

Aus der Medizinischen Tierklinik  
der Veterinärmedizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

## **Klinische Bedeutung der Leberverfettung bei Kühen**

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

eingereicht von  
Jasem Saffaf  
aus Hama/Syrien

Leipzig, 2015

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. habil. Manfred Coenen

Betreuer: apl. Prof. Dr. habil. Manfred Füll

Gutachter:

Prof. Dr. med. vet. habil. Manfred Füll

Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. med. vet. habil. Rudolf Staufenberg

Klinik für Kleintiere, Freie Universität Berlin

Tag der Verteidigung: 24.03.2015

Meiner Familie und meiner Heimat

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Leberverfettung bei Milchkühen	3
2.2 Ätiologie der Leberverfettung	5
2.3 Pathophysiologie der Leberverfettung	10
2.4 Biochemie der Leberverfettung	11
2.5 Diagnostik der Leberverfettung bei Milchkühen	14
2.5.1 Klinische Symptome	14
2.5.2 Leberbiopsie und Ermittlung des Leberfettgehaltes beim Rind	15
2.5.3 Klassifizierung des Leberfettgehaltes	15
2.5.4 Die Ermittlung des Gesamtleberfettgehaltes	16
2.5.4.1 Bestimmung des Leberfettgehalts mittels Kupfersulfatlösung (Schwimmprobe)	16
2.5.4.2 Bestimmung des Leberfettgehalts mittels gravimetrischer Methode	16
2.5.4.3 Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels histologischer Methode	17
2.5.5 Bestimmung des Leberfettgehalts mittels Ultraschall	17
2.6 Labordiagnostik der Fettleber	18
2.6.1 Untersuchungen der Parameter des Blutserums unter Berücksichtigung des Fettleberstatus	18
2.6.1.1 Gesamtbilirubin	18
2.6.1.2 $\beta$ -Hydroxybuttersäure (BHB)	19
2.6.1.3 Glutamatdehydrogenase (GLDH)	19
2.6.1.4 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	20
2.6.1.5 Aspartat-Amino-Transferase (AST)	20
2.6.1.6 Freie Fettsäuren (FFS)	21
2.6.1.7 Cholesterol	21
2.6.1.8 Albumin (ALB)	21
2.6.1.9 Anorganisches Phosphat (Pi)	22
2.6.1.10 Weitere Parameter im Blutserum	22
2.6.2 Untersuchungen der Parameter des Blutbildes unter Berücksichtigung des Fettleberstatus	23
2.7 Bedeutung von Auslöser- und Begleitkrankheiten bei der Leberverfettung	24

3	Tiere, Material und Methoden .....	27
3.1	Tiere .....	27
3.2	Probenahme .....	27
3.2.1	Blutprobenentnahme .....	27
3.2.2	Leberbiopsie .....	27
3.3	Probenvorbereitung .....	28
3.3.1	Leberbiopate .....	28
3.4	Klinische Untersuchung .....	28
3.5	Zur Therapie genutzte Präparate, deren Wirkstoffe und Dosierungen .....	29
3.6	Labordiagnostik .....	31
3.6.1	Bestimmung der Parameter im Blutserum .....	31
3.6.2	Bestimmungen der hämatologischen Parameter .....	32
3.6.3	Bestimmung des Leberfettgehaltes .....	33
3.6.3.1	Kupfersulfat-Schwimmttest nach HERDT .....	33
3.6.3.2	Gravimetrische Methode .....	34
3.7	Statistische Methoden .....	35
4	Ergebnisse .....	36
4.1	Vergleich zwischen dem Schwimmtest nach HERDT und der gravimetrischen Leberfettbestimmung .....	36
4.2	Charakterisierung des Patientengutes .....	36
4.3	Krankheitsbezogene Einteilung der klinischen und klinisch-chemischen Befunde .....	37
4.3.1	Befunde bei Patienten der Gruppen H und E .....	37
4.3.2	Patientenbefunde der Gruppen H und E mit linksseitiger LMV .....	38
4.3.3	Patientenbefunde der Gruppen H und E mit rechtsseitiger LMV .....	39
4.3.4	Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Labmagenzulzera .....	40
4.3.5	Klinische und labordiagnostische Befunde bei den Patienten der Gruppen H und E mit Indigestionen .....	41
4.3.6	Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Enteritis .....	41
4.3.7	Klinische und labormedizinische Befunde bei den Patienten der Gruppen H und E mit einer Ketose .....	42
4.3.8	Befunde der Patienten mit Mastitis .....	42
4.3.9	Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Endometritis .....	43
4.3.10	Befunde bei Patienten der Gruppen H und E mit Peritonitis .....	46
4.3.11	Klinische und labormedizinische Befunde bei den Gruppen H und E mit Pneumonie .....	47
4.3.12	Patientenbefunde der Gruppen H und E mit Festliegen .....	48

4.3.13	Patientenbefunde bei den Patienten in Gruppen H und E mit Retentio secundinarum.....	49
4.3.14	Befunde der Patienten aus den Gruppen H und E mit puerperaler Septikämie .....	49
4.3.15	Befunde Patienten mit Multiorganversagen .....	49
4.4	Klinische und labordiagnostische Befunde bei allen Patienten mit unterschiedlichen Leberfettklassen.....	50
4.4.1	Klinische und Labordiagnostische Befunde bei Patienten mit physiologischem Leberfettgehalt (0-6,0 %).....	50
4.4.2	Klinische und labordiagnostische Befunde bei Patienten mit geringgradiger Leberverfettung (6,1-15,0 %).....	51
4.4.3	Klinische und labordiagnostische Befunde bei Patienten mit mittelgradiger Leberverfettung (15,1-30,0%) .....	52
4.4.4	Klinische und Laborbefunde bei Patienten mit einer hochgradigen Leberverfettung (>30,0%). .....	52
4.4.5	Differenzierte klinische und klinisch-chemische Leberfettanalyse.....	53
5	Diskussion .....	60
5.1	Leberstatus nach Leberfettgehalt sowie Beziehungen zu klinischen und klinisch-chemischen Parametern in den Gruppen H und E .....	62
5.2	Heilungsrate und Leberfettgehalt bei unterschiedlichen Krankheiten .....	67
5.3	Labmagenverlagerung (LMV) .....	67
5.3.1	Linkseitige LMV .....	68
5.3.2	Rechtseitige LMV .....	69
5.4	Enteritis .....	70
5.5	Indigestion.....	70
5.6	Ulzera.....	70
5.7	Retentio secundinarum .....	71
5.8	Endometritis .....	72
5.9	Puerperale Septikämie und Multiorganversagen .....	73
5.10	Peritonitis .....	73
5.11	Pneumonie .....	74
5.12	Festliegen .....	74
6	Zusammenfassung.....	76
7	Summary .....	78
8	Literaturverzeichnis	
	Anhang	

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adreno-corticotropes Hormon
Af	Atmungsfrequenz
ALB	Albumin
ANGPTL4	Angiopietin-like 4
AP	Alkalische Phosphatase
a.p.	ante partum
APOA5	Apolipoprotein AV
APOB	Apolipoprotein B
AST	Aspartataminotransferase
BCS	Body Condition Score
BHB	$\beta$ -Hydroxybuttersäure
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
CK	Kreatinkinase
CPT-I	Carnitin-Palmityl-Transferase I
CuSO <sub>4</sub>	Kupfersulfat
dest.	destilliert
DGKC	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
Ex. Letalis	Exitus letalis
FFS	freie Fettsäuren
FGF21	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FMS	Fettmobilisationssyndrom
ggr.	geringgradig
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GPAT	Glycerol-3-Phosphat-Acetyltransferase
GH	Growth hormone
Hb	Hämoglobin
hgr.	hochgradig
HST	Harnstoff
i.d.R.	in der Regel
IGF-1	Insulin growth factor
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6

IKT	innere Körpertemperatur
K	Kalium
LDH	Laktatdehydrogenase
LMV	Labmagenverlagerung
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MCH	mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten
mgr.	mittelgradig
MTK	Medizinische Tierklinik
MTPP	microsomal triglyceride transfer protein
o.b.B.	ohne besonderen Befund
OCT	Ornithin-Carbamoyl-Transferase
Pbw	Pansenbewegungen
P <sub>i</sub>	anorganisches Phosphat
PLIN2	Perilipin 2
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PNPLA3	Patatin-like phospholipase domain containing 3
p.p.	post partum
PPAR $\alpha$	peroxisome proliferator-activated receptor transcription factors
r	Korrelationskoeffizient
Retentio sec.	Retentio secundinarium
segmentk.	segmentkernig
SOCS2	suppressor of cytokine signaling 2
SREBF1	sterol regulatory element binding factor 1
TG	Triglyceride
TP	Totalprotein
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
Thromb.	Thrombozytenzahl
U/l	Units pro Liter
u.a.	unter anderem
VK S %	Präzisionskontrollen in der Serie in Prozent
VK T %	Präzisionskontrollen von Tag zu Tag in Prozent
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## 1 Einleitung

In den letzten Jahren hat sich die Tiergesundheit bei den Rindern weltweit negativ entwickelt. Dabei spielen das Fettmobilisationssyndrom (FMS) und die Ausbildung einer Fettleber eine zentrale Rolle (FÜRST und FÜRST-WALTL 2006, WANGLER et al. 2009, DE VRIES et al. 2010, ACKERMANN et al. 2013).

Es ist bekannt, dass die Fettleber eine der wichtigsten metabolischen Störungen bei vielen Milchkühen in der frühen Laktation ist, und mit einem verminderten Gesundheitszustand und einer reduzierten reproduktiven Performance assoziiert ist (HERDT und EMERY 1992, HERDT 2000, BOBE et al. 2004, VERNON 2005, DRACKLEY et al. 2006, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006a, GRUMMER 2008, GRUMMER et al. 2010, VAN DORLAND und BRUCKMAIER 2013, LEBLANC 2014).

In den ersten Wochen post partum (p.p.) entwickelt sich bei Hochleistungskühen, aufgrund einer hohen Einsatzleistung bei gleichzeitiger ungenügender Futteraufnahme, eine negative Energiebilanz. Um die negative Energiebilanz auszugleichen werden vermehrt Lipide aus den abdominalen und subkutanen Fettspeichern mobilisiert (BURKE et al. 2010, GOERIGK et al. 2011, GONZALEZ et al. 2011, JANOVICK et al. 2011, THARWAT et al. 2012, TREVISI et al. 2012, CARDOSO et al. 2013, CHAMBERLIN et al. 2013, FARID et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, GROSS et al. 2013, OK et al. 2013, TREVISI et al. 2013, WEBER et al. 2013a, WEBER et al. 2013b, KHAN et al. 2014, DRACKLEY und CARDOSO 2014, DRACKLEY et al. 2014, LEBLANC 2014, GESSNER et al. 2014, JI et al. 2014, SELIM et al. 2014).

Diese überschüssigen Lipide werden als Triglyceride (TG) in der Leber gespeichert. Durch die exzessive Freisetzung und die daraus resultierende Überschwemmung der Leber mit Fettsäuren kommt es zur Verfettung der Leber. Dies führt in hochgradigen (hgr.) Fällen zu einer verminderten metabolischen Funktion des Organs.

Die Leberverfettung geht häufig mit Ketosen, Labmagenverlagerungen (LMV), Geburtsstörungen, Endometritiden, Infektionen, andere entzündliche Prozesse sowie Indigestionen und andere Krankheiten hervor einher (MORROW 1976, BOBE et al. 2004, STAUFENBIEL et al. 2004, BURKE et al. 2010, CHAMBERLIN et al. 2013, WATHES et al. 2013a, WATHES et al. 2013b, LEBLANC 2014, DRACKLEY und CARDOSO 2014, FÖLSCH und STAUFENBIEL 2014).

Der Ketose und dem FMS ist die variable Leberverfettung gemeinsam. Ihrem Vorkommen und ihrer Bedeutung wird ein sehr unterschiedlicher Stellenwert beigemessen. Die hochgradige Leberverfettung, die bei Kühen gefürchtet ist, kommt auch z.T. bei Rindern mit LMV vor (MUYLLE et al. 1990, AHMED 2004, ROHN et al. 2004a, LEBLANC et al. 2005) und wird u.a. für fatale Krankheitsausgänge verantwortlich gemacht. Die Bewertung der Leberverfettung ist aber unterschiedlich. RENGGER (1989) formulierte hingegen: *„Die Fettleber schränkt die Leberfunktion kaum ein. Sie hat keinen oder nur einen geringen Krankheitswert. Die Diagnostik gilt den ursächlichen Faktoren und metabolischen Störungen. Die Therapie richtet sich*

*auf die Ausschaltung der Ursachen.*“ Nach Ausschaltung der Ursache normalisiert sich der Leberfettgehalt i.d.R. innerhalb einer Woche.

Lebererkrankungen sind bei Kühen klinisch oft schwierig zu diagnostizieren, da sie eine unspezifische Symptomatik zeigen und selbst schwere Formen asymptomatisch verlaufen können. Die Möglichkeiten zur Diagnostik der Leberverfettung sind begrenzt (MORROW 1976, REID 1973, COLLINS und REID 1980, GAAL et al. 1983, JOHANNSEN et al. 1993, STAUFENBIEL et al. 1993a, STAUFENBIEL et al. 1993b, HERDT 2000, BOBE et al. 2004). Neben der klinischen Untersuchung sind zur Diagnostik von Hepatopathien die Bestimmung von Metaboliten und der Aktivität von Leberenzymen sowie die histologische und chemische Analyse von Leberbiopsat möglich.

Vor ca. 10 Jahren erschienen in der Stoffwechsel- und Leberforschung Publikationen, die den proinflammatorischen Zytokinen eine besondere regulatorische Bedeutung zusprechen, in dem sie vor allem die Insulinresistenz fördern (WALDRON et al. 2003, AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, BRADFORD et al. 2009, HAGEN et al. 2011, DEVRIM et al. 2012, TREVISI et al. 2012, GESSNER et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, TREVISI et al. 2013, YUAN et al. 2013, HEILIG et al. 2014, LEBLANC 2014, ESPOSITO et al. 2014). Wenig später erschienen erste Veröffentlichungen zu Genanalysen, die vor allem die Stoffwechsel- und Lebersituation bei überfütterten sowie bedarfsgerecht versorgten Kühen beschreiben und sich auf metabolische Wege, aber auch auf das inflammatorische Netzwerk konzentrieren (YONEKURA et al. 2003, van DORLAND und BRUCKMAIER 2013, GESSNER et al. 2013, SCHLEGEL et al. 2013, WEBER et al. 2013a, WEBER et al. 2013b, DRACKLEY et al. 2014, KHAN et al. 2014, VAN DORLAND et al. 2014).

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es wenige Studien, die systematisch das Verhältnis zwischen dem FMS und entzündlichen Begleiterkrankungen beschreiben. Deshalb werden im Rahmen dieser Arbeit folgende Zielstellungen verfolgt:

- Welche Bedeutung haben die klinischen und labordiagnostischen Befunde bei der Erstuntersuchung bei der Aufnahme in die Klinik, insbesondere das Leberfett?
- Welche Beziehungen bestehen zwischen dem Leberfettgehalt und verschiedenen Laborparametern?
- Bestehen Beziehungen zwischen dem Leberfettgehalt sowie (Begleit-) Krankheiten und dem Behandlungserfolg?
- Erlauben klinisch-chemische sowie hämatologische Blutparameter prognostische Aussagen über den Behandlungserfolg?

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Leberverfettung bei Milchkühen

Bei Rindern wird dem Vorkommen und der Bedeutung von Leberkrankheiten ein besonderer Stellenwert beigemessen. Sie dominieren in der Früh-laktation sowie bei traditioneller Haltung ausgangs der Winterfütterung.

Der Leberfettgehalt variiert im Laktationsverlauf. Je nach Stoffwechsellage ist er ein bis drei Wochen post partum (p.p.) am höchsten (GAAL et al. 1983, GRÖHN et al. 1985, KARSAI und GAÁL 1987, FÜRLL 1989, SCHÄFER et al. 1991, STAUFENBIEL et al. 2004, SAKHAEI et al. 2011). Bei gesunden Kühen tritt ein signifikanter Fettkonzentrationsanstieg erst nach der Kalbung ein. Dabei können bei Kühen in verschiedenen Betrieben bei gleichem Leistungsniveau (4500 kg Milch/Jahr) Differenzen bestehen. Bei Kühen mit reichlich doppelter Milchleistung von 9500 kg Milch/Jahr und sehr gutem Gesundheitszustand wurde von FÜRLL (2002a) ein signifikant höherer Fettgehalt beobachtet (Abbildung 1)., ante partum (a.p.) beträgt demnach das Maximum der Leberfettkonzentration gesunder Kühe 55 g/kg ( $\bar{x}+2s$ ), p.p. bei mittlerer Leistung 120 g/kg ( $\bar{x}+2s$ ) und bei hoher Leistung 200 g/kg ( $\bar{x}+2s$ ) (Abbildung 1).

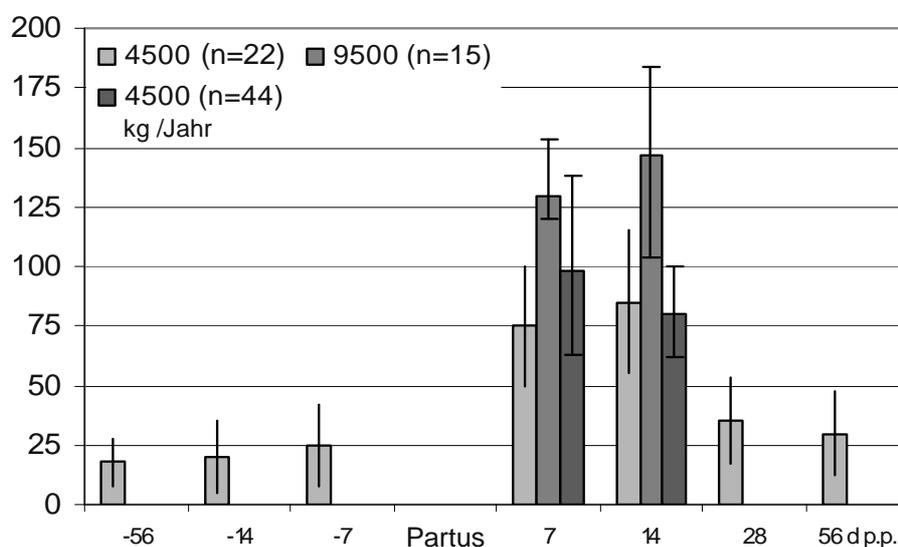


Abbildung 1: Leberfett (g/kg) bei gesunden SB-Kühen unterschiedlicher Milchleistung im peripartalen Zeitraum (FÜRLL 2002a)

Spätesten vier Wochen nach der Kalbung sollten wieder physiologische Konzentrationen von < 60 g/kg (6%) Gesamtfett bzw. < 50 (5%) g/kg Triacylglycerol in der Leber erreicht sein (GAAL et al. 1983, FÜRLL 1989, FÜRLL 2002a, STAUFENBIEL et al. 1991).

Bei stärkerer Fettmobilisierung p.p. steigt i.d.R. auch die Morbidität an Produktionskrankheiten. Diese Kombination von Verfettung a.p., starkem Fettabbau p.p. und hohen Morbidität beschrieb MORROW (1976) als FMS. Dieses Problem ist in

den Folgejahren weltweit intensiv bearbeitet (u.a. von REID 1980, ROBERTS et al. 1981, REID und ROBERTS 1982, GAAL et al. 1983, MAZUR et al. 1988, SCHÄFER et al. 1991, STAUFENBIEL et al. 1991, REHAGE et al. 1996, WENTINK et al. 1992, JORRITSMA et al. 2001) und wiederholt übersichtsweise referiert worden (DRACKLEY et al. 1992, HERDT und EMERY 1992, HERDT 2000, BOBE et al. 2004, VERNON 2005, DRACKLEY et al. 2006, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006a, FÜRLL 2007, GRUMMER 2008, GRUMMER et al. 2010, van DORLAND und BRUCKMAIER 2013, LEBLANC 2014). Demnach sind neben der charakteristischen Morbidität die Verfettung der Kühe in der Spätlaktation und Trockenstehperiode, die unzureichende Energieaufnahme sowie sinkende Insulin-Konzentration in den letzten Trächtigkeitstagen, die gesteigerte Lipolyse sowie die Verfettung der Leber und anderer Organe die Kernpunkte des FMS.

Das FMS kann bei allen Altersgruppen und allen Rinderrassen vorkommen. Bei langer Trockenstehphase neigen Milchrinder besonders zur Verfettung und entwickeln p.p. leicht eine Leberverfettung (REID und ROBERTS 1983, RADOSTITIS et al. 2000, ROEMER 2004). Nach STAUFENBIEL et al. (1991) sowie ROEMER (2004) steigt die Häufigkeit der Fettleber mit der Anzahl der Abkalbungen. Bei Tieren mit Zwillingsgeburten erhöht sich das Risiko für stärkere Leberverfettungen (WENTINK et al. 1992). Bei adipösen Kühen führen Stress oder einer stärkerer negativer Energiebilanz sehr schnell zur Mobilisation von Körperfett (OETZEL 2001, AHMAD 2004). Im ersten Monat nach der Kalbung bekommen 5 bis 10% der Milchkühe eine hgr. und 30 bis 40% der Milchkühe eine mittelgradige (mgr.) Leberverfettung. In Großbritannien leiden etwa ein Drittel aller Hochleistungsmilchkühe an einer subklinischen Fettleber (REID und ROBERTS 1982). Durch metabolische Adaptionenprozesse können viele Hochleistungsmilchrinder die negative Energiebilanz z.T. kompensieren, obwohl sich eine negative Energiebilanz haben und eine moderate Fettablagerung in der Leber in den ersten Wochen p.p. fast jede Kuh hat (HERDT 2000).

In Tabelle 1 ist die Prävalenz der mgr.- und hgr. Leberverfettung in verschiedenen Ländern aufgelistet. Aufgrund der vielfältigen Ätiologie der Fettleber ist eine Abschätzung des wirtschaftlichen Schadens schwierig (BOBE et al. 2004). Es wurde ermittelt, dass der wirtschaftliche Schaden bei negativer Energiebilanz und Begleitkrankheiten, wie Stoffwechselerkrankungen, Metritis, Mastitis und Fertilitätsstörungen noch schwerwiegender ist (ESPOSITO et al. 2014).

Tabelle 1: Prävalenz der mgr. und hgr. Leberverfettung bei Rindern in ausgewählten Studien aus verschiedenen Ländern (BOBE et al. 2004, KRETZSCHMAR 2008)

Land	Autor (Jahr)	Prävalenz der mgr. und hgr. Leberverfettung (%)	
Großbritannien	REID (1980)	mgr.:	48
		hgr.:	15
Frankreich	MAZUR et al. (1988)	mgr.:	65
		hgr.:	5
Deutschland	STAUFENBIEL et al. (1991)	mgr.:	53
		hgr.:	20
Deutschland	REHAGE et al. (1996)	mgr.:	40
		hgr.:	32
Niederland	JORRITSMA et al. (2001)	mgr.:	40
		hgr.:	14

## 2.2 Ätiologie der Leberverfettung

In der humanmedizinischen Literatur wird grundsätzlich zwischen alkoholischen und nicht alkoholischen Fettleberkrankheiten unterschieden (CHARLTON 2004). BOBE et al. (2004) sowie VERNON (2005) referierten die Ursachen gesteigerten Leberfettes bei Kühen. BOBE et al. (2004) gruppieren dafür Nahrungs-, Management- sowie genetische Entstehungsursachen.

Zu den bedeutsamen Lebererkrankungen bei Wiederkäuern zählt ROSSOW (1984) die in Tabelle 2 genannten Krankheiten (Tabelle 2). Sie können ätiologisch nach primären und sekundären Ursachen eingeteilt werden. Primär bedeutet, dass die Störungen direkt im Fettgewebe und in der Leber zu suchen sind, sekundär heißt, dass „Auslöserkrankheiten“ (ROSSOW 1984) für die folgende Hepatopathie verantwortlich sind.

Die **Überkonditionierung** gilt als der primäre Risikofaktor der Fütterung für die Fettleberentstehung. Bei adipösen Kühen mit einem Body Condition Score (BCS)  $\geq 4,0$  ist die Lipolyse des Fettgewebes durch metabolische und immunologische Veränderungen im peripartalen Zeitraum intensiver als bei Kühen mit normalem BCS (RUKKWAMSUK et al. 1998, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006a). Die Leberverfettung beginnt zwei bis drei Wochen a.p. in Abhängigkeit von der Überkonditionierung und dem Ausmaß des sich entwickelnden Energiedefizits (GAAL et al. 1983, REID und ROBERTS 1983, KARSAI und GAAL 1987, STAUFENBIEL et al. 1991, SCHÄFER et al. 1992, JOHANNSEN et al. 1993, HAMMON et al. 2009, GONZALEZ et al. 2011). Durch die Imbalance zwischen nutritiver Energieaufnahme und Energieabgabe entwickelt sich p.p. eine **negative Energiebilanz** (CARDOSO et al. 2013, CHAMBERLIN et al. 2013, FARID et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, GROSS et al. 2013, OK et al. 2013, WEBER et al. 2013a,

WEBER et al. 2013b, KHAN et al. 2014, JI et al. 2014, DRACKLEY und CARDOSO 2014, DRACKLEY et al. 2014, LEBLANC 2014, GESSNER et al. 2014, SELIM et al. 2014) mit Rückgang der Milchleistung, Gewichtsverlust und Leberverfettung (COLLINS und REID 1980, REID und ROBERTS 1983, HERDT 2000, MARTENS 2013).

Tabelle 2: Bedeutsame Lebererkrankungen bei Wiederkäuern (ROSSOW 1984)

Fettige Degeneration (Fettleber)	Endotoxisch, entzündlich-degenerative Prozesse	herdförmige Lebererkrankungen	Exotoxisch bedingte entzündlich-degenerative Prozesse
Ketose	schwere fieberhafte Allgemein- und Organkrankheiten infektiöser und nichtinfektiöser Genese	Leberabszesse	NH <sub>3</sub> -Intoxikation
FMS		Fasziolose	Pflanzliche Gifte: (Saponine, Alkaloide)
Azidose	Deutscher Bradsot	Leukose	Mykotoxikosen (z.B. Aflatoxine)
Anämie		Tuberkulose	
Hypothyreose			
Toxische Zellschädigung			

Diese negative Energiebilanz tritt intensiver bei adipösen Rindern auf, weil sie die Futteraufnahme stärker einschränkt (STOCKDALE 2001) und außerdem die Empfindlichkeit der Adipozyten gegenüber Glukokortikoiden erhöht bzw. die Empfindlichkeit für BHB, Glukose und Insulin bei zunehmendem Fettgewebe verminderte (RUKKWAMSUK et al. 1998, HERDT 2000).

Restriktive Fütterung bzw. mangelhafte **Futterqualität** steigern dementsprechend die Lipolyse (REICHEL et al. 1989, STAUFENBIEL et al. 1993a, KATOH 2002, STAUFENBIEL et al. 2004). Aufgrund der intraabdominalen Fettablagerung sowie der Ausdehnung der Frucht während der Trächtigkeit vermindert sich die Pansenaufnahmekapazität. Daraus resultiert a.p. eine verminderte Futteraufnahme mit folgender Lipolyse (FÜRLI et al. 1992, FÜRLI 2007, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006a). Nach der Kalbung erhöht die zunehmende Gabe von Protein mit Krafftutter das Risiko für eine Leberverfettung (MURONDOTI et al. 2002).

Bei einer negativen Energiebilanz sind die FFS eine wichtige Energiequelle für die meisten Gewebe, unter Umständen zeigen sie aber auch pathologische Effekte. FFS sind in verschiedenen Geweben in Form von TG gespeichert. Wenn sich die FFS-Konzentration in der Früh-laktation im Blut erhöht, bedingt dies eine vermehrte TG-Einlagerung in der Leber oder der Muskulatur und begünstigt somit die Entwicklung einer Ketose (GRUMMER 1993, DRACKLEY et al. 2001, VERNON 2005) oder eines Diabetes vom Typ 2 (BODEN und SHULMAN 2002, MCGARRY 2002).

Mit der negativen Energiebilanz sind erhöhte Konzentrationen des somatotropen Hormons und des Glucagons und verminderte Insulinkonzentration im Blut verbunden (GIESECKE 1991, HOLTENIUS et al. 2003).

Die potentielle Bedeutung verschiedener **Hormone** bei der Fettleberentstehung ist intensiv untersucht worden (HARASZTI et al. 1982a, REID und ROBERTS 1983, FÜRLI 1989, GIESECKE 1991, HOLTENIUS 1993, HERDT 2000). Insulin, Glucagon, Epinephrin, Norepinephrin und bovines Wachstumshormon sind die wichtigsten Hormone in der Pathogenese der Leberverfettung, wobei **Insulin** eine zentrale Rolle spielt. Es ist das metabolische Schlüsselhormon. Insulin steigert die Aufnahme von Glucose in die Muskel- und Fettzellen, der Glucosespiegel senkt sich im Blut, die Glykogensynthese steigt und ebenso die Synthese der Triglyceride im Fettgewebe (GIESECKE 1991, HERZOG 2001). Durch die verminderte Glucosekonzentration im Blut, dem starken Glucoseverbrauch aufgrund der Milchsynthese (HOLTENIUS 1993) und die negative Energiebilanz wird eine niedrigere Insulinkonzentration im Blut induziert (HOLTENIUS 1993, LÖFFLER 1997). Infolge dessen steigt die Lipolyse im Fettgewebe an und die Lipogenese wird gehemmt (STÖBER und DIRKSEN 1981, GIESECKE 1991, HOLTENIUS 1993, LÖFFLER 1997, RUKKWAMSUK et al. 1999). Die antilipolytische Wirkung des Insulins wird durch eine periphere **Insulinresistenz** und auch durch eine verminderte Sensibilität des Gewebes beschränkt. Die erhöhte Konzentration des Wachstumshormons bei der Kalbung stimuliert die Lipolyse und vermindert die Lipogenese. In diesem Zeitraum sinkt der schon verminderte Insulinspiegel durch Stresseinflüsse weiter ab.

Die **Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)**, die im Falle einer negativen Energiebilanz verstärkt ausgeschüttet werden, begünstigen die Lipolyse (HERDT 1988b, HERDT 2000). Gesteigerte Konzentrationen von Katecholaminen und FFS vermindern den Appetit und steigern das Risiko für Infektionen im peripartalen Zeitraum (GOFF und HORST 1997). Die Empfindlichkeit des Körperfetts für Adrenalin und Noradrenalin erhöht sich a.p., steigt in der frühen Laktation weiter an, und bleibt bis zum Beginn der Trockenstehphase konstant (MCNAMARA und HILLERS 1986).

Die Konzentrationen des Hormons **Prolaktin** und des plazentaren Lactogens nehmen zum Zeitpunkt der Kalbung auch zu und wirken ebenfalls lipolytisch (VAZQUEZ-ANON et al. 1994). Es wurde festgestellt, dass erhöhte **Östrogenspiegel** eine Akkumulation von Lipiden und TG in die Leber bewirken (GRUMMER et al. 1990, BRUSS 1993). Östrogene verursachen eine reduzierte Futteraufnahme und beeinflussen somit die Lipolyse bzw. Leberverfettung (GIESECKE 1991). Auch die Hormone der **Schilddrüse** können in die Pathogenese des FMS eingreifen. Bei kranken Rindern werden Thyroxin- und Triiodthyroninkonzentration vermindert, und somit verringern sich die Phosphorylierungs- und Oxidationsreaktionen in den Mitochondrien der Hepatozyten. Dies führt zu einer erhöhten Akkumulation von Fett in den Leberzellen (KAPP et al. 1979).

Fettgewebe selbst ist nicht nur Energiespeicher, sondern auch endokrines Organ, das eine Vielzahl Hormonen (**Adipokinen**) und **Zytokine** synthetisiert (FRÜHBECK et al. 2001, FRÜHBECK et al. 2014), die den Gesamtorganismus mit Rückgang der Futteraufnahme, Steigerung der peripheren Insulinresistenz, der hepatischen Lipogenese, des Katabolismus und der Entzündungsinduktion beeinflussen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Adipokine des Fettgewebes und deren Wirkungen bei Überproduktion (FRÜHBECK et al. 2001, FRÜHBECK et al. 2014)

Adipokin	Wirkungen	Nachweis beim Rind
↑Leptin	↓Futteraufnahme ↓Energieverwertung ↑Lipolyse/↓Lipogenese ↑Insulinsensitivität	CHELIKANI et al. 2003, DEVRIM et al. 2012 WATHES et al. 2013b, WEBER et al. 2013b
↑TNF $\alpha$	↓Futteraufnahme ↓Energieverwertung ↑Lipolyse/↓Lipogenese ↓Insulinsensitivität ↓Glucosetransporter 4 ↓Lipoproteinlipase	KUSHIBIKI et al. 2003, AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, WALDRON et al. 2003, BRADFORD et al. 2009, HAGEN et al. 2011, DEVRIM et al. 2012, GESSNER et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, TREVISI et al. 2012, 2013, YUAN et al. 2013, DRACKLEY et al. 2014, ESPOSITO et al. 2014, HEILIG et al. 2014, LEBLANC 2014,
↑IL-6	↓Futteraufnahme ↓Energieverwertung ↑Lipolyse/↓Lipogenese	TREVISI et al. 2012, LEBLANC 2014
↑Angiotensinogen	↓Angiotensin II ↓Adipose blood flow ↓Lipolyse ↑Reesterifizierung	
↑Adipsin/ (ASP)	↓Diacylglycerolacyltransferase ↓TG synthese ↓Reesterifizierung	
↑Wachstumsfaktoren	↑Preadipocyte recruitment, ↑Adipocytenzahl	TANAKA et al. 2013, SCHLEGEL et al. 2013

Besonders umfangreich ist die Literatur über Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) bei Kühen und belegt dessen Bedeutung für den Energie-Fettstoffwechsel (AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, WALDRON et al. 2003, BRADFORD et al. 2009, HAGEN et al. 2011, DEVRIM et al. 2012, TREVISI et al. 2012, GESSNER et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, TREVISI et al. 2013, YUAN et al. 2013, DRACKLEY et al. 2014, ESPOSITO et al. 2014, HEILIG et al. 2014, LEBLANC 2014). TNF $\alpha$  reduziert die Insulinsensitivität und trägt so zur Steigerung der peripartalen Lipolyse bei Kühen bei (KUSHIBIKI et al. 2003, AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008). FÜRLL et al. (2007a, 2008) beschrieben bereits a.p. gesteigerte TNF $\alpha$ - sowie FFS-Konzentrationen bei solchen Kühen, die in der Früh-laktation an Produktionskrankheiten einschließlich Gebärdparese erkrankten. Bei erhöhter Sekretion von TNF $\alpha$  nimmt die Lipolyse zu und die **Insulinrezeptorendichte** an Adipozyten wird vermindert (MCNAMARA 1991). TNF $\alpha$  fördert nach (OHTSUKA et al. 2001) die Ausbildung der peripheren Insulinresistenz. Als Ursache hierfür ist die kompetitive Konkurrenz des TNF $\alpha$  zu Insulin an den

Insulinrezeptoren (KATSUKI et al. 1998, OHTSUKA et al. 2001). Die Insulinsensitivität in der Leber wird ebenfalls durch **Resistin** und **Interleukin-6 (IL-6)** verringert (FASSHAUER und PASCHKE 2003, STEPPAN und LAZAR 2004). Im Gegensatz dazu wird sie durch Adiponektin und Leptin erhöht und somit die Akkumulation der TG in den Muskeln und der Leber gesenkt (HEILBRONN et al. 2003, TOMAS et al. 2004, VERNON 2005).

DRACKLEY et al. (2014) bestätigten diese Berichte durch Genanalysen. Sie verglichen im subkutanen, omentalen sowie mesenterialen Fettgewebe von unterschiedlich intensiv gefütterten Kühen a.p. und p.p. 34 Gene, die an der Lipogenese und Lipolyse, TG-Synthese, Laktat-Steuerung sowie an der Regulation von Hepatokinen und der Entzündung beteiligt sind. Bei längerer energetischer Überversorgung beschreiben sie eine größere Synthese der proinflammatorischen Zytokine IL-1B, IL-6 sowie TNF $\alpha$ , die sich besonders in der Transitphase nachteilig auf die Leberfunktion und die gesamte Tiergesundheit auswirken können. Über ähnliche Befunde in verschiedenen Fettgeweben berichtete ZAPFE (2010).

Die Gabe von Na-Salicylat senkt bei Kühen mRNA-TNF $\alpha$ -Expression in der Leber sowie TNF $\alpha$ -Konzentration im Blutplasma und kann damit zur Stoffwechselstabilisierung im peripartalen Zeitraum beitragen (FARNEY 2013b). Ähnlich sind Befunde von PEVEC (2007) zu interpretieren, der durch Dexamethasongabe bei Kühen mit puerperaler Septikämie eine Senkung der TNF $\alpha$ -Konzentrationen erreichte.

Adipositas ist nicht zwingenderweise die Ursache für eine Fettleber, besonders bei gesunden Kühen, die ihre Futtermittelaufnahme an ihre Milchproduktion adaptieren können (SMITH et al. 1997). Nach klinischen Beobachtungen wird die Leberverfettung bei endo- und exotoxischen Prozessen gefördert (ROSSOW 1984, Tabelle 2). Die von ROSSOW (1984) als Auslöserkrankheiten bezeichnete Gruppe mit Dystokie, Retentio secundinarum, Mastitis, Metritis, Milchfieber, LMV, Lahmheit und reduziert die Futtermittelaufnahme, erhöht so den Nährstoffbedarf und fördert durch proinflammatorische Zytokine die Lipolyse sowie Steatose (HERDT 2000, WALDRON et al. 2003, AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, BRADFORD et al. 2009, HAGEN et al. 2011, DEVRIM et al. 2012, TREVISI et al. 2012, GESSNER et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, TREVISI et al. 2013). Bei einer Analyse an 895 Kühen zweier Sanitätsschlachtbetriebe dominierten in der Reihenfolge Mastitiden sowie Geburts- und Puerperalstörungen, gefolgt von eitrig-entzündlichen Prozessen und Traumen. Den höchsten Leberfettgehalt hatten Kühe mit Nephritiden, Mastitiden sowie Geburts- und Puerperalstörungen. Die histologischen Hauptveränderungen waren zu 66% Leberverfettung, zu 29% reaktiv-entzündliche Veränderungen sowie zu 16% degenerative Veränderungen. Differenziert nach dem Schweregrad der histologischen Leberveränderungen ist nur bei histologisch hochgradiger Leberverfettung gleichzeitig auch ein chemisch nachweisbar gesteigerter Leberfettgehalt vorhanden (FÜRLL 1989, FÜRLL 2007).

BOBE et al. (2004) verwiesen auf die Möglichkeit, dass **genetische** sowie **Managementfaktoren** eine Rolle bei der Entstehung der Fettleber spielen. Bei **schlechter Luftzirkulation**, hoher Luftfeuchtigkeit, Überbelegung, Mangel an Bewegung a.p. und hoher Temperatur wird indirekt eine Verfettung der Leber induziert (STÖBER und SCHOLZ 1991, GERLOFF 2000). Weiterhin wurden Beziehungen zur Laktationszahl sowie der Jahreszeit zum Leberfettgehalt beschrieben (ROEMER 2004).

### 2.3 Pathophysiologie der Leberverfettung

Die Leber ist ein wichtiges Organ für den **FFS-Metabolismus**. Nach der Veresterung der FFS zu TG in der Leber werden diese als Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) in den Blutkreislauf sezerniert (BELL 1979). Alternativ werden die gebildeten TG in der Leber gespeichert.

Die Funktionen der Leber werden bei der Fettleber gestört, die Konzentrationen des Acetoacetats, BHB, Ammoniaks und FFS sind im Plasma erhöht. Diese Metabolite sind lebertoxisch und beeinflussen somit den Stoffwechsel (BOBE et al. 2004). Die erhöhte TG-Konzentration in der Leber geht mit einer verminderten Konzentration an Citrat, Glykogen, freiem Cholesterol, Cholesterolester und Phospholipiden einher. Weiterhin werden die Produktion von Harnstoff und die insulinvermittelte Proteinsynthese reduziert (DRACKLEY et al. 1992, STRANG et al. 1998a, STRANG et al. 1998b). Damit werden die erhöhten Ammoniakwerte im Plasma erklärt (REHAGE et al. 2001, BOBE et al. 2004). Die Lipogenese und Ketogenese nehmen bei hohen FFS-Konzentrationen zu. Infolgedessen werden Glukoneogenese,  $\beta$ -Oxidation und der Krebs-Zyklus bei hohen Konzentrationen von BHB und Acetoacetat vermindert (CADORNIGA-VALINO et al. 1997, BOBE et al. 2004).

Besonders um den Kalbezeitpunkt sinkt die Glukoneogeneseaktivität bei Rindern mit Fettleber. Aufgrund der reduzierten Insulinkonzentration ist die Aufnahme von Glukose in das periphere Gewebe reduziert (OHTSUKA et al. 2001). Ein weitere Folge der reduzierten Insulinkonzentration ist die Fettsäuremobilisation (MURONDOTI et al. 2004). Durch die Messung der Rückenfettdicke wurde eine parallele Erhöhung der Lipolyserate und des Leberfettgehaltes festgestellt (STAUFENBIEL et al. 1991). HAMMON et al. (2009) beobachteten, dass sich die Enzymexpression wesentlicher glukoneogenetischer Enzyme a.p. (Glucose-6-Phosphatas und Pyruvat-Carboxylase) zwischen Rindern mit ggr. Leberverfettung und zunehmendem Leberfettgehalt unterschied.

Eine moderate Leberverfettung im peripartalen Zeitraum ist reversibel und hat keine pathologische Bedeutung (INGVARTSEN 2006). Trotz sinkender Konzentration der TG nach einer moderaten Leberverfettung sind aber der Gesundheitszustand, die Fertilität und die Milchleistung für Wochen verringert (VEENHUIZEN et al. 1991, BREUKINK und WENSING 1997). Bei mittel- und hgr. Leberverfettungen werden überschüssige FFS auch in anderen Organen, wie Herz, Niere, Muskel, Eierstöcke und Uterus eingelagert. Dies kann zu Entzündungen, Nekrosen und Veränderungen

der betroffenen Organe führen (MORROW 1979, REID und ROBERTS 1982). So kann die Einlagerung von FFS in die Eierstöcke Fruchtbarkeitsprobleme hervorrufen (RABIEE et al. 1997).

Tabelle 4: Anatomische und funktionelle Leberveränderungen sowie klinische Auswirkungen beim Fettmobilisationssyndrom nach Angaben von REID (1973), COLLINS und REID (1980), GRÖHN et al. (1983), FÜRLL (1989), STAUFENBIEL et al. (1993b), BEKELE (1997), AHMAD (2004)

Subzelluläre Leberveränderungen	funktionelle Störungen	klinische Folgen
↓ Mitochondrienzahl	↓ Syntheseleistung	Festliegen post partum Mastitiden Endometritiden Reproduktionsstörungen Klauenerkrankungen Körpermasseverlust Fettleber Ketose
↑ Mitochondrienschäden	↓ Vitamin-D-Aktivierung	
↓ Granuliertes endoplasmatisches Reticulum	↑ Enzymaustritt	
↑ Lipid-/Proteinakkumulation	↓ ALB-synthese	
↑ Leberzellvolumen	↑ Infektanfälligkeit	
↓ Lipidabgabe	↑ venöser Druck, ↓ Blutfluss,	
	↓ Galleabfluss	
	↑ Östrogeninaktivierung	
	↑ TG und FFS/Leber	
	↑ FFS und ↓ TG/Blut	

Über **morphologische Veränderungen** der Leber bei Leberverfettung, wie Lipogranuloma und erhöhtem Volumen der Hepatozyten, verringertes Volumen des Ergastoplasma der Hepatozyten, Mitochondrienstörungen, verminderte Albuminsynthese und erhöhte Aktivitäten der Mitochondrienenzyme, wurde von verschiedenen Autoren berichtet (Tabelle 4).

Bei hgr. Leberverfettung nehmen die Leukozyten im peripheren Blut ab (AHMAD 2004). Die **Phagozytoseaktivität** wird durch Ketonkörper gehemmt (KLUCINSKI et al. 1988). Die erhöhte TG-Konzentration in der ersten und zweiten Woche nach der Kalbung ist mit verminderten funktionellen Fähigkeiten der neutrophilen Granulozyten aus dem Blut und der Gebärmutter verbunden. Dies erklärt, warum adipöse Kühe bei der Kalbung eine höhere Inzidenz von Infektionskrankheiten wie Endometritis haben (ZERBE et al. 2000).

## 2.4 Biochemie der Leberverfettung

Die grundlegenden Vorgänge der Leberverfettung sind heute gesichertes Wissen (Abbildung 2). Im Zytosol werden die aus der Peripherie stammenden Fettsäuren zu Acyl-CoA verestert und dieses wird durch die Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT-I) in Acylcarnitin umgewandelt (MCGARRY und FOSTER 1980, VERNON 2005). Die Aktivität von CPT-I wird u.a. durch Malonyl-CoA und Methylmalonyl-CoA reguliert. Bei Rindern entstehen erhöhte Konzentrationen an Malonyl-CoA und Methylmalonyl-CoA, wenn bei der Pansenfermentation genügend Acetat und Propionat gebildet werden. Auch peripartal besteht eine erhöhte CPT-I-Aktivität mit einem Maximum am ersten Tag p.p. Danach sinkt die Aktivität innerhalb der folgenden Wochen langsam (DANN et al. 2000, DANN und DRACKLEY 2005).

Bei der  $\beta$ -Oxidation erfolgt die Spaltung zu Acetyl-CoA, das in den Zitratzyklus eingeschleust wird. Durch vollständige  $\beta$ -Oxidation werden die Fettsäuren in den Hepatozyten zu Kohlendioxid abgebaut. Ein Teil des Acetyl-CoA wird zu Acetacetat, Aceton und BHB umgesetzt, da die Gluconeogenese Vorrang besitzt, wenn das für die Einschleusung des Acetyl-CoA in den Citrat-Zyklus notwendige Substrat Oxalacetat in nicht ausreichenden Mengen vorhanden ist (KREBS 1966, WEEKS 1991).

In der antepartalen und postpartalen Phase nimmt die Konzentration an m-RNA für die GPAT zu. Die erhöhte Synthese von GPAT führt zu einer vermehrten Veresterung der FFS zu TG in diesem Zeitraum (DRACKLEY und ANDERSEN 2008). Die gebildeten TG werden durch VLDL aus den Zellen geschleust und gelangen so in den Blutkreislauf. Die Synthese von VLDL erfolgt durch Umhüllung von TG und Cholesterinestern mit Proteinen und Phospholipiden (PULLEN et al. 1990, GRUFFAT et al. 1996).

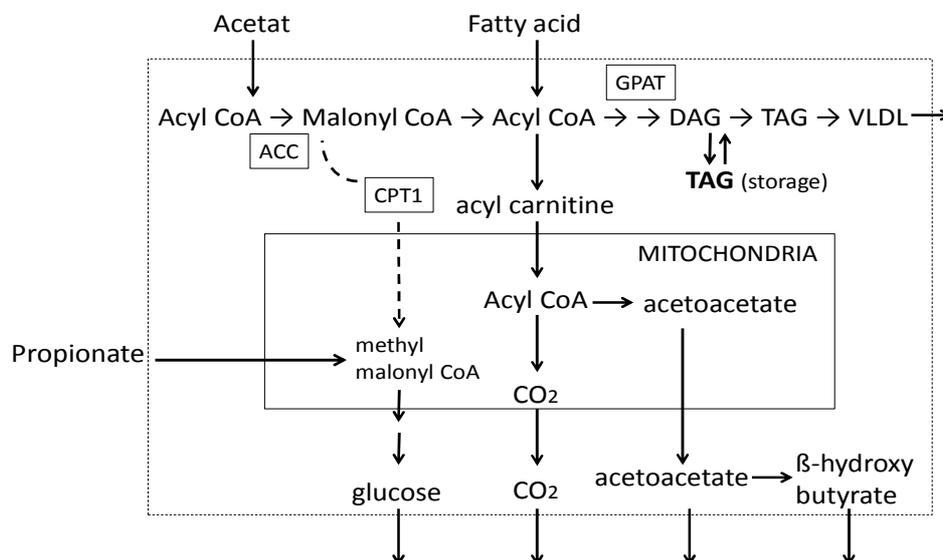


Abbildung 2: Leberfettstoffwechsel nach VERNON (2005) ACC = Acetyl-CoA-Carboxylase; GPAT= Glycerol-3-phosphat-Acetyltransferase; CPT 1= Carnitin-Palmitoyl-Transferase I; DAG - Diacylglycerol; TAG = Triacylglycerin. durchgehende Linien zeigen Stoffwechselwege; gestrichelte Linien allosterische Hemmung

Ist die Synthese der TG in der Leber höher als die Summe der TG-Hydrolyse und TG-Ausschleusung als VLDL (REID und ROBERTS 1983, GRUMMER 1993, VAN DEN TOP et al. 1995), steigt die TG-Konzentration in der Leber. In einer Studie wurde konstatiert, dass FFS die Expression von Apoprotein B-100, Apolipoprotein E, mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Protein und Low Density Lipoprotein-Rezeptor hemmen. Deshalb wird die Synthese der VLDL reduziert und Akkumulation der TG in Hepatozyten der Rinder nimmt zu (LIU et al. 2014).

Peripartale Genexpressionsanalysen in Leber- und Fettgewebe von Kühen ermöglichen neue Einsichten zur Entstehung und Bedeutung der Leberverfettung (ZAPFE 2010, GESSNER et al. 2013, SCHLEGEL et al. 2013, WEBER et al. 2013a, WEBER et al. 2013b, DRACKLEY et al. 2014, KHAN et al. 2014, Abbildung 3).

KHAN et al. (2014) führten bei sechs überernährten sowie sechs normalernährten Kühen Blut- und Leberanalysen durch. Überernährte Kühe hatten p.p. gegenüber den bedarfsgerecht ernährten höhere FFS-, BHB- und Insulin-Blut- sowie TG-Leber-Konzentrationen, ohne dass die Insulinsensitivität vermindert war. In der Leber der überernährten Kühe waren infolge der negativen Energiebilanz die peroxisome proliferator-activated receptor transcription factors (PPAR $\alpha$ ) für die Fettsäureoxidation, für die Ketogenese sowie die Gluconeogenese stärker hochreguliert, desgleichen auch die Hepatokine Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF21), Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) und Apolipoprotein AV (APOA5). Eine mangelnde postpartale Reaktion der Apolipoprotein B (APOB), microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) und Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3)-gekoppelt mit der Hochregulation von Perilipin 2 (PLIN2) bei überernährten Kühen trägt zur Ansammlung TG bei. Die postpartalen Reaktionen der FFS und FGF21 bei überernährten Kühen untermauern die Bedeutung dieses Hepatokins für die abnehmenden Insulinempfindlichkeit des Fettgewebes.

