

**Aus dem Institut für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Betrachtung ausgewählter Variablen
des Energiestoffwechsels bei Rindern
mit Dermatitis Digitalis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von
Janine Vögely
Tierärztin aus Karlsruhe

Berlin 2019
Journal-Nr.: 4046

Aus der Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Betrachtung ausgewählter Variablen des Energiestoffwechsels bei Rindern mit
Dermatitis Digitalis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Janine Vögely
Tierärztin aus Karlsruhe

Berlin 2019

Journal-Nr.: 4046

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kerstin E. Müller
Zweiter Gutachter: PD Dr. Roswitha Merle
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Manfred Fürll

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cattle, claws, pododermatitis, metabolism, blood analysis, cholestanes, triacylglycerols,
fatty, acides, butyric, acids, animal housing

Tag der Promotion: 11.12.2019

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-044-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2019

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2020

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meinen Eltern

Inhalt

Abbildungen und Grafiken.....	V
Tabellen	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Nomenklatur	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Klinisches Bild der Dermatitis Digitalis	4
2.3.1 Lokalisation	5
2.3.2 Makroskopisches Bild und Klassifizierung	5
2.3.3 Lahmheit	9
2.3.4 Komplikationen	10
2.3.5 Verlaufsformen.....	11
2.3.6 Auswirkungen auf die Produktivität und wirtschaftliche Einbußen.....	12
2.4 Ätiologie und Pathogenese.....	13
2.4.1 Infektiöse Ursachen	13
2.4.1.1 Bakterielle Ursachen	13
2.4.1.1.1 Phylum Spirochaetae.....	13
2.4.1.1.2 Phylum Proteobacteria	17
2.4.1.1.3 Phylum Fusobacteria	18
2.4.1.1.4 Phylum Bacteroidetes.....	18
2.4.1.1.5 Phylum Tenericutes	18
2.4.1.1.6 Phylum Firmicutes	19
2.4.1.2 Andere infektiöse Ursachen	20
2.4.1.3 Etablierung eines Tiermodells der DD und Infektionsversuche.....	20
2.4.2 Nicht-infektiöse Risikofaktoren.....	21
2.4.2.1. Externe Risikofaktoren	21
2.4.2.1.1 Risikofaktoren Hygiene und Haltung	21
2.4.2.1.2 Risikofaktoren Rationszusammensetzung und Fütterungsmanagement ..	22
2.4.2.1.3 Risikofaktoren Herdengröße und Besatzdichte	24
2.4.2.1.4 Risikofaktor Zukauf.....	24
2.4.2.1.5 Risikofaktor Klauenpflege und Klauengesundheit	25
2.4.2.2 Individuelle Risikofaktoren.....	26
2.4.2.2.1 Risikofaktor Laktationsstatus	26
2.4.2.2.2 Risikofaktor Laktationszahl	27
2.4.2.2.3 Risikofaktor Milchleistung	27

2.4.2.2.4 Rassedisposition und Genetik	28
2.5 Histologisches Bild	28
2.6 Immunologie und Serologie	29
2.7 Therapie der DD	31
2.7.1 Einzeltierbehandlung	31
2.7.1.1 Lokale Therapie.....	31
2.7.1.1.1 Tetrazykline	31
2.7.1.1.2. Lincomycin und Valnemulin	32
2.7.1.1.3 Benzathin-Penicillin	33
2.7.1.1.4. Salizylsäure	33
2.7.1.1.5 Andere Therapeutika	34
2.7.1.2 Systemische antibiotische Therapie.....	34
2.7.1.3 Chirurgische Behandlung	35
2.7.2 Herdenbehandlung mit Klauenbädern	35
2.7.2.1 Allgemeine Anwendung.....	35
2.7.2.2 Klauenbäder ohne Antibiotika	35
2.7.2.3 Klauenbäder mit Antibiotika.....	36
2.7.3 Prophylaxe	36
2.7.3.1 Klauenpflege	36
2.7.3.2 Hygiene	37
2.7.3.3 Impfung	37
2.8 Parodontitis des Menschen –	38
2.8.1 Kurzbeschreibung der Parodontitis.....	38
2.8.2 Epidemiologie	38
2.8.3 Ätiologie	39
2.8.3.1 Infektiöse Risikofaktoren	39
2.8.3.2 Nicht-infektiöse Risikofaktoren	40
2.8.3.3 Zusammenhang zwischen MS, Diabetes und Parodontitis	41
2.8.4 Pathogenese & Klinik.....	43
2.8.5 Diagnose	43
2.8.6 Behandlungsstrategien	44
2.8.7 Pathohistologie	44
2.9 Energiestoffwechsel von Milchkühen im peripartalen Zeitraum	46
2.9.1 Glukosestoffwechsel und Insulinresistenz der Wiederkäuer.....	46
2.9.1.1 Besonderheiten des Glukosestoffwechsels beim Wiederkäuer	46
2.9.1.2 Definition von Insulinresistenz.....	47
2.9.1.3 Insulinresistenz der Wiederkäuer	47

2.9.2 Physiologische Veränderung des Stoffwechsels in der Transitperiode	48
2.9.3 Pathologische Veränderung des Stoffwechsels in der Transitperiode.....	49
2.9.3.1 Mechanismen der Entgleisung, Lipomobilisationssyndrom und Ketose	49
2.9.3.2 Prädisponierende Faktoren für pathologischer Stoffwechselentgleisungen....	50
2.9.3.3. Folgen pathologischer Stoffwechselfvorgänge.....	51
2.9.4 Auswahl von Parametern zur Beurteilung des Energiestoffwechsels	51
2.10 Parallelen zwischen Parodontitis und DD.....	54
2.10.1 Bakteriellies Konsortium	54
2.10.2 Umweltbedingungen als Risikofaktor	54
2.10.3 Rezidivierender Krankheitsverlauf	54
2.10.4 Pathohistologie	54
2.10.5 Prävention und Therapie.....	55
2.10.6 Stoffwechsel.....	55
2.10.7 Fragestellung der vorliegenden Studie	55
3 Material und Methoden	56
3.1 Pilotversuch	56
3.1.1 Studienbetrieb und Zeitraum.....	56
3.1.2 Tiere.....	57
3.1.3 Studiendesign	57
3.1.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	57
3.1.3.2 Durchführung.....	57
3.1.4 Statistische Methodik	58
3.2 Ergebnisse des Pilotversuchs	59
3.2 Hauptstudie	62
3.2.1 Studienbetriebe und Zeitraum.....	62
3.2.2 Tiere.....	63
3.2.3 Studiendesign	63
3.2.3.1 Ein und Ausschlusskriterien	63
3.2.3.2 Durchführung.....	63
3.2.4 Probennahme und –Verarbeitung.....	65
3.2.5 Blutanalysen	65
3.2.6 Statistische Methodik	66
3.2.6.1 Datenerfassung	66
3.2.6.2 Korrektur der SK um den Zeitfaktor.....	67
3.2.6.3 Verteilungsanalyse	68
3.2.6.4 Vergleich der Mittelwerte und Mediane	69
3.2.6.5 Effekte auf die Blutparameter.....	69

3.2.6.6 Effekte auf den Gesundheitsstatus	69
4. Ergebnisse	71
4.1 Ergebnisse der Befunderhebung an den Klauen der Hintergliedmaßen	71
4.1.1 Krankheitshäufigkeit.....	71
4.1.2 Vorkommen der verschiedenen M-Stadien.....	74
4.2 Krankheitshäufigkeit in Bezug auf Bodenbelag und Liegeflächengestaltung	77
4.3 Probenzahl und Verteilungsanalyse	79
4.4 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen Leistungsgruppen.....	80
4.5 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen	83
4.6 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen innerhalb der gleichen Leistungsgruppe.....	84
4.7 Innerbetrieblicher Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen	87
4.8 Effekte der erhobenen Faktoren auf die Blutparameter	90
4.8.1 Betriebsübergreifende Effekte auf die Blutparameter	90
4.8.2 Innerbetriebliche Effekte auf die Blutparameter	90
4.9 Effekte auf den Gesundheitsstatus.....	92
4.10 Zweiter Besuch.....	92
5. Diskussion.....	94
5.1 Befunderhebung an der angehobenen Gliedmaße	94
5.1.1 Prävalenz in den verschiedenen Betrieben	95
5.1.2 Prävalenz in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächenbeschaffenheit	95
5.1.3 Prävalenz auf Einzeltierebene	96
5.1.4 Zweite Begutachtung ein- und derselben Tiere	97
5.2 Datenverluste	98
5.3 Ergebnisse der Laboranalysen.....	99
5.3.1 Mögliche Beeinflussung der Blutparameter	100
5.3.2 Vergleich der SK der Blutparameter zwischen den Leistungsgruppen.....	102
5.3.3 Vergleich der SK der Blutparameter zwischen den Fallgruppen	103
5.4 Schlussfolgerungen	110
6. Zusammenfassung.....	111
7 Summary.....	114
8 Anhang.....	117
Anhang A, zu 4.4- 4. 7	117
Anhang B, zu 4.8	123
9. Quellenangaben.....	134
Publikationen.....	162
Danksagung	163

Selbstständigkeitserklärung	164
-----------------------------------	-----

Abbildungen und Grafiken

Abbildung 1: DD im M1-Stadium	6
Abbildung 2: DD im M2-Stadium	7
Abbildung 3: DD im M3-Stadium	7
Abbildung 4: hyperkeratotisches M4-Stadium (oben) und proliferatives M4-Stadium (unten) der DD..	8
Abbildung 5: Mögliche Krankheitsverläufe bzw. Wege der Veränderung der M-Stadien bei DD	11
Abbildung 6: Grafische Darstellung der zeitlichen Ansiedelung oraler Pathogene	40
Abbildung 7: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für NEFA der verschiedenen Fallgruppen	60
Abbildung 8: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für β -HBS der verschiedenen Fallgruppen	61
Abbildung 9: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für von Glukose der verschiedenen Fallgruppen	61
Abbildung 10: Vorkommen der DD in je Betrieb	72
Abbildung 11: Vorkommen der DD an einer oder an beiden Hintergliedmaßen je Betrieb	74
Abbildung 12: Vorkommen der verschiedenen M-Stadien an den Hintergliedmaßen je Betrieb	76
Abbildung 13: Vorkommen der DD in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächengestaltung	78
Abbildung 14: Vorkommen der DD an einer oder beiden Hintergliedmaßen in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächengestaltung	78
Abbildung 15: SK für NEFA der verschiedenen Leistungsgruppen	82
Abbildung 16: SK für Triglyzeride der verschiedenen Leistungsgruppen	82
Abbildung 17: SK für Cholesterin der verschiedenen Leistungsgruppen	83
Abbildung 18: SK für Glukose der verschiedenen Fallgruppen	84
Abbildung 19: SK für Cholesterin der verschiedenen Leistungsgruppen je Fallgruppe	85
Abbildung 20: SK für NEFA der Leistungsgruppe 3 je Fallgruppe	86
Abbildung 21: SK für Glukose der Leistungsgruppe 1 je Fallgruppe	86
Abbildung 22: SK für β -HBS in Betrieb P je Fallgruppe	88
Abbildung 23: SK für Glukose in Betrieb P und M je Fallgruppe	89

Tabellen

Tabelle 1: Prävalenz der DD in verschiedenen Ländern der Welt, seit 2003, geordnet nach Publikationsjahr.....	4
Tabelle 2: Angaben zu den fünf Studienbetrieben: Betriebskennung, Anzahl Kühe, Boden- und Liegeflächengestaltung und Klauenpflegeintervall.....	63
Tabelle 3: Regressionskoeffizienten zur Korrektur der einzelnen Blutparameter um den Zeitfaktor je Betrieb und Datenversion.....	68
Tabelle 4: Kategoriale Einteilung der SK (mmol/l) aller Blutparameter für das logistische Regressionsmodell.....	70
Tabelle 5: Anzahl und Anteil der Tiere mit DD und ohne DD (gesund).....	71
Tabelle 6: Anzahl und Anteil der gesunden (ohne DD), einseitig und beidseits an den Hintergliedmaßen an DD erkrankten Tiere.....	73
Tabelle 7: Anzahl und Anteil der an den Hintergliedmaßen diagnostizierten M-Stadien der DD.....	75
Tabelle 8: Verteilung der Befunde in Abhängigkeit von der Gestaltung der Lauf- und Liegeflächen ...	77
Tabelle 9: Fallzahlen der Version E in den verschiedenen LG und FG pro Betrieb und gesamt.....	79
Tabelle 10: Fallzahlen der Version A in den verschiedenen LG und FG pro Betrieb und gesamt.....	80
Tabelle 11: SK in den verschiedenen LG.....	81
Tabelle 12: SK in mmol/l: Median (Interquartilbereich) β -HBS und Glukose je FG in Version E.....	84
Tabelle 13: SK für β -HBS und Glukose je Betrieb und FG.....	87
Tabelle 14: Anzahl der beim zweiten Besuch wieder angetroffenen Tiere aus FG 2 und 3, je Betrieb	93
Tabelle 15: Veränderung des Gesundheitsstatus nach M-Stadien im Vergleich zum ersten Besuch	.93
Tabelle 16: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter zwischen den LG in beiden Datenversionen.....	117
Tabelle 17: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für NEFA zwischen den LG in beiden Datenversionen.....	118
Tabelle 18: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Triglyzeride zwischen den LG in beiden Datenversionen.....	118
Tabelle 19: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Cholesterin zwischen den LG in beiden Datenversionen.....	118
Tabelle 20: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose zwischen den FG in beiden Datenversionen.....	119
Tabelle 21: Ergebnisse (p-Wert) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 1 zwischen den FG für in beiden Datenversionen.....	119
Tabelle 22: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Glukose in LG1 für Version A.....	119

Tabelle 23: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 2 zwischen den FG in beiden Datenversionen	120
Tabelle 24: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 3 zwischen den FG in beiden Datenversionen	120
Tabelle 25: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für NEFA in LG3 in Version E	120
Tabelle 26: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 4 zwischen den FG in beiden Datenversionen	121
Tabelle 27: Ergebnisse (p-Werte) der Mittelwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb F zwischen den FG in beiden Datenversionen.....	121
Tabelle 28: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb T zwischen den FG in beiden Datenversionen.....	121
Tabelle 29: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb N zwischen den FG in beiden Datenversionen.....	121
Tabelle 30: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose im Betrieb P zwischen den FG in beiden Datenversionen	122
Tabelle 31: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für β -HBS und Glukose im Betrieb P in Version E.....	122
Tabelle 32: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter im Betrieb M zwischen den FG in beiden Datenversionen	122
Tabelle 33: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Glukose im Betrieb M in beiden Datenversionen	122
Tabelle 34: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter NEFA in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	124
Tabelle 35: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter NEFA in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	125
Tabelle 36: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter β -HBS in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	126
Tabelle 37: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter β -HBS in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	127
Tabelle 38: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Glukose in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich.....	128
Tabelle 39: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Glukose in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich.....	129
Tabelle 40: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Triglyzeride in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	130

Tabelle 41: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Triglyzeride in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich	131
Tabelle 42: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Cholesterin in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich.....	132
Tabelle 43: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Cholesterin in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich.....	133

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
β-HBS	β-Hydroxy-Buttersäure
C.	Campylobacter
DD	Dermatitis digitalis
d p.p.	Tage post partum
E.	Escherichia
F.	Fusobacterium
FG	Fallgruppe
GLM	multivariablen generalisiertes Modell
IL	Interleukin
LG	Leistungsgruppe
M.	Mycoplasma
mmol/l	Milimol pro Liter
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MS	Metabolisches Syndrom
NEB	Negative Energiebilanz
NEFA	Nicht veresterte freie Fettsäuren
NhL	non-healing-leasions
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PDD	papillomatöse Dermatitis digitalis
p.p.	post partum
s.	siehe
SK	Serumkonzentration
sp.	Spezies
T.	Treponema
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Version A	Datenversion mit Ausschluss der Proben, die über vier Stunden nach Beginn der Blutentnahme genommen wurden
Version E	Datenversion mit Einschluss der Proben, die über vier Stunden nach Beginn der Blutentnahme genommen wurden

1 Einleitung

Die Dermatitis Digitalis (DD), ist eine multifaktorielle Infektionserkrankung, die an den Klauen des Rindes auftritt. Die weltweit vor allem Milchrinder in Laufstallhaltungen betreffende Erkrankung führt zu umschriebenen Entzündungen der Ballenhaut unmittelbar oberhalb des Kronsaums. Die Hautveränderungen durchlaufen verschiedene Stadien, wobei die klassische akute Ausprägung in tiefgehender Zerstörung der Haut besteht, mit nässenden Wunden von mehr als 2 cm Durchmesser. Die Läsionen gehen mit Weichteilschwellung, Hornverlust, Druckschmerz und Lahmheit bei den betroffenen Tieren einher, die eine erhebliche Einschränkung des Wohlbefindens der Tiere bedingen, die sich zudem in Leistungseinbußen und wirtschaftlichen Verlusten für die Landwirte manifestieren (CHELI & MORTELLARO 1974; DÖPFER 1994; FIEDLER 2004).

