

## 2. LITERATURÜBERSICHT

### 2.1. Die Fettleber bei Milchkühen

#### 2.1.1. Definition und Vorkommen

Das Fettlebersyndrom der Milchkühe wird in der Literatur u.a. auch „Lipomobilisationssyndrom“, „Überfettungskrankheit“, „Sindrome de la vaca gorda“, „Fat cow disease“, „Fatty liver syndrome“, „Hepatic lipidosis“ genannt, ihr Verlauf wird als „puerperales Leberkoma“ bezeichnet (DIRKSEN 2002).

Es handelt sich um eine multifaktorielle, peripartale Erkrankung der Hochleistungskühe. (SMITH 1996). REID u. ROBERTS (1982) dokumentierten, dass ein Drittel aller Milchkühe im Vereinigten Königreich an einer subklinischen Fettleber leiden. JASPER (1947) untersuchte die Lebern von 2400 Schlachtkühen auf sichtbare Hinweise einer Fettakkumulation. 25% aller Frischabkalber und 40% der Tiere in der Hochträchtigkeit, aber nur ein Prozent der Tiere in anderen Phasen der Laktation wiesen solche Zeichen auf. REID (1980) zeigte ein 100%iges Vorkommen histologisch nachweisbaren Fetts in Lebern klinisch gesunder Kühe in der ersten Woche post partum. 63% von ihnen wurden als Tiere mit einer moderaten bis schweren Fettleber eingestuft. Die Hepatosteatoze ist die häufigste Veränderung der Leber hochleistender, frühlaktierender Milchkühe (REHAGE 1996). MORROW et al. (1979) fanden in einer klinischen Studie über vier Monate eine 82%ige Morbiditätsrate und eine 25%ige Mortalitätsrate innerhalb einer Milchkuhherde mit Fettlebersyndrom.

Das Syndrom befällt alle Rassen und Altersstufen (HOWARD u. SMITH 1999, MORROW 1976, ROBERTS u. PATTERSON 1981). Färsen sind weniger oft betroffen (HOWARD u. SMITH 1999, REID u. ROBERTS 1983, ROSSOW u. STAUFENBIEL 1983).

Faktoren, die sich prädisponierend auf die Entstehung einer Fettleber auswirken, sind die Fettleibigkeit nach verlängerter Trockenstehzeit (FRONK et al. 1980, FÜRLI 1997, HERDT 1988a, KUNZ et al. 1982, RADOSTITIS et al. 2000, GUARD 1995, RUKKWAMSUK et al. 1998), Unterfütterung in der Früh-laktation (REID et al. 1980), hohe Milchleistung und die Neigung zu schnellem Fettabbau nach dem Kalben (FILAR et al. 1994, REID u. ROBERTS 1982, RUKKWAMSUK et al. 1999, SMITH 1996). Auf Herdenebene stellten SCHÄFER u. FÜRLI

(1990) auch auf Betrieben mit einer niedrigen Durchschnittsleistung ein Vorkommen der Fettleber fest. Es fiel auf, dass die Tiere mit der höheren Einsatzleistung stärker betroffen waren. STAUFENBIEL et al. (1991a) und auch REICHEL et al. (1989) sprechen von einem erhöhten Risiko, mit zunehmender Laktationszahl eine Fettleber zu entwickeln. WOITOW (1990) konnte jedoch keinen Einfluss der Laktationszahl auf den Grad der Leberfettakkumulation erkennen.

STÖBER u. DIRKSEN (1981) sprechen auch von einer erblichen Komponente, die Kühe für die Entstehung einer Fettleber empfindlicher macht. WENTINK et al. (1992) fanden ein erhöhtes Risiko für Kühe mit Zwillingen, an einer Fettleber zu erkranken.

### **2.1.2. Ätiologie und Pathogenese**

Im peripartalem Zeitraum gerät die Kuh durch eine Zunahme der Biosynthese in Leber und der Milchdrüse und einer Abnahme der Futteraufnahme in eine negative Energiebilanz. Diese versucht sie durch eine vermehrte Fettmobilisation aus ihren Speichern auszugleichen. Durch die übermäßige Freisetzung von Fettsäuren und die daraus resultierende Überschwemmung der Leber mit Fettsäuren kommt es zur Verfettung der Leber (BERTICS et al. 1992, BREUKINK u. WENSING 1997, BRUSS 1993, HERDT 1988a, MORROW 1975, ROBERTS et al. 1981, RUKKWAMSUK et al. 1999, SADIEK 1993, SMITH 1996, STANGASSINGER 1988, STÖBER u. DIRKSEN 1981).

Das Ausmaß der negativen Energiebilanz ist umso größer, je höher die genetisch fixierte Leistungsveranlagerung und je niedriger das Energieversorgungsniveau ist (ROSSOW u. STAUFENBIEL 1983).

In den ersten zehn Wochen der Laktation entspricht das Energiedefizit in etwa 50 kg purem Fett oder einer täglichen Milchleistung von 9 kg (BAUMANN u. CURRIE 1980).

Ein weiterer Pathogenesefaktor in der Entstehung der Fettleber ist die erhöhte Fettsynthese in der Leber (BOGIN et al. 1988). Die sich auf dieser Weise in der Leber anhäufenden Fettsäuren werden entweder oxidiert oder verestert. Die Veresterung mündet in der Bildung von Triglyceriden. Diese müssen in Lipoproteine verpackt werden, damit sie mit dem Blut in andere Organsysteme gelangen und dort genutzt werden können (HERDT 1988).

Bei der Entwicklung einer Fettleber sind jedoch die Prozesse eingeschränkt, die zu einer Entfernung von Fettsäuren aus der Leber führen. Das erkannten auch COLLINS u. REID (1980), die der verminderten hepatischen Triacylglycerolsekretion eine Beteiligung an der Entstehung der Fettleber zuweisen. Die limitierte Fähigkeit der Leber, Fettsäuren zu oxidieren, resultiert einerseits aus einem Mangel von dafür notwendigen Faktoren wie Carnitin (BOGIN et al. 1988) und andererseits aus einer mit der Laktation fortschreitenden Mitochondrienverdichtung und Mitochondrienkondensation (JOHANNSEN et al. 1992). Carnitin ist beim Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien von Bedeutung (STRYER 1995).

Wiederkäuer haben im Vergleich zu anderen Säugetieren eine niedrigere Sekretionsrate von Lipoproteinen (PULLEN et al. 1990), die bei einer Fettleber noch weiter eingeschränkt wird. Die Synthese von Proteinen und Phospholipiden, die für den Bau von Lipoproteinen und Chylomikronen benötigt werden, ist bei einer Fettleber limitiert (BOGIN et al. 1988, HERDT 1988a, HOLTENIUS u. HJORT 1990). Ein Grund dafür ist, dass bei Kühen, die sich in einer negativen Energiebilanz befinden, die Anzahl der Mitochondrien und der ATP-Gehalt in der Leberzelle abnimmt und so weniger Energie für die Proteinsynthese bereitgestellt werden kann (BAIRD 1980). Es kann aber auch ein Mangel an bestimmten Aminosäuren (Methionin, Serin), an Cholin, Inositol oder Cholesterol vorliegen (ROSSOW u. STAUFENBIEL 1983).

Weiterhin reagieren verfettete Hepatozyten weniger empfindlich auf hormonelle Stimuli der Albumin- und Proteinbildung (PECHOVA et al. 2002). Der Leber fehlen hiermit die nötigen Elemente, um die vermehrte Fettsäurezufuhr erfolgreich zu verarbeiten.

Ob es zu einer Leberverfettung kommt, hängt vom Gleichgewicht zwischen dem Zustrom der freien Fettsäuren (FFS) zur Leber und der Lipoproteinsynthesekapazität der Leber ab (ROSSOW u. STAUFENBIEL 1983).

FÜRLI et al. (1992) fanden eine schon ante partum einsetzende Lipolyse. Sie basiert auf einer ungenügenden Energieaufnahme infolge einer reduzierten Pansenkapazität durch die zunehmende Konzeptusausdehnung und intraabdominaler Fettablagerung.