Die Expression des PPAR-Coregulators a.p. legt die Existenz eines "Priming"-Effekts nahe. Der Anstieg der FFS im Blut p.p. die Fettsäureoxidation, die Synthese von Hepatokinen und die Reduktion der Lipogenese-Zwischenprodukte, die die Oxidation z.B. von Malonyl-CoA hemmen könnten. Die bei Überfütterung a.p. erhöhte Insulinkonzentration induziert die Hochregulation des Transkriptionsregulator SREBF1. Die Entkopplung der GH/IGF-1 Achse p.p. scheint eine Reaktion auf den Anstieg der lokalen FGF21 Synthese zu sein und aktiviert über SOCS2 Signalisierung die GH-Wirkung und die Hemmung der IGF-1 Synthese. In einem analogen Experiment stellten DRACKLEY et al. (2014) fest, dass im viszerale Fettgewebe größere Mengen langkettiger Fettsäuren als im subkutanen metabolisiert werden, die de novo Synthese hingegen offensichtlich im subkutanen Fettgewebe größer ist. Außerdem sprechen ihre Befunde für die Produktion größere Mengen proinflammatorische Zytokine im omentalen Fettgewebe, die besonders peripartal den Gesamtstoffwechsel wiederum beeinflussen

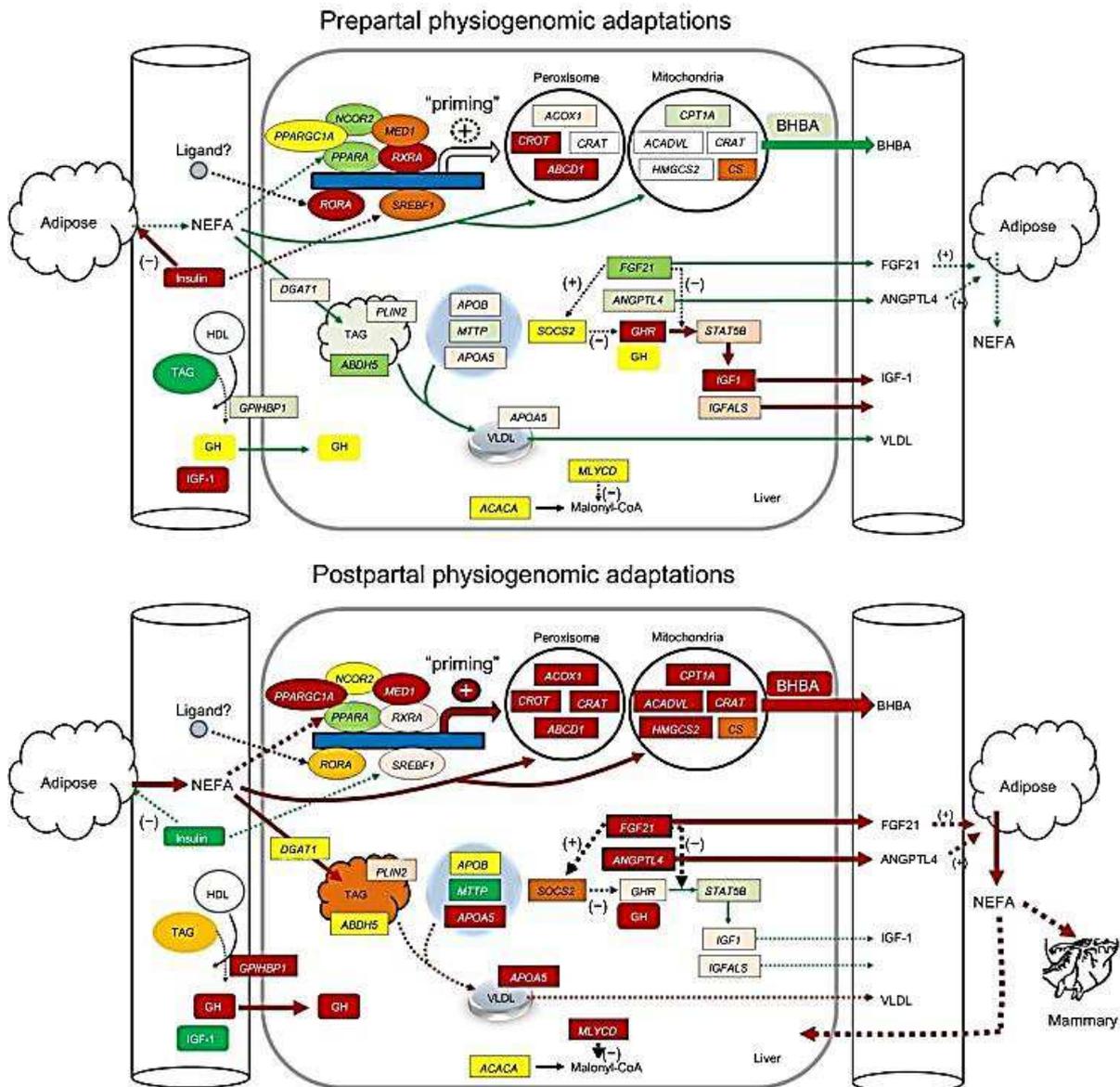


Abbildung 3: Modell der genomischen Anpassungen von Fett- und Lebergewebe an Energieüberfütterung in den letzten 45 Tagen a.p. (KHAN et al. 2014). Die verschiedenen Farben für Gene und Stoffwechselprodukte zeigen die Veränderungen durch Überfütterung im Vergleich mit der Kontrolle. Gelb bis rot bezeichnen geringe bis starke Hochregulierung; grau bis dunkelgrün zeigen keine Änderung bzw. deutliche Down-Regulation. Positive oder negative Vorzeichen = Aktivierung oder Hemmung. Die gepunkteten Linien weisen auf wahrscheinliche Effektor-Funktion auf einem bestimmten Gen oder Weg; Zur Bedeutung der Abkürzungen in der Grafik siehe KHAN et al. 2014).

## 2.5 Diagnostik der Leberverfettung bei Milchkühen

### 2.5.1 Klinische Symptome

Die Krankengeschichte, klinische Befunde und die verzögerte Reaktion der Therapie spielen eine große Rolle in der Fettleberdiagnostik (RAYSSIGUIER et al. 1988). Bei Kühen mit ggr. Fettleber werden keine klinischen Symptome beobachtet, aber bei

Anstieg der Leberfettkonzentration nimmt auch das Risiko für Endometritis, Ketose, und LMV zu (GERLOFF et al. 1986, ZERBE et al. 2000, AHMAD 2004). Bis zur Entwicklung des Schwimmtestes für Leberbiopate wurde eine geringe Korrelation zwischen Verfettung der Leber und klinischen Symptome festgestellt (CATANIA und RENNINGER 2003). Nach MAGARAJAN et al. (2007) kann eine Lebererkrankung klinisch nur diagnostiziert werden, wenn 80% der Leber geschädigt sind. Die hgr. Leberverfettung ist von allgemeinen systemischen Störungen begleitet (HERDT et al. 1983) Starker Gewichtsverlust bei hoher Milchleistung, reduzierte Futteraufnahme (JORRITSMA et al. 2001), Fertilitätsprobleme (RUKKWAMSUK et al. 1999), erhöhte Infektions- und Stoffwechselstörungsrate und Therapieresistenz in Frühlaktation sprechen für eine Leberinsuffizienz (ROEMER 2004).

Nach MORROW (1976) sowie STÖBER und DIRKSEN (1981) sind reduziertes Allgemeinverhalten, Anorexie, Apathie, Fieber bei Infektionskrankheiten, Ketonurie, Rückgang der Milchleistung, Abmagerung und eingedickte Fäces klinische Symptome, die bei Kühen mit Leberverfettung beobachtet werden. Weitere klinische Symptome können ikterische Schleimhäute, Inappetenz und zunehmend neurale Symptome wie starrer Blick, Kopfschiefhaltung, Festliegen und schließlich Koma sein (AHMAD 2004). Nervöse Symptome, wie starrer Blick, Opisthotonus, Tremor der Kopf- und Halsmuskulatur wurden ebenfalls festgestellt (RADOSTITIS et al. 2000). Die Fettleber korreliert mit der Abnahme der Rückfett Dicke (STAUFENBIEL et al. 1993a).

### 2.5.2 Leberbiopsie und Ermittlung des Leberfettgehaltes beim Rind

Da die Blutparameter, Milchuntersuchungen, der BCS oder Messungen der Rückenfettdicke bei Milchkühen nur ein ungenaues Bild über den Zustand der Leber bei einer Leberverfettung geben (CEBRA et al. 1997, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006b), ist die Leberbiopsie die einzige zuverlässige Methode, um die Schwere der Fettinfiltration in die Leber bei Milchkühen zu bestimmen (RAYSSIGUIER et al. 1988, FÜRLL 1989, BOBE et al. 2004, AHMAD 2004, KRETZSCHMAR 2008, DJOKOVIC et al. 2013). Nur durch die Leberbiopsie kann der Zustand der Leberverfettung bei lebenden Tieren exakt beurteilt werden (GRÖHN und LINDBERG 1982, STAUFENBIEL et al. 1993a, CONTRERAS 1998). Um die Leberfunktion beim Rindern mit LMV zu beurteilen, ist die Leberbiopsie in Verbindung mit der Bestimmung der GGT- und AST-Aktivitäten sehr wichtig (SEVINC et al. 2002). Zusätzlich kann man durch Leberbiopsie die Veränderungen in der Leberzusammensetzung oder der Enzymaktivitäten über einen längeren Zeitraum überwachen (SWANSON et al. 2000).

### 2.5.3 Klassifizierung des Leberfettgehaltes

Zwar wurde der Leberfettgehalt in verschiedenen Studien in die Klassen physiologisch, greingegradig (ggr.), mgr., und hgr. eingeteilt, allerdings gibt es keine einheitlichen Referenzwerte für den Fettgehalt in der Leber, der eine Unterscheidung zwischen

physiologischem und pathologischem Leberfettgehalt ermöglicht. In vielen klinischen Studien wurde der Verfettungsgrad der Leber, aufgrund des Leberfettgehaltes, in 4 Gruppen klassifiziert. Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, sind die Grenzen der 4 Gruppen bezüglich des Leberfettgehaltes unterschiedlich, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

Tabelle 5: Unterschiedliche Gruppeneinteilung hinsichtlich des Leberfettgehaltes in klinischen Studien

	physiologisch	ggr. Leberverfettung	mgr. Leberverfettung	hgr. Leberverfettung
(HERDT et al. 1983)	0-13,0	13,0-25,0	25,0-34,0	> 34,0
(AHMAD 2004)	0-15,5	15,5-26,0	26,0-33,0	> 33,0
(KRETZSCHMAR 2008)	0-10,0	10,0-20,0	20,0-30,0	>30,0

#### 2.5.4 Die Ermittlung des Gesamtleberfettgehaltes

Die Leberfettanalyse kann histologisch (COLLINS und REID 1980, SCHÄFER et al. 1991, MERTENS 1992, STAUFENBIEL et al. 1993a, AHMAD 2004), durch die Untersuchung des Auftriebsverhaltens in einer Kupfersulfatlösung (HERDT et al. 1983, FÜRLL 1989) oder mittels biochemischer Verfahren (GAAL et al. 1983, VEENHUIZEN et al. 1991) erfolgen.

##### 2.5.4.1 Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels Kupfersulfatlösung (Schwimmprobe)

Die Schwimmprobe in einer Kupfersulfatlösung ist ein Schnelltest um den Leberfettgehalt zu bestimmen. Deshalb ist sie für die Tierärztliche Praxis sehr gut geeignet. Die Dichte des Lebergewebes korreliert eng mit dem Leberfettgehalt. Jede Kupfersulfatkonzentration entspricht einem bestimmten Leberfettwert (HERDT et al. 1983, FÜRLL 1989, AHMAD 2004, ROEMER 2004, KRETZSCHMAR 2008). Verunreinigungen, wie Proteine, haben keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis, allerdings besteht eine Temperaturabhängigkeit (ZIEGENFUSS 1987).

##### 2.5.4.2 Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels gravimetrischer Methode

Es besteht eine Korrelation zwischen dem Grad der Leberverfettung und der TG-Konzentration (GAAL et al. 1983, HERDT 1988a, STAUFENBIEL et al. 1993a, KALAITZAKIS et al. 2007). In vielen Studien wurden der Gesamtfett- und/ oder TG-Gehalt gemessen (GAAL et al. 1983, FÜRLL 1989, STAUFENBIEL et al. 1993a, AHMAD 2004, KALAITZAKIS et al. 2007, MCFADDEN et al. 2008, KALAITZAKIS et al. 2010b). Für die Bestimmung des Gesamtfettgehaltes in einem Leberbiopat werden die Lipide mit einem Chloroform-/Methanolgemisch extrahiert. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird die Menge des zurückgewonnenen Fettes gravimetrisch bestimmt. AHMAD (2004) stellte eine Korrelation von  $r=0,94$  zwischen dem Leberfettgehalt und TG fest. Der TG-Anteil bezogen auf den Gesamtlipidgehalt steigt bis zu einem Gesamtlipidgehalt von 100mg/g proportional an und erreicht ein Plateau

von 68% (STARKE et al. 2010a). In einer anderen Studie stieg mit zunehmendem Leberfettgehalt in Lebergewebeproben der TG-Gehalt linear an ( $r^2 = 0,97$ ) (HAUDUM 2009).

### **2.5.4.3 Bestimmung des Leberfettgehaltes mittels histologischer Methode**

Die histologische Untersuchung ermöglicht die differenzierte Diagnostik von diffusen Leberschäden auch mit Verlaufsuntersuchungen nach dem Umfang der Fetteinlagerung, aber auch weiteren Schädigungsarten, wie degenerativen und entzündlichen Prozessen (JOHANNSEN et al. 1993). Die Beurteilung des Grades der Leberverfettung basiert auf der Verteilung des Fettgehaltes. Es werden neben dem Grad der Leberverfettung sowohl die Größe der Fetttropfen und deren Verbreitung in den hepatischen Zellen als auch die Morphologie beurteilt (COLLINS und REID 1980, GAAL et al. 1983). Es wurde berichtet, dass mit dem hohem Verfettungsgrad des Lebergewebes im Wesentlichen eine Verringerung der Aktivitäten von Leberenzymen als Anzeichen der Schädigung von mitochondrialen und endoplasmatischen Zellstrukturen im Biopat verbunden ist und von einer Glykogendepletion begleitet wird (MERTENS 1992, BEKELE 1997). Für die Klassifizierung wurde das Glisson'sche Dreieck, ausgehend von der Zentralvene in 3 gleiche konzentrische Areale eingeteilt. In jedem dieser Areale wurde ein Score ermittelt. Neben der Hämatoxylin-Eosin-Färbung kann die Leberfettbestimmung entweder mit Ölrot O oder auch mittels Toluidinblau durchgeführt werden (REID und ROBERTS 1982). Zwischen diesen beiden Methoden haben COLLINS et al. (1985) eine enge Korrelation nachgewiesen.

### **2.5.5 Bestimmung des Leberfettgehalts mittels Ultraschall**

Der Ultraschall kann zur nichtinvasiven Untersuchung der Leber eingesetzt werden (DELLING 2000, BRAUN 2002, AHMAD 2004, BOBE et al. 2004, HAUDUM 2009, STARKE et al. 2011). Die Ultraschalluntersuchung wird von kaudal nach kranial und von dorsal nach ventral, zwischen dem 6. und 12. Interkostalraum durchgeführt (BRAUN 1990, DELLING 2000, AHMAD 2004, BRAUN 2004, THIJSSSEN et al. 2008). Durch diese Methode kann man Abszesse, Tumore, Blutstauung, Lebergröße, Leberränder, Vena cava und Vena portae untersuchen (DELLING 2000, BRAUN 2002, AHMAD 2004, HAUDUM 2009, STARKE et al. 2011).

Die höhere Dichte des Lebergewebes führt zu einer geringeren Eindringtiefe des Ultraschallsignals (GROTE 1992, ACORDA et al. 1994, BRAUN 1997, AHMAD 2004). Die Ultraschallparameter korrelierten sehr gut mit dem Leberfettgehalt (HAUDUM 2009, STARKE et al. 2011). Im Ultraschallbild werden die Grauabstufung sowie die Kontrastierung der Gefäße beurteilt. Eine schwere Leberverfettung stellt sich im Ultraschallbild durch einen höheren Anteil an aufgehellten Zonen, eine stärkere Abschwächung und verwaschen dargestellte Gefäße und Leberränder dar. Weiterhin werden der Durchmesser der Portalvene und der Gallenblase vermessen. Ein höherer Leberfettgehalt ist signifikant mit einem geringeren Durchmesser der

Portalvene und umgekehrt mit einem größeren Durchmesser der Gallenblasen verbunden (AHMAD 2004). Bei einem TG-Gehalt von ungefähr 100mg/g zeigt sich die Leber vergrößert mit abgerundeten Rändern. Eine weitere Vergrößerung der Leber in Größe und Dicke und eine Verschiebung der Lage zeigt sich nur bei Milchkühen mit einem TG-Gehalt >150 g/kg. Aufgrund der erhöhten interindividuellen Varianz scheint die ultrasonographische Bestimmung der Lebergröße und –form nur bedingt für die Diagnostik der Fettleber einsetzbar (HAUDUM et al. 2011).

## 2.6 Labordiagnostik der Fettleber

### 2.6.1 Untersuchungen der Parameter des Blutserums unter Berücksichtigung des Fettleberstatus

Für den Nachweis der Leberverfettung gibt es keine spezifische Labortests (ROPSTAD et al. 1989). Am ehesten sind Methoden geeignet, die den Energiestoffwechsel (BHB, FFS, Bilirubin) sowie den Zustand von Zellorganellen in den Hepatozyten (GLDH) reflektieren (FÜRL 1989, KRETZSCHMAR 2008).

Tabelle 6: Korrelationen zwischen Leber- (Fett, Glykogen) und Blutserumparametern sowie der Energiebilanz ( $\Delta E$ ) bei SB-Kühen im peripartalen Zeitraum (FÜRL 1989)

	Fett/L	FFS	Bili-rubin	In-sulin	BHB	Glucose	AST	GLDH	GGT	$\Delta E$
Glykogen	-0,17	-0,69	-0,15	0,33	0,54	-0,69	-0,40	-0,37	0,49	0,34
Fett/L	-	0,74	0,87	-0,87	0,76	-0,60	0,90	0,83	-0,16	0,91
FFS		-	0,80	-0,84	0,26	-0,14	0,94	0,90	-0,28	0,43
Bilirubin			-	-0,80	0,65	-0,65	0,84	0,76	0,10	0,79
Insulin				-	-0,60	0,34	-0,88	-0,85	0,45	-0,71
BHB					-	-0,91	0,51	0,47	0	0,96
Glucose						-	-0,41	-0,36	-0,38	0,86
AST							-	0,98	0,29	0,70
GLDH								-	-0,29	0,67
GGT									-	0,34

#### 2.6.1.1 Gesamtbilirubin

Bilirubin ist ein sogenannter Gallefarbstoff, der hauptsächlich durch den Abbau des Häms entsteht (KARSAI 1994). Bis zu 20% des Bilirubins wird aber aus Myoglobin, Cytochromen und Katalasen gebildet. Bilirubin I wird an ALB gekoppelt und gelangt über den Blutkreislauf in die Leber. Danach wird es intrahepatozellulär mit Glucuronsäure zum sekundären, hydrophilen Bilirubin (Bilirubin II) konjugiert. Dieses wird mit der Galle in den Dünndarm abgegeben. Ein Teil des Bilirubins II gelangt in den enterohepatischen Kreislauf. Primäres und sekundäres Bilirubin werden in Labordiagnostik i.d.R. als Gesamtbilirubin zusammengefasst.

Die physiologische Konzentration des Bilirubins im Plasma liegt unter 5,2 µmol/l (FÜRLL, 2005). Konzentrationen bis 20 µmol/l entsprechen der natürlichen Reaktion auf einen Energiemangel (Inanitionsikterus). Konzentrationen über 20 µmol/l weisen auf Mikrohämolysen hin. Konzentrationen über 50 µmol/l sind prognostisch weniger günstig und kommen u.a. bei nekrotisierenden Mastitiden oder Endometritiden und bei Salmonellosen vor (FÜRLL 2013). Die Hyperbilirubinämie wird ätiologisch in den prähepatischen (hämolytisch), hepatischen (parenchymatös, hepatotoxisch) und den posthepatischen Ikterus (cholestatisch, Stauung) eingeteilt (FÜRLL und SCHÄFER 1992a).

Der Inanitionsikterus entsteht durch unzureichende Energieaufnahme. Die durch die Lipolyse mobilisierten FFS treten in Konkurrenz mit Bilirubin um die Transportproteine in den Hepatozyten (FÜRLL und SCHÄFER 1992a). Zwischen dem Gesamtbilirubin und der Leberverfettung besteht eine signifikante positive Korrelation (Tabelle 6) (FÜRLL 1989, WEST 1990, GELFERT und STAUFENBIEL 2003, AHMAD 2004, ROEMER 2004, KRETZSCHMAR 2008). Beim Anstieg des Leberfettgehaltes über 10% wird die Konzentration des Bilirubins, der Ketonkörper und die Aktivität der AST erhöht (STAUFENBIEL et al. 1991). Bei zunehmender Leberverfettung erhöht sich gleichzeitig die Konzentration des Bilirubins im Blut (UHLIG et al. 1988, JOHANNSEN et al. 1993, REHAGE et al. 1996, RADOSTITIS et al. 2000, GELFERT und STAUFENBIEL 2003). Bei hohen Konzentrationen an Gesamtbilirubin, wie sie auch bei „Downer“-Kühen mit mittelschwerer und schwerer Fettleber vorkommt, ist von einer vorsichtigen Prognose auszugehen (KALAITZAKIS et al. 2010b).

### **2.6.1.2 $\beta$ -Hydroxybuttersäure (BHB)**

Bei einer verstärkten Lipolyse nach der Kalbung nimmt die Ketogenese zu (FILIPOVIC et al. 2008). Der Anstieg der BHB-Konzentration kann verschiedene Ursachen haben und gilt als Nachweis für eine Energiemangelsituation oder eine exzessive Aufnahme von C4-Verbindungen aus verdorbenem Futter. Während der Transitphase wird auch eine Erhöhung der BHB-Konzentration beobachtet. Die BHB-Konzentration korreliert eng mit dem Grad der Fettleber (Tabelle 6) (FÜRLL 1989, 2007, JOHANNSEN et al. 1993, REHAGE et al. 1996, OHTSUKA et al. 2001, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006b, DJOKOVIC et al. 2007). Der Anstieg der Leberfettkonzentration über 10% wird mit erhöhter BHB-Konzentration begleitet (SCHÄFER et al. 1991). Durch intensive Behandlung kann die BHB-Konzentration innerhalb von 24 bis 48 Stunden im Blut normalisiert werden. Deshalb ist ihre prognostische Bedeutung relativ (FÜRLL 2007).

### **2.6.1.3 Glutamatdehydrogenase (GLDH)**

die GLDH ist ausschließlich an die Mitochondrienmatrix der Leberzellen gebunden und somit als leberspezifisches Enzym anzusehen (KRAFT und DÜRR 2005). Die höchste Aktivität der GLDH ist zwischen den Leberläppchen im zentrilobulären

Bereich lokalisiert. Deshalb reagiert es sehr sensibel auf sekundäre Hepatopatienten und Störungen der zentrilobulären Hepatozyten. Der Anstieg der GLDH-Aktivität weist auf eine Leberstörung mit Zellnekrose (KRAFT und DÜRR 2005) oder auf eine chronische Leberschädigung hin (LOTTHAMMER 1981). Starke Aktivitätssteigerungen gelten als Zeichen für prognostisch ungünstige Leberschäden. In vielen Studien wurde die Korrelation zwischen der GLDH-Aktivität und der Leberverfettung nachgewiesen (ROEMER 2004, KRETZSCHMAR 2008). Je höher die GLDH-Aktivität ist, desto höher ist der Leberfettgehalt (STAUFENBIEL et al. 1991, REHAGE et al. 1996, ROEMER 2004, KALAITZAKIS et al. 2010b). Somit ist die Bestimmung der GLDH-Aktivitäten sowie der Konzentration des Gesamtbilirubins sehr wichtig für die Beurteilung des Leberzustands (MARCZUK und FILAR 2003). Die Aktivität der GLDH nimmt auch nach der Kalbung bei subklinischen Leberschäden zu (GIGER et al. 1997).

### **2.6.1.4 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)**

Die GGT ist ein membrangebundenes Protein. Die GGT ist im Blut weitgehend leberspezifisch, reagiert bei Rindern sensibel und ergänzt somit die Diagnostik sinnvoll (FÜRL 2013). In Verbindung mit anderen Enzymen und Substraten, wie AST, GLDH, Bilirubin, BHB und FFS kann die Leberfunktion gut mit der GGT bewertet werden (FÜRL 2007). Das gilt auch für die Leberfunktion bei Kühen mit Labmagenverlagerung (SEVINC et al. 2002). Zwischen dem Grad der Fettleber und der GGT-Aktivität bei Kühen mit Fettleber besteht eine ggr. Beziehung (Tabelle 6) (THAMER et al. 2005). Einige Autoren haben einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Verfettungsgrad der Leber und der GGT-Aktivität festgestellt (REHAGE et al. 1996, OHTSUKA et al. 2001, ROEMER 2004, KRETZSCHMAR 2008).

### **2.6.1.5 Aspartat-Amino-Transferase (AST)**

AST ist ein intrazelluläres Enzym, das sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytoplasma lokalisiert ist (KARSAI 1994). Das Enzym befindet sich zu 80% in der Mitochondrienmembran der Leberzellen (CENTER 1995). Hohe AST-Aktivitäten liegen vor allem im Herz- und Skelettmuskel vor, in zweiter Linie auch in der Leber (KRAFT und DÜRR 2005). Sie ist auch bei gleichzeitigen Veränderungen der CK erhöht und somit myogenen Ursprungs. Deshalb ist die Bestimmung der CK als muskelspezifisches Enzym notwendig, um AST-Veränderungen eindeutig der Leber oder Muskulatur zuordnen zu können. CK- und AST-Aktivitätssteigerungen werden häufig bei Endometritiden gefunden (SATTLER und FÜRL 2004). Bei einer Lipidose können sehr hohe AST-Aktivitäten im Blutplasma gefunden werden (CEBRA et al. 1997). Die AST ist ein sensibler Indikator für mit Leberstörungen einhergehende Fertilitätsstörungen (LOTTHAMMER und WITTKOWSKI 1994). Eine signifikante Korrelation zwischen der AST und dem Grad der Leberverfettung wurde nachgewiesen (Tabelle 6) (FÜRL 1989, KRETZSCHMAR 2008, KALAITZAKIS et al. 2010b).

### **2.6.1.6 Freie Fettsäuren (FFS)**

Die nach der Kalbung entstehende negative Energiebilanz führt zu einem verstärkten Lipolyse, die durch Stresseinwirkungen, wie z.B. Schweregeburten, verstärkt werden kann. Die FFS können aber auch schon a.p. im Blut ansteigen und frühzeitig Störungen signalisieren (GAAL et al. 1983, HÄDRICH 2007, HOOPS 2007, FÜRLL 2013). Zwischen den FFS-Konzentrationen im Blutplasma und der Futteraufnahme bei laktierenden Kühen besteht eine inverse Beziehung (INGVARTSEN und ANDERSEN 2000). Die Konzentration von FFS korreliert positiv mit dem Leberfettgehalt (Tabelle 6), besonders in den ersten 14 Tagen p.p. (GERLOFF et al. 1986, MAZUR et al. 1988, FÜRLL 1989, AHMAD 2004, FÜRLL 2007, KALAITZAKIS et al. 2010b, DRACKLEY et al. 2014).

### **2.6.1.7 Cholesterol**

Cholesterol ist die Grundsubstanz für den Aufbau der Gallensäuren und Steroidhormone. Die Konzentration des Cholesterols reflektiert die Synthese und Sekretion des Cholesterols aus der Leber sowie dessen Resorption aus dem Darm und auch den Grad der Futteraufnahme (FÜRLL 2004). So sinkt sie z.B. beim Fasten (ROSSOW und STAUFENBIEL 1983). Die physiologische Konzentration liegt bei  $>1,50$  mmol/l (FÜRLL 2005). Cholesterolkonzentrationen  $< 0,50$  mmol/l sind prognostisch ungünstig (FÜRLL 2004).

Die Bestimmung der Cholesterolkonzentration hilft postpartale Krankheiten zu erkennen. Es zeigt sowohl peripartale Belastungen wie auch kurzfristige schwere Krankheitszustände gut an (FÜRLL 2013). Die Konzentration des Cholesterols spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik des FMS, Leberstörungen und Begleitkrankheiten (KANEENE et al. 1997, FÜRLL 2002b). Das Verhältnis der FFS-Konzentration zur Cholesterolkonzentration zeigt eine positive Korrelation zur BHB- und TG-Konzentration im Plasma (PETER et al. 2008). Das FFS-Cholesterol-Verhältnis ist ebenfalls ein guter Indikator für Leberverfettung (KALAITZAKIS et al. 2010b).

### **2.6.1.8 Albumin (ALB)**

Albumin ist das bedeutsamste Transportprotein für Fettsäuren, Hormone und viele andere Substanzen. Mit ca. 50% bildet es den Hauptbestandteil der Proteine im Blut des Organismus (FÜRLL 2013). Viele Proteine sowie auch ALB werden in Leberzellen produziert, weshalb die Bestimmung des Totalprotein (TP) und insbesondere auch des ALB im Plasma benutzt wird, um hgr. Hepatopathien zu diagnostizieren (ROSSOW et al. 1987). Die Bestimmung der Albumin-Konzentration hat Bedeutung für die Fettleberdiagnostik (TSCHUDI 1983, WEST 1990). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ALB-Werten konnte bei Kühen mit einer mgr. und hgr. Leberverfettung nachgewiesen werden (SEVINC et al. 2001). Bei Kühen mit Fettleber verursacht eine Abnahme des rauen endoplasmatischen Retikulums und die Schädigung der Mitochondrien in den Leberzellen eine Reduktion

der ALB-Synthese (REID und COLLINS 1980). Auch bei laktierenden Milchkühen mit Leberverfettung konnte eine verminderte ALB-Konzentration im Blutplasma festgestellt werden (ROBERTS und REID 1986, MOSTAGHNI und ASKARI 1996, SEVINC et al. 2003, KRAFT und DÜRR 2005, CIVELEK et al. 2006).

### **2.6.1.9 Anorganisches Phosphat (Pi)**

Etwa 80 % des gesamten Phosphors des Körpers ist als Pi in den Knochen und Zähnen gebunden (UNDERWOOD 1999). Der Rest verteilt sich in der Muskulatur und Bindegewebe. Bei einer Abnahme der Futteraufnahme wurde bei kranken Milchrindern peripartal eine Hypophosphatämie als häufige Begleiterscheinung bei Rinderkrankheiten beobachtet (GRÜNBERG et al. 2005). Die Hypophosphatämie kann mit einer zunehmenden Verfettung der Leber nach der Kalbung assoziiert sein (SCHULZE 1985). Zwischen der Pi-Konzentration im Blutserum und dem Gesamtlipidgehalt der Leber konnte bei Milchkühen eine negative Korrelation festgestellt werden (STAUFENBIEL und GELFERT 2002, GELFERT und STAUFENBIEL 2003, AHMAD 2004, GRÜNBERG et al. 2005). Die niedrigste Phosphatkonzentration im Lebergewebe wurde am 14. Tag postpartal festgestellt. Diese Absenkung könnte durch die Verringerung des hepatozellulären zytosolischen Volumens und der Abnahme der zytosolischen Phosphatkonzentration in der Frühaktation erklärt werden (GRÜNBERG et al. 2009). Ein Pi-Mangel ist mit Rückgang der Futteraufnahme, der Milchleistung, des Milchfettgehaltes und mit Fertilitätsstörungen verbunden. Außerdem wird es mit Gebärparese in Verbindung gebracht. Bei einem erhöhten Fettgehalt kommt es zu einer Abnahme des Elektrolytgehaltes im Lebergewebe (GRÜNBERG et al. 2009)..

### **2.6.1.10 Weitere Parameter im Blutserum**

Störungen der Glukoseverfügbarkeit führen zur (klinisch oder subklinischen) Ketose bzw. zum FMS (MÜLLER 2009). Die Konzentrationen von Insulin und Glukose nehmen in diesen Fällen ab (ROBERTS und REID 1986). Zwischen der Glukosekonzentration und dem Grad der Fettleber konnte eine negative Korrelation festgestellt werden (Tabelle 6) (WEST 1990, DJOKOVIC et al. 2007). Es besteht weiterhin eine enge Korrelation zwischen der Insulinkonzentration im Blut und dem Leberfettgehalt (FÜRLL 2007).

Im peripartalen Zeitraum gibt es auch einige Parameter, wie apoB-100, apoA-I, apoC-III Lipoproteine und die Aktivität der Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase, die für Frühdiagnostik der Leberverfettung helfen können (KATOH 2002, KATOH et al. 2002).

Obwohl die Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT)-Aktivität nicht sehr intensiv bei Wiederkäuern ist, stellt sie aber ein wichtiges Enzym bei der Diagnostik von hepatozellulären Nekrosen dar (TSUCHIYA et al. 1994). Aber auch bei einer hgr. Leberverfettung hilft OCT auch in der Diagnostik (MORROW et al. 1979, GRÖHN et al. 1983, KALAITZAKIS et al. 2007). Zwischen der OCT-Aktivität und dem Grad des

Leberfettgehaltes konnte eine gute Korrelation beobachtet werden (KALAITZAKIS et al. 2007).

Es wurde bemerkt, dass die Mg-Konzentration im Blutplasma beim FMS abnimmt (ROBERTS und REID 1986). Es wurde bei Leberverfettung eine verminderte Kalium (K)-, Mg- und Na-Konzentration im Lebergewebe am 14. Tag nach der Kalbung nachgewiesen (GRÜNBERG et al. 2009).

In einer anderen Studie wurde die Konzentration der Mengenelemente bei laktierenden Milchrindern mit linksseitiger LMV und Leberverfettung kontrolliert. Die Konzentrationen von Calcium (Ca), K und Mg waren bei den gestorbenen Tieren signifikant niedriger als denjenigen, die geheilt wurden (KALAITZAKIS et al. 2010c). Bei Downer Kühen mit hgr. Fettleber nahm die K-Konzentration ab (KALAITZAKIS et al. 2010b). Weiterhin zeigte der Leberfettgehalt eine signifikant negative Korrelation zur K-Konzentration und zur Harnstoffkonzentration im Serum (AHMAD 2004).

### 2.6.2 Untersuchungen der Parameter des Blutbildes unter Berücksichtigung des Fettleberstatus

Die neueren Kenntnisse über die Bedeutung proinflammatorischer Zytokine für Induktion von Insulinresistenz sowie Leberverfettung (AMETAJ et al. 2005, WALDRON et al. 2003, BRADFORD et al. 2009, DEVRIM et al. 2012, TREVISI et al. 2012, GESSNER et al. 2013, GRAUGNARD et al. 2013, TREVISI et al. 2013, YUAN et al. 2013, LEBLANC 2014, ESPOSITO et al. 2014) lassen auch Beziehungen zwischen hämatologischen Parametern und dem Leberfett vermuten. So ist für septikämische Prozesse eine Leukopenie typisch (PEVEC 2007).

In verschiedenen Studien wurde versucht, eine Beziehung zwischen Blutbild und dem Leberfettgehaltes zu finden. Bei laktierenden Kühen, die sich in einer ausgeprägten negativen Energiebilanz befinden, nahm die Anzahl der Leukozyten und Lymphozyten ab (MORRIS et al. 2009). Leberverfettung geht mit Veränderungen in der Hämatologie der Milchrinder, wie die Abnahme der Leukozyten-, Lymphozyten-, Monozyten-, eosinophile und segmentkernigen (segmentk.) neutrophilen Granulozytenzahlen, einher (MORROW et al. 1979, REID et al. 1984). Mit steigendem Leberfettgehalt sinkt die Gesamtleukozytenzahl im Blutbild signifikant. Hohe Fettgehalte in der Leber werden mit der Abnahme der Leukozytenanzahl, neutrophilen bzw. eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten assoziiert (GERLOFF und HERDT 1984, AHMAD 2004). Einen Zusammenhang zwischen Leberfettgehalt und dem Hämatokrit oder der Hb-Konzentration gibt es nicht.

Ein erhöhter TG-Gehalt in der Leber in der ersten und zweiten Woche p.p. ist mit verminderten funktionellen Fähigkeiten der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) verbunden (ZERBE et al. 2000). Tiere mit FFS > 0,5 mmol/l zeigten eine erhöhte GLDH-Aktivität und in gleicher Zeit verringerte sich die Leukozytenzahl (HACHENBERG et al. 2007). Die anderen hämatologischen Parameter waren im physiologischen Bereich. Der Hämatokrit und die Hb-

Konzentration waren bei Kühen mit linkseitiger LMV signifikant niedriger (KALAITZAKIS et al. 2010a). Zwischen hämatologischen Parametern und der Leberverfettung oder anderen diagnostischen Parametern der Leber konnten keine gesicherten Korrelationen festgestellt werden. Daraus resultiert, dass die Hämatologie bei Kühen mit Leberverfettung keinen diagnostischen Wert hat (KALAITZAKIS et al. 2011).

## **2.7 Bedeutung von Auslöser- und Begleitkrankheiten bei der Leberverfettung**

Die Inzidenz peripartaler Erkrankungen steigt bei Rindern mit erhöhtem Leberfett an (HERDT et al. 1988). Eine reduzierte Fruchtbarkeit und Milchleistung sind die wichtigsten wirtschaftlichen Probleme, die mit einer Leberverfettung einhergehen. Der Rückgang der Milchleistung, der Fruchtbarkeit, die Behandlungskosten sowie die Kosten für die Remontierung gemerzter oder verendeter Tiere haben insbesondere ökonomische Bedeutung, wenn andere Krankheiten wie LMV, Dystokie, Endometritis, oder Mastitiden hinzukommen (MORROW 1976, GERLOFF et al. 1986, WENSING et al. 1997, CONTRERAS 1998, JORRITSMAN et al. 2000, BOBE et al. 2004, MULLIGAN und DOHERTY 2008). Das Abgangsrisiko steigt bei laktierenden Rindern mit höherer Leberverfettung an (ROEMER 2004).

Positive Korrelationen konnten zwischen dem Grad der Leberverfettung und der Inzidenz von hypokalzämischer Gebärparese, Endometritiden, Mastitiden, LMV, Klauenerkrankungen und Fruchtbarkeitsstörungen nachgewiesen werden (GERLOFF et al. 1986). Der Grad der Leberverfettung korreliert positiv mit der Konzentration der Ketonkörper im Blut (GRÖHN et al. 1983, SEVINC et al. 1998). Die Prävalenz der Ketose ist etwa 3 Wochen nach der Kalbung am höchsten. Die Inzidenz an einer Ketose zu erkranken, erhöht sich bei verstärkter Fettakkumulation und vermindertem Glycogengehalt in der Leber (Drackley et al. 1992).

Die Rinder mit Leberverfettung haben in der Früh-laktation normalerweise verschiedene Begleiterkrankungen, wie Ketose, Mastitis, Endometritis, LMV, Gebärparese und Retentio secundinarum (SWEENEY et al. 1988, WEST 1990, REHAGE et al. 1996, RUKKWAMSUK et al. 1999, FÜRLL 2007).

Die Akkumulation von Leberlipiden ist bei Kühen auch mit der Zunahme der Länge und Schwere von **Infektionskrankheiten**, wie Mastitis (MORROW et al. 1979, HILL et al. 1985), Salmonellose (MORROW 1976) und Metritis (HARASZTI et al. 1982b), verbunden. Das Auftreten einer Leberverfettung im peripartalen Zeitraum beeinflusst die Proteinproduktion negativ, was zu einer verminderten Immunkompetenz mit geringerer Anzahl an zirkulierenden neutrophilen Granulozyten führt (MORROW et al. 1979, GERLOFF et al. 1986). Eine erhöhte Konzentration der TG in der Leber führt zu einer verminderten Funktionsfähigkeit von PMN im Blut und Uterus (ZERBE et al. 2000). Die höhere Anfälligkeit der laktierenden Rinder für infektiöse Erkrankungen wird durch direkte Schwächung des Immunstatus aufgrund der eingeschränkten Kapazität der Leber zur Endotoxin- (OHTSUKA et al. 2001) und

Lipoproteinausscheidung, der Synthese von Akute-Phase Proteinen und durch die zusätzliche Sekretion proinflammatorischer Zytokine verursacht (SURIYASATHAPORN et al. 2000, KATOH 2002, AMETAJ et al. 2002). So wurde festgestellt, dass fettleibige Kühe häufiger in den ersten 20 d p.p. an Endometritis erkrankten (HEUER et al. 1999). Zusätzlich wurde eine Reduktion der Produktion von Interferonen bei Kühen mit FMS beobachtet und es kann zu einer erhöhten Anfälligkeit der Kühe für verschiedenen Infektionskrankheiten führen (SZUSTER et al. 1995, OHTSUKA et al. 2001).

Das Risiko von **Fertilitätsstörungen** und Endometritiden nimmt durch die Leberverfettung zu (JORRITSMA et al. 2000, BOBE et al. 2004, ROEMER 2004). Aufgrund der Veränderung des hormonellen Status werden die Uterusinvolution und die Follikelentwicklung verzögert, so dass diese Tiere eine reduzierte die Fertilität haben (HEINONEN et al. 1987, HERDT 1991, JORRITSMA et al. 2003). Der Grad der Endometritis spielt hier auch eine Rolle (SHELDON et al. 2002). Es gibt weitere Ursachen, wie eine hgr. negative Energiebilanz, verringerte Konzentrationen von luteinisierendem Hormon, Gonadotropin-Releasing-Hormon, Insulin, Cholesterol und Lipoproteinen (HERDT 1991), erhöhte Konzentrationen von Ammoniak, FFS und Harnstoff, die die physiologische Eierstocksfunction der beeinträchtigen (COMIN et al. 2002, JORRITSMA et al. 2003). Es wurde festgestellt, dass sich die Qualität der Eizellen, die 80-140 Tage nach der Kalbung von Kühen mit Leberverfettung entnommen wurden, verschlechterte (WENSING et al. 1997). Das erklärt u.a. die verminderten Graviditätsraten bei Kühen mit Leberverfettung. **Gebärparese** kommt ebenfalls häufiger bei übergewichtigen Kühen vor (HEUER et al. 1999). In einer Studie wurde bei Downer Kühen beobachtet, dass 44% der Kühe eine hgr. Leberverfettung und 44% der Kühe eine mgr. Fettleber hatten (KALAITZAKIS et al. 2010b).

LMV und Ketose sind die häufigsten metabolischen begleitenden Krankheiten der Rinder in der Frühlaktation (GRUMMER 1993, DETILLEUX et al. 1997, VAN WINDEN et al. 2003). Nach Dirksen (1961) haben Kühe mit einer LMV zu 60% eine Ketose, zu 10% Retentio sec. und zu 8% eine Endometritis. Die Ätiologie und Pathogenese der **LMV** ist zu großen Teilen aufgeklärt (Wittek 2012). Die LMV kommt hauptsächlich im Frühjahr in Hochleistungsherden im Alter zwischen 4 und 7 Jahren vor, die eine Ketose haben und innerhalb des letzten Monats gekalbt haben. Reduzierte Futteraufnahme und die sich daraus entwickelnde Energieinsuffizienz führt bei Kühen mit LMV zur Fettmobilisation und Leberverfettung (HOLTENIUS und NISKANEN 1985). Zwischen der LMV, der Leberverfettung und verschiedenen Parametern des Energiestoffwechsels bestehen kausale Beziehungen (REHAGE et al. 1996, VAN WINDEN et al. 2003, ROHN et al. 2004a). Bei 55% der Kühe mit LMV wurde Fettleber festgestellt (KOMATSU et al. 2002). Kühe mit einer hgr. Leberverfettung und LMV starben häufiger als die ohne Leberverfettung (KALAITZAKIS et al. 2010c). Rinder mit einer linksseitigen LMV haben signifikant häufiger als Patienten mit einer rechtsseitigen LMV oder mit anderen Erkrankungen

eine Fettleber (AHMAD 2004). Nach REHAGE (1996) haben etwa 5% der Milchrinder mit LMV eine letal verlaufende Leberinsuffizienz und 10% eine schwere Leberfunktionsstörung. Letztlich führt das Krankheitsbild zu einer hepatischen Enzephalopathie, die bei der Milchkuh Gemeinsamkeiten mit dem entsprechenden Krankheitsbild der Leberinsuffizienz beim Menschen aufweist (Buttersworth 1994). Trotz der erfolgreichen chirurgischen Behandlung haben die LMV-Patienten aufgrund der vielfältigen Begleitkrankheiten häufig Heilungsprobleme (REHAGE et al. 1996, ROHN et al. 2004a, KALAITZAKIS et al. 2006). Die Sterberate leberinsuffizienter Milchkühe (28,1%) war dabei unabhängig von TG-Gehalt in der Leber (REHAGE 1996). AHMAD (2004) stellte jedoch fest, dass die Sterblichkeit signifikant bei einem Leberfettgehalt über 33% oder einem Lebertriglyceridgehalt über 20% ansteigt. Eine analoge Beobachtung machten auch KALAITZAKIS et al. (2010c): Bei Milchkühen mit einer hgr. Leberverfettung waren die Konzentrationen des Leberfettgehaltes und der TG bei den gestorbenen Kühen höher als bei denen, die geheilt wurden.

ROEMER (2004) stellte fest, dass die Leberfettbestimmung eine aussagekräftige Beurteilung der Leistungs- und Fruchtbarkeitsergebnisse, des Krankheitsgeschehens und der Abgangsraten eines Betriebes ermöglicht.

## **3 Tiere, Material und Methoden**

### **3.1 Tiere**

In der vorliegenden Arbeit wurden 312 Kühe der Rasse Holstein-Friesian, die als Patienten in der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig (MTK) vorgestellt wurden, ausgewertet. Das Alter der Tiere lag zwischen 21 bis 118 Monaten. Das Patientengut wurde in 2 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe H sind alle Patienten zusammengefasst, die geheilt aus der Klinik entlassen werden konnten. Die zweite Gruppe E enthält alle Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung euthanasiert werden mussten oder verstorben sind.

### **3.2 Probenahme**

#### **3.2.1 Blutprobenentnahme**

Zur Vorbereitung der Blutentnahme wurde eine Rasur der geplanten Einstichstelle über der Vena jugularis externa mit einem Einmalrasierer durchgeführt. Nach Reinigung der rasierten Stelle mit Alkohol und Desinfektion wurde mittels einer sterilen, pyrogenfreien Einmalkanüle, nach der bei STÖBER und GRÜNDER (1990) beschriebenen Methode, Blut gewonnen.

Für die klinisch-chemischen Untersuchungen wurde ca. 8ml Vollblut gesammelt, das an der inneren Wand eines trockenen, sauberen Serumröhrchens (Fa. SARSTEDT, Nümbrecht) fließend, in sein Inneres geleitet wurde.

Weitere ca. 2ml Blut wurde freifließend in einem mit EDTA beschichteten Kunststoffröhrchen (Fa. GREINER, Nürtingen, Art. 455051) für die hämatologische Untersuchungen aufgefangen und vorsichtig ca. 30mal geschwenkt.

#### **3.2.2 Leberbiopsie**

Das Leberparenchym wurde mittels einer Leberbiopsienadel („Leipzig Modell“, Wissenschaftlicher Gerätebau Leipzig) nach der Methode von GRÖHN und LINDBERG (1982) entnommen. Der Trokar war 27cm lang und hatte einen Durchmesser von 2,5 mm.

Im Rahmen der Routinediagnostik wurden die ca. 200–500 mg schweren Leberbioptate auf eine der beiden im Folgenden beschriebenen Methoden gewonnen:

Bei einer Indikation zur Operation wurde eine sterilisierte Leberbiopsienadel ohne Mandrin (Wissenschaftlicher Gerätebau Leipzig, Deutschland) intra operationem in der rechten Flanke, direkt durch die Schnittstelle in die Körperhöhle eingeführt und aus dem kaudalen, gefäßarmen Anteil des Proessus caudatus hepatis ein Leberbiopsiezylinder ausgestanzt.

Bestand keine Indikation zur Operation wurde eine Blindbiopsie durchgeführt. Nach Fixierung der Kuh wurde auf der rechten Seite im 11. Interkostalraum, ca. anderthalb

handbreit unter einer gedachten Linie durch den Tuber coxae, innerhalb der Leberdämpfung, ein 5 x 5 cm großes Feld rasiert. Zunächst wurde eine Reinigung mit Alkohol und Desinfektion, mittels Jodlösung, durchgeführt. Dann erfolgte eine subkutane Lokalanästhesie mit 5 ml ISOCAIN® (Selectavet, Weyarn-Holzolling). Danach wurde mit einem Skalpell ein ca. 2 cm tiefer und ca. 2 cm langer Hautschnitt angelegt. Die Leberbiopsienadel mit Mandrin wurde über diese Öffnung in Richtung des gegenüberliegenden Ellbogens bis zur Leberkapsel vorgeschoben und unter leichtem Stoß ca. 3-5 cm in die Leber eingedrungen. Nach Entfernung des Mandrins erfolgte durch mehrmaliges Einstechen die Entnahme des Biopats. Die Wunde wurde mit Alu-Spray® (Selectavet) versorgt. Danach war keine weitere Behandlung nötig. Bei keinem der Kühe traten Schwierigkeiten bei der Gewinnung des Biopats auf und kein Patient zeigte während oder nach der Punktion Komplikationen.

### **3.3 Probenvorbereitung**

#### **3.3.1 Leberbioptate**

Nach der groben Befreiung von Blutresten wurden 10 – 20 mg des entnommenen Biopats 15 Minuten nach Entnahme mittels des Leberschwimmtests nach HERDT mit einer CuSO<sub>4</sub>-Lösung (HERDT et al. 1983) auf ihren prozentualen Leberfettgehalt untersucht.

Die restlichen gewonnenen Leberbioptate wurden zur späteren Bestimmung des Gesamtfettgehaltes unter Verzicht von Blutbeimengungen in Eppendorfgefäße bis zur Analyse bei –80° C gelagert.

### **3.4 Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung der Patienten erfolgte nach dem Untersuchungsgang von ROSENBERGER (1990). Bei Aufnahme in die Klinik wurde jede Kuh unmittelbar vor der Probenentnahme mit den Schwerpunkten der in Tabelle 7 aufgeführten Parameter klinisch untersucht. In Tabelle sind die physiologischen Befunde der einzelnen Parameter aufgeführt.

Tabelle 7: Schwerpunkte der bei der klinischen Untersuchung erhobene Parameter (ROSENBERGER 1990)

Parameter	Physiologischer Befund
Allgemeinverhalten	ruhig und aufmerksam
Ernährungszustand	BCS: 3 bis 3,5
Schleimhäute	Konjunktivalschleimhaut: blassrosa Nasenschleimhaut: rosarot Maulschleimhaut: blassrosa
Kapillarfüllungszeit	< 3 Sekunden
Hautelastizität	Erhalten
Blutangebot	Stauungsprobe an der V. jugularis: prompt
Lymphknoten	Bug-, Kniefalten- und Euterlymphknoten o.b.B.
Innere Körpertemperatur (IKT)	38,3-38,8°C
Atmung	Atemfrequenz (Af): 10-30/min; costoabdominaler Typ; gemischtes Atmungsgeräusch
Puls	kräftig, gleichmäßig, regelmäßig; Frequenz: 60-68/min; Gefäß gut gefüllt und gespannt
Herz	regelmäßig; Frequenz: 60-68/min; Herztöne gut abgesetzt; keine Herzgeräusche
Auskultation des Pansens	Frequenz: 3-6/3 min, kräftig und auslaufend
Labmagenproben	Perkussions- und Schwingauskultation negativ
Vaginalausfluss	Keiner
Euter	Euter adspektorisch und palpatorisch o.b.B.
Kotabsatz	breiig
Gliedmaßen (Klauen)	o.b.B.

### 3.5 Zur Therapie genutzte Präparate, deren Wirkstoffe und Dosierungen

In der nachfolgenden Tabelle 8 sind die Präparate, ihre Wirkstoffe und Dosierungen, die nach Befund und Indikation bei der Therapie der Kühe in der MTK Leipzig zum Einsatz kamen, genannt.

Die Standardbehandlung aller Kühe bestand in der täglichen Gabe von 2 x 200 ml Propylenglycol per os, der Dauertropfapplikation von 500 g Glukose in 10 l 0,9 NaCl-Lösung, der i.m. Gabe von Metamizol sowie der I.V. Gabe von 3-5 g Vitamin C sowie 10 mg Selen und 1 g Vitamin E.