Die Prävalenz der DD in deutschen Rinderbeständen ist hoch, und akute Ausbrüche können bis zu 90% der Tiere einer Herde betreffen. Besonders stark betroffen sind dabei Färsen, jedoch entwickeln auch ältere Kühe keine wirksame Immunität. Bei einmal infizierten Tieren tritt das schmerzhafteste Stadium der Erkrankung nach temporärem Übergang in ein chronisches Stadium in den meisten Fällen immer wieder auf (BRIZZI 1993; HOLZHAUER et al. 2008b; NIELSEN et al. 2009; SCHÜTZ 2001).

Die Pathogenese der DD ist noch nicht abschließend geklärt. Tatsache ist, dass die Erkrankung erst Anfang der achtziger Jahre in den milchkuhhaltenden Betrieben Europas über den Zukauf von Tieren Einzug gehalten hat. Neben den hauptverantwortlichen Erregern der Gattung *Treponema*, werden als Ursache sowohl weitere bakterielle Beteiligung, als auch Umweltfaktoren, Traumatisierung der Haut, Stress und genetische Prädisposition genannt (CRAMER et al. 2008; READ & WALKER 1998; RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1996a; YANO et al. 2010).

In der Humanmedizin zeigt eine Erkrankung des Zahnfleisches und der Zahnfächer- die Parodontitis – starke Parallelen zur DD (EDWARDS et al. 2003a). Sowohl in Hinblick auf die beteiligten Erreger als auch auf ihre Beeinflussung durch Umweltfaktoren wie der Mundhygiene, gleichen sich die beiden Erkrankungen. Risikofaktoren für die Parodontitis beim Menschen sind unter anderem die miteinander in Beziehung stehenden Erkrankungen Diabetes, Metabolisches Syndrom und Fettleibigkeit. Diese Faktoren haben über ihre Störung des Zucker- und Fettstoffwechsels nachhaltige Auswirkungen auf das Immunsystem

der Patienten und begünstigen die Entstehung der Parodontitis.

Bei Milchrindern sind aufgrund der enormen Stoffwechselbelastung durch die Produktion hoher Milchmengen metabolische Entgleisungen häufig zu beobachten. Eine stark negative Energiebilanz (NEB) und Verschiebungen in der Fett- und Kohlenhydratverwertung, treten vor allem mit Einsetzen der Laktation auf. (EVANS et al. 2009a; GENCO & BORGNAKKE 2013b; HOLTENIUS & HOLTENIUS 2007; JEPSEN et al. 2011).

Aufgrund des offensichtlichen Zusammenhangs zwischen dem Metabolischen Syndrom des Menschen und dem Auftreten der Parodontitis, ist es naheliegend auch beim Rind die Rolle des Stoffwechsels im Krankheitsgeschehen der DD zu untersuchen. Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die sich mit dem Einfluss des Stoffwechsels auf die Dermatitis Digitalis beschäftigen und die für den Stoffwechsel relevante Blutparameter bei gesunden und kranken Tieren vergleichen. Deshalb sollte in dieser Arbeit geprüft werden, ob sich anhand einer Stichprobenuntersuchung auf fünf Milchviehbetrieben in Brandenburg Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Stoffwechsels am Krankheitsgeschehen der DD ergeben, die vergleichbar mit den Beobachtungen bei der Parodontitis des Menschen sind.

2 Literaturübersicht

2.1 Nomenklatur

Die Dermatitis digitalis (DD) wurde erstmals von CHELI & MORTELLARO (1974) als beim Rind am Unterfuß, proximal des Kronsaumes auftretende Hauterkrankung beschrieben. Daraufhin wird die Krankheit bis heute auch als Mortellaro-Disease (DÖPFER et al. 1997) oder Mortellaro'sche Krankheit bezeichnet (KÜHN 1996; WEAVER 1994).

Andere Autoren benannten die gleiche Krankheit in früheren Veröffentlichungen unter anderem als „interdigital papillomatosis“ (REBHUN et al. 1980), „foot-rot“ (SCHRANK & GRUNER 1989), „hairy heel warts“ (HEMLING & LAMPE 1997) bzw. „hairy warts“ (DEMIRKAN et al. 1999) und „Erdbeerkrankheit“ (KÜHN 1996).

Einige Autoren sehen die in Nordamerika vorkommende, „papillomatous digital dermatitis“ (PDD) genannte Erkrankung als proliferative Form der in Europa beschriebenen DD an (DÖPFER & WILLEMEN 1998; RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1996b), während andere Autoren sie mit der DD gleichsetzen (BERRY et al. 1999; MUMBA et al. 1999). In einer pathohistologischen Vergleichsstudie wurde die PDD als identisch mit der europäischen DD identifiziert (READ & WALKER 1998).

Laut Claw Health Atlas des International Committee for Animal Recording, entwickelt von einem Zusammenschluss internationaler Experten auf dem Gebiet der Klauengesundheit, ist die DD wie folgt definiert:

“Infection of the digital and/or interdigital skin with erosion, mostly painful ulcerations and/or chronic hyperkeratosis/proliferation (ICAR-WGFT 2015).”

2.2 Epidemiologie

Die DD ist eine weltweit bei Rindern auftretende Erkrankung. Auf die erste Beschreibung aus Italien (CHELI & MORTELLARO 1974) folgten in den nächsten Jahren unter anderem Berichte von Ausbrüchen in den USA (REBHUN et al. 1980), den Niederlanden (PETERSE et al. 1982), Groß Britannien (BLOWEY 1987), der ehemaligen DDR (SCHRANK &

GRUNER 1989), Deutschland (BRENTROP & ADAMS 1990), Irland (BASSETT et al. 1990), Japan (KIMURA et al. 1992), Kanada (SAUVAGEAU et al. 1994), Slowenien (ZEMLJIC 1994), Südafrika (VAN AMSTEL et al. 1995), Mexiko (ARGAEZ RODRIGUEZ et al. 1997), Chile (RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1996b), Australien (MCLENNAN & MCKENZIE 1996), Ägypten (EL-GHOUL & SHAHEED 2001) und Brasilien (CRUZ et al. 2001).

In der Literatur sind je nach Region und Veröffentlichungszeitpunkt stark unterschiedliche Angaben zur Prävalenz zu finden. Einige Studien der letzten 10 Jahre sind in Tab.1 aufgeführt.

Tabelle 1: Prävalenz der DD in verschiedenen Ländern der Welt, seit 2003, geordnet nach Publikationsjahr.

Region	Prävalenz der DD innerhalb einer Herde	Anteil der Herden mit DD-positiven Tieren	Studie
Niederlande	2-73%	100%	SOMERS et al. (2003)
	1-83%	90,6%	HOLZHAUER et al. (2006a)
Ostdeutschland	1 - 41%		KOENIG et al. (2005)
USA	0-66,7%	92,1%	CRAMER et al. (2008)
Dänemark	22% (Mittelwert)	85%	CAPION et al. (2008);
	23-35% (Mittelwert)	100%	NIELSEN et al. (2012)
Polen	17,8%		OLECHNOWICZ et al. (2010)
Frankreich	20-77%	100%	RELUN et al. (2011)
Schweiz	29,1% (Mittelwert)	73,1%	BECKER et al. (2014a)
Österreich	0-65,8%	66,6%	KOFLER et al. (2013)

2.3 Klinisches Bild der Dermatitis Digitalis

Zum besseren Verständnis der folgenden Abschnitte wird die Beschreibung der makroskopischen Veränderungen und der klinischen Symptome der DD an dieser Stelle vorgezogen.

2.3.1 Lokalisation

Obwohl die DD grundsätzlich an allen Zehen im Bereich des Kronsaumes am Übergang von Haut zu Horn auftreten kann, wird sie bei den meisten betroffenen Tieren an den Hintergliedmaßen diagnostiziert. Am häufigsten sind die Läsionen dorsal und plantar an der Klaue, am Übergang vom haarlosen Zwischenklauenspalt zur behaarten Haut zu finden (PETERSE et al. 1982). In einer frühen Studie aus Großbritannien wiesen 32 von 48 erkrankten Milchkühen DD an den Hinter- und sechs an den Vorderextremitäten auf. Die Autoren beschreiben die Lage auf der Haut an ihrem Übergang zum weichen Ballenhorn mittig zwischen den Klauen (BLOWEY & SHARP 1988). In den USA beobachtete man die Läsionen im Verhältnis von 82% zu 13% ausschließlich an den Hinter- oder Vordergliedmaßen und zu 5% in beiden Lokalisationen. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren die Läsionen an der proximalen Grenze des Interdigitalspaltes lokalisiert, seltener oberhalb des Ballens, im Zwischenklauenspalt oder plantar an der Klaue (READ & WALKER 1998). In niederländischen Milchviehbetrieben wurde DD zu 91,3% an den Hintergliedmaßen beobachtet (DÖPFER 1994).

Bisweilen treten die Läsionen auch an der Haut der Afterklauen auf (BRIZZI 1993; CHELI & MORTELLARO 1986).

2.3.2 Makroskopisches Bild und Klassifizierung

Die Form und Ausdehnung der betroffenen Hautstellen variiert zwischen kreisrund mit etwa einem Zentimeter Durchmesser, bis hin zu unregelmäßig geformten Bereichen mit mehreren Zentimetern Durchmesser. Mehrere kleinere Areale können nebeneinander vorkommen. Die Läsionen werden als scharf umgrenzte, haarlose Bereiche beschrieben, die von einem weißlichen Epithelwall umgeben sind. Häufig sind diese von langen, abstehenden Haaren umgeben. Oberflächenbeschaffenheit und Farbe der Läsionen reichen von anfänglich rot und erosiv-granulomatös, über gräulich-weiß mit papillären Zubildungen, bis hin zu starker proliferativer Hyperkeratose. In vielen Fällen lässt sich starke Exsudation und stechender Geruch feststellen. Die Hautbezirke um die Läsionen sind dabei unverändert (BLOWEY & SHARP 1988; DÖPFER 1994; PETERSE et al. 1982; READ & WALKER 1998; REBHUN et al. 1980).

Zahlreiche Studien bedienen sich bei der Beschreibung der verschiedenen Erscheinungs- bzw. Verlaufsformen der DD, des Klassifizierungssystems, das von DÖPFER (1994) entwickelt und in den Folgejahren weiter bearbeitet wurde (DÖPFER 2009; DÖPFER et al. 2004). Die Autorin ordnet die Läsionen sogenannten M-Stadien zu, wobei M für Mortellaro steht und die Zahl für das Stadium der Erkrankung.

Gesunde Tiere ohne Anzeichen der DD fallen unter die Bezeichnung M0-Stadium. M1 bezeichnet das frühe Stadium der DD, das sich durch einen umschriebenen, granulomatös veränderten Bereich von weniger als zwei Zentimetern Durchmesser auszeichnet, der sich entweder auf gleichem Niveau befindet, oder sich bis zu zwei Millimeter unter dem Niveau der gesunden Haut befinden kann. Die Oberfläche der Läsion ist in diesem Stadium von roter oder grauer Farbe und nicht schmerzhaft (s. Abb. 1).



Abbildung 1: DD im M1-Stadium

M2 beschreibt die klassische, granulomatöse Ulzeration mit einem Durchmesser von mehr als zwei Zentimetern, die über 2mm unter dem gesunden Epithel liegt. Dieses Stadium ist in der Regel bei Berührung schmerzhaft und weist eine hellrote oder rot-graue Farbe auf (s. Abb. 2).



Abbildung 2: DD im M2-Stadium

Beim M3-Stadium handelt es sich um eine Läsion in Abheilung, die mit Schorf bedeckt ist (s. Abb. 3).