STAUFENBIEL et al. (1991) beschreiben einen engen Zusammenhang zwischen der Rückenfettdickenabnahme und dem Leberfettgehalt. Sie konnten mit Hilfe der Rückenfettdicke als Maß für die Lipolyserate, eine parallele Zunahme der Lipolyserate und des Leberfettgehaltes im antepartalen Zeitraum nachweisen.

Auch hormonelle Gründe werden für das antepartale Einsetzen der gesteigerten Fettmobilisation verantwortlich gemacht (HOLTENIUS 1988, HOLTENIUS u. HJORT 1990, PULLEN et al. 1990, ROBERTS 1982).

Nach MC NAMARA und HILLERS (1986) startet die Adaption des Fettgewebes für die Laktation schon einen Monat ante partum. Die Anpassung besteht in einer starken Reduktion der Lipogenese und Fettsäurenveresterung sowie in einer Norepinephrin und Epinephrin stimulierten FFS Freisetzung. Dieser Effekt wird dadurch verstärkt, dass das Fettgewebe im peripartalen Zeitraum um ein vielfaches empfindlicher für Noradrenalin ist. Stressfaktoren können sich so zu dieser Zeit noch deutlicher durchsetzen als in anderen Laktationsabschnitten und sind somit auch als auslösende Faktoren für eine Leberverfettung anzusehen (GRUMMER 1993, HOLTENIUS 1988a, KATO 1994).

Das Schlüsselhormon ist jedoch das Insulin, von dem auch das früheste Signal für die Lipolyse ausgeht (GIESECKE 1991). Mit Beginn der Laktation wird eine enorme Menge Glucose zur Milchproduktion verbraucht, und es werden vermehrt nicht veresterte Fettsäuren (NEFA) zur Energieproduktion herangezogen (DALE et al. 1979). Die verminderten Blutglucosewerte führen zu einer erniedrigten Insulinkonzentration, was den Umschwung von Fettsynthese zu Fettabbau im adipösen Gewebe erleichtert (HOVE 1974, STÖBER u. DIRKSEN 1981). Es ist aber nicht allein die Absenkung der Insulinkonzentration, die die Lipolyse begünstigt, sondern darüber hinaus auch das herabgesetzte Verhältnis von Insulin zu Glucagon (HERDT 1988).

Zur selben Zeit steigen auch die Konzentrationen des plazentaren Lactogens und des Prolaktins, um die Lipolyse zu fördern (VAZQUES-ANON et al. 1994).

Auch Sexualhormone sind an der Entstehung der Fettleber beteiligt. Erhöhte Östrogenwerte gehen mit einem erhöhten Leberfettgehalt einher und scheinen somit die Fettmobilisation zu promoten (GRUMMER et al. 1990, BRUSS 1993). FORBES (1986) macht für diesen Effekt die Beteiligung von Sexualhormonen an der Verzehrsregulation der Milchkuh verantwortlich. Die Leber wirkt als „Relais“ und transformiert östrogeninduzierte biochemische Signale in nervale, so dass eine negative Rückkopplung auf die Futteraufnahme vermittelt wird (GIESECKE 1991).

Die Konzentration des Growth hormone ist zum Zeitpunkt der Geburt erhöht. Es reduziert die Lipogenese und stimuliert die NEFA Mobilisation und begünstigt damit die Entstehung der

Fettleber. Zusätzlich erhöht es die Sensitivität des Fettgewebes für die Epinephrin stimulierte NEFA-Freisetzung (HERDT 2000).

Die Schilddrüse spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der Fettleber. Bei kranken Tieren wurden sehr niedrige Thyroxin- und Triiodthyroninlevel gemessen. Dadurch sind die mitochondriale Oxidation und Phosphorilisationsprozesse in den Hepatozyten vermindert. Eine vermehrte Akkumulation von Fett in den Leberzellen ist die Folge (KAPP et al. 1979, FILAR et al. 1994).

### **2.1.3. Diagnostik der Fettleber**

#### **2.1.3.1. Klinisches Bild**

Die Diagnose der Fettleber stützt sich zunächst auf eine Vorgeschichte mit exzessiver Energieaufnahme und auf das Vorliegen übermäßiger Fettdepots sowie auf Angaben über eine kürzlich eingetretene Abmagerung bzw. anhaltende Futterverweigerung oder herabgesetzte Vormagentätigkeit (STÖBER u. DIRKSEN 1981). Weitere Symptome sind reduzierte Milchleistung, eingedickte Fäces und ein reduzierter Allgemeinzustand (EL-SEBAIE 1988).

Spezifische Zeichen der sich im peripartalen Zeitraum befindenden Kuh sind herabgesetzte Milchleistung, voranschreitende Schwäche und erhöhte Temperatur. Gelegentlich zeigen die Kühe auch leichte Anzeichen einer zentralnervösen Störung, die sich in Zittern und einer Überstreckung des Halses zeigen (MORROW 1975).

WENTINK et al. (1992) beschreibt die klinischen Zeichen mit Lethargie, Anorexie, Diarrhö und Festliegen.

Dicke Kühe aus der Trockenstehergruppe, die während der Früh-laktation rasch abmagern, ein vermehrtes Auftreten infektiöser und metabolischer Erkrankungen sowie reduzierte Fruchtbarkeit zeigen und schwer zu therapieren sind, sind die typischen Tiere, die eine Fettleber aufweisen (HOWARD u. SMITH 1999).

HEUER et al. (2000) sehen in der Entwicklung der Milchleistung und des Fett/Protein Verhältnisses verlässliche Parameter, diese metabolischen Erkrankungen und Fertilitätsprobleme vorherzusagen.

### 2.1.3.2. Serumparameter

#### 2.1.3.2.1. Aspartataminotransferase (ASAT)

Die ASAT ist kein organspezifisches Enzym. Sie kommt in unterschiedlicher Aktivität in zahlreichen Geweben und Organen vor. In erster Linie werden im Herz- und Skelettmuskel hohe Aktivitäten nachgewiesen, in zweiter Linie auch in der Niere, den Erythrozyten und der Leber. Beim Rind kann die ASAT nicht als Indikator von Lebererkrankungen herangezogen werden. Es sollte eher eine Kombination verschiedener Enzyme zur Abgrenzung von Lebererkrankungen gegenüber Muskelerkrankungen gewählt werden (KRAFT u. DÜRR 1999).

Die ASAT wird sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien angetroffen. Sie ist im Blutserum daher besonders bei Zellnekrose, in geringerem Maße auch schon bei Membranschäden erhöht (KRAFT u. DÜRR 1999).

In Blutproben ist die ASAT relativ stabil und ihre Halbwertszeit ist vergleichsweise lang. Erhöhungen können bis zu zehn Tagen bestehen bleiben, allerdings können Hämolysen das Ergebnis verfälschen (SMITH 1996).

Im Vergleich mit der GLDH verfügt die ASAT über den Vorteil einer schnelleren Aktivitätserhöhung (ALBRECHT u. UNGLAUB 1992).

Deutliche Erhöhungen der ASAT bewirken Fettleber und Ketose sowie der hämolytische Ikterus. Bei chronischen Lebererkrankungen und bei Cholestase sind die Erhöhungen nicht so deutlich (HARTMANN u. MEYER 1994). Allerdings kann eine Erhöhung der ASAT auch mit Muskelschäden zusammenhängen, die im Laufe der Geburt auftreten (CEBRA et al. 1997, WEST 1989). Muskelerkrankungen führen nach SMITH (1996) generell zu höheren Anstiegen als Lebererkrankungen.

Der ASAT weisen GRÖHN et al. (1987), HERDT et al. (1982), REID et al. (1983), SCHÄFER et al. (1986) wie auch SMITH (1987), UHLIG et al (1988) und WEST (1990) die höchste Aussagekraft für die Bestimmung des Leberfettgehaltes zu. GELFERT et al. (2003) ermittelten eine Korrelation von  $r = +0,307$  zwischen dem Leberfettgehalt und der ASAT. Eine abnormal hohe ASAT-Aktivität ist für CEBRA et al. (1997) zu 83% sensitiv und zu 62% spezifisch für eine schwere Lipidose.