Tabelle 8: Postoperative Behandlung der Kühe mit LDA und mit RDA entsprechend dem Schweregrad ihrer Erkrankungen in der Medizinischen Tierklinik Leipzig

	Präparat	Firma	Wirkstoff	Dosierung
Entzündungs- hemmung (nach Indikation)	Metapyrin® 500 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg	Metamizol- Natrium	20-40 mg/kg KGW i.v.
	Dexasel® 0,2%	Selectavet, Weyarn-Holzolling	Dexamethason	0,02 mg/kg KGW i.v. oder i.m.
	Finadyne® RPS 50 mg/ml	Essex Pharma GmbH, München	Flunixin-Meglumin	2,2 mg/kg KGW i.v.
	Romefen® PR 10%	Merial GmbH, Hallbergmoos	Ketoprofen	3 mg/kg KGW i.v. oder i.m.
	Metacam® 20 mg/ml	Boehringer, Ingelheim	Meloxicam	0,5 mg/kg KGW i.v. oder s.c.
Chemotherapie (nach Indikation)	Ursofloxacin® 10%	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg	Enrofloxacin	2,5 mg/kg KGW i.v. oder s.c.
	Cobactan® 4,5%	Intervet, Unterschleißheim	Cefquinom	1 mg/kg KGW i.m.
	Marbocyl® 10%	Vetoquinol, Ravensburg	Marbofloxacin	2 mg/kg KGW i.m. oder s.c.
	Trimethosel®	Selectavet, Weyarn-Holzolling	Sulfadimidin, Trimetoprim	24 mg/kg KGW i.v. oder i.m. (Gesamtwirkstoff)
	Amoxisel®		Amoxicillin- Natrium	10 mg/kg KGW i.v., i.m. oder s.c.
	Genta® 100 mg/ml	CP-Pharma, Burgdorf	Gentamicinsulfat	4 mg/kg KGW i.v., i.m. oder s.c.
	Ursocyclin® 10%	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg	Oxytetracyclin- hydrochlorid	8 mg/kg KGW i.m.
Ursocyclin® - Schaumstäbe	Oxytetracyclin- hydrochlorid		2,4 g/Tier intrauterin	
Glucose- Lösung 5%	Glucose		500 g Glucose in 10 Liter Dauertropfinfusio n intravenös	
Energienstoff- wechsel- stabilisierung	Catosal®	Bayer, Leverkusen	Butafosfanum, Cyanocobalamin	3 x 25 ml i.v.
	Propylenglycol	Fa. Dr.Pieper, Wuthenow	Propylenglycol	2 x 200 ml/d per os
	Voren Suspension®	Boehringer, Ingelheim	Dexamethason	0,02 mg/kg s.c.

Tabelle 8 (Fortsetzung): Postoperative Behandlung der Kühe mit LDA und mit RDA entsprechend dem Schweregrad ihrer Erkrankungen in der Medizinischen Tierklinik Leipzig

	Präparat	Firma	Wirkstoff	Dosierung
Energiestoffwechselstabilisierung	Propylenglycol	Fa. Dr.Pieper, Wuthenow	Propylenglycol	2 x 200 ml/d per os
	Voren Suspension®	Boehringer, Ingelheim	Dexamethason	0,02 mg/kg s.c.
Kreislaufstabilisierung (nach Befund)	NaCl 0,9%	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg	isotonische NaCl-Lösung 0,9%	Dauertropfinfusion intravenös, nach Befund
Magen-Darm-Funktion (nach Indikation)	Genabil®	Boehringer, Ingelheim	Menbuton	10 mg/kg KGW i.v. oder i.m.
	Glaubersalz	WDT, Garbsen	Na-Sulfat-dekahydrat	60-120 g/Tier per os
	Dysticum®	Agraria Pharma, Dresden	Huminsäuren und ihre Natriumsalze	0,3 g/kg KGW per os
	Konstigmin®	Vetoquinol, Ravensburg	Neostigminbromid	0,01 mg/kg KGW s.c.
	Erythrocin®	Ceva Tierge-sundheit, Düsseldorf	Erythromycin	4 mg/kg KGW i.m. oder s.c.
Elektrolyt-haushalt Substitution (nach Befund)	KCl-Lösung® 1 molar	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg	KCl	i.v., nach Befund
	Magneversol®	WDT, Garbsen	Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	i.v., nach Befund
	Kalzibosel® 500 ml	Selectavet, Weyarn-Holzolling	Ca-Gluconat	i.v., nach Befund
Unterstützung des antioxidativen Systems	Vitamin C forte®	Vetoquinol, Ravensburg	Ascorbinsäure	5 g/Tier i.v.
	Vitamin E+ Selen pro inj.®	Albrecht, Aulendorf	Vitamin E, Selen	1,5 g Vitamin E/ 0,5 g Selen i.m.

### 3.6 Labordiagnostik

Im Labor der MTK Leipzig wurden, zusätzlich zu der klinischen Untersuchung auch ausgewählte klinisch-chemische Parameter und hämatologische Werte bestimmt. Für dieses Labor gelten die Referenzwerte und –bereiche analog der Publikation von FÜRLL (2005). Die in dieser Studie untersuchten Parameter wurden im Rahmen der Routinediagnostik in der MTK erhoben.

#### 3.6.1 Bestimmung der Parameter im Blutserum

Die Serumproben wurden mit einer gekühlten Zentrifuge (Eppendorf 5403, Hamburg) bei 1100xg zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde sofort gemessen. Der Asservate wurden in Eppendorfgefäße abgefüllt und bei –18°C gelagert.

Klinisch-chemische Untersuchungen erfolgten im klinikeigenen Labor am Hitachi 912 (Hitachi 912 Automatic Analyzer, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

Tabelle 9: Nachweisprinzipien, Geräte und Variationskoeffizienten in Serie (VKS) und von Tag zu Tag (VKT) der bestimmten Parameter (Geräte: A = Hitachi 912 Automatic Analyzer, B = ABL 555; Methode/Hersteller: 1 = Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, 2 = Fa. Randox Laboratories GmbH, Krefeld, 3 = Fa. Radiometer GmbH, Wilich)

	Parameter	Einheit	Gerät	Methode / Hersteller	Referenzwerte	VK S (%) (n=10)	VK T (%) (n=30)	
Eiweißstoffwechsel	ALB	g/l	A	mit Bromkresolgrün	1	30-39	1,23	2,52
	Creatinin	µmol/l	A	kinetischer Farbttest nach Jaffé	1	55-150	1,85	3,21
	HST	mmol/l	A	Kinetischer UV-Test	1	2,0-6,8	1,81	2,73
	TP	g/l	A	Biuret-Methode	1	68-82	1,21	3,03
Energie- und Fettstoffwechsel	BHB	mmol/l	A	UV-Methode	2	<0,62	2,55	4,07
	Bilirubin	µmol/l	A	mit Sulfanilsäure nach Jendrossik und Grof	2	<5,3	2,28	2,75
	Cholesterol	mmol/l	A	CHOD-PAP-Methode	1	≥1,50	1,77	2,24
	Glucose	mmol/l	A	Hexokinase-Methode	1	2,2-3,3	1,05	3,63
Leber-/ Muskel- und Knochenstoffwechsel	AP	U/l	A	optimierte Standard-Methode der DGKC	1	45-300	1,33	5,06
	AST	U/l	A		1	<80	2,62	3,89
	CK	U/l	A	NAC-aktivierte, optimierte Standard-Methode - DGKC	1	<200	1,76	5,02
	GGT	U/l	A	UV-Test; optimierte Standard-Methode - DGKC	1	<50	0,99	3,72
	GLDH	U/l	A		1	<30	3,27	2,44
	LDH	U/l	A		1	1500-3000	2,25	3,61
Mineral- und Spurenelementstoffwechsel	Ca	mmol/l	A	mit o-Kresolphthalein	1	2,00-2,54	1,84	3,39
	Cl	mmol/l	B	ionensensitive Elektrode	3	95-110	0,44	2,61
	K	mmol/l	B		3	3,9-5,2	0,02	3,58
	Na	mmol/l	B		3	135-157	0,40	2,49
	Mg	mmol/l	A	Xylidylblau-Reaktion	1	0,90-1,32	1,30	3,80
	P <sub>i</sub>	mmol/l	A	Molybdat-Reaktion	1	1,55-2,29	1,40	2,19

Mit Hilfe des Blutgasmesssystems ABL 555 (Radiometer GmbH, Wilich) wurden K, Na und Cl gemessen. In Tabelle 9 sind die untersuchten Parameter und die entsprechenden Methoden aufgeführt.

### 3.6.2 Bestimmungen der hämatologischen Parameter

Die EDTA-Röhrchen wurden mit dem ADVIA 120 Hämatologiesystem (Bayer Vital GmbH Diagnostics, Fernwald) bearbeitet und das große Blutbild bestimmt. In Tabelle 10 sind die gemessenen Parameter und Variationskoeffizienten, sowie das Messprinzip aufgeführt.

Tabelle 10: Methoden und Variationskoeffizienten der Bestimmung der hämatologischen Parameter

Hämatologische Parameter	Messprinzip	Referenzwerte	VK T (%) (n=30)
Leukozyten	Optische Methode im Laser-Messkanal (Laser-Diode, $\lambda=670$ nm)	5,0-10,0 G/l	3,04
Stabkernige Neutrophile		0,0-0,3 G/l	
Segmentk. Neutrophile		1,3-4,5 G/l	
Lymphozyten		2,5-6,5 G/l	
Monozyten		0,1-0,9 G/l	
Erythrozyten		5,0-10,0 T/l	0,99
Hämoglobin		5,5-8,1	0,86
Hämatokrit		0,24-0,46	1,65
Thrombozyten		100-600	2,48

### 3.6.3 Bestimmung des Leberfettgehaltes

Der Leberfettgehalt in dieser Arbeit wurde durch zwei verschiedene Methoden bestimmt.

#### 3.6.3.1 Kupfersulfat-Schwimmtest nach HERDT

HERDT et al. (1983) entwickelten ein indirektes, einfaches Bestimmungsverfahren im Sinne eines Schnelltestes auf der Basis der Dichtermittlung im Leberbioplat. Anschließend wird die gemessene Dichte mit dem Leberfettgehalt korreliert.

Zur Herstellung der  $\text{CuSO}_4$ -Stammlösung wurde mit einer elektronischen Feinwaage (Mettler Toledo, GmbH, Gießen) 158,54 g  $\text{CuSO}_4$  eingewogen und in 1000 ml dest. Wasser gelöst. Diese hergestellte Lösung hat eine Dichte von 1,100 g/ml. Die niedrigste Dichtestufe von 1,000 g/ml entspricht reinem dest. Wasser. Aus dieser  $\text{CuSO}_4$ -Stammlösung wurden 10 Messlösungen absteigender Konzentration hergestellt. Hierfür wurde in jeden 50 ml Maßkolben das in der Abbildung 4 angegebene Volumen der  $\text{CuSO}_4$ -Stammlösung gegeben, und danach jeweils auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Die daraus resultierende Dichte kann aus Abbildung 4 entnommen werden. Danach wurde die Dichte der hergestellten Lösung mit einer Senkspindel bestimmt und die Dichten durch Zugabe von dest. Wasser bzw.  $\text{CuSO}_4$ -Stammlösung auf den entsprechenden Wert eingestellt. Die Lösungen wurden bei Raumtemperatur aufbewahrt und die Dichte jede Woche einmal mit einer Senkspindel kontrolliert, da sich die Dichte der  $\text{CuSO}_4$ -Lösung durch Verunreinigung, Blut oder Leberstückchen und Temperaturschwankungen verändert (FÜRL 1989, KRETZSCHMAR 2008). Für die Testdurchführung wurde von jeder Messlösung 10 ml in trockene, saubere Glasreagenzröhrchen gefüllt und mit einem Gummistopfen verschlossen. Es wurde ca. 10-20 mg Leberprobe von Blut befreit und dann in die Messlösung mit der höchsten Dichte getaucht. Wenn die Probe auf der Oberfläche

schwamm, wurde sie in die jeweils nächst niedere Dichte umgesetzt. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis ein Absinken der Probe erfolgte (Abbildung 4).

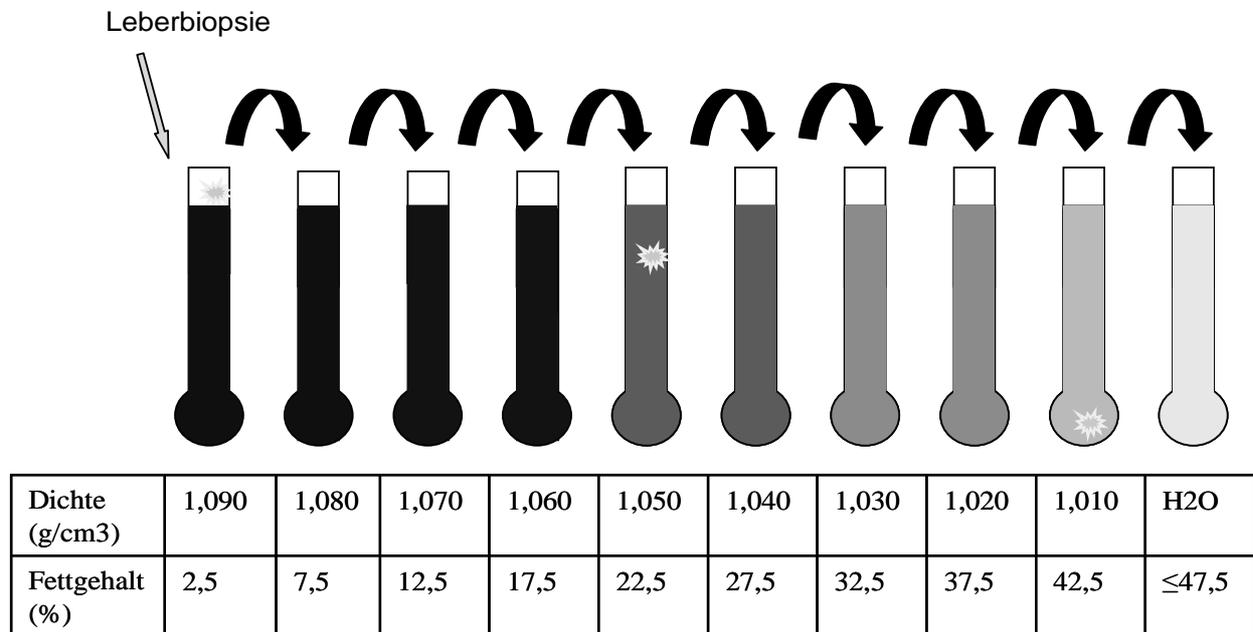


Abbildung 4: Herstellung der CuSO<sub>4</sub>-Lösungen mit absteigender Dichte

Der spezifische Lipidgehalt wurde mit folgender Gleichung bestimmt (FÜRL 1989) :

$$\text{Fettgehalt}(\%) = [\text{Dichte}] (\text{g/cm}^3) - 1,095) / -0,002$$

Wenn das Bioplat im dest. Wasser schwimmt, beträgt der Leberfettgehalt 47,5 % oder mehr.

### 3.6.3.2 Gravimetrische Methode

Mittels einer elektronischen Feinwaage (Mettler Toledo GmbH, Gießen) wurden ca. 100 mg Leberbioplat eingewogen und in einen 5 ml Glashomogenisator gegeben. Das Bioplat wurde mit 1 ml ATL-Tissue-Lysis-Buffer (Qiagen GmbH, Hilden), der für die Gewebelyse geeignet ist, homogenisiert und in ein Glasröhrchen mit Schliffstopfen überführt. Danach wurde der Homogenisator 2x mit jeweils 0,5 ml ATL-Tissue-Lysis-Buffer gespült. Die beiden Spüllösungen werden mit der Probelösung im Glasröhrchen vereinigt. Anschließend wird das Glasröhrchen mit einem Glasstopfen verschlossen. Die Proben wurden im Wasserbad 18 h bei 55°C inkubiert. Danach wird die Probe aus dem Thermostat genommen und abgekühlt. Der Leberfettgehalt wurde mit Hilfe von einem Chloroform-Methanol-Gemisch (2:1, v/v), wie von VEENHUIZEN et al. (1991) beschrieben, extrahiert. Zuerst werden 3 ml Chloroform-Methanol-Mischung zugegeben und 10 min mit einem Schüttler (Heidolph-REAX2, Schwabach) bei Stufe 6 geschüttelt. Danach wird das Glasröhrchen eine halbe Stunde im Kühlschrank bei 4°C temperiert. Anschließend wird die bearbeitete Probe sofort 10 min mit 2500xg zentrifugiert (Zentrifuge: EBA12,

Hettich, Tuttlingen), so dass sich zwei Phasen bilden. Die unterste Phase wird mit Hilfe einer Pasteurpipette aus dem Glashomogenisator pipettiert. Dieser Schritt wurde anschließend 2x mit jeweils 1 ml Chloroform wiederholt.

Jedesmal wurde die Probe in der Zentrifuge 10 min bei 2500xg zentrifugiert, die untere Schicht abgesaugt und wieder in dünnwandige Glasröhrchen abpipettiert.

Ein Glasröhrchen wurde vorher gewogen (Leergewicht), mit dem Extrakt befüllt und ca. 4 Stunden im Wasserbad ohne Stopfen bei 75°C bis zur Trockenheit eingengt. Nach dem Ausschalten des Thermostates wurde die Probe bis zum nächsten Tag in dem Wasserbad belassen, damit das Chloroform komplett verdunstet. Das Proberöhrchen wurde getrocknet und dann mit der elektronischen Feinwaage erneut gewogen (Bruttogewicht). Die Massendifferenz zwischen dem Bruttogewicht und dem Leergewicht ist der Leberfettgehalt der Probe.

### 3.7 Statistische Methoden

Die Zahlen aller Parameter wurden in Microsoft® Exceltabellen eingetragen und mit dem Programm SPSS 15 (SPSS GmbH Software München) statistisch ausgewertet. Auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Deskriptiv wurden Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert und 1. bis 3. Quartile ermittelt. Die Prüfung hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede erfolgte bei Normalverteilungen mit der Varianzanalyse und Bonferroni-Test, dem gepaarten t-Test sowie dem t-Test für unabhängige Stichproben. Lag eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung vor, erfolgte die Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test, dem U-Test nach Mann-Whitney und dem gepaarten Wilcoxon-Test. Die Signifikanzprüfung ordinal und kategorial geordneter Daten erfolgte mit Kreuztabellen, dem Chi<sup>2</sup>-Test und dem exakten Fisher-Test. Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mittels Korrelationskoeffizienten geprüft. Die grafischen Darstellungen erfolgten mit Box-Plots.

Die Ergebnisse der Signifikanz mit der Irrtums-Wahrscheinlichkeit p wurde wie folgt bewertet:

- nicht signifikant:  $p > 0,05$  (mit n.s. gekennzeichnet)
- signifikant:  $p \leq 0,05$  (mit \* gekennzeichnet)

In den Boxplots wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit aufeinander folgenden kleinen Buchstaben dargestellt.

Bewertung des Korrelationskoeffizienten r erfolgte wie folgt:

- sehr geringe Korrelation  $0 < r < | 0,2$
- geringe Korrelation  $| 0,21 | < r < | 0,5 |$
- mittlere Korrelation  $| 0,51 | < r < | 0,7 |$
- hohe (starke) Korrelation  $| 0,71 | < r < | 0,9 |$
- sehr hohe (starke) Korrelation  $| 0,91 | < r < | 1,0 |$

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vergleich zwischen dem Schwimmtest nach HERDT und der gravimetrischen Leberfettbestimmung

In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen der gravimetrischen Leberfettbestimmung und dem Schwimmtest nach HERDT et al. (1983) untersucht (Abbildung 5). Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen beiden Methoden bei einer Dichte von 1,000 bis 1,100 g/cm<sup>3</sup>, das einem Fettgehalt von 2,5% bis 47,5% entspricht. Der Bestimmtheitsmaß von  $r^2=0,805$  zeigt eine sehr enge Korrelation zwischen beiden Methoden. Die in Abbildung 5 eingezeichnete hellgraue Gerade zeigt die ideale Gerade an. Die gestrichelte Regressionsgerade hat einen Anstieg <1. Dies lässt auf einen geringen systematischen Fehler in einer der beiden Methoden schließen. Durch diesen direkten Vergleich konnte bestätigt werden, dass der CuSO<sub>4</sub>-Schwimmtest und die gravimetrische Leberfettbestimmung annähernd gleichwertig sind. Somit ist der CuSO<sub>4</sub>-Schwimmtest ein schneller, praktikabler Test, der auch unter Stallbedingungen durchgeführt werden kann.

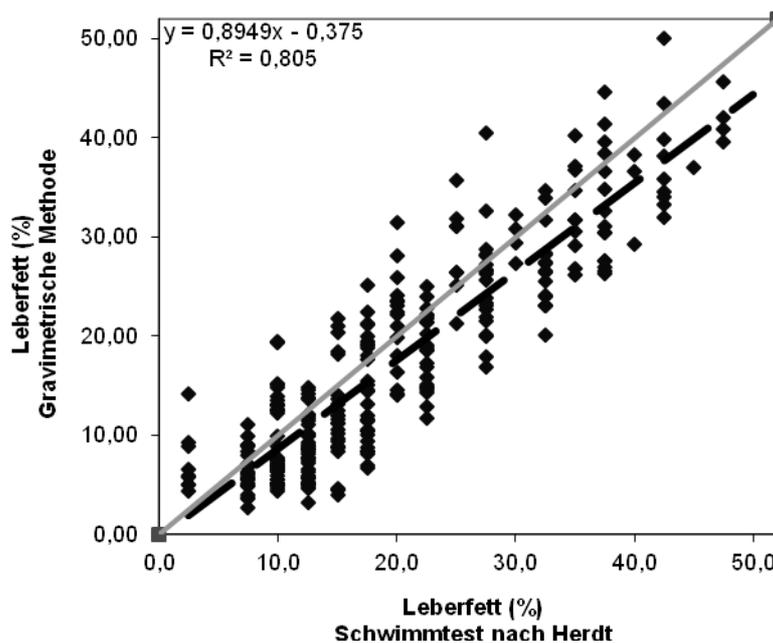


Abbildung 5: Korrelation zwischen der gravimetrischen Leberfettbestimmung und dem Schwimmtest nach HERDT et al. (1983) (hellgraue Gerade: Idealgerade; dunkle Gerade: Regressionsgerade)

### 4.2 Charakterisierung des Patientengutes

Anhand der klinischen und labormedizinischen Untersuchungen wurden verschiedene Erkrankungen bei den Kühen diagnostiziert. Die häufigste Krankheit war die LMV mit mehr als 75%. Die Mehrzahl dieser Kühe hatte zusätzliche bzw. Begleitkrankheiten (Tabelle 11). Kühe mit mehreren Erkrankungen sind mehrfach in

der Tabelle enthalten. 196 Kühe hatten eine LMV nach links und 40 nach rechts. In Tabelle wurde bei den aufgeführten Erkrankungen zwischen Erkrankungen mit und ohne LMV nicht unterschieden.

Tabelle 11: Übersicht über die Erkrankungen und deren Ausgang bei den untersuchten Kühen.

Krankheiten	Summe	Gruppe H (geheilt)		Gruppe E (Ex. letalis)	
	n	n	%	n	%
Alle Krankheiten	312	251	80,4	61	19,6
davon:					
LMV links	196	161	82,1	35	17,9
LMV rechts	40	35	87,5	5	12,5
Ketose (+LMV)	182	145	79,7	37	20,3
hgr. Endometritis (+LMV)	20	14	70,0	6	30,0
mgr. Endometritis (+LMV)	61	54	88,5	7	11,5
ggr. Endometritis (+LMV)	97	78	80,4	19	19,6
Mastitis Kategorie 1 (+LMV)	86	70	81,4	16	18,6
Mastitis Kategorie 2 (+LMV)	10	7	70,0	3	30,0
Indigestion	42	26	61,9	16	38,1
Akute Peritonitis (+LMV)	36	22	61,1	14	38,9
Enteritis (+LMV)	31	27	87,1	4	12,9
Festliegen (+LMV)	30	11	36,7	19	63,3
Pneumonie (+LMV)	18	9	50,0	9	50,0
Labmagenulzera (+LMV)	11	4	36,4	7	63,6
Chronische Peritonitis (+LMV)	10	5	50,0	5	50,0
Retentio secundinarum (+LMV)	7	3	42,9	4	57,1
Puerperale Septikämie (+LMV)	7	3	42,9	4	57,1
Multiorganversagen (+LMV)	6	0	0,0	6	100,0

In dieser Studie wurden häufig Begleitkrankheiten, wie Endometritis (Häufigkeit: 57,1%), Mastitis (30,8%), Peritonitis (14,7%), Enteritis (9,9%), Pneumonie (5,8%), puerperale Septikämie (2,2%) und Retentio Secundinarum (2,2%) diagnostiziert. Alle Kühe mit Multiorganversagen mussten aufgrund der Schwere der Erkrankung euthanasiert werden bzw. sind gestorben.

### 4.3 Krankheitsbezogene Einteilung der klinischen und klinisch-chemischen Befunde

#### 4.3.1 Befunde bei Patienten der Gruppen H und E

Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle A 1 aufgeführt. Der Median des Leberfettgehaltes in der Gruppe H lag mit 14,2 % im ggr. Bereich, in der Gruppe E dagegen signifikant höher bei 23,9 % (Abbildung 6). Der Medianwert des BCS war in beiden Gruppen mit 2,5 gleich. Ein signifikanter Unterschied konnte der zwischen der Pulsfrequenz in Gruppe H und in Gruppe E ermittelt werden. Der Median der IKT lag

ebenfalls bei beiden Gruppen über dem Referenzbereich ( $p > 0,05$ ). Die Pbw zwischen der Gruppe H und der Gruppe E unterschieden sich signifikant. Die Atmungsfrequenzen lagen in beiden Gruppen im Referenzbereich mit signifikanten Unterschieden. Für die AST und Bilirubin wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen H und E berechnet (Abbildung 6).

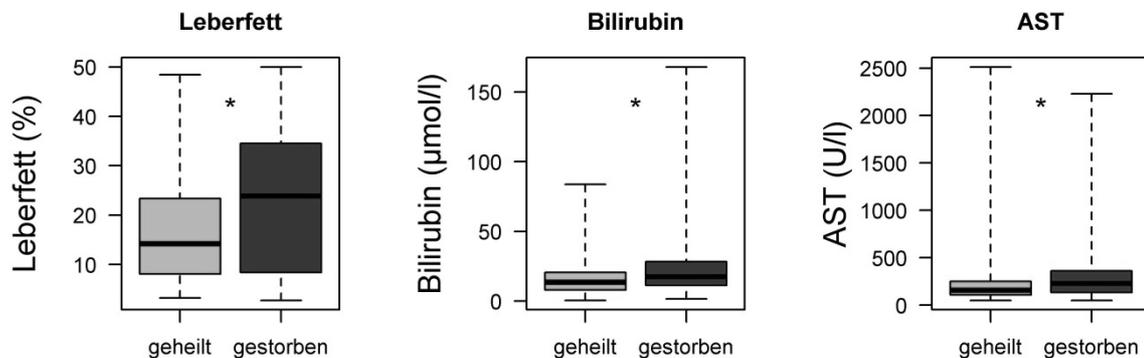


Abbildung 6: Vergleich der Parameter Leberfettgehalt, Bilirubin und AST zwischen den Gruppen H und E (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Die Medianwerte von Glucose und BHB in beiden Gruppen und von TP in der Gruppe E liegen über dem Referenzbereich. Die Medianwerte der CK-Aktivitäten lagen in beiden Gruppen oberhalb des Referenzwertes, aber ohne signifikante Unterschiede. Die Konzentrationen von Harnstoff und Creatinin lagen in beiden Gruppen H und E im physiologischen Bereich. Beide Gruppen zeigten eine Hypomagnes-, Hypophosphat- und eine Hypokaliämie, wiesen aber nur bei K statistisch signifikante Unterschiede auf. Im Blutbild bestand in beiden Gruppen eine Lymphopenie ohne signifikante Unterschiede. Die anderen hämatologischen Parameter lagen innerhalb ihrer Referenzbereiche. Mit dem Leberfett korrelierten gesichert u.a. BHB (0,620), LDH, (0,579), AST (0,359), Bilirubin (0,367), Cholesteroll (-0,278) sowie Leukozyten (-0,202) (Tabelle 14), den Krankheitsausgang zeigten nur über ROC- und AUC-Analysen K, Bilirubin und LDH gesichert an (Tabelle A 25).

#### 4.3.2 Patientenbefunde der Gruppen H und E mit linksseitiger LMV

In Tabelle A 2 sind für beide Gruppen die Medianwerte und die 1. und 3. Quartile aufgeführt. Der Medianwert des Leberfettgehaltes war in Gruppe E mit 28,3 % hoch signifikant höher als in Gruppe H (18,2 %) (Abbildung 7). Beide Gruppen zeigten eine reduzierte Pansenmotorik. Die Af lag bei beiden Gruppen im physiologischen Bereich, war in Gruppe H aber signifikant höher.

Die BHB-, Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie die GLDH-, CK und AST-Aktivitäten ( $p < 0,05$ , Abbildung 7 und Abbildung 8) lagen in beiden Gruppen über den Referenzbereichen mit höheren Werten in Gruppe E. Die Cholesterollkonzentration lag nur bei Gruppe E unterhalb des Referenzbereiches ( $p > 0,05$ ). Die TP-Konzentration war mit  $\bar{x} = 83$  g/l nur in der Gruppe E leicht erhöht ( $p > 0,05$ ), die Mediane der Albumin-Konzentrationen dagegen blieben in beiden Gruppen im physiologischen Bereich. Der Median der LDH-Aktivität bewegte sich in der Gruppe

H leicht unter dem physiologischen Bereich und blieb bei der Gruppe E im Referenzbereich.

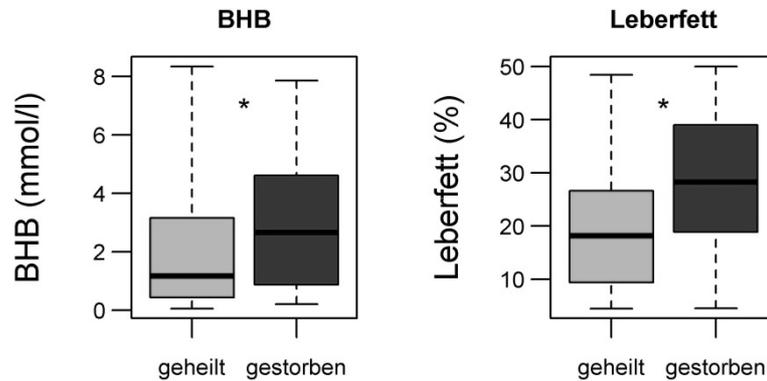


Abbildung 7: BHB und Leberfettgehalt bei Kühen der Gruppen H und E mit linksseitiger LMV (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Obwohl die Harnstoff- und Creatininkonzentrationen im physiologischen Bereich lagen, konnte bei Creatinin zwischen beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

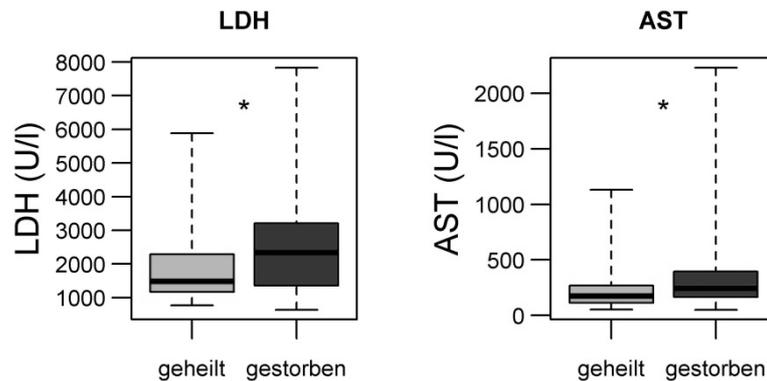


Abbildung 8: LDH und AST bei Kühen der Gruppen H und E mit linksseitiger LMV (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

In beiden Gruppen zeigten sich eine Hypophosphat-, Hypomagnes- und eine Hypokaliämie. Im Gegensatz zur Gruppe E hatte Gruppe H eine Lymphopenie.

#### 4.3.3 Patientenbefunde der Gruppen H und E mit rechtsseitiger LMV

In Tabelle A 3 sind alle untersuchten Parameter aufgeführt. Der Leberfettgehalt in Gruppe E war mit  $\bar{x} = 6,3\%$  niedriger als in Gruppe H mit  $\bar{x} = 12,2\%$  ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 9). In beiden Gruppen überschritten die Pulsfrequenzen den oberen Referenzwert.

Die Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie die AST-, CK- und GLDH-Aktivitäten lagen in beiden Gruppen über den Referenzbereichen. In der Gruppe E sank der Median der Cholesterolkonzentration unter den Referenzbereich ab. Die Albumin-Konzentration war nur bei Gruppe E leicht erniedrigt. Die Harnstoffkonzentration lag in Gruppe E über dem physiologischen Bereich ohne

signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen H und E. Die Kühe der Gruppe E zeigten gegenüber der Gruppe H eine Hypomagnes- und Hypokaliämie, wobei die Kaliumkonzentration in Gruppe E signifikant unter der Kaliumkonzentration der Gruppe H lag (Abbildung 9). Die Mediane der Leukozyten- ( $p \leq 0,05$ ), der segmentk. neutrophilen Granulozyten- ( $p \leq 0,05$ ), der Monozyten- und der Thrombozytenzahl lagen in Gruppe E über dem Referenzbereich, die Lymphozytenzahl sank bei allen Kühen unterhalb diesen Bereich ab.

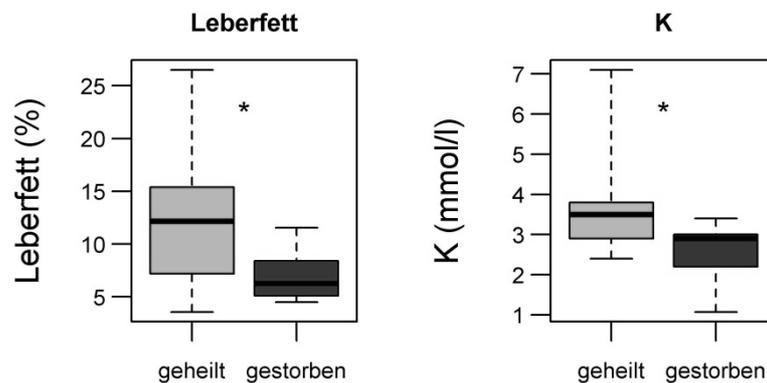


Abbildung 9: Leberfettgehalt und K-Konzentration in den Gruppen H und E mit rechtsseitiger LMV (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

#### 4.3.4 Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Labmagenulzera

Die Befunde aller untersuchten Parameter sind in Tabelle A 4 aufgeführt. Kühe mit Labmagenulzera hatten einen Leberfettgehalt in Gruppe E im mgr. Bereich, in Gruppe H im ggr. Bereich ( $p > 0,05$ ). Die Pulsfrequenz lag in beiden Gruppen oberhalb des Referenzbereiches bei 80 Schlägen/min. In beiden Gruppen zeigte sich ebenfalls eine reduzierte Pansenmotilität. Die BHB-, Glucose- und Bilirubinkonzentrationen sowie AST- und CK-Aktivität nahmen bei beiden Gruppen zu und überschritten die Referenzbereiche. Der Median der BHB-Konzentration war in Gruppe E höher als bei Gruppe H. Umgekehrt verhielt sich dagegen der Median der Glucosekonzentration. Die GLDH-Aktivität lag bei Gruppe E oberhalb des Referenzbereiches, wogegen in Gruppe H die Enzymaktivität im physiologischen Bereich blieb ( $p \leq 0,05$ ). Die Cholesterolkonzentration in der Gruppe E lag mit 1,09 mmol/l unterhalb des Referenzbereiches.

Beide Gruppen zeigten eine Hypomagnes- und Hypokaliämie. Zusätzlich hatte Gruppe H eine leichte Hypokalz- und Gruppe E eine leichte Hypophosphatämie. Im Blutbild bestand in Gruppe E eine leichte Erythrozytopenie und eine Thrombozytose, wogegen in Gruppe H eine Lymphopenie festgestellt werden konnte.

#### 4.3.5 Klinische und labordiagnostische Befunde bei den Patienten der Gruppen H und E mit Indigestionen

Die Tabelle A 5 zeigt Ergebnisse für alle Parameter. Der Leberfettgehalt beider Patientengruppen lag im ggr. Bereich. Der Median des Leberfettgehaltes lag mit  $\bar{x} = 8,8\%$  bzw.  $\bar{x} = 9,4\%$  in beiden Gruppen im ggr. Bereich. Die Pulsfrequenz überschritt in beiden Gruppen den Referenzbereich. Die Pansenkontraktionen waren in beiden Gruppen reduziert.

Die Glucose- und Bilirubinkonzentrationen sowie AST- und CK-Aktivität lagen in beiden Gruppen oberhalb der Referenzbereiche. Die Cholesterolkonzentration sank in Gruppe E unter den Referenzbereich, blieb aber bei Gruppe H im physiologischen Bereich ( $p \leq 0,05$ , Abbildung 10). Der Median der ALB-Konzentration sank bei Gruppe E auf 28 g/l, blieb aber bei der Gruppe H im physiologischen Bereich ( $p \leq 0,05$ , Abbildung 10).

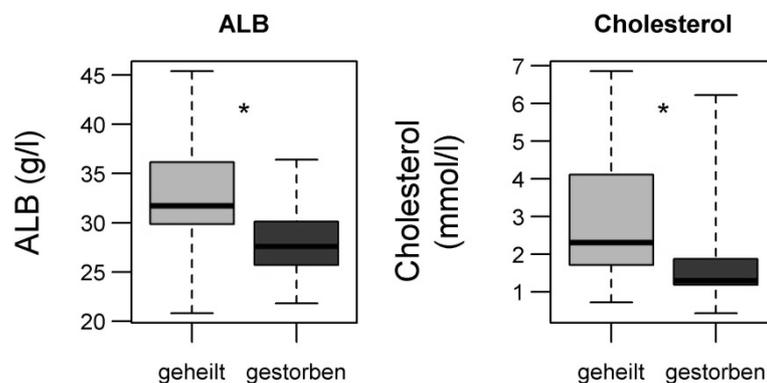


Abbildung 10: ALB und Cholesterol bei Kühen der Gruppen H und E mit Indigestionen (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

In beiden Gruppen wurden eine Hypomagnes- und eine Hypokaliämie festgestellt. Die Lymphozytenzahl lag in beiden Gruppen unterhalb des Referenzwertes. Hingegen lag der Medianwert der segmentk. neutrophilen Granulozyten in Gruppe E oberhalb des Referenzbereiches ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3.6 Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Enteritis

Bei den Kühen mit einer Enteritis lag der Leberfettgehalt bei Gruppe H im ggr. Bereich ( $\bar{x} = 9,0\%$ ) und bei Gruppe E im mgr. Bereich ( $\bar{x} = 29,7\%$ ) ( $p \leq 0,05$ , Tabelle A 6). Die Pulsfrequenz und die IKT überschritten bei beiden Gruppen den Referenzbereich.

Die Aktivität der Enzyme GLDH, AST und CK sowie die Glucose-, BHB- und Bilirubinkonzentration stiegen in beiden Gruppen an. Der Median der GGT-Aktivität war in Gruppe E erhöht, blieb aber bei Gruppe H im physiologischen Bereich ( $p > 0,05$ ). Die Konzentration des TP stieg in Gruppe E auf  $\bar{x} = 92$  g/l, blieb aber bei Gruppe H im physiologischen Bereich. Beide Gruppen zeigten eine Hypomagnes- und Hypokaliämie. Der Median der Lymphozytenzahl lag in Gruppe H mit  $\bar{x} = 2,07$  G/l unterhalb des Referenzbereiches. Im Gegensatz dazu lag der Medianwert der

Monozytenanzahl in Gruppe E über dem physiologischen Bereich, blieb aber bei Gruppe H im Referenzbereich.

#### 4.3.7 Klinische und labormedizinische Befunde bei den Patienten der Gruppen H und E mit einer Ketose

In diese Gruppe sind alle Tiere eingegangen, die erhöhte Ketonkörper im Blut hatten (Tabelle A 7). Der Leberfettgehalt der Gruppe E war mit  $\bar{x} = 29,2\%$  höher als in der Gruppe H mit  $\bar{x} = 20,2\%$ ; ( $p \leq 0,05$ ). Der BCS lag bei allen Patienten mit  $\bar{x} = 2,5$  unter dem Referenzbereich. Die Mediane der Pulsfrequenz lagen in beiden Gruppen bei  $\bar{x} = 80/\text{min}$ ; die IKT war in Gruppe E mit  $\bar{x} = 39,4^\circ\text{C}$  höher als in Gruppe H mit  $\bar{x} = 39,2^\circ\text{C}$ . Die Pansenkontraktionen waren in Gruppe E niedriger ( $\bar{x} = 1/\text{min}$ ) als in Gruppe H ( $\bar{x} = 2/\text{min}$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Die BHB- ( $p \leq 0,05$ ), Glucose und Bilirubin ( $p \leq 0,05$ )-Konzentrationen sowie AST- ( $p \leq 0,05$ ), CK- ( $p \leq 0,05$ ) und GLDH-Aktivitäten stiegen in Gruppe E stärker an als in Gruppe H. Die Cholesterolkonzentration sank nur in Gruppe E unter den Referenzbereich. Die TP-Konzentration erhöhte sich nur in Gruppe E. Die Pi-, K- und Mg-Konzentrationen sanken unter den jeweiligen physiologischen Bereich. Die Mediane der Pi- und K-Konzentrationen ( $p \leq 0,05$ ) waren in Gruppe E niedriger als in Gruppe H. Bei der Mg-Konzentration verhielt es sich umgekehrt. Die Blutbildparameter lagen alle im Referenzbereich, nur die Lymphozytenzahlen der Gruppe H fielen unter den Referenzbereich ab.

#### 4.3.8 Befunde der Patienten mit Mastitis

Die aufgetretenen Mastitiden wurden nach dem Schema von PYORALA und SYVAJARVI (1987) eingeteilt. Die Kriterien zur Unterscheidung von Kategorie 1 und 2 sind in Tabelle 12 aufgeführt. Die Daten der untersuchten Parameter für Kategorie 1 sind im Anhang in Tabelle A 8 und für Kategorie 2 in Tabelle A 9 zusammengefasst.

Tabelle 12: Mastitseinteilung bei Kühen anhand klinischer Anzeichen nach PYORALA und SYVAJARVI (1987)

	<b>Kategorie 1</b>	<b>Kategorie 2</b>
Systemische Veränderungen	Rektaltemperatur $\leq 40,5^\circ\text{C}$ und/oder ggr. Anorexie und Apathie	Rektaltemperatur $\geq 40,5^\circ\text{C}$ und/oder hgr. Anorexie und Apathie oder Festliegen
Lokale Veränderungen	ggr. Schwellung und Empfindlichkeit der betroffenen Viertel	starke Schwellung, Verhärtung und hgr. schmerzhaft bei Berührung
Milchsekret	Milchcharakter erhalten, leicht wässrig, Farbabweichung und/oder Klümpchen und Flocken	Milchcharakter aufgehoben, Konsistenz serumähnlich, eitrig und/oder blutig

Die Leberfettgehalte bei Kühen mit einer Mastitis Kategorie 1 lagen in beide Gruppen im ggr. erhöhten Bereich ( $\bar{x} = 14,4\%$  bzw.  $\bar{x} = 15,0\%$ ). Sowohl bei den Mastitiden der Kategorie 1 als auch der Kategorie 2 war der BCS in beiden Gruppen reduziert. Die Pulsfrequenzen lagen bei beiden Gruppen über dem Referenzbereich. Die Kühe

zeigten in beiden Kategorien leichtes bis mgr. Fieber mit Temperaturen zwischen 38,5°C und 39,8°C. Kühe mit einer Mastitis Kategorie 1 hatten in beiden Gruppen etwas mehr Pbw als die Kühe mit einer Mastitis Kategorie 2.

Die Glucose- und Bilirubin-Konzentration sowie AST- und CK-Aktivitäten lagen in beiden Gruppen über den Referenzbereichen. Bei den Kühen der Gruppe H lag der Median der GLDH-Aktivität oberhalb -, der Gruppe E innerhalb des Referenzbereiches. Die TP-Konzentration war nur in Gruppe E mit  $\bar{x} = 84$  g/l leicht erhöht. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten in Gruppe E eine Hypoalbuminämie. Beide Gruppen hatten eine Hypomagnes-, Hypophosphat- und eine Hypokaliämie. Die Mediane der Lymphozytenzahlen lagen in beiden Gruppen unterhalb des Referenzbereiches.

Bei den Kühen mit einer Mastitis der Kategorie 2 lagen die Leberfett-Medianwerte in beiden Gruppen im ggr. erhöhten Bereich ( $\bar{x} = 7,5\%$  bzw.  $\bar{x} = 6,9\%$ ).

Die Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen und die AST-Aktivität lagen in beiden Gruppen über den Referenzbereichen. Bei den Kühen der Gruppe E lag der Median der GLDH-Aktivität ebenfalls oberhalb des Referenzbereiches. Der Medianwert der TP-Konzentration lag nur bei Gruppe H über dem Referenzbereich. Die Albumin-Konzentration sank in beiden Gruppen unter den physiologischen Bereich. In Gruppe E war der Median der Harnstoffkonzentration mit  $\bar{x} = 17,1$  mmol/l stärker erhöht. Beide Gruppen zeigten eine Hypokaliämie. In Gruppe E bestanden eine Lymphopenie und eine Neutrophilie.

### 4.3.9 Befunde der Patienten der Gruppen H und E mit Endometritis

In dieser Arbeit wurden die Endometritiden in 3 Kategorien nach dem Schema von (DEKRUIF 1994) und (SATTLER 2001) eingeteilt. Folgende Kriterien zur Einteilung der Endometritiden wurden verwendet:

- ggr.: einige Eiterflocken
- mgr.: mukopurulenter Ausfluss
- hgr.: purulent Ausfluss

In Tabelle A 10 bis Tabelle A 12 sind die Ergebnisse dargestellt. Die Kühe mit einer ggr. Endometritis hatten in Gruppe H und E einen mgr. Leberfettgehalt, der in Gruppe E signifikant höher war ( $\bar{x} = 19,0\%$  bzw.  $\bar{x} = 27,6\%$ ,  $p \leq 0,05$ ) (Abbildung 12). Die Kühe beider Gruppen zeigten einen erhöhten Puls und eine erhöhte IKT. Kühe der Gruppe E hatten eine reduzierte Pansenmotorik und eine erhöhte Atemfrequenz im Vergleich zu Gruppe H ( $p \leq 0,05$ ).

Die Bilirubinkonzentration sowie die AST- (Abbildung 11), CK- und der GLDH-Aktivität stiegen in beiden Gruppen an mit signifikanten Unterschieden zwischen Gruppe H und E bei den GLDH- und AST-Aktivitäten.

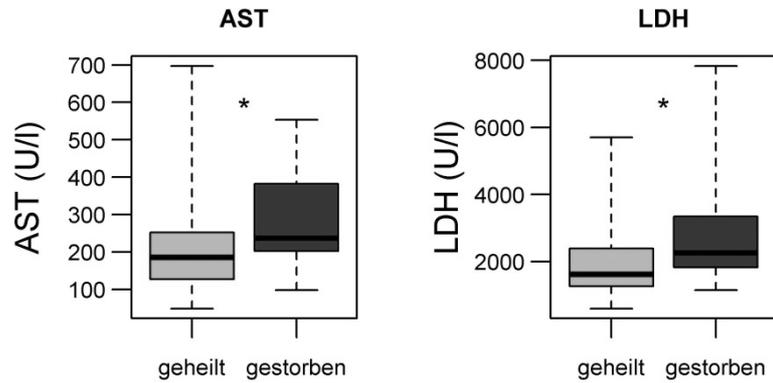


Abbildung 11: AST und LDH bei Kühen der Gruppen H und E mit einer ggr. Endometritis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Beide Gruppen zeigten reduzierte Cholesterolkonzentrationen, eine Hyperglykämie und eine Hyperketonämie. In Gruppe E waren die signifikant höheren Glukose-Konzentrationen als in Gruppe H (Abbildung 12). Die LDH-Aktivität war bei beiden Gruppen im Referenzbereich. Die Creatinin- und Harnstoffkonzentrationen waren in beiden Gruppen im physiologischen; bei der Creatininkonzentration bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In beiden Gruppen wurden eine Hypomagnes-, Hypokali- sowie in Gruppe H eine Hypophosphatämie festgestellt. Die K-Konzentration war in Gruppe E niedriger als in Gruppe H ( $p < 0,05$ ). Im Blutbild zeigte sich bei Gruppe H eine Lymphopenie.

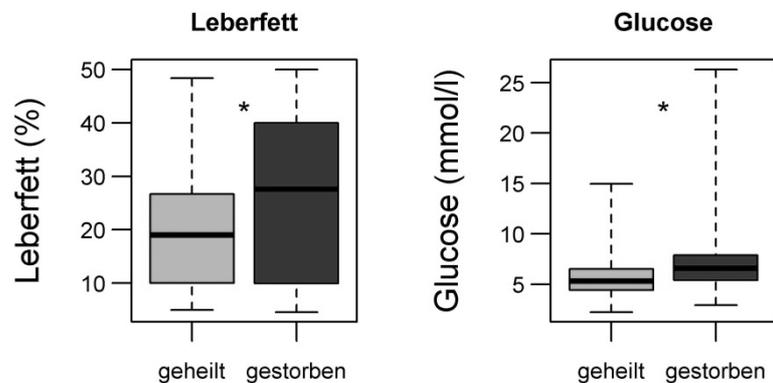


Abbildung 12: Leberfettgehalt und Glucose der Gruppen H und E bei Kühen mit einer ggr. Endometritis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

In der Gruppe E wurden signifikant höhere Lymphozyten- und Thrombozytenzahlen gemessen als in Gruppe H. Kühe mit einer **mgr. Endometritis** hatten in der Gruppe H mgr. und in Gruppe E ggr. Leberfettgehalte ( $\bar{x} = 19,0\%$  bzw.  $\bar{x} = 14,6\%$ ,  $p > 0,05$ ). Die Pulsfrequenz und die IKT waren in beiden Gruppen erhöht, die Atemfrequenz nur in Gruppe E. Beide Gruppen hatten eine reduzierte Pansenmotorik.

Die BHB-, Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie die AST-, CK- und die GLDH-Aktivitäten (Gruppe H) waren erhöht. Eine Hyperketonämie bestand nur in Gruppe H. Die Cholesterolkonzentration sank bei beiden Gruppen unter den Referenzbereich. Eine Hypoalbuminämie zeigte sich nur in Gruppe E. In beiden Gruppen war die CK-Aktivität erhöht. Beiden Gruppen hatten eine Hypomagnes-,

eine Hypophosphat- und eine leichte Hypokaliämie. Bei der hämatologischen Untersuchung fielen in beiden Gruppen eine Lymphopenie und in Gruppe E zusätzlich eine Neutrophilie mit einer Linksverschiebung auf.

Kühe mit einer **hgr. Endometritis** hatten in Gruppe E einen extrem höheren Leberfettgehalt lag als in Gruppe H ( $\bar{x} = 13,8\%$  bzw.  $\bar{x} = 35,8\%$ ,  $p \leq 0,05$ , Abbildung 13). In beiden Gruppen lag der BCS unterhalb des Referenzbereiches. Die Pulsfrequenz und die Körpertemperatur waren erhöht. Die Pansenkontraktionen waren in beiden Gruppen reduziert. Die AST-, CK - und GLDH-Aktivitäten stiegen in beiden Gruppen über den Referenzbereich. Die AST-Aktivität und die Bilirubinkonzentration waren in Gruppe E signifikant höher als in Gruppe H (Abbildung 13, Abbildung 14). In Gruppe E sank die Cholesterolkonzentration unter den Referenzbereich, zwischen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied (Abbildung 14). Die BHB- und Glucosekonzentrationen waren in beiden Gruppen erhöht, die BHB-Konzentration in Gruppe E signifikant höher als in Gruppe H (Abbildung 13).

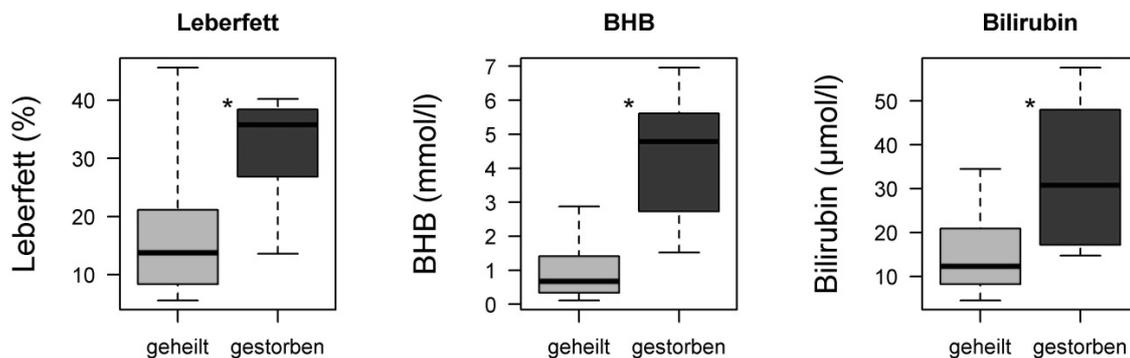


Abbildung 13: Leberfettgehalt, BHB und Bilirubin bei Kühen der Gruppen H und E mit einer hgr. Endometritis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Die TP-Konzentration blieb in beiden Gruppen im Referenzbereich, aber beide Gruppen zeigten eine Hypoalbuminämie. Die LDH-Aktivität lag bei Gruppe H unterhalb des physiologischen Bereiches und bei Gruppe E oberhalb des Referenzbereiches.