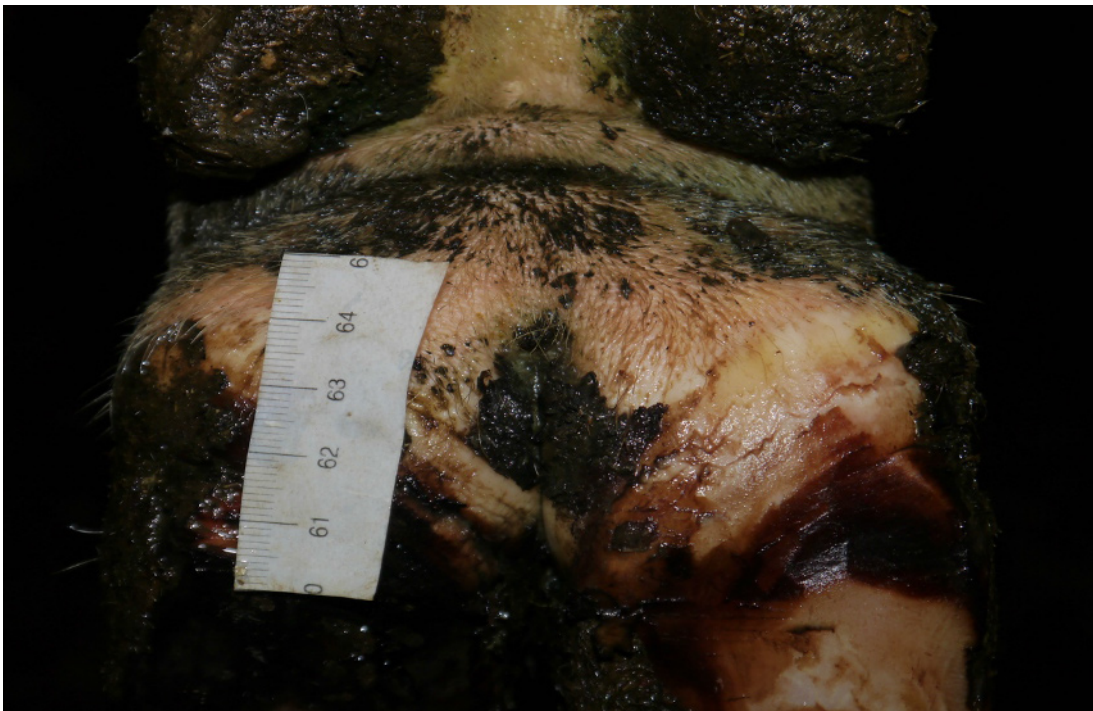


Abbildung 3: DD im M3-Stadium

Im vierten, auch als chronisch bezeichnetem M-Stadium, sind die Hautveränderungen hyperkeratotisch oder haben proliferativen Charakter. Diese Formen treten bei endemischer Krankheitssituation auf und sind nicht schmerzhaft (s. Abb. 4).

Das Stadium M 4.1 bezieht sich auf die chronisch betroffene Gliedmaße, die sowohl das M4 Stadium, als auch Bereiche mit den Charakteristika des M1 Stadiums zeigt (s. Abb. 4).

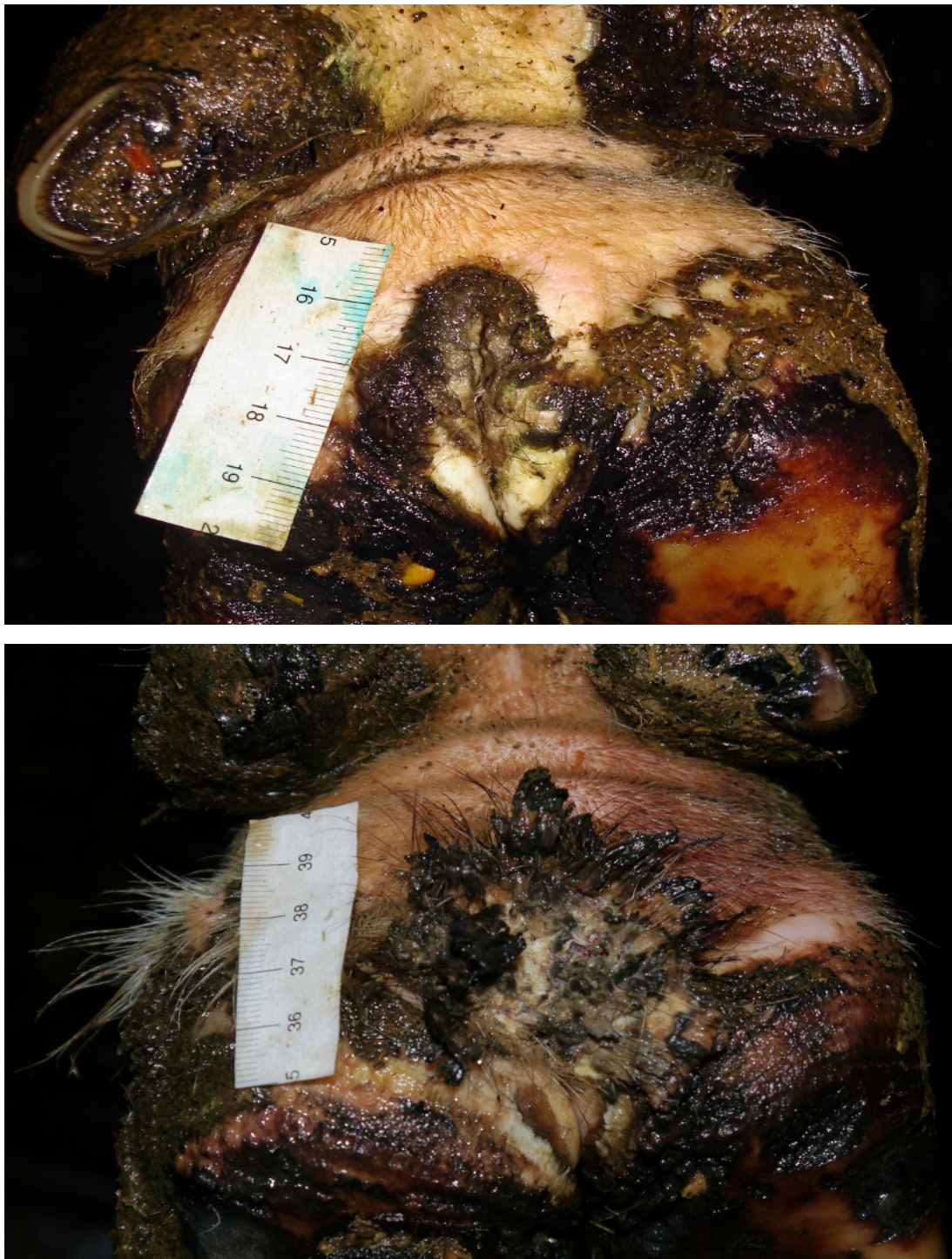


Abbildung 4: hyperkeratotisches M4-Stadium (oben) und proliferatives M4-Stadium (unten) der DD

Eine ähnliche Systematik, das „Iowa DD scoring system“, differenziert verschiedene Verlaufsformen von normaler Haut (0), über einsetzende Erkrankung (1), sich entwickelnde Läsion (2), klassische DD in ihrer akuten Form (3) und das chronische Stadium (4). Die Stadien 1 und 2 werden zusätzlich in zwei morphologische Subtypen unterteilt. Typ A Läsionen beginnen sich im Interdigitalspalt zu bilden und haben ulzerativen Charakter, während sich Typ B-Läsionen diffuser über die Ballenregion ausbreiten und verdickt und krustig erscheinen (KRULL et al. 2014).

Eine weitere, vereinfachte Möglichkeit der Klassifizierung von DD Läsionen, ist die Unterscheidung von aktiven, erosiven und inaktiven, hyperkeratotischen oder abheilenden Läsionen (SPEIJERS et al. 2012; ZINICOLA et al. 2015).

2.3.3 Lahmheit

Das Symptom Lahmheit ist im Zusammenhang mit der DD unterschiedlich ausgeprägt. Da die verschiedenen Krankheitsstadien, wie oben bereits erwähnt, nicht alle schmerzhaft sind, unterscheiden sich die Auswirkungen der DD auf das Bewegungsverhalten und können unter Umständen ganz fehlen. In einer Studie, in der neben der Bewegungsanalyse zusätzlich eine Befunderhebung an den Klauen durchgeführt wurde, zeigten 28,6% der Kühe mit inaktiver DD und 43,3% der Kühe mit aktiver DD eine deutliche Lahmheit (FRANKENA et al. 2009). Die Ausprägungen in Bezug auf den Bewegungsablauf drücken sich in Form von leichtem Unbehagen, Stützbeinlahmheit, bis hin zur vollständigen Schonung der Gliedmaße aus. Im Stand sind ständige Gewichtsverlagerung von einem auf den anderen Fuß, Entlastung der Ballenregion durch Fußung auf der Klauenspitze und rhythmisches Anheben oder schütteln der betroffenen Gliedmaße zu beobachten (BASSETT et al. 1990; BLOWEY & SHARP 1988; CRUZ et al. 2001; EL-GHOUL & SHAHEED 2001; SCHRANK & GRUNER 1989; WEAVER 1993).

Vor allem das Anfangs- und das chronische Stadium der DD haben seltener Lahmheit zur Folge. Das erschwert die Erkennung der Krankheitshäufigkeit im Betriebsablauf und bedingt eine häufig unterschätzte Prävalenz der DD (WELLS et al. 1999).

2.3.4 Komplikationen

Die DD kann an den betroffenen Gliedmaßen zu gestörter Hornbildung führen. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden Daten zu Klauenmaßen und -hygiene bei einer zu Beginn gesunden Studienpopulation erhoben. Hierbei konnten deutliche Veränderungen der Klauenform bei Tieren festgestellt werden, die an akuter DD (M2) erkrankten, noch bevor eine Lahmheit sichtbar wurde. Der Winkel der Klauenspitzen war an den betroffenen Gliedmaßen flacher, und die Ballen höher. Außerdem konnten an den erkrankten Klauen tiefere Interdigitalspalten mit größeren Schmutzansammlungen festgestellt werden als an gesunden Klauen. Diese Veränderungen begünstigen womöglich ein Mikro-Klima, das die erhöhte Inzidenz für Ballenfäule bei solchen Tieren erklärt (GOMEZ et al. 2015).

Die Beeinträchtigung der Hornbildung bei DD kann zur Deformation des Klauenschuhs und Fehlbelastungen führen. Schwerwiegende Erkrankungen, wie Rusterholz'sche Sohlengeschwüre, können die Folge sein (METZNER et al. 1995).

In einigen Studien ist die Unterminierung des Klauenhorns und Exposition der empfindlichen Lederhaut durch DD beschrieben (BLOWEY & SHARP 1988; BRIZZI 1993).

Eine neuere Studie aus Großbritannien bringt sogenannte „non-healing-lesions“ (NhL) an den Klauen des Rindes mit DD in Verbindung. Bei diesen Erkrankungen, die in Betrieben beobachtet wurden, in denen DD endemisch ist, handelt es sich um besonders schwere Formen von regulär vorkommenden Erkrankungen an der Klaue, bei denen eine Beteiligung der Lederhaut vorliegt. Weiße Linie Abszesse, Sohlengeschwüre und Klauenspitzeneschwüre heilen im Normalfall nach Angleichung der Hornverhältnisse von Außen- und Innenklaue sowie Freilegung des Prozesses und Entlastung der erkrankten Klaue komplikationslos ab. Die NhL manifestieren sich auf größerer Fläche und zerstören umliegendes Gewebe stärker als klassische Verlaufsformen. Die Wundflächen zeigen hierbei eine granulomatöse Oberfläche und einen charakteristischen Geruch, wie bei typischen M2-Läsionen der DD. Die NhL sprechen nur schlecht auf Standardtherapien an und können im Extremfall die Amputation der Klaue erforderlich machen (EVANS et al. 2011).

2.3.5 Verlaufsformen

Da sich in den verschiedenen Studien die Untersuchungsintervalle und Beobachtungszeiträume unterscheiden, fallen auch die Ergebnisse zur Krankheitspersistenz und Rezidivhäufigkeit sehr unterschiedlich aus.

Nach experimenteller Infektion von Kälbern, persistieren die DD-Läsionen um die 90 Tage (READ & WALKER 1996).

Verschiedene Studien bestätigen, dass die DD monatelang persistieren kann (DÖPFER et al. 1997; SOMERS et al. 2005), es wird jedoch bei wöchentlicher Untersuchung ein Wechsel verschiedener Krankheitsstadien festgestellt (s. Abb. 5) (HOLZHAUER et al. 2008a; NIELSEN et al. 2012).

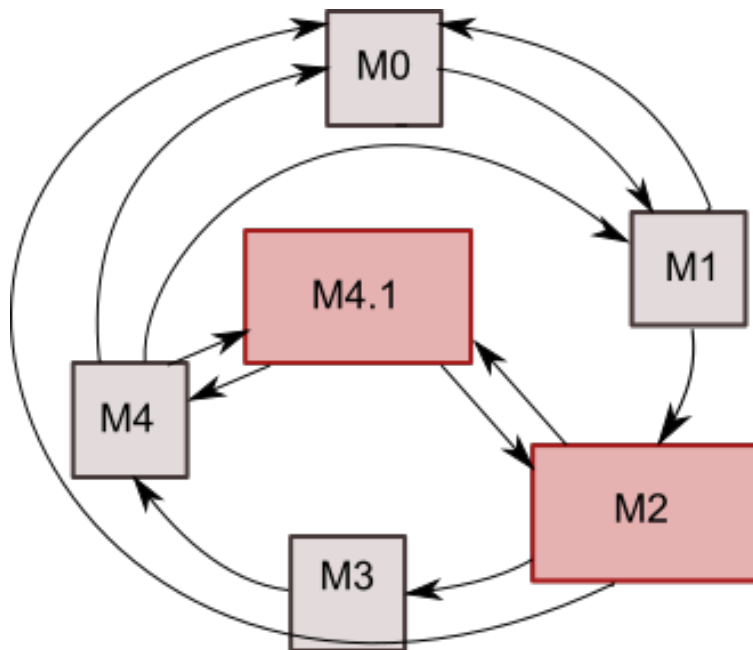


Abbildung 5: Mögliche Krankheitsverläufe bzw. Wege der Veränderung der M-Stadien bei DD

Im Fall von papillomatösen Stadien traten in 10% der Fälle 10-15 Wochen nach Behandlung Rezidive auf (EL-GHOUL & SHAHEED 2001).

Unbehandelte Läsionen zeigten keinerlei Tendenz zur Selbstheilung. Bei allen Tieren, blieben über einen Beobachtungszeitraum von 50 Tagen, ob mit oder ohne Therapie, Anzeichen für DD bestehen (MUMBA et al. 1999).

Nach einem Ausbruch von DD auf einer südafrikanischen Farm konnte die Prävalenz innerhalb eines Monats von 78% auf 28% reduziert werden. Sieben Monate später kam es

zu einem erneuten Auftreten der Krankheit. Bei über der Hälfte der Fälle handelte es sich um Rezidive bei Kühen, die bereits beim ersten Ausbruch erkrankt gewesen waren (VAN AMSTEL et al. 1995).

In zwei US-amerikanischen Studien, mit verschiedenen Behandlungsansätzen, traten in einem Zeitraum von 110 Tagen bei 41- 45% und nach 341 Tagen bei 54% der Tiere mindestens einmal Rezidive auf (BERRY et al. 1999; BERRY et al. 2010).

2.3.6 Auswirkungen auf die Produktivität und wirtschaftliche Einbußen

Dass das Symptom Lahmheit mit einem negativen Effekt auf die Milchproduktion verbunden ist, wird in zahlreichen Studien bestätigt (ENTING et al. 1997; GREEN et al. 2002; HUXLEY 2013). Manche Autoren konnten keinen oder einen negativen Zusammenhang zur Milchleistung feststellen (AMORY et al. 2008; ETTEMA et al. 2007), während andere geringe, bis deutliche Korrelationen ermittelten (KONIG et al. 2008; PAVLENKO et al. 2011; WARNICK et al. 2001).