LÜGNER u. LÜGNER et al. (1989) sehen nur eine indirekte Beziehung der ASAT zum Leberfettgehalt, da eine Erhöhung der ASAT nicht allein durch die Leberverfettung bewirkt wird, sondern durch die begleitende Körpermassenmobilisation. STAUFENBIEL et al. (1993) fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem Leberfettgehalt und der ASAT.

Die in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche für die ASAT sind in der Tab. 1 angegeben.

**Tab. 1: Referenzbereiche für ASAT**

Referenzbereich	Literaturquelle
21-42 U/l	BAUMGARTNER (1979)
bis 50 U/l	ROSSOW et al. (1987), GRÜNDER (1979)
bis 70 U/l (1-12 w. p.p.)	ROSSOW et al. (1987)
bis 80 U/.	KRAFT u. DÜRR (1999)
43-127 U/l	SMITH (1996)
78-132 U/l	KANEKO et al. (1997)

#### 2.1.3.2.2. $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)

Die  $\gamma$ -GT ist – ähnlich wie die ASAT – in Membranstrukturen lokalisiert. Eine Aktivitätssteigerung im Blut findet sich jedoch im Gegensatz zur ASAT nur bei Erkrankungen der Leber und Gallengänge. Die  $\gamma$ -GT kann als leberspezifisch angesehen werden. Allerdings reagiert sie träger als die ASAT und mit einem Abfall der Enzymaktivität ist erst nach zwei bis drei Wochen zu rechnen (KRAFT u. DÜRR 1999).

Wichtig für die Diagnostik ist ihre relativ hohe Stabilität in Blutproben (GRÜNDER 1991). Eine Besonderheit des Enzyms ist, dass die Aktivitätssteigerung primär durch Enzyminduktion, d.h. Erhöhung der Produktion, ausgelöst wird (SCHWENDENWEIN 1995). Ausgelöst wird eine Erhöhung der Enzymaktivität meist durch intra- und extrahepatische Cholestasen. Diese treten u.a. in Verbindung mit akuten oder chronischen Hepatopathien, toxischen Hepatosen und Fibrosen auf (KRAFT u. DÜRR 1999). WEST (1990) und STAUFENBIEL et al. (1993) konnten keine signifikante Korrelation zwischen der  $\gamma$ -GT und dem Leberfettgehalt nachweisen.

Die Tab. 2 stellt die verschiedenen in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche für die  $\gamma$ -GT dar.

**Tab. 2: Referenzbereiche für  $\gamma$ -GT**

Referenzbereich	Literaturquelle
6-15 U/l	BAUMGARTNER u. SCHLERKA (1983)
bis 15 U/L	GRÜNDER (1991)
6,1-17,4 U/l	KANEKO et al. (1997)
bis 25 U/l (1-12 w. p.p.)	ROSSOW et al. (1987)
6-30 U/l	HARTMANN u. MEYER (1994)
15-39 U/l	SMITH (1996)
bis 50 U/l	KRAFT u. DÜRR (1999)

### 2.1.3.2.3. Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Mit der GLDH steht ein mononukleäres leberspezifisches Enzym mit einer hohen Stabilität im Serum für die Routinediagnostik zur Verfügung. Das Enzym ist an die Mitochondrienmatrix der Hepatozyten gebunden. Die höchste Aktivität dieses Enzyms befindet sich zentrilobulären Bereich, weshalb sie bei sekundären Hepatopathien sehr empfindlich reagiert, wenn die auf die Leber einwirkende Noxe zuerst die zentrilobulären Hepatozyten beeinträchtigt. Beispiele dafür sind Gallestauung, kongesitve Myopathie und Hypoxämie (KRAFT u. DÜRR 1999).

Gegenüber der ASAT ist die GLDH besonders für die Erfassung länger einwirkender Noxen geeignet (ALBRECHT u. UNGLAUB 1992). Nach WEMHEUER (1987) treten Abweichungen der GLDH-Aktivität erst drei bis fünf Wochen nach Einwirkung der Noxen auf.

Geringgradige und kurzfristige Aktivitätserhöhungen bis 15 U/l sind ohne nennenswerte Bedeutung. Zelluntergänge führen zu einer gesteigerten Enzymfreisetzung. Verantwortlich dafür können neben der postpartalen Leberverfettung des Milchrindes u.a. akute oder chronische Hepatitiden, Gallestauungen, Cholangitiden und hepatotoxische Substanzen sein (KRAFT u. DÜRR 1999).

Die GLDH korreliert signifikant ( $r = + 0,39$ ) mit dem Ausmaß der Leberverfettung (WEST 1990). GELFERT et al. (2003) wie auch STAUFENBIEL et al. (1993) konnten keine signifikante Korrelation zwischen der GLDH und dem Leberfettgehalt feststellen. Allerdings kann die GLDH eine vom Leberfettgehalt relativ unabhängige Aussage zum Grad eingetretener Leberzellschäden geben, was nach STAUFENBIEL et al. (1990a, 1992) zur Abgrenzung einer physiologischen von einer pathologischen Leberfetteinlagerung dienen kann.

Die in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche sind in der Tab. 3 dargestellt.

**Tab. 3: Referenzbereiche für GLDH**

Referenzbereich	Literaturquelle
bis 10 U/l	BAUMGARTNER u. SCHLERKA (1983), GRÜNDER (1991)
bis 25 U/l	ROSSOW et al. (1987)
bis 30 U/l	KRAFT u. DÜRR (1999)
bis 31 U/l	KANEKO et al. (1997)

**2.1.3.2.4.  $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ -HBS)**

Bei ungenügender Verfügbarkeit von Glucose werden die Fettsäuren unvollständig abgebaut. Es entstehen Ketonkörper (Acetessigsäure, Azeton und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure) (KRAFT u. DÜRR (1999)). Erfolgt eine über das physiologische Maß hinausgehende Ketonkörperproduktion, spricht man vom Zustand der Ketose (HARTMANN u. MEYER 1994). Ihre Erhöhung im Blut bezeichnet man als Hyperketonämie.

Man unterscheidet drei Formen der Ketose. Bei einem primären Mangel an glucoplastischen Substanzen spricht man von einer primären Ketose. Ist der Mangel durch andere primäre Krankheiten bedingt, spricht man von einer sekundären Ketose. Von diesen stoffwechselbedingten Formen der Ketose ist die alimentäre Form abzugrenzen. Sie entsteht nach übermäßiger Aufnahme ketogener Futtermittel, hauptsächlich Buttersäure in fehlgelegener Silage. Über die Bestimmung der  $\beta$ -HBS kann jedoch nicht zwischen diesen Formen unterschieden werden. Für eine differenziertere Diagnostik wäre die Bestimmung der einzelnen Ketonkörper notwendig. Auf Grund diagnostischer Schwierigkeiten ist die Bestimmung der  $\beta$ -OHB die Methode der Wahl (KRAFT u. DÜRR 1999). Die Korrelation zwischen dem Leberfettgehalt und der Blutketonkörperkonzentration ist mit  $r = +0,05$  sehr niedrig und demnach nicht gut geeignet für die Diagnose der Fettleber (GAAL et al. 1983). ROBERTS et al. (1981) fanden jedoch bei Kühen mit höheren  $\beta$ -HBS Werten eine stärkere Fettablagerung in der Leber und auch in den Muskeln.

Die in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche zeigt die Tab. 4

**Tab. 4: Referenzbereiche für  $\beta$ -HBS**

Referenzbereich	Literaturquelle
bis 1,0 mmol/l	ROSSOW et al. (1987)
0,75-1,13 mmol/l	HARTMANN u. MEYER (1994)
0,77-1,13 mmol/l	KANEKO et al. (1997)
0,9-1,7 mmol/l (subklinische Ketose) > 1,7 mmol/l (klinisch manifeste Ketose)	KRAFT u. DÜRR (1999)

### 2.1.3.2.5. Bilirubin

Bilirubin entsteht zum größten Teil aus dem Abbau von Hämoglobin und zu einem geringen Teil (bis zu 20%) aus Myoglobin, Zytochromen und Katalasen. Aus dem Hämoglobin wird zunächst das Eisen abgespalten und im „Retikulo-Endothelialen-System“ primäres, wasserunlösliches Bilirubin (Bilirubin I) gebildet. An Albumin gekoppelt, gelangt das Bilirubin I mit dem Blutstrom in die Leber. In den Hepatozyten wird Albumin abgespalten und primäres Bilirubin mit Glucuronsäure zu wasserlöslichem Bilirubin II konjugiert. Dieses wird mit der Galle in den Dünndarm ausgeschieden (KRAFT u. DÜRR 1999).

Bei gesunden Tieren wird in der Regel nur Bilirubin I im Blut nachgewiesen. Der Serumspiegel ist im allgemeinen niedrig und konstant (HARTMANN u. MEYER 1994).

Von einem Ikterus spricht man bei einem Anstieg der Gesamtbilirubinkonzentration im Blut. Man unterscheidet verschiedene Ikterusformen. Infolge von Hämolyse kommt es zu einem erhöhten Anfall von Hämoglobin, und es wird vermehrt Bilirubin I gebildet. Da sich die Ursache des Ikterus, im Verlaufe des Blutstroms gesehen, vor der Leber abspielt, spricht man von einem prähepatischen Ikterus. Liegt der Grund der Störung in der Leberzelle selbst, ist es ein hepatischer Ikterus. Es steigen dann sowohl die Serumwerte des Bilirubin I als auch des Bilirubin II an. Eine Erhöhung von Bilirubin I und II ist auch beim posthepatischen Ikterus zu diagnostizieren. Hierbei ist der Gallenfluss in den Dünndarm gestört. Als eine Sonderform des hepatischen Ikterus gilt der Inaninationsikterus. Infolge einer mangelhaften Energieaufnahme wird die Lipolyse forciert, und die dadurch vermehrt anfallenden Fettsäuren konkurrieren mit Bilirubin um dieselben Transportsysteme in den Hepatozyten (KRAFT u. DÜRR 1999).

Die enge Beziehung des Bilirubins zum Energiestoffwechsel macht es zu einem empfindlichen Indikator für akute Leberbelastungen infolge Energiemangels (LOTTHAMMER 1981). Es besteht eine signifikante Korrelation ( $r = +0,62$ ) zwischen dem Gesamtbilirubin und dem Leberfettgehalt (WEST 1990). GELFERT et al. (2003) ermittelten für diese Beziehung eine signifikante Korrelation von  $r = +0,442$ . Auch die Untersuchungen von UHLIG et al. (1988) ergaben eine enge Beziehung zwischen Bilirubin und dem Grad der Leberverfettung.

Für CEBRA et al. (1997) sind hohe Bilirubinwerte weder spezifisch noch sensibel für eine schwere Lipidose.

Eine gesonderte Bestimmung von Bilirubin I und II ist zwar für die Differenzierung zwischen den einzelnen Ikterusformen interessant, jedoch reicht die Bestimmung des Gesamtbilirubins aus.

Wegen der kurzen Halbwertszeit im Blut sind erhöhte Werte nur während akuten Belastungsphasen nachweisbar (KRAFT u. DÜRR 1999).

Die in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche für Bilirubin sind in der Tab. 5 aufgeführt.

**Tab. 5: Referenzbereiche für Bilirubin**

Referenzbereich	Literaturquelle
4,5 µmol/l (Trockenstehphase) < 7,0 µmol/l (1-2 w. p.p.) < 5,0 µmol/l (ab 3. Woche p.p.)	LOTTHAMMER (1981)
5,0 µmol/l	KRAFT u. DÜRR (1999)
5,3 µmol/l	BAUMGARTNER u. SCHLERKA (1983)
6,8 µmol/l (1-12 w. p.p.)	ROSSOW et al. (1987)
7,5 µmol/l	SMITH (1996)
8,6 µmol/l	KANEKO et al. (1997)
9,0 µmol/l	HARTMANN u. MEYER (1994)

#### 2.1.3.2.6. Phosphor

Phosphor verteilt sich zu 80-85% im Knochen, zu 9-15% in der Skelettmuskulatur und zum übrigen Teil im Bindegewebe. Als Hauptspeicher dienen die Knochen, aus denen Phosphat bei Bedarf mobilisiert werden kann. Phosphor kommt als anorganisches Phosphat und als organischer Phosphorester vor. Die organischen Phosphatester sind Bestandteil zahlreicher Verbindungen, die für die zelluläre Integrität bedeutsam sind, wie Phospholipide und Phosphoproteine. Sie sind an der Nukleinsäuresynthese beteiligt, Bestandteil zahlreicher Enzyme oder deren Kofaktoren. Das anorganische Phosphat ist an der oxydativen Phosphorylierung, am Erythrozytenstoffwechsel und an Energiespeicherungs- und -übertragungsprozessen beteiligt. Es ist Kofaktor zahlreicher Enzyme und wirkt als Puffer im Harn. Darüber hinaus sind Phosphate die wichtigsten intrazellulären Anionen (HARTMANN u. MEYER 1994, SMITH 1996).

Für die Aufrechterhaltung der Phosphorhomöostase sind die Hormone Parathormon, Calcitonin und das 1,25-Dihydrocholecalciferol verantwortlich (BOEHNKE et al. 1987).

Die enterale Verfügbarkeit wird in starkem Maße durch das Verhältnis von Kalzium und Magnesium zu Phosphor bestimmt. Bei einem zu weiten Verhältnis bilden sich schwerlösliche Verbindungen. Die Absorption ist weiterhin durch einen Überschuss an Eisen, Aluminium und ungesättigten Fettsäuren beeinträchtigt (KIRCHGESSNER 1997).

Ein Phosphormangel zeichnet sich bei Milchkühen durch einen Rückgang der Futteraufnahme, Fortpflanzungsstörungen, einem Rückgang der Milchleistung und des Milchfettgehaltes aus. Weiterhin wird Phosphormangel mit der Gebärparese in Verbindung gebracht und führt bei längerer Dauer zu Osteomalazie und ähnlichen Veränderungen. Leberbelastungen oder Leberschäden beeinflussen den Phosphorstoffwechsel negativ (HARTMANN u. MEYER 1994, KIRCHGESSNER 1997). GELFERT et al. (2003) konnten eine signifikante Korrelation von  $r = -0,364$  zwischen Phosphor und dem Leberfettgehalt ermitteln.

Die in der Literatur beschriebenen Referenzbereiche für Phosphor sind in der Tab. 6 dargestellt.

**Tab. 6: Referenzbereiche für Phosphor**

Referenzbereich	Literaturquelle
1,6-2,1 mmol/l (antepartaler Zeitraum) 1,1-1,7 mmol/l (1-2 w. p.p.) 1,6-2,1 mmol/l (übriger Zeitraum)	LOTTHAMMER (1981)
2,0-3,0 mmol/l	BAUMGARTNER (1979) GATTINGER u. KRUIK (1983)
1,3-3,0 mmol/l	GRÜNDER (1991)
1,8-2,1 mmol/l	KANEKO et al. (1997), SMITH (1996)
1,45-1,94 mmol/l (1-2 d p.p.) 1,71-2,13 mmol/l (bis 12w p.p.)	ROSSOW et al. (1987)
1,6-2,3 mmol/l	KRAFT u. DÜRR (1999)

#### 2.1.3.2.7. Andere Parameter und Methoden

KATOH (2002) berichtet, dass die Serumkonzentrationen der apoB-100, apoA-I und apoC-III Lipoproteine sowie die Serumaktivität der Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT) hilfreich für eine Frühdiagnose der Fettleber sind. Die Verfolgung dieser Parameter während der peripartalen Periode kann sowohl wertvolle Ergebnisse über die Empfänglichkeit der Kühe für infektiöse und metabolische Erkrankungen als auch über Reproduktionsprobleme liefern.

Nach WEST (1990) bestehen gute Korrelationen zwischen Plasmaglukose ( $r = -0,54$ ), Plasmaharnstoff ( $r = -0,54$ ), der Iditoldehydrogenase ( $r = +0,45$ ) sowie Serumalbumin ( $r = -0,71$ ) und dem Grad der Leberverfettung.

Für den Bromsulphalein-Test (BSP-Test) wird eine negative Korrelation zwischen der Ausscheidungsleistung der Leber und dem Leberfettgehalt beschrieben. Allerdings ist die Korrelation für eine sichere Diagnose zu schwach (HERDT et al. 1982, SMITH 1987). Die BSP-Clearance der Leber ist generell für Kühe im peripartalem Zeitraum gegenüber Kühen in anderen Laktationsstadien verlängert (TREACHER u. SANSOM 1969).

Die Plasmagluco­se­Ant­wort nach der Gabe einer definierten Dosis Propionat wurde ebenfalls als Leberfunktionstest vorgestellt (GRÖHN et al. 1985). Doch SMITH (1987) fand heraus, dass dieser Test nicht durch den Leberfettgehalt beeinflusst wird.

### **2.1.3.3. Methode der Leberbiopsie**

Die Leberbiopsie nach der Methode von GRÖHN u. LINDBERG (1982) wird auf der rechten Seite, unterhalb einer horizontalen gedachten Linie durch das Tuber coxae durchgeführt. HERDT et al. (1983) führen sie im 10. Intercostalraum durch, SMART u. NORTHCOTE (1985) und LOOSMORE (1951) im 11. Intercostalraum.

Zur Entnahme benutzen alle Autoren modifizierte Arten von Biopsienadeln, die schon DICK (1944) zur Leberbiopsie bei Schafen etablierte. Die Biopsienadel ist 15-18 cm lang, der Trokar hat einen Durchmesser von 4mm, die Hohnadel einen solchen von 5mm.

Die Entnahmestelle wird von allen Autoren rasiert, gesäubert und anschließend zur Schmerzausschaltung anästhesiert. Die Notwendigkeit der Lokalanästhesie wird von ERWIN (1956) und SMART u. NORTHCOTE (1985) bestritten.

Vor der eigentlichen Entnahme wird die Haut mit einem Skalpellstich durchtrennt, damit sich die Einführung der Biopsienadel einfacher gestaltet. Die Nadel wird in Richtung des gegenüberliegenden Ellenbogens vorgeschoben. Bei dreimaligem Vor- und Zurückziehen können ungefähr 150 mg Lebergewebe gewonnen werden. Die Wunde wird mit abdeckendem Wundspray versorgt.

Da metabolische Erkrankungen das ganze Organ betreffen und die Veränderungen diffus sind, kann von einer einzelnen, blind genommenen Leberprobe ohne weiteres auf den Zustand des ganzen Organs geschlossen werden (KARSAI u. SCHÄFER 1984).

SMART u. NORTHCOTE (1985) schreiben, dass mit dieser Methode bis zu 40 Biopsien in einer Stunde und bis zu 350 in acht Stunden durchgeführt werden können. STAUFENBIEL et al. (1991) nahmen im Verlaufe eines Projektes ca. 600 Leberbiopsien. Diese wurden zum Teil in einem Abstand von einer Woche mit bis zu sechs Wiederholungen pro Tier durchgeführt. Dabei wurden keine negativen gesundheitlichen Folgen festgestellt. LOOSMORE (1951) nahm mehrmals hintereinander durch ein und dasselbe Loch Leberbiopsien ohne schwerwiegende Folgen für die

Kuh. Er beobachtete keine Blutungen in die Peritonealhöhle oder Verklebungen in der Leber mit der Bauchwand. HERDT et al. (1983) schlachteten Kühe kurze Zeit nach der Biopsieentnahme und fanden keine Blutungsanzeichen auf der Leberoberfläche.

Umfangreichere Untersuchungen zu möglichen Komplikationen der Leberbiopsie haben SMART u. NORTHCOTE (1985) unternommen. Keine Kuh ist an den Folgen einer Leberbiopsie während dieser Versuchsreihe mit 200 Rindern gestorben. Die Methode der Leberbiopsie ist auch bei Pferden etabliert und wird dort routinemäßig durchgeführt (DURHAM et al. 2003).

SWANSON et al. (2000) berichten, dass zwei von 33 Kälbern an einer Peritonitis bzw. einem Pneumothorax als Folge der Leberbiopsie gestorben sind.

STÖBER u. DIRKSEN (1981) sehen in der Leberbiopsie ein Risiko, da bei manifesten Leberfunktionsstörungen auch mit einer Behinderung der Prothrombinsynthese, also mit erhöhter Gefahr postbiopischer Blutungen zu rechnen ist. Auch WUJANZ (1967) fand bei Kühen, die unter der puerperalen Hämoglobinurie litten, statistisch gesicherte Gerinnungsverzögerungen, die sich jedoch für die Durchführung von Leberbiopsien als belanglos erwiesen.

Die Durchführung der Leberbiopsie hat keinen Effekt auf die Milchproduktion (SMART u. NORTHCOTE 1985, HOWARD u. SMITH 1999) und auf die Futtertrockenmasseaufnahme (VAZQUEZ-ANON et al. 1994).

HARVEY et al. (1984) fanden auch nach mehreren Leberbiopsien in Folge beim Schaf keine Beeinflussung hämatologischer, histologischer und biochemischer Parameter.

LÜGNER u. LÜGNER (1989) berichten, dass es sich bei der Leberbiopsie um eine einfache und sichere Methode handelt, die weder die Leistung noch die Gesundheit beeinflusst.

Auch KARSAI u. SCHÄFER (1984) erklären, dass die Gewinnung und Untersuchung von Leberbiopaten unter Praxisbedingungen an ganzen Tiergruppen ohne größeren Aufwand und Gefahren für die Tiere möglich ist, und fordern, dass die Beurteilung des Funktionszustandes der Leber wichtiger Bestandteil der Stoffwechselüberwachung von Milchkuhherden sein soll.

Für alle Autoren, die auf diesem Gebiet Untersuchungen durchgeführt haben, ist die Leberbiopsie und die direkte Bestimmung des Leberfettgehalts die genaueste Methode, das Ausmaß der

Leberverfettung zu ermitteln, da die Untersuchungsgrößen im Blut durch äußere Einflüsse bedingt sehr variabel sind. Anders verhält es sich mit dem Leberfettgehalt; er stellt eine stabile Messgröße dar (STAUFENBIEL 1999).

GRÖHN et al. (1983) sehen die Leberbiopsie als einzige verlässliche Methode, die Fettinfiltration zu messen. Zum selben Ergebnis kommen CONTRERAS (1998), FRERKING (1991), GERBER et al. (1973), JOHANNSEN et al. (1990), MOORE (1997), RAYSSIGUIER et al. (1988), STAUFENBIEL et al. (1993).

Allein CEBRA et al. (1997) sehen den Wert einer Leberbiopsie gemindert, da man anhand einer einzigen Leberbiopsie einer kranken Kuh nicht beurteilen kann, ob eine verfettete Leber Folge des Fettlebersyndroms, einer Ketose oder von beiden ist.

#### **2.1.3.3.1. Histologische Bestimmung des Leberfettgehaltes**

Die histologische Leberfettbestimmung kann auf zweierlei Art durchgeführt werden. JOHANNSEN et al. (1988) führten die Beurteilung des Fettgehaltes auf Grund seiner Verteilung im histologischen Bild durch. Die pathohistologische Untersuchung im Hämotoxilin-Eosin (HE) und Sudan III gefärbten Gefrierschnitt wurde nach einheitlichem Schema (die Methode wurde stets von ein und derselben Person durchgeführt) qualitativ und semiquantitativ vorgenommen. Es wurde eine Bewertungstabelle und Quantifizierung des Grades der Leberverfettung und der Berücksichtigung der Fettverteilung erstellt.

Von REID u. COLLINS (1980) wie auch GAAL et al. (1983) wird die stereologische Fettbestimmung praktiziert. Dazu wird das frisch gewonnene Lebergewebe zunächst mit Formalin fixiert und Gefrierschnitte werden hergestellt. Alternativ können auch Schnitte mit Glutaraldehyd und Osmium hergestellt werden (REID u. ROBERTS 1982). Eine Fettfärbung kann entweder mit der einfacheren Oil Red O (ORO) oder mit der Toluidine (TOLB) Methode realisiert werden. COLLINS et al. (1985) kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen diesen beiden Verfahren eine enge Korrelation besteht. Über den gefärbten Schnitt wird ein Raster gelegt und die Rechtecke ausgezählt, in denen sich Fett befindet. Über das Verhältnis der Rechtecke mit Fettinhalt zu der Gesamtzahl an Rechtecken kann der prozentuale Leberfettgehalt errechnet werden.

#### **2.1.3.3.2. Gravimetrische Bestimmung des Leberfettgehaltes**

Für die gravimetrische Bestimmung des Leberfettgehaltes werden 100mg frisches Lebergewebe benötigt (GAAL et al. 1983). In einem Homogenisator wird das Lebergewebe zerkleinert. AHMED (2004) gibt, um das Lebergewebe noch besser aufzuschließen, einen tissue lysis buffer hinzu.

Das Fett wird mit Hilfe eines Chloroform-Methanol-Wasser Systems, wie von VEENHUIZEN et al. (1991) beschrieben, extrahiert. Das sich im Chloroform befindende Fett wird durch die Verdunstung des Chloroforms in Reinform gewonnen, gewogen und sein Anteil am Lebergewebe rechnerisch bestimmt.

#### **2.1.3.3.3. Biochemische Bestimmung des Leberfettgehaltes**

Für die biochemische Leberfettbestimmung werden ungefähr 100mg frisches Lebergewebe benötigt. Die Lipide werden auch, wie oben bei der gravimetrischen Methode beschrieben, mit einem Chloroform-Methanol-Wasser System extrahiert. Anschließend werden sie in einer Hexan-Isopropanol-Mischung gelöst und die Konzentration der Triglyceride mit einem Spektrometer bestimmt (DRACKLEY et al. 1991).

#### **2.1.3.3.4. Bestimmung des Leberfettgehalts im Kupfersulfattest nach HERDT**

Es handelt sich um einen schnellen quantitativen Test, den Leberfettgehalt einer Rinderleber zu bestimmen. Das Verfahren beruht auf dem Auftrieb des Lebergewebes in Kupfersulfatlösungen unterschiedlicher Dichte. Die Kupfersulfatlösungen werden aus hydriertem Kupfersulfat und destilliertem, deionisiertem Wasser hergestellt. Jede spezifische Dichte entspricht einem spezifischen Leberfettgehalt in Prozent. Ein kleines Stück Lebergewebe wird zunächst in die Lösung mit der höchsten Dichte gegeben und der Auftrieb bzw. die Schwimmfähigkeit beobachtet. Schwimmt das Stück an der Oberfläche der Lösung, wird es herausgenommen und in die Lösung der nächst niedrigeren Dichte überführt. Dieser Vorgang wird wiederholt bis das Stück Lebergewebe in einer der Lösungen zu Boden sinkt. Der spezifische Leberfettgehalt wird anhand der spezifischen Gravidität des Lebergewebes ermittelt (HERDT 1983). SCHÄFER u. FÜRLI (1990) bezeichnen diesen Test für die klinische Praxis als brauchbar, da er eine rasche diagnostische und prognostische Entscheidung ermöglicht.

## 2.2. Bestandsbetreuung von Milchviehherden

Für die Betreuung von Milchviehherden werden verschiedene Ausdrücke verwendet, die nicht näher definiert sind, wie Betriebsberatung, Fruchtbarkeitsüberwachung, Herdengesundheitsprogramme, Herdenmanagement und Bestandsbetreuung (VAN GINDEREN (1992)). Aber auch unter dem populärsten Begriff, der Bestandsbetreuung, werden verschiedene Inhalte verstanden.

Die Überwachung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit einer Herde hat nach SCHOLL et al. (1990) Priorität in der Bestandsbetreuung. Berücksichtigung sollen dabei im Einzelnen die Fruchtbarkeit, der Ernährungszustand und die Euter- und Klauengesundheit finden (MANSFELD u. HEUWIESER 1991, MANSFELD u. METZNER 1992).

BUSCH (1991) fordert eine systematische Betreuung des Gesamtbestandes und eine umfassende Diagnostik am Einzeltier. Informationen zum Gesundheits- und Leistungsniveau der Herde werden aus stichprobenartig entnommenen Blutproben gewonnen (EHLERS et al. 1989, EHLERS u. BOEHNKE 1991, LOTTHAMMER 1992). In die Bewertung des Bestandes sollten jedoch auch alle internen Betriebsdaten, wie Milchfett-, Eiweiß- und Harnstoffgehalt integriert werden (LOTTHAMMER 1991).

Nach RODOSTITS u. BLOOD (1985) lassen sich seit dem Beginn der Bestandsbetreuung vor ca. 100 Jahren verschiedene Abschnitte ihrer Entwicklung verfolgen. In den 60-iger Jahren standen zunächst meist spezielle infektiöse Erkrankungen im Vordergrund. Erst in den 70-iger und 80-iger Jahren zeigte sich, wie wichtig subklinische Erkrankungen und das Management für die Wirtschaftlichkeit eines Betriebes sind. In den neunziger Jahren erweiterten immer neuere Technologien die diagnostische Bandbreite, und es konnten eine Reihe neuer Informationen gewonnen werden, von Blutparametern über Rationskalkulationen bis hin zu internen Betriebsdaten. Eine stets gemeinsame Entwicklung war und ist das Bestreben der Erkennung und Verhinderung subklinischer Erkrankungen (LEHWENICH 1999).

Die durchschnittliche Milchleistung je Kuh und Jahr ist von 1999 bis 2002 um ca. 6% von 5909 kg auf 6272 kg angestiegen (Tab. 7). Einem steigenden genetischen Potenzial zur Milchproduktion steht die begrenzte metabolische Kapazität der Tiere entgegen (SCHOLL et al. 1990). Diese Diskrepanz erfordert ein sehr komplexes Herdenmanagement, das durch die Bestandsbetreuung effektiv unterstützt werden kann. (LOTTHAMMER 1992).

Die fortlaufende Weiterentwicklung der Stoffwechselüberwachung von Milchviehherden wird auch in Zukunft unabdingbar sein, da das Leistungspotenzial der Kühe noch nicht ausgeschöpft ist und mit steigender Milchleistung die Gefahr von Stoffwechselstörungen nicht linear, sondern exponentiell ansteigt (ROSSOW et al. 1987, GRUNERT 1993).

**Tab. 7: Milcherzeugung in Deutschland von 1999-2002 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2004)**

<b>Milcherzeugung in Deutschland von 1999 bis 2002</b>		
<b>Jahr</b>	<b>Durchschnittliche Milchleistung je Kuh und Jahr (kg)</b>	<b>Milcherzeugung insgesamt (1000t)</b>
<b>1999</b>	5.909	28.334
<b>2000</b>	6.122	28.331
<b>2001</b>	6.213	28.191
<b>2002</b>	6.272	27.874

### **2.3. Beurteilung des Leberfettgehaltes in der Herdenüberwachung**

In den siebziger und achtziger Jahren wurden spezielle Methoden unter dem Aspekt der Früherkennung von Leberkrankungen entwickelt. Die postpartale Diagnosestellung nach KARSAI u. SCHÄFER (1984) setzt auf eine Erkennung der Fettleber zu Beginn ihrer Entwicklung. Die Untersuchungen finden in den ersten fünf Tagen nach der Abkalbung statt. Das Lebergewebe wird histologisch oder biochemisch untersucht, die BSP-Halbwertszeit und die Bilirubinwerte werden bestimmt. Die gewonnenen Erkenntnisse sind zwar in diesem Stadium geeignet, den klinischen Verdacht einer Lebererkrankung zu bestätigen, für eine wirksame Verhütung ist es allerdings bereits zu spät. Es bleibt jedoch die Möglichkeit, prophylaktische Maßnahmen für nachfolgende Tiergruppen einzusetzen.

Bei der Vorsorgeuntersuchung, die SOMMER (1975) empfiehlt, wird davon ausgegangen, dass sich bereits während der Trächtigkeit subklinische Leberschäden entwickeln. Diese könnten dann als eine Folge der Geburtsbelastung klinisch manifest werden. SOMMER (1975) spricht hier auch von dem „Partussyndrom“. Die Ergebnisse waren jedoch nicht eindeutig, und einige Test-negative Tiere erkrankten nach der Geburt schwer. Daher kann einer individuellen Vorsorgeuntersuchung mit anschließender Metaphylaxemaßnahme nur begrenzter Wert zuerkannt werden (KARSAI u. SCHÄFER 1984).

Die „Dispensaire-Betreuung“ nach SCHARABRIN (1975) führt metabolische Reihenuntersuchungen zur Leberfunktion durch. 3-5% der Kühe werden bei diesem Verfahren

unter zur Hilfenahme von 25 Parametern labordiagnostisch untersucht. 15-25% der Herde werden weiterhin klinisch beurteilt. Die Untersuchungen bestätigten zwar die Sicherheit dieses Verfahren, jedoch erfordert es einen beachtlichen Arbeits- und Kostenaufwand (KARSAI u. SCHÄFER 1984).

PAYNE et al. (1970) legten bei der Bestimmung metabolischer Profile die Zahl der zu untersuchenden Tiere, unabhängig von der Bestandsgröße, auf 21 fest. Je sieben Tiere werden aus der Gruppe der Frischmelker, der mittleren Laktation und der Trockensteher ausgewählt.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen darüber, welche Werte den Übergang von einer physiologischen Leberverfettung in eine pathologische Leberverfettung während der Früh-laktation markieren. Die unterschiedlichen Angaben über die Höhe des Leberfettgehalts variieren auch aufgrund der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden (GAAL et al. 1983).

Im Kupfersulfattest beträgt der normale Leberfettgehalt bei unbelasteten Tieren nicht mehr als 6% und steigt bei stabilem Stoffwechsel nach der Geburt bis auf maximal 12%. Bei starkem Körperfettabbau können aber auch Fettgehalte von 30% und mehr gemessen werden (FÜRLI 1997). STAUFENBIEL et al. (1987) und GERLOFF u. HERDT (1984) sehen Leberfettwerte um 15% der Leberfrischmasse zwei Wochen post partum als physiologisch an. STAUFENBIEL et al. (1991) erklären aber auch, dass der pathologische Charakter der Leberfetteinlagerung nicht aus dem Leberfettgehalt allein beurteilt werden kann. Sie fordern mit der GLDH die Einbeziehung einer zweiten, die Leberzellschäden anzeigende Untersuchungsgröße.

HERDT et al. (1983) beurteilen den Leberfettgehalt im Kupfer-Sulfattest wie folgt:

- >34% = schwere Fettleber; Tiere leiden wahrscheinlich an einer klinisch manifesten Leberinsuffizienz
- 25-34% = moderate Fettleber; Tiere können an Leberinsuffizienz leiden
- 13-25% = milde Fettleber
- <13% = keine klinischen Auswirkungen

Auf Basis der histologischen Leberfettbestimmung werden Kühe mit mehr als 20% Leberfettgehalt in der ersten Woche post partum als Kühe mit einer Fettleber eingestuft, ein Leberfettgehalt von weniger als 20% wird als physiologisch eingestuft (REID u. ROBERTS 1982).

Mit Ausnahme der Früh-laktation wird bei dieser Methode ein Leberfettgehalt von 3-6% als physiologisch angesehen (CHRISTIE 1979, CORNELIUS 1980).

Bis eine Woche nach dem Kalben steigt der Leberfettgehalt auf 20% an und fällt innerhalb von 26 Wochen auf sein physiologisches Level nahe null (REID u. ROBERTS 1983).

Bei gravimetrischer Messung wird im Leberfrischgewebe von Kühen außerhalb der ersten Laktationswoche ein Fettgehalt von 2-4% ermittelt (SCHÄFER u. FÜRLI 1990).

#### **2.4. Beziehung zwischen Herdengesundheit und Leberfettgehalt**

Die Leberverfettung ist mit Abstand der häufigste Grund für ein Leberversagen (WENSING et al. 1996). REHAGE (1996) zeigt ein bis zu 5,3fach erhöhtes Risiko auf, mit steigender Leberverfettung eine Leberinsuffizienz zu entwickeln. Hierbei handelt es sich um ein tödliches Geschehen. Mit einem erhöhten Leberfettgehalt sind aber auch andere Symptome verbunden, die meist im postpartalen Zeitraum auftreten, also zum Zeitpunkt der höchsten Leberfettgehalte. In mehreren Studien wurden Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt.

Mit steigenden Leberfettwerten erhöht sich das Vorkommen der Gebärparese in Milchkuhherden (ANDREWS et al. 1991, HERDT 1988a, HIGGINS u. ANDERSEN 1983, HOWARD u. SMITH 1999, REID 1983, SEVINC u. ASLAN 1998). FÜRLI (1997) sieht die Ursache dafür in den Nieren, die neben der Leber beim Fettlebersyndrom ebenfalls stark verfetteten können. Das für den Calciumstoffwechsel wichtige Vitamin D<sub>3</sub> kann so weder in der Niere noch in der Leber im notwendigen Umfang aktiviert werden. Die hohe Menge freier Fettsäuren im Blut beim Lipomobilisationssyndrom der Kuh senkt die Mg-Blutkonzentration. Eine Hypomagnesämie senkt die Fähigkeit der Kuh, Calcium in der Früh-laktation zu mobilisieren; dementsprechend besteht auch eine Beziehung der Fettleber zur Gebärparese (REID u. ROBERTS 1983). Die Skelettmuskulatur trägt in Zeiten der negativen Energiebilanz durch Freisetzung und Verbrennung von Aminosäuren sowie Fettsäureverbrennung zur Deckung des Energiebedarfs bei. Dabei kommt es auch zur intramyozytären Einlagerung unvollständig genutzter Fettsäuren in Form resynthetisierten Fetts. Dies führt zu einer vermehrten Anfälligkeit der Muskelzellen gegenüber peroxidativer Schädigung und somit zu einer erhöhten Neigung zum Festliegen (DIRKSEN 2002).

GELFERT et al. (2003) beobachteten, dass Leberverfettungen häufig parallel zu einer Labmagenverlagerung auftreten. KOMATSU et al. (2002) wiesen bei Kühen mit einer Labmagenverlagerung in 55% der Fälle eine Fettleber nach. HOLTENIUS u. NISKANEN (1985) fanden bei Kühen mit einer linksseitigen Labmagenverlagerung stets eine mittelgradige bis schwere Leberverfettung. In mehreren Studien konnte festgestellt werden, dass die Fettleber in die Ätiologie

der Labmagenverlagerung involviert ist (COPPOCK et al. 1972, MARKUSFELD et al. 1988, MORROW 1976, REHAGE et al. 1996).

Ein enger Zusammenhang besteht zwischen der Fettleber und der Ketose, da beide Folge eines Energiedefizits sind (DRACKLEY et al. 1991, HOWARD u. SMITH 1999, KAUPPINEN 1984, MARKUSFELD et al. 1988, YOUNG et al. 1990). GRUMMER (1993) fand bei Tieren mit höheren Leberfettgehalten ein größeres Risiko, eine Ketose zu entwickeln. SEVINC et al. (1998) beobachteten einen erhöhten Leberfettgehalt bei ketotischen Kühen. GRÖHN et al. (1987) diagnostizierten bei 30% der Kühe mit einer Fettleber auch eine Ketose. Bei Kühen ohne Fettleber betrug diese Zahl nur 10%.

BAIRD (1980) macht zwei Gründe für die erhöhte Ketogenese, welche in Folge der erhöhten Fettmobilisation auftritt, verantwortlich. Der eine ist die höhere Anzahl verfügbarer Vorläufer (NEFA). Der zweite Grund besteht in einer verminderten Kohlenhydratverfügbarkeit bei erhöhter Fettmobilisation. Dadurch werden in der Leber mehr NEFA zu Ketonkörpern verstoffwechselt.

Auch die Nachgeburtsverhaltung und die Endometritis sind Erkrankungen, die in Verbindung mit einer Fettleber häufiger auftreten (AHMED 2004, FILAR et al. 1994, JOHANNSEN u. REINHOLZ 1988, MC CORMACK 1978, MORROW 1976, STÖBER u. DIRKSEN 1981). HEINONEN et al. (1987) ermittelten nach dem Kalben eine signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen und Endometritiden bei Kühen mit einer Fettleber.

MARKUSFELD et al. (1988) dokumentieren eine Involvierung der Fettleber in die Ätiologie der Azidose, der Labmagenverlagerung, Metritis und Ketose, aber keine Beteiligung an Totgeburten, Milchfieber, Nachgeburtsverhaltung und Mastitis.

Mit steigendem Leberfettgehalt zeigt sich die Entwicklung einer normochromen makrozytären Anämie, die wahrscheinlich durch Störungen des Kobalt- bzw. Vitamin-B12-Haushaltes auf Grund der Leberfunktionsstörung ausgelöst wird (AHMED 2004).

Eine Leberverfettung hat auch Auswirkungen auf das Immunsystem (HIGGINS u. ANDERSEN 1983, MC CORMACK 1978, GUARD 1995). WENTINK et al. (1996) sahen eine Reduzierung der spezifischen Immunantwort nach einer Tetanusimpfung, sowie eine reduzierte Lymphozytenakkumulation nach einer Hauttransplantation im Vergleich zu Tieren mit geringerem Leberfettgehalt. ZERBE et al. (2000) berichten, dass mit steigendem Leberfettgehalt die

funktionellen Kapazitäten der polymorphkernigen, neutrophilen Granulozyten herabgesetzt werden. Ein erhöhtes Auftreten infektiöser Erkrankungen wie Endometritiden und Mastitiden ist die Folge. Eine weitere Studie von WENTINK et al. (1999) hat gezeigt, dass ein negativ korrelierter Zusammenhang zwischen der Höhe des Triaglycerol-Akkumulation und der Intensität der Immunantwort besteht. Eine hochgradige Fettleber ist überdies regelmäßig mit einer herabgesetzten Leukozytenzahl im Blut verbunden (REID et al. 1983a). HERDT (1991) stellt die Überlegung an, dass die Immunsuppression bei einer Fettleber nur eine Reflektion der negativen Energiebilanz darstellt.

Die Leber besitzt zwar eine klare Überkapazität für einige ihrer Funktionen, doch eine Verfettung beeinflusst zumindest einige davon negativ. So ist zum Beispiel die Entgiftungskapazität einer verfetteten Leber eingeschränkt, was bis zur Autointoxikation führen kann (STÖBER u. DIRKSEN 1981, OHTSUKA et al. 2001).

Kühe mit einer Fettleber brauchen 14-16-mal länger, um Endotoxine aus dem Blut zu entfernen, oder waren bei einer schweren Leberverfettung sogar überhaupt nicht mehr dazu in der Lage (ANDERSEN 1988). Aus diesem Grund sind Milchkühe um ein vielfaches empfänglicher für infektiöse und metabolische Erkrankungen (ANDREWS et al. 1991).

Klauenerkrankungen sind auf mikrozirkulatorische Störungen im Zusammenhang mit der Fettleber zurückzuführen, welche zur ischämischen Nekrose und Degeneration des Klauenhorns führen (EL-GHOUL et al. 1999).

CURTIS et al. (1985) betrachten die peripartalen Erkrankungen als einen zusammenhängenden Komplex. Für eine Kuh, die bereits an einer Krankheit leidet, besteht ein erhöhtes Risiko, auch an einer zweiten zu erkranken. Infolge der Leberverfettung steigt nicht nur das Erkrankungsrisiko, auch der Krankheitsverlauf wird negativ beeinflusst. Die Fettleber erhöht Morbidität und Mortalität gewöhnlicher peripartaler Krankheiten (BREUKINK u. WENSING 1997). Die Fettleber selbst ist meist nur infolge sekundärer Erkrankungen tödlich (FÜRLI et al. 2001).

## **2.5. Beziehung zwischen Herdenfruchtbarkeit und Leberfettgehalt**

Dem Lipomobilisationssyndrom der Milchkuh zuzurechnende Folgen, die erheblich zu seiner wirtschaftlichen Bedeutung beitragen, betreffen auch das Fortpflanzungsgeschehen. Die verminderte Fruchtbarkeitsleistung ist erkennbar an einem Anstieg des Besamungsindex, der

Zwischentragezeit und der Zwischenkalbezeit (CONTRERAS 1998, HEINONEN et al. 1987, HIGGINS u. ANDERSEN 1983, JOHANNSEN et al. 1988, REID et al. 1979, REID 1983, ROWLANDS u. REID 1982, SCHÄFER et al. 1988, STÖBER u. DIRKSEN 1981).

JORRITSMA et al. (2000) ermittelten, dass eine Fettleber bei Kühen die Wahrscheinlichkeit zu konzipieren, um 30%, und die Wahrscheinlichkeit, in die Brunst zu kommen, um 35% verringert. Kühe mit einer Fettleber benötigen im Schnitt zehn Tage länger bis zum Einsetzen der Ovaraktivität und 26,5 Tage mehr bis zum ersten Östrus (REID et al. 1983). Das liegt nach der Meinung von BRITT (1991) an einem geringeren Entwicklungspotenzial der Oozyten und Follikel.

EVANS (2003) spricht ebenfalls von einem negativen Einfluss der Fettleber auf die Fortpflanzung. Allerdings spielt nach ihrer Meinung die Intensität der negativen Energiebilanz eine entscheidende Rolle in der Follikelentwicklung. Auch BUTLER et al. (1981) erkannten, dass das Intervall bis zur ersten Ovulation von der Energiebilanz abhängt. Je größer die Ausprägung des Energiedefizits, desto länger der Zeitraum bis zur ersten Ovulation.

FÜRLI et al. (1992) verbinden die ketotische Stoffwechsellage während der negativen Energiebilanz mit einer verminderten Fruchtbarkeit. Je länger die Tiere brauchen, um eine ausgeglichene Energiebilanz zu erreichen, desto länger benötigen sie bis zur vollständigen Involution des Uterus und zur ersten Ovulation (EVANS 2003, MIETTINEN 1989).

Aus dem verspäteten Eintritt in die nächste Trächtigkeit resultieren längere Laktationen der Tiere. Die verlängerte Laktation und die Trockenstehperiode ihrerseits bieten Gelegenheit zu einer erneuten Überfütterung sowie Einlagerung übermäßiger Fettreserven und prädisponieren diese Tiere, in der nächsten Laktation erneut eine Fettleber auszubilden (DIRKSEN 2002).

Fruchtbarkeitsstörungen sind die Hauptursache für eine frühzeitige Zwangsselektion der Milchkühe. Sie führen so zu einem verminderten Lebensalter und einer verminderten Lebensleistung (STAUFENBIEL u. LÜGNER 1987).

GERLOFF et al. (1986) fanden zwar bei Tieren mit moderater Leberverfettung ein verlängertes Konzeptionsintervall, halten aber eine direkte Beziehung zwischen einer Leberverfettung und der Reproduktionsleistung für unwahrscheinlich.