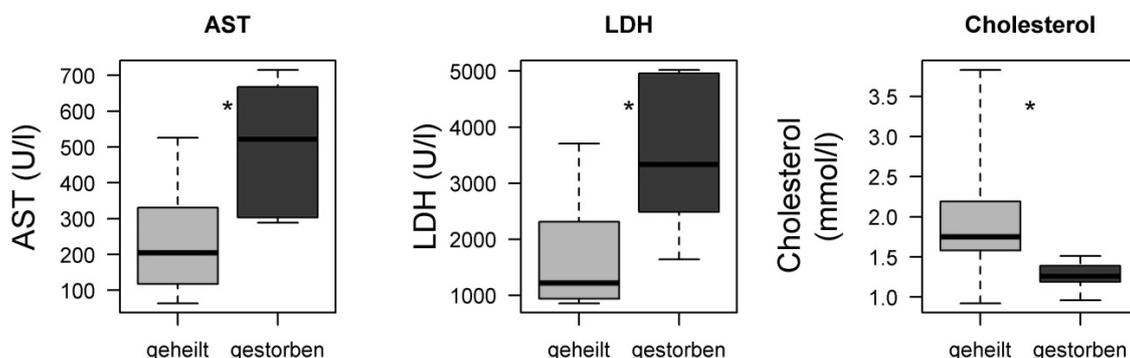


Abbildung 14: AST, LDH und Cholesteroll bei Kühen der Gruppen H und E mit einer hgr. Endometritis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Dieser Unterschied der LDH-Aktivitäten ist statistisch signifikant (Abbildung 14). Die Mg-, K- und Phosphat-Konzentration waren in beiden Gruppen erniedrigt. Hämatologisch bestand eine Lymphopenie.

#### 4.3.10 Befunde bei Patienten der Gruppen H und E mit Peritonitis

In dieser Arbeit wurde zwischen akuter und chronischer Peritonitis unterschieden. Die Unterscheidung zwischen chronischer und akuter Peritonitis erfolgte in der klinischen Routine entweder durch Untersuchung des Bauchhöhlenpunktes oder durch die Untersuchung des Abdomens während einer Operation.

Die Befunde der Kühe mit einer **akuten Peritonitis** enthält Tabelle A 13. Zwar lag bei Kühen mit einer akuten Peritonitis der Leberfettgehalt in Gruppe E im mgr. und in Gruppe H im ggr. Bereich, es konnte aber zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der BCS lag in beiden Gruppen unterhalb des Referenzbereiches. Die Pulsfrequenz und die inneren Körpertemperatur waren in beiden Gruppen erhöht, die Pansenmotilität reduziert.

In beiden Gruppen bestanden eine Hyperbilirubinämie, eine Hyperketonämie, eine Hyperglykämie und erhöhte AST- sowie CK-Aktivitäten, in Gruppe E eine erhöhte GLDH-Aktivität. Die die AP- und GGT-Aktivitäten waren physiologisch. Die Cholesterolkonzentration sank nur in Gruppe E unter den Referenzbereich.

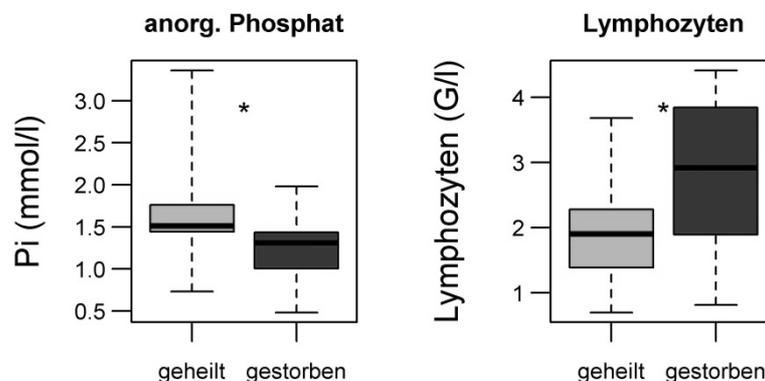


Abbildung 15: Pi-Konzentration und Lymphozytenzahl bei Kühen der Gruppen H und E mit akuter Peritonitis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

In beiden Gruppen bestanden eine Hypokali-, eine Hypophosphat- und eine Hypomagnesämie, die Phosphatkonzentration lag in Gruppe E signifikant niedriger als in Gruppe H (Abbildung 15). In Gruppe H wurden eine Neutrophilie und eine Lymphopenie festgestellt, wobei Gruppe E eine signifikant höhere Lymphozytenzahl zeigte (Abbildung 15).

Kühen mit **chronischer Peritonitis** (Tabelle A 14) hatten einen Leberfettgehalt im ggr. Bereich. Der Des BCS lag unterhalb des physiologischen Bereiches. Die Pulsfrequenz war in beiden Gruppen, die IKT nur bei Gruppe E erhöht. In beiden Gruppen war die Pansenmotorik leicht reduziert.

Die AST- und CK-Aktivitäten sowie die Glukosekonzentration lagen in beiden Gruppen über dem Referenzbereich, die Bilirubin-, BHB- und

Cholesterolkonzentrationen (Abbildung 16) nur in Gruppe E. Zwischen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied (Abbildung 16). In Gruppe H waren die Leberenzyme GLDH und GGT gegenüber Gruppe E erhöht.

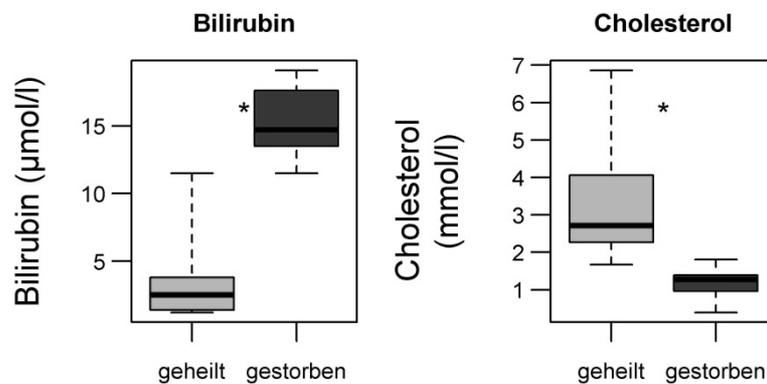


Abbildung 16: Bilirubin und Cholesterol bei Kühen der Gruppen H und E mit einer chronischen Peritonitis (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Alle Kühe mit einer chronischen Peritonitis hatten eine Hypomagnes-, eine Hypophosphat- und eine Hypokaliämie. In beiden Gruppen zeigte sich eine Lymphopenie und in Gruppe E zusätzlich noch eine Neutrophilie.

#### 4.3.11 Klinische und labormedizinische Befunde bei den Gruppen H und E mit Pneumonie

Tabelle A 15 enthält die statistischen Maßzahlen beider Gruppen. Der Leberfettgehalt lag in Gruppe H im ggr., bei den Kühen der Gruppe E im mgr. Bereich. Der BCS war in beiden Gruppen vermindert, dabei in Gruppe E weniger als in Gruppe H ( $p \leq 0,05$ ). Beiden Gruppen hatten eine reduzierte Pansenmotorik sowie eine Tachykardie und eine Tachypnoe.

Die AST-Aktivität sowie die Bilirubin- und Glucose-Konzentrationen waren in beiden Gruppen erhöht, die GLDH- und CK-Aktivitäten (Abbildung 17) sowie die BHB- und Gesamteiweiß-Konzentration nur in Gruppe E. Die Kühe beider Gruppen hatten eine Hypokali-, eine Hypophosphat- und eine Hypomagnesämie. Eine Leukozytose bestand in Gruppe H. Beiden Gruppen zeigten eine Lymphopenie und eine Neutrophilie.

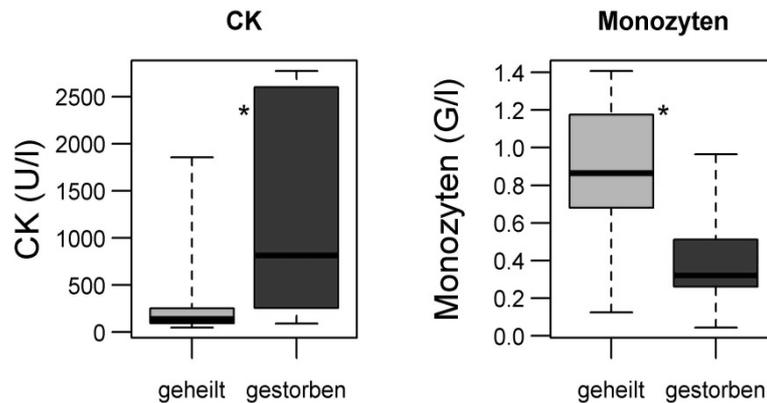


Abbildung 17: CK-Aktivität und der Monozytenzahl bei Kühen der Gruppen H und E mit Pneumonie(\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

#### 4.3.12 Patientenbefunde der Gruppen H und E mit Festliegen

Die Ergebnisse dieser Gruppe sind in Tabelle A 16 zu finden. Bei festliegenden Kühen betrug der Leberfettgehalt in Gruppe H  $\bar{x} = 15,1\%$ , in Gruppe E  $\bar{x} = 29,2\%$  ( $p > 0,05$ ). Der BCS war in beiden Gruppen erniedrigt. Die Kühe zeigten in beiden Gruppen Fieber, eine Tachykardie und eine reduzierte Pansenmotorik ( $p \leq 0,05$ ). Gruppe E hatte fast keine Pansenkontraktionen mehr (Abbildung 18).

In beiden Gruppen konnten erhöhte Glucose- und Bilirubinkonzentrationen sowie GLDH-, AST- und CK-Aktivität festgestellt werden. In Gruppe E lagen die BHB-Konzentration und die GGT-Aktivität oberhalb des Referenzbereiches. Beide Gruppen hatten reduzierte Cholesterolkonzentrationen. Die Harnstoff- und Creatininkonzentrationen waren physiologischen.

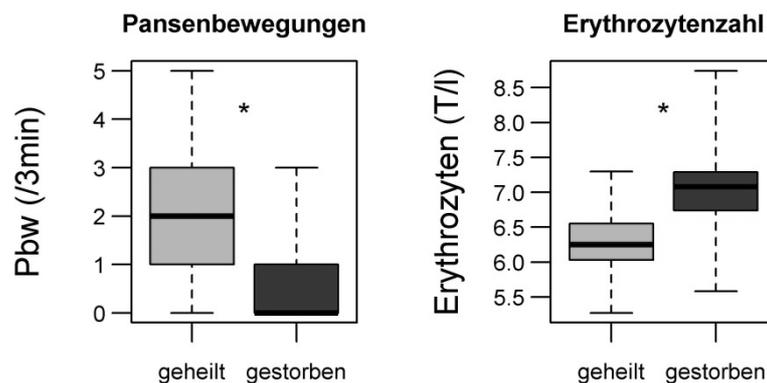


Abbildung 18: Pansenbewegungen und Erythrozytenzahlen der Gruppen H und E bei festliegenden Kühen (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

In beiden Gruppen wurden eine Hypomagnes- und eine Hypokaliämie, eine Hypophosphatämie nur in Gruppe H und eine leichte Hyponaträmie in Gruppe E beobachtet. Obwohl in beiden Gruppen die Cl-Konzentration im physiologischen Bereich lag konnte ein Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Alle Parameter des Blutbildes lagen im physiologischen Bereich. Es zeigte

sich aber, dass die Erythrozytenzahl in Gruppe E signifikant höher lag als bei Gruppe H (Abbildung 18).

### 4.3.13 Patientenbefunde bei den Patienten in Gruppen H und E mit Retentio secundinarum

In Tabelle A 17 sind die Befunde der Kühe mit einer Retentio sec. aufgeführt. Der Leberfettgehalt lag in Gruppe H im ggr. und in Gruppe E im mgr Bereich ( $\bar{x} = 9,4\%$  bzw.  $\bar{x} = 18,3\%$ ,  $p > 0,05$ ). Der BCS war in beiden Gruppen erniedrigt. Gruppe E zeigte beschleunigte Atem- und Pulsfrequenzen. Die IKT war in beiden Gruppen erhöht, die Pansenmotilität stark reduziert.

Beide Gruppen zeigten eine erhöhte Glucose-, BHB- und Bilirubin-Konzentrationen und erhöhte AST- und CK-Aktivitäten. Die Cholesterolkonzentrationen lagen bei beiden Gruppen unter dem Referenzbereich. Die GGT und GLDH-Aktivitäten lagen bei allen Kühen im physiologischen Bereich. Obwohl die Konzentration des TP in beiden Gruppen im physiologischen Bereich lag, zeigte sich in Gruppe E eine Hypoalbuminämie. In beiden Gruppen waren eine Hypomagnes- und eine Hypokaliämie festzustellen. In Gruppe H trat zusätzlich eine Hypophosphatämie auf. In Gruppe H war im Blutbild eine Lymphopenie ausfällig.

### 4.3.14 Befunde der Patienten aus den Gruppen H und E mit puerperaler Septikämie

Die Befunde sind in Tabelle A 18 aufgeführt. Der Leberfettgehalt lag in Gruppe H im hgr., in Gruppe E im mgr. Bereich ( $\bar{x} = 39,8\%$  bzw.  $\bar{x} = 29,2\%$ ,  $p > 0,05$ ). Der BCS war in beiden Gruppen vermindert. Die Kühe zeigten in beiden Gruppen eine erhöhte Af und eine erhöhte IKT. Zusätzlich konnte in Gruppe E ein erhöhter Puls festgestellt werden. Die Pansenmotorik war in beiden Gruppen stark reduziert.

Beide Gruppen hatten erhöhte Glucose-, BHB- und Bilirubin-Konzentrationen sowie AST-, CK- und GLDH-Aktivitäten. Die GGT- und LDH-Aktivitäten lagen in Gruppe H oberhalb des Referenzbereiches. Beide Gruppen zeigten erniedrigte Cholesterolkonzentrationen. Die Kühe der Gruppe E hatten eine Hypoalbuminämie bei physiologischer TP-Konzentration. In beiden Gruppen zeigten sich eine Hypokali-, eine Hypomagnes- und eine Hypophosphatämie. Zusätzlich waren in Gruppe H noch eine leichte Hypokalz- und Hyponaträmie zu verzeichnen. Beiden Gruppen hatten eine deutliche Lymphopenie.

### 4.3.15 Befunde Patienten mit Multiorganversagen

Die statistischen Maßzahlen aller Parameter sind im Anhang in Tabelle A 19 zusammengefasst. Der Median des Leberfettgehaltes lag mit  $\bar{x} = 38,1\%$  im hgr. Bereich. Der BCS war vermindert. Die Kühe zeigten eine Tachykardie, Tachypnoe, Fieber und eine eingeschränkte Pansenmotorik.

Labordiagnostisch zeigten die Kühe eine gesteigerte Glucose-, BHB-, Bilirubin-, Creatinin- und Eiweiß-Konzentrationen sowie erhöhte Enzymaktivitäten der AST, CK,

GLDH und der GGT. Der Medianwert der Cholesterolkonzentration lag unterhalb des Referenzbereiches. Die Kühe zeigten weiterhin eine Hypomagnes-, Hypophosphat- und eine Hypokaliämie. In der hämatologischen Untersuchung fielen eine Leukozytose, eine Neutrophilie und eine Lymphopenie auf.

#### 4.4 Klinische und labordiagnostische Befunde bei allen Patienten mit unterschiedlichen Leberfettklassen

Die von den 312 Kühe entweder durch oder intra operationem gewonnen Leberbioptate wurden gravimetrisch untersucht. Die Bioptate hatten einen Leberfettgehalt von 2,7 % bis 50 %; der Median für die Gruppe H betrug  $\bar{x} = 14,2\%$  und  $\bar{x} = 23,9\%$  für die Gruppe E. Eine Einteilung des Verfettungsgrades erfolgte in 4 Klassen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Klassifizierung und Verteilung des Leberfettgehaltes innerhalb der Gruppe H (%H) bzw. E (%E) und zwischen den beiden Gruppen (%HE) sowie aller Kühe

	Leberfett (%)	Gruppe H			Gruppe E			alle Kühe	
		n	%H	%HE	n	%E	%HE	n	%
physiologisch	0,0 - 6,0	37	14,7	80,4	9	14,8	19,6	46	14,7
ggr Leberverfettung	6,1 - 15,0	98	39,0	83,8	19	31,1	16,2	117	37,5
mgr Leberverfettung	15,1 - 30,0	84	33,5	86,6	13	21,3	13,4	97	31,1
hgr Leberverfettung	>30,0	32	12,7	61,5	20	32,8	38,5	52	16,7
Summe		251	100		61	100		312	100

In den Bioptaten lag der Leberfettgehalt bei 14,7% der Kühe im physiologischen Bereich, bei 37,5% im ggr. Bereich, bei 31,1% im mgr. Bereich und bei 16,7% im hgr. Bereich. In Tabelle 13 ist die Verteilung des Leberfettgehaltes auf die Gruppen H und E dargestellt. Unter den geheilten Kühen hatten nur 12,7% einen Leberfettgehalt >30%, in der Gruppe der Kühe mit Ex. letalis hingegen 32,8%, das heißt, 2,5mal häufiger.

##### 4.4.1 Klinische und Labordiagnostische Befunde bei Patienten mit physiologischem Leberfettgehalt (0-6,0 %)

Die Ergebnisse sind in Tabelle A 20 im Anhang zusammengefasst. Der BCS war bei Kühen mit physiologischem Leberfettgehalt vermindert. Die Pulsfrequenz und der IKT überschritten in beiden Gruppen den Referenzbereich. Gruppe E zeigte eine erhöhte Af. Die Pansenmotilität war in beiden Gruppen erniedrigt.

Die Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie der AST- und CK -Aktivitäten lagen in beiden Gruppen über dem Referenzbereich. Eine Hyperproteinämie bestand in Gruppe E, eine Hypoalbuminämie in beiden Gruppen. In beiden Gruppen zeigten sich eine Hypomagnes- und eine Hypokaliämie. Zusätzlich bestanden in Gruppe E eine Hypophosphatämie sowie eine leichte Hypochlorämie. Für Na und Cl wurde zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt (Abbildung 19). Beide Gruppen hatten eine Lymphopenie und eine Neutrophilie.

In dieser Gruppe mit physiologischem Leberfett wurden 80,4% der Kühe geheilt (Tabelle 13); das entspricht der Heilungsrate aller Patienten in der MTK Leipzig

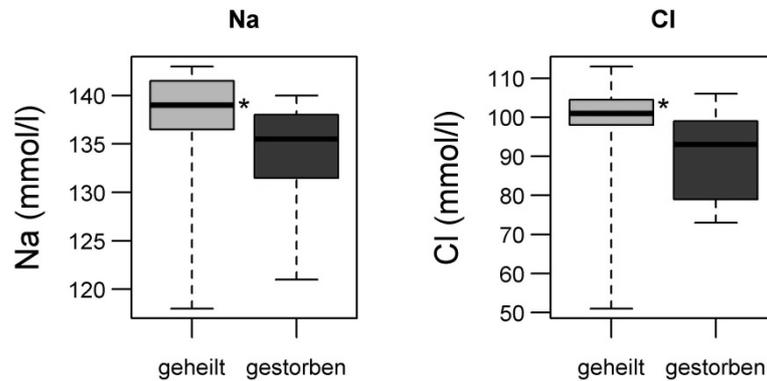


Abbildung 19: Na- und Cl-Konzentration bei Kühen in den Gruppen H und E mit physiologischem Leberfettgehalt (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

#### 4.4.2 Klinische und labordiagnostische Befunde bei Patienten mit geringgradiger Leberverfettung (6,1-15,0 %)

Im Anhang sind in Tabelle A 21 die Ergebnisse dargestellt. Die Gruppe H und E hatten einen erniedrigten BCS. In beiden Gruppen bestand eine Tachykardie. Die Pulsfrequenz in der Gruppe E unterschied sich signifikant von Gruppe H. Die Pansenmotilität war in beiden Gruppen reduziert, wobei die Anzahl der Pbw in Gruppe E signifikant kleiner war als bei Gruppe H (Abbildung 20). Die Kühe der Gruppe H zeigten im Gegensatz zur Gruppe E leichtes Fieber.

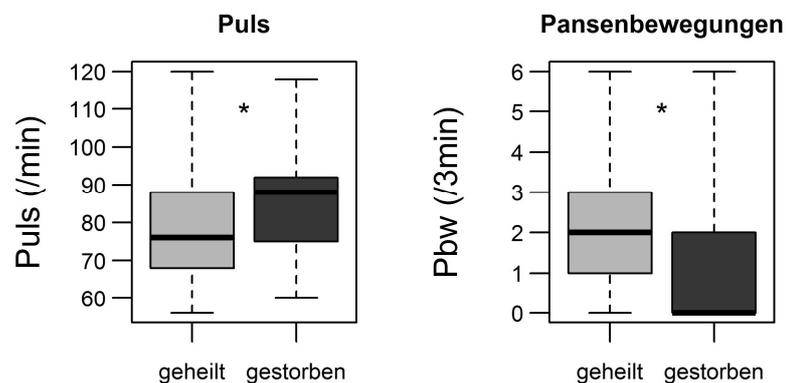


Abbildung 20: Gruppenvergleich des Puls und der Pansenbewegungen bei Kühen mit ggr. Leberverfettung (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen ( $p \leq 0,05$ ))

Die Glucose- und Bilirubinkonzentrationen sowie die AST- und CK-Aktivitäten lagen in beiden Gruppen über dem Referenzbereich. Nur in Gruppe H war die GLDH-Aktivität leicht erhöht. Obwohl die BHB-Konzentration in beiden Gruppen im physiologischen Bereich lag, konnte zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied berechnet werden (Abbildung 21). In Gruppe E bestanden eine Hyperproteinämie und eine Hypoalbuminämie. Obwohl die LDH-Aktivität in beiden

Gruppen unterhalb des Referenzbereiches lag, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt (Abbildung 21).

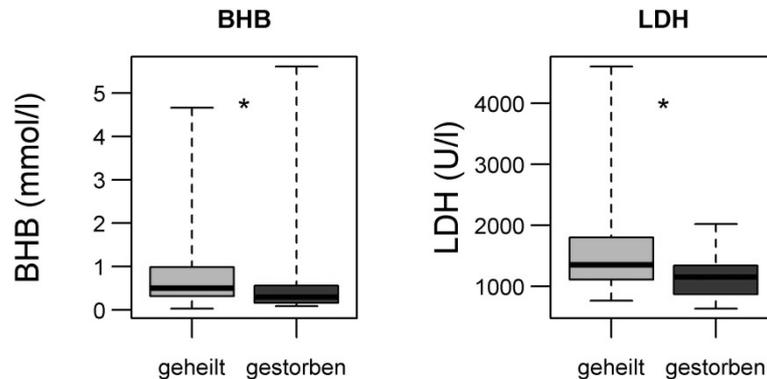


Abbildung 21: BHB-Konzentration und LDH-Aktivität bei Kühen der Gruppen H und E mit ggr. Leberverfettung zwischen 6% bis 15% (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

Beide Gruppen hatten eine Hypokali-, Hypomagnes- und eine Hypophosphatämie. Beide Gruppen zeigten weiterhin eine Lymphopenie. Zusätzlich bestand in Gruppe E eine Neutrophilie. Die Erythrozytenzahl war in beiden Gruppen physiologisch, allerdings gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Heilungsrate betrug in dieser Gruppe 83,8% und war damit geringfügig besser als in der Gruppe mit bei Leberfett <6,0% (Tabelle 13).

#### 4.4.3 Klinische und labordiagnostische Befunde bei Patienten mit mittelgradiger Leberverfettung (15,1-30,0%)

Beide Gruppen hatten eine Tachykardie und Fieber, in Gruppe E auch eine Tachypnoe. Die Pansenmotilität war in beiden Gruppen ggr. reduziert (Tabelle A 22).

Die BHB-, Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie die AST-, CK- und GLDH-Aktivität stiegen in beiden Gruppen über den Referenzbereich. Die Cholesterolkonzentration sank in Gruppe E unter den Referenzbereich ab. Gruppe E zeigte eine Hyperproteinämie. In beiden Gruppen wurden eine Hypokali-, Hypomagnes- und eine Hypophosphatämie festgestellt. Im Blutbild bestand in Gruppe H eine Lymphopenie. Weitere untersuchte labordiagnostische Parameter beider Gruppen sind in Tabelle A 22 zusammengefasst.

Die Heilungsrate betrug in dieser Gruppe 86,6% (Tabelle 13) und lag damit über denen der Gruppen mit 0 - 6% (80,4%) sowie mit 6,1 – 15,0% Leberfett (83,6%).

#### 4.4.4 Klinische und Laborbefunde bei Patienten mit einer hochgradigen Leberverfettung (>30,0%).

Die Kühe beider Gruppen hatten eine erhöhte IKT, eine Tachykardie und eine reduzierte Pansenmotorik (Tabelle A 23).

Der BHB-, Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen sowie AST-, CK-, GGT- und GLDH-Aktivitäten lag in beiden Gruppen über den Referenzbereichen. Im Gegensatz

dazu lag die Aktivität der LDH nur in Gruppe E oberhalb des physiologischen Bereiches. Die Cholesterolkonzentration war in beiden Gruppen erniedrigt. Obwohl die Creatinin- und Harnstoffkonzentrationen im physiologischen Bereich lagen, konnte für die Creatininkonzentration ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. In beiden Gruppen zeigten sich eine Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und eine Hypophosphatämie. Die K-Konzentration war in beiden Gruppen signifikant verschieden. Obwohl die Medianwerte der Cl- und Na-Konzentration im physiologischen Bereich lagen, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (Abbildung 22). Im Blutbild zeigte sich in beiden Gruppen eine leichte Lymphopenie.

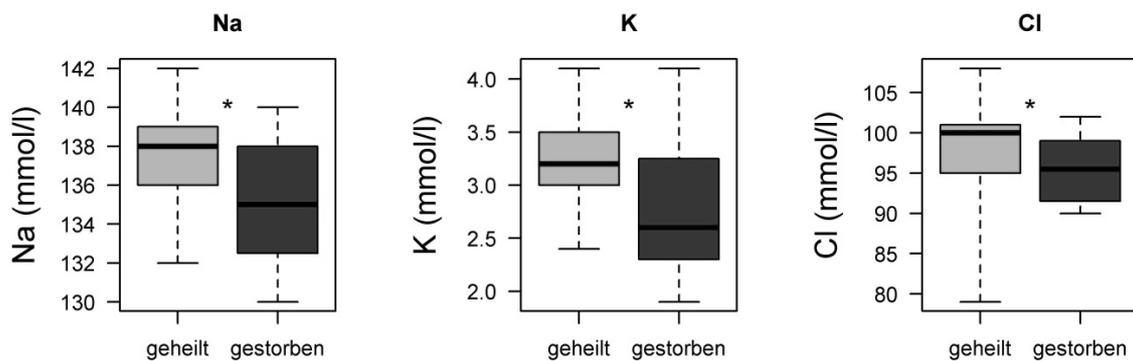


Abbildung 22: Na-, K- und Cl-Konzentrationen bei Kühen mit hgr. Leberverfettung > 30,0% (\* = signifikante Differenzen zwischen den Gruppen,  $p \leq 0,05$ )

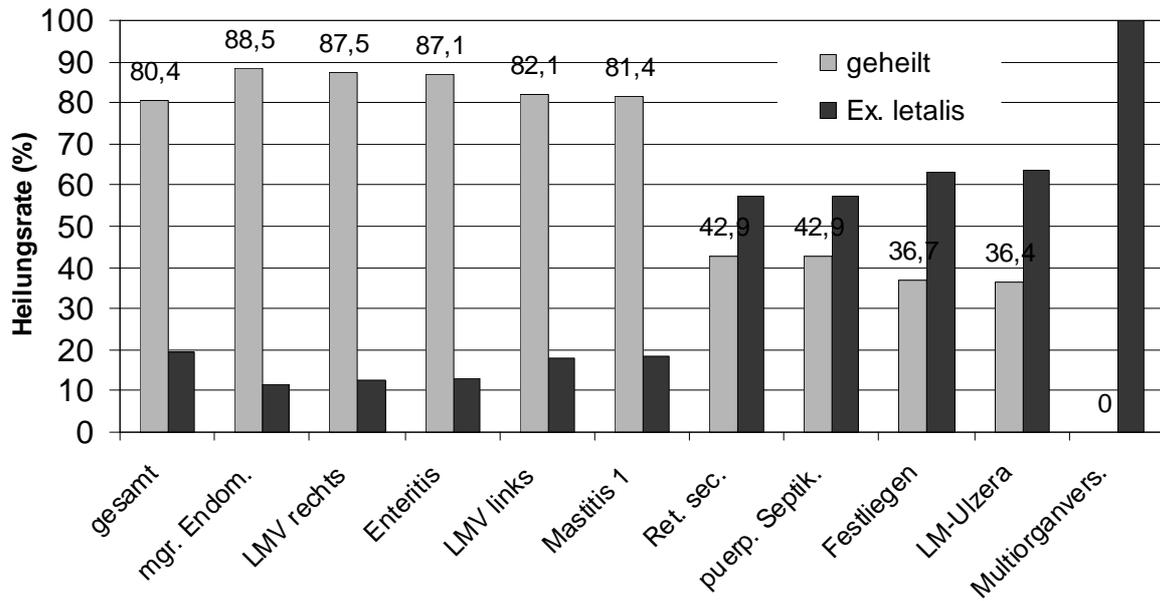
#### 4.4.5 Differenzierte klinische und klinisch-chemische Leberfettanalyse.

In Abbildung 23 ist der Leberfettgehalt in Bezug zur Heilungsrate sowie dem Krankheitsausgang H und E bei Kühen mit verschiedenen Krankheiten dargestellt.

Die Heilungsrate ist je Krankheit sehr variabel. Sie beträgt im Mittel bei allen Kühen 80,4% und ist bei Kühen mit Labmagenverlagerungen, mgr Endometritiden, Enteritis sowie Mastitis (1) am höchsten sowie bei Kühen Retentio sec., puerperaler Septikämie, Festliegen, LM-Ulcera und Multiorganversagen am schlechtesten (Abbildung 23).

Die Gegenüberstellung der klinisch-chemischen Parameter in Tabelle 14 macht deutlich, dass die BHB-Konzentrationen ab einem Leberfettgehalt von 15,1% in den Gruppen H und E über den Referenzbereich ansteigen; sie korrelieren mit  $r = 0,6$  stark. Die Glucose ist generell in beiden Gruppen hyperglykämisch. Bei einem >30% Leberfett steigt die Bilirubin-Konzentration über den Bereich des Inanitionsikterus an und das Cholesterol sinkt in beiden Gruppen unter 1,5 mmol/l ab; beide Parameter korrelieren mit dem Leberfett entsprechend gesichert. Die TP-, HST- und Creatinin-Konzentrationen lassen keinen eindeutigen Bezug zum Grad der Leberverfettung erkennen. Mit dem Leberfett korrelierten gesichert von den Metaboliten BHB (0,620), Bilirubin (0,367), Cholesterol (-0,278), Albumin, Harnstoff und Creatinin (Tabelle 15), den Krankheitsausgang zeigte über ROC- und AUC-Analysen nur Bilirubin gesichert an (Tabelle A 25).

### Heilungsrate (%) bei unterschiedlichen Krankheiten



### Leberfett (%) bei geheilten und gestorbenen Kühen

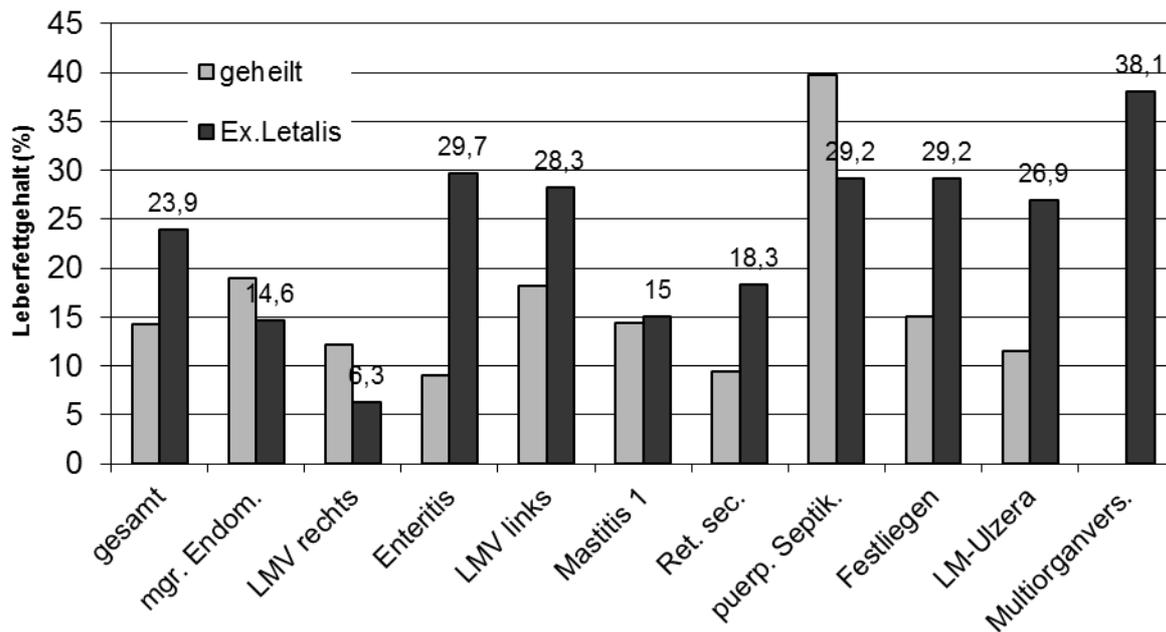


Abbildung 23: Heilungsrate und Leberfettgehalt bei unterschiedlichen Krankheiten

Tabelle 14: Klinisch-chemische Parameter in den vier Leberfettklassen bei allen Kühen der Gruppen H und E (Mediane)

Leberfettklassen	0,0 - 6,0%		6,1 - 15,0%		15,1 - 30,0%		>30,0%	
	H	E	H	E	H	E	H	E
BHB; < 0,62 mmol/l	0,28	0,19	0,51	0,30	1,82	2,88	3,16	3,24
Glucose; 2,2-3,3 mmol/l	5,49	5,65	5,99	6,05	5,14	5,19	5,85	6,36
Bilirubin; < 5,2 µmol/l	6,1	7,9	11,6	11,7	16,4	19,1	21,8	26,0
Cholesterol; >1,5 mmol/l	2,25	2,42	1,86	2,11	1,64	1,19	1,29	1,38
TP; 68-82 g/l	78	92	81	88	81	83	78	81
ALB; 32-40 g/l	29	23	31	29	32	33	32	33
HST; 2-6,8 mmol/l	5,6	6,4	5,7	5,6	4,7	4,9	4,5	4,9
Creatinin; 55-150 µmol/l	70	73	78	75	83	90	85	109
GGT; <50 U/l	34	36	33	25	34	38	50	53
GLDH; <30 U/l	19	25	32	23	39	62	116	95
AP; 45-300 U/l	75	56	65	94	60	59	68	79
LDH; 1500-3000 U/l	1132	1662	1355	1152	1662	2065	2542	3207
AST; <80 U/l	100	108	139	133	186	226	294	394
CK; <200 U/l	195	274	317	299	371	616	737	812
Ca; 2,00-2,54 mmol/l	2,20	2,20	2,17	2,19	2,11	2,17	2,1	2,16
P <sub>i</sub> ; 1,55-2,29 mmol/l	1,59	1,27	1,51	1,42	1,45	1,33	1,3	1,4
Mg; 0,90-1,32 mmol/l	0,86	0,78	0,82	0,75	0,81	0,85	0,78	0,81
K; 3,9-5,2 mmol/l	3,5	3,3	3,4	3,3	3,3	3,2	3,2	2,6
Erthrozyten; 5-10 T/l	6,11	6,28	6,51	5,52	6,03	6,75	6,31	6,58
Hb; 5,5-8,1 mmol/l	6,40	6,55	6,90	6,20	6,80	7,00	7,10	7,60
Hämatokrit; 0,24-0,46	0,26	0,26	0,28	0,26	0,28	0,29	0,29	0,31
Leukozyten; 5-10 G/l	8,90	8,40	7,55	7,90	6,35	6,60	6,50	6,95
Monozyten; 0,1-0,9 G/l	0,63	0,68	0,55	0,54	0,41	0,29	0,25	0,34
Thromboz.; 100-600 G/l	490	462	479	467	560	517	538	528

Die Enzymaktivitäten der GGT, GLDH, AP, LDH, AST und CK zeigen zwar mit steigendem Leberfett einen steigenden Trend, ohne dass sich dabei die Aktivitäten zwischen geheilten und Kühen mit Ex. letalis eindeutig unterscheiden. LDH und AST korrelieren in Gruppe H sowie E gesichert mit dem Leberfett, GGT und GLDH nur in Gruppe E. Mit dem Leberfett korrelierten gesichert LDH, (0,579), AST (0,359), GLDH (0,192) und GGT (0,126) (Tabelle 15), den Krankheitsausgang zeigte über ROC- und AUC-Analysen nur LDH gesichert an (Tabelle A 25).

Die Ca-Konzentrationen in allen Leberfettklassen bewegen sich im physiologischen Bereich. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine Hypophosphatämie in allen Leberfettklassen in beiden Gruppen, außer bei Gruppe H mit einem physiologischen Leberfettgehalt.

## Ergebnisse

Tabelle 15: Korrelationen und Signifikanzschwellen klinisch-chemischer Parameter mit dem Leberfettgehalt bei allen Kühen und bei bei Kühen der Gruppen H und E.

Parameter	Alle Kühe		Gruppe H		Gruppe E	
	r	p	r	p	r	p
BHB	0,62	<0,001	0,609	<0,001	0,601	<0,001
Bilirubin	0,367	<0,001	0,329	<0,001	0,382	<0,001
Laktat	-0,253	<0,001			-0,253	<0,01
Cholesterol	-0,278	<0,001	-0,28	<0,001	-0,295	<0,05
Glucose	0,008	>0,05	-0,094	>0,05	0,135	>0,05
GGT	0,126	<0,05	0,072	>0,05	0,331	<0,01
GLDH	0,192	<0,001	0,112	>0,05	0,279	<0,05
LDH	0,579	<0,001	0,533	<0,001	0,644	<0,001
AP	0,056	>0,05	0,014	>0,05	0,165	>0,05
AST	0,359	<0,001	0,296	<0,001	0,424	<0,001
CK	0,207	<0,001	0,241	<0,01	0,171	>0,05
Ca	0,02	>0,05	-0,097	>0,05	0,183	>0,05
P <sub>i</sub>	-0,106	<0,05	-0,089	>0,05	-0,148	>0,05
Mg	-0,093	>0,05	-0,144	<0,05	0,06	>0,05
Na	-0,096	>0,05	-0,052	>0,05	-0,097	>0,05
K	-0,167	<0,001	-0,102	>0,05	-0,224	<0,05
Cl	-0,055	>0,05	-0,06	>0,05	0,095	>0,05
TP	-0,046	>0,05	-0,036	>0,05	-0,12	>0,05
ALB	0,176	<0,001	0,108	>0,05	0,483	<0,001
HST	-0,115	<0,05	-0,121	<0,05	-0,22	<0,05
Creatin	0,134	<0,05	0,051	>0,05	0,141	>0,05
Leukozyten	-0,202	<0,001	-0,245	<0,01	-0,109	>0,05
Erythrozyten	0,005	>0,05	-0,013	>0,05	0,09	>0,05
Hb	0,214	<0,001	0,153	<0,05	0,308	<0,01
Hämatokrit	0,205	<0,001	0,168	<0,05	0,314	<0,01
MCV	0,262	<0,001	0,241	<0,01	0,335	<0,01
MCH	0,335	<0,001	0,315	<0,001	0,365	<0,01
Thrombozyten	0,179	<0,001	0,22	<0,01	0,121	>0,05
Eosinophile	-0,177	<0,001	-0,183	<0,05	-0,136	>0,05
Stabkernig Neutrophile	-0,138	<0,05	-0,154	<0,05	-0,09	>0,05
Segmentk. Neutrophile	-0,159	<0,05	-0,181	<0,05	-0,159	>0,05
Monozyten	-0,242	<0,001	-0,26	<0,01	-0,216	<0,05
FFS*			0,615	<0,001		
BCS	0,184	<0,001	0,133	<0,05	0,302	<0,01
Puls	-0,027	>0,05	-0,012	>0,05	-0,141	>0,05
Af	0,057	>0,05	0,059	>0,05	-0,032	>0,05
IKT	0,21	<0,001	0,159	<0,05	0,327	
Pbw	-0,16	<0,01	-0,124	<0,05	-0,167	

\* = Füll et al. 2011

Die Mg- und K-Konzentrationen sind in den einzelnen Leberfettklassen ebenfalls leicht erniedrigt; nur für K besteht eine gesicherte sinnvolle Korrelation mit dem Leberfett in Gruppe E.

Mit dem Leberfett korrelierten gesichert K (-0,167) und Pi (-0,106) (Tabelle 15), den Krankheitsausgang zeigte über ROC- und AUC-Analysen nur K gesichert an (Tabelle A 25).

Im Erythrogramm besteht ein steigender Trend in den Leberfettklassen bei Hb und Hämatokrit, aber die Mediane sind im physiologischen Bereich. Im Leukogramm sinken Leukozyten- und Monozytenzahl tendenziell ab, bleiben aber ebenfalls im physiologischen Bereich. Mit dem Leberfett korrelierten gesichert die Leukozyten, Hb und Hämatokrit, MCV, MVH, die Thrombozyten, die Eosinophilen -, Stabkernigen und segmentkernigen Neutrophile sowie die Monozyten. Bei den klinischen Parametern konnten gesicherte Korrelationen zum Leberfett für den BCS, IKT sowie die Pbw berechnet werden. Für die Leberfettklassen > 30,0% wurden die klinisch-chemischen Parameter weiterhin differenziert ausgewertet (Tabelle 16, Tabelle 17). Die BHB-, Glucose- und Bilirubin-Konzentrationen (Tabelle 16) sind in allen Leberfettklassen der Gruppen H und E gleichartig erhöht, mit Ausnahme der extremen Hyperglykämie bei zwei Kühen mit Leberfett >45%. Die Cholesterol-Konzentrationen sind in allen Klassen gleichartig vermindert mit Ausnahme der Klasse >45% Leberfett.

Die Aktivitäten der Enzyme GGT, GLDH, LDH, AP, AST und CK verhalten sich ebenfalls gleichsinnig mit moderaten Aktivitätssteigerungen in den verschiedenen Klassen, ausgenommen die Leberfettklasse H 40,1% bis 45,0% mit stärkeren Aktivitätssteigerungen der Leberenzyme GGT, GLDH, AP und LDH bei drei Kühen (Tabelle 16). Keiner dieser Parameter hat eine eindeutige Beziehung zum Leberfettgehalt und Krankheitsausgang.

Tabelle 16: Metabolite und Enzyme des Energie und Muskelstoffwechsels in Leberfettklassen >30,0 % bei Kühen der Gruppen H und E (Mediane)

	Leberfett	n	BHB	Glucose	Cholesterol	Bilirubin	GGT	GLDH	LDH	AP	AST	CK
	%		mmo/l			µmol/l	U/l					
H	30,1-35,0	18	2,8	5,9	1,2	18,6	49	91,9	2337	57	249	669
	35,1-40,0	9	3,5	6,2	1,3	24,2	46	116	2873	73	464	932
	40,1-45,0	3	5,8	4,1	2,6	22,7	212	392	4650	147	294	320
	> 45,0	2	3,1	6,7	0,9	23,7	23	71	3315	68	557	1775
E	30,1-35,0	6	3,7	5,5	1,4	26,8	46	85	3084	75	284	769
	35,1-40,0	7	3,9	5,4	1,3	21,2	53	95	3690	128	373	790
	40,1-45,0	5	2,5	7,4	1,5	28,8	38	75	2169	58	423	1507
	> 45,0	2	2,7	14,2	3,2	16,1	103	211	3690	153	277	671

Die Pi-Konzentrationen (Tabelle 17) sind bei den geheilten Kühen gleichartig erniedrigt. Bei den übrigen Mineralstoffen bestehen keine eindeutigen Unterschiede innerhalb der Leberfettklassen der Gruppen H und E.

Tabelle 17: Mineralstoffe sowie Metabolite des Proteinstoffwechsels in Leberfettklassen >30,0 % bei Kühen der Gruppen H und E (Mediane)

		n	Ca	P <sub>i</sub>	Cl	K	Mg	Na	TP	ALB	HST	Creatinin
	%		mmol/l						g/l	mmol/l	µmol/l	
H	30,1-35,0	18	2,1	1,1	100,0	3,5	0,7	138	77,8	30,8	4,0	84,5
	35,1-40,0	9	2,1	1,3	97,0	3,0	0,8	136	82,8	33,7	4,9	82,5
	40,1-45,0	3	1,9	1,3	100,0	3,2	0,7	136	78,5	32,1	4,5	71,0
	> 45,0	2	2,1	2,1	94,0	3,1	0,8	139	74,2	26,3	5,3	102,5
E	30,1-35,0	6	2,2	1,6	93,0	2,5	0,8	137	83,0	27,6	4,8	109,0
	35,1-40,0	7	2,3	1,2	99,0	2,8	0,8	134	82,0	33,5	4,7	107,0
	40,1-45,0	5	2,2	1,4	97,0	3,0	0,8	136	80,0	32,0	4,7	99,5
	> 45,0	2	2,1	1,8	90,5	2,7	0,8	132	83,0	40,1	11,2	152,0

Die Protein- und Creatinin-Konzentrationen sind unabhängig von der Leberfettklasse in der Gruppe E moderat höher als in der Gruppe H, die von Harnstoff und Albumin weitgehend gleichartig. In Gruppe E mit > 45% Leberfett zeigen die Harnstoff- und Creatinin-Konzentrationen die prärenale Urämie an.

Eine Voraussage hinsichtlich des Krankheitsausganges erlauben die Kriterien Spezifität sowie Sensitivität, die die richtig ausgewiesenen gesunden gegenüber allen gesunden bzw. richtig kranke gegenüber allen kranken Kühen beinhalten (Tabelle 18). Prognostisch annähernd verlässliche Daten liefern demnach lediglich die Cholesterol-, TP-, P<sub>i</sub>- und Na-Konzentrationen sowie die GLDH-Aktivitäten.

Wenn man allerdings die ROC-Kurven erstellt und die AUC berechnet, so ergeben sich nur für K, Bilirubin sowie LDH brauchbare Werte (Tabelle A 25).

Tabelle 18: Spezifität und Sensitivität klinischer und klinisch-chemischer Parameter hinsichtlich des Krankheitsausganges (Gruppen H : E)

Parameter	Bereich	Spezifität	Sensitivität
BHB	<0,62 mmol/l	0,47	0,59
Bilirubin	<5,3 µmol/l	0,15	0,9
Glucose	<3,3 mmol/l	0,07	0,94
Cholesterol	>1,5 mmol/l	0,64	0,55
TP	< 60 g/l	0,54	0,98
ALB	>30 g/l	0,57	0,56
HST	<6,8 mmol/l	0,50	0,51
Creatinin	<150 mmol/l	0,97	0,16
Leberfett	<30%	0,87	0,33
Leberfett	<15%	0,53	0,54
GGT	<50 U/l	0,38	0,35
GLDH	<30 U/l	0,59	0,64
AP	<100 U/l	0,88	0,29
LDH	<3000 U/l	0,91	0,21
AST	<80 U/l	0,11	0,94
CK	<200	0,27	0,78
Ca	>2,2 mmol/l	0,78	0,43
P <sub>i</sub>	> 1,25 mmol/l	0,66	0,68
P <sub>i</sub>	> 1,55 mmol/l	0,54	0,65
Mg	> 0,9 mmol/l	0,28	0,25
Na	>135 mmol/l	0,86	0,65
K	>3,9 mmol/l	0,12	0,07
K	>3 mmol/l	0,80	0,44
Cl	>95 mmol/l	0,72	0,53
Leukozyten	>5 G/l	0,81	0,17
Erthrozyten	<10 T/l	0,95	0
Hb	<8,1 mmol/l	0,11	0,24
Hämatokrit	<0,30 l/l	0,26	0,33
Stabkernig Neutrophile	>0,3 G/l	0,27	0,22
Eosinophile	>0,05 G/l	0,56	0,57
Segmentk. Neutrophile	>4,5 G/l	0,84	0,41
Lymphozyten	<2,5 G/l	0,38	0,47
Monozyten	<0,1 G/l	0,97	0,06
Puls	<68/min	0,27	0,8
Af	<30/min	0,28	0,46
IKT	<38,8	0,64	0,51
Pbw	>3 min	0,32	0,1

## 5 Diskussion

Die aktuelle Auffassung zur Entstehung der Leberverfettung bei Kühen geht von der

- Überkonditionierung der Kühe a.p. und z.T. in der Spätlaktation
- dem peripartalen Wirken von proinflammatorischen Zytokinen - offenbar hauptsächlich aus dem Fettgewebe - im Wechselspiel mit Antioxidantien
- der Entwicklung einer zeitweiligen Insulinresistenz
- der negativen Energiebilanz peripartal
- dem zusätzlichen Wirken von Management-Stressoren

aus (AHMED 2004, BOBE et al. 2004, AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, VERNON 2005, DRACKLEY et al. 2006, SCHRÖDER und STAUFENBIEL 2006a, GRUMMER 2008, GRUMMER et al. 2010, VAN DORLAND und BRUCKMAIER 2013, TREVISI et al. 2013, WEBER et al. 2013a, WEBER et al. 2013b, DRACKLEY und CARDOSO 2014, DRACKLEY et al. 2014, GESSNER et al. 2014, JI et al. 2014, KHAN et al. 2014, LEBLANC 2014, SELIM et al. 2014).

Die Folgen dieses als FMS zusammengefassten Prozesses werden einheitlich in dem charakteristischen Auftreten von Erkrankungen in der Früh-laktation, wie Retentio sec., Endometritis, Mastitis, Gebärparese, Laminitis, Ketose, Fettleber und Infertilität, gesehen (MORROW 1976, BOBE et al. 2004, STAUFENBIEL et al. 2004, BURKE et al. 2010, CHAMBERLIN et al. 2013, WATHES et al. 2013a,b, LEBLANC 2014, DRACKLEY und CARDOSO 2014, FÖLSCH und STAUFENBIEL 2014).

Der Leberfettgehalt erreicht variabel in den ersten drei Wochen p.p. die höchsten Werte. In Bezug zu Laktationsstadien und -leistung beschreibt FÜRLL (1989, 2007) a.p. das Maximum der Leberfettkonzentration gesunder Kühe a.p. mit 5,5%, ein bis zwei Wochen p.p. bei mittlerer Leistung mit 12,0% und bei hoher Leistung mit 20,0%.

Als physiologisch gelten nach weiteren Autoren Leberfett-Konzentrationen bis 10% (KRETZSSCHMAR 2008), 13% (HERDT et al. 1983) bis 8,5% (ROEMER 2004) bzw. 15% (AMAD 2004), - als hochgradige Leberverfettung 19,0 bis 29,5% (ROEMER 2004), >30% (KRETZSSCHMAR 2008), >33% (AMAD 2004) bzw. 34,1% (HERDT et al. 1983). Orientiert am TG-Gehalt in der Leber differenzierten BOBE et al. 2004 zwischen <1% als physiologisch sowie >10% als hochgradig bzw. STARKE et al. (2010b) zwischen <3% und >10%.