Tiere mit DD im M0 oder M4-Stadium zeigen einen geringeren Milchrückgang als solche mit DD im M1 oder M2-Stadium (RELUN et al. 2013b). Der Zusammenhang zwischen Schmerzhaftigkeit der Prozesse bzw. akuter Lahmheit und Milchrückgang liegt daher nahe. Bewegungsunlust bei DD kann sich negativ auf die Brunsterkennung und somit auf die Gützeit auswirken (REBHUN et al. 1980). Im Schnitt werden an DD erkrankte Milchkühe 20 Tage später tragend als gesunde Tiere (ARGAEZ RODRIGUEZ et al. 1997).

In den USA werden die durchschnittlichen durch DD verursachten Kosten pro Tier und Jahr auf 132,96 \$ geschätzt (CHA et al. 2010). In Großbritannien errechnete man Kosten von 75,57 £ (WILSHIRE & BELL 2009). In diese Berechnungen flossen die Verluste durch verringerte Milchleistung und verlängerte Gützeiten, die Kosten für den Ersatz der aufgrund von DD abgegangenen Tiere sowie Behandlungskosten ein.

2.4 Ätiologie und Pathogenese

Der Entstehung der DD liegen sowohl infektiöse, als auch nicht-infektiöse Ursachen zugrunde (BLOWEY & SHARP 1988; MORTELLARO 1994). Noch sind die an der Ätiologie und Pathogenese beteiligten Faktoren nicht vollständig geklärt (KRULL et al. 2014; ORSEL et al. 2018).

2.4.1 Infektiöse Ursachen

2.4.1.1 Bakterielle Ursachen

Aufgrund der zahlreichen verschiedenen Erreger, die aus DD-Läsionen isoliert werden können und dem fehlenden Beweis für ein einziges ursächliches Agens, besteht die Vermutung, dass es sich bei der DD um eine polymikrobiell verursachte Krankheit handelt (DÖPFER et al. 1997; KRULL et al. 2014; SCHROEDER et al. 2003).

2.4.1.1.1 Phylum Spirochaetae

Gattung Treponema

Eine Vielzahl Wissenschaftler geht davon aus, dass Erreger der Gattung Treponema maßgeblich an der Pathogenese der DD beteiligt sind, da sie regelmäßig sowohl in oberflächlichen, als auch tiefen Hautschichten erkrankter Tiere nachgewiesen werden (CHOI et al. 1997; COLLIGHAN & WOODWARD 1997; CRUZ et al. 2005; DEMIRKAN et al. 1998; DÖPFER et al. 1997; EVANS et al. 2009b; LOGUE et al. 2005; NORDHOFF et al. 2008; READ et al. 1992; YANO et al. 2010).

Treponemen sind gramnegative, anaerobe oder mikroaerophile, spiralförmige Bakterien mit 1-8 Flagellen, die ihnen die Fortbewegung in hochviskösen Medien erlauben (EDWARDS et al. 2003a). Mikroskopische Untersuchungen zeigen, dass Treponemen, wie andere Vertreter des Phylum Spirochaetae, in zwei verschiedenen Morphologien, der spiralförmigen und einer enzystierten Dauerform vorkommen (CHOI et al. 1997; WALKER et al. 1995). Bei vier Treponema-Phylotypen konnten außerdem zwei Zwischenformen nachgewiesen werden.

Die Fähigkeit, tief in Gewebe eindringen zu können und dort enzystiert zu überdauern, könnte das gehäufte Vorkommen von Rezidiven der DD erklären (DÖPFER et al. 2012).

Bereits BLOWEY (1994) erkannte in histologischen Präparaten mithilfe von Spezialfärbungen vermehrt Spirochäten in erosiven DD-Stadien im Vergleich zu frühen Läsionen.

In Analysen des gesamten Mikrobioms verschiedener Krankheitsstadien konnte ein anteiliger Anstieg an Isolaten aus dem Phylum der Spirochäten von 1,3% bei Kontrolltieren, bis 69,7% in Biopaten des akuten Stadiums und weiterem Anstieg im chronischen Stadium festgestellt werden. Nach Behandlung der Läsionen, sank der Anteil an Spirochäten wieder ab (KRULL et al. 2014).

Auch SANTOS et al. (2012) beschreibt in seiner Untersuchung eine Verschiebung der bakteriellen Zusammensetzung bei Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes hin zu Spirochäten.

WALKER et al. (1995) vermuteten erstmals, dass die von aus DD Läsionen isolierten Treponemen verschiedenen Phylotypen zugehörig sein könnten. Später konnten in einer anderen Studie 23 verschiedene Treponema-Phylotypen aus Biopaten isoliert werden. Die gefundenen Erreger wurden nach Wachstumsverhalten, enzymatischer Aktivität und Gensequenz in drei heterogene Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 zeigt große Ähnlichkeit zu bereits bekannten Treponema Phylotypen *medium* / *vincentii*, Gruppe 2 zu *T. phagedenis* und Gruppe 3 zu *T. denticola* / *putidum*. In dieser Studie war *T. denticola-like* vornehmlich in oberflächlichen Hautschichten lokalisiert, während Vertreter der beiden anderen Gruppen tiefer ins Gewebe vorgedrungen waren (EVANS et al. 2008).

Da die Anzucht von Treponemen sehr anspruchsvoll ist, ergaben Verfahren, die auf Kultivierung basierten, zunächst nur wenige verschiedene Phylotypen. Erst molekulare Methoden wie die PCR erlaubten eine exaktere Unterscheidung der zahlreichen Phylotypen, die in DD-Läsionen vorkommen, sowie die heute gängige Einteilung auf Basis der genetischen Übereinstimmung, angegeben in Prozent (EDWARDS et al. 2003b; EVANS et al. 2008).

In Anlehnung an seine Arbeit über die in der menschlichen Mundhöhle vorkommenden Treponemen (CHOI et al. 1994), teilten CHOI et al. (1997) die nach PCR-Amplifikation in

DD-Läsionen gefundenen Phylotypen in 8 Gruppen ein. Die Phylotypen innerhalb dieser Gruppen zeigen 92% Übereinstimmung ihrer 16s rRNA. Teilweise können sie verwandtschaftlich bereits bekannten, humanen Treponemenstämmen zugeordnet werden. Ein Isolat war nahezu identisch mit *T. phagedenis*, einem Kommensalen des menschlichen Urogenitaltrakts. Zwei weitere zeigten 95% bzw. 98% Übereinstimmung mit *T. denticola* und *T. Vincentii*, die aus der Mundhöhle von an Parodontitis erkrankten Menschen isoliert wurden. Bei zwei Phylotypen konnte keine nahe Verwandtschaft zu bereits bekannten Treponemen festgestellt werden, jedoch war die Zuordnung zur zuvor beim Menschen beschriebenen Phylotypen-Gruppe IV möglich. In allen Proben wurde der Phylotyp *T. denticola-like* am häufigsten gefunden (CHOI et al. 1997).

Nach derselben Einteilung fanden MOTER et al. (1998) *T. denticola-like* der Gruppe II in oberflächlichen Hautschichten sowie Treponemen aus Gruppe I, IV sowie ein mit *T. phagedenis* verwandtes Isolat in tiefen Hautschichten.

Es gelang die Kultivierung und Neubeschreibung von *T. brennaborensis* aus Biopaten einer an DD erkrankten Kuh. Dieser Phylotyp fällt verwandtschaftlich in die Gruppe IV oraler Treponemen (SCHRANK et al. 1999).

In einer weiteren Studie wurden mit einer Häufigkeit von 100% in 56 Proben *T. phagedenis* nachgewiesen, gefolgt von *T. Vincentii-like* Phylotypen der Gruppe I, Treponemen der Gruppe IV und *T. denticola-like* der Gruppe II. *T. brennaborensis* konnte hier nur in geringer Menge nachgewiesen werden. Aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens und dem Vorkommen in tiefen Hautschichten äußern die Autoren die Vermutung, dass *T. phagedenis-like* eine bedeutende Rolle in der Pathogenese von DD einnehmen (NORDHOFF et al. 2008).

In Gewebeproben von dänischen Kühen wurden neun unterschiedliche Treponema-Phylotypen diagnostiziert. Die am häufigsten vorkommenden Vertreter wiesen am meisten Ähnlichkeit mit *T. phagedenis* und *T. refringens* auf und waren in tiefen Hautschichten zu finden. Auch hier vermuten die Autoren in *T. phagedenis* ein Schlüsselpathogen. Des Weiteren wird die Hypothese geäußert, dass eine Koinfektion mit mehreren Phylotypen zur Krankheitsentwicklung notwendig sei (KLITGAARD et al. 2008).

Bei Milchkühen in Japan wurde ebenfalls *T. phagedenis-like* und *T. denticola-like* mit der höchsten Prävalenz in den untersuchten Proben ermittelt, wobei Ersterer 99% Ähnlichkeit mit einem bei Menschen gefundenen Isolat aufwies. Da auch in dieser Studie, neben den bereits

erwähnten Phylotypen, weitere aus den Gruppen von *T. vincentii/medium*, *T. refringens/calligyrum*, und *T. maltophilum* nachgewiesen wurden, bestätigt sich- nach Meinung der Autoren- die These, dass mehrere Treponemen zusammen in den Läsionen vorkommen, und dass jeder Phylotyp potentiell pathogen sein könnte (YANO et al. 2010). In DD-Läsionen in Dänemark wurde in 70% der Biopiate Treponemen und durchschnittlich 5,9 verschiedene Phylotypen pro Probe gefunden. Am häufigsten waren Vertreter der Gruppe *T. refringens/calligyrum-like* vorhanden. *T. brennaborensis* wurde nicht gefunden (CATION et al. 2012).

In den USA konnten in allen aus DD-Läsionen gewonnenen Proben Treponemen festgestellt werden, in 98% aus der phylotygenetischen Gruppe *T. phagedenis-like*. Zumeist wurde der Phylotyp *T. phagedenis subsp. vaccae* nachgewiesen (SANTOS et al. 2012).

Eine weitere Studie aus den USA ergab insgesamt 45 verschiedene Phylotypen, von denen zwölf mindestens je 5% der gesamten Treponemenpopulation ausmachten. Es konnte eine Veränderung der anteiligen Zusammensetzung der Phylotypen im Krankheitsverlauf gezeigt werden. Während in frühen Läsionen vornehmlich drei Treponemen aus Gruppe *T. refringens-like*, sowie *Treponema sp44* vorkamen, waren in späten Stadien *T. denticola*, *T. pedis* und *PT8* aus Gruppe I, sowie *T. medium* vermehrt zu finden. *T. phagedenis* war mit fast gleichbleibendem Anteil um 24% in allen DD-Stadien nachweisbar. Die Autoren vermuten, dass betriebsspezifische Treponemenpopulationen existieren könnten (KRULL et al. 2014).

Die aktuellste Studie ergab in aktiven, ulzerativen Läsionen eine andere phylotypische Zusammensetzung als in solchen mit einem inaktiven, proliferativen Charakter. In den akuten Läsionen waren *T. denticola*, *T. maltophilum*, *T. medium*, *T. putidum*, *T. phagedenis* und *T. paraluisuniculi* die vorherrschenden Phylotypen (ZINICOLA et al. 2015).

Untersuchungen, die das Auffinden potentieller Reservoirs für die an DD beteiligten Treponemen zum Ziel hatten, resultierten in Nachweisen beim Tier und in der Umwelt. In 14% der untersuchten Fälle waren die Erreger in gingival und rektal entnommenem Gewebe nachweisbar. DD-spezifische Treponemen waren auch in Gewebeproben aus dem Pansen vorhanden (EVANS et al. 2012). In Kotproben, die von Laufflächen in Kuhställen gewonnen wurden, waren die für DD ursächlichen Phylotypen in geringen Mengen nachweisbar und

stimmten in ihrer verhältnismäßigen Zusammensetzung mit der in Läsionen gefundenen überein (KLITGAARD et al. 2014).

In einer weiteren Studie wurden bei der Untersuchung der Mikroflora von Pansensaft und Kotproben die gleichen *Treponema* Phylotypen vorgefunden wie in aktiven DD-Läsionen nachweisbar waren (ZINICOLA et al. 2015).

2.4.1.1.2 Phylum Proteobacteria

Klasse Epsilonproteobacteria: *Campylobacter* spp.

Bereits in den 80er Jahren beschrieben CORNELISSE et al. (1982) elf unterschiedliche Stämme von *Campylobacter faecalis* in Proben aus DD-Läsionen.

DÖPFER et al. (1997) konnten in Gewebeproben und Wundabstrichen verschiedener Stadien der Hautveränderungen den gleichen Erreger in seiner gebogenen und sphärischen Form nachweisen. In allen, bis auf einer, untersuchten Probe fanden japanische Wissenschaftler *C. sputorum* und/oder *C. faecalis* (OHYA et al. 1999).

Mit Hilfe immunhistochemischer Verfahren wurde in einer weiteren Studie die Anwesenheit von *C. jejuni* in 46% der untersuchten Biopsien bestätigt. Aufgrund der Lokalisation der Bakterien in tieferen Hautschichten vermuten letztere Autoren eine aktive Gewebsinvasion (CRUZ et al. 2005). Laut einer US-amerikanischen Studie finden sich Campylobacteriaceae vermehrt in Probenmaterial aus dem Zwischenklauenspalt, was auf das dort herrschende mikroaerophile Klima zurückgeführt wird. Die Autoren vermuten, dass die Erreger für die Beeinträchtigung der Hautintegrität mitverantwortlich sind und für andere, pathogenere Mikroorganismen im Sinne einer Symbiose günstigere Entwicklungsbedingungen bzw. Eintrittspforten in tiefere Gewebsabschnitte schaffen (KRULL et al. 2014).

Klasse Gammaproteobacteria:

Die bakteriologische Untersuchung von Tupferproben, die von akuten Hauterosionen stammten, erbrachte den Nachweis von *E. coli* sowie *Pasteurella* sp. (KOFLER 1997). In Biopäten, die mittels Gensequenzierung untersucht wurden, fanden sich Pasteurellaceae dagegen lediglich in Gewebeproben von gesunden Tieren. Moraxellaceae konnten bei gesunden Kontrollen und mit leicht ansteigendem Anteil in Frühstadien beobachtet werden (KRULL et al. 2014).

2.4.1.1.3 Phylum Fusobacteria

Fusobacterium necrophorum

Im Rahmen einer deutschen Studie konnte aus über der Hälfte des untersuchten DD-Probenmaterials aus DD-Läsionen *F. necrophorum* angezüchtet werden (NATTERMANN et al. 1996). Ähnliche Beobachtungen machten Wissenschaftler aus Brasilien, die in 41% ihrer Biopate *F. necrophorum* nachwiesen. Vornehmlich war der Erreger in hochgradig erosiv-proliferativen Arealen zu finden. Auch in Dänemark fand man in 22% der analysierten Proben den Erreger in den oberflächlichen Schichten vorgeschädigter Haut. Beide Gruppen vermuten daher eine sekundäre Beteiligung des Erregers am Geschehen der DD. (CRUZ et al. 2005; KLITGAARD et al. 2008)

2.4.1.1.4 Phylum Bacteroidetes

Ordnung Bacteroidales

In Großbritannien gelang es Bacteroides der Arten *fragilis* und *cappilosus* aus DD-Abstrichen und -Gewebsproben zu kultivieren (BLOWEY & SHARP 1988). In einer deutschen Studie wurden *Porphyromonas levii* und *Prevotella spp.* durch Anzucht aus infiziertem Gewebe isoliert (NATTERMANN et al. 1996). Auch mittels Gensequenzierung konnten mehrfach Bacteroidacea in Biopsien nachgewiesen werden. (COLLIGHAN & WOODWARD 1997; SCHROEDER et al. 2003; YANO et al. 2010). Die Forscher sehen in den Erregern, die häufig in Wunden und Umwelt zu finden sind, sekundäre Opportunisten. In neueren Studien wurde festgestellt, dass die Bakterien dieses Phylums vor allem in gesunder Haut und frühen Stadien der DD-Läsionen zu finden sind. Mit fortschreitendem Schweregrad der Läsionen, werden sie durch andere Erreger verdrängt (KRULL et al. 2014; SANTOS et al. 2012).

2.4.1.1.5 Phylum Tenericutes

Mycoplasma ssp.

In postmortal gewonnenen Epidermisproben charakteristischer DD-Läsionen gelang es Gensequenzen nachzuweisen, die 98% Ähnlichkeit mit *M. hypopharyngis* aufwiesen

(COLLIGHAN & WOODWARD 1997). Ebenfalls durch Gensequenzierung wurde *M. fermentans* in Stanzproben aus Läsionen zweier erkrankter Tiere nachgewiesen (WYSS et al. 2005). In eine US-amerikanischen Studie konnten Mykoplasmen dieser beiden zuvor genannten Arten mit einem Anteil von 6% im bakteriellen Konsortium in Biopsien, die tieferen Schichten der Läsionen entstammten, nachgewiesen werden (SANTOS et al. 2012). In einer neueren Studie nahm die Nachweisrate von Mitgliedern der Familie Mycoplamataceae mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zu, wobei die höchste Dichte bei akuter DD (M2-Stadium) bestand. Den Mykoplasmen wird daher eine Relevanz beim Übergang von frühen zu akuten Läsionen zugeschrieben (KRULL et al. 2014).

2.4.1.1.6 Phylum Firmicutes

In diversen Studien konnten Vertreter dieses Phylums, vor allem Baccillales und Clostridiales, in DD-Läsionen nachgewiesen werden (BERRY et al. 2010; EL-GHOUL & SHAHEED 2001; KLITGAARD et al. 2008; KOFLER 1997). In neueren Studien zeigten sich Mitglieder dieses Stammes sogar mit dem höchsten Anteil am bakteriellen Konsortium, vorwiegend gesunder Haut (M0) und in oberflächlichen Läsionen (M1), jedoch mit sinkendem Anteil bei Entwicklung zu akuter DD (M2). Daher vermuten die Autoren, dass es sich bei diesem Phylum nicht um ein Pathogen handelt, das maßgeblich am Krankheitsgeschehen der DD beteiligt ist (KRULL et al. 2014; SANTOS et al. 2012; YANO et al. 2010). Aus Gewebeproben von DD-Läsionen zweier aus der Schweiz stammender Färsen gelang es, zwei bisher nicht beschriebene Bakterien aus der Ordnung Clostridiales, *Guggenheimella gen. nov.* und *Guggenheimella bovis sp.nov.*, zu isolieren. Da diese zur Proteolyse befähigten Organismen vor allem in Höhe der sich ausbreitenden Wundränder der DD-Läsionen gefunden wurden, gehen die Wissenschaftler von deren Beteiligung an der Ätiologie der DD aus (WYSS et al. 2005). In anderen Studien, in denen eine höhere Anzahl Proben untersucht wurden, konnten die genannten Erreger gar nicht, oder nur in so geringer Menge nachgewiesen werden, dass deren ursächliche Beteiligung am Krankheitsgeschehen bezweifelt wird (SCHLAFER et al. 2008; STRUB et al. 2007).

2.4.1.2 Andere infektiöse Ursachen

Versuche Viren, Gruppenantigene von Papillomaviren und bovinen Papillomaviren Typ 1-6 bei PDD/ DD mit verschiedenen Methoden nachzuweisen, verliefen weitgehend ergebnislos (BASSETT et al. 1990; READ et al. 1992; REBHUN et al. 1980; SCAVIA et al. 1994; ZEMLJIC 1994).

In Abstrichen von DD-Läsionen erkrankter Milchkühe in Italien konnte Bovines Herpesvirus Typ-4 (BHV-4) nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden jedoch keine Abstriche von gesunden Kontrollen zum Vergleich analysiert (CAVINARI et al. 1996).

KRULL et al. (2014) konnten in nur 0,5% der Biopsien virale DNA nachweisen, die hauptsächlich von Virophagen stammte. Wissenschaftler dieser Gruppe halten deshalb eine ursächliche Beteiligung von Viren an der Ätiopathogenese der DD für unwahrscheinlich. Bisher finden sich in der Literatur keine Hinweise auf parasitologische oder mykologische Beteiligung am Geschehen der DD (KRULL et al. 2014; READ & WALKER 1998).

2.4.1.3 Etablierung eines Tiermodells der DD und Infektionsversuche

Mit dem Ziel, Modelle für das Studium der Ätiopathogenese der DD zu etablieren und einen Nachweis zur Erfüllung der Henle-Koch'schen Postulate zu führen, wurden verschiedene Infektionsversuche unternommen. Eine experimentelle Infektion von 6 Monate alten Kälbern, unter Verwendung eines Homogenates aus DD-Läsionen, gelang erstmals READ & WALKER (1996). Dazu war eine vorherige Beeinträchtigung der Hautbarriere durch feuchte, luftdichte Verbände vonnöten. GOMEZ et al. (2012) bereiteten die Gliedmaßen von 14-16 Monate alten Färsen ebenso vor, und konnten die Infektion mit einem Homogenat bei allen Studientieren hervorrufen. Der Versuch, die Infektion mit einem Treponema-Isolat aus eigener Kultivierung herbeizuführen, gelang nur an einer von vier Gliedmaßen. Die Autoren gehen daher von einem synergistischen Effekt mehrerer Mikroorganismen aus, sehen aber auch die wichtige Rolle von Treponema sowie nicht-infektiöser Faktoren im Rahmen der Pathogenese der DD bestätigt.

2.4.2 Nicht-infektiöse Risikofaktoren

2.4.2.1. Externe Risikofaktoren

2.4.2.1.1 Risikofaktoren Hygiene und Haltung

An oben beschriebenen Infektionsversuchen und Arbeiten zur Ermittlung des Reservoirs der an DD beteiligten Treponemen lässt sich ableiten, dass die Stallhygiene, insbesondere der Zustand der Laufgänge und Liegeflächen, von großer Bedeutung für die Krankheitsentstehung ist.

DD manifestiert sich meist an den Hintergliedmaßen, weshalb METZNER et al. (1995) davon ausgehen, dass Feuchtigkeit, Kot und Urin Risikofaktoren der DD darstellen. Arbeiten, die sich mit der Veränderung der Permeabilität, des pH-Wertes, des Säuremantels und damit der Barriere für Pathogene, der Kot, Urin und Feuchtigkeit ausgesetzten Haut beschäftigen, bestätigen dies. Die auf der Haut vorhandenen Kommensalen können den Harnstoff aus dem Urin zu Ammoniak umsetzen und somit dauerhaft den natürlicherweise leicht sauren pH-Wert der Haut erhöhen und dessen Schutzfunktion mindern. Permanente Feuchtigkeit weicht die Hautschichten auf, macht sie weniger widerstandsfähig gegen Reibungskräfte und somit verletzungsanfällig und leichter für Pathogene durchdringbar. Haut von Totklauen, die 24 Stunden Flüssigmist ausgesetzt wurden, zeigte eine erhöhte Permeabilität als die Haut unbehandelter Vergleichsklauen (ERSSER et al. 2005; FARAGE et al. 2007; PALMER et al. 2013).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Anteil von mehr als 5% der Herde an DD erkrankt ist, ist in Betrieben mit feuchten und verschmutzten Stallböden im Vergleich zu sauberen Lauf- und Liegeflächen um das zwanzigfache erhöht (RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1996a). In Österreich wurde ein Betrieb mit unterschiedlichen Aufstallungsarten hinsichtlich der Prävalenz für DD untersucht. Bei den Tieren aus Laufställen mit Spaltenböden waren 70% an DD erkrankt, während für die in Tiefstreu-Laufställen untergebrachten Tiere eine Prävalenz der DD von 33% ermittelt wurde (KOFLENER 1997). Auch in den Niederlanden war die Herdenprävalenz für DD in Betrieben mit Tiefstreu signifikant niedriger als in Betrieben mit Betonböden. 65% der auf Stroh gehaltenen Herden wiesen überhaupt keine DD auf, während keine der Herden mit Haltung auf planbefestigten Böden frei von DD war (SOMERS et al. 2003). Der positive Effekt auf die Prävalenz der DD, der für das Vorhandensein von Spaltenböden mit

Mistschieber und für den Zeitraum des Trockenstehens ermittelt wurde, führen SOMERS et al. (2005) auf die besseren hygienischen Bedingungen zurück, die auf den genannten Laufflächen und Stallabteilen für Trockensteher herrschen. CRAMER et al. (2008) schließen aus dem Unterschied von 22,9% erkrankten Tieren in Laufställen, im Gegensatz zu 9,3% in Anbindehaltung, auf den Effekt der erhöhten Exposition mit Exkrementen. Nach regelmäßiger Reinigung des schmutzigen, feuchten Bodens registrierten ägyptische Forscher in ihrem Versuchsbetrieb keine Neuerkrankungen mehr (EL-GHOUL & SHAHEED 2001).

Kühe mit Weidegang sind weniger gefährdet eine DD zu entwickeln als Tiere in ganzjähriger Stallhaltung. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der DD und Zugang zu Weide, bzw. eine saisonale Dynamik im Krankheitsgeschehen. Während der Weideperiode in den wärmeren Monaten des Jahres treten weniger DD-Neuinfektionen auf als in den Wintermonaten mit weniger Weidegang (DÖPFER 1994; ONYIRO et al. 2008; RELUN et al. 2013b).

2.4.2.1.2 Risikofaktoren Rationszusammensetzung und Fütterungsmanagement

Eine hohe Energiedichte der Ration stellt laut einer niederländischen Studie einen Risikofaktor für das gehäufte Vorkommen der M1 und M2-Stadien der DD dar. Die Autoren legen einen Zusammenhang zwischen der hohen Energiedichte der Ration und der Konsistenz, dem pH-Wert und der Zusammensetzung des Kotes dar, der zu höherer Verschmutzung in der Stallumgebung beitragen könnte. Im Umkehrschluss nehmen sie an, dass trockenstehende Kühe deshalb weniger DD aufweisen, weil ein höherer Rohfasergehalt im Futter festeren Kot bedingt, der wiederum zu geringerer Verschmutzung der Lauf- und Liegeflächen führt (HOLZHAUER et al. 2008a).

Eine schnelle Steigerung der Kraftfuttermenge nach der Kalbung, ist einer niederländischen Studie zufolge stark positiv mit DD assoziiert, im Vergleich zu einer langsameren Steigerung. Dieser Effekt wird auf die größere Krankheitsanfälligkeit bei metabolischer Imbalance zurückgeführt, die in der Transitphase besteht. Nach der Trockenstehphase, die in der Regel eine rohfaserreiche Ration beinhaltet, passt sich das Pansenehpithel erst allmählich an die

mit Einsetzen der Laktation zur Verfügung gestellte energiereiche Ration an (SOMERS et al. 2005).

Erhöhte Proteingehalte im Futter bzw. Harnstoffwerte in der Milch wurden bereits in früheren Studien als Risikofaktor für DD ermittelt (BARGAI 1994). Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Untersuchungen von METZNER et al. (1995) die einen Zusammenhang zwischen der übermäßigen Zufütterung von stark proteinhaltigen Nebenprodukten aus der Lebensmittelindustrie und DD aufzeigen konnten.

Viele Studien berücksichtigen in ihren Untersuchungen zur Klauengesundheit die Körperkondition der Milchkühe, ausgedrückt im Body-Condition-Score (BCS) (EDMONSON et al. 1989). Während einige Untersucher sowohl Über- als auch Unterkonditionierung als für die Klauengesundheit abträglich ansehen (SCHOPKE et al. 2013), finden die meisten Forscher einen Zusammenhang zwischen Unterkonditionierung und Lahmheit, den sie mit der geringeren Dicke des Ballenpolsters bei niedrigerem Körperfettanteil erklären (BECKER et al. 2014b; FODITSCH et al. 2016; GREEN et al. 2014). Für die DD findet sich in einigen Studien ein gegensätzlicher Zusammenhang. Eine Überkonditionierung vor der Kalbung kann infolge massiver Fettmobilisation um die Kalbung einen hohen Spiegel an nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA) und Ketonkörpern im Blut während der Transitphase zur Folge haben, die als toxisch angesehen werden, was eine höhere Anfälligkeit überkonditionierter Tiere erklären könnte (REIST et al. 2003; SURIYASATHAPORN et al. 1999a).

Bereits früh äußerten Forscher Vermutungen über einen Zusammenhang zwischen Spurenelementmangel, insbesondere Zink und Kupfer, und DD. Beide Elemente sind wichtige Katalysatoren für Enzyme der Keratinsynthese (BONOMI et al. 1988; CHELI & MORTELLARO 1986). In einer neueren Studie wurden Prävalenz und Größe von experimentell induzierten M2-Läsionen zwischen zwei, mit unterschiedlichen hoch dosierten, aber jeweils bedarfsdeckenden, Spurenelementmischungen gefütterten Tiergruppen untersucht. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch Trends zu geringerer Prävalenz von M2 Läsionen in der Gruppe, die mit der höher dosierten Mischung versorgt war (GOMEZ et al. 2014).

2.4.2.1.3 Risikofaktoren Herdengröße und Besatzdichte

Zwischen dem Vorkommen von DD und der Herdengröße besteht ein signifikanter Zusammenhang (BARKER et al. 2009; SOMERS et al. 2005). In den USA besteht für Herden mit über 100 und über 200 Tieren ein jeweils zweifach bzw. 2,7-fach erhöhtes Risiko für das Vorkommen von DD. Der Faktor Herdengröße steht vermutlich als Ersatzmarker für Managementpraktiken wie Stallhygiene, Fütterung, stallbauliche Unterschiede und regional unterschiedliche klimatische Verhältnisse, die in dieser Studie nicht genauer dokumentiert wurden (WELLS et al. 1999).

In einer anderen Studie ergab sich eine erhöhte Inzidenz für DD in Ställen mit geringerer Besatzdichte auf Spaltenböden. Die Autoren erklären die Ergebnisse damit, dass in Haltungssystemen mit Spaltenböden bei geringerer Tierzahl der Kot nicht ausreichend durchgetreten werden kann, was eine stärkere Verschmutzung des Stalles zur Folge hat (METZNER et al. 1995).

2.4.2.1.4 Risikofaktor Zukauf

In Deutschland hielt die DD erst in den 80er Jahren Einzug in die Milchviehhaltungen. In der Regel war nach Zukauf von betriebsfremden Tieren ein Ausbruch zu verzeichnen. Für Betriebe, die über 25% der Tiere des Bestandes zukaufen, wurde ein fast achtmal höheres Risiko (odd ratio) für das Vorkommen von DD errechnet (WELLS et al. 1999). Für Betriebe, die Rinder aus anderen Betrieben zugekauft hatten, wurde eine signifikant höhere DD-Prävalenz festgestellt als für Betriebe mit geschlossener Betriebsführung (RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1996a). Für zugekaufte Färsen besteht ein erhöhtes Risiko an DD zu erkranken als für Tiere aus eigener Nachzucht (ARGAEZ RODRIGUEZ et al. 1997).

Die höhere Krankheitsprävalenz in Betrieben mit Zukauf hängt entweder mit der Einschleppung der Erkrankung in DD-freie Herden zusammen oder mit der erhöhten Empfindlichkeit der zugekauften Tiere selbst. DD freie Herden sollten zugekaufte Tiere aus Gründen der Biosicherheit zunächst in Quarantäne halten um eine Ausbreitung der DD im Betrieb zu vermeiden (WELLS et al. 1999).

2.4.2.1.5 Risikofaktor Klauenpflege und Klauengesundheit

Eine regelmäßige professionelle Klauenpflege wirkt sich positiv auf die Klauengesundheit aus und trägt zur Früherkennung und Prävention von infektiös- und nicht infektiös-bedingten Klauenerkrankungen bei (MANSKE et al. 2002a; RELUN et al. 2013b). Im Rahmen des Fünf-Punkte-Schemas der funktionellen Klauenpflege nach Toussaint-Raven sollen durch fachgerechten Klauenschnitt die normalen Belastungsverhältnisse an Gliedmaßen und Klauen wiederhergestellt werden, und durch Kürzen der Klaue und Anpassen der Sohlendicke die Trachtenhöhe erhöht werden. Der Zwischenklauenspalt soll besser belüftet werden und krankhafte Veränderungen am Horn entfernt werden. In Bezug auf die DD sollen die Maßnahmen dazu dienen, den Kontakt zwischen Lauffläche und Ballenbereich der Klaue möglichst zu vermeiden, die Bedingungen für Anaerobier durch Sauerstoffzufuhr zum Zwischenzehenspalt ungünstig zu gestalten und krankhafte Veränderungen im Frühstadium zu erkennen und zu behandeln (TOUSSAINT RAVEN 1985). Dennoch kann der Besuch eines Klauenpflegers - bezogen auf die DD – auch Risiken bergen. Das Klauenpflegeequipment stellt ohne sachgemäße Zwischendesinfektion eine Infektionsquelle dar (SULLIVAN et al. 2014).

WELLS et al. (1999) kommen auf Grundlage der eigenen Untersuchung zu dem Ergebnis, dass Betriebe, die einen Klauenpfleger beschäftigen, der auch auf anderen Betrieben eingesetzt wird, ein 2,8 mal höheres Risiko für eine Prävalenz von über 5% DD aufweisen als Betriebe, die einen eigenen oder keinen Klauenpfleger beschäftigen.

Widersprüchlich sind die Angaben in der Literatur bezüglich der Bedeutung der Länge des Zeitabstandes zwischen den Klauenpflegeterminen für das Auftreten der DD. Einerseits sprechen die Ergebnisse verschiedener Studien für den positiven Effekt kürzerer Intervalle (MANSKE et al. 2002b; SOMERS et al. 2005) andererseits gelangen Wissenschaftler zu gegenteiligen Ergebnissen (BECKER et al. 2014b; HOLZHAUER et al. 2006a). Den Autoren fällt es schwer zu beurteilen, ob positive Assoziationen von Klauenpflege und DD-Prävalenz Effekt oder Ursache reflektieren. So könnte das häufige Auftreten von Klauenerkrankungen auf einem Betrieb den Herdenmanager dazu veranlassen, die Klauenpflegeintervalle kürzer zu gestalten.

Das Auftreten von DD zeigt in einigen Studien eine starke Korrelation mit der ebenfalls infektiös bedingten Ballenfäule (BECKER et al. 2014b; CATION et al. 2008; HOLZHAUER et al. 2006b; MANSKE et al. 2002b). Das Auftreten beider Erkrankungen ist mit ähnlichen Risikofaktoren assoziiert und die nachgewiesenen Mikroorganismen stimmen ebenfalls in gewissem Maße überein (KNAPPE-POINDECKER et al. 2013; RASMUSSEN et al. 2012; SOMERS et al. 2005; WALKER et al. 2002). Es besteht nach Ergebnissen von GOMEZ et al. (2015) außerdem ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von DD und Ballenfäule. Es wurden durch DD verursachte Veränderungen der Klauenkonformität in Bezug auf die Tiefe des Zwischenklauenspaltes, den Klauenwinkeln und der Ballenhöhe an der Klaue nachgewiesen. Diese Veränderungen könnten die darauffolgende Entwicklung einer Ballenfäule begünstigen oder initiieren.

2.4.2.2 Individuelle Risikofaktoren

2.4.2.2.1 Risikofaktor Laktationsstatus

Das Auftreten und das vorherrschende M-Stadium der DD hängen – wie zahlreiche Studien zeigen - vom jeweiligen Laktationsstadium ab. Die DD wird seltener bei Kühen in der Trockenstehperiode diagnostiziert als im Laufe der Laktation (SOMERS et al. 2005). So beobachteten MURRAY et al. (2002) bei 31% der trockenstehenden Kühe DD gegenüber 42% der untersuchten laktierenden Kühe. Andere Arbeiten, in denen mit Fortschreiten der Laktation ein zunehmendes Risiko für DD festgestellt wurde, unterstützen die Annahme, dass Auftreten und Stadium der DD vom Laktationsstadium abhängen (RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1999).

In einer dänischen Studie ergab sich für Kühe in der Früh-laktation, im Vergleich zur Hoch- und Spätlaktation ein geringeres Risiko an DD zu erkranken. Jedoch heilten Läsionen, die in der Früh-laktation erworben wurden, langsamer ab als in späteren Laktationsphasen (NIELSEN et al. 2012).

Es gibt jedoch auch gegenteilige Berichte, nach denen kein Zusammenhang zwischen Laktationsstadium und dem Auftreten der DD festgestellt wurde (RELUN et al. 2013b), oder aber ein reduziertes Risiko für Kühe in der Spätlaktation (BARKER et al. 2009).

2.4.2.2 Risikofaktor Laktationszahl

Primipare Kühe haben ein höheres Risiko an DD zu erkranken als multipare (BRIZZI 1993; HOLZHAUER et al. 2006b; RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1999; SOMERS et al. 2005). In einer Studie zum Heilungsverlauf von DD-Läsionen stellte man außerdem fest, dass primipare Kühe häufiger unvollständige Abheilungen zeigen als multipare (NISHIKAWA & TAGUCHI 2008). Durch den mit der Kalbung, dem Gruppenwechsel, der Futterumstellung und die Gewöhnung an den Melkvorgang verbundenen Stress sowie den erhöhten Keimdruck in einem neuen Stall ist die Immunabwehr der Färsen geschwächt, was sie empfindlicher für die Erreger der DD macht. Primipare Kühe haben ein geringeres Risiko an DD zu erkranken, wenn diese bei der Kalbung mehr als 700 Tage alt waren RELUN et al. (2013b).

In Dänemark ergab sich ein 1,28 -fach erhöhtes Risiko für Tiere in der zweiten Laktation im Vergleich zu Erstkalbinnen, während das Risiko in der dritten Laktation um 0,8 verringert war (NIELSEN et al. 2012).

Für jede zusätzliche Kalbung erkannten amerikanische Forscher eine abnehmende Häufigkeit des Vorkommens von DD, von 28% in der ersten auf 12% in der zweiten, 8% in der dritten und 4% ab der vierten Laktation (HERNANDEZ et al. 2002). Für multipare Kühe ab der vierten Laktation konnte auch eine Studie aus Frankreich ein geringeres Erkrankungsrisiko nachweisen (RELUN et al. 2013b).

Diese Ergebnisse könnten durch die größere Wahrscheinlichkeit der Abschaffung von Kühen höherer Laktationszahl verfälscht sein. Ein weiterer Grund für die Abnahme der Häufigkeit des Vorkommens von DD könnte eine mit dem Alter zunehmende Immunität darstellen. (FRANKENA et al. 1991; SOMERS et al. 2005).

2.4.2.3 Risikofaktor Milchleistung

Kühe mit hoher Milchleistung sind aufgrund der damit verbundenen erhöhten Syntheseleistung anfälliger für Krankheiten. Zusätzlich müssen sie länger stehen, um die ihrer Leistung entsprechende Menge Futter aufnehmen zu können. Deshalb ist das Risiko, dass Kühe mit hoher Milchleistung an einer Klauenerkrankung leiden höher als bei Kühen mit geringerer Milchleistung (ENEVOLDSEN et al. 1994). Bei Herden in Norddeutschland korrelierte eine Milchleistung von über 8000kg/Jahr mit steigender DD-Prävalenz (METZNER

et al. 1995). Auch eine andere Studie ermittelte ein erhöhtes Risiko für DD bei Tieren mit hoher Milchleistung im Vergleich zu Tieren mit niedriger Milchleistung (RELUN et al. 2013a).

2.4.2.2.4 Rassedisposition und Genetik

Zweinzugrassen verschiedener Regionen haben im Vergleich zu Schwarzbunten- und Holstein Friesian-Kühen, unter statistischer Berücksichtigung des Einflusses anderer Herden- und Individualfaktoren, eine deutlich geringere Anfälligkeit für DD. Als mögliche Ursache hierfür werden die steileren Klauenwinkel von Tieren dieser Rassen genannt. Des Weiteren wird die höhere Prävalenz unter den milchtypischen Rassen, mit der höheren Milchleistung und der damit zusammenhängenden höheren Syntheseleistung des Organismus erklärt (BECKER et al. 2014b; HOLZHAUER et al. 2006b; RODRIGUEZ-LAINZ et al. 1999).

Es gibt eine statistisch nachgewiesene signifikante erbliche Disposition an DD zu erkranken. Die Ergebnisse der verschiedenen Berechnungen reichen von 1,1-2,9% Heritabilität über 7,9% und 9% bis zu 14,2% (KOENIG et al. 2005; ONYIRO et al. 2008; SCHOPKE et al. 2013; VAN DER LINDE et al. 2010).

2.5 Histologisches Bild

Die Pathohistologie der DD beschreibt DÖPFER (1994) anhand der durch sie erstellten Einteilung in „M“-Stadien folgendermaßen:

Läsionen des Stadiums M1 zeigen im histologischen Schnitt Hyper- und -Parakeratose in Form von Hornsäulen, vorwiegend im Stratum spinosum und Stratum granulosum. Die Kerne dieser Säulen sind abgeflacht und die Zellen zeigen vakuoläre Degeneration. Es kann zu epidermalen Verdickungen kommen, bei denen die Epidermis wulstartig in die Dermis hineinreicht. Dieser Vorgang wird als „rete ridge“-Bildung bezeichnet.

Bakterien sind in den oberflächlichen epidermalen Schichten zu Mikroabszessen zusammengeschlossen. Spirochäten sind in moderater Anzahl oberflächlich zwischen den Hornsäulen erkennbar. Makrophagen sind vor allem in der Dermis als perivaskuläre Infiltrate auszumachen. An weiteren Entzündungszellen finden sich neutrophile Granulozyten in den

Zellzwischenräumen der Epidermis sowie Plasmazellen. Im Stratum basale sind zahlreiche Mitosestadien zu sehen.

Im Stadium M2 ist die ulzerierte Haut, anstelle des Stratum corneums, dicht von Bakterienaggregaten bedeckt. Zellen, die einer blasigen Degeneration erliegen, sind von neutrophilen Granulozyten umgeben. In der Epidermis sind mononukleäre Zellen sichtbar. In der Dermis finden sich mononukleäre Zellen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten. Im Stratum basale zeigen sich vermehrt Mitosen. Spirochäten sind in den tieferen Schichten der Epidermis vorhanden.

Das M4 Stadium zeigt im Stratum corneum massive Hyper- und Parakeratose in Form von Hornsäulen. Diese Säulen sind von massenhaft Bakterien umgeben. Im Stratum spinosum sind vakuoläre Degenerationen erkennbar. Erythrozyten und Fibrin finden sich nahe den degenerierten Bereichen. Hochgradige „rete ridge“- Bildung ist zu beobachten.

In der Epidermis zeigen sich zahlreiche neutrophile Granulozyten, während in der Dermis perivaskuläre Infiltration mit mononukleären Zellen vorherrscht. Spirochäten sind massenhaft an der Basis des Stratum corneum sichtbar.

2.6 Immunologie und Serologie

Aus Großbritannien stammen Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der DD und Antikörpertitern gegen *Borrelia burgdorferi* (BLOWEY et al. 1994a). In einer späteren Studie wurde dieses Ergebnis auf eine Kreuzimmunität zurückgeführt, die auf antigenetischer Ähnlichkeit der Flagellen der Spirochäten beruht. In derselben Studie zeigten sich bei bovinen Isolaten außerdem regelmäßig positive Reaktionen von poliklonalen Antikörpern gegen die humanen Treponemenstämme *T. denticola* und *T. vincentii* (DEMIRKAN et al. 1999). Auch poliklonale Antiseren gerichtet gegen *T. pallidum* wiesen eine Reaktivität gegenüber Treponemen aus DD-Läsionen auf (CRUZ et al. 2005). Diese Kreuzreaktionen deuten auf antigenetische Ähnlichkeit zwischen den Treponemen hin, die beim Menschen Parodontitis und beim Rind DD verursachen.

Forschungen zur Virulenz von Treponema-Phylotypen wurden bisher nur im Mausmodell betrieben. Es konnten unterschiedlich starke Virulenz und antigenetische Eigenschaften bei vier verschiedenen Treponema-Phylotypen nachgewiesen werden (ELLIOTT et al. 2007). In einer anschließenden Studie an Rindern, wurde die humorale Immunantwort von Tieren, die

mit ebendiesen vier Phylotypen geimpft wurden, mit derjenigen von Tieren verglichen, die einer Feldinfektion unterlagen. Bei keinem der Tiere war im Serum Immunglobulin M nachweisbar, während Immunglobulin G stets vorhanden war. Bei den an DD erkrankten Tieren waren unterschiedlich hohe Antikörpertiter gegen die einzelnen Subtypen feststellbar. Die Autoren führen diesen Effekt auf das unterschiedlich starke antigenetische Potential der verschiedenen Phylotypen zurück. Im Allgemeinen war ein höherer Anteil an IgG1 als an IgG2 im Serum vorhanden. Möglicherweise supprimiert die Induktion von IgG1 die Produktion von IgG2, das ein effektiveres Opsonin darstellt. Das könnte zu einer unzureichenden Opsonierung und Phagozytose von Spirochäten führen und diesen einen Überlebensvorteil beschere (ELLIOTT & ALT 2009).

In histologischen Untersuchungen wurde eine unzureichende lokale Immunantwort von Makrophagen auf Spirochäten festgestellt. Neutrophile Granulozyten, die Spirochäten phagozytiert hatten, waren in den meisten Fällen degeneriert (BLOWEY et al. 1994b). In einer US-amerikanischen Studie wurden Effekte von Zellmaterial von *T. phagedenis-like* Treponemen auf die Genexpression boviner Makrophagen untersucht. Die Forscher konnten einen insgesamt immunsuppressiven Einfluss feststellen. Die veränderte Transkription verschiedener Gene für Zytokine und Proteine des Zytoskeletts behindern die Auslösung einer zur bakteriellen Clearance ausreichenden Immunantwort. Endogene Proteasen der Spirochäten führen zu Gewebszerstörung. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen in der Transkription von Wachstumsfaktoren, die die Wundheilung stören. Dies trägt wahrscheinlich zur Persistenz der DD bei (ZUERNER et al. 2007).

Beim Vergleich der Genexpression in Hautbiopsien von gesunden und an DD erkrankten Tieren ergaben sich in Bezug auf die Suppression der Immunantwort ähnliche Ergebnisse wie in den in vitro Studien. Die Forscher gehen außerdem davon aus, dass Treponemen die Produktion von Serumproteinen beim Wirt stimulieren, die deren Wachstum fördern und Immunevasion ermöglichen. Des Weiteren fanden sich Hinweise auf Störung der Transkription von Genen für Keratin bzw. Keratin-assoziierte Proteine. Diese Veränderungen könnten die Hautbarriere beeinträchtigen und die bakterielle Invasion erleichtern. Die Autoren beobachteten auch eine veränderte Regulation vieler Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP) in ihrem Probenmaterial, was zu gestörtem Gewebsumbau führt und zur Entstehung der Hyperkeratose bei DD beitragen könnte (SCHOLEY et al. 2013).

2.7 Therapie der DD

Die Behandlung der DD ist auf der Ebene des Einzeltieres oder der Herde möglich. Grundsätzlich wird die lokale Anwendung von Arzneimitteln von der parenteralen unterschieden. Bei der lokalen Anwendung unterscheidet man die lokale Applikation von Arzneimitteln mit oder ohne Verband vom Klauenbad, bei dem die Klaue in eine vorbereitete Lösung eingetaucht wird.

2.7.1 Einzeltierbehandlung

2.7.1.1 Lokale Therapie

Diese Art der Behandlung erfordert das Anheben der Gliedmaße in einem Klauenstand. Nach Reinigung und lokaler Applikation eines geeigneten Tierarzneimittels auf die betroffenen Areale, sollte das behandelte Tier in einen trockenen Bereich des Stalles verbracht oder ein Verband angebracht werden, um zu vermeiden, dass das Medikament in den feuchten Laufgängen unmittelbar wieder abgewaschen wird (KOFLENER 2015). Diese Methode hat zum Vorteil, dass die Läsionen aus der Nähe betrachtet werden können und ermöglicht so ein sicheres Erkennen des Krankheitsstadiums sowie die Verfolgung des Krankheitsverlaufes bei wiederholter Behandlung. Des Weiteren wird die korrekte Applikation von ausreichender Menge Wirkstoff erleichtert. Die lokale Therapie ist, bei fachmännischer Durchführung, in Herden mit geringer Prävalenz weniger kostenintensiv und verursacht deshalb eine geringere Rückstandsproblematik.

2.7.1.1.1 Tetrazykline

Der Effekt von oxy- oder chlortetrazyklinhaltigen Sprays wurde in vielen Studien untersucht, und deren lokale Anwendung gehört zum „Golden Standard“ bei der Einzeltierbehandlung (BLOWEY & SHARP 1988; EL-GHOUL & SHAHEED 2001). Bei täglicher Benetzung von Läsionen mit oxyterazyklinhaltiger Lösung während 3 Wochen konnte eine signifikante Verbesserung der Lahmheit im Vergleich zu einer nur mit Wasser behandelten Kontrollgruppe festgestellt werden (BRITT et al. 1996). Eine niederländische Studie zeigt

einen klassischen Abheilungsprozess von M2 über M3 zu M0 in 66% der Fälle nach Behandlung mit Oxytetracyklin-Spray (MUMBA et al. 1999). Nach zweimaliger Behandlung mit einem in Oxytetracyklin getränkten Tupfer unter Verband konnten signifikante Unterschiede gegenüber einer Vergleichsgruppe festgestellt werden, die lediglich einer Klauenpflege unterzogen wurde. Die Heilungsrate lag in den Versuchsgruppen bei 87% und 34% (MANSKE et al. 2002a).

In anderen Studien bestätigte sich die Effizienz der lokalen Behandlung der DD mit Tetracyklinen nicht oder fiel weitaus geringer aus. Die Heilungsrate lag bei primiparen Kühen bei etwa 14% und bei multiparen Kühen bei 38% nach lokaler Behandlung mit Tetracyklin NISHIKAWA & TAGUCHI 2008). Nach einer Woche zeigten in einer weiteren Anwendungsstudie 43% weiterhin ein M2 Stadium und 35% der M2 Läsionen hatten sich zu M4-Stadien umgewandelt (HOLZHAUER et al. 2008a). Da auf den Studienbetrieben die getesteten Wirkstoffe schon seit Jahren zur lokalen Behandlung oder in Klauenbädern Anwendung finden, vermuten die Autoren das Vorliegen einer Resistenz gegenüber Tetracyklinen. In einer weiteren Studie wurde die Heilungsrate von akuter DD (M1 & M2) und chronischer DD (M4) zu jeweils dem M0-Stadium nach der lokalen Behandlung mit Oxytetracyklinspray bzw. Wasser in der Kontrollgruppe verglichen. Akute Läsionen zeigten 14 bzw. 21 Tage nach der Wirkstoffbehandlung eine Heilungsrate von 32% und 28% gegenüber 8% und 16% in der Kontrollgruppe. Chronische M4 Läsionen waren nach Tetracyklinbehandlung respektive an Tag 14 und 21 zu 16% und 20% abgeheilt, während die Kontrollgruppe bessere Heilungsraten von 32% und 28% an den jeweiligen Kontrollterminen zeigte (KOFLENER et al. 2015).

2.7.1.1.2. Lincomycin und Valnemulin

Ein weiteres, häufig zur topischen Behandlung von DD eingesetztes Antibiotikum, ist Lincomycin. Durch einmaliges Auftragen einer lincomycinhaltigen Paste konnte eine Heilungsrate von 93,7% gegenüber 3,1% bei einer unbehandelten Kontrollgruppe erreicht werden (MOORE et al. 2001). In einer weiteren Studie sprachen 72,2% der Tiere auf die Behandlung mit Lincomycinpulver unter Verband an (BERRY et al. 2010).

Langzeitbeobachtungen zu dieser Studie ergaben nur einen Kurzeiteffekt der Lincomycinbehandlung, da 54% der Studientiere nach 30 Tagen bereits Rezidive zeigten

und mindestens einmal nachbehandelt werden mussten. Die geringen Behandlungserfolge führen die Autoren zum Teil auf schlechte Managementpraxis im Studienbetrieb zurück, da weder regelmäßige Klauenpflege noch Klauenbäder durchgeführt wurden, der Laufstall schlecht gepflegt wurde, und mehrere Klauenerkrankungen gleichzeitig auftraten (BERRY et al. 2012). Beim Vergleich des Effektes einer Lincomycinlösung mit dem einer Valnemulinlösung führten beide Substanzen nach zweimaliger Anwendung im Abstand von zwei Tagen zu deutlicher Reduktion der Läsionsgröße, es fehlte jedoch eine entsprechende Kontrollgruppe (LAVEN & HUNT 2001).

2.7.1.1.3 Benzathin-Penicillin

Eine in Ägypten durchgeführte Studie untersuchte die Wirkung von Benzathin-Penicillinpulver und Oxytetracyclinlösung auf akute Stadien der DD. Klinische Lahmheit verminderte sich in beiden Behandlungsgruppen nach 6-12 Stunden und führte bei allen Tieren zu therapeutischer Resolution nach 5-7 Tagen (EL-GHOUL & SHAHEED 2001).

2.7.1.1.4. Salizylsäure

In den letzten Jahren wird Salizylsäure in Pulverform und als Paste immer mehr zur Behandlung der DD eingesetzt (CAPION et al. 2012). In dänischen Milchviehherden zeigt die Anwendung von salizylsäurehaltiger Salbe und Pulver bessere Ergebnisse in Bezug auf Heilungsfortschritt, Läsionsgröße und Schmerzminderung als die Behandlung mit Chlortetracyklinspray (SCHULTZ & CAPION 2013).

Auch in Schweden wurden entsprechende Behandlungserfolge nach Anwendung von Salizylsäure in Kombination mit Chlortetracyclin-Spray erzielt (NIELSEN et al. 2009). Die bereits im Abschnitt „Tetracykline“ erwähnte Studie von (KOFLEER et al. 2015) ergab eine deutlich verkürzte Heilungsdauer nach Behandlung von akuten (M1 & M2) und chronischen (M4) DD-Läsionen mit salizylsäurehaltiger Paste im Vergleich zur Anwendung von Oxytetracyklinspray und einer mit Wasser behandelten Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den Tieren der Vergleichsgruppen, die nach vier Tagen keine Heilung aufwiesen, waren zum gleichen Zeitpunkt in der Gruppe der mit Salizylsäure behandelten Tiere 12% der akuten

Läsionen und 44% der chronischen Läsionen bereits abgeheilt. Auch an Tag 14 und 21 der Studie, waren die Heilungsraten höher als in den beiden anderen Gruppen.

2.7.1.1.5 Andere Therapeutika

Diverse andere pflanzliche, mineralische, alkalische und saure Stoffe und zum Teil freiverkäufliche Produkte zur lokalen Behandlung von DD wurden geprüft und sind auf dem Markt erhältlich. In dieser Literaturübersicht werden einige dieser Stoffe im Abschnitt Klauenbäder eingehender beschrieben.

2.7.1.2 Systemische antibiotische Therapie

Bei zweimaliger bzw. einmaliger täglicher intramuskulärer Applikation von Procain-Penicillin G bzw. Ceftiofur an drei aufeinanderfolgenden Tagen sprechen DD-Läsionen schnell auf die Behandlung an. Im Falle von Penicillin trifft das auf alle Läsionen zu, Ceftiofur zeigte sich bei 13 von 15 Tieren effektiv, wobei als Verbesserung sowohl Übergang in das schmerzfreie M4- als auch in das M0-Stadium gewertet wurden (READ & WALKER 1998; READ et al. 1992).

Bei parenteraler Applikation von Cefquinom oder Erythromycin im Vergleich zu einem erythromycinhaltigen Klauenbad hatten alle Behandlungen eine Verbesserung der Läsionen in Bezug auf Ausdehnung, Erosionstiefe und Farbe zur Folge. Die Injektion von Cefquinom über fünf Tage, war effektiver als die Anwendung desselben an nur drei aufeinanderfolgenden Tagen und effektiver als die einmalige Erythromycininjektion bzw. die Anwendung des Klauenbades (LAVEN 2006).

Eine viermalige, intramuskuläre Injektion von Oxytetracyclin führte zu einer Heilungsrate von 56,7%. Bessere Ergebnisse wurden, mit 73,3%, nach Anwendung eines Klauenbades mit Natriumhypochlorid erzielt. Am effektivsten erwies sich die Kombination beider Therapien, mit einer Heilungsrate von 86,7% (SILVA et al. 2005).

In einer anderen Studie brachte die Anwendung einer intravenösen Stauungsantibiose mit Ceftiofur bessere Heilungsergebnisse als die lokale Therapie mit Oxytetracyclinspray (KAMILOGLU et al. 2002).

2.7.1.3 Chirurgische Behandlung

Eine chirurgische Entfernung von verändertem Gewebe wird nur bei proliferativen Läsionen vorgeschlagen, die auf andere Behandlungen nicht ansprechen (MORTELLARO 1994).

Die Kombination von Debridement mit anschließender lokaler antibiotischer Behandlung von proliferativen Stadien der DD zeigte in einer ägyptischen Studie gute Wirkung. Im Schnitt war die DD hier nach 3 Wochen vollständig abgeheilt (EL-GHOUL & SHAHEED 2001).

2.7.2 Herdenbehandlung mit Klauenbädern

2.7.2.1 Allgemeine Anwendung

Klauenbäder dienen entweder der Reinigung, Desinfektion und Pflege der Klauen, wobei die verwendeten Produkte der Biozidverordnung unterliegen oder sie dienen der Behandlung, wodurch die Anwendung der Substanzen dem Arzneimittelrecht unterliegt.

Die Klauen sollten vor Betreten des Bades gereinigt werden, da Verschmutzung der Flüssigkeiten und der Klauen mit Verlust der Wirksamkeit einhergehen. Die vom Hersteller eines Produktes empfohlene bzw. vom Tierarzt verschriebene Wirkstoffkonzentration muss stets eingehalten werden. Des Weiteren muss die ausreichende Benetzung aller Gliedmaßen über eine hinreichende Länge der Wannen gewährleistet, und ein Ausweichen der Tiere zu den Seiten verhindert werden. In Studien zur Wirksamkeit verschiedener Substanzen, die in Klauenbäder angewendet werden, variieren die Abmessungen der Wannen und die Bedingungen unter denen die Klauenbäder angewendet werden, stark. Um ein zweimaliges Eintauchen der Hintergliedmaßen zu 95% sicherzustellen und dabei das Flüssigkeitsvolumen gering zu halten, werden Klauenbadwannen mit 3-3,7m Länge, 0,5-0,6m Breite, einer Einstiegshöhe von 28cm und schrägen, seitlichen Begrenzungen empfohlen (COOK et al. 2012; NUSS 2006).

2.7.2.2 Klauenbäder ohne Antibiotika

Die weltweit am häufigsten angewendeten Wirkstoffe in Klauenbädern sind Formaldehyd und Kupfersulfat.

In Deutschland gibt es derzeit kein Produkt, das über eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung von DD mittels Klauenbad verfügt. Einen Sonderfall stellen formaldehyd- und kupfersulfathaltige Klauenbäder dar, die zur Herdenprophylaxe, zum Beispiel zur Härtung des Klauenhorns oder zur äußerlichen Desinfektion im sogenannten Therapienotstand, verschrieben werden. Diese Rezepturarzneimittel sind dann aufgrund ihrer Zweckbestimmung im Sinne von § 44 Abs. 1 bzw. Abs. 2 Nr. 5 AMG von der Apothekenpflicht ausgenommen, können ohne Wartezeit angewendet werden, müssen aber vom Tierarzt verschrieben und in der Apotheke hergestellt werden (KLEIMINGER 2012).

2.7.2.3 Klauenbäder mit Antibiotika

Die rechtliche Situation in Deutschland erlaubt lediglich im Falle eines Therapienotstandes, unter Einhaltung der Umwidnungskaskade und Beachtung der „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln“, die Anwendung von Antibiotika in Klauenbädern. Da aber antibakterielle Arzneimittel zur Einzeltierbehandlung zur Verfügung stehen und die metaphylaktische Herdenbehandlung mit Antibiotika den Leitlinien widerspricht, sind die Bedingungen für die Anwendung antibakterieller Klauenbäder nicht gegeben (§ 56a Abs. 2 AMG).

Eine weitere Hürde stellt die Rückstandsproblematik dar. Viele Präparate haben eine Sperrfrist auf Milch und Fleisch nach deren Anwendung zur Folge. Außerdem ist die Entsorgung des Badewassers über die Biogasanlage ausgeschlossen und die Reste müssen in den meisten Ländern als Sondermüll beseitigt werden (LAVEN & LOGUE 2006).

2.7.3 Prophylaxe

2.7.3.1 Klauenpflege

Einige Zusammenhänge zwischen DD und Klauenpflege sind bereits im Abschnitt „Nicht-infektiöse Risikofaktoren“ beschrieben.

2.7.3.2 Hygiene

Einige Zusammenhänge zwischen DD und Hygiene sind bereits im Abschnitt "Nicht-infektiöse Risikofaktoren" beschrieben.

2.7.3.3 Impfung

Durch Herstellung und Verabreichung stallspezifischer Vakzinen konnten kurzfristig positive Auswirkungen auf Inzidenz und Krankheitsverlauf der DD erreicht werden (KÜHN 1996; OELKERS 1996), während eine andere Studie keinen prophylaktischen Effekt nachweisen konnte (SCHÜTZ 2001).

Bei serologischer Untersuchung von an DD erkrankten Tieren stellte man erhöhte Antikörpertiter gegen *T. phagedenis-like* Spirochäten fest. Die Immunantwort war lediglich von kurzer Dauer, was die Autoren zu dem Schluss führt, dass eine Vakzination mit attenuierten oder toten Treponemen keinen dauerhaften Impfschutz bieten kann. Zudem herrscht hohe Diversität innerhalb der Treponema Phylotypen (TROTT et al. 2003).

Ergebnisse durch unterschiedlich strenge Anwendung der zur Diagnostik herangezogenen Indizes durch die Untersucher verursacht. Schwere Formen finden sich trotz großer Streuung zwischen den verschiedenen Publikationen nur bei 10-15% der Erkrankten. Dass ein Patient als „befallen“ gilt, wenn nur einer Zahnseite des ganzen Gebisses betroffen ist relativiert diesen Wert noch nach unten.

Insgesamt ist festzustellen, dass in industrialisierten Ländern Gingivitiden und leichte Parodontitiden weit verbreitet sind. (MIYAZAKI et al. 1991; PILOT & MIYAZAKI 1991; WOLF et al. 2004). In Deutschland liegt die Prävalenz von Parodontitis bei Erwachsenen bei 70,9% (HOLTFRETER et al. 2010).

2.8.3 Ätiologie

2.8.3.1 Infektiöse Risikofaktoren

Die dentale Plaque ist ein mikrobieller Biofilm auf der Zahnoberfläche, bestehend aus einer Matrix aus Polymeren bakteriellen und speicheligen Ursprungs (BRADSHAW & MARSH 1999). Physikalische, metabolische und physiologische Interaktionen zwischen den Mikroorganismen des Biofilms stellen das Überleben, die Ansiedelung und das Wachstum verschiedener Pathogene zu unterschiedlichen Zeitpunkten sicher. Eine Schlüsselrolle in diesem kooperativen Prozess spielt *Fusobacterium nucleatum*, das die „Brücke“ zwischen frühen pathogenen Besiedlern wie Streptokokken und Spätbesiedlern, vor allem den obligat anaeroben Organismen bildet. (SBORDONE & BORTOLAIA 2003). Die zeitliche Ansiedelung der Bakteriengruppen lässt sich als eine Pyramide darstellen (s. Abb.6). Die Basis wird durch die Frühbesiedler gebildet und besteht aus vier Komplexen: *Actinomyces sp.*, *Streptokokkus sp.*, *Capnocytophaga sp.* zusammen mit *Actinobacillus actino. a* und *Eikenella corrodens* und dem vierten Komplex aus *Veillonella parvula* und *Actionomyces odontolyticus*. Diesen Baktierengruppen folgen die vornehmlich aus anaeroben Organismen bestehenden orangen und roten Komplexe. Die orangefarbene Gruppe beinhaltet mehrere *Campylobacter sp.*, *Fusobacterium nucleatum ssp.*, *Prevotella sp.* Und *S. constellatus*. Der rote Komplex, die Spitze der Pyramide, besteht aus *Tanerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* und *Treponema denticola* (SOCRANSKY & HAFFAJEE 1997). Klinisch ist die

„Höhe der Pyramide“ mit Läsionsfortschritt und periodontalen Indices, wie der Zahnfleischtaschentiefe, korreliert.

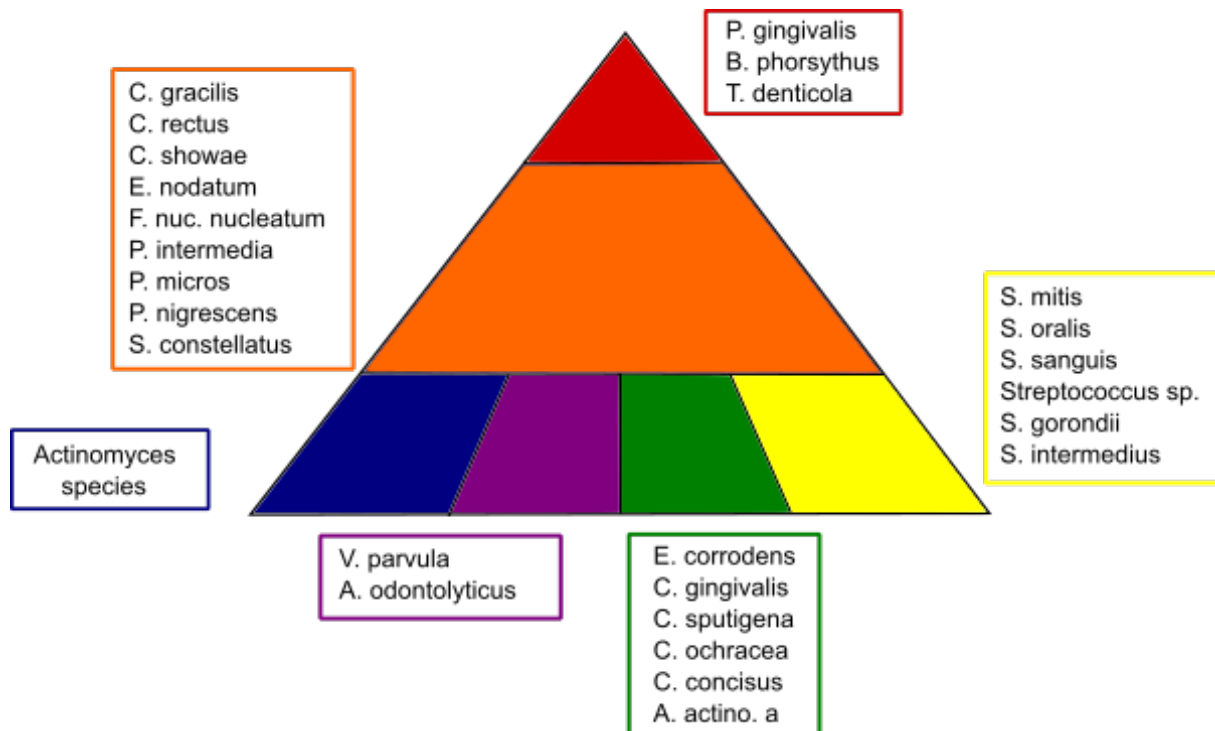


Abbildung 6: Grafische Darstellung der zeitlichen Ansiedelung oraler Pathogene (SOCRANSKY et al. 1998)

2.8.3.2 Nicht-infektiöse Risikofaktoren

Zahlreiche Risikofaktoren und individuelle Prädispositionen begünstigen die Entstehung von Parodontitis. Negative Einflüsse, die die Lebensumstände betreffen, sind beispielsweise Alkohol- und Drogenkonsum, Rauchen, schlechte Mundhygiene, Stress, niedriger sozioökonomischer- und Bildungsstatus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, Prävalenz und Schwere der Erkrankung steigen mit dem Alter.

Neben genetischen, hormonellen und systemischen Faktoren spielt auch die individuelle Immunantwort eine Rolle beim Krankheitsverlauf. Osteoporose, hämatologische Leiden, Fettleibigkeit, Metabolisches Syndrom (MS) und Diabetes gehören zu den Vorerkrankungen, die Parodontitis begünstigen (ALJEHANI 2014; GENCO & BORGNAKKE 2013b; GROSSI et al. 1995).

Aufgrund der Fragestellung dieser Monographie wird an dieser Stelle näher eingegangen auf den

2.8.3.3 Zusammenhang zwischen MS, Diabetes und Parodontitis

Das MS ist eine Erkrankung des Menschen, die durch mehrere systemische Anomalitäten gekennzeichnet ist (ECKEL et al. 2005). Laut Definition der International Diabetes Federation besteht ein MS, wenn drei der fünf folgenden Kriterien erfüllt werden (ALBERTI et al. 2005).

1. abdominale Fettleibigkeit
2. Hypertriglyzeridämie
3. Bluthochdruck
4. erhöhte Blutglukosekonzentration
5. erniedrigte Konzentration von HDL-C im Blut

Fettleibigkeit und MS verursachen eine Insulinresistenz und gelten als direkte Vorläufer des Typ2 Diabetes (MENSAH et al. 2004). Viele Studien aus unterschiedlichen Ländern sehen eine positive Assoziation zwischen MS und Parodontitis (GURAV 2014).

Die vermutlich zu Grunde liegenden Mechanismen überschneiden sich mit denen, die den Zusammenhang zwischen Diabetes und Parodontitis erklären und werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis besteht ein bidirektionaler Zusammenhang. Diabetes mellitus ist positiv mit Prävalenz, Schweregrad und Progression der Parodontitis assoziiert (KHADER et al. 2006; LALLA et al. 2007; NELSON et al. 1990; TAYLOR 2001). Einige Studien zeigen bereits in der gesunden Mundflora bei Menschen mit und ohne Diabetes mikrobielle Unterschiede (AEMAIMANAN et al. 2013; ZHOU et al. 2013), während andere Forscher keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten (FIELD et al. 2012; TERVONEN et al. 1994; THORSTENSSON et al. 1995).

Parodontale Behandlungen und Implantattherapie sind bei gut eingestellten Diabetikern ähnlich erfolgreich wie bei nichtdiabetischen Patienten (BEIKLER & FLEMMIG 2003; CHRISTGAU et al. 1998; WESTFELT et al. 1996). Dies steht in direkten Zusammenhang mit der eingeschränkten Wundheilung, die bei Diabetes mellitus besteht.

Verschiedene Pathomechanismen sind hierfür beschrieben worden.

Ein Faktor ist die Zytokindysregulation, die zu einer verstärkten Entzündungsreaktion bei diabetischen Patienten führt. Unter hyperglykämischen Bedingungen produzieren Immunzellen von Diabetikern größere Mengen Tumornekrosefaktor α , Interleukin 1 β , Prostaglandin und Superoxide (KARIMA et al. 2005; SALVI et al. 1998). Zudem wird die Bildung von neutrophil extracellular traps (NETs), ein aus Neutrophilen-DNA bestehendes, bakterienbindendes Faser-Netzwerk um die Zelle, begünstigt. Dies hat negative Effekte auf die Wundheilung zur Folge (WONG et al. 2015).

Bei Diabetikern mit Parodontitis lassen sich erhöhte Spiegel verschiedener MMP feststellen, die bei dysregulierter Ausschüttung, die Wundheilung durch gesteigerte Zersetzung gesunden Gewebes stören (SALVI et al. 2010; SURLIN et al. 2014).

Des Weiteren werden bei Diabetes vermehrt Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung (Advanced Glycation End Products, AGE) gebildet, was auf unterschiedlichen Wegen zu übersteigter Immunantwort und Gewebeerstörung führt (ABBASS et al. 2012; SPARVERO et al. 2009). Außerdem beeinflussen AGE die Gewebeneu- und -umbildung negativ, indem sie die Apoptose von Fibroblasten und Osteoblasten fördern und die Quervernetzung von extrazellulärer Matrix verändern (GRAVES et al. 2000; MEALEY & OATES 2006).

Eine weitere Erklärung für den Zusammenhang zwischen Diabetes und Parodontitis könnte die vermehrte Freisetzung von Adipokinen liefern (DESCHNER et al. 2011). Die von Fettzellen produzierten Adipokine regulieren systemische Prozesse und greifen damit in Vorgänge der Insulinsensitivität, des Knochenwachstums, des Entzündungsgeschehens und anderer immunologische Prozesse ein (GELSINGER et al. 2010; MACDOUGALD & BURANT 2007; TILG & MOSCHEN 2008).

Im Umkehrschluss, wird angenommen, dass die Parodontitis durch Erhöhung der systemischen Entzündungsbelastung zur Verschlechterung der glykämischen Einstellung führt. Bakterien und Entzündungsmoleküle können aus dem entzündeten Parodont in den Blutkreislauf gelangen. Verschiedene Entzündungsmediatoren sind in der Sulkusflüssigkeit, im Zahnfleisch und in der systemischen Zirkulation bei einer Parodontitis erhöht. Nach erfolgreicher Therapie fallen diese Werte wieder ab (BRETZ et al. 2005; DESCHNER et al. 2011; IWAMOTO et al. 2001; LOOS 2005).

Entzündungsmediatoren verringern die Wirkung von Insulin bzw. erhöhen die Insulinresistenz, indem sie die Aktivierung des Insulinrezeptors und Moleküle der intrazellulären Insulinkaskade hemmen (GUAL et al. 2005; YOUNGREN 2007).

2.8.4 Pathogenese & Klinik

Art und Schwere der parodontalen Destruktion sind abhängig vom Individuum. Der Prozess unterliegt einem Wechsel zwischen Phasen der Remission und aktiver Entzündung, je nach Abwehrlage des Organismus und der Potenz der pathogenen Mikroorganismen (LISTGARTEN 1986; SOCRANSKY et al. 1984).

In der aktiven parodontalen Tasche beherrscht das akute Entzündungsgeschehen das Bild. Die gramnegativen beweglichen Mikroorganismen in der Plaque nehmen zu und dringen in das parodontale Gewebe ein. Dabei scheinen spezielle Bakterienarten für bestimmte Erkrankungsformen spezifisch zu sein. Das parodontale Gewebe reagiert mit einer akuten Abwehrreaktion, wobei Entzündungszellen massiv zunehmen. Die entzündlichen Vorgänge provozieren den Verlust von parodontalem Gewebe und damit den Attachmentverlust (LEHMANN et al. 2012).

2.8.5 Diagnose

Zur Diagnose der Parodontitis und der Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung sowie der standardisierