. Hence, it can hypothetically be related to the starting mechanism of DA with respect to an activated cytokine cascade.

Already before the clinical diagnosis of DA, cows with DA had an energy deficiency and showed a damaged fat and liver metabolism. Hence, the neutralization and the elimination of endotoxin are obviously limited. The following signs indicate a reduced endotoxin neutralization capacity in the plasma that is associated with the fat metabolism: increased free fatty acid concentrations and decreased concentrations of phospholipids, alpha as well as beta lipoproteins. Especially during the first three weeks, endotoxins play a role in the pathogenesis of DA as they influence the emptying mechanism of the abomasums, which was proven.

7 Literaturverzeichnis

- ALBER, G. (1997): Schutz gegen Endotoxinschock durch Blockade von Interleukin-12 oder Tumor-Nekrose-Faktor. AFT-Tagung, Leipzig 6./7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 65
- ALAUPOVIC, P. (1971): Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis*, 13, 141-146
- ANDERSEN, P.H., M. HESSELHOLT, N. JARLOV (1994): Endotoxin and arachidonic acid metabolites in portal, hepatic and arterial blood of cattle with acute ruminal acidosis. *Acta. Vet. Scand.* 35, 223-234
- ANDERSEN, P.H., N. JARLOV, M. HESSELHOLT, L. BAEK (1996): Studies on in vivo endotoxin plasma disappearance times in cattle. *J. Vet. Med.* 43, 93-101
- ANDRES, H.J. (1982): Zur linksseitigen Labmagenverlagerung - Bericht über eine konservative Therapie sowie eine einfache Operation. *Tierärztl. Umschau* 37, 640-647
- ANDREWS, A.H., R. LAVEN, I. MAISEY (1991): Treatment and control of an outbreak of fat cow syndrome in a large dairy herd. *Vet. Rec.* 129, 216-219
- ARAI, K., F. LEE, A. MIYAJIMA, S. MIYATAKE, N. ARAI, T. YOKOTA (1990): Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu. Rev. Biochemie* 59, 783-836
- AREGGER, S. (1993): Die linksseitige Labmagenverlagerung beim Rind - eine retrospektive Studie. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 135, 130-141
- BAIRD, G. D. (1980): Liver metabolism in the dairy cow: problems involved in meeting the problems of high productivity. *Proc. IVth Int. Conf. on Prod. Disease in Farm Animals, München 3./4.Okt.*, 87-93
- BARTLEY, J.C. (1989): Lipid metabolism and its diseases. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (Ed. By J.J. Kaneko). Academic Press, Inc., San Diego (California), 106-141
- BAUMANN, H., J. GAULDIE (1994): The acute phase response. *Immunol. Today* 15(2), 74-79
- BAUMBERGER, C., R.J. ULEVITCH, J.M. DAYER (1991): Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high density lipoprotein. *Pathobiology* 59, 378-383
- BEKELE (1997): Untersuchungen zur Bedeutung der postpartalen Leberverfettung beim Rind. *Vet. Med. Diss., Leipzig*
- BERG R.D. (1992): Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J. Med.* 23, 217-244
- BIRK. S. (1988): Endotoxine ihre Bedeutung für die Entstehung boviner postpartaler Koli-mastitiden unter besonderer Berücksichtigung der Endotoxin-Nachweisverfahren in Blut und Milch. *Vet. Med. Diss., Hannover*
- BISCHOFF, P. (1952): Abomasal torsion. Contribution to the knowledge of etiology and pathogenesis. *Medlemsbl. Dan. Dyrlaegeforen.* 35, 121-127

- BLUM, J.W. (1992): Physiologische Grundlagen hoher Milchleistung beim Rind. Schweiz. Archiv Tierheilk. 229, 134-213; 229
- BOGIN, E., Y. AVIDAR, M. MERAM, S. SOBACK, G. BRENNER (1988): Biochemical changes associated with the fatty liver syndrome in cows. J. Comp. Path. 98, 337-347
- BOGIN, E., Y. AVIDAR, N.Y. SHPIGEL (1992): Lipoproteins and fatty liver syndrome in the dairy cow. Proc. Vth Congress of ISACB, Parma- Italy 2.-6. Sept., 18-32
- BRADÉ, H. (1997): Antiendotoxische Therapieansätze. AFT-Tagung, Leipzig 6./ 7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 64
- BREUKINK, H.J. (1991): Abomasal displacement, etiology, pathogenesis, treatment and prevention. Bov. Pract. 26, 148-153
- CARLSON, G.P. (1990): Clinical Chemistry Tests. In: SMITH, B.P.: Large animal Internal Medicine. C.V. Mosby Company, St. Luis, Baltimore, Philadelphia, Toronto
- CONSTABLE, P.D., G.Y. MILLER, G.F. HOFFSIS, B.L. HULL, D.M. RINGS (1992): Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. Am. J. Vet. Res. 53, 1184-1192
- COPPOCK, C.E. (1974): Displaced abomasum in dairy cattle. Etiological factors. J. Dairy Sci. 57, 926-933
- CROSS, A.S., S.M. OPAL (1995): Endotoxin's role in gram-negative bacterial infection. Current. Opinion. Infect. Dis. 8, 156-163
- CULBERTSON, R., B.I. OSBURN (1980): The biological effects of bacterial endotoxin: a short review. Vet. Sci. Comm. 4, 3-14
- DARGEL R. (1995): Tumornekrosefaktor- α (TNF α). In: R. DARGEL (Hrsg.): Entzündung Grundlagen-Klinik-Therapie. Verlag Ullstein Mosby, Berlin, Wiesbaden., 1. Aufl., 78-84
- DIRKSEN, G. (1961): Vorkommen, Ursachen und Entwicklung der linksseitigen Labmagenverlagerung (Dislocatio abomasi sinistra) des Rindes. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 68, 8-12
- DIRKSEN, G. (1978): Linksseitige Labmagenverlagerung (Dislocatio abomasi sinistra, dilatatio et dislocatio abomasi ad sinistrum). In: G. Rosenberger (Hrsg.): Krankheiten des Rindes. Verlag Parey, Berlin und Hamburg, 2. Aufl., 302-307
- DIRKSEN, G. (1981): Linksseitige Labmagenverlagerung bei Kalb und Jungrind. Tierärztl. Umschau 36, 674-680
- DIRKSEN, G. (1987): Differentialdiagnostik und Therapie von Vormagen- und Labmagenkrankungen bei Kalb und Jungrind. Prakt. Tierarzt XVIII 69, 92-96
- DIRKSEN, G. (1995): Displacement of the abomasum. IXth Internat. Conference on Production Diseases in Farm Animals, Berlin 11./14. Sept., 63-67

- DIRKSEN, G. (1996): Ätiologie und Pathogenese der Labmagenverlagerung beim adulten Rind - Gegenwärtiger Kenntnisstand. Proc., Berlin-Brandenburgischer Rindertag, 18./19. Okt., 21-24
- DIRKSEN, G., F. AHRENS, J. SCHÖN, E. MAYER, H.G. LIEBICH (1992): Vorbereitungsfütterung der trockenstehenden Kuh im Hinblick auf Ernährungszustand und Status von Pansenschleimhaut und Pansenflora bei der Kalbung. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 105, 1-4
- DOLENC, A. (1980): Einflüsse der Fütterung auf das Vorkommen von Labmagenverlagerung bei Hochleistungskühen. Vet. Glas. 34, 551-554
- DREIST, M. (1988): Verlaufsuntersuchungen des Endotoxinspiegels in Blut und Milch von Kühen mit gastrointestinalen Störungen unter besonderer Berücksichtigung der Pathogenese der Koli-Mastitis. Vet. Med. Diss., Hannover
- EICHER, R., L. AUDIGE, U. BRAUN, J. BLUM, A. STEINER (1998): Epidemiologie und Risikofaktoren der Dislocatio abomasi bei der Milchkuh. Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“, 61-71
- EVANS, R.J. (1988): Laboratory assessment of hepatobiliary damage and dysfunction. In: E.A. CHANDLER (Hrsg.): Recent advances in small animal practice. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 30-59
- FEINGOLD, K.R., I. HARDARDOTTIR, R. MEMON, E.J. KRUL, A.H. MOSER, J.M. TAYLOR, C. GRUNFELD (1993): Effects of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. J. Lipid Res. 34, 2147-2158
- FERRERI, L.F., D.H. GLEOCKLER (1979): Electrophoretic characterization of bovine lipoprotein subfractions isolated by agarose gel chromatography. J. Dairy Sci. 62, 1577-1582
- FISCHER, K. (1997): Anti-LPS-Antikörper - neue Möglichkeiten bei der Behandlung Endotoxinbedingter Erkrankungen. AFT-Tagung, Leipzig 6./7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 67
- FLEGEL, W.A., A. WOLP, D.N. MANNEL, H. NORTHOFF (1989): Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. Infect. Immun. 57, 2237-2245
- FLEGEL, W.A., M.W. BAUMSTARK, C. WEINSTOCK, A. BERG, H. NORTHOFF (1993): Prevention of endotoxin induced monokine release by human low - and high density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. Infect. Immun. 61, 5140-5146
- FRERKING, H. (1978): Diagnose und Therapie der Labmagenverlagerung des Rindes. Sonderheft Collegium veterinarium 1978, 42-44
- FRERKING, H. (1986): Zuchthygiene auch heute noch eine bedeutungsvolle Aufgabe? Rinderproduktion 81, 22-23
- FRERKING, H. (1989): Ist die Nichtbeachtung des LEAL-Komplexes bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung ein tierärztlicher Kunstfehler in der Rinderpraxis? Tierärztl. Umschau 44, 524-528

- FRERKING, H., H. WOLFERS (1980): Untersuchungen an Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung unter besonderer Berücksichtigung des postoperativen Verbleibs sowie der präoperativen Leberbefunde dieser Patienten. Tierärztl. Umschau 35, 220-225
- FREUDENBERG, M.A. (1997): Degradation von Endotoxinen in vivo. AFT-Tagung, Leipzig 6./7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 45
- FREUDENBERG, M.A., T.C. BOG-HANSEN, U. BACK, C. GALANOS (1980): Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. Infect. Immun. 28, 373-380
- FREUDENBERG, M.A., T. NESS, Y. KUMAZAWA, C. GALANOS (1993): Die Bedeutung von Zytokinen beim Endotoxinschock und bei Endotoxinüberempfindlichkeit. Immun. Infekt. 21, 40-44
- FRITSCHKE, D. (1998): Endotoxinpromovierte bakterielle Translokationen und Besiedlung von Uterus und Euter beim Hochleistungsrind im peripartalen Zeitraum. Vet. Med. Diss., Leipzig
- FÜRLI, M. (1989): Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind. Habilitationsschrift, Leipzig
- FÜRLI, M., M. SCHÄFER (1992): Lipolyse und Hyperbilirubinämie – Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Monatsh. Veterinärmed. 47, 181-185
- FÜRLI, M., M. KRÜGER (1999): Dislocatio abomasi (DA)-Ein Modell für die Entstehung der geburtsnahen Form. DVG-Tagung 16. Apr. Bad Nauheim
- FÜRLI, M., M. SCHÄFER, A. UHLIG, H. KIRBACH (1994): Many years of acid-base-state monitoring in dairy farms. Proc. Vth Congress of the ISACB, Guelph, Ontario, 41
- FÜRLI, M., E. SCHMIDT, L. JÄCKEL, M.N. DABBAGH, U. SCHWARZER (1996): Zum Vorkommen der Dislocatio abomasi in Ostdeutschland. Tierärztl. Umschau 51, 211-215
- FÜRLI, M., N. BIALEK, L. JÄCKEL, E. SCHMIDT (1997): Dislocatio abomasi beim erwachsenen Rind in den neuen Bundesländern: Inzidenz, Ätiologie und Prophylaxe. Prakt. Tierarzt, coll. vet. XXVII, 81-86
- FÜRLI, M., A. KASTNER, D. FRITSCHKE, L. KLEISER, L. JÄCKEL, V. RICHTER, M. KRÜGER (1998): Fettstoffwechsel-Endotoxin-Interaktionen bei Kühen und deren mögliche pathogenetische Bedeutung für die Entstehung der Dislocatio abomasi. Samstagsakademie, Leipzig 25. Apr.: „Stoffwechselbelastung, -diagnostik und- stabilisierung beim Rind“, ISBN 3-00-002818-8, 105-116
- FÜRLI, M., N. BIALEK, H. KIRBACH, E. GRUYS, L. JÄCKEL, M. KRÜGER (1998a): Verhalten Akuter Phasen Proteine (APP) sowie weiterer klinisch-chemischer Parameter im Vorfeld der Dislocatio abomasi (DA) bei Milchkühen. Samstagsakademie, Leipzig 25. Apr.: „Stoffwechselbelastung, -diagnostik und- stabilisierung beim Rind“, ISBN 3-00-002818-8, 182-199
- FÜRLI, M., N. BIALEK, M.N. DABBAGH, A. KASTNER, L. KLEISER, C. KRETZSCHMAR, M. KRÜGER, E. STENSCHKE, W. STERTENBRINCK (2000): Die Bedeutung von Endotoxinen für die Entstehung der Dislocatio abomasi beim Rind. Großtierpraxis 1, 6-17

- GAAL, T., I.M. REID, R.A. COLLINS, C.J. ROBERTS, B.V. PIKE (1983): Comparison of biochemical and histological methods of estimating fat content of liver of dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 34, 245-248
- GALANOS, C. (1985): Lipid A und Anti-Lipid A: Strukturen, Eigenschaften und Wirkmechanismus. In: E. Ungeheuer u. D. Heinrich (Hrsg.): Bakterien, Endotoxin, Sepsis - Immunglobulin M. Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1. Aufl., 21-27
- GALANOS, C., O. LÜDERITZ, E.T. RIETSCHER, O. WESTPHAL (1977): Biochemical Lipids II. *Int. Rev. Biochem.* 14, 239-335
- GEISHAUSER, T. (1995): Untersuchungen zur Labmagenmotorik von Kühen mit Labmagenverlagerung. Habilitationsschrift, Gießen
- GEISHAUSER, T. (1995a) Abomasal displacement in the bovine - A review on character, occurrence, etiology and Pathogenesis. *J. Vet. Med.* 42, 229-251
- GEISHAUSER, T. (1999): Labmagenverlagerung bei Milchkühen - Vorbeuge, Früherkennung und Herdenüberwachung. *Prakt. Tierarzt, coll. vet.* XXIX, 59-62
- GEISHAUSER, T., M. DIEDERICHS, K. FAILING (1996): Vorkommen von Labmagenverlagerung bei Rindern in Hessen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 103, 113-153.
- GIESECKE, D. (1991): Metabolische Leistungsgrenzen bei Kühen. *Monatsh. Veterinärmed.* 46, 531-535
- GRAUERHOLZ, H., F. GODEHARDT, S. GROTTKER (1982): Beitrag zur linksseitigen Labmagenverlagerung beim Rind. *Prakt. Tierarzt* 63, 38-46
- GRAU, U. (1992): Einfluß oraler Propionatgaben auf Futteraufnahme, Ammoniakgehalt und Aminosäurenindex im Blutplasma von Milchkühen mit Lipomobilisationssyndrom unterschiedlichen Grades nach Reposition einer linksseitigen Labmagenverlagerung. *Vet. Med. Diss.*, Hannover
- GRÖHN, Y., L.A. LINDBERG, M.L. BRUSS, T.B. FARVER (1983): Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy cows. *J. Dairy Sci.* 66, 2320-2328
- GRUM, D.E., J.K. DRACKLEY, R.S. YOUNKER, D.W. LACOUNT, J.J. VEENHUIZEN (1996): Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79, 1850-1864
- GRUMMER, R.R. (1995): Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *J. Anim. Sci.* 73, 2820-2833
- GRUMMER, R.R., C.L. DAVIS (1984): Plasma concentration and lipid composition of lipoproteins in lactating dairy cows fed control and high grain diets. *J. Dairy Sci.* 67, 2894-2901
- GRUMMER, R.R., D.J. CARROLL (1991): Effect of dietary fat on metabolic disorders and reproductive performance of dairy cattle. *J. Anim. Sci.* 69, 3838-3852

- GRUMMER, R.R. , C.L. DAVIS, H.M. HEGARTY (1983): Comparison of ultracentrifugation and gel filtration for the isolation of bovine lipoproteins. *Lipids* 18, 795-802
- GRUYS, E., W.J.M. LANDMANN (1997): Acute phase proteins. CL Davis Foundation meeting, Alderley Edge, Cheshire, England, 25. Aug., 32
- GRYMER, J., M. HESSELHOLT, P. WILLEBERG (1981): Feed composition and left abomasal displacement in dairy cattle. *Nord. Veterinaarmed.* 33, 306-309
- HAGERT, C. (1992): Kontinuierliche Kontrolle der Energie- und Eiweißversorgung der Milchkuh während der Hochlaktation anhand der Konzentrationen von Azeton, Harnstoff, Eiweiß und Fett in der Milch. *Vet. Med. Diss.*, München
- HAKOGI, E., Y. SHIMADA, T. KUME, K. TABUCHI (1984): Perchloric acid treatment and use of chromogenic substrate in the Limulus test: application to veterinary diagnosis. *Vet. Mikrobiol.* 10, 33-42
- HARA, S., T. TAMURA, T. TAKAHASHI, Y. KANEDA, N. TOMIZAWA, K. OKADA, M. NISHIDA (1996): Treatment of left displaced abomasum in dairy cows by the combined use of a 2-adrenergic drugs and rolling. *Proc. XVIII World Buiatrics Congress, Edinburgh, 19./20. Aug.*, 182-183
- HARDARDOTTIR, I., C.GRÜNFELD, K.R. FEINGOLD (1994): Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Lipidology* 5, 207-215
- HARRIS, H.W., C. GRUNFELD, K.R. FEINGOLD, J.H. RAPP (1990): Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J. Clin. Invest.* 86, 696-702
- HARTMANN, H. (1994): Störungen im Fettstoffwechsel. In H. HARTMANN und H. MEYER (Hrsg.): *Klinische Pathologie der Haustiere*. Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart, 1. Aufl., 108-139
- HERDT, T.H. (1988): Fatty liver in dairy cows. *Food Animal Practice* 4, 269-287
- HERDT, T.H., B.J. GERLOFF (1982): Hepatic lipidosis and liver function in 49 cows with displaced abomasum. *Proc. XIIth World Congress on disease of cattle, Amsterdam, Netherlands, 12./13. Aug.*, 522-526
- HERDT, T.H., J.S. LIESMANN, B.J. GERLOFF, R.S. EMERY (1983): Reduction of serum triacylglycerol-rich lipoprotein concentrations in cows with hepatic lipidosis. *Am. J. Vet. Res.* 44, 293-296
- HESSELHOLT, M., J. GRYMER (1979): Linksseitige Labmagenverlagerung. Vorkommen in Dänemark. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 86, 490-494
- HESSELHOLT, M., P. WILLEBERG, J. GRYMER, P. HAUBRO (1982): Left abomasal displacement: some aspects of the etiology and treatment. *Proc. XIIth World Congress on disease of cattle, Amsterdam, the Netherlands, 12./13. Aug.*, 729-734

- HIRSCH, R.L., D.G. MCKAY, R.I. TRAVERS, R.K. SKRALY (1964): Hyperlipidaemia, fatty liver and bromsulphophthalein retention in rabbits injected intravenously with bacterial endotoxins. *J. Lipid Res.* 5, 563-568
- HOFFMANN, M., M. ULBRICH (1996): Wenn der Labmagen verrutscht, Fütterungsfehler beim Milchvieh vermeiden. *Dtsch. Landwirtschaft.* 1, 102-103
- HOLTENIUS, P. (1993): Hormonal regulation related to the development of fatty liver and ketosis. *Acta Vet. Scand.* 89, 55-60
- HOLTENIUS, P., R. NISKANEN (1985): Leberzellverfettung bei Kühen mit Labmagenverlagerung. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 92, 338-340
- HOLTENIUS, P., M. TRAVEN (1990): Impaired glucose tolerance and heterogeneity of insulin responses in cows with abomasal displacement. *J. Vet. Med.* 37, 445-451
- HÖLTING, K. (1993): Untersuchungen zum Vorkommen freier Phenole im Blut bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung und Leberverfettung. *Vet. Med. Diss., Hannover*
- HURLEY, J.C. (1995): Endotoxaemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 268-292
- JACOB, A.I., P.K. GOLDBERG, N. BLOOM, J.A. DEGENSHEIN, P.J. KOZINN (1976): Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 72, 1268-1270
- JÄCKEL, L., E. SCHMIDT (1996): Zum Vorkommen der Labmagenverlagerung aus praktischer Sicht. *Vortrag Leipzig*, 13. Apr.
- JILG, T., K.P. HIPLE, H. STEINGASS (1988): Fettstoffwechsel und Wirkungen von Futterfetten beim Wiederkäuer. *Tierernährung* 16, 109-152
- JOHANSEN, U., S. MENGER, R. STAUFENBIEL, H. LUKAS (1993): Untersuchung zur Morphologie und Funktion der Leber von Hochleistungskühen zwei Wochen post partum. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 100, 177-181
- JUBB, T.F., J. MALMO, G.M. DAVIES, A.S. VAWSER (1991): Left-side displacement of the abomasum in dairy cows at pasture. *Aust. Vet. J.* 68, 140-142
- KARATZIAS, H. (1992): Untersuchungen über Labmagenverlagerung (Dislocatio abomasi) bei Milchkühen in Griechenland. *Monatsh. Veterinärmed.* 47, 35-40.
- KARLSON, P. (1988): Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 13. Aufl.
- KARSAI, F., M. SCHÄFER (1984): Diagnostische Erfahrungen bei metabolisch bedingten Lebererkrankungen der Milchkühe. *Monatsh. Veterinärmed.* 39, 181-186
- KASRAVI F.B., D. ADAWI, G. MOLIN, S. BENGMARK, B. JEPSSON (1997): Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J. Hepatol. (DK)* 26, 417-424

- KINSBERGEN, M., R.M. BRUCKMEIER, J.W. BLUM (1994): Metabolic, endocrine and haematological responses to intravenous E. coli endotoxin administration in 1-week-old calves. Zentralbl. Veterinärmed. 41, 530-547
- KÖHLER, H. (1982): Natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten (Resistenz und unspezifische Infektionsabwehr). In: L. C. Schulz (Hrsg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie. Verlag Enke, Stuttgart, 9. Aufl., 31-38
- KRAFT, W., U. DÜRR (1999): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, 5. Aufl.
- KRAMER, H.J. (1992): Untersuchung zum Gerinnungsstatus des Rindes unter Berücksichtigung der Hepatosteatose im Zusammenhang mit der linksseitigen Labmagenverlagerung. Vet. Med. Diss., Hannover
- KRETZSCHMAR C., K. RUMMER, T. SEIDLER, M. FÜRLI, K.-H. KAULFUSS, H. PRANGE, H. NATTERMANN, D. URBANECK (1996): Experimentelle Endotoxämie beim Rind: Auswirkungen auf immunologische und klinische-chemische Parameter. Proc. Samstagsakademie Bakterielle Endotoxine, Leipzig 26. Okt., 24
- KRONFELD, D.S. (1965): Plasma non-esterified fatty acid concentrations in the dairy cow: responses to nutritional and hormonal stimuli and significance in ketosis. Vet. Rec. 77, 30-35
- KRÜGER, M. (1996): Bakterielle Endotoxine – stimulierende und schädigende Effekte hängen von der Empfindlichkeit der Tierart sowie Art und Menge des Endotoxins ab. Proc. Samstagsakademie Bakterielle Endotoxine, Leipzig 26.Okt., 36-39
- KRÜGER, M. (1996a): Bakterielle Endotoxine-Ursache leistungsassoziierter Erkrankungen bei Milchkühen. (Antragstext für ein Forschungsprojekt zu gleichlautendem Thema) Leipzig Sept. 1996
- KRÜGER, M. (1997): Bakterielle Endotoxine – Ursachen für Erkrankungen bei Tieren. AFT-Tagung, Leipzig 6./7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 64
- KRÜGER, M., M. RÖPKE (1998): Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind. Leipziger Samstagsakademie, Leipzig 25. Apr.: „Bakterielle Endotoxine – Ursachen für Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002818-8, 81
- KRÜGER, M., D. FRITSCHKE, TRAN THI HIEN, M. FÜRLI, L. JÄCKEL (1998): Endotoxin promoted bacterial translocation in the periparturient period-reasons for postparturient bacterial colonization of high-yielding dairy cows uterus and udder. Proc. XXth World Buiatrics Congress, Sydney, Vol. II, 1119
- LENZ, U. (1993): Untersuchungen zum Gerinnungsstatus und zur Bedeutung der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin III und Protein C in der Diagnostik der Hepatosteatose von Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung. Vet. Med. Diss., Hannover
- LESTER, G.D., J.R. BOLTON (1994): Effect of dietary composition on abomasal and duodenal myoelectric activity. Res. Vet. Sci. 57, 270-276

- LOTTHAMMER, K.H. (1991): Beziehungen zwischen einigen Blut- und Milchinhaltsstoffen als Indikatoren der Energieversorgung und der Fruchtbarkeit sowie Euter - und Stoffwechselstörungen bei Milchrindern. *Monatsh. Veterinärmed.* 46, 639-643
- LOTTHAMMER, K.H. (1992): Epidemiologische Untersuchungen über das Vorkommen von Labmagenverlagerungen (Dislocatio abomasi) in Milchrinderbeständen. *Tierärztl. Umschau* 47, 320-328
- LOTTHAMMER, K.H., G. WITTKOWSKI (1994): Fruchtbarkeit und Gesundheit der Rinder. Verlag Ulmer, Stuttgart, 4. Aufl.
- LÜDERITZ, O., C. GALANOS, V. LEHMANN, M. NURMINEN, E.T. RIETSCHEL, G. ROSENFELDER, M. SIMON, O. WESTPHAL (1973): Lipid A: Chemical structure and biological activity. *J. Infect. Dis.* 128, 17-29
- MANNUSS, R. (1984): Auswertungen über Abgangsursachen, Milchleistung und Fruchtbarkeit von Rindern mit operativ behandelte linksseitiger Labmagenverlagerung. *Vet. Med. Diss.*, Hannover
- MARCOS, E., A. MAZUR, P. CORDOT, Y. RAYSSIGUIER (1989): Quantitative determination of apolipoprotein B in bovine serum by radial immunodiffusion. *Comp. Biochem. Physiol.* 94, 171-173.
- MARCOS, E., A. MAZUR, P. CORDOT, Y. RAYSSIGUIER (1990): Serum apolipoproteins B and A-I and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids* 25, 575-577
- MARTENS, H. (1996): Beziehungen zwischen gestörten Vormagenfunktionen und der Labmagenverlagerung bei der Milchkuh. *Proc., Berlin-Brandenburgischer Rindertag*, 18./19. Okt., 21
- MARTENS, H. (1998): Beziehungen zwischen Fütterung, Physiologie der Vormägen und der Pathogenese der Dislocatio abomasi. *Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“*, 81-103
- MARTIN, W. (1972): Left abomasal displacement: an epidemiological study. *Can. Vet. J.* 13, 61-68
- MATHISON, J., R. ULEVITCH (1979): The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J. Immunol.* 123, 2133-2143
- MAZUR, A., E. GUEUX, Y. CHILLIARD, Y. RAYSSIGUIER (1988): Plasma lipoproteins and liver fat evolution in early lactation in dairy cows. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 59, 233-237
- MAZUR, A., E. MARCOS, Y. RAYSSIGUIER (1989): Plasma lipoproteins in dairy cows with naturally occurring severe fatty liver: evidence of alteration in the distribution of apo A-I containing lipoproteins. *Lipids* 24, 805-811
- MAZUR, A., M. AYRAULT-JARRIER, Y. CHILLIARD, Y. RAYSSIGUIER (1992): Lipoprotein metabolism in fatty liver dairy cows. *Diabete. Metab.* 18, 145-149

- Mc CANN, J.P., T.J. REIMERS (1986): Effects of obesity on insulin and glucose metabolism in cyclic heifers. *J. Anim. Sci.* 62, 772-782
- Mc CORMACK, J. (1978): Fat cow syndrome and its complications. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 73, 1057-1060
- Mc NAMARA, J.P., J.H. HARRISON, R.L. KINCAID, S.S. WALTNER (1995): Lipid metabolism in adipose tissue of cows fed high fat diets during lactation. *J. Dairy Sci.* 78, 2782-2796
- MERTENS, M. (1992): Leberbiopsie beim Rind- Histologische und enzymatische Auswertung von Biopaten aus Kühen mit Dislocatio abomasi sinistra. *Vet. Med. Diss.*, Hannover
- MORRIS, D.D., S.M. LARGE (1990): Alterations in the leukogram. In: Smith, B.P.: *Large Animal Internal Medicine*. C.V. Mosby Company, St. Luis, Baltimore, Philadelphia, Toronto 1990, 92-94
- MORROW, D.A. (1976): Fat cow syndrome. *J. Dairy Sci.* 59, 1625-1629
- MORROW, D.A., D. HILLMAN, A.W. DADE, H. KITCHEN (1979): Clinical investigation of a dairy herd with the fat cow syndrome. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 174, 161-167
- MUDRON, P., H.P. SALLMANN, J. REHAGE, M. HÖLTERSINKEN, G. KOVAC, P. BARTKO, H. SCHOLZ (1994): Auswirkungen einer operativen Reposition der linksseitigen Labmagenverlagerung auf Parameter des Energiestoffwechsels bei Milchkühen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 101, 341-380
- MUDRON, P., J. REHAGE, H.P. SALLMANN, M. MERTENS, H.SCHOLZ, G. KOVAC (1997): Plasma and liver α -tocopherol in dairy cows with left abomasal displacement and fatty liver. *J. Vet. Med. A* 44, 91-97
- MULLENAX, H., R.F. KEELER, M.J. ALLISON (1966): Physiologic responses of ruminants to toxic factors extracted from rumen bacteria and rumen fluid. *Am. J. Vet. Res.* 27, 857-868
- MUNFORD, R.S. (1978): Endotoxin and the liver. *Gastroenterology* 75, 532-535
- MUNFORD, R.S., J.M. DIETSCHY (1985): Effects of specific antibodies, hormones, and lipoproteins on bacterial lipopolysaccharides injected into the rat. *J. Infect. Dis.* 152, 177-184
- MUYLLE, E., C. VAN DEN HENDE, B. SUSTRONCK, P. DEPREZ (1990): Biochemical profiles in cows with abomasal displacement estimated by blood and liver parameters. *J. Vet. Med.* 37, 259-263
- MÜLLER, K. (1998): Immunological studies on cattle with experimentally induced fatty liver. *Proc. Xth Congr. Prod. Diseases, Utrecht 4./5. Apr.*, 49
- NELSON, D.R., G.C. PETERSEN, J.C. HUHN, W.A. OLSON (1995): Electromyography of the reticulum, abomasum and duodenum in dairy cows with left displacement of the abomasum. *J. Vet. Med.* 42, 325-337
- NOLAN, J.P. (1981): Endotoxin, reticuloendothelial function and liver injury. *Hepathologie* 1, 458-465

- NORTHOFF, H., W.A. FLEGEL, R. YURTAS, C. WEINSTOCK (1992): The role of lipoproteins in the inactivation of endotoxin by serum. *Infusionstherapie* 19, 202-203
- OIKAWA, S., N. KATOH, F. KAWAWA, Y. ONO (1997): Decreased serum apolipoprotein B-100 and A-I concentrations in cows with ketosis and left displacement of the abomasum. *Am. J. Vet. Res.* 58, 121-125
- PARKER, T.S., D.M. LEVINE, J.C. CHANG, J. LAXER, C.C. COFFIN, A.L. RUBIN (1995): Reconstituted high density lipoprotein neutralizes gramnegative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect. Immun.* 63, 253-258
- PEHRSON, B.G., R.D. SHAVER (1992): Displacement abomasum: clinical data and effects of periparturient feeding and management on incidence. *Proc. XVIIth World Buiatrics Congr. (St. Paul)* 1, 7./8. Nov., 116-120
- PETTY, R.D. (1981): Surgical correction of left displaced abomasum in cattle: a retrospective study of 143 cases. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 178, 1274-1276
- PINSENT, P.J.N., P.A. NEAL, H.E. RITCHIE (1961): Displacement of the bovine abomasum: a review of 80 clinical cases. *Vet. Res.* 73, 729-735
- POELSTRA, K., W.W. BAKKER, P.A. KLOK, M.J. HARDONK, D.K.F. MEIJER (1997): A physiologic function for alkaline phosphatase: endotoxin detoxification. *Lab. Invest.* 76, 319-325
- POULSEN, J.S.D. (1973): Abomasal displacement in dairy cows: clinical chemistry and studies on the etiology. Stockholm, Royal Vet. College, Department of Clinical Biochemistry, Akad. Avhandling
- POULSEN, J.S.D., B.E.V. JONES (1974): Beitrag zur Labmagenverlagerung: Einfluß der Kalzium-Ionen und der metabolischen Alkalose auf die Entleerungsgeschwindigkeit des Labmagens. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 81, 549-604
- PUPPIONE, D.L., S.T. KUNITAKE, M.L. TOOMEY, E. LOH, V.N. SCHUMAKER (1982): Physicochemical characterization of ten fractions of bovine alpha lipoproteins. *J. Lipid. Res.* 23, 371-379
- RADOSTITIS, O.M. (1970): The clinical aspects of coliform mastitis in cattle. *Proc. IV Intern. Conf. Cattle Diseases, Philadelphia*, 18./19. Jan., 67-74
- RAPHAEL, B.C., P.S. DIMICK, D.L. PUPPIONE (1973): Lipid characterization of bovine serum lipoproteins throughout gestation and lactation. *J. Dairy Sci.* 56, 1025-1032
- RAPHAEL, B.C., P.S. DIMICK, D.L. PUPPIONE (1973a): Electrophoretic characterization of bovine serum lipoproteins throughout gestation and lactation. *J. Dairy Sci.* 56, 1411-1414
- RASCH, D. (1988): Einführung in die Biostatistik. Deutscher Landwirtschaftsverlag Berlin, 3. Aufl.
- RAYSSIGUIER, Y., A. MAZUR, E. GUEUX, I.M. REID, C.J. ROBERTS (1988): Plasmalipoproteins and fatty liver in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 45, 389-393

- REHAGE, J., N. STOCKHOFE-ZURIEDEN, M. MERTENS, C. MEIER, W. KEHLER, H. SCHOLZ (1992): Histological and enzyme histochemical investigation of liver biopsies in cows suffering from left-sided displacement of the abomasum. Proc. VIII Int. Conf. on Production Diseases in Farm Animals, Bern, Schweiz, 26./27. Feb., 205
- REHAGE, J., M. MERTENS, N. STOCKHOFE-ZURIEDEN, M. KASKE, H. SCHOLZ (1996): Post surgical convalescence of dairy cows with left abomasal displacement in relation to fatty liver. Schweiz. Arch. Tierheilk. 138, 361-368
- REICHE, D., T. GEISHAUSER, M. SCHEMANN. (1998): Physiologie des Abomasus des Rindes und Ansätze zur Erklärung der Dislokation abomasi (DA). Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislokation abomasi“, 17-27
- REID, I.M. (1980): Incidence and severity of fatty liver in dairy cows. Vet. Rec. 107, 281-284
- REID, I.M., C.J. ROBERTS (1983): Subclinical fatty liver in dairy cows. Irish Vet. J. 37, 104-110
- REID, I.M., C.J. ROBERTS, R.J. TREACHER, L.A. WILLIAMS (1986): Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows. Anim. Prod. 43, 7-15
- RICO, A.G., J.P. BRAUN, P. BERNARD (1977): Blood and tissue distribution of gamma-glutamyl transferase in the cow. J. Dairy Sci. 60, 1283-1287
- RIETSCHEL, E. TH., H.W. WOLLENWEBER, R. RUSSA, H. BRADE, U. ZÄHRINGER (1984): Concepts of the chemical structure of lipid A. Rev. Inf. Dis. 6, 432-438
- RIETSCHEL, E. TH., T. KIRIKAE, F.U. SCHADE (1993): The chemical structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity. Immunobiol. 187, 169-190
- RIETSCHEL, E. TH., A.J. ULMER (1997): Components of gut bacteria as immunomodulators. Yakult-Tagung: „Gut flora and protection mechanismus“, Bonn, 14. Mai, 11-12
- ROBB, E.J., C. JOHNSTONE, C. BARTON, R. MANSON, W. GARDNER, R. STOLZFUS (1986): Epidemiologic study of risk factors for abomasal displacement – a case control study. J. Dairy Sci. 69, 105-107
- ROBERTS, C.J., I.M. REID, G.J. ROWLANDS, A. PATTERSON (1981): A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation. Vet. Rec. 108, 7-9
- ROBERTS, J.M. (1968): Left displacement of the bovine abomasum: epizootiologic factors. Am. J. Vet. Rec. 29, 421-434
- ROSENBERGER, G. (1970): Krankheiten des Rindes. Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 1. Aufl.
- ROSSOW, N., R. STAUFENBIEL (1983): Störungen des Lipidstoffwechsels bei der Milchkuh unter besonderer Berücksichtigung der Lipolyse. Monatsh. Veterinärmed. 38, 404-409

- ROSSOW, N., U. JACOBI, M. SCHÄFER, R. LIPPMANN, G. FURCHT, L. SLANINA, C. VRUGULA, W. EHRENTAUT (1987): Stoffwechselüberwachung bei Haustieren: Probleme, Hinweise und Referenzwerte. Institut für angewandte Tierhygiene Eberswalde, Ministerium für Land-, Forst- und Nahrungsgüterwirtschaft der Nahrungsgüterwirtschaft der Deutschen Demokratischen Republik- Eberswalde: Inst. für angewandte Tierhygiene
- ROSSOW, N., B. STAUFENBIEL (1990): Kontrolle des Energie- und Fettstoffwechsels bei Hochleistungskühen. Symposium der Humboldt-Univ., Berlin, 356-363
- RÖPKE M., A. ZEYNER, M. KRÜGER (1997): Dynamik von Endotoxin, anti-Endotoxin- und anti-Lipid A-Antikörperkonzentrationen im Blutplasma bei Stuten und ihren Fohlen. AFT-Tagung, Leipzig 6./7. Dez.: „Endotoxinassoziierte infektiöse und nichtinfektiöse Erkrankungen bei Tieren“, ISBN 3-00-002283-X, 54
- SALZMANN A.L. (1995): Nitric oxid in the gut. *New. Horiz.* 3, 352-364
- SATTLER, T., M. FÜRLI (2000): Neuere Aspekte zur diagnostischen Bedeutung der Creatinkinase (CK) und der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) bei Kühen mit Labmagenverlagerung. Proc. DVG-FG-Tagung Innere Medizin und Labordiagnostik, München 6.-8. Apr., 21
- SAVEDRA, R.J., L. DELUDER, R.R. INGALLS, M.J. FENTON, D.T. GOLENBOCK (1996): Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J. Immunol.* 157, 2549-2554
- SCHNEIDER, J., A. STEINMETZ, J. SCHAEFER (1996): Lipidtherapie – Praxis der kardiovaskulären Protektion. Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, 1. Aufl.
- SCHOLZ, H., J. REHAGE, C. MEIER, M. MERTENS, M. HÖLTERSINKEN (1992): Veränderungen von Aminosäuren-Index und Ammoniakkonzentrationen in Blut und Liquor cerebrospinalis des Rindes mit Leberschaden. Proc. XVII World Buiatrics Congress, St. Paul, Minnesota, USA, 15./16. Mai, 312-318
- SCHRANK, D., J. GRUNER (1987): Die linksseitige Labmagenverlagerung beim Rind – Diagnostik und chirurgische Behandlung unter Praxisbedingungen. *Monatsh. Veterinärmed.* 42, 455-457
- SCHRÖDL, W., M. KRÜGER, T.T. HIEN, M. FÜLDNER, R. KUNZE (1995): Das C-reaktive Protein als ein neuer Parameter bei Mastitis. *Tierärztl. Prax.* 23, 337-341
- SEIBERT, F.B. (1923): Fever-producing substances found in some distilled waters. *Am. J. Physiol.* 67, 90-94
- SETZ, M. A. KASTNER, H. KIRBACH, V. RICHTER, M. FÜRLI (1999): Methodische Untersuchungen zur elektrophoretischen Lipoprotein-(LP) bestimmung bei Rind, Schaf und Ziege. 8. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Laboratoriums-diagnostik“ der DVG, München 04.-06. März, 20
- SEYDEL, U., H. LABISCHINSKI, M. KASTOWSKY, K. BRANDENBURG (1993): Phase behavior, supramolecular structure, and molecular conformation of lipopolysaccharide. *Immunobiology* 187, 191-211

- SEYDEL, U., A. WIESE, A.B. SCHROMM, B. LINDNER, K. BRANDENBURG (1996): Function and activity of endotoxins: a biophysical view. Jahresbericht Forschungszentrum Bostel, Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, 7-52
- SHAVER, R.D. (1996): Nutritional risk factors in the ethiology of left abomasal displacement in dairy cows. Proc., 91th Annual Meeting Am. Dairy Sci. Ass. 14./17. Juli, 240
- SKARNES, R.C. (1968): In vivo interaction of endotoxin with a plasma lipoprotein having esterase activity. J. Bacteriol. 95, 2031-2034
- SPÖRI, H., H. STÜNZI (1969): Pathophysiologie der Haustiere. Verlag Parey, Berlin und Hamburg, 1. Aufl.
- STAUFENBIEL, R. (1993): Energie- und Fettstoffwechsel des Rindes unter besonderer Berücksichtigung der Messung der Rückenfettdicke und der Untersuchung von Fettgewebe. Habilitationsschrift, FU Berlin
- STAUFENBIEL, R. (1998): Ansätze zur Prophylaxe der Labmagenverlagerung. Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“, 291-311
- STAUFENBIEL, R., D. LÜGNER, E. LÜGNER, D. DARGEL, N. ROSSOW (1990): Zur Beurteilung des Leberfettgehaltes bei der Milchkuh. Berl. Symp. Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh, Berlin 23./24. Okt., 273-300
- STOHRER, M., S. LUTZ, M. STANGASSINGER (2000): Antioxidativer Status des Milchkalbes. 14. Tagung der Fachgruppe Physiologie und Biochemie der DVG, München 03./04. Apr., 11
- STÖBER, M. (1978): „Acetonämie, Acetonurie“ in: Rosenberger, G. (Hrsg.) (1978): Krankheiten des Rindes. Verlag Parey, Berlin und Hamburg, 2. Aufl.
- STÖBER, M., G. DIRKSEN (1982): Das Lipomobilisationssyndrom (Verfettungssyndrom) der Milchkuh. Prakt. Tierarzt, Colleg. Veter. XII 63, 79-88
- STÖBER, M., H. SCHOLZ (1990): Therapie des Lipomobilisationssyndroms der Milchkuh. Berl. Symp. Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh, Berlin 02./03. Aug., 376-384
- SUSTRONCK B. (1998): Untersuchung zur Labmagenentleerung bei Rindern. Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“, 113-127
- SVENDSON, P. (1969): Etiology and pathogenesis of abomasal displacement in cattle. Nord. Vet. Med. 21, 1-60
- TAMMEN, F.C., C. TAMMEN, I. TAMMEN (1995): Erfahrungen mit der konservativen Therapie der linksseitigen Labmagenverlagerung des Rindes in der Praxis. Prakt. Tierarzt 8, 707-709
- TISCHBIREK, D. (1983): Untersuchungen von Labmagenmuskulaturproben labmagengesunder sowie an linksseitiger Labmagenverlagerung erkrankter Kühen auf ihren histologisch feststellbaren Fettgehalt. Vet. Med. Diss., Hannover

- UBALDI, A., V. CONTI, A. FUSARI (1992): Preliminary study on bovine plasma lipoproteins. Proc. Vth Congress of ISACB, Parma- Italy, 11./14. Sept., 49-51
- ULEVITCH, R.J., A.R. JOHNSTON, D.B. WEINSTEIN (1979): New funktion for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reaction of bacterial lipopolysaccharides. J. Clin. Invest. 64, 1516-1524
- ULEVITCH, R.J., A.R. JOHNSTON, D.B. WEINSTEIN (1981): New funktion of high density lipoproteins, isolation and characterization of a bacterial lipopolysaccharide-high-density-lipoprotein complex formed in rabbit plasma. J. Clin. Invest. 67, 827-836
- URBASCHEK, B., B. DITTER, R. URBASCHEK (1982): The significance of the penetration of endotoxin from the intestinal tract. In: S. W. Watson, J. Levin u. T.J. Novitsky (Hrsg.): Endotoxins and their detection with the Limulus amoebocyte lysat test. Verlag Alan R. Liss Inc., New York, 2. Aufl. 381-384
- VAN DEN TOP, A.M., M.J. GEELEN, T. WENSING, G.H. WENTINK, A.T. VAN T. KLOSTER, A.C. BEYNEN (1996): Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted to feed during the dry period are associated with lower activities of hepatic glycerolphosphate acyltransferase. J. Nutr. 126, 76-85
- VAN LENTEN, B.J., A.M. FOGELMANN, M.E. HABERLAND, P.A. EDWARDS (1986): The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. Proc. Natl. Acad. Sci. 83, 2704-2708
- VAN MIERT, A.S. (1973): Clinical symptoms induced by E. coli endotoxin in goats. Zentralbl. Veterinärmed. A 20, 614-623
- VAZQUEZ-ANON, M., S. BERTICS, M. LUCK, R.R. GRUMMER, J. PINHEIRO (1994): Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. J. Dairy Sci. 77, 1521-1528
- VEENHUIZEN, J.J., J.K. DRACKLEY, M.J. RICHARD, T.P. SANDERSON, L.D MILLER, J.W. YOUNG (1991): Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. J. Dairy Sci. 74, 4238-4253
- VERHEIJDEN, J.H.M., A.S. VAN MIERT, A.J.H. SCHOTMAN, C.T.M. VAN DUIN (1980): Pathophysiological aspects of E. coli mastitis in ruminants. Vet. Res. Comm. 7, 229-236
- VLAMINCK, K., H. MEIRHAEGHE, C. HENDE, W. OYAERT, E. MUYLLE (1985): Einfluß von Endotoxinen auf die Labmagenentleerung beim Rind. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 92, 392-395
- VÖRÖS, K., F. KARSAI (1987): Blut- und Pansensaftveränderungen vor dem Auftreten der linksseitigen Labmagenverlagerung bei Milchkühen. Tierärztl. Umschau 42, 489-496
- VÖRÖS, K., F. KARSAI (1998): Metabolische Befunde bei Kühen im Vorfeld der linksseitigen Labmagenverlagerung. Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt.: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“, 163-181
- WANNER, M. (1991): Fütterung und Fruchtbarkeit der Milchkuh. Prakt. Tierarzt, Coll. Veter. IX, 60, 9-12

- WEST, H.J. (1990): Effect on liver function of acetonaemia and the fat cow syndrome in cattle. *Res. Vet. Sci.* 48, 221-227
- WESTPHAL, O. (1975): Bacterial endotoxin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 49, 1-43
- WESTPHAL, O., O LÜDERITZ, C. GALANOS, H. MEYER, T.H. RIETSCHHEL (1986): The story of bacterial endotoxin. *Int. J. Immun-pharmacol.* 24, 38-42
- WIZNITZER, T., N. BETTER, W. RACHLIN, N. ATKINS, E. FRANK, J. FINE (1960): In vivo detoxification of endotoxin by the reticulo-endothelial system. *J. Exp. Med.* 112, 1157-1166
- WOLFERS, H. (1979): Untersuchungen über späteren Verbleib, Milchleistung und Fruchtbarkeit von Kühen mit operativ behandelte linksseitiger Labmagenverlagerung. *Vet. Med. Diss.*, Hannover
- WURFEL, M.M., S.T. KUNITAKE, H. LICHENSTEIN, J.P. KANE, S.D. WRIGHT (1994): Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J. Exp. Med.* 180, 1025-1035
- YAMAGUCHI, Y., K. YAMAGUCHI, J.L. BABB, H. GANS (1982): In vivo quantitation of the rat liver's ability to eliminate endotoxin from the portal blood. *J. Reticuloendothelial. Soc.* 32, 409-422
- ZADNIK, T., M. MESARIE (1998): Untersuchungen über das Vorkommen von Blut im Kot und die Pepsinogen-Aktivität im Serum bei Kühen mit DA. Internationaler Workshop, Leipzig 14. Okt: „Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi“, 103-113
- ZHANG, Y.H., L. BAEK, T. BERTELSEN, L. KOCH (1995): Quantification of the endotoxin-neutralizing capacity of serum and plasma. *APMIS* 103, 721-730
- ZIMMERMANN, S., A. NEUMANN, M. KRÜGER, M. FÜRLL, K. ELZE (1998): Die Eignung einer klinischen Puerperalkontrolle sowie von Stoffwechselfparametern, unter besonderer Berücksichtigung des C-reaktiven Proteins, als Kriterium für das Konzeptionsgeschehen im folgenden Reproduktionszyklus des Rindes. *Züchtungskunde* 70, 261-281

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor Dr. habil. M. Fürll für die freundliche Überlassung des Themas, seine wertvollen Ratschläge zum Konzept der Arbeit und der theoretischen Versuchsanordnung. Die stets aufgeschlossene Zusammenarbeit hat mich hilfreich bei der Bearbeitung meines Promotionsthemas unterstützt.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern der Medizinischen Tierklinik, besonders Frau Kirbach, die mir bei der Realisierung meiner Promotion zur Seite standen, Dank sagen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. M. Krüger (Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig) für die Erlaubnis, einen Teil meiner wissenschaftlichen Arbeit dort durchführen zu dürfen, für ihre Aufgeschlossenheit dem Thema gegenüber und für ihre fachlichen Anregungen bedanken.

Es ist mir ebenso ein großes Bedürfnis, Herrn Prof. V. Richter und seinen Mitarbeitern vom Institut der Klinischen Chemie für das Interesse an meiner Arbeit, für die Bestimmung der Lipoproteine und ihre sehr hilfreichen Hinweise zu danken.

Zu großem Dank bin ich der Firma IMMUNO AG Wien verpflichtet, die es mir durch die finanzielle Unterstützung ermöglichten, meine Arbeit in diesem Umfang durchzuführen.

Für die Bereitstellung des umfangreichen Probenmaterials und der guten Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn L. Kleiser bedanken.

Dank sagen möchte ich Herrn A. Richter, für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung zahlreicher Werte.

Für die Hilfe von Frau Anja Soisson, Frau Shara Gwilym, Frau Marion Setz und Frau Gundlach möchte ich mich recht herzlich bedanken

Mein Dank gilt weiterhin meinen Eltern sowie Frau Annegret, Herrn Uwe und Herrn Thomas Pfützenreuter die mir durch ihre Hilfe die Ausführung und Fertigstellung meiner Promotion ermöglichten.