Die Bedeutung der Leberverfettung wird unterschiedlich bewertet. Einerseits wird sie, wie oben genannt, für die Krankheiten des FMS verantwortlich gemacht, andererseits wird die Bedeutung einer einfachen Leberverfettung als gering bewertet (RENGER 1989, INGVAARTSEN 2006, FÜRLL 2007). JOHANNSEN et al. (1993) untersuchten Zellorganellen in Hepatozyten elektronenmikroskopisch und beschrieben einen statistischen Zusammenhang zwischen Leberfettgehalt sowie Dilatation des rauen endoplasmatischen Reticulum und der Mitochondrienschwellung. BEKELE (1997) fand bei erhöhten Leberlipidkonzentrationen in erster Linie Kern- sowie Mitochondrialalterationen und reduzierte Peroxisomen, begleitet von gesteigerten

AST-Aktivitäten und FFS-Konzentrationen. Die AST-Aktivität stand in sehr enger Beziehung zu Kern- sowie Peroxisomen-Veränderungen, aber auch zu solchen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums und erwies sich als gutes Kriterium zur morphologisch-funktionellen Leberdiagnostik. Ähnlich enge morphologisch funktionelle Beziehungen bestanden auch für die FFS und mit geringen Abstrichen für das Bilirubin zum Zustand der Mitochondrien, Peroxisomen, Lysosomen und Kerne. Für die GLDH konnte das in diesem Untersuchungsgut nicht bestätigt werden.

Die eigenen Untersuchungen sind mit anderen klinischen Studien bei der Stuserfassung vergleichbar (REHAGE et al. 1996, AMMED 2004, RHON et al. 2004a, RHON et al. 2004b, HAUDUM et al. 2011).

Die differenzierte Bewertung in vorliegender Arbeit (Tabelle 13) ergab bei 14,7 der Klinikpatienten  $\leq 6\%$  Leberfett, bei 37,5% ggr., bei 31,1% mgr. Leberfett sowie bei 16,7% der Kühe hgr. ( $>30,0\%$ ) Leberfett. AHMED (2004) beschrieb mit einer anderen Klassifizierung 46,7% der Patienten mit einem Leberfettgehalt  $\leq 15,5\%$ , 33,1% bei 15,5 bis 26,0%-, 16,3% bei 26,1-33%- und 3,9% bei  $>33\%$  Leberfett. Sensitivität und Spezifität wurden für den Leberfettgehalt  $< 30\%$  mit 0,87 sowie 0,33 bzw. für den Leberfettgehalt  $< 15\%$  mit 0,53 sowie 0,54 berechnet. Die AUC-Kurve mit dem Wert 0,599 ergab ein besonderes Bild, indem die Linie bis zu einem Leberfettgehalt von 14,7% annähernd parallel zur Diagonale verläuft, zwischen 14,7% bis 27,0% stärker abweicht. Zwischen 27% und 30% Leberfett nimmt die Sensitivität stark ab (Tabelle A 25).

Unter Praxisbedingungen ermittelte ROEMER (2004) an Kühen mit einer Milchleistung von 8200 bis 10900 kg/Jahr im Zeitraum 0-1 sowie 3-5 Wochen p.p. bei 39,3% der Kühe einen Leberfettgehalt von 5-8,5%, bei 51,6% von 12-15,5% und bei 9,1% der Kühe von 19-29,5%. In diese Größenordnungen ordnen sich die von FÜRLL (1989, 2002a), SCHÄFER et al. (1991) sowie BEKELE (1997) beschriebenen und in Abbildung 1 gezeigten peripartalen Leberfettkonzentrationen ein, wobei auch die Wechselbeziehungen zur negativen Energiebilanz ( $r = 0,91$ ) sowie der hormonellen Schlüsselstellung des Insulins ( $r = -0,87$ ) herausgestellt wurden (Tabelle 6).

Diese Gegenüberstellung macht einerseits die Beziehungen der Leberfettkonzentration zum Laktationsverlauf und dem Milchleistungsniveau deutlich, andererseits die Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus mit z.T. deutlich höheren Leberfett-Konzentrationen bei Klinikpatienten.

## 5.1 Leberstatus nach Leberfettgehalt sowie Beziehungen zu klinischen und klinisch-chemischen Parametern in den Gruppen H und E

RHON et al. (2004a, 2004b) berichteten über Heilungsraten von 82,0% bei 466 Klinikpatienten sowie Meyer-Müller (2014) 83,3% bei 1556 Patienten, beide Studien allerdings ohne Angaben zum Leberfett.

In der Studie von Ahmed (2004) betrug Heilungsrate aller untersuchten 480 Klinikpatienten 83,0%. In der Spannweite 0% bis 33% Leberfett war die Heilungsrate mit 85% bis 88% gut, verschlechterte sich aber auf 52,6% bei Kühen mit Leberfett > 33%.

In der vorliegenden Studie betrug Heilungsrate aller 312 Klinikpatienten 80,4%, in dem Bereich von 0% bis 30% Leberfett 84,2% und 61,5% bei Kühen mit Leberfett >33%. Bei einer weiteren Differenzierung der Heilungsrate bei Kühen mit Leberfett >30% (n=52, 16,7%) war erkennbar, dass sich ab 35% bis 40% Leberfett die Heilungsrate deutlich verschlechtert (Tabelle 19).

Insgesamt ergeben die Literatur- und eigenen Befunde, dass sich die Heilungsrate von Patientenkühen bis Leberfettkonzentrationen von 30%/33% nicht verschlechtert und auch bei Konzentrationen >30% noch annähernd 50% beträgt. Dabei haben die Therapieaufwendungen einen Einfluss, z. B. wurden an der MTK Leipzig während dieser Untersuchungen die Kühe statusabhängig intensivmedizinisch behandelt wurden (PEVEC 2007, FÜRLL 2012, 2014, MEYER-MÜLLER 2014).

Die jüngeren Literaturberichte über die Bedeutung von proinflammatorischen Zytokinen im Wechselspiel mit Antioxidantien für die Leberverfettung (AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, TREVISI et al. 2013, WEBER et al. 2013a, WEBER et al. 2013b, DRACKLEY et al. 2014, GESSNER et al. 2014, JI et al. 2014, KHAN et al. 2014, SELIM et al. 2014) lassen erwarten, dass neben den Kriterien des Energie-Fettstoffwechsels auch Entzündungsindikatoren Beziehungen zum Leberfett erkennen lassen.

Tabelle 19: Klassifizierung und Verteilung des Leberfettgehaltes ab 30% innerhalb der Gruppe H (%H) bzw. E (%E) und zwischen den beiden Gruppen (%HE) sowie aller Kühe

	Fallzahl	H			E		
Leberfett (%)	n	N	%H	%HE	N	%E	%HE
30,1-35,0	24	18	56,3	75,0	6	30	25,0
35,1-40,0	16	9	28,1	56,3	7	35	43,7
40,1-45,0	8	3	9,4	37,5	5	25	62,5
> 45,0	4	2	6,3	50	2	10	50
Σ	52	32	100		20	100	

Die **BHB**-Konzentrationen steigen ab einem Leberfettgehalt von 15,1% in den Gruppen H und E über den Referenzbereich auf einen Wert zwischen 1,8 bis 3,3

mmol/l an (Tabelle 14); Mit  $r = 0,62$  haben sie die engsten Beziehungen zum Leberfettgehalt und bestätigen damit frühere Literatur (FÜRL 1989, FÜRL 2007, SCHÄFER et al. 1991, BEKELE 1997, AHMED 2004, BOBE et al. 2004, STAUFENBIEL et al. 2004) sowie die Wichtigkeit von BHB für das klinische Management. Die Werte für Sensitivität (0,59) sowie Spezifität (0,47) bezüglich Krankheitsausgang (Tabelle 18) liegen aber unter den diagnostischen Anforderungen, ebenso der AUC-Wert 0,563 (Tabelle A 25).

Die **Glucose** ist generell in beiden Gruppen hyperglykämisch mit Medianwerten zwischen 5,1 mmol/l bis 6,4 mmol/l in den einzelnen Leberfettklassen (Tabelle 14), besonders hoch bei Kühen mit Ex. letalis sowie Leberfett >45% (Tabelle 16). Sie entspricht damit nicht dem Bild der „Energienmangel-Ketose“, sondern dem Zustand bei Insulinresistenz. Gesicherte Korrelationen zum Leberfett konnten, im Gegensatz zu BEKELE (1997) sowie FÜRL (1989, 2007), nicht errechnet werden.

Zwischen 0 bis 30% Leberfett bewegen sich die **Bilirubin**-Konzentrationen zwischen 6 bis 19  $\mu\text{mol/l}$  und damit im Bereich eines moderaten Inanitionsikterus (FÜRL und SCHÄFER 1992a, FÜRL 2013); erst bei einem Leberfett >30% steigt die Bilirubin-Konzentration über diesen Bereich an. Mit  $r = 0,367$  ( $p < 0,001$ ) ist die Korrelation zum Leberfett ebenfalls sehr stark und entspricht ebenfalls älteren Literaturberichten (FÜRL (1989, 2007, SCHÄFER et al. 1991, REHAGE et al. 1996, BEKELE 1997, AHMED 2004, BOBE et al. 2004, STAUFENBIEL et al. 2004). Der AUC-Wert bestätigt mit 0,616 die diagnostische Wertigkeit des Bilirubins. Allerdings sind die Sensitivität 0,90 und Spezifität 0,15 insgesamt unzureichend.

Das **Cholesteroll** sinkt bei Leberfett >30% deutlich unter 1,5 mmol/l ab; dementsprechend korreliert es stark negativ mit dem Leberfett ( $r = -0,278$ ;  $p < 0,001$ ). Bei ungenügender Futteraufnahme sowohl peripartal wie auch krankheitsbedingt ist dies ein regelmäßiges Cholesterolverhalten (VAN SAUN 2010, FÜRL 2013). KESSLER et al. (2014) sehen die Ursachen für niedrige postpartale Cholesterollkonzentrationen im erhöhten Bedarf mit einsetzender Laktation und verzögerter Anpassung auf der Ebene der Genexpression. Der prognostische Wert von Cholesteroll mit einem Grenzwert von 1,37 mmol/l (Sensitivität 0,55; Spezifität 0,64) hinsichtlich Krankheitsausgang ist gegeben.

Die **Protein**-, Harnstoff- und Creatinin-Konzentrationen lassen keinen eindeutigen Bezug zum Grad der Leberverfettung erkennen. Sie bewegen sich alle in den verschiedenen Leberfettklassen im physiologischen Bereich, ausgenommen das Protein, das z.T. etwas erhöht ist (Tabelle 14). Gesichert negative Korrelationen lassen sich für den HST berechnen, d.h., bei höherem Leberfett sollten niedrigere HST-Konzentrationen zu erwarten sein. Die gleiche Feststellung trafen auch FÜRL (1989) sowie AHMED (2004), die die Ursache in der reduzierten Futteraufnahme im peripartalen Zeitraum sehen.

Die **Albumin**konzentrationen sind bei den Kühen mit Ex. letalis in den unteren Leberfettklassen mit 23-29 g/l (Mediane) niedriger als bei den geheilten Kühen mit  $\bar{x} = 32$  g/l. Die Korrelationen zum Leberfett sind positiv (0,176;  $p < 0,001$ ), besonders in

der Gruppe E. Das spricht gegen die übliche Interpretation von Veränderungen der ALB-Konzentrationen, die hauptsächlich als Folge verminderter Synthese in der Leber interpretiert werden (FÜRLL 2013). Weitere mögliche Einflüsse sind der ALB-Verlust bei Nephritiden, Enteritiden und Endometritiden. Wegen Konkurrenz mit den FFS um das Chromogen Bromkresolgrün ist auch ein methodischer Analyseeinfluss denkbar (FÜRLL 2013). Sensitivität und Spezifität liegen unter 0,6.

Die **GGT**-Aktivitäten sind in fast allen Leberfettklassen  $< 50\text{U/l}$ . Gerichtete Aktivitätsveränderungen mit steigendem Leberfett sind nicht erkennbar. Nur bei  $>30\%$  Leberfett steigt die GGT moderat an. Zu Leberfett besteht keine gesicherte Korrelation. FÜRLL (1989, 2007) und AHMED (2004) beschrieben dasselbe Verhalten. Ein signifikanten Unterschied zwischen dem Verfettungsgrad der Leber und der GGT-Aktivität, wie von REHAGE et al. (1996), OHTSUKA et al. (2001) sowie KRETZSCHMAR (2008) beschrieben, kann nicht bestätigt werden. Der prognostische Wert der GGT ist mit der Sensitivität 0,35 und der Spezifität 0,38 grenzwertig (Tabelle 18); der AUC-Wert ist unbrauchbar (Tabelle A 25).

Die **GLDH** gilt als leberspezifisches Enzym (ROEMER 2004, KRETZSCHMAR 2008). Laut Literatur steigt die GLDH-Aktivität mit dem Leberfettgehalt (STAUFENBIEL et al. 1991, REHAGE et al. 1996, ROEMER 2004, KALAITZAKIS et al. 2010b). Dies trifft hier nur für  $>30\%$  Leberfett zu. In der eigenen Studie wurden GLDH-Medianwerte zwischen 19 U/l bis 116 U/l ermittelt. Obwohl die Korrelationen signifikant sind ( $r = 0,192$ ;  $p < 0,001$ ) und besonders die Gruppe E betreffen, die Werte für Sensitivität (0,64) und Spezifität (0,59) nahe 0,6 liegen, folgen die GLDH-Veränderungen dem Leberfettgehalt und dem Krankheitsausgang nicht systematisch (Tabelle 14).

Diese Ergebnisse stellen die diagnostische Bedeutung der GGT und der GLDH nicht in Frage, sondern sind eher ein Zeichen dafür, dass im Patientengut die Leberschädigungen nicht entsprechend stärker ausgeprägt waren. Analoges beschrieb HÄDRICH (2007). FÜRLL (1989, 2007) stellte bei histologischen Untersuchungen zu 66% Leberverfettung, zu 29% reaktiv-entzündliche Veränderungen und nur zu 16% degenerative Veränderungen bei krankgeschlachteten Kühen fest. Dabei korrelierte die GGT nur mit den reaktiv-entzündlichen Veränderungen mit  $r = 0,4$  ( $p < 0,001$ ) gesichert, nicht aber mit Verfettung und Degeneration. In einer weiteren Studie korrelierten unter den Zellorganellen nur die Kernalterationen gesichert mit dem Leberfettgehalt (BEKELE 1997, FÜRLL 2007). Erhöhte Leberfettkonzentrationen führten hauptsächlich zu Kern- und Mitochondrialalterationen, begleitet von erhöhten FFS-Konzentrationen sowie AST-Aktivitäten. Die weiteren Merkmale Dilatation des rauen und glatten endoplasmatischen Reticulums, Mitochondrialalterationen, die Zahl sekundärer Lysosomen sowie der Peroxisomen waren nur tendenziell verschieden, aber nicht statistisch gesichert. Auch in scheinbar gesunden fettarmen Lebern wurden fast alle pathologischen Veränderungen der Hepatozytenultrastruktur beobachtet und ist der Zellmauserung zuzuschreiben (BEKELE 1997).

Die **AP**-Aktivität ist in allen Leberfettklassen physiologisch und korreliert nicht gesichert mit dem Leberfettgehalt, obwohl sie zu den cholestaseanzeigenden Enzymen gehört. Dies wird offensichtlich erst bei extremer Leberverfettung wirksam, wie sie z. B. bei hyperlipämischen Ponys gefunden wird (FÜRLL und SCHÄFER 1992b). Mit 0,88 sowie 0,27 sind die Spezifität und Sensitivität in dieser Studie unzureichend.

Die Mediane der **AST**-Aktivitäten in den einzelnen Leberfettklassen liegen zwischen 100 und 395 U/l und zeigen einen steigenden Trend mit dem Leberfett. Die AST korreliert sehr eng mit dem Leberfettgehalt ( $r = 0,359$ ;  $p < 0,001$ ), wie auch von STAUFENBIEL et al. (1991), SCHÄFER et al. (1992), AHMED (2004) und FÜRLL (1989, 2007) beschrieben; außerdem auch mit der Energiebilanz (FÜRLL 1989, FÜRLL 2007). Da die Korrelationen in der Gruppe E deutlich enger als in Gruppe H sind, steht dies offensichtlich mit entzündlichen Prozessen besonders seitens des Uterus in Beziehung (SATTLER und FÜRLL 2004); dem entspricht auch die zunehmende Häufigkeit von Retentio sec. und Endometritiden unter den Kühen mit Ex. letalis in dieser Studie. Mit einem AUC-Wert von 0,612 (Tabelle A 25) wurde ein relativ hoher Wert mit dem Grenzwert 215 U/l (Sensitivität: 0,94; Spezifität: 0,11) errechnet, der die prognostische Bedeutung dieses Enzyms deutlich macht.

Ähnliches trifft auch für die **CK**-Aktivitäten zu, die sich zwischen 195 bis 812 U/L (Mediane) bewegen. Sie haben auch einen steigenden Trend zu steigendem Leberfett, ohne dass sich dabei die Aktivitäten zwischen geheilten und Kühen mit Ex. letalis eindeutig unterscheiden. Auch die CK-Aktivität korreliert eng mit dem Leberfettgehalt ( $r = 0,207$ ;  $p < 0,001$ ). Die erhöhten CK-Aktivitäten unterstützen, ebenso wie die der AST, das potentielle Wirken proinflammatorischer Zytokine (AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, FÜRLL et al. 2008, VAN DORLAND und BRUCKMAIER 2013, TREVISI et al. 2013, DRACKLEY et al. 2014, KHAN et al. 2014, SELIM et al. 2014).

Die **LDH**-Aktivitäten bewegen sich mit steigendem Trend in den Leberfettklassen zwischen 1132 bis 3207 U/l (Mediane), ohne die obere Grenze deutlich zu überschreiten. Sie korrelieren gesichert in Gruppe H sowie E mit dem Leberfett ( $r = 0,579$ ;  $p < 0,001$ ). Da die LDH als Hauptkettenenzym ebenfalls in allen Körperzellen zu finden ist, liegt für deren Verhalten eine analoge Interpretation, wie für die AST und CK nahe. Sensitivität, Spezifität sowie AUC-Werte sind in dieser Studie prognostisch nicht ausreichend (Tabelle 18, Tabelle A 25).

Die **Ca**- und **Mg**-Konzentrationen bewegen sich in den Leberfettklassen im unteren physiologischen Bereich bzw. Mg leicht darunter. Ca- korreliert nicht und Mg nur schwach negativ mit dem Leberfett. Ähnliches berichtete Ahmed (2004). Die Beziehungen zwischen verfetteter Leber und dem Ca-Stoffwechsel sind vielfach diskutiert und im Sinn eingeschränkter Ca-Mobilisierung infolge reduzierter Vitamin-D3-Aktivierung in verfetteten Lebern interpretiert worden (GOFF und HORST 1997, PECHOVA et al. 2002). Die erniedrigten Mg-Konzentrationen stehen in Beziehung zur verminderten Futterraufnahme bei kranken Kühen (FÜRLL 2013).

Die **Pi**-Konzentrationen bewegen sich in Gruppe H nur bei einem Leberfettgehalt unter 6% im physiologischen Bereich, in Gruppe E sind sie erniedrigt. Die Hypophosphatämie wird der postpartalen Leberverfettung assoziiert (SCHULZE 1985, PECHOVA et al. 2002). Zwischen der Pi-Konzentration im Blutserum und dem Leberfettgehalt wurden auch eine negative Korrelationen berechnet (STAUFENBIEL und GELFERT 2002, GELFERT und STAUFENBIEL 2003, AHMAD 2004, GRÜNBERG et al. 2005). Die niedrigste Phosphatkonzentration im Lebergewebe wurde 14 Tage p.p. festgestellt. GRÜNBERG et al. (2009) sehen die Hypophosphatämie in Verbindung mit der Verringerung des hepatozellulären zytosolischen Volumens und der Abnahme der zytosolischen Phosphatkonzentration in der Frühaktation (GRÜNBERG et al. 2009). Eine andere Erklärung liefert die hemmende Beeinflussung der Na-Pi-Co-Transporter II durch TNF $\alpha$  an den Enterozyten sowie an den Nierenepithelien, die zu einer reduzierten Pi-Aufnahme, stärkeren Pi-Ausscheidung über den Harn und somit zu einer Hypophosphatämie führen (MIMURA et al. 1997, CHEN et al. 2009). Nach MIMURA et al. (1997), SHOR et al. (2006) sowie IKEDA et al. (2014) sind Hypophosphatämien Charakteristika von Septikämien. Pi korreliert in dieser Studie mit dem Leberfettgehalt mit  $r = -0,106$  ( $p < 0,05$ ). Bezüglich Krankheitsausgang betragen die Sensitivität 0,68, die Spezifität 0,66, der AUC-Wert allerdings nur 0,457 (Tabelle 18, Tabelle A 25).

Die **K**-Konzentration ist in allen Leberfettklassen  $>3,0$  mmol/l, nur in E/ $<30\%$  Fett liegt der Median bei 2,6. Auffallend sind die negativen Korrelationen zum Leberfettgehalt ( $r = -0,167$ ;  $p < 0,001$ ), wie auch von AHMED (2004) beschrieben, besonders in der Gruppe E. Die bei akut-kranken Kühen z.T. zu beobachtende Hypokalämie wird hauptsächlich mit der fehlenden Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht. Jedoch bestehen auch Beziehungen zu entzündlichen Prozessen (APSATAROV et al. 1993, FÜRLL 2014). DEMBEK et al. (2013) beschreiben bei septischen Fohlen positive Korrelationen zwischen Aldosteron, Angiotensin II, ACTH und Cortisol. Nach DOBROTA et al. (1999) hemmt zusätzlich oxidativer Stress die Aktivität der Na-K-ATPase. Diese Interpretation wird auch von FÜRLL (2014) sowie Meyer-Müller (2014) gestützt, die Hypokalämien bei Kühen vor allem bei entzündlichen Krankheiten (Retentio sec., Endometritis, Septikämie) beobachteten. Obwohl die Sensitivität (0,44) und die Spezifität (0,80) nicht optimal sind, wurde mit 0,372 der günstigste AUC-Wert aller in dieser Studie geprüften Parameter errechnet.

Die mit Kreislaufstörungen verbundenen Septikämien können sich sowohl im **Erythrogramm**, wie auch im Leukogramm widerspiegeln. In dieser Studie besteht ein steigender Trend in den Leberfettklassen bei Hb und Hämatokrit, die Mediane sind aber im physiologischen Bereich. Dieser Anstieg ist mit moderater Hämokonzentration erklärbar, die für Schockzustände charakteristisch ist und auch durch das Creatinin (Tabelle 14) signalisiert wird. Die sehr engen Korrelationen (Hb = 0,214, Hämatokrit=0,205, MCV=0,262, MCH=0,335) zeigen, dass die Leberpathophysiologie sehr eng mit dem Kreislaufzustand gekoppelt ist (WOKO-KOPSCH 2011, MEYER-MÜLLER 2014).

Die Beschreibung des **Leukogramms** in Bezug zur Leberverfettung wird dadurch erschwert, dass die entzündlichen Prozesse, insbesondere Septikämien, im ersten Stadium eine charakteristische Leukopenie entwickeln und im zweiten eine Leukozytose (PEVEC 2007). In vorliegender Studie sinken die Leukozyten- und Monozytenzahlen mit steigender Leberverfettung tendenziell ab, bleiben aber im physiologischen Bereich. Das Verhalten der Gesamtleukozytenzahl, der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie der Monozyten ( $r_{\text{Leberfett}}$ : Leukozyten = -0,202, Eosinophile = -0,177, Stabkernige = -0,138, Segmentkernige = -0,159, Monozyten = -0,242) entspricht der Zellreaktion bei stärkeren entzündlichen Belastungen (systemic inflammatory response syndrome [SIRS]) (BALCK und CASEY 2000, BRUNN und PLATT 2006, FÜRLL und FÜRLL 2006, PEVEC 2007). AHMED (2004) berichtete über ähnliche leukozytäre Reaktionen bei Rinderpatienten mit Leberverfettung und weist auf mögliche Beziehungen zur Prävalenz von Endometritiden hin.

Die gesicherten Korrelationen von BCS (0,184), IKT (0,210) sowie Pansenbewegungen (-0,160) zum Leberfettgehalt machen die Auswirkungen zunehmender Leberverfettung deutlich.

## **5.2 Heilungsrate und Leberfettgehalt bei unterschiedlichen Krankheiten**

Insgesamt wurden bei den 312 Rinderpatienten die 18 Krankheitsgruppen, z.T. nach Schweregraden, links- und rechtseitige LMV, Labmagen-Ulcera, Mastitis 1 und 2, gering-, mittel- und hochgradige Endometritis, Retentio. sec., puerperale Septikämie und Multiorganversagen, Indigestion, Enteritis, akute und chronische Peritonitis, Festliegen und Pneumonie differenziert.

Die Heilungsrate lag bei mgr. Endometritis, LMV rechts, Enteritis, LMV links, Ketose, Mastitis 1 und 2 sowie ggr. und hgr Endometritis zwischen 89% bis 70%, bei Indigestion und akuter Peritonitis zwischen 70 und 60%. Bei chronischer Peritonitis, Pneumonie, Retentio. sec., puerperaler Septikämie, Festliegen, LM-Ulcera bis Multiorganversagen sank die Heilungsrate von 50% bis auf 0% (Abbildung 23, Tabelle A 1 bis Tabelle A 22).

Der Leberfettgehalt (Mediane) bei diesen Krankheiten ist für die Gruppen H und E ebenfalls in Abbildung 23 sowie in Tabelle A 1 bis Tabelle A 22 dargestellt, die Mehrzahl der klinischen und klinisch-chemischen Parameter (Mediane) in Abbildung 24.

## **5.3 Labmagenverlagerung (LMV)**

Von den 312 Kühen dieser Arbeit hatten 76% eine LMV. Von allen Patienten dieser Studie hatten 62,8% eine linkseitige LMV und 12,8% eine rechtsseitige LMV bzw. 83,1% der LMV waren linkseitige und 16,9% rechtsseitige.

### 5.3.1 Linkseitige LMV

Bei Tieren mit linker LMV lag die Heilungsrate bei 82%. Das entspricht u.a. Berichten von CONSTABLE et al. (1992), ROHN et al. (2004a, 2004b), WOKO-KOBSCH (2011) und von MEYER-MÜLLER (2014).

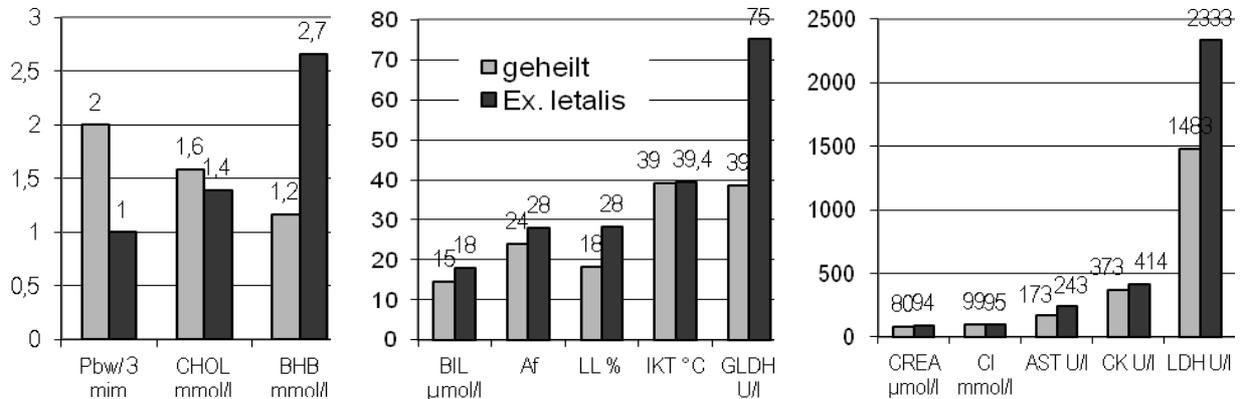


Abbildung 24: Klinische und klinisch-chemische Parameter (Mediane) in den Gruppen H und E

Bei Vergleich der Kühe beider Gruppen bestanden bei der Aufnahme in die Klinik bei dem Leberfettgehalt, der Af, den AST-, LDH Aktivitäten, den BHB-, Cl-, Na und Creatininkonzentrationen signifikante Unterschiede (Tabelle A 2). 75% der Kühe in Gruppe E und 80% in Gruppe H mit linkseitiger LMV hatten innerhalb der letzten 30 Tage vor der Einlieferung in die Klinik gekalbt. In der Literatur wird von 80% (CONSTABLE et al. 1992, ROHN et al. 2004a) bzw. 78% (WOKO-KOBSCH 2011) berichtet. Kühe mit >30 Tage p.p. haben einen besseren Heilungserfolg als Kühe, die bald nach der Kalbung erkranken (RICKEN et al. 2005, WOKO-KOBSCH 2011).

Die LMV ist fast immer von einer Hyperketonämie begleitet (PEARSON 1973, COPPOCK 1974, CURTIS et al. 1985, GEISHAUSER et al. 1998, ITOH et al. 1998, VAN WINDEN et al. 2003, LEBLANC et al. 2005). Je länger keine Futteraufnahme besteht, desto höher steigt die BHB-Konzentration an. Sie ist therapeutisch gut beeinflussbar und hat keinen größeren prognostischen Wert (WITTEK und FÜRLL 2002, ROHN et al. 2004b). Fällt die BHB-Konzentration innerhalb von 24 h nicht unter 1,0 mmol/l, deutet dies auf schwerere Komplikationen hin (FÜRLL 2002c).

Der Leberfettgehalt der Kühe mit linksseitiger LMV war in dieser Studie mittelgradig erhöht. Bei einer linksseitigen LMV tritt besonders häufig eine Leberverfettung auf (STÖBER und SCHOLZ 1991, REHAGE et al. 1996, VAN WINDEN et al. 2003) und wird in einigen Studien als Haupttodesursache angesehen (WITTEK und FÜRLL 2002, STAUFENBIEL et al. 2007). Allerdings wurden für diese Studie die Sensitivität und Spezifität für Leberfett >30% nur mit 0,33% bzw. 0,87% berechnet. Die Bilirubinkonzentration, die GGT- die GLDH- und die CK-Aktivitäten unterschieden sich zwischen den Gruppen H und E nicht signifikant. Jedoch korrelieren AST und LDH stark mit dem Leberfett. Das AST-Verhalten entspricht Befunden von REHAGE et al. (1996), GEISHAUSER et al. (1998, 2000), VAN WINDEN et al. (2003), ROHN

et al. (2004b), STAUFENBIEL et al. (2007) und MOKHBER DEZFOULI et al. (2011). Erhöhten AST- und CK-Aktivitäten können p.p. ein Hinweis auf eine Endometritis sein (KLEISER und FÜRLL 1998, SATTLER und FÜRLL 2004). In prognostischer Hinsicht berechnete WOKO-KOPSCH (2011) die Sensitivität und Spezifität bei Kühen mit linksseitiger LMV für Cholesterol mit 92% und 60%, für Bilirubin mit 86% und 78%, für BHB mit 83% und 49%, für Pbw mit 89% und 31%, für die Af, GGT, GLDH, CK und AST aber keine praktisch nutzbaren Werte.

Weitere Risikofaktoren für eine linksseitige LMV, wie die disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (SOBIECH et al. 2008) und Gerinnungsstörungen (IRMAK und TURGUT 2005), können weitgehend ausgeschlossen werden, da kein Patient eine Thrombozytopenie aufwies.

### 5.3.2 Rechtseitige LMV

Die Heilungsrate bei rechtsseitiger LMV wird mit 77% (VLAMINCK et al. 2000) bzw. 82,% (WOKO-KOBSCH 2011) in der Literatur beschrieben. Bei Kühen mit Ex. letalis wurden bei der klinischen Untersuchung, während der Operation oder bei einer nachfolgenden Sektion Komplikationen wie Labmagentorsion, Labmagenruptur, hgr. blau verfärbter Labmagen, Endometritis, Peritonitis oder Pneumonie festgestellt. Bei Torsionen des Labmagens mit einer Schädigung der Haube und des Psalters wird ein schlechter Heilungserfolg erzielt (KÜMPER 1995, BAIRD 2012).

Der Vergleich der Kühe beider Gruppen ergibt zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Leberfettgehalt, Pbw, BHB, K, der Leukozytenzahl und der Zahl der segmentk. neutrophile Granulozyten signifikante Unterschiede. Die Erhöhung der Pulsfrequenz wird in der Literatur häufiger mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht (SMITH 1978, FUBINI et al. 1991, WOKO-KOBSCH 2011), insbesondere bei zusätzlich einer erhöhten Harnstoffkonzentration im Serum (WITTEK und FÜRLL 2002). Da die Bilirubinkonzentrationen in beiden Gruppen deutlich unter 20µmol/l liegen, besteht kein Leberschaden (FÜRLL und SCHÄFER 1992a, FÜRLL 2004). Leberschädigungen treten bei rechtseitiger LMV seltener auf (CONSTABLE et al. 1992, FÜRLL et al. 2002, ROHN et al. 2004a, STAUFENBIEL et al. 2007). In dieser Studie ist der Leberfettgehalt fast noch physiologisch. Die K-Konzentration ist in Gruppe E signifikant gesenkt. Die Sensitivität wurde mit 0,44 die Spezifität mit 0,80 berechnet. Für Hypokalämien werden Stress und schlechte Futteraufnahme (FÜRLL 2004, KRAFT und DÜRR 2005), Diarrhoe (JÜNGER und FÜRLL 1998), verminderter Rückresorption bei Torsion (GEISHAUSER et al. 1996) und nach neueren Untersuchungen verstärkte Aldosteron-, Angiotensin II-, ACTH- und Cortisol-Wirkungen verantwortlich gemacht (DEMBEK et al. 2013). Bei einer rechtsseitigen LMV treten zusätzlich entzündliche Komplikationen auf. Als Reaktion darauf kommt es in Gruppe E zu einem Anstieg der Leukozytenzahl und der Zahl der segmentk. neutrophilen Granulozyten sowie zu einer Lymphopenie und einer leichten Monozytose. Dies stimmt mit anderen Studien überein (PALMER und WHITLOCK 1984, BRAUN 2002, HÄSSIG et al. 2010).

Die Prognose ist umso schlechter, je stärker die Pansenkontraktionen reduziert, je niedriger die K-Konzentration, je höher Leukozytenzahl bzw. die Anzahl der segmentk. neutrophilen Granulozyten sind und je mehr Begleitkrankheiten auftreten.

### 5.4 Enteritis

In diesem Krankengut handelt es sich um unspezifische Enteritiden, die hauptsächlich in Verbindung mit Puerperalstörungen auftraten. Bei bakteriologischen Kotuntersuchungen wurden keine typischen Enteritiserreger nachgewiesen. Sie kamen bei 9,9% der Patienten vor, in der 10jährigen Auswertung von WOKO-KOBSCHE (2011) bei 5,3% und bei MEYER-MÜLLER (2014) bei 3,9%. ROHN et al. (2004a, 2004b) weisen Diarrhoe bei linksseitiger LMV zu 9,9% und bei rechtsseitiger zu 23,5% aus. In der Kasuistik von AHMED (2004) werden keine Enteritiden genannt. Die Heilungsrate betrug, ebenso wie in der Studie von WOKO-KOBSCHE (2011), 87%. Der Vergleich der Kühe beider Gruppen H und E zeigte nur bei dem Leberfettgehalt einen signifikanten Unterschied ( $\bar{x}_H = 9\%$ ;  $\bar{x}_E = 29,7\%$ ). Die Leberparameter Bilirubin, GLDH, GGT und AST waren nur ggr. verändert und erklären die gute Heilungsrate. Die Erhöhung der Proteinkonzentration, der Monozytenzahl und der inneren Körpertemperatur insbesondere bei den Kühen der Gruppe E sind ein Hinweis für einen Entzündungsprozess (SMITH 2005), der sich in der hohen Leberfettkonzentration der Gruppe E manifestiert.

### 5.5 Indigestion

Als Indigestion werden Störungen im Vormagenbereich, wie das Hoflund Syndrom, bezeichnet. Nicht selten kann eine genaue Ursache intra vitam konservativ nicht erkannt werden, wie z.B. Abszesse, Tumore oder freiliegende Fremdkörper im Pansen. Der Anteil an Indigestionen betrug in dieser Studie 13,5%, die Heilungsrate 62,0%.

Die Leberfettkonzentrationen der beiden Gruppe H und E sind annähernd physiologisch ( $\bar{x}_H = 8,8\%$ ;  $\bar{x}_E = 9,4\%$ ). Signifikant erniedrigt waren in Gruppe E ALB und Cholesterin d.h., Parameter, die vor allem von der Nahrungsaufnahme abhängig sind (FÜRLL 2013). GUL und ISSI (2009) beschrieben bei Indigestionen signifikante Unterschiede für die Af, Puls, IKT und Pbw. Für die Frühdiagnostik der Impaktion des Labmagens halten (WITTEK et al. 2005) Laborparameter für wenig geeignet. Sie beschreiben fanden erhöhte Bilirubin- und Glukosekonzentration. Dies entspricht auch bei den vorliegenden Daten. Auch STEEN (2001) fand keine Änderung der klinisch-chemischen Parameter bei Kühen mit Indigestion.

### 5.6 Ulzera

Labmagenulzera sind häufiger bei Kühen mit linksseitiger LMV als mit rechtsseitiger LMV anzutreffen (CABLE et al. 1998). Ihr Anteil betrug in vorliegender Analyse aber nur 3,5%. WOKO-KOBSCHE (2011) bezifferte den Anteil bei der Erstuntersuchung mit  $< 1\%$ , im Sektionsgut hingegen mit 15,3%. AHMED (2004) sowie ROHN et al.

(2004b) erwähnen Labmagenulcera nicht. CABLE et al. (1998) beschrieben bei Labmagenulcera eine Heilungsrate von 38%. In der vorliegenden Arbeit wurden auch lediglich 4 von 11 Kühen mit Ulcera geheilt.

Die Leberfettkonzentrationen unterschieden sich deutlich ( $\bar{x}_H = 11,5\%$ ;  $\bar{x}_E = 26,9\%$ ), allerdings nicht gesichert. Unter den geprüften Parametern differierten lediglich die GLDH-Aktivität gesichert ( $\bar{x}_H = 25\text{U/l}$ ;  $\bar{x}_E = 95\text{U/l}$ ). Durch Ulzerationen kann sich eine Peritonitis entwickeln. Eine starke Entzündungsreaktion, wie sie bei einer Peritonitis bzw. auch bei Ulzerationen auftreten, kann auch zur Schädigung der Leber beitragen. Bei Peritonitiden beschrieben THARWAT und AHMED (2012) eine Hyperglykämie und eine erhöhte Zahl der segmentk. neutrophilen Granulozyten. Obwohl die Kühe in Gruppe E schwer erkrankt waren, zeigten sich einige Parameter wie die IKT, Glukose-, Mg-Konzentration und die CK-Aktivität, nur leicht verändert. Da die Kühe analgetisch, antiphlogistisch und auch antibiotisch vorbehandelt und in einem frühen Krankheitsstadium in die Klinik kamen, erklärt dies den relativ guten Zustand. Rinder mit LMV und perforierenden Labmagengeschwüren haben eine schlechtere Überlebenschance (CABLE et al. 1998). Das entspricht auch den vorliegenden Ergebnissen.

## 5.7 Retentio secundinarum

Eine Retentio sec. liegt vor, wenn sich die Secundinae nicht innerhalb von 12 Stunden p.p. selbstständig ablösen. Das wird besonders dann ein klinisches Problem, wenn dies auch beim Verschluss der Zervix 3 Tage p.p. noch nicht erfolgt ist (SATTLER 2001). Im vorliegenden Patientengut kam Retentio sec. bei 2,2%. MÜLLER (2014) beschrieb ihn mit 3,6% bei LMV-Kühen und WOKO-KOPSCH mit 1,1% im 11jährigen Patientengut der MTK Leipzig. Bei Untersuchungen an 969 Kühen betrug die Morbidität für Retentio sec. in einem Großbetrieb 14,0% (HÄDRICH 2007), häufig in Verbindung mit Zwillingsträchtigkeiten.

Die Heilungsrate lag bei 42,9%, und war damit deutlich schlechter als z.B. bei Kühen allein mit LMV oder zusätzlicher Mastitis. Beide Gruppen H und E hatten einen ggr. bis mgr. Leberfettgehalt ( $\bar{x}_H = 9,4\%$ ;  $\bar{x}_E = 18,3\%$ ;  $p > 0,05$ ), da der Abstand zur Kalbung und damit die Zeitdauer für gesteigerte Lipolyse kurz war. Dies erklärt auch die physiologischen GGT- und die GLDH-Aktivitäten. Die kontrollierten Parameter hatten keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen H und E. Deutlich gesteigert waren die IKT, die Glucose-Konzentration, die CK- Aktivitäten, erheblich vermindert die ALB-, Cholesterol-,  $P_i$ -Konzentrationen, und die LDH-Aktivität besonders bei Kühen mit Exitus letalis. Diese Veränderungen sprechen wiederum für stärkere entzündliche Einflüsse (SATTLER und FÜRLL 2004) mit verminderter Futteraufnahme, reduzierter Insulinwirkung sowie gestörter enteraler Resorption (siehe auch Endometritis und Septikämie).

Unter Feldbedingungen beschrieb HÄDRICH (2007) bei Kühen mit Retentio sec. signifikant veränderte FFS-, Bilirubin- und Ca- sowie Glucose-, Cholesterol und  $P_i$ -Konzentrationen außerhalb der Referenzwerte. Die FFS-Konzentrationen blieben bis

zum 28. d p.p. gesteigert ( $p \leq 0,05$ ). Dass Retentio sec. häufiger bei Kühen mit rechtsseitiger gegenüber linksseitigen LMV auftritt (SATTLER 2001, WOKO-KOPSCH 2011), spricht für einen stärkeren Toxineintrag aus dem Uterus bzw. entzündliche Beeinflussung des Gesamtorganismus mit Motilitätshemmung im Gastrointestinaltrakt.

## 5.8 Endometritis

Die Endometritis zählt zu den häufigen Begleitkrankheiten besonders bei linksseitigen LMV (DIRKSEN 1961, GEISHAUSER 1995, REHAGE et al. 1996, AHMED 2004, ROHN et al. 2004b). Ihr Anteil betrug bei den in die MTK Leipzig eingewiesenen Kühen 57%, bei GRÖHN et al. (1988) 52% und bei MÜLLER (2014) 46,8%.

In den eigenen Untersuchungen wurde versucht, den Schweregrad der Endometritiden in ggr., mgr. und hgr. zu differenzieren. Dies kommt in der Heilungsrate nur bedingt zum Ausdruck; sie betrug bei ggr. Endometritis 80%, bei mgr. 89% und 70 % bei hgr. Endometritis. Diese Heilungsraten liegen deutlich höher als die von WITTROCK et al. (2011) beschriebene Heilungsrate von 50%.

Dem entzündlichen Grundcharakter der Endometritis entsprechen die Leberfettwerte besonders in den Gruppen E (ggr.:  $\bar{x}_H = 19,0\%$ ;  $\bar{x}_E = 27,6\%$ , mgr.:  $\bar{x}_H = 19,0\%$ ;  $\bar{x}_E = 14,6\%$ , hgr.:  $\bar{x}_H = 13,8\%$ ;  $\bar{x}_E = 35,8\%$ ) mit letalem Ausgang. AHMAD (2004) beschrieb die Leberfett-Befunde bei Endometritis im Mittel bei ca. 20% und ROEMER (2004) mgr. FÜRLL (1989) sowie RÖCHERT (1985) beschrieben bei in Sanitätsschlachtbetrieben untersuchten Kühen mit Geburts- und Puerperalstörungen mit  $\bar{x} = 38\% \pm 30\%$  neben Mastitiden die höchsten Leberfettgehalte.

Unter den verschiedenen Krankheiten hatten die Endometritiden am häufigsten gesicherte Unterschiede zwischen den Gruppen H und E, und zwar bei BHB, Glucose, GLDH, AST, Creatinin, Cholesterol, Leberfettgehalt, K, Na, Lymphozyten, Thrombozyten sowie Pbw und Af (Tabelle A 10 bis Tabelle A 12). Geht man dabei vom verstärkten Einfluss proinflammatorischer Zytokine aus (AMETAJ et al. 2005, FÜRLL et al. 2007a, 2008, TREVISI et al. 2013, DRACKLEY et al. 2014, GESSNER et al. 2014, JI et al. 2014, KHAN et al. 2014, SELIM et al. 2014), so ordnen sich die Metabolit-, Enzym- und Elektrolytveränderungen (Hypokalämie, -phosphatämie) als Folgen stärkerer Insulinresistenz, gesteigerter Lipolyse sowie stärkerer Aldosteron-, Angiotensin II-, ACTH- und Cortisol-Wirkungen (DEMBEK et al. 2013) mit stärkerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Af, Pbw) ein. Ähnliche Substrat- und Enzymbefunde beschreiben auch EL GHOUL et al. (2000), FÜRLL (2005, 2007), SATTLER und FÜRLL (2004), KAUFMANN et al. (2010), KLIMIENE et al. (2011). In schwerwiegenden Fällen manifestieren sich die klinischen und biochemischen Veränderungen als puerperale Septikämie, die auch Gerinnungsstörungen mit Thrombosen einschließt (FÜRLL et al. 2007b, PEVEC 2007, FÜRLL 2014). Zu der positiven Heilungsrate hat vermutlich auch die intensivmedizinische Versorgung beigetragen (PEVEC 2007, FÜRLL 2014, MEYER-MÜLLER 2014).

## 5.9 Puerperale Septikämie und Multiorganversagen

Zu einer Sepsis können Bakterien, Viren, Pilze oder Toxine im Blut führen (BONE et al. 1992). Das Sepsissyndrom ist eine systemisch-entzündliche Reaktion auf eine Infektion mit Abweichungen der IKT, der Puls und Af sowie mit unzureichenden Organfunktionen. Beim „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) werden zusätzlich die Leukozytenzahlen ( $> 12 \text{ G/l} < 4 \text{ G/l}$  oder  $> 10\%$  unreifen [Stabkernige]) in die Bewertung einbezogen. Folge der Septikämie sind die Aktivierung von Toll-Like-Rezeptoren (TLR) sowie von Zytokinen (BRUNN und PLATT 2006). Diese Zytokine verursachen Schockreaktion, Insulinhemmung und damit Lipolysesteigerung. Das Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) bezeichnet das Versagen der Organe bei Akutkranken (BRUNN und PLATT 2006).

Das Vorkommen puerperaler Septikämien bei Rinderpatienten beschreibt MÜLLER (2014) mit 2,8%. Kühe mit Hypokaliämie haben deutlich häufiger Ulcera, Peritonitis sowie Septikämie als Kühe mit physiologischen Normokalämie (MEYER-MÜLLER 2014). Bei Patienten mit einer Nutzungsdauer von  $< 1$  Monat fand MÜLLER (2014) eine charakteristische Leukopenie als Folge von Endometritiden, Peritonitiden und Septikämien.

Die Heilungsrate betrug in dieser Studie bei Kühen mit puerperaler Septikämie 42,9%. Beide Gruppen H und E hatten einen hgr. Leberfettgehalt ( $\bar{x}_H = 39,8\%$ ;  $\bar{x}_E = 29,2\%$ ;  $p > 0,05$ ), d.h., der Medianwert der geheilten Kühen ist der höchste der gesamten Kasuistik. Stark veränderte Befunde waren außerdem erhöhte BHB-, Bilirubin- und Glucose-, erniedrigte Cholesteroll- und Pi-Konzentrationen sowie stärker gesteigerte CK-, AST-Aktivitäten. PEVEC (2007) beschrieb gleichartige Befunde. Ähnlich wie bei den o.g. Retentio sec. und Endometritiden lassen sich diese Veränderungen als SIRS-Folgen interpretieren.

In der Gruppe mit Multiorganversagen (1,9% aller Patienten) kamen alle Kühe ad exitum. Stark veränderte Befunde waren erhöhte Leberfettwerte  $\bar{x}_E = (38,1\%)$ , Bilirubin- und Glucose-, Eiweiß- und Creatinin -Konzentrationen sowie stark gesteigerte CK- und AST-Aktivitäten, die sich in das Bild der puerperalen Septikämien einordnen.

## 5.10 Peritonitis

In vorliegendem Patientengut betrug der Anteil Peritonitiden 14,7%. MÜLLER (2014) beschrieb lediglich 2,1%. Im Sektionsgut beträgt nach WOKO-KOPSCH der Anteil 22,4% bzw. nach ROHN et al. (2004b) 25%.

61% der Kühe mit akuter und 50% mit chronischer Peritonitis konnten geheilt werden. 81% aller Kühe mit chronischer und akuter Peritonitis erkrankten innerhalb 30 Tage p.p., da die Ursache i.d.R. in Geburtsstörungen liegt.

Der Leberfettgehalt war bei akuten Peritonitiden deutlich höher als bei chronischen, aber ohne gesicherte Differenzen zwischen den Gruppen H und E. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen H und E bestanden lediglich bei den Pi-,

Bilirubin-, Cholesterol-Konzentrationen sowie Lymphozytenzahlen, die als Folge der akuten (Pi, Lymphozyten) bzw. chronischen Entzündungen anzusehen sind. Bei Rindern mit einer Fremdkörperperitonitis beschrieben GOKCE et al. (2007) ebenfalls eine Hyperbilirubinämie sowie erhöhte AST-Aktivitäten. Mit dem Wirken proinflammatorischer Zytokine wird die beobachtete Hypokalämie erklärt (SADEGHIAN et al. 2011, MEYER-MÜLLER 2014). Aufgrund der durch die Peritonitis entstandenen Septikämie kommt es zu einer Erhöhung der Glukosekonzentration. Die Glukosekonzentration im Bauchhöhlenpunktat kann zur Sepsisdiagnostik genutzt werden (WITTEK 2010).

Bei Kühen mit Labmagengeschwüren verschiedenen Grades und lokalen oder diffusen Peritonitiden (THARWAT und AHMED 2012) sowie bei Kühen mit einer Fremdkörperperitonitis (HIRVONEN und PYORALA 1998) Granulozytosen beschrieben. Dies wird auch durch die Daten der vorliegenden Studie bestätigt. Bei Kühen mit einer generalisierten Peritonitis kann die Leukozytenzahl alle Stufen einer Leukozytose bis hin zu einer Leukopenie mit degenerativer Linkverschiebung haben (PALMER und WHITLOCK 1984, EBEID und RINGS 1999, BRAUN 2002, FECTEAU 2005, DIRKSEN et al. 2006).

### 5.11 Pneumonie

Hintergrund der Pneumonien in diesem Patientengut sind fast ausschließlich Aspirationspneumonien in Verbindung mit vorausgegangenem Drenchen, d.h., es ist mit akuten entzündlichen Prozessen zu rechnen. Der Pneumonieanteil betrug in dieser Studie 5,8%; WOKO-KOPSCH (2011) beschreibt den Pneumonieanteil unter den Patientenkühen mit 4,9% und im Sektionsgut mit 8,2%, MÜLLER (2014) den Anteil bei Rinderpatienten mit 8,5%. Bei AHMED (2004) sowie ROHN et al. (2004b) werden Pneumonien nicht erwähnt. MEYER-MÜLLER (2014) beschreibt Pneumonien als eine der Ursachen für Hypokalämien.

In dieser Studie betrug die Heilungsrate 50%; der Leberfettgehalt war bei Kühen der Gruppe E mit  $\bar{x} = 23,9\%$  gegenüber  $\bar{x} = 10,5\%$  in Gruppe H deutlich erhöht, aber nicht signifikant verschieden von den geheilten Kühen. Signifikant reduziert waren die Pbw und die Monozytenzahl sowie erhöht die CK-Aktivität. Der stärkeren Entzündung entsprachen auch die Hyperproteinämie und erhöhten AST-Aktivitäten.

Unter Schlachtkühen hatten Pneumoniererkrankte mit  $31 \pm 26\%$  Leberfett ebenfalls hohe Konzentrationen (FÜRLL 2007).

### 5.12 Festliegen

TIETZE und STAUFENBIEL (2011) unterteilen Festliegen in die Kategorien Gebärparese, Gebärkoma, Laktationsparese und in Festliegen unbekannter Genese. Festlieger unter den Rinderpatienten dieser Studie ätiologisch zu charakterisieren ist schwierig, da die Kühe den Downer cows mit einem breiten Ursachenspektrum zuzuordnen sind. CURTIS et al. (1985) rechnen dazu z.B. Schweregeburten, Retentio sec., Metritis, LMV, "Klauenprobleme", Ketose und Mastitis, besonders coliforme

Keime. CORREA et al. (1993) sehen Interaktionen mit Tot- und Schweregeburten sowie Retentio sec. COX (1988) betont als Hintergrund das Kompartmentsyndrom Muskel- und Nervenschädigungen sowie anatomische Destruktionen. Zwischen Leberverfettung und festliegenden Rindern werden Beziehungen beschrieben (KATOH et al. 2002, KALAITZAKIS et al. 2011, CHAMBERLIN et al. 2013). LIEBETRAU et al. (1975) und KALAITZAKIS et al. 2010b) heben die Bedeutung der gestörten Pi- und K-Homöostase für „atypische Festlieger“ hervor, FÜRLL (2014) ordnet diese Erscheinungen dem Wirken proinflammatorischer Zytokine zu, vor allem TNF $\alpha$ . Eine Hypokaliämie kann zur Muskelschwäche und Muskeldegeneration und somit zum Festliegen führen (PEEK et al. 2002).

Die Festlieger dieser Studie haben mgr. Leberverfettungen ( $\bar{x}$ H = 15,1%;  $\bar{x}$ E = 29,2%), physiologische Ca-, aber verminderte Pi-, K- und Cholesterolkonzentrationen, moderat erhöhte Glucose-Konzentration, LDH-, AST- und stärker gesteigerte CK-Aktivitäten. Zwischen den Gruppen H und E differieren signifikant die Creatinin-, Harnstoff- und Cl-Konzentrationen sowie die Erythrozytenzahlen. Die GGT- ( $\bar{x}$ E = 68 U/l) und GLDH  $\bar{x}$ E = 92 U/l) sind nur in der Gruppe E stärker erhöht. Diese Konstellation entspricht dem Zustand reduzierter Futteraufnahme und entzündlichen Einflüssen. Die Heilungsrate betrug nur 36,7%; PAUTASSO et al. (2011) beschrieben 45% und KALAITZAKIS et al. (2011) 25%. Aufgrund der Muskelschädigung nach mehr als 24 h Festliegen steigen die CK und AST (KATOH et al. 2002, TIETZE und STAUFENBIEL 2011, ONMAZ et al. 2011). Eine stark eingeschränkte Futteraufnahme kann bei festliegenden Kühen zu einer Ketose (KALAITZAKIS et al. 2010b) und einem Inanitionsikerus führen.

## 6 Zusammenfassung

Jasem Saffaf

### „Klinische Bedeutung der Leberverfettung bei Kühen“

Medizinische Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im August 2014

Bibliografische Angaben: 79 Seiten, 24 Abbildungen, 19 Tabellen, 346 Literaturangaben, 1 Anhang mit 25 Tabellen

Schlüsselwörter: Rind, Fettmobilisationssyndrom, Leberfett.

Problem: Die Leberverfettung wird als eine der wichtigsten metabolischen Störungen in der Früh-laktation bei Milchkühen und als Grund für Gesundheits- einschließlich Reproduktionsstörungen angesehen.

Zielstellung: Deshalb wurden in dieser Studie folgende Fragestellungen bearbeitet: a) Bedeutung der klinischen und labordiagnostischen Befunde bei der Erstuntersuchung kranker Kühe, insbesondere des Leberfettes, b) Beziehungen zwischen dem Leberfettgehalt und verschiedenen Laborparametern, c) Beziehungen zwischen dem Leberfettgehalt, den Krankheiten und dem Behandlungserfolg, d) prognostische Bedeutung des Leberfettgehaltes sowie klinisch-chemischer und hämatologischer Blutparameter.

Material und Methoden: Dazu wurden chronologisch 312 in die MTK Leipzig eingelieferte Rinderpatienten entsprechend klinisch und labordiagnostisch einschließlich Leberbiopsie untersucht und die Befunde der Erstuntersuchung ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 312 Rinderpatienten wurden in 18 Krankheitsgruppen, z.T. nach Verlauf und Schweregraden untersetzt, 196 links- und 40 rechtseitige Labmagenverlagerungen (LMV), 11 Labmagen- (LM) Ulcera, 182 Ketosen, 96 Mastitiden, 178 Endometritiden, 7 Retentio. sec., 7 puerperale Septikämien und 6 Multiorganversagen, 42 Indigestion, 31 Enteritis, 46 Peritonitiden, 30 Festlieger und 18 Pneumonien diagnostiziert.

Die Kühe verteilten sich auf vier Leberfettklassen wie folgt:  $\leq 6\%$  = 14,7%; 6 bis  $\leq 15\%$  = 37,5%; 15 bis  $\leq 30\%$  = 31,1% sowie  $> 30\%$  = 16,7%. Die Heilungsrate betrug in den ersten drei Leberfettklassen 80,4%, 83,8% bzw. 86,6%. Ein Zusammenhang zwischen der Heilungsrate und dem Leberfettgehalt war bis zu  $\leq 30\%$  nicht erkennbar. In der Leberfettklasse  $> 30\%$  sank die Heilungsrate auf 61,5%; bei  $> 40\%$  verschlechterte sie sich unter 50%. Dem entsprach das Verhalten verschiedener Laborparameter. Erst bei einem Leberfettgehalt  $> 30\%$ , besonders bei  $> 45\%$ , wurden, z.T. unabhängig vom Krankheitsausgang, die BHB-, Bilirubin- und Glucose-Konzentrationen sowie AST-, CK-, LDH-, GGT- und GLDH-Aktivitäten signifikant höher bzw. die anorg. Phosphat- (Pi) und Cholesterol-Konzentrationen niedriger.

Mit dem Leberfettgehalt korrelierten am engsten ( $p < 0,001$ ) die Parameter BHB (0,620) und FFS (0,615), LDH (0,579), Bilirubin (0,367), AST (0,359), Cholesterol (-0,278), Laktat (-0,253), Hämoglobin (0,214), CK (0,207), Leukozyten (-0,202) sowie innere Körpertemperatur (0,210). Die Bedeutung dieser Beziehungen ist relativ.

Sowohl Sensitivität und Spezifität waren für Pi ( $< 1,25 \text{ mmol/l}$ )  $> 0,7$ , für Cholesterol ( $< 1,5 \text{ mmol/l}$ ) und Albumin ( $< 30 \text{ g/l}$ )  $> 0,6$  sowie für BHB, Harnstoff und Gesamteiweiß  $> 0,5$ . Eine hohe Spezifität  $> 0,8$  bei geringer Sensitivität hatten K ( $< 3,0 \text{ mmol/l}$ ) und segmentkernige neutrophile Granulozyten ( $< 4,6 \text{ G/l}$ ), eine hohe Sensitivität  $> 0,8$ , aber geringe Spezifität Bilirubin ( $> 5,3 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ), AST ( $> 80 \text{ U/l}$ ) sowie CK ( $> 200 \text{ U/l}$ ). Hinsichtlich Krankheitsausgang und damit der prognostischen Nutzbarkeit waren die Flächen (AUC) unter den ROC-Kurven nur für K (0,37), Bilirubin (0,62), AST (0,61) und für Leberfett (0,60) schwach gesichert.

Die leberspezifischen Enzyme GGT und GLDH korrelierten nur schwach mit 0,126 ( $p < 0,05$ ) sowie 0,192 ( $p < 0,001$ ) mit dem Leberfett. Das stellt ihre diagnostische Bedeutung nicht in Frage, sondern verdeutlicht, dass bei den analysierten Krankheiten keine stärkeren Leberschäden auftraten.

Die bei den Korrelations-, Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen sowie z.T. ROC-/AUC-Analysen informativen Parameter LDH, AST, CK, K, Pi, Bilirubin ( $> 20 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) und Leukozyten weisen auf entzündliche Prozesse hin. Die in allen Leberfettklassen erhöhten Glucose-Konzentrationen, bes. bei  $> 30\%$  Leberfett und Ex. letalis, ordnen sich damit zumindest teilweise als Folge einer Insulinresistenz ein.

Kühe mit LMV hatten i.d.R. zusätzliche Störungen: zu 58% Ketosen, 57% Endometritiden, 6,4% Retentio sec., puerperale Septikämie und Multiorganversagen, 30,8% Mastitiden, 14,7% Peritonitiden, 9,9% Enteritiden, 9,6% Festliegen, 5,8% Pneumonien sowie 3,5% Labmagenulcera. Außerdem kamen zu 13,5% Indigestionen vor.

Die Heilungsrate lag bei links- und rechtseitigen LMV, Mastitiden, Endometritiden und Enteritiden zwischen 89% bis 70% und bei Indigestionen sowie akuten Peritonitiden zwischen 70 und 60%. Bei chronischen Peritonitiden, Pneumonien, Retentio sec., puerperalen Septikämien, Festliegen, LM-Ulcera und Multiorganversagen sank sie von 50% bis auf 0%.

Der Leberfettgehalt schwankte bei LMV, Mastitiden, Endometritiden, chronischen Peritonitiden und Indigestionen zwischen 6% und 19%. Er stieg mit schlechterem Therapieergebnis bei Retentio sec., Pneumonien, akuten Peritonitiden puerperalen Septikämien, LM-Ulcera und Enteritiden bis gegen 30% und betrug bei Festliegern, hochgradigen Endometritiden sowie Multiorganversagen bis gegen 40%.

Schlussfolgerungen: Leberfett bis  $\leq 30\%$  ist klinisch unbedeutend. Der Trend zu höherem Leberfett und schlechterer Heilungsrate unterstreicht die Bedeutung stark entzündlicher Grundkrankheiten für die Krankheitsentwicklung und den Therapieerfolg. Die Leberschwimmprobe kann für die Anwendung in der Praxis empfohlen werden.

## 7 Summary

Jasem Saffaf

### "Clinical significance of fatty liver in cows"

Large Animal Clinic for Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in August, 2014

Bibliographic Information: 79 pages, 24 figures, 19 tables, 346 references, 1 appendix with 25 tables

Keywords: cattle, lipid mobilization syndrome, liver fat.

**Problem:** The fatty liver is considered to be one of the most important metabolic disorders in early lactation in dairy cows and is a reason for poor health, including reproductive disorders.

**Objective:** Therefore the following questions in this study were studied: a) importance of the clinical and laboratory findings at the initial examination of sick cows, especially the liver fat, b) relationships between liver fat content and various laboratory parameters, c) the relationship between the liver fat content, diseases and the treatment success, d) prognostic significance of liver fat content and clinical-chemical and hematological blood parameters.

**Material and Methods:** For 312 bovine patients, provided chronological to the MTK Leipzig, were examined according to clinical and laboratory investigations including liver biopsy and evaluated the findings of the initial examination.

**Results:** In 312 cattle, divided in 18 disease groups, 196 left and 40 right-sided abomasal displacements (LMV), 11 abomasal ulcers, 182 ketoses, 96 mastitis, endometritis 178, 7 Retentio sec., puerperal sepsis, 7 and 6 multi organ failure, 42 Indigestion, 31 enteritis, 46 peritonitis, 30 downer cows and 18 pneumonia diagnosed.

The cows were grouped in four liver fat classes as follows:  $\leq 6\%$  = 14.7%; 6 to  $\leq 15\%$  = 37.5%; 15 to  $\leq 30\%$  = 31.1% and  $> 30\%$  = 16.7%. The cure rate was in the first three classes of liver fat 80.4%, 83.8% and 86.6% respectively. A relationship between the cure rate and the liver fat content was not recognizable to  $\leq 30\%$ .

In the liver, fat class  $> 30\%$  cure rate dropped to 61.5%; at  $> 40\%$  it worsened  $< 50\%$ . This corresponded to the behavior of various laboratory parameters. Only when liver fat content  $> 30\%$ , particularly at  $> 45\%$ , were partly regardless of the outcome of the disease, the BHB, bilirubin and glucose concentrations as well as AST, CK, LDH, GGT and GLDH activities were significantly higher and the inorg. Phosphate (Pi) and cholesterol concentrations low.

The liver fat content correlated most closely ( $p < 0.001$ ), the parameters BHB (0.620) and FFS (0.615), LDH (0.579), bilirubin (0.367), AST (0.359), cholesterol (-0.278), lactate (-0.253), hemoglobin (0.214), CK (0.207), leukocytes (-0.202) and internal body temperature (0.210). The significance of these relationships is relative.

Sensitivity and specificity were  $P_i$  ( $<1.25$  mmol / l)  $> 0.7$ , to cholesterol ( $<1.5$  mmol / l) and albumin ( $<30$  g / l)  $> 0.6$ , and for BHB, urea, and total protein  $> 0.5$ . High specificity  $> 0.8$  for low sensitivity had K ( $<3.0$  mmol / l) and segment neutrophilic granulocytes ( $<4.6$  g / l), a high sensitivity  $> 0.8$ , but low specificity bilirubin ( $> 5$ , 3 mol / l) AST ( $> 80$  U / l) and CK ( $> 200$  U / l). With regard to disease outcome and thus the prognostic value of the area under the curve (AUC) for K (0.37), bilirubin (0.62), AST (0.61) and liver fat (0.60) were weakly secured .

The liver-specific enzymes GGT and GLDH correlated only weakly with 0.126 ( $p < 0.05$ ) and 0.192 ( $p < 0.001$ ) with the liver fat. This do not challenges their diagnostic significance, but it makes clear that in the studied diseases no greater liver damage occurred.

Whereas the correlation, sensitivity and specificity calculations as well as some ROC/AUC analysis informative parameter LDH, AST, CK, C,  $P_i$ , bilirubin ( $> 20$   $\mu$ mol/l) and leukocytes indicate inflammatory processes. The increased liver fat in every group glucose concentrations, esp. at liver fat  $> 30\%$  and ex. letalis, thus organize at least partially as a result of insulin resistance.

Cows with DA had usually. additional disorders: 58% ketoses, 57% endometritis, 6.4% Retention sec, puerperal septicemia and multi-organ failure, 30.8% mastitis, 14.7% of peritonitis, enteritis 9.9%, 9.6% recumbency, 5.8% pneumonia and 3.5% ulceration of the abomasum. Furthermore, came to 13.5% before indigestion.

The cure rate of left and right DA, mastitis, endometritis and enteritis were between 89% to 70% and for indigestion and acute peritonitis 70-60%. In chronic peritonitis, pneumonia, Retention sec., Puerperal septicemia, recumbency, abomasum ulcers and multiple organ failure they fell from 50% to 0%.

The liver fat content varied with DA, mastitis, endometritis, chronic peritonitis and indigestion between 6% and 19%. He rose with a worse clinical outcome in Retentio sec., Pneumonia, acute peritonitis puerperal septicemia, DA ulcers and enteritis up to 30% and was at Festliegern, high-grade endometritis and multiorgan failure until about 40%.

Conclusions: Liver fat to  $\leq 30\%$  is clinically insignificant. The trend towards higher liver fat and poorer cure rate underscores the importance of strong inflammatory diseases reason for the disease development and therapeutic success. The copper sulphate test according to Herdt can be recommended for use in practice.

## 8 Literaturverzeichnis

Ackermann S, Gottschalk J, Einspanier A, Jäkel L, Füll M. Beziehungen zwischen peripartalem Stoffwechsel, Leistung sowie Morbidität bei Holstein-Friesian-Kalbinnen eines Bestandes und deren Nutzungsdauer. *Tierarztl Prax.* 2013;41:88-94.

Acorda JA, Yamada H, Ghamsari SM. Evaluation of Fatty Infiltration of the Liver in Dairy-Cattle Through Digital Analysis of Hepatic Ultrasonograms. *Vet Radiol Ultrasoun.* 1994;35:120-3.

Ahmad M. Untersuchungen zur Diagnostik und Bedeutung der Fettleber bei klinisch kranken Milchkühen unter besonderer Berücksichtigung möglicher Beziehungen zur Hypophosphatämie [Dissertation. med. vet]. Berlin: Freie Uni. Berlin; 2004.

Ametaj BN, Bradford BJ, Bobe G, Lu Y, Nafikov R, Sonon RN, Young JW, Beitz DC. Acute phase response indicates inflammatory conditions may play a role in the pathogenesis of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2002;85:189.

Ametaj BN, Bradford BJ, Bobe G, Nafikov RA, Lu Y, Young JW et al. Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. *Can J Anim Sci.* 2005;85:165-75.

Apsatarov EA, Kontsevoi AV, Makarova TB. Some Aspects of Hormonal Status Disorders in Peritonitis. *Khirurgiya.* 1993;39-41.

Baird AN. Displaced abomasum in cattle: evaluation beyond the ping. *Vet Rec.* 2012;170:411-2.

Balk RA, Casey LC. Sepsis and septic shock - Preface. *Criti Care Clin.* 2000;16:23-7.

Bekele H. Untersuchungen zur postpartalen Leberverfettung beim Rind [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1997.

Bell AW. Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. *Prog Lipid Res.* 1979;18:117-64.

Bobe G, Young JW, Beitz DC. Invited Review: Pathology, etiology, prevention and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2004;87:3105-24.

Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:14-23.

Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for Sepsis and Organ Failure. *Crit Care Med.* 1992;20:724-26.

Bradford BJ, Mamedova LK, Minton JE, Drouillard JS, Johnson BJ. Daily Injection of Tumor Necrosis Factor-alpha Increases Hepatic Triglycerides and Alters Transcript Abundance of Metabolic Genes in Lactating Dairy Cattle. *J Nutr.* 2009;139:1451-6.

Braun U. Ultrasonographic Examination of the Liver in Cows. *Am J Vet Res.* 1990;51:1522-6.

Braun U. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik beim Rind. Berlin: Parey; 1997.

Braun U. Labmagengeschwür. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M, Hrsg. Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. 4. Aufl. Berlin, Wien: Parey- Blackwell; 2002. P. 500-6.

Braun U. Diagnostic ultrasonography in bovine internal diseases. Proc 23th World Buiatrics Congress; 2004 Juli 11-16; Québec, Canada; 2004.

Breukink HJ, Wensing T. Pathophysiology of the liver in high yielding dairy cows and its consequences for health and production. *Isr J Vet Med.* 1997; 52:66-72.

Brunn GJ, Platt JL. The etiology of sepsis: turned inside out. *Trend Mol Med.* 2006;12:10-6.

Bruss ML. Metabolic fatty liver of ruminants. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1993;37:417-49.

Burke CR, Meier S, McDougall S, Compton C, Mitchell M, Roche JR. Relationships between endometritis and metabolic state during the transition period in pasture-grazed dairy cows. *J Dairy Sci.* 2010;93:5363-73.

Buttersworth RF. Hepatic encephalopathie. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter D, Shafritz DA, Hrsg. *The Liver: Biology and Pathobiology.* 3. Aufl. New York: Raven Press; 1994. P. 1193-1208.

Cable CS, Rebhun WC, Fubini SL, Erb HN, Ducharme NG. Concurrent abomasal displacement and perforating ulceration in cattle: 21 cases (1985-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212:1442-5.

Cadorniga-Valino C, Grummer RR, Armentano LE, Donkin SS, Bertics SJ. Effects of fatty acids and hormones on fatty acid metabolism and gluconeogenesis in bovine hepatocytes. *J Dairy Sci.* 1997;80:646-56.

Cardoso FC, LeBlanc SJ, Murphy MR, Drackley JK. Prepartum nutritional strategy affects reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2013;96:5859-71.

Catania L, Renninger M. Hepatic lipidosis in dairy cattle. 2002 (zitiert von 07.05.2014):1, <<https://www.addl.purdue.edu/newsletters/2003/spring/hldc.shtml>>

Cebra CK, Garry FB, Getzy DM, Fettman MJ. Hepatic lipidosis in anorectic, lactating Holstein cattle: A retrospective study of serum biochemical abnormalities. *J Vet Intern Med.* 1997;11:231-7.

Center SA. Pathophysiology, Laboratory Diagnosis and Diseases of the Liver. In: Ettinger STJ, Feldmann EC, Hrsg. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 1995. P. 1261-358.

- Chamberlin WG, Middleton JR, Spain JN, Johnson GC, Ellersieck MR, Pithua P. Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2013;96:7001-13.
- Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Current Understanding and Future Impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1048-58.
- Chelikani PK, Glimm DR, Kennelly JJ. Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J Dairy Sci.* 2003;86:2369-72.
- Chen HC, Xu H, Dong JL, Li J, Ghishan FK. Tumor necrosis factor-alpha impairs intestinal phosphate absorption in colitis. *Am J Physiol-Gastr L.* 2009;296:775-81.
- Civelek T, Sevinc M, Boydak M, Basoglu A. Serum apolipoprotein B100 concentrations in dairy cows with left sided displaced abomasum. *Rev Med Vet-Toulouse.* 2006;157:361-5.
- Collins RA, Reid IM. A correlated biochemical and stereological study of periparturient fatty liver in the dairy cow. *Res Vet Sci.* 1980;28:373-6.
- Collins RA, Reid IM, Williams LA, Dennis PF. Histological Measurement of Fat-Content of Liver of Dairy-Cows. *J Comp Pathol.* 1985;95:437-41.
- Comin A, Gerin D, Cappa A, Marchi V, Renaville R, Motta M et al. The effect of an acute energy deficit on the hormone profile of dominant follicles in dairy cows. *Theriogenology.* 2002;58:899-910.
- Constable PD, Miller GY, Hoffsis GF, Hull BL. Risk-Factors for Abomasal Volvulus and Left Abomasal Displacement in Cattle. *Am J Vet Res.* 1992;53:1184-92.
- Contreras PA. Fat mobilisation syndrome in early lactation and its effect on health and performance of dairy cows. *Arch Med Vet.* 1998;30:17-27.
- Coppock CE. Displaced abomasum in dairy cattle: etiological factors. *J Dairy Sci.* 1974;57:926-33.
- Correa MT, Erb HN, Scarlett JM. Risk-Factors for Downer Cow Syndrome. *J Dairy Sci.* 1993;76:3460-3.
- Cox VS. Nonsystemic Causes of the Downer Cow Syndrome. *Vet Clin N Am-Food A.* 1988;4:413-33.
- Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Kronfeld DS. Path-Analysis of Dry Period Nutrition, Postpartum Metabolic and Reproductive Disorders, and Mastitis in Holstein Cows. *J Dairy Sci.* 1985;68:2347-60.
- Dann HM, Douglas GN, Overton TR, Drackley JK. Carnitine Palmitoyltransferase activity in liver of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2000;83:251.

- Dann HM, Drackley JK. Carnitine palmitoyltransferase I in liver of periparturient dairy cows: effects of prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders. *J Dairy Sci.* 2005;88:3851-9.
- De Vries A, Olson JD, Pinedo PJ. Reproductive risk factors for culling and productive life in large dairy herds in the eastern United States between 2001 and 2006. *J Dairy Sci.* 2010;93:613-23.
- Dekruif A. Postparturient Endometritis in the Cow. *Prakt Tierarzt.* 1994;75:1071-78.
- Delling U. Intraoperative Ultraschalluntersuchung der Leber und der Gallenblase des Rindes [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2000.
- Dembek KA, Onasch K, Hurcombe SD, MacGillivray KC, Slovis NM, Barr BS, Reed SM, Toribio RE. Renin-Angiotensin-aldosterone system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in hospitalized newborn foals. *J Vet Intern Med.* 2013;27:331-8.
- Detilleux JC, Gröhn YT, Eicker SW, Quaas RL. Effects of left displaced abomasum on test day milk yields of Holstein cows. *J Dairy Sci.* 1997;80:121-6.
- Devrim AK, Sozmen M, Yigitarlan K, Sudagidan M, Kankavi O, Atabay HI. Assessment of TNF-alpha and leptin gene expression by RT-PCR in blood of cows with left abomasal displacement. *Rev Med Vet-Toulouse.* 2012;163:368-72.
- Dirksen G. Die Erweiterung, Verlagerung und Drehung des Labmagens Beim Rind. *Zbl Vet Med.* 1961;8:934-75.
- Dirksen G. Bauchfellentzündung. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M, Hrsg. *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.* 5. Aufl. Stuttgart: Parey; 2006. P. 667-71.
- Djokovic R, Samanc H, Jovanovic M, Fratric N, Doskovic V, Stanimirovic Z. Relationship among Blood Indicators of Hepatic Function and Lipid Content in the Liver during Transitional Period in High-Yielding Dairy Cows. *Acta Scien Vet.* 2013;41:1-6.
- Djokovic R, Samanc H, Jovanovic M, Nikolic Z. Blood concentrations of thyroid hormones and lipids and content of lipids in the liver in dairy cows in transitional period. *Acta Vet Brno.* 2007;76:525-32.
- Dobrota D, Matejovicova M, Kurella EG, Boldyrev AA. Na/K-ATPase under oxidative stress: molecular mechanisms of injury. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19:141-9.
- Drackley JK, Andersen JB. Splanchnic Metabolism of long-chain fatty acids in ruminants. In: Sejrsen K, Hvelplund T, Nielsen MO, Hrsg. *Ruminant physiology.* Wageningen-Niederland: Wageningen; 2008. P. 199-224.
- Drackley JK, Cardoso FC. Prepartum and postpartum nutritional management to optimize fertility in high-yielding dairy cows in confined TMR systems. *Animal.* 2014;8:5-14.
- Drackley JK, Donkin SS, Reynolds CK. Major advances in fundamental dairy cattle nutrition. *J Dairy Sci.* 2006;89:1324-36.

Drackley JK, Graugnard DE, Vasquez J, Richard BF, Looor JJ. Visceral adipose tissue mass in nonlactating dairy cows fed diets differing in energy density(1.). *J Dairy Sci.* 2014;97:3420-30.

Drackley JK, Overton TR, Douglas GN. Adaptations of Glucose and Long-Chain Fatty Acid Metabolism in Liver of Dairy Cows During the Periparturient Period. *J Dairy Sci.* 2001;84:100-12.

Drackley JK, Richard MJ, Beitz DC, Young JW. Metabolic changes in dairy cows with ketonemia in response to feed restriction and dietary 1,3-butanediol. *J Dairy Sci.* 1992;75:1622-34.

Ebeid M, Rings DM. Generalized peritonitis in cattle: 31 cases (1993 - 1997). *Bovine Pract.* 1999;33:144-8.

El Ghoul W, Khamis Y, Hofmann W, Hassanein A. Relations between claw disorders and the peripartal period in dairy cows. *Prakt Tierarzt.* 2000;81:942-9.

Esposito G, Irons PC, Webb EC, Chapwanya A. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 2014;144:60-71.

Farid AS, Honkawa K, Fath EM, Nonaka N, Horii Y. Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *Bmc Vet Res.* 2013;9:Doi: 10.1186/1746-6148-9-73 .

Farney JK, Mamedova LK, Coetzee JF, KuKanich B, Sordillo LM, Stoakes SK et al. Anti-inflammatory salicylate treatment alters the metabolic adaptations to lactation in dairy cattle. *Am J Physiol-Reg I.* 2013a;305:110-17.

Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia.* 2003;46:1594-603.

Fecteau G. Management of peritonitis in cattle. *Vet Clin N Am-Food A.* 2005;21:155-71.

Filipovic N, Stojevic Z, Beer-Ljubic B, Poljicak-Milas N. Lipid metabolism in Holstein cows during dry period and early lactation. *Tierärztl Umsch.* 2008;63:59-64.

Fölsche C, Staufenbiel R. Milchleistung und Umweltfaktoren: Multiple Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen Milchleistung und Eutergesundheit, Fruchtbarkeit und Datenaustauschrate. *Tierärztl Prax.* 2014;42:69-78.

Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol-Endoc M.* 2001;280:827-47.

Frühbeck G, Méndez-Giménez L, Fernández-Formoso JA, Fernández S, Rodríguez A. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr Res Rev.* 2014;27:63-93.

- Fubini SL, Grohn YT, Smith DF. Right Displacement of the Abomasum and Abomasal Volvulus in Dairy-Cows - 458 Cases (1980-1987). J Am Vet Med Assoc. 1991;198:460-4.
- Fürll M. Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind [Habilschr. med. vet]. Leipzig: Univ Leipzig; 1989.
- FÜRLL M. Fettmobilisationssyndrom/Fettlebersyndrom, In: Wiesner E, Hrsg. Handlexikon der Tierärztlichen Praxis. Stuttgart: Enke; 2002a. 260-5.
- Fürll M. Grundlagen der Stoffwechselfdiagnostik und -überwachung. In: Fürll M, Hrsg. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen – Behandeln – Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; 2002b. P. 28-44.
- Fürll M. Vom Teststreifen und klinischen Befund zur Intensivtherapie: Grundlagen und Indikationen. In: Fürll M, Hrsg. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen – Behandeln – Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; 2002c. P. 183-204.
- Fürll M. Stoffwechselkontrollen und Stoffwechselüberwachung bei Rindern. Nutztierpraxis. 2004; Juni, Heft 9.
- Fürll M. Spezielle Untersuchungen beim Wiederkäuer. In: Kraft W, Dürr UM, Hrsg. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer; 2005. P. 444-74.
- Fürll M. Update Leberverfettung. Nutztierpraxis aktuell. 2007;6:137-46.
- Fürll M. Spezielle Untersuchungen beim Wiederkäuer. In: Kraft W, Dürr UM, Moritz A, Hrsg. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 7. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2013. P. 726-77.
- Fürll M. Intensivtherapie bei Kühen mit Septikämie und Thrombosen. Proc. 7. Leipziger Tierärztekongress, 19-21 Jan 2014, Bd 1, 118-22.
- Fürll M, Arndt K, Goerigk D. Vitamin B12 concentrations in blood serum of cows with disturbed energy metabolism. Veterinarska Stanica. 2011;42:175-6.
- Fürll M, Awas A, Fürll B, Pevec T, Ringel K, Röchert D, Saffaf J, Wittek T. Ist die "Leberschutztherapie" überholt oder noch aktuell? Proc. 6. Leipziger Tierärztekongress, 19-21 Jan 2012, Bd 2, 120-4.
- Fürll M, Deckert W, Schäfer M, Wehlitz A. Lipolyse und Ketogenese bei Milchkühen - Beobachtungen im Laktationsverlauf. Mh Vet Med. 1992;47:119-24.
- Fürll M, Fürll B. Puerperale Septikämie - Ursachen, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Nutztierpraxis aktuell. 2006;59-66.
- Fürll M, Fürll B, Hädrich G, Heckel F, Jäkel L. Relevance of acute phase proteins (haptoglobin) for the early diagnosis of fertility disorders. Proc Soc Nutr Physiol 16; Göttingen 2007a;P 21;ISBN 9-3-7690-4100-2.

Fürll M, Hiebl B, Nauruschat C. Wie "leberspezifisch" ist die GLDH beim Rind? In: Fürll M, Hrsg. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen – Behandeln – Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; 2002. P. 45-6.

Fürll M, Jatzke N, Bauer K, Steinhöfel I, Gottschalk J, Sack U, Einspanier A. TNF- $\alpha$  and fat metabolism in heifers with different body condition (BCS) at parturition. Proc XXVth World Buiatrics Congress; 2008 Juli 6-11; Budapest, Ungarn;P 5;ISSN 0025-004.

Fürll M, Pevec T, Ringel K, Fürll B. Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der puerperalen Septikämie. Proc Kongress Bund praktizierender Tierärzte, Bremen 2007b;P 172-81;ISBN 978-3-937266-17-6.

Fürll M, Schäfer M. Lipolyse und Hyperbilirubinämie - ein Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Mh Vet Med. 1992a;47:181-6.

Fürll M, Schäfer M. Vorkommen und Verlauf der Hyperlipidämie bei Ponys. Proc FG Pferdekrankheiten;1992 April 9-10; Wiesbaden, Deutschland;239-254;1992b.

Fürst C, Fürst-Waltl B. Züchterische Aspekte zu Kalbeverlauf, Totgeburtenrate und Nutzungsdauer in der Milchviehzucht. Züchtungskunde. 2006;78:365-83.

Gaal T, Reid IM, Collins RA, Roberts CJ, Pike BV. Comparison of Biochemical and Histological Methods of Estimating Fat-Content of Liver of Dairy-Cows. Res Vet Sci. 1983;34:245-8.

Geishauser T. Abomasal Displacement in the Bovine - A Review on Character, Occurrence, Etiology and Pathogenesis. J Vet Med A. 1995;42:229-51.

Geishauser T, Leslie K, Duffield T, Sandals D, Edge V. The association between selected metabolic parameters and left abomasal displacement in dairy cows. J Vet Med Sci. 1998;45:499-511.

Geishauser T, Leslie K, Duffield T. Metabolic aspects in the etiology of displaced abomasum. Vet Clin N Am-Food A. 2000;16:255-65.

Geishauser T, Reiche D, Seeh C, Thünker B, Verwohlt S, Failing K. Ph, Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium, Phosphat und Chlorid im Pansen- und Labmageninhalt von Kühen mit Labmagenverlagerung. Dtsch Tierärztl Wschr. 1996;103:16-20.

Gelfert CC, Staufenbiel R. Der Leberfettgehalt bei Kühen mit unterschiedlichen Erkrankungen. Vet-MedReport. 2003;4:3.

Gerloff BJ. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. Vet Clin N Am-Food A. 2000;16:283-92.

Gerloff BJ, Herdt TH. Hepatic Lipidosis from Dietary Restriction in Nonlactating Cows. J Am Vet Med Assoc. 1984;185:223-4.

Gerloff BJ, Herdt TH, Emery RS. Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. J Am Vet Med Assoc. 1986;188:845-50.

Gessner DK, Schlegel G, Keller J, Schwarz FJ, Ringseis R, Eder K. Expression of target genes of nuclear factor E2-related factor 2 in the liver of dairy cows in the transition period and at different stages of lactation. *J Dairy Sci.* 2013;96:1038-43.

Gessner DK, Schlegel G, Ringseis R, Schwarz FJ, Eder K. Up-regulation of endoplasmic reticulum stress induced genes of the unfolded protein response in the liver of periparturient dairy cows. *Bmc Vet Res.* 2014;10:Doi: 10.1186/1746-6148-10-46.

Giesecke D. Metabolische Leistungsgrenzen bei Kühen. *Mh Vet Med.* 1991;46:531-5.

Giger R, Faissler D, Busato A, Blum J, Küpfer U. Blutparameter während der Früh-laktation in Beziehung zur Ovarfunktion bei Milchkühen. *Reprod Domest Anim.* 1997;32:313-9.

Goerigk D, Steinhöfel I, Fürll M. Peripartaler „Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index“ (RQUICKI) bei unterschiedlich aufgezogenen Färsen. *Wien Tierärztl Mschr.* 2011;98:76-81.

Goff JP, Horst RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J Dairy Sci.* 1997;80:1260-8.

Gokce HI, Gokce G, Cihan M. Alterations in coagulation profiles and biochemical and haematological parameters in cattle with traumatic reticuloperitonitis. *Vet Res Commun.* 2007;31:529-37.

Gonzalez FD, Muino R, Pereira V, Campos R, Benedito JL. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *J Vet Sci.* 2011;12:251-5.

Graugnard DE, Moyes KM, Trevisi E, Khan MJ, Keisler D, Drackley JK et al. Liver lipid content and inflammometabolic indices in peripartal dairy cows are altered in response to prepartal energy intake and postpartal intramammary inflammatory challenge. *J Dairy Sci.* 2013;96:918-35.

Gröhn Y, Lindberg LA, Bruss ML, Farver TB. Fatty Infiltration of Liver in Spontaneously Ketotic Dairy-Cows. *J Dairy Sci.* 1983;66:2320-8.

Gröhn Y, Lindberg LA. Methodological Aspects of the Microscopy of Bovine Liver Biopsies. *J Comp Pathol.* 1982;92:567-78.

Gröhn Y. Propionate Loading Test for Liver-Function in Spontaneously Ketotic Dairy-Cows. *Research in Veterinary Science.* 1985;39:24-8.

Gröhn Y, Eicker SW, Ducrocq V, Hertl JA. Effect of diseases on the culling of Holstein dairy cows in New York State. *J Dairy Sci.* 1998;81:966-78.

Gross JJ, Schwarz FJ, Eder K, van Dorland HA, Bruckmaier RM. Liver fat content and lipid metabolism in dairy cows during early lactation and during a mid-lactation feed restriction. *J Dairy Sci.* 2013;96:5008-17.

- Grote D. Sonographische Untersuchungen zur Leberdiagnostik beim Rind unter besonderer Berücksichtigung des Fettlebersyndroms [Dissertation. med. vet]. Hannover: Tierärztl Hochsch. Hannover; 1992.
- Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod Nutr Dev.* 1996;36:375-89.
- Grummer RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 1993;76:3882-96.
- Grummer RR. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Vet J.* 2008;176:10-20.
- Grummer RR, Bertics SJ, Lacount DW, Snow JA, Dentine MR, Stauffacher RH. Estrogen induction of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 1990;73:1537-43.
- Grummer RR, Wiltbank MC, Fricke PA, Watters RD, Silva-Del-Rio N. Management of Dry and Transition Cows to Improve Energy Balance and Reproduction. *J Reprod Dev.* 2010;56:22-8.
- Grünberg W, Constable P, Schröder U, Staufenbiel R, Morin D, Rohn M. Phosphorus homeostasis in dairy cows with abomasal displacement or abomasal volvulus. *J Vet Intern Med.* 2005;19:894-8.
- Grünberg W, Staufenbiel R, Constable PD, Dann HM, Morin DE, Drackley JK. Liver phosphorus content in Holstein-Friesian cows during the transition period. *J Dairy Sci.* 2009;92:2106-17.
- Gul Y, Issi M. Evaluation of glutaraldehyde test and amount of rumen content chlorine in cases of vagal indigestion (Hoflund syndrome) due to reticuloperitonitis traumatica. *Vet Arhiv.* 2009;79:351-60.
- Hachenberg S, Weinkauff C, Hiss S, Sauerwein H. Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the peripartal period. *J Anim Sci.* 2007;85:1923-32.
- Hädrich G. Untersuchungen zu der Entwicklung der Körperkondition, dem peripartalen Stoffwechsel und der Morbidität von Hochleistungskühen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.
- Hagen J, Sack U, Füll M. Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Haptoglobin im Blutserum und in der Euterlymphe von Kühen mit akuter klinischer Mastitis im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren. *Wien Tierärztl Mschr.* 2011;98:25-32.
- Hammon HM, Sturmer G, Schneider F, Tuchscherer A, Blum H, Engelhard T et al. Performance and metabolic and endocrine changes with emphasis on glucose metabolism in high-yielding dairy cows with high and low fat content in liver after calving. *J Dairy Sci.* 2009;92:1554-66.

- Haraszti J, Huszenicza G, Molnar L, Horkai B. Changes of Some Metabolic Blood Parameters Around Parturition As A Possible Index for Post Partum Reproduction-Chances. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 1982a;89:357-61.
- Haraszti J, Huszenicza G, Molnar L, Ivanits E, Fekete J. Studies on the Postpartum Sexual Function of Fatty Cows in the Dry Period (So-Called Fat Cow Syndrome) .1. Clinical Examinations. *Magy Allatorvosok.* 1982b;37:199-204.
- Hässig M, Steinmann B, Wittenbrink MM. Nutzen von klinischen und labordiagnostischen Parametern zur Diagnostik der Endometritis des Rindes. *Schweiz Arch Tierh.* 2010;152:411-16.
- Haudum A. Echotexturanalyse des Lebergewebes zur nicht-invasiven Bestimmung des Leberfettgehaltes bei Milchkühen [Dissertation. med. vet]. Hannover: Tierärztl Hochsch. Hannover; 2009.
- Haudum A, Starke A, Beyerbach M, Wohlsein P, Rehage J. Ultrasonographic assessment of liver dimensions in dairy cows with different hepatic triacylglycerol content. *J Anim Sci.* 2011;89:1392-400.
- Heilbronn LK, Smith SR, Ravissin E. The insulin-sensitizing role of the fat derived hormone adiponectin. *Curr Pharm Design.* 2003;9:1411-8.
- Heilig M, Bäuml D, Füll M. Bedeutung der Spurenelemente Zink und Eisen bei der Gebärparesse des Rindes. *Tierärztl Prax.* 2014;im Druck.
- Heinonen K, Grohn Y, Lindberg LA, Alanko M. The Effect of Mild Fat Infiltration in the Liver on the Fertility of Finnish Ayrshire Cows. *Acta Vet Scand.* 1987;28:151-5.
- Herdt TH. Fatty liver in dairy cows. *Vet Clin N Am-Food A.* 1988a;4:269-87.
- Herdt TH. Fuel homeostasis in the ruminant. *Vet Clin N Am-Food A.* 1988b;4:213-31.
- Herdt TH. Relationship of fat metabolism to health and performance in dairy cattle. *Bovine Pract.* 1991;26:92-5.
- Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin N Am-Food A.* 2000;16:215-30.
- Herdt TH, Emery RS. Therapy of Diseases of Ruminant Intermediary Metabolism. *Vet Clin N Am-Food A.* 1992;8:91-106.
- Herdt TH, Goeders L, Liesman JS, Emery RS. Test for estimation of bovine hepatic lipid content. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;182:953-5.
- Herdt TH, Wensing T, Haagsman HP, Vangolde LMG, Breukink HJ. Hepatic Triacylglycerol Synthesis During A Period of Fatty Liver Development in Sheep. *J Anim Sci.* 1988;66:1997-13.

- Herzog K. Versuche zur pankreatischen Insulin-Response von trockenstehenden und laktierenden Kühen sowie Kühen mit Leberverfettung mittels intravenösem Glucosetoleranztest und hyperglykämischer Clamp-Technik [Dissertation. med. vet]. Hannover: Tierärztl Hochsch. Hannover; 2001.
- Heuer C, Schukken YH, Dobbelaar P. Postpartum Body Condition Score and Results from the First Test Day Milk as Predictors of Disease, Fertility, Yield, and Culling in Commercial Dairy Herds. *J Dairy Sci.* 1999;82:295-304.
- Hill AW, Reid IM, Collins RA. Influence of Liver Fat on Experimental Escherichia-Coli Mastitis in Periparturient Cows. *Vet Rec.* 1985;117:549-51.
- Hirvonen J, Pyorala S. Acute-phase response in dairy cows with surgically-treated abdominal disorders. *Vet J.* 1998;155:53-61.
- Holtenius K, Agenas S, Delavaud C, Chilliard Y. Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *J Dairy Sci.* 2003;86:883-91.
- Holtenius P. Hormonal regulation related to the development of fatty liver and ketosis. *Acta Vet Scand.* 1993;89:55-60.
- Holtenius P, Niskanen R. Leberzellverfettung bei Kühen mit Labmagenverlagerung. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 1985;92:398-400.
- Hoops M. Peripartaler Stoffwechsel und Morbidität bei Hochleistungskühen während eines Jahres [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.
- Ikeda S, Yamamoto H, Masuda M, Takei Y, Nakahashi O, Kozai M et al. Downregulation of renal type IIa sodium-dependent phosphate cotransporter during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *Am J Physiol-Renal.* 2014;306:744-50.
- Ingvartsen KL, Andersen JB. Integration of metabolism and intake regulation: A review focusing on periparturient animals. *J Dairy Sci.* 2000;83:1573-97.
- Ingvartsen KL. Feeding- and management-related diseases in the transition cow - Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Anim Feed Sci Tech.* 2006;126:175-213.
- Irmak K, Turgut K. Disseminated intravascular coagulation in cattle with abomasal displacement. *Vet Res Commun.* 2005;29:61-8.
- Itoh N, Koiwa M, Hatsugaya A, Yokota H, Taniyama H, Okada H et al. Comparative analysis of blood chemical values in primary ketosis and abomasal displacement in cows. *J Vet Med Sci.* 1998;45:293-8.
- Janovick NA, Boisclair YR, Drackley JK. Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows. *J Dairy Sci.* 2011;94:1385-400.

- Ji P, Drackley JK, Khan M, Looor J. Inflammation- and lipid metabolism-related gene network expression in visceral and subcutaneous adipose depots of Holstein cows. *J Dairy Sci.* 2014;97:3441-8.
- Johannsen U, Menger S, Staufenbiel R, Klukas H. The morphology and function of the liver in high performance cows 2 weeks post partum. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1993;100:177-81.
- Jorritsma R, Jorritsma H, Schukken YH, Bartlett PC, Wensing T, Wentink GH. Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in The Netherlands. *Livest Prod Sci.* 2001;68:53-60.
- Jorritsma R, Jorritsma H, Schukken YH, Wentink GH. Relationships between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. *Theriogenology.* 2000;54:1065-74.
- Jorritsma R, Wensing T, Kruip TAM, Vos PLAM, Noordhuizen JPTM. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet Res.* 2003;34:11-26.
- Jünger C, Füll M. Akute und chronische Störungen des Kaliumstoffwechsels beim Rind. In: *Stoffwechselbelastung- diagnostik und – stabilisierung beim Rind.* Leipziger Samstagsakademie;1998 April 25,1998,10-26.
- Kalaitzakis E, Roubies N, Panousis N, Pourliotis K, Kaldrymidou E, Karatzias H. Evaluation of ornithine carbamoyl transferase and other serum and liver-derived analytes in diagnosis of fatty liver and postsurgical outcome of left-displaced abomasum in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229:1463-71.
- Kalaitzakis E, Roubies N, Panousis N, Pourliotis K, Kaldrymidou E, Karatzias H. Clinicopathologic evaluation of hepatic lipidosis in periparturient dairy cattle. *J Vet Intern Med.* 2007;21:835-45.
- Kalaitzakis E, Panousis N, Giadinis N, Roubies N, Kaldrymidou E, Karatzias H. Haematological findings in dairy cows with concurrent left abomasal displacement and hepatic lipidosis (fatty liver). *Hvms.* 2010a. ;61:301-7.
- Kalaitzakis E, Panousis N, Roubies N, Giadinis N, Kaldrymidou E, Georgiadis M et al. Clinicopathological evaluation of downer dairy cows with fatty liver. *Can Vet J.* 2010b;51:615-22.
- Kalaitzakis E, Panousis N, Roubies N, Kaldrymidou E, Karatzias H. Macromineral status of dairy cows with concurrent left abomasal displacement and fatty liver. *New Zeal Vet J.* 2010c;58:307-11.
- Kalaitzakis E, Panousis N, Roubies N, Kaldrymidou E, Karatzias H. Haematology of downer dairy cows with fatty liver. *Turk J Vet Anim Sci.* 2011;35:51-8.

Kaneene JB, Miller R, Herdt TH, Gardiner JC. The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Prev Vet Med.* 1997;31:59-72.

Kapp P, Pethes G, Zsiros M, Schuster Z. Contribution to the Development of the Fatty Liver Syndrome in High Producing Dairy-Cows. *Magy Allatorvosok.* 1979;34:458-68.

Karsai F. Funktionsstörungen der Leber. In: Hartmann H, Meyer H, Hrsg. *Klinische Pathologie der Haustiere.* Jena - Stuttgart: Gustav Fischer; 1994. P. 391-9.

Karsai F, Gaal T. Changes of Certain Parameters of Fat-Metabolism in Dairy-Cows During the Periparturient Period. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 1987;94:264-8.

Katoh N. Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows. *J Vet Med Sci.* 2002;64:293-307.

Katoh N, Oikawa S, Oohashi T, Takahashi Y, Itoh F. Decreases of apolipoprotein B-100 and A-I concentrations and induction of haptoglobin and serum amyloid A in nonfed calves. *J Vet Med Sci.* 2002;64:51-5.

Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Jcem.* 1998;83:859-62.

Kaufmann TB, Drillich M, Tenhagen BA, Heuwieser W. Correlations between periparturient serum concentrations of non-esterified fatty acids, beta-hydroxybutyric acid, bilirubin, and urea and the occurrence of clinical and subclinical postpartum bovine endometritis. *Bmc Vet Res.* 2010;6:47-52.

Kessler EC, Gross JJ, Bruckmaier RM, Albrecht C. Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *J Dairy Sci.* 2014;302:437-8.

Khan MJ, Jacometo CB, Graugnard DE, Corrêa MN, Schmitt E, Cardoso F et al. Overfeeding Dairy Cattle During Late-Pregnancy Alters Hepatic PPAR $\alpha$ -Regulated Pathways Including Hepatokines: Impact on Metabolism and Peripheral Insulin Sensitivity. *Gene Regul Syst Biol.* 2014;3:97-111.

Kleiser L, Füll M. Screening zur Früherkennung einer Disposition für die Dislocatio abomasi bei Kühen. In: Füll M, Hrsg. *Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind.* Leipzig; 1998. P. 95-104.

Klimiene I, Mockeliunas R, Spakauskas V, Gintautas J. The Impact of Health Status After Calving on Blood Biochemical Parameters, Reproduction and Productivity in Cows. *Vet Med Zoot.* 2011;53:14-22.

Klucinski W, Degorski A, Miernik-Degorska E, Targowski S, Winnicka A. Effect of ketone bodies on the phagocytic activity of bovine milk macrophages and polymorphonuclear leukocytes. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1988;35:632-9.

- Komatsu Y, Itoh N, Taniyama H, Kitazawa T, Yokota H, Koiwa M et al. Classification of abomasal displacement in cows according to histopathology of the liver and clinical chemistry. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002;49:482-6.
- Kraft W, Dürr UM. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.* 6. Aufl. Stuttgart/New York: Schattauer; 2005.
- Krebs H. Bovine ketosis. *Vet Rec.* 1966;78:187-92.
- Kretzschmar AM. Die Aktivität der G-Glutamyltransferase im Serum des Rindes – eine retrospektive Studie [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2008.
- Kümper H. Die rechtsseitige Labmagenverlagerung des Rindes 1. Teil: Entstehungsweise, klinischer Verlauf und Prognose. *Tierärztl Prax.* 1995;23:351-9.
- Kushibiki S, Hodate K, Shingu H, Obara Y, Touno E, Shinoda M et al. Metabolic and lactational responses during recombinant bovine tumor necrosis factor-alpha treatment in lactating cows. *J Dairy Sci.* 2003;86:819-27.
- LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2005;88:159-70.
- LeBlanc SJ. Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal.* 2014;8:54-63.
- Liebetrau R, Oetzel H, Rödiger W, Schröter J, Seidel H, Steitz J et al. Klinische und biochemische Untersuchungen an festliegenden Milchkühen. *Mh Vet Med.* 1975;30:324-31.
- Liu L, Li XW, Li Y, Guan Y, Song YX, Yin LH et al. Effects of nonesterified fatty acids on the synthesis and assembly of very low density lipoprotein in bovine hepatocytes in vitro. *J Dairy Sci.* 2014;97:1328-35.
- Löffler G. Stoffwechsel der Kohlenhydrate. In: Löffler G, Petrides PE, Hrsg. *Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997. P. 377-423.
- Lotthammer KH. Gesundheits- und Fruchtbarkeitsstörungen beim Milchrind. Klinisch-chemische Untersuchungen als Hilfsmittel zur Herdendiagnostik (Klärung der Ursachen). *Tierärztl Prax.* 1981;9:541-51.
- Lotthammer KH, Wittkowski G. Möglichkeiten zur Kontrolle des Versorgungsstatus und des Gesundheitszustandes. In: Lotthammer KH, Wittkowski G, Hrsg. *Fruchtbarkeit und Gesundheit der Rinder.* Stuttgart: Ulmer; 1994. P. 127-40.
- Magarajan B, Vijayanand V, Srinivasan SR, Nambi AP. Fatty liver syndrome in cattle. *Indian Vet J.* 2007;84:1334.
- Marczuk J, Filar J. Evaluation of liver damage and functioning in the course of fat over-mobilization syndrome. *Med Weter.* 2003;59:47-50.

- Martens H. Diseases of dairy cows in early lactation. *Tierärztl Umsch.* 2013;68:463-76.
- Mazur A, Gueux E, Chilliard Y, Rayssiguier Y. Changes in Plasma-Lipoproteins and Liver Fat-Content in Dairy-Cows During Early Lactation. *J Anim Physiol An N.* 1988;59:233-7.
- McFadden JW, Block SS, Drackley JK. Assessment of blended sorbitol and mannitol as a glucogenic precursor for periparturient dairy cows. *Anim Feed Sci Tech.* 2008;140:233-40.
- McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:7-18.
- McGarry JD, Foster DW. Regulation of Hepatic Fatty-Acid Oxidation and Ketone-Body Production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395-420.
- McNamara JP. Regulation of Adipose-Tissue Metabolism in Support of Lactation. *J Dairy Sci.* 1991;74:706-19.
- McNamara JP, Hillers JK. Regulation of bovine adipose tissue metabolism during lactation. 2. Lipolysis response to milk production and energy intake. *J Dairy Sci.* 1986;69:3042-50.
- Mertens M. Leberbiopsie beim Rind: Histologische und enzymhistochemische Auswertung von Biopaten aus Kühen mit Dislocatio abomasi sinistra [Dissertation. med. vet]. Hannover: Tierärztl Hochsch. Hannover; 1992.
- Meyer-Müller A. Untersuchungen zum Verhalten der Serum-Kalium-Konzentration bei Kühen mit Labmagenverlagerung und ihre Beziehung zum Krankheitsverlauf [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2014.
- Mimura Y, Uno K, Nakamura T. Renal regulation of phosphate excretion in endotoxaemic rats. *Clin Exp Pharmacol P.* 1997;24:353-8.
- Mokhber Dezfouli M, Eftekhari Z, Sadeghian S, Bahounar A, Jeloudari M. Evaluation of hematological and biochemical profiles in dairy cows with left displacement of the abomasum. *Comp Clin Pathol.* 2011;11:1382-5.
- Morris DG, Waters SM, McCarthy SD, Patton J, Earley B, Fitzpatrick R et al. Pleiotropic effects of negative energy balance in the postpartum dairy cow on splenic gene expression: repercussions for innate and adaptive immunity. *Physiol Genomics.* 2009;39:28-37.
- Morrow DA. Fat Cow Syndrome. *J Dairy Sci.* 1976;59:1625-9.
- Morrow DA, Hillman D, Dade AW, Kitchen Y. Clinical investigation of a dairy herd with the fat cow syndrome. *J Am Vet Med Assoc.* 1979;174:161-7.
- Mostaghni K, Askari M. Changes in serum albumin, cholesterol and glucose concentrations in subclinical fatty liver syndrome in dairy cattle. *J Appl Anim Res.* 1996;10:33-8.

Müller M. Nutzungsdauer von Kühen nach Labmagenverlagerung und Begleitkrankheiten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankungen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2014.

Müller S. Einfluss verschiedener parameter auf fertilitätsstörungen in Milchviehbeständen [Dissertation med. vet]. Gießen: Univ. Gießen; 2009.

Mulligan FJ, Doherty ML. Production diseases of the transition cow. *Vet J.* 2008;176:3-9.

Murondoti A, Jorritsma R, Beynen AC, Wensing T, Geelen MJH. Activities of the enzymes of hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows with induced fatty liver. *J Dairy Res.* 2004;71:129-34.

Murondoti A, Tivapasi MT, Geelen MJ, Wensing T, Beynen AC. The effect of postpartum rumen undegradable protein supplementation on hepatic gluconeogenic enzyme activities in dairy cows with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002;72:336-40.

Muyllé E, Vandenhende C, Sustronck B, Deprez P. Biochemical Profiles in Cows with Abomasal Displacement Estimated by Blood and Liver Parameters. *J Vet Med A.* 1990;37:259-63.

Oetzel RG. Ketosis and hepatic lipidosis in dairy herds. Proc 34th Annual convention- American Association of bovine practitioners; 2001 Sep 11-12; Vancouver, BC, Canada, 2001.

Ohtsuka H, Koiwa M, Hatsugaya A, Kudo K, Hoshi F, Itoh N et al. Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *J Vet Med Sci.* 2001;63:1021-5.

OK M, Sen I, Guzelbektes H, Boydak M, Er C, Aydogdu U et al. The Importance of Concentrations of Sorbitol Dehydrogenase and Glutamate Dehydrogenase and B-Mode Ultrasonographic Examination in The Diagnosis of Hepatic Lipidosis in Dairy Cows. *J Vet Med Kafkas Uni.* 2013;19:117-23.

Onmaz AC, Aytekin I, Aypak SU, Gunes V, Kucuk O, Ozturk AS. Trace Elements and Biochemical and Haematological Parameters in Cows with Downer Syndrome. *B Vet I Pulawy.* 2011;55:525-8.

Palmer JE, Whitlock RH. Perforated Abomasal Ulcers in Adult Dairy-Cows. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184:171-4.

Pautasso A, Iulini B, D'Angelo A, Bellino C, Dondo A, Tursi M et al. Downer cow syndrome: clinical diagnostic monitoring system in Piedmont. *Lar.* 2011;17:83-8.

Pearson H. Treatment of Surgical Disorders of Bovine Abdomen. *Vet Rec.* 1973;92:245-54.

Pechova A, Illek J, Pavlata L. Einwirkungen der Lebersteatose auf den Stoffwechsel bei Milchkühen. *Wien Tierärztl Mschr.* 2002;89:325-32.

Peek SF, Divers TJ, Rebhun BC. Hypokalemia in dairy cattle. *Comp Cont Educ Pract.* 2002;24:18-24.

Peter E, Roland K, Newbold J, Tibor G, Laszlo W, Ferenc H. Relationship between blood parameters and lipid content of liver in dairy cows of high performance. *Magy Allatorvosok.* 2008;130:323-7.

Pevec T. Dexamethason-21-isonicotinat als Begleittherapie bei Kühen mit Systemic Inflammatory Response Syndrome [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Pullen DL, Liesman JS, Emery RS. A species comparison of liver slice synthesis and secretion of triacylglycerol from nonesterified fatty acids in media. *J Anim Sci.* 1990;68:1395-9.

Pyorala S, Syvajarvi J. Bovine Acute Mastitis .1. Clinical Aspects and Parameters of Inflammation in Mastitis Caused by Different Pathogens. *J Vet Med B.* 1987;34:573-84.

Rabiee AR, Lean IJ, Gooden JM, Miller BG, Scaramuzzi RJ. An evaluation of transovarian uptake of metabolites using arterio-venous difference methods in dairy cattle. *Anim Reprod Sci.* 1997;48:9-25.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. *Veterinary Medicine: A textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.* 9. Aufl. London: Saunders; 2000.

Rayssiguier Y, Mazur A, Gueux E, Reid IM, Roberts CJ. Plasma-Lipoproteins and Fatty Liver in Dairy-Cows. *Res Vet Sci.* 1988;45:389-93.

Rehage J. Untersuchungen zur Leberfunktion von Milchkühen mit Leberverfettung am Modell von Patienten mit linksseitiger Labmagenverlagerung [Habilschr. med. vet]. Hannover: Tierärztl Hochsch. Hannover; 1996.

Rehage J, Meier C, Kaske M, Scholz H. Changes in the amino acid ratio and ammonia concentration in plasma and cerebrospinal fluid of dairy cows suffering from hepatosteatosis and liver failure. *J Dairy Sci.* 2001;84:152.

Rehage J, Mertens M, Stockhofe-Zurwieden N, Kaske M, Scholz H. Post surgical convalescence of dairy cows with left abomasal displacement in relation to fatty liver. *Schweiz Arch Tierh.* 1996;138:361-8.

Reichel P, Vrzgula L, Sokol J. Fat cow syndrome in high performance cows-a topical problem in animal production. *Int Agr J.* 1989;2:143-5.

Reid IM. Ultrastructural and Morphometric Study of Liver of Lactating Cow in Starvation Ketosis. *Exp Mol Pathol.* 1973;18:316-30.

Reid IM. Incidence and Severity of Fatty Liver in Dairy-Cows. *Vet Rec.* 1980;107:281-4.

- Reid IM, Collins RA. The pathology of post-parturient fatty liver in high-yielding dairy cows. *Invest Cell Pathol.* 1980;3:237-49.
- Reid IM, Dew AM, Williams LA. Haematology of subclinical fatty liver in dairy cows. *Res Vet Sci.* 1984;37:63-5.
- Reid IM, Roberts CJ. Fatty liver in dairy cows. *In Practice.* 1982;4:164-9.
- Reid IM, Roberts CJ. Subclinical Fatty Liver in Dairy-Cows - Current Research and Future-Prospects. *Irish Vet J.* 1983;37:104-10.
- Renger FG. *Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.* Jena: Gustav Fischer; 1989.
- Ricken M, Hamann H, Scholz H, Distl O. Survival analysis of German Holstein cows after an abomasal displacement. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2005;112:55-65.
- Roberts CJ, Reid IM. Fat cow syndrome and subclinical fatty liver. In: Howard JL, Hrsg. *Current Veterinary Therapy in Food Animal Practice.* 2. Aufl. St. Louis: Saunders; 1986. P. 324-6.
- Roberts CJ, Reid IM, Rowlands GJ, Patterson A. A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation. *Vet Rec.* 1981;108:7-9.
- Röchert D. *Analyse der Lebererkrankungen beim Rind anhand ausgewählter klinischer, histologischer und klinisch-chemischer Parameter im Einzugsgebiet eines Sanitätsschlachtbetriebes.* Vet. med. Diss. Leipzig, 1985.
- Roemer S. *Anwendung der Leberbiopsie und der Leberfettbestimmung in der Gesundheitsüberwachung von Milchviehherden [Dissertation. med. vet].* Berlin: Freie Uni. Berlin; 2004.
- Rohn M, Tenhagen BA, Hofmann W. Survival of dairy cows after surgery to correct abomasal displacement: 1. Clinical and laboratory parameters and overall survival. *J Vet Med Sci.* 2004a;51:294-9.
- Rohn M, Tenhagen BA, Hofmann W. Survival of dairy cows after surgery to correct abomasal displacement: 2. Association of clinical and laboratory parameters with survival in cows with left abomasal displacement. *J Vet Med Sci.* 2004b;51:300-5.
- Ropstad E, Halse K, Refsdal AO. Variations in Parameters of Liver-Function and Plasma Progesterone Related to Underfeeding and Ketosis in A Dairy-Herd. *Acta Vet Scand.* 1989;30:185-97.
- Rosenberger G. *Die Klinische Untersuchung des Rindes.* 3. Aufl. Berlin und Hamburg: Verlag Paul Paray; 1990.
- Rossow N. Erkrankungen der Vormägen und des Labmagens. In: Rossow N, Hrsg. *Innere Krankheiten der landwirtschaftlichen Nutztiere.* Jena: Fischer; 1984. P. 224-59.

Rossow N, Jacobi U, Schäfer M, Lippmann R, Furcht G, Slanina L, Vrzgula L, Ehrentraut W. Stoffwechselüberwachung bei Haustieren - Probleme, Hinweise, Referenzwerte. Eberswalde-Finow: Inst. für Angewandte Tierhygiene; 1987.

Rossow N, Staufenbiel R. Störungen des Lipidstoffwechsels bei der Milchkuh unter besonderer Berücksichtigung der Lipolyse. Mh Vet Med. 1983;38:404-9.

Rukkwamsuk T, Kruijff TA, Wensing T. Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. Vet Quart. 1999;21:71-7.

Rukkwamsuk T, Wensing T, Geelen MJH. Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. J Dairy Sci. 1998;81:2904-11.

Sadeghian S, Kojouri G, Eftekhari Z, Khadivar F, Bashiri A. Study of Blood Levels of Electrolytes of Infected Cattle with Peritonitis in Comparison with Healthy Cattle. IJARVM. 2011;9:204-10.

Sakhaee E, Kheirandish R, Jafari H, Yaghoubi MA. Fatty liver syndrome in dairy herds in southeast Iran. Comp Clin Pathol. 2011;20:75-8.

Sattler T. Untersuchungen ausgewählter Parameter des antioxidativen und Stoffwechselstatus bei Kühen mit Labmagenverlagerung [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig, 2001.

Sattler T, Füll M. Creatine kinase and aspartate aminotransferase in cows as indicators for endometritis. J Vet Med. 2004;51:132-7.

Schäfer M, Füll M, Johannsen U, Ehrentraut W, Deckert W, Geinitz D. Verhalten klinisch-chemischer Kennwerte des Blutes von Milchkühen in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Leber. Mh Vet Med. 1991;46:666-9.

Schäfer M, Paentzer S, Uhlig A. Clinical Forms of Enzootic Pneumonia and Their Respiratory Effects Among Calves. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 1992;99:200-4.

Schlegel G, Ringseis R, Keller J, Schwarz FJ, Windisch W, Eder K. Expression of fibroblast growth factor 21 in the liver of dairy cows in the transition period and during lactation. J Animal Physiol An N. 2013;97:820-9.

Schröder U, Staufenbiel R. Methods to determine body fat reserves in the dairy cow with special regard to ultrasonographic measurement of backfat thickness. J Dairy Sci. 2006a;89:1-14.

Schröder U, Staufenbiel R. Anwendung des NEFA-Schnelltests in der Bestandsbetreuung von Rinderherden. 31. Leipziger Fortbildungsveranstaltung: Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung; 2006 Juni 16; Leipzig, Deutschland; 2006b.

Schulze H. Behavior of Mineral Balance Parameters of Cows with Postpartum Fatty Degeneration of the Liver. Mh Vet Med. 1985;40:849-50.

- Selim S, Salin S, Taponen J, Vanhatalo A, Kokkonen T, Elo KT. Prepartal dietary energy alters transcriptional adaptations of the liver and subcutaneous adipose tissue of dairy cows during the transition period. *Physiol Genomics*. 2014;46:328-37.
- Sevinc M, Basoglu A, Birdane FM, Boydak M. Liver function in dairy cows with fatty liver. *Rev Med Vet-Toulouse*. 2001;152:297-300.
- Sevinc M, Basoglu A, Guzelbektas H, Boydak M. Lipid and lipoprotein levels in dairy cows with fatty liver. *Turk J Vet Anim Sci*. 2003;27:295-9.
- Sevinc M, Basoglu A, Oztok I, Sandikci M, Birdane F. The clinical-chemical parameters, serum lipoproteins and fatty infiltration of the liver in ketotic cows. *Turk J Vet Anim Sci*. 1998;22:443-7.
- Sevinc M, OK M, Basoglu A. Liver function in dairy cows with abomasal displacement. *Rev Med Vet-Toulouse*. 2002;153:477-80.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *J Reprod Fertil*. 2002;123:837-45.
- Shor R, Halabe A, Rishver A, Tilis Y, Matas Z, Fux A et al. Severe Hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36:67-72.
- Smith DF. Right-Side Torsion of Abomasum in Dairy-Cows - Classification of Severity and Evaluation of Outcome. *J Am Vet Med Assoc*. 1978;173:108-11.
- Smith GW. Supportive therapy of the toxic cow. *Vet Clin N Am-Food A*. 2005;21:595-614.
- Smith TR, Hippen AR, Beitz DC, Young JW. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. *J Dairy Sci*. 1997;80:1569-81.
- Sobiech P, Radwinska J, Krystkiewicz W, Snarska A, Stopyra A. Changes in the coagulation profile of cattle with left abomasal displacement. *Polish J Vet Sci*. 2008;11:301-6.
- Starke A, Haudum A, Busche R, Beyerbach M, Danicke S, Rehage J. Technical note: Analysis of total lipid and triacylglycerol content in small liver biopsy samples in cattle. *J Anim Sci*. 2010a;88:2741-50.
- Starke A, Haudum A, Weijers G, Herzog K, Wohlsein P, Beyerbach M et al. Noninvasive detection of hepatic lipidosis in dairy cows with calibrated ultrasonographic image analysis. *J Dairy Sci*. 2010b;93:2952-65.
- Starke A, Schmidt S, Haudum A, Scholbach T, Wohlsein P, Beyerbach M et al. Evaluation of portal blood flow using transcutaneous and intraoperative Doppler ultrasonography in dairy cows with fatty liver. *J Dairy Sci*. 2011;94:2964-71.

Staufenbiel R, Arndt G, Schröder U, Gelfert CC. Körperkondition und Stoffwechselstabilität als Grundlage für eine hohe Milchleistung und Fruchtbarkeit ungestört bei Milchkühen - ein Beitrag für den Abzug der Referenzwerte. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2004;111:214-20.

Staufenbiel R, Ahmed MMI, Baumgartner W. The use of biochemical and hepatic parameters to predict treatment outcome of dairy cows suffering from displacement of the abomasum. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2007;114:225-30.

Staufenbiel R, Gelfert CC. Clinical significance of hypophosphatemia in dairy cows. Proc 22rd World Buiatrics Congress; 2002 August 18-23; Hannover, Deutschland; 2002.

Staufenbiel R, Lügner D, Lügner E, Dargel D, Rossow N. Zur Beurteilung des Leberfettgehalts bei der Milchkuh. Mh Vet Med. 1991;46:798-805.

Staufenbiel R, Staufenbiel B, Rossow N, Klukas H, Johannsen U. Diagnosis of fatty liver in dairy cows. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 1993a;100:225-30.

Staufenbiel R, Staufenbiel B, Rossow N, Klukas H. Energy and Fat-Metabolism of Cattle - Links Between Dorsal Fat Thickness and Milk-Yield, Fertility As Well As Clinicochemical Parameters. Mh Vet Med. 1993b;48:3-11.

Steen A. Field study of dairy cows with reduced appetite in early lactation: Clinical examinations, blood and rumen fluid analyses. Acta Vet Scand. 2001;42:219-28.

Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. J Intern Med. 2004;255:439-47.

Stöber M, Dirksen G. Das Lipomobilisationssyndrom (Verfettungssyndrom) der Milchkuh. Prakt Tierarzt. 1981;79-88.

Stöber M, Gründer H. Kreislauf. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M, Hrsg. Die klinische Untersuchung des Rindes. 3. Aufl. Berlin und Hamburg: Parey; 1990. p. 171-241.

Stöber M, Scholz H. Treatment of Dairy-Cow for Lipomobilisation Syndrome. Mh Vet Med. 1991;46:563-6.

Stockdale CR. Body condition at calving and the performance of dairy cows in early lactation under Australian conditions: a review. Aust J Exp Agr. 2001;41:823-39.

Strang BD, Bertics SJ, Grummer RR, Armentano LE. Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes. J Dairy Sci. 1998a;81:728-39.

Strang BD, Bertics SJ, Grummer RR, Armentano LE. Relationship of triglyceride accumulation to insulin clearance and hormonal responsiveness in bovine hepatocytes. J Dairy Sci. 1998b;81:740-7.

- Suriyasathaporn W, Heuer C, Noordhuizen-Stassen EN, Schukken YH. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet Res.* 2000;31:397-412.
- Swanson KS, Merchen NR, Erdman JW, Drackley JK, Orias F, Douglas GN et al. Technical note: A technique for multiple liver biopsies in neonatal calves. *J Anim Sci.* 2000;78:2459-63.
- Sweeney RW, Divers TJ, Whitlock RH, Acland HM, Tulleners EP, Palmer JE. Hepatic-Failure in Dairy-Cattle Following Mastitis Or Metritis. *J Vet Intern Med.* 1988;2:80-4.
- Szuster CA, Filar J, Kandefer Szerszen' M. Depression of interferon production in leukocytes of cows with fat mobilization syndrome. *Arch Immunol Ther Ex.* 1995;43:61-5.
- Tanaka H, Shibano K, Monji Y, Kuwayama T, Iwata H. Liver Condition Affects Bovine Oocyte Qualities by Changing the Characteristics of Follicular Fluid and Plasma. *Reprod Domest Anim.* 2013;48:619-26.
- Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkevand F, Machann J, Fritsche A et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res.* 2005;37:246-51.
- Tharwat M, Ahmed AF. Abomasal Ulceration in Buffaloes and Cattle: Clinico-Biochemical and Pathological Findings. *J Anim Vet Adv.* 2012;11:1327-31.
- Tharwat M, Endoh D, Oikawa S. Hepatocyte apoptosis in dairy cows with fatty infiltration of the liver. *Res Vet Sci.* 2012;93:1281-6.
- Thijssen JM, Starke A, Weijers G, Haudum A, Herzog K, Wohlsein P et al. Computer-aided B-mode ultrasound diagnosis of hepatic steatosis: A feasibility study. *Ultrason Ferr.* 2008;55:1343-54.
- Tietze R, Staufenbiel R. Comparison of selected metabolism parameters before and after application of highly dosed calcium-gluconate in downer cows during perinatal period and lactation. *Prakt Tierarzt.* 2011;92:1093-103.
- Tomas E, Kelly M, Xiang XQ, Tsao TS, Keller C, Keller P et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *P Nutr Soc.* 2004;63:381-5.
- Trevisi E, Amadori M, Cogrossi S, Razzuoli E, Bertoni G. Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Res Vet Sci.* 2012;93:695-704.
- Trevisi E, Bertoni G, Lombardelli R, Minuti A. Relation of inflammation and liver function with the plasma cortisol response to adrenocorticotropin in early lactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 2013;96:5712-22.
- Tschudi P. Labordiagnostik bei Lebererkrankungen. *Prakt Tierarzt.* 1983;115-8.

Tsuchiya R, Fujise H, Nishizono K, Ashida Y, Yamada T, Kobayashi K. Assay of Ornithine Carbamoyl Transferase-Activity - Modification for Application to Bovine Serum. *J Vet Med Sci.* 1994;56:21-6.

Uhlig A, Schäfer M, Johannsen U. Untersuchungen zur Leberfunktion der Milchkühe im peripartalen Zeitraum. 2. Mitteilung: Verhalten labordiagnostischer Kennwerte mit Beziehung zur Leberfunktion. *Arch Exper Vet Med.* 1988;42:108-17.

Underwood EJ, Suttle NF, The mineral nutrition of livestock. 3. Aufl. Wallingford: CAB; 1999.

Van den Top AM, Wensing T, Geelen MJ, Wentink GH, van't Klooster AT, Beynen AC. Time trends of plasma lipids and enzymes synthesizing hepatic triacylglycerol during postpartum development of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci.* 1995;78:2208-20.

Van Dorland HA, Bruckmaier RM. Understanding diversity of hepatic metabolism and related adaptations in the early lactating dairy cow. *Schweiz Arch Tierh.* 2013;155:443-51.

Van Dorland HA, Graber M, Kohler S, Steiner A, Bruckmaier RM. Comparison of hepatic adaptation in extreme metabolic phenotypes observed in early lactation dairy cows on-farm. *J Anim Physiol An N.* 2014;98:693-703.

Van Saun RJ. Indicators of dairy cow transition risks: metabolic profiling revisited. *Proc 26th World Buiatric Congress; 2010. Nov 14–18. Santiago, Chile; 65–77.*

Van Winden SC, Jorritsma R, Muller KE, Noordhuizen JP. Feed intake, milk yield, and metabolic parameters prior to left displaced abomasum in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2003;86:1465-71.

Vazquez-Anon M, Bertics S, Luck M, Grummer RR, Pinheiro J. Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *J Dairy Sci.* 1994;77:1521-8.

Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, Sanderson TP, Miller LD, Young JW. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci.* 1991;74:4238-53.

Vernon RG. Lipid metabolism during lactation: a review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver. *J Dairy Res.* 2005;72:460-9.

Vlaminck L, Steenhaut M, Gasthuys F, Martens A, Desmet P, Van Brantegem L et al. Omentopexy for correction of right abomasal displacement: Results in 135 cows. *Vlaams Diergen Tijds.* 2000;69:190-6.

Waldron MR, Nishida T, Nonnecke BJ, Overton TR. Effect of lipopolysaccharide on indices of peripheral and hepatic metabolism in lactating cows. *J Dairy Sci.* 2003;86:3447-59.

Wangler A, Blum E, Böttcher I, Sanftleben P. Lebensleistung und Nutzungsdauer von Milchkühen aus der Sicht einer effizienten Milchproduktion. *Züchtungskunde*. 2009;81:341-60.

Wathes DC, Clempson AM, Pollott GE. Associations between lipid metabolism and fertility in the dairy cow. *Reprod Fert Develop*. 2013a;25:48-61.

Wathes DC, Swangchan-Uthai T, Oguejiofor CF, Cheng Z. Energy balance, immune function and fertility in the postpartum dairy cow. *Cattle Practice*. 2013b;21:129-37.

Weber C, Hametner C, Tuchscherer A, Losand B, Kanitz E, Otten W et al. Hepatic gene expression involved in glucose and lipid metabolism in transition cows: Effects of fat mobilization during early lactation in relation to milk performance and metabolic changes. *J Dairy Sci*. 2013a;96:5670-81.

Weber C, Hametner C, Tuchscherer A, Losand B, Kanitz E, Otten W et al. Variation in fat mobilization during early lactation differently affects feed intake, body condition, and lipid and glucose metabolism in high-yielding dairy cows. *J Dairy Sci*. 2013b;96:165-80.

Weeks TEC. Hormonal control of Glucose Metabolism. In: Tsuda T, Sasaki Y, Kawashima R, Hrsg. *Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants*. San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Elsevier; 1991. P. 183-200.

Wensing T, Kruip T, Geelen MJH, Wentink GH, vandenTop AM. Postpartum fatty liver in high-producing dairy cows in practice and in animal studies. The connection with health, production and reproduction problems. *Comp Haematol Int*. 1997;7:167-71.

Wentink GH, van Dijk S, Goedegebuure SA, Vos J, Wensing T. Hepatic lipidosis in pregnant cows on a dairy farm. *Vet Quart*. 1992;14:159-60.

West HJ. Effect on liver function of acetonaemia and the fat cow syndrome in cattle. *Res Vet Sci*. 1990;48:221-7.

Wittek T. Klinische und labordiagnostische Fortschritte bei Wiederkäuern-Transtracheale Lavage und Bauchpunktion. 5. Leipziger Tierärztekongress; 2010 Januar 21-23; Leipzig, Deutschland; 2010.

Wittek T. Pathologische Zustände des Labmagens bei Milchkühen-Ursachen, Diagnose und Bedeutung. 5. Tierärztetagung; 2012 Mai-Juni 31-3; Raumberg, Österreich; 2012.

Wittek T, Constable PD, Morin DE. Abomasal impaction in Holstein-Friesian cows: 80 cases (1980-2003). *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227:287-91.

Wittek T, Füll M. Prognostic value of pre-operative clinical and clinical chemical parameters in cows with abomasal dislocation. In: Füll M, Hrsg. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen – Behandeln – Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; 2002. P. 121-5.

Witrock JM, Proudfoot KL, Weary DM, von Keyserlingk MAG. Short communication: Metritis affects milk production and cull rate of Holstein multiparous and primiparous dairy cows differently. *J Dairy Sci.* 2011;94:2408-12.

Woko-Kobsch K. Retrospektive Studie zu Rinderpatienten der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig mit Exitus letalis zwischen 1990 und 2000 mit dem Schwerpunkt Dislocatio abomasi [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2011.

Yonekura S, Senoo T, Kobayashi Y, Yonezawa T, Katoh K, Obara Y. Effects of acetate and butyrate on the expression of leptin and short-form leptin receptor in bovine and rat anterior pituitary cells. *Gen Comp Endocr.* 2003;133:165-72.

Yuan K, Farney JK, Mamedova LK, Sordillo LM, Bradford BJ. TNF alpha Altered Inflammatory Responses, Impaired Health and Productivity, but Did Not Affect Glucose or Lipid Metabolism in Early-Lactation Dairy Cows. *Plos One.* 2013;8(11). E80316. Doi:10.1371/journal.pone.0080316.

Zapfe L. mRNA-Expression von Genen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels unterschiedlicher Fettlokalisationen bei Kühen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2010.

Zerbe H, Schneider N, Leibold W, Wensing T, Kruij TA, Schuberth HJ. Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology.* 2000;54:771-86.

Ziegenfuss J. Untersuchung zur Wirksamkeit von Nikotinsäure auf bestimmte Parameter des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels von Milchkühen bei dreitägigen Futterentzug und im peripartalen Zeitraum [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1987.

## Anhang

Tabelle A 1: Klinische und Laborbefunde bei allen Patienten der Gruppe H und Gruppe E

Median/1.-/3. Quartil	alle Patienten						p =
	geheilt (251)			Ex. Letalis (61)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	14,2	8,0	23,5	23,9	8,4	34,6	<b>0,02</b>
BCS	2,50	2,00	3,00	2,50	2,00	3,00	0,71
Puls (/min)	76,00	68,00	82,00	80,00	72,00	89,00	<b>0,02</b>
Af (/min)	24,00	20,00	32,00	28,00	22,00	40,00	<b>0,01</b>
IKT (°C)	39,10	38,60	39,50	39,30	38,70	39,80	0,20
Pbw (/3min)	2,00	1,00	3,00	1,00	0,00	2,00	<b>0,00</b>
ALB (g/l)	30,5	27,3	34,1	30,9	25,6	33,4	0,56
AP (U/l)	65,0	52,0	80,5	70,0	52,0	105,0	0,18
AST (U/l)	156,5	105,9	248,7	228,7	130,6	364,9	<b>0,01</b>
BHB (mmol/l)	0,79	0,33	2,44	1,52	0,33	3,97	0,16
Bilirubin (µmol/l)	13,7	8,1	20,6	17,6	11,2	28,6	<b>0,01</b>
Ca (mmol/l)	2,16	2,02	2,27	2,17	2,08	2,32	0,28
Cholesterol (mmol/l)	1,73	1,33	2,58	1,60	1,19	3,13	0,45
CK (U/l)	336,8	191,1	685,3	392,4	254,8	1116,0	0,08
Cl (mmol/l)	99	94	103	95	91	99	<b>0,00</b>
Creatinin (µmol/l)	79,5	68,0	92,0	92,0	68,0	115,0	<b>0,01</b>
GGT (U/l)	34,8	25,0	53,8	37,7	25,3	68,3	0,43
GLDH (U/l)	37,3	17,6	106,1	50,4	20,5	150,5	0,21
Glucose (mmol/l)	5,60	4,52	7,08	5,82	4,70	7,88	0,33
HST (mmol/l)	5,06	3,74	6,71	5,07	3,69	7,19	0,64
K (mmol/l)	3,3	3,0	3,6	3,1	2,5	3,5	<b>0,00</b>
LDH (U/l)	1468	1127	2111	2016	1112	2697	0,17
Mg (mmol/l)	0,81	0,70	0,92	0,82	0,71	0,91	0,93
Na (mmol/l)	138	136	140	137	134	139	<b>0,01</b>
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,47	1,09	1,85	1,38	1,09	1,70	0,40
TP (g/l)	80,0	74,2	87,6	83,1	74,8	92,1	0,08
Erthrozyten (T/l)	6,30	5,62	6,94	6,42	5,31	7,22	0,98
Hb (mmol/l)	6,80	6,20	7,50	7,00	6,20	8,10	0,36
Hämatokrit	0,28	0,25	0,31	0,28	0,24	0,33	0,47
Leukozyten (G/l)	7,00	5,50	10,40	7,20	5,38	10,23	0,74
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,07	0,00	0,37	0,00	0,00	0,27	0,16
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,72	2,11	6,44	3,92	1,99	7,68	0,57
Lymphozyten (G/l)	2,27	1,67	2,91	2,36	1,82	3,02	0,24
Monozyten (G/l)	0,47	0,24	0,73	0,40	0,20	0,86	0,74
Thrombozyten (G/l)	504	411	638	514	418	613	0,65

Tabelle A 2: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit linkseitiger LMV

Median/1.-/3. Quartil	LMV links						p =
	geheilt (161)			Ex. Letalis (35)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	18,2	9,4	26,6	28,3	18,85	38,98	<b>0,00</b>
BCS	2,5	2,0	2,5	2,5	2,0	3,0	0,24
Puls (/min)	76	68	84	80	72	88	0,26
Af (/min)	24	20	31	28	20	40	<b>0,03</b>
IKT (°C)	39,1	38,7	39,5	39,4	38,8	39,8	0,08
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	2	0,06
ALB (g/l)	31	27	34	31	28	33	0,88
AP (U/l)	63	50	79	65	54	98	0,29
AST (U/l)	173	113	268	243	164	394	<b>0,02</b>
BHB (mmol/l)	1,17	0,42	3,18	2,66	0,88	4,61	<b>0,01</b>
Bilirubin (µmol/l)	14,6	9,4	22,0	18,0	11,5	28,6	0,10
Ca (mmol/l)	2,15	2,03	2,27	2,19	2,09	2,36	0,29
Cholesterol (mmol/l)	1,59	1,24	2,11	1,39	1,16	2,97	0,64
CK (U/l)	373	205	733	414	299	1111	0,08
Cl (mmol/l)	99	93	103	95	91	99	<b>0,01</b>
Creatinin (µmol/l)	80	69	92	94	75	114	<b>0,00</b>
GGT (U/l)	34	23	54	38	23	58	0,58
GLDH (U/l)	39	21	109	75	26	211	0,08
Glucose (mmol/l)	5,60	4,56	7,09	5,75	4,08	7,58	1,00
HST (mmol/l)	4,9	3,7	6,2	4,7	3,4	5,7	0,47
K (mmol/l)	3,2	2,9	3,6	3,1	2,6	3,5	0,08
LDH (U/l)	1483	1169	2286	2333	1358	3207	<b>0,04</b>
Mg (mmol/l)	0,80	0,70	0,87	0,81	0,77	0,89	0,28
Na (mmol/l)	138	136	140	136	134	139	<b>0,01</b>
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,40	1,05	1,80	1,37	0,98	1,68	0,67
TP (g/l)	80	74	86	83	77	89	0,14
Erthrozyten (T/l)	6,25	5,65	6,90	6,32	5,33	7,19	1,00
Hb (mmol/l)	6,90	6,30	7,50	6,90	6,20	7,80	0,72
Hämatokrit	0,28	0,25	0,31	0,28	0,24	0,32	0,74
Leukozyten (G/l)	6,80	5,13	9,20	6,60	5,35	8,70	0,77
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,10	0,06
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,60	2,01	5,68	3,36	1,96	4,93	0,61
Lymphozyten (G/l)	2,31	1,83	2,88	2,57	1,95	3,16	0,11
Monozyten (G/l)	0,46	0,23	0,69	0,32	0,18	0,59	0,17
Thrombozyten (G/l)	539	418	654	530	465	645	0,60

Tabelle A 3: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit rechtsseitiger LMV

Median/1.-/3. Quartil	LMV rechts						p =
	geheilt (35)			Ex. Letalis (5)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	12,2	7,15	15,4	6,3	5,1	8,40	<b>0,05</b>
BCS	2,5	2,0	3,0	1,5	1,5	2,8	0,07
Puls (/min)	80	68	82	80	70	100	0,40
Af (/min)	24	20	30	28	26	48	0,08
IKT (°C)	38,8	38,4	39,5	38,7	38,2	39,5	0,81
Pbw (/3min)	1	1	3	0	0	0	<b>0,00</b>
ALB (g/l)	30	26	33	26	23	34	0,61
AP (U/l)	68	57	96	107	81	170	<b>0,05</b>
AST (U/l)	143	111	219	226	135	392	0,29
BHB (mmol/l)	0,52	0,28	1,14	0,16	0,09	0,17	<b>0,01</b>
Bilirubin (µmol/l)	9,9	6,3	15,7	11,7	10,7	19,3	0,38
Ca (mmol/l)	2,07	1,97	2,23	2,02	2,02	2,02	0,71
Cholesterol (mmol/l)	1,96	1,41	3,81	1,19	1,01	1,87	0,12
CK (U/l)	312	188	599	488	392	1559	0,19
Cl (mmol/l)	99	97	104	95	75	103	0,23
Creatinin (µmol/l)	77	67	92	86	68	115	0,50
GGT (U/l)	48	27	90	36	22	123	0,84
GLDH (U/l)	53	32	175	76	40	107	0,77
Glucose (mmol/l)	6,33	4,52	9,11	9,51	6,74	11,69	0,15
HST (mmol/l)	6,0	4,7	8,5	10,6	5,6	18,1	0,12
K (mmol/l)	3,5	2,9	3,8	2,9	2,2	2,9	<b>0,03</b>
LDH (U/l)	1445	1066	2164	2023	1571	2724	0,19
Mg (mmol/l)	0,88	0,70	0,96	0,59	0,59	0,59	0,15
Na (mmol/l)	138	135	140	136	132	141	0,61
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,58	1,24	2,02	1,89	1,89	1,89	0,57
TP (g/l)	75	71	86	70	65	86	0,30
Erthrozyten (T/l)	6,32	5,85	7,12	7,33	6,68	7,67	0,15
Hb (mmol/l)	6,60	6,20	7,40	7,20	6,80	7,20	0,32
Hämatokrit	0,27	0,25	0,30	0,28	0,25	0,29	0,75
Leukozyten (G/l)	7,00	5,60	11,30	14,35	9,20	18,52	<b>0,03</b>
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,11	0,00	0,31	0,00	0,00	4,05	0,92
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,61	2,32	6,97	11,58	8,50	12,31	<b>0,01</b>
Lymphozyten (G/l)	2,46	1,67	3,07	2,25	2,12	2,92	0,96
Monozyten (G/l)	0,45	0,19	0,70	0,97	0,65	1,50	0,06
Thrombozyten (G/l)	492	392	648	609	421	676	0,54

Tabelle A 4: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Labmagenulzera

Median/1.-/3. Quartil	LM-Ulcera						p =
	geheilt (4)			Ex. Letalis (7)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	11,5	7,4	15,5	26,9	12,8	39,6	0,11
BCS	3,3	2,6	4,3	2,5	2,5	3,0	0,16
Puls (/min)	80	77	83	80	60	80	0,65
Af (/min)	26	24	37	40	20	44	0,53
IKT (°C)	39,6	38,4	40,4	39,1	38,5	40,3	0,93
Pbw (/3min)	2	0	2	1	0	2	0,93
ALB (g/l)	32	24	38	29	26	30	0,29
AP (U/l)	48	45	51	85	62	108	0,33
AST (U/l)	116	111	121	316	229	411	0,13
BHB (mmol/l)	0,77	0,54	2,14	2,88	1,51	4,29	0,19
Bilirubin (µmol/l)	12,3	9,7	18,3	18,6	12,6	24,6	0,29
Ca (mmol/l)	1,91	1,91	1,91	2,05	1,86	2,31	0,80
Cholesterol (mmol/l)	1,86	1,10	4,01	1,09	0,87	2,04	0,41
CK (U/l)	764	284	3260	616	186	1914	0,73
Cl (mmol/l)	98	92	116	97	94	102	0,83
Creatinin (µmol/l)	78	65	94	66	54	111	1,00
GGT (U/l)	40	25	56	28	22	67	0,80
GLDH (U/l)	25	5	42	95	69	213	<b>0,02</b>
Glucose (mmol/l)	5,29	4,66	7,68	5,13	4,34	8,07	0,91
HST (mmol/l)	5,6	4,3	7,4	3,6	2,8	4,7	0,06
K (mmol/l)	2,8	2,5	3,7	3,1	2,7	3,7	0,83
LDH (U/l)	1356	1319	1392	1752	1247	2256	1,00
Mg (mmol/l)	0,69	0,69	0,69	0,75	0,48	0,84	0,80
Na (mmol/l)	137	137	143	138	136	139	0,83
P <sub>i</sub> (mmol/l)	2,47	2,47	2,47	1,35	1,16	1,41	0,40
TP (g/l)	79	72	86	77	71	85	0,93
Erthrozyten (T/l)	6,67	5,37	7,73	4,36	3,35	6,20	0,07
Hb (mmol/l)	7,55	6,15	7,90	5,90	4,38	7,22	0,26
Hämatokrit	0,33	0,25	0,35	0,28	0,18	0,36	0,53
Leukozyten (G/l)	5,80	4,40	6,38	6,60	4,40	9,00	0,41
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,10	0,00	0,25	0,00	0,00	0,41	0,73
Segmentk. Neutrophile (G/l)	2,50	1,26	3,47	3,18	1,67	6,16	0,73
Lymphozyten (G/l)	2,36	1,56	3,02	2,76	1,72	4,24	0,56
Monozyten (G/l)	0,42	0,20	1,18	0,27	0,16	0,75	0,41
Thrombozyten (G/l)	558	467	816	681	378	896	0,91

Tabelle A 5: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Indigestion

Median/1.-/3. Quartil	Indigestion (Verdauungsapparat)						p =
	geheilt (26)			Ex. Letalis (16)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	8,8	5,1	13,4	9,4	5,6	25,5	0,47
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	2,0	3,0	0,44
Puls (/min)	72	64	88	80	69	92	0,19
Af (/min)	24	20	33	34	22	43	0,09
IKT (°C)	38,7	38,5	39,0	38,8	38,3	39,5	0,71
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	3	0,19
ALB (g/l)	32	30	36	28	26	30	<b>0,00</b>
AP (U/l)	72	53	88	98	42	107	0,59
AST (U/l)	143	74	240	189	121	325	0,27
BHB (mmol/l)	0,35	0,14	0,93	0,42	0,19	1,05	0,67
Bilirubin (µmol/l)	8,9	3,1	23,1	18,2	9,8	35,9	0,13
Ca (mmol/l)	2,19	2,07	2,27	2,17	2,10	2,30	0,88
Cholesterol (mmol/l)	2,31	1,71	4,12	1,30	1,19	1,87	<b>0,01</b>
CK (U/l)	239	197	714	328	141	699	0,69
Cl (mmol/l)	99	86	101	95	90	98	0,40
Creatinin (µmol/l)	78	59	90	80	65	95	0,68
GGT (U/l)	38	26	90	34	27	119	0,91
GLDH (U/l)	22	10	47	40	12	119	0,40
Glucose (mmol/l)	5,99	4,90	8,03	6,55	5,17	9,10	0,41
HST (mmol/l)	6,4	4,0	8,1	6,0	4,3	14,3	0,63
K (mmol/l)	3,1	2,9	3,5	3,0	2,5	3,3	0,23
LDH (U/l)	1356	1004	2187	1824	964	2481	0,69
Mg (mmol/l)	0,85	0,71	1,05	0,63	0,59	0,86	0,09
Na (mmol/l)	137	133	139	137	135	140	0,44
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,80	1,41	2,34	1,36	1,15	1,69	0,09
TP (g/l)	78	73	90	81	74	92	0,38
Erthrozyten (T/l)	6,28	5,58	7,57	6,01	4,84	7,42	0,52
Hb (mmol/l)	6,90	6,03	7,88	6,50	5,70	7,90	0,63
Hämatokrit	0,28	0,25	0,33	0,28	0,24	0,32	0,64
Leukozyten (G/l)	7,60	5,40	12,40	9,75	5,23	15,05	0,52
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,09	0,00	1,01	0,24	0,00	1,58	0,94
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,98	2,13	8,13	7,64	2,52	11,60	0,31
Lymphozyten (G/l)	1,67	1,19	2,35	2,12	1,62	2,98	0,34
Monozyten (G/l)	0,59	0,20	0,74	0,74	0,26	1,46	0,24
Thrombozyten (G/l)	466	370	557	514	404	564	0,52

Tabelle A 6: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Enteritis

Median/1.-/3. Quartil	Enteritis						p =
	geheilt ( 27 )			Ex. Letalis ( 4 )			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	9,0	5,1	21,3	29,7	14,5	31,9	<b>0,03</b>
BCS	2,5	2,0	3,0	2,8	1,8	3,0	0,98
Puls (/min)	80	68	84	74	44	107	0,80
Af (/min)	24	20	36	20	17	29	0,21
IKT (°C)	39,1	38,8	39,7	39,8	39,0	40,1	0,35
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	3	0,76
ALB (g/l)	32	29	35	33	26	39	0,83
AP (U/l)	65	48	85	70	52	83	0,74
AST (U/l)	175	117	245	164	112	231	0,80
BHB (mmol/l)	0,66	0,32	1,53	1,84	0,64	2,61	0,31
Bilirubin (µmol/l)	12,8	7,3	21,5	18,0	10,2	37,5	0,57
Ca (mmol/l)	2,19	2,03	2,25	2,23	2,10	2,49	0,51
Cholesterol (mmol/l)	2,14	1,37	3,54	3,13	1,30	3,25	0,83
CK (U/l)	283	225	528	177	89	414	0,39
Cl (mmol/l)	101	94	107	96	91	99	0,22
Creatinin (µmol/l)	83	69	95	93	56	117	0,62
GGT (U/l)	45	32	52	60	34	77	0,40
GLDH (U/l)	53	13	168	34	19	438	0,64
Glucose (mmol/l)	5,78	4,63	6,75	6,50	4,27	7,33	0,67
HST (mmol/l)	5,5	3,8	7,3	5,1	2,3	7,6	0,78
K (mmol/l)	3,4	3,0	3,6	2,7	2,6	3,4	0,14
LDH (U/l)	1646	1073	2237	2991	2009	3084	0,08
Mg (mmol/l)	0,81	0,73	0,90	0,88	0,52	0,88	0,95
Na (mmol/l)	139	136	142	141	138	143	0,35
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,37	0,80	2,27	1,62	1,58	2,48	0,59
TP (g/l)	75	74	85	92	77	103	0,07
Erthrozyten (T/l)	6,16	5,50	7,07	7,61	3,87	7,85	0,52
Hb (mmol/l)	7,00	6,40	7,40	7,30	4,70	8,80	0,73
Hämatokrit	0,28	0,26	0,30	0,33	0,22	0,36	0,24
Leukozyten (G/l)	7,20	5,90	10,80	8,00	5,03	17,50	0,93
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,18	0,00	0,61	0,00	0,00	1,19	0,64
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,20	2,42	7,29	2,00	0,96	13,73	0,80
Lymphozyten (G/l)	2,07	1,39	3,12	2,99	2,59	3,14	0,31
Monozyten (G/l)	0,58	0,31	0,74	1,15	0,29	1,99	0,28
Thrombozyten (G/l)	446	413	688	468	459	530	0,83

Tabelle A 7: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Ketose

Median/1.-/3. Quartil	Ketose						p =
	geheilt ( 145 )			Ex. Letalis ( 37 )			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	20,2	12,3	27,4	29,2	23,9	38,3	<b>0,00</b>
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	2,0	3,0	0,42
Puls (/min)	80	68	80	80	72	88	0,08
Af (/min)	24	20	32	28	22	40	0,06
IKT (°C)	39,2	38,8	39,6	39,4	38,9	39,9	0,07
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	2	<b>0,02</b>
ALB (g/l)	32	29	35	32	28	34	0,90
AP (U/l)	61	50	80	62	54	94	0,39
AST (U/l)	204	139	293	278	204	432	<b>0,01</b>
BHB (mmol/l)	1,82	0,98	3,52	2,73	1,17	4,71	<b>0,05</b>
Bilirubin (µmol/l)	16,5	11,9	23,1	20,2	13,7	32,5	<b>0,03</b>
Ca (mmol/l)	2,10	1,99	2,25	2,19	2,10	2,38	<b>0,01</b>
Cholesterol (mmol/l)	1,56	1,20	2,19	1,38	1,10	2,53	0,36
CK (U/l)	412	279	851	728	313	1387	<b>0,04</b>
Cl (mmol/l)	99	95	104	97	92	99	<b>0,01</b>
Creatinin (µmol/l)	85	73	96	95	82	118	<b>0,00</b>
GGT (U/l)	35	25	57	40	25	89	0,30
GLDH (U/l)	45	25	132	79	27	238	0,17
Glucose (mmol/l)	5,46	4,41	7,04	5,53	4,27	7,89	0,44
HST (mmol/l)	5,0	4,0	6,6	4,8	3,4	6,1	0,25
K (mmol/l)	3,3	3,0	3,6	3,1	2,5	3,5	<b>0,03</b>
LDH (U/l)	1644	1321	2357	2295	1634	3600	<b>0,02</b>
Mg (mmol/l)	0,81	0,71	0,90	0,82	0,75	0,88	0,90
Na (mmol/l)	138	136	140	137	134	139	<b>0,04</b>
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,38	0,97	1,81	1,37	1,09	1,65	0,99
TP (g/l)	81	74	87	83	76	90	0,19
Erthrozyten (T/l)	6,32	5,75	6,89	6,70	5,73	7,27	0,26
Hb (mmol/l)	7,00	6,50	7,70	7,30	6,48	8,13	0,29
Hämatokrit	0,28	0,26	0,31	0,29	0,25	0,33	0,54
Leukozyten (G/l)	6,80	5,40	8,80	6,65	5,33	9,38	0,92
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,12	0,34
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,50	2,11	5,72	3,53	1,93	5,75	0,80
Lymphozyten (G/l)	2,28	1,68	2,90	2,59	1,93	3,10	0,07
Monozyten (G/l)	0,45	0,24	0,67	0,33	0,19	0,67	0,24
Thrombozyten (G/l)	517	434	668	525	443	611	0,49

Tabelle A 8: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Mastitis Kategorie 1

Median/1.-/3. Quartil	Mastitis Kategorie 1						p =
	geheilt (70)			Ex. Letalis (16)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	14,4	6,7	26,5	15,0	7,0	27,4	0,93
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	1,6	3,0	0,28
Puls (/min)	76	68	84	80	68	88	0,58
Af (/min)	24	20	33	24	20	35	0,74
IKT (°C)	39,2	38,7	39,6	39,0	38,7	39,8	0,94
Pbw (/3min)	2	1	3	2	1	3	0,93
ALB (g/l)	30	26	34	29	25	33	0,42
AP (U/l)	64	50	86	54	36	79	0,17
AST (U/l)	158	105	286	227	85	258	0,66
BHB (mmol/l)	0,58	0,31	2,89	0,42	0,31	1,52	0,41
Bilirubin (µmol/l)	14,5	8,1	24,4	17,6	5,8	27,9	0,71
Ca (mmol/l)	2,23	2,02	2,36	2,17	2,06	2,35	0,93
Cholesterol (mmol/l)	1,71	1,35	3,05	2,26	1,38	3,30	0,43
CK (U/l)	322	175	660	314	194	1111	0,79
Cl (mmol/l)	98	93	103	95	93	102	0,73
Creatinin (µmol/l)	76	65	93	66	63	117	0,98
GGT (U/l)	38	26	54	31	24	60	0,42
GLDH (U/l)	31	15	81	26	10	210	0,70
Glucose (mmol/l)	5,49	4,73	7,27	5,68	4,91	6,26	0,93
HST (mmol/l)	4,9	3,0	6,8	5,4	3,8	7,2	0,48
K (mmol/l)	3,3	2,9	3,7	3,3	3,0	3,5	0,96
LDH (U/l)	1476	1076	2532	1341	1059	2220	0,59
Mg (mmol/l)	0,80	0,68	0,88	0,85	0,79	0,91	0,35
Na (mmol/l)	138	135	139	139	136	140	0,56
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,47	1,18	1,80	1,33	1,21	1,57	0,45
TP (g/l)	81	75	88	84	73	90	0,53
Erthrozyten (T/l)	6,03	5,44	6,68	5,71	4,62	7,05	0,39
Hb (mmol/l)	6,70	6,18	7,40	6,55	5,25	8,45	0,87
Hämatokrit	0,27	0,25	0,30	0,27	0,21	0,35	0,84
Leukozyten (G/l)	6,65	4,97	9,35	7,05	4,65	11,53	0,73
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,08	0,00	0,46	0,05	0,00	0,78	0,76
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,41	1,69	5,73	3,72	1,83	7,91	0,55
Lymphozyten (G/l)	2,38	1,70	3,06	1,89	1,56	2,99	0,59
Monozyten (G/l)	0,45	0,22	0,67	0,32	0,27	1,18	0,90
Thrombozyten (G/l)	476	350	613	442	290	468	0,12

Tabelle A 9: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Mastitis Kategorie 2

Median/1.-/3. Quartil	Mastitis Kategorie 2						p =
	geheilt (7)			Ex. Letalis (3)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	7,5	5,8	21,4	6,9	4,6	10,6	0,67
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	2,5	2,5	1,00
Puls (/min)	80	68	88	88	72	118	0,27
Af (/min)	24	20	32	32	16	32	0,67
IKT (°C)	39,0	38,7	39,6	39,0	38,5	39,6	0,83
Pbw (/3min)	1	1	2	0	0	2	0,38
ALB (g/l)	29	25	30	28	23	34	0,89
AP (U/l)	69	41	103	143	123	163	0,06
AST (U/l)	84	63	121	162	133	215	0,12
BHB (mmol/l)	0,53	0,33	0,61	0,22	0,20	0,23	0,06
Bilirubin (µmol/l)	8,0	6,6	13,2	15,0	13,5	31,2	0,07
Ca (mmol/l)	2,25	2,16	2,42	2,08	1,99	2,17	0,40
Cholesterol (mmol/l)	2,03	1,43	4,12	2,92	1,27	4,56	1,00
CK (U/l)	265	62	1006	167	147	341	0,67
Cl (mmol/l)	103	100	104	95	93	96	0,12
Creatinin (µmol/l)	88	67	94	84	70	155	0,83
GGT (U/l)	34	28	48	43	42	44	0,50
GLDH (U/l)	15	9	21	42	30	53	0,07
Glucose (mmol/l)	5,65	4,42	6,05	5,59	3,86	6,59	1,00
HST (mmol/l)	5,5	3,7	6,1	17,1	4,5	37,0	0,18
K (mmol/l)	3,5	3,3	3,9	3,3	2,2	3,9	0,52
LDH (U/l)	1109	996	1723	1933	1252	2614	0,33
Mg (mmol/l)	0,76	0,74	0,86	0,96	0,60	1,31	1,00
Na (mmol/l)	141	139	141	137	137	138	0,12
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,61	1,44	1,98	1,66	0,96	2,35	1,00
TP (g/l)	86	80	95	79	75	103	0,67
Erthrozyten (T/l)	6,95	5,28	7,04	6,28	4,84	7,05	1,00
Hb (mmol/l)	6,70	5,90	7,10	7,80	6,50	9,10	0,67
Hämatokrit	0,27	0,23	0,30	0,28	0,26	0,38	0,52
Leukozyten (G/l)	8,40	6,20	11,50	7,80	1,40	15,70	1,00
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,17	0,00	0,65	0,30	0,29	0,31	0,50
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,74	3,29	6,90	5,91	0,20	11,62	1,00
Lymphozyten (G/l)	2,64	1,70	3,11	1,53	0,70	2,36	0,33
Monozyten (G/l)	0,51	0,46	0,56	0,80	0,18	1,41	1,00
Thrombozyten (G/l)	405	310	545	549	137	708	0,83

Tabelle A 10: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit ggr. Endometritis

Median/1.-/3. Quartil	g.g Endometritis						p =
	geheilt (78)			Ex. Letalis (19)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	19,0	10,0	26,7	27,6	10,0	40,0	<b>0,04</b>
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	2,0	3,0	0,79
Puls (/min)	76	67	80	80	68	80	0,99
Af (/min)	24	20	32	32	28	40	<b>0,01</b>
IKT (°C)	39,0	38,7	39,5	39,4	38,8	39,7	0,09
Pbw (/3min)	2	1	3	0	0	2	<b>0,00</b>
ALB (g/l)	31	27	33	33	29	34	0,21
AP (U/l)	68	55	80	81	58	128	0,12
AST (U/l)	186	127	252	236	202	382	<b>0,04</b>
BHB (mmol/l)	1,29	0,51	2,63	2,63	0,56	4,26	0,16
Bilirubin (µmol/l)	15,4	10,4	20,9	15,6	11,3	20,6	0,74
Ca (mmol/l)	2,17	2,01	2,27	2,13	2,03	2,34	0,84
Cholesterol (mmol/l)	1,44	1,13	1,90	1,26	1,04	3,22	0,72
CK (U/l)	417	260	833	643	346	1021	0,22
Cl (mmol/l)	100	96	104	99	95	100	0,06
Creatinin (µmol/l)	80	68	91	94	74	113	<b>0,01</b>
GGT (U/l)	35	26	48	40	22	70	0,50
GLDH (U/l)	40	17	107	75	47	211	<b>0,02</b>
Glucose (mmol/l)	5,32	4,41	6,52	6,59	5,40	7,87	<b>0,05</b>
HST (mmol/l)	4,8	3,6	6,8	5,1	3,5	7,4	0,63
K (mmol/l)	3,3	3,0	3,7	2,7	2,3	3,3	<b>0,00</b>
LDH (U/l)	1618	1262	2388	2256	1828	3341	<b>0,03</b>
Mg (mmol/l)	0,79	0,69	0,87	0,80	0,63	0,86	0,66
Na (mmol/l)	139	136	141	137	134	139	<b>0,04</b>
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,42	0,98	1,90	1,63	1,00	1,86	0,70
TP (g/l)	80	74	85	81	72	90	0,56
Erthrozyten (T/l)	6,34	5,87	6,76	6,70	5,55	7,19	0,34
Hb (mmol/l)	6,95	6,33	7,48	7,35	6,65	8,18	0,11
Hämatokrit	0,28	0,26	0,30	0,29	0,26	0,34	0,31
Leukozyten (G/l)	6,80	5,65	8,80	7,80	6,20	9,95	0,15
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,04	0,00	0,30	0,00	0,00	0,16	0,26
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,58	2,00	5,67	4,17	2,94	8,41	0,19
Lymphozyten (G/l)	2,15	1,48	3,02	3,03	2,30	3,90	<b>0,00</b>
Monozyten (G/l)	0,43	0,20	0,74	0,38	0,19	0,73	0,85
Thrombozyten (G/l)	483	401	622	549	475	681	<b>0,04</b>

Tabelle A 11: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit mgr. Endometritis

Median/1.-/3. Quartil	m.g Endometritis						p =
	geheilt (54)			Ex. Letalis (7)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	19	11,0	26,4	14,6	8,6	23,9	0,57
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	1,5	3,0	0,62
Puls (/min)	80	68	85	88	68	92	0,27
Af (/min)	28	24	36	42	24	44	0,27
IKT (°C)	39,3	38,9	39,7	40,5	38,8	40,7	0,08
Pbw (/3min)	1	1	2	2	1	2	0,77
ALB (g/l)	30	27	34	29	27	31	0,58
AP (U/l)	63	50	88	54	45	87	0,62
AST (U/l)	194	142	341	197	112	228	0,32
BHB (mmol/l)	1,20	0,49	3,32	0,49	0,27	1,70	0,15
Bilirubin (µmol/l)	19,2	14,0	23,7	22,6	18,7	34,0	0,13
Ca (mmol/l)	2,07	1,99	2,29	2,17	1,98	2,30	0,70
Cholesterol (mmol/l)	1,44	1,18	1,69	1,24	0,62	1,53	0,16
CK (U/l)	557	263	1261	644	269	1167	0,99
Cl (mmol/l)	97	93	103	97	93	104	0,88
Creatinin (µmol/l)	81	72	97	101	72	123	0,31
GGT (U/l)	31	21	43	23	18	33	0,13
GLDH (U/l)	36	22	79	12	9	16	<b>0,00</b>
Glucose (mmol/l)	5,63	4,48	7,17	5,72	5,17	7,27	0,60
HST (mmol/l)	5,2	4,2	7,2	4,8	4,2	5,9	0,55
K (mmol/l)	3,1	2,8	3,5	3,3	3,3	3,7	0,24
LDH (U/l)	1473	1129	2156	1174	884	1711	0,11
Mg (mmol/l)	0,81	0,68	0,91	0,83	0,63	0,88	0,73
Na (mmol/l)	138	135	139	137	134	139	0,63
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,34	1,04	1,81	1,33	1,07	1,59	0,77
TP (g/l)	79	72	83	80	72	85	0,70
Erthrozyten (T/l)	6,50	5,77	7,11	5,65	5,09	6,85	0,15
Hb (mmol/l)	7,20	6,53	7,90	6,65	5,70	7,40	0,16
Hämatokrit	0,29	0,26	0,32	0,28	0,24	0,33	0,51
Leukozyten (G/l)	6,80	5,05	10,50	8,00	6,60	10,60	0,60
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,12	0,00	0,76	0,57	0,07	1,45	0,20
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,73	1,78	6,26	4,70	2,42	7,58	0,49
Lymphozyten (G/l)	2,39	1,84	2,91	1,82	1,50	2,96	0,30
Monozyten (G/l)	0,54	0,28	0,72	0,43	0,22	1,62	0,91
Thrombozyten (G/l)	488	407	620	434	357	489	0,17

Tabelle A 12: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit hgr. Endometritis

Median/1.-/3. Quartil	h.g Endometritis						p=
	geheilt (14)			Ex. Letalis (6)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	13,8	8,3	21,2	35,8	26,8	38,4	0,02
BCS	2,0	1,5	2,5	2,3	1,9	2,6	0,40
Puls (/min)	78	71	84	84	76	92	0,15
Af (/min)	24	22	45	25	18	30	0,60
IKT (°C)	39,2	38,4	39,7	39,6	39,0	39,9	0,31
Pbw (/3min)	1	0	2	2	1	3	0,35
ALB (g/l)	29	25	31	28	25	33	0,64
AP (U/l)	63	38	73	75	57	131	0,15
AST (U/l)	204	118	330	522	303	667	0,02
BHB (mmol/l)	0,67	0,34	1,41	4,78	2,73	5,61	0,00
Bilirubin (µmol/l)	12,3	8,2	20,9	30,8	17,2	48,0	0,01
Ca (mmol/l)	2,15	2,04	2,26	2,16	2,06	2,34	0,66
Cholesterol (mmol/l)	1,75	1,58	2,19	1,26	1,19	1,39	0,04
CK (U/l)	378	190	987	1332	359	1929	0,07
Cl (mmol/l)	96	89	101	96	92	101	0,75
Creatinin (µmol/l)	78	67	97	90	80	112	0,18
GGT (U/l)	27	18	60	40	24	68	0,37
GLDH (U/l)	57	19	162	202	64	435	0,24
Glucose (mmol/l)	7,07	4,68	10,97	4,40	3,20	6,06	0,11
HST (mmol/l)	4,5	3,3	6,5	4,0	3,3	5,2	0,52
K (mmol/l)	3,2	2,9	3,7	3,0	2,7	3,5	0,44
LDH (U/l)	1218	938	2313	3330	2484	4960	0,03
Mg (mmol/l)	0,72	0,69	0,81	0,77	0,72	0,81	0,41
Na (mmol/l)	137	135	142	138	134	139	0,75
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,46	1,10	1,95	0,88	0,58	1,25	0,06
TP (g/l)	79	74	84	80	78	83	0,40
Erthrozyten (T/l)	6,34	5,92	7,11	6,56	5,29	7,72	0,83
Hb (mmol/l)	6,90	6,50	7,70	6,95	6,28	8,53	0,83
Hämatokrit	0,28	0,26	0,31	0,28	0,24	0,34	0,84
Leukozyten (G/l)	5,80	4,70	7,68	5,50	3,70	7,35	0,49
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,18	0,00	0,46	0,00	0,00	0,03	0,03
Segmentk. Neutrophile (G/l)	2,37	1,21	3,71	1,93	1,33	4,74	0,90
Lymphozyten (G/l)	2,40	1,86	3,07	2,22	1,78	3,02	0,83
Monozyten (G/l)	0,51	0,25	0,79	0,24	0,17	0,85	0,32
Thrombozyten (G/l)	511	427	562	557	499	648	0,21

Tabelle A 13: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E akuter Peritonitis

Median/1.-/3. Quartil	Akute Peritonitis						p =
	geheilt (22)			Ex. Letalis (14)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	11,9	7,3	25,3	26,4	8,3	30,6	0,20
BCS	2,5	2,0	3,1	2,3	1,9	3,0	0,49
Puls (/min)	76	64	80	80	63	97	0,40
Af (/min)	26	20	37	28	23	40	0,67
IKT (°C)	39,0	38,7	39,5	39,3	38,5	39,8	0,69
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	3	0,51
ALB (g/l)	32	26	36	33	29	34	0,75
AP (U/l)	67	53	76	63	54	88	0,76
AST (U/l)	123	77	211	238	159	299	0,06
BHB (mmol/l)	0,62	0,41	1,89	1,70	0,36	4,73	0,33
Bilirubin (µmol/l)	12,6	8,8	21,8	25,3	12,7	34,2	0,06
Ca (mmol/l)	2,16	1,93	2,42	2,14	2,05	2,34	0,97
Cholesterol (mmol/l)	1,67	1,33	3,49	1,28	1,14	2,11	0,21
CK (U/l)	210	128	376	314	187	943	0,19
Cl (mmol/l)	99	96	102	96	94	103	0,32
Creatinin (µmol/l)	77	64	98	89	66	100	0,62
GGT (U/l)	33	28	54	37	31	71	0,54
GLDH (U/l)	29	10	138	83	31	170	0,51
Glucose (mmol/l)	4,98	3,95	7,07	4,67	3,14	6,18	0,39
HST (mmol/l)	4,8	3,8	5,5	4,6	3,3	6,1	0,83
K (mmol/l)	3,5	3,1	3,9	3,3	2,9	3,5	0,17
LDH (U/l)	1453	1022	1723	1638	1247	2484	0,22
Mg (mmol/l)	0,85	0,70	1,00	0,83	0,77	0,90	0,86
Na (mmol/l)	139	137	141	139	137	139	0,34
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,51	1,44	1,76	1,31	1,00	1,44	<b>0,05</b>
TP (g/l)	77	71	87	80	72	86	0,99
Erthrozyten (T/l)	6,03	5,35	6,81	6,68	5,44	7,17	0,51
Hb (mmol/l)	6,70	6,00	7,65	6,90	6,35	8,20	0,48
Hämatokrit	0,27	0,24	0,31	0,29	0,25	0,31	0,64
Leukozyten (G/l)	8,80	5,88	13,10	8,00	5,35	10,65	0,37
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,00	0,00	0,89	0,00	0,00	0,51	0,38
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,69	2,90	9,15	3,84	1,93	6,07	0,18
Lymphozyten (G/l)	1,90	1,39	2,28	2,92	1,89	3,84	<b>0,04</b>
Monozyten (G/l)	0,63	0,40	0,76	0,26	0,14	1,11	0,21
Thrombozyten (G/l)	480	397	648	451	267	655	0,62

Tabelle A 14: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit chronischer Peritonitis

Median/1.-/3. Quartil	Chronische Peritonitis						p =
	geheilt (5)			Ex. Letalis (5)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	11,1	7,7	24,1	14,6	9,1	23,5	0,69
BCS	2,5	2,0	2,8	2,5	2,3	2,5	1,00
Puls (/min)	72	56	90	80	66	89	0,69
Af (/min)	20	16	38	25	18	38	0,69
IKT (°C)	38,7	37,9	39,1	39,5	38,6	40,1	0,15
Pbw (/3min)	2	1	4	2	2	5	0,31
ALB (g/l)	29	28	35	25	24	29	0,10
AP (U/l)	58	52	70	98	55	123	0,25
AST (U/l)	228	103	509	215	146	254	0,84
BHB (mmol/l)	0,31	0,07	2,02	1,11	0,38	4,25	0,22
Bilirubin (µmol/l)	2,5	1,4	3,8	14,7	13,5	17,6	<b>0,01</b>
Ca (mmol/l)	2,26	2,15	2,32	2,17	2,08	2,34	0,56
Cholesterol (mmol/l)	2,71	2,27	4,06	1,27	0,96	1,39	<b>0,02</b>
CK (U/l)	525	209	1100	341	301	1527	0,69
Cl (mmol/l)	97	88	99	95	94	101	0,73
Creatinin (µmol/l)	79	73	82	84	69	112	0,55
GGT (U/l)	54	24	58	34	21	39	0,31
GLDH (U/l)	52	17	220	21	8	78	0,42
Glucose (mmol/l)	6,77	4,97	9,83	5,59	4,09	6,24	0,15
HST (mmol/l)	6,4	3,0	7,9	4,5	3,1	4,8	0,42
K (mmol/l)	3,4	2,8	3,8	3,3	3,2	3,5	0,91
LDH (U/l)	1837	1197	2826	1174	864	2614	0,57
Mg (mmol/l)	0,73	0,64	1,20	0,77	0,63	0,85	0,91
Na (mmol/l)	137	137	138	138	135	139	0,73
P <sub>i</sub> (mmol/l)	1,53	1,21	1,64	1,38	1,36	1,69	0,73
TP (g/l)	81	71	85	80	73	95	0,69
Erthrozyten (T/l)	6,45	5,56	8,68	5,92	4,46	6,52	0,31
Hb (mmol/l)	6,60	6,20	8,40	6,30	5,00	6,80	0,15
Hämatokrit	0,27	0,24	0,34	0,24	0,20	0,27	0,22
Leukozyten (G/l)	7,40	4,05	9,00	8,00	4,20	13,15	0,42
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,03	0,00	0,72	0,08	0,00	0,53	1,00
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,83	1,92	5,83	5,04	1,28	9,57	1,00
Lymphozyten (G/l)	2,04	1,31	3,06	2,36	1,68	2,91	0,84
Monozyten (G/l)	0,37	0,13	0,41	0,53	0,18	1,08	0,31
Thrombozyten (G/l)	470	361	567	531	452	734	0,42

Tabelle A 15: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Pneumonie

Median/1.-/3. Quartil	Pneumonie						p =
	geheilt ( 9 )			Ex. Letalis ( 9 )			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	10,5	6,2	24,4	23,9	7,0	35,6	0,44
BCS	2,5	2,5	3,0	2,0	1,5	2,5	<b>0,04</b>
Puls (/min)	80	64	84	80	74	98	0,19
Af (/min)	40	33	62	32	20	70	0,39
IKT (°C)	39,4	38,7	40,1	38,8	38,2	39,9	0,30
Pbw (/3min)	1	1	2	0	0	1	<b>0,03</b>
ALB (g/l)	32	27	33	31	21	36	0,73
AP (U/l)	80	65	173	67	60	97	0,54
AST (U/l)	101	69	525	284	164	368	0,37
BHB (mmol/l)	0,51	0,32	0,64	2,63	0,06	4,35	0,93
Bilirubin (µmol/l)	11,6	7,9	23,2	13,7	7,9	20,2	0,80
Ca (mmol/l)	2,23	2,05	2,50	2,29	2,08	2,37	0,95
Cholesteroll (mmol/l)	2,11	1,38	2,53	2,53	1,28	3,04	0,55
CK (U/l)	138	93	252	812	256	2600	<b>0,04</b>
Cl (mmol/l)	99	96	106	97	94	102	0,33
Creatinin (µmol/l)	78	70	95	86	68	111	0,55
GGT (U/l)	43	32	50	40	26	84	0,61
GLDH (U/l)	9	6	260	40	24	90	0,39
Glucose (mmol/l)	5,78	5,31	7,95	5,65	4,20	8,99	0,55
HST (mmol/l)	5,3	3,5	6,6	5,5	3,3	6,8	1,00
K (mmol/l)	3,4	3,1	3,6	3,7	3,0	4,1	0,18
LDH (U/l)	1207	1055	2599	2065	1541	2359	0,46
Mg (mmol/l)	0,81	0,70	0,91	0,82	0,71	0,93	0,66
Na (mmol/l)	140	137	142	139	134	141	0,53
P <sub>i</sub> ( mmol/l)	1,49	1,03	1,99	1,34	1,09	1,50	0,76
TP (g/l)	78	74	99	89	78	97	0,55
Erthrozyten (T/l)	6,21	5,37	6,68	6,17	5,84	7,01	1,00
Hb (mmol/l)	6,90	6,05	7,15	6,80	6,20	7,50	1,00
Hämatokrit	0,28	0,24	0,31	0,28	0,24	0,30	0,93
Leukozyten (G/l)	10,80	7,45	15,20	8,70	5,60	12,50	0,26
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,19	0,00	1,48	0,00	0,00	0,18	0,19
Segmentk. Neutrophile (G/l)	8,09	4,09	10,82	4,70	2,10	10,19	0,55
Lymphozyten (G/l)	2,21	1,51	3,18	2,12	1,53	3,21	1,00
Monozyten (G/l)	0,86	0,68	1,18	0,32	0,26	0,51	<b>0,01</b>
Thrombozyten (G/l)	441	413	675	442	259	574	0,67

Tabelle A 16: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Festliegen

Median/1.-/3. Quartil	Festliegen						p =
	geheilt (11)			Ex. Letalis (19)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	15,1	6,7	35,9	29,2	21,3	38,4	0,09
BCS	2,5	2,0	2,5	2,5	2,0	3,0	0,25
Puls (/min)	72	68	84	80	72	92	0,16
Af (/min)	28	24	50	28	20	40	0,40
IKT (°C)	39,4	39,0	39,9	39,3	38,7	39,8	0,90
Pbw (/3min)	2	1	3	0	0	1	<b>0,01</b>
ALB (g/l)	33	25	34	33	28	36	0,59
AP (U/l)	70	51	169	76	54	141	0,97
AST (U/l)	160	115	399	246	183	406	0,11
BHB (mmol/l)	0,59	0,14	3,15	1,68	0,59	3,49	0,24
Bilirubin (µmol/l)	14,6	7,4	24,1	21,7	14,3	34,4	0,14
Ca (mmol/l)	2,27	2,06	2,47	2,23	2,08	2,37	0,69
Cholesterol (mmol/l)	1,50	1,02	3,83	1,44	1,16	3,20	0,86
CK (U/l)	290	181	933	542	195	1106	0,55
Cl (mmol/l)	102	95	104	95	91	99	<b>0,01</b>
Creatinin (µmol/l)	82	68	93	104	91	147	<b>0,01</b>
GGT (U/l)	34	19	76	68	35	115	0,10
GLDH (U/l)	39	12	139	92	36	260	0,17
Glucose (mmol/l)	5,06	3,34	6,84	6,21	4,68	13,06	0,09
HST (mmol/l)	4,3	2,7	5,0	5,3	4,5	9,4	<b>0,05</b>
K (mmol/l)	3,1	2,6	3,5	2,9	2,4	3,5	0,67
LDH (U/l)	1367	1074	2856	2502	1445	3935	0,24
Mg (mmol/l)	0,75	0,70	0,95	0,86	0,76	0,93	0,42
Na (mmol/l)	138	135	141	134	133	138	0,12
Pi (mmol/l)	1,34	0,90	1,57	1,62	1,33	1,79	0,07
TP (g/l)	84	76	94	80	72	86	0,29
Erthrozyten (T/l)	6,25	6,03	6,55	7,08	6,74	7,29	<b>0,03</b>
Hb (mmol/l)	7,20	6,90	7,60	7,75	7,15	8,70	0,08
Hämatokrit	0,29	0,26	0,31	0,32	0,28	0,35	0,12
Leukozyten (G/l)	7,85	6,05	10,90	6,30	5,25	8,60	0,25
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,12	0,00	0,63	0,00	0,00	0,29	0,60
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,27	2,88	7,53	2,73	0,96	7,64	0,24
Lymphozyten (G/l)	2,60	2,05	3,23	2,59	1,58	3,14	0,56
Monozyten (G/l)	0,33	0,18	0,59	0,29	0,18	0,61	0,73
Thrombozyten (G/l)	472	384	598	468	391	527	1,00

Tabelle A 17: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit Retentio secundinarium

Median/1.-/3. Quartil	Retentio secundinarum						p =
	geheilt ( 3 )			Ex. Letalis ( 4 )			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	9,4	8,2	39,8	18,3	9,4	38,5	0,63
BCS	2,5	2,0	2,5	2,5	1,8	2,9	0,86
Puls (/min)	68	60	72	88	82	91	0,06
Af (/min)	28	20	28	33	21	44	0,63
IKT (°C)	39,0	38,6	39,4	40,2	39,7	41,6	0,06
Pbw (/3min)	1	0	2	1	0	2	0,86
ALB (g/l)	33	29	35	28	25	33	0,40
AP (U/l)	33	24	80	55	52	62	0,70
AST (U/l)	141	83	665	168	76	424	1,00
BHB (mmol/l)	0,73	0,14	4,77	1,11	0,10	3,86	1,00
Bilirubin (µmol/l)	14,0	7,4	21,8	17,6	13,6	33,6	0,70
Ca (mmol/l)	2,06	1,24	2,64	2,01	1,96	2,06	0,80
Cholesterol (mmol/l)	1,48	1,27	1,82	0,80	0,39	1,96	0,70
CK (U/l)	686	66	1854	1111	180	3016	0,70
Cl (mmol/l)	110	104	115	101	96	105	0,27
Creatinin (µmol/l)	92	73	104	120	115	133	0,10
GGT (U/l)	23	20	50	19	19	22	0,20
GLDH (U/l)	20	17	385	10	5	75	0,40
Glucose (mmol/l)	6,13	5,51	9,18	5,82	5,61	7,87	1,00
HST (mmol/l)	4,7	3,0	7,4	4,9	3,6	7,2	1,00
K (mmol/l)	3,3	3,0	3,6	3,4	2,7	3,7	1,00
LDH (U/l)	1028	767	3006	1174	904	2256	1,00
Mg (mmol/l)	0,81	0,60	0,82	0,82	0,80	0,83	0,80
Na (mmol/l)	142	138	145	137	135	139	0,27
Pi ( mmol/l)	1,07	0,49	1,46	1,60	1,42	1,79	0,40
TP (g/l)	82	81	84	71	70	76	0,13
Erthrozyten (T/l)	6,03	4,99	6,89	6,75	3,86	7,15	1,00
Hb (mmol/l)	7,10	6,20	7,40	7,10	4,40	8,30	1,00
Hämatokrit	0,29	0,25	0,31	0,31	0,21	0,35	0,86
Leukozyten (G/l)	10,00	0,90	10,50	7,70	6,80	8,00	0,63
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,21	0,07	0,50	0,08	0,00	1,28	1,00
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,00	0,22	8,09	3,18	1,44	5,04	1,00
Lymphozyten (G/l)	1,58	0,59	3,40	3,44	2,80	4,07	0,20
Monozyten (G/l)	0,63	0,01	1,90	0,15	0,08	1,76	1,00
Thrombozyten (G/l)	411	256	513	459	253	475	1,00

Tabelle A 18: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit puerperaler Septikämie

Median/1.-/3. Quartil	Puerperale Septikämie						p =
	geheilt ( 3 )			Ex. Letalis ( 4 )			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
Leberfett (%)	39,8	21,2	41,4	29,2	12,4	36,4	0,40
BCS	2,5	2,0	2,5	2,0	1,1	2,5	0,63
Puls (/min)	68	60	80	84	71	88	0,23
Af (/min)	48	28	68	31	22	39	0,23
IKT (°C)	39,4	39,2	39,6	39,9	39,0	40,4	0,40
Pbw (/3min)	0	0	1	2	1	3	0,23
ALB (g/l)	32	25	33	28	25	33	1,00
AP (U/l)	114	80	147	65	45	137	0,53
AST (U/l)	665	526	677	312	184	635	0,40
BHB (mmol/l)	4,77	1,80	8,16	2,91	0,59	6,40	0,40
Bilirubin (µmol/l)	21,3	20,9	21,8	24,4	18,7	49,9	0,40
Ca (mmol/l)	1,99	1,99	2,06	2,16	2,08	2,35	0,06
Cholesterol (mmol/l)	1,27	0,92	2,58	1,38	0,64	1,48	1,00
CK (U/l)	768	531	1854	1114	584	1440	1,00
Cl (mmol/l)	100	89	104	96	94	99	0,63
Creatinin (µmol/l)	94	92	103	115	75	130	0,40
GGT (U/l)	50	30	124	36	21	51	0,40
GLDH (U/l)	219	135	385	142	10	418	0,86
Glucose (mmol/l)	7,07	4,07	9,18	4,91	4,24	5,64	0,63
HST (mmol/l)	4,5	3,0	6,7	4,9	4,2	5,9	0,86
K (mmol/l)	3,4	3,0	3,8	3,5	2,6	4,0	0,86
LDH (U/l)	3828	3006	4650	2336	1216	4598	0,80
Mg (mmol/l)	0,78	0,69	0,81	0,80	0,68	0,83	0,63
Na (mmol/l)	134	129	138	136	133	138	0,86
Pi ( mmol/l)	1,25	1,07	1,67	1,05	0,87	1,65	0,63
TP (g/l)	74	71	84	80	72	88	0,86
Erthrozyten (T/l)	6,34	6,03	6,96	6,04	5,30	7,22	0,86
Hb (mmol/l)	7,10	6,70	8,10	6,75	5,88	7,40	0,40
Hämatokrit	0,29	0,26	0,34	0,28	0,24	0,29	0,40
Leukozyten (G/l)	7,20	4,50	10,50	6,25	4,05	9,65	0,63
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,21	0,05	1,30	0,06	0,01	0,10	0,23
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,67	1,71	8,09	3,89	1,86	6,84	0,86
Lymphozyten (G/l)	1,66	1,58	2,48	1,79	1,43	2,64	0,86
Monozyten (G/l)	0,43	0,27	0,63	0,23	0,11	0,91	0,40
Thrombozyten (G/l)	435	411	961	496	421	569	1,00

Tabelle A 19: Klinische und Laborbefunde bei den Patienten mit Multiorganversagen (nur Gruppe E)

Median/1.-/3. Quartil	Multiorganversagen		
	Ex. Letalis ( 6 )		
	M	Q1	Q3
Leberfett (%)	38,1	25,3	41,5
BCS	2,0	1,4	3,3
Puls (/min)	80	74	96
Af (/min)	32	24	48
IKT (°C)	39,3	38,7	39,8
Pbw (/3min)	0	0	2
ALB (g/l)	30	28	34
AP (U/l)	52	42	62
AST (U/l)	424	236	2074
BHB (mmol/l)	1,30	0,40	3,77
Bilirubin (µmol/l)	21,9	13,7	154,8
Ca (mmol/l)	2,41	2,07	4,12
Cholesterol (mmol/l)	1,37	0,71	2,84
CK (U/l)	3016	1591	19305
Cl (mmol/l)	97	92	97
Creatinin (µmol/l)	193	89	1051
GGT (U/l)	224	24	387
GLDH (U/l)	75	32	2031
Glucose (mmol/l)	7,89	6,50	18,43
HST (mmol/l)	5,6	3,5	16,0
K (mmol/l)	2,5	2,3	4,1
LDH (U/l)	1799	1341	2256
Mg (mmol/l)	0,87	0,69	1,29
Na (mmol/l)	137	136	137
P <sub>i</sub> ( mmol/l)	1,30	1,21	1,41
TP (g/l)	86	70	93
Erthrozyten (T/l)	6,42	4,58	7,25
Hb (mmol/l)	7,40	5,05	8,35
Hämatokrit	0,29	0,21	0,32
Leukozyten (G/l)	12,20	5,95	18,40
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,37	0,02	2,09
Segmentk. Neutrophile (G/l)	9,88	2,96	12,85
Lymphozyten (G/l)	2,18	1,33	3,52
Monozyten (G/l)	0,27	0,18	1,01
Thrombozyten (G/l)	308	249	442

Tabelle A 20: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit physiologischem Leberfettgehalt (0-6,00 %)

	Gravimetrie ( 0,00-6.00 %)						p =
	geheilt (37)			Ex. Letalis (9)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
BCS	2,5	2,0	2,5	2,0	1,8	2,8	0,48
Puls (/min)	76	68	80	80	72	94	0,22
Af (/min)	24	20	32	32	26	60	0,11
IKT (°C)	38,9	38,5	39,3	39,3	38,4	39,5	0,63
Pbw (/3min)	2	1	3	1	0	4	0,54
ALB (g/l)	29	24	33	23	21	28	0,12
AP (U/l)	75	52	99	56	34	135	0,45
AST (U/l)	100	77	138	108	62	252	0,93
BHB (mmol/l)	0,28	0,20	0,36	0,19	0,03	0,37	0,19
Bilirubin (µmol/l)	6,1	3,4	12,8	7,9	2,9	15,0	0,86
Ca (mmol/l)	2,20	2,11	2,35	2,20	2,07	2,28	0,55
Cholesterol (mmol/l)	2,25	1,44	3,78	2,42	1,72	3,71	0,83
CK (U/l)	195	135	339	274	93	1016	0,55
Cl (mmol/l)	101	98	105	93	79	99	<b>0,03</b>
Creatinin (µmol/l)	70	63	86	73	64	92	0,71
GGT (U/l)	34	25	49	36	28	67	0,92
GLDH (U/l)	19	9	62	25	5	67	0,86
Glucose (mmol/l)	5,49	4,83	6,60	5,65	5,53	6,29	0,53
HST (mmol/l)	5,6	2,8	7,1	6,4	4,5	7,4	0,27
K (mmol/l)	3,5	3,1	3,8	3,3	3,0	3,6	0,29
LDH (U/l)	1132	922	1485	1662	820	2642	0,62
Mg (mmol/l)	0,86	0,71	0,91	0,78	0,56	0,93	0,43
Na (mmol/l)	139	137	142	136	132	138	<b>0,03</b>
Pi ( mmol/l)	1,59	1,38	1,84	1,27	1,09	1,49	0,06
TP (g/l)	78	73	92	92	62	101	0,47
Erthrozyten (T/l)	6,11	5,28	6,91	6,28	5,69	7,67	0,33
Hb (mmol/l)	6,40	5,90	7,00	6,55	5,63	7,58	0,75
Hämatokrit	0,26	0,24	0,29	0,26	0,21	0,32	0,79
Leukozyten (G/l)	8,90	5,95	12,00	8,40	5,75	11,60	0,79
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,11	0,00	0,61	0,00	0,00	0,26	0,22
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,90	2,55	7,85	6,60	3,25	9,57	0,58
Lymphozyten (G/l)	2,33	1,57	3,04	2,30	1,25	3,16	0,77
Monozyten (G/l)	0,63	0,33	0,94	0,68	0,26	1,43	0,60
Thrombozyten (G/l)	490	342	570	462	293	564	0,67

Tabelle A 21: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit ggr. Leberverfettung (6,01-15,00 %)

	Gravimetrie ( 6,01-15,00 %)						p =
	geheilt (98)			Ex. Letalis (19)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
BCS	2,5	2,0	2,5	2,0	1,5	2,5	0,24
Puls (/min)	76	68	88	88	75	92	<b>0,03</b>
Af (/min)	24	20	32	28	24	40	0,11
IKT (°C)	39,0	38,5	39,5	38,8	38,4	39,5	0,44
Pbw (/3min)	2	1	3	0	0	2	<b>0,00</b>
ALB (g/l)	31	28	33	29	22	33	0,14
AP (U/l)	65	54	79	94	47	106	0,06
AST (U/l)	139	96	203	133	95	230	0,96
BHB (mmol/l)	0,51	0,32	0,99	0,30	0,16	0,56	<b>0,05</b>
Bilirubin (µmol/l)	11,6	8,2	16,8	11,7	6,4	21,9	0,65
Ca (mmol/l)	2,17	2,03	2,27	2,19	2,06	2,33	0,51
Cholesterol (mmol/l)	1,86	1,49	2,75	2,11	1,33	3,64	0,98
CK (U/l)	317	177	590	299	167	392	0,55
Cl (mmol/l)	99	94	104	96	93	102	0,09
Creatinin (µmol/l)	78	69	91	75	63	120	1,00
GGT (U/l)	33	23	49	25	18	39	0,15
GLDH (U/l)	32	16	65	23	11	42	0,20
Glucose (mmol/l)	5,99	4,77	7,48	6,05	4,86	6,74	0,96
HST (mmol/l)	5,7	4,4	7,7	5,6	3,9	17,1	0,32
K (mmol/l)	3,4	3,0	3,7	3,3	2,5	3,6	0,22
LDH (U/l)	1355	1112	1800	1152	870	1341	<b>0,03</b>
Mg (mmol/l)	0,82	0,70	0,95	0,75	0,60	1,11	0,59
Na (mmol/l)	138	136	140	137	136	139	0,40
P <sub>i</sub> ( mmol/l)	1,51	1,16	1,90	1,42	1,24	1,85	1,00
TP (g/l)	81	74	87	88	75	93	0,14
Erthrozyten (T/l)	6,51	5,82	7,09	5,52	4,84	7,05	<b>0,02</b>
Hb (mmol/l)	6,90	6,20	7,50	6,20	5,70	7,48	0,12
Hämatokrit	0,28	0,25	0,31	0,26	0,23	0,33	0,18
Leukozyten (G/l)	7,55	5,83	11,20	7,90	5,18	10,90	0,92
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,13	0,00	0,48	0,05	0,00	0,76	0,88
Segmentk. Neutrophile (G/l)	4,00	2,25	7,02	5,27	1,55	8,55	0,72
Lymphozyten (G/l)	2,27	1,78	2,85	2,05	1,61	2,94	0,64
Monozyten (G/l)	0,55	0,33	0,87	0,54	0,34	0,81	0,98
Thrombozyten (G/l)	479	403	577	467	358	676	0,94

Tabelle A 22: K Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit mgr. Leberverfettung (15,01-30,00 %)

	Gravimetrie ( 15,01-30,00 %)						p =
	geheilt (84)			Ex. Letalis (13)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
BCS	2,5	2,0	3,0	2,5	2,3	3,0	0,46
Puls (/min)	77	68	80	72	64	84	0,54
Af (/min)	24	20	34	32	20	42	0,27
IKT (°C)	39,2	38,8	39,5	39,3	38,7	40,3	0,25
Pbw (/3min)	2	1	3	2	0	3	0,67
ALB (g/l)	32	28	35	33	28	34	0,98
AP (U/l)	60	50	72	59	51	68	0,81
AST (U/l)	186	129	254	226	173	275	0,35
BHB (mmol/l)	1,82	0,71	3,52	2,88	1,61	4,38	0,16
Bilirubin (µmol/l)	16,4	10,4	24,5	19,1	17,4	30,1	0,09
Ca (mmol/l)	2,11	1,99	2,28	2,17	2,09	2,23	0,60
Cholesterol (mmol/l)	1,64	1,21	2,45	1,19	1,07	2,50	0,46
CK (U/l)	371	258	715	616	294	1190	0,23
Cl (mmol/l)	98	93	103	95	92	99	0,27
Creatinin (µmol/l)	83	70	96	90	68	101	0,62
GGT (U/l)	34	25	54	38	26	56	0,78
GLDH (U/l)	39	22	120	62	21	170	0,50
Glucose (mmol/l)	5,14	4,12	6,91	5,19	4,20	7,46	0,69
HST (mmol/l)	4,7	3,7	5,8	4,9	2,8	6,0	0,55
K (mmol/l)	3,3	2,9	3,6	3,2	2,8	3,6	0,37
LDH (U/l)	1662	1273	2350	2065	1404	2747	0,46
Mg (mmol/l)	0,81	0,71	0,90	0,85	0,81	0,90	0,21
Na (mmol/l)	138	135	140	139	134	140	0,90
P <sub>i</sub> ( mmol/l)	1,45	0,97	1,79	1,33	1,08	1,98	0,83
TP (g/l)	81	73	89	83	74	90	0,55
Erthrozyten (T/l)	6,03	5,56	6,63	6,75	5,88	7,38	0,10
Hb (mmol/l)	6,80	6,20	7,70	7,00	6,60	7,90	0,35
Hämatokrit	0,28	0,25	0,31	0,29	0,27	0,31	0,40
Leukozyten (G/l)	6,35	5,07	8,43	6,60	5,75	8,50	0,75
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,14	0,32
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,26	1,80	5,41	3,90	1,94	4,38	0,93
Lymphozyten (G/l)	2,08	1,50	2,80	2,55	1,86	3,87	0,06
Monozyten (G/l)	0,41	0,24	0,59	0,29	0,17	0,61	0,43
Thrombozyten (G/l)	560	434	683	517	455	678	0,83

Tabelle A 23: Klinische und Laborbefunde bei Patienten der Gruppe H und Gruppe E mit hgr. Leberverfettung (&gt;30 %)

	Gravimetrie ( mehr al 30 %)						p =
	geheilt (32)			Ex. Letalis (20)			
	M	Q1	Q3	M	Q1	Q3	
BCS	2,5	2,1	3,0	2,5	2,0	3,0	0,98
Puls (/min)	80	68	80	80	79	86	0,16
Af (/min)	25	20	39	28	20	40	0,51
IKT (°C)	39,3	38,9	39,7	39,6	39,0	39,9	0,18
Pbw (/3min)	1	0	3	0	0	1	0,07
ALB (g/l)	32	27	34	33	29	35	0,36
AP (U/l)	68	52	90	79	56	147	0,23
AST (U/l)	294	205	441	394	260	658	0,16
BHB (mmol/l)	3,16	1,81	3,98	3,24	1,82	5,38	0,63
Bilirubin (µmol/l)	21,8	14,3	25,9	26,0	13,7	52,8	0,29
Ca (mmol/l)	2,10	2,02	2,23	2,16	2,06	2,40	0,19
Cholesterol (mmol/l)	1,29	1,02	1,83	1,38	1,22	2,82	0,43
CK (U/l)	737	346	1238	812	341	2349	0,42
Cl (mmol/l)	100	95	101	96	92	99	<b>0,04</b>
Creatinin (µmol/l)	85	76	95	109	94	166	<b>0,00</b>
GGT (U/l)	50	33	70	53	34	169	0,23
GLDH (U/l)	116	43	194	95	53	356	0,30
Glucose (mmol/l)	5,85	4,07	7,18	6,36	4,22	10,27	0,26
HST (mmol/l)	4,5	3,3	5,2	4,9	3,4	6,5	0,33
K (mmol/l)	3,2	3,0	3,5	2,6	2,3	3,3	<b>0,01</b>
LDH (U/l)	2542	2133	3154	3207	2275	4851	0,20
Mg (mmol/l)	0,78	0,68	0,85	0,81	0,72	0,90	0,62
Na (mmol/l)	138	136	139	135	133	138	<b>0,01</b>
P <sub>i</sub> ( mmol/l)	1,30	1,04	1,94	1,40	0,88	1,64	0,95
TP (g/l)	78	75	86	81	76	86	0,36
Erthrozyten (T/l)	6,31	5,68	6,92	6,58	5,29	7,22	0,74
Hb (mmol/l)	7,10	6,55	7,70	7,60	6,78	8,25	0,14
Hämatokrit	0,29	0,26	0,32	0,31	0,28	0,33	0,28
Leukozyten (G/l)	6,50	4,50	7,80	6,95	4,78	10,70	0,36
Stabkernig Neutrophile (G/l)	0,06	0,00	0,21	0,00	0,00	0,31	0,65
Segmentk. Neutrophile (G/l)	3,55	2,02	4,79	3,68	2,04	9,27	0,46
Lymphozyten (G/l)	2,48	1,76	3,13	2,45	1,98	3,01	0,73
Monozyten (G/l)	0,25	0,16	0,60	0,34	0,19	0,99	0,54
Thrombozyten (G/l)	538	447	715	528	346	619	0,40

## Anhang

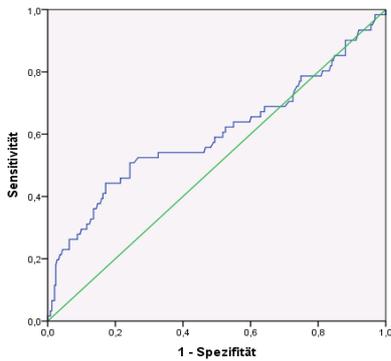
Tabelle A 24: Signifikante Unterschiede bei einzelnen Parametern zwischen geheilten und Kühen mit Ex. letalis ( $p < 0,05 = \uparrow$ ;  $p < 0,01 = \uparrow\uparrow$ ;  $p < 0,001 = \uparrow\uparrow\uparrow$ )

	alle Pat.	ILM V	rLM V	LM-U	Indigest.	ggr. EM	mgr EM	hgr EM	ak. Perit.	chr. Perit.	Enteritis	Pneumonie	Festliegen	$\Delta$
Leberfett	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\downarrow$			$\uparrow$		$\uparrow$			$\uparrow$			6
BCS												$\downarrow$		1
ALB					$\downarrow\downarrow\downarrow$									1
AP			$\uparrow$											1
AST	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$				$\uparrow$		$\uparrow$						4
BHB		$\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$					$\uparrow\uparrow\uparrow$						3
Bilirubin	$\uparrow\uparrow$							$\uparrow\uparrow$		$\uparrow\uparrow$				3
Cholesterol					$\downarrow\downarrow$			$\downarrow$		$\downarrow$				3
CK												$\uparrow$		1
Cl	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$											$\downarrow\downarrow$	3
Creatinin	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$				$\uparrow\uparrow$							$\uparrow\uparrow$	4
GLDH				$\uparrow$		$\uparrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$							3
Glucose						$\uparrow$								1
Harnstoff													$\uparrow$	1
K	$\downarrow\downarrow\downarrow$		$\downarrow$			$\downarrow\downarrow\downarrow$								3
LDH		$\uparrow$				$\uparrow$		$\uparrow$						3
Na	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$				$\downarrow$								3
Pi									$\downarrow$					1
Pf	$\uparrow$													1
Af	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$				$\uparrow\uparrow$								3
Pbw	$\downarrow\downarrow\downarrow$		$\downarrow\downarrow\downarrow$			$\downarrow\downarrow\downarrow$						$\downarrow$	$\downarrow\downarrow$	5
Leukozyten			$\uparrow$											1
Erthrozyten													$\uparrow$	1
Thromboz,						$\uparrow$								1
Stabkernige								$\downarrow$						1
Segmentk.			$\uparrow\uparrow$											1
Lymphoz.						$\uparrow\uparrow\uparrow$			$\uparrow$					2
Monozyten												$\downarrow\downarrow$		1
$\Sigma\Delta$ Parameter	10	8	7	1	2	12	1	7	2	2	1	4	5	

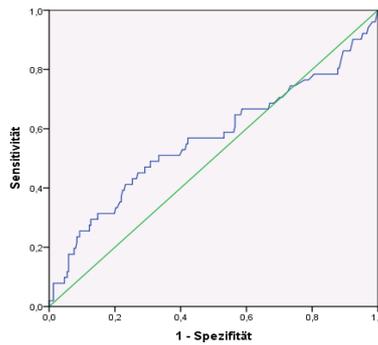
**ohne signifikante Differenzen:** puerperale Septikämie; Ret. sec.; Mastitis 1 und 2

Tabelle A 25: ROC ausgewählter Parameter sowie AUC bezüglich der Gruppen H/E

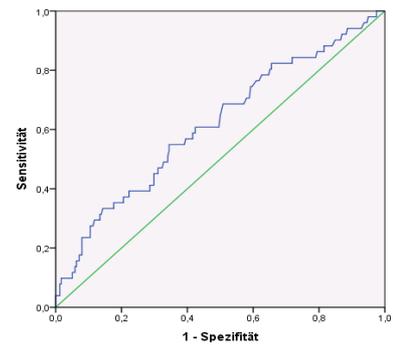
Leberfett, AUC: 0,599



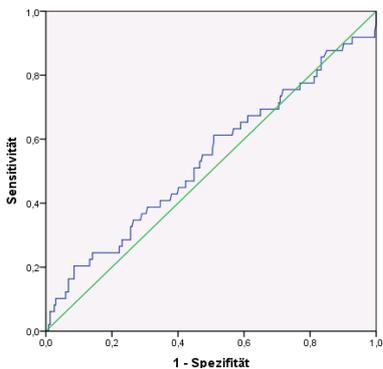
BHB, AUC: 0,563



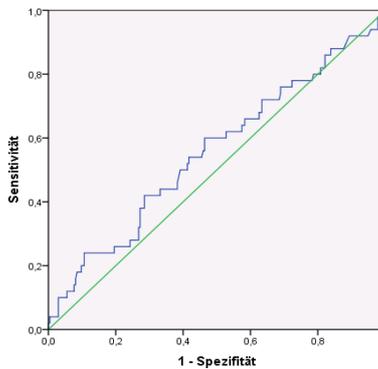
Bilirubin, AUC: 0,616



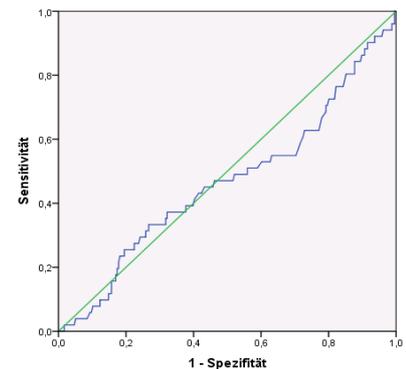
GGT, AUC: 0,536



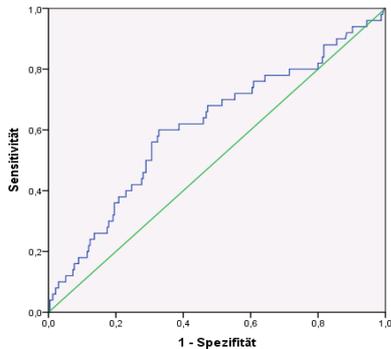
GLDH, AUC: 0,556



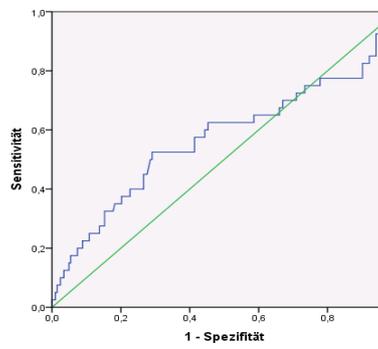
Cholesteroll, AUC: 0,466



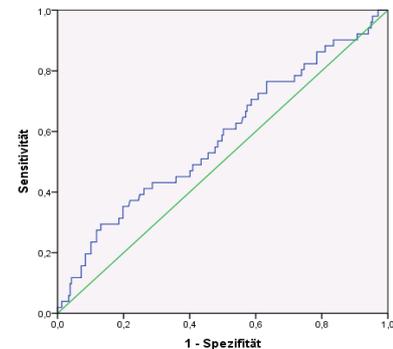
AST, AUC: 0,612



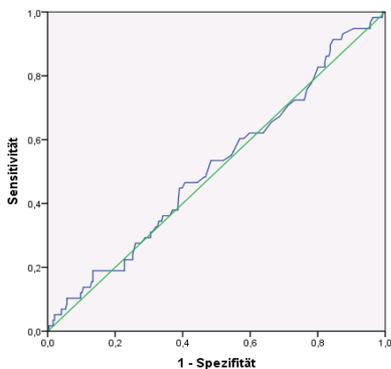
LDH, AUC: 0,569



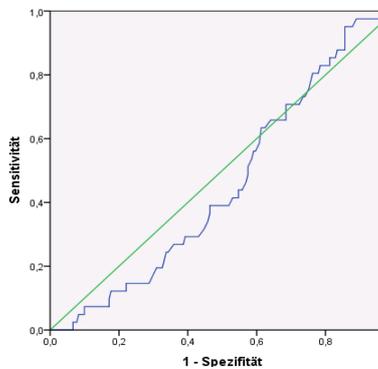
CK, AUC: 0,578



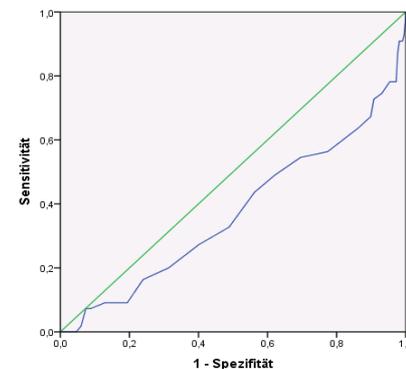
Leukozyten, AUC: 0,514



Pi, AUC: 0,457



K, AUC: 0,372



0,60-0,70 = schlecht; 0,50 bis 0,60 = ungenügend

## Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dipl. ECBHM Manfred Fürll möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Forschungsthemas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes ganz herzlich danken. Sein kompetenter Rat und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute.

Die größte Unterstützung, die ich bekam, war von Herrn Dr. Gábor Köller. Sein sorgfältiges Korrekturlesen, seine Anregungen, kritischen Kommentare, Rat und Tat bei methodischen Fragen haben zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Er verstand mich in den richtigen Momenten zu motivieren und mir Mut zu machen.

Ich bedanke mich sehr bei ihm.

Mein Dank geht auch an Herrn Andreas Richter für seine Unterstützung, womit er mir bei der Erstellung der Statistik dieser Arbeit wesentlich geholfen hat.

Ich bedanke mich sehr bei meiner zweiten Familie in Deutschland Frau Maria Heuen, Carola Näther und Annekathrin Ruhland für Ihre Hilfe und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Gerald Schusser, Herr Prof. Dr. Thomas Wittek, Herr Dr. Albrecht Uhlig, Frau Dr. Tatjana Sattler, Frau Dr. Daniela Goerigk, Herr Dr. Matthias Hoops und allen nicht namentlich genannten Angehörigen der Medizinischen Tierklinik, für die freundliche Unterstützung und die schön Zeit einen vielen lieben Dank.

Ich möchte auch jenen danken, ohne deren Unterstützung mein Studium kaum möglich gewesen wäre und ohne die mein Leben keinen Sinn hätte: meine einzigartige Mutter (Kamar Lotfi), mein Vater (Nasr Eldinn), meine Brüder (Abdul Raouf und Myassar), meine Großeltern, meine Onkel (MHD Manhal, Barhan und MHD Nabeh), meine Tanten und meine kleine Prinzessin (Kamar). Außerdem gilt mein Dank meinem Ein und Alles, meinem Schatz (Zahra), die sehr viel Geduld bewiesen hat. Sie hat stets sehr viel Verständnis für meine Arbeit gezeigt.  
**HERZLICHEN DANK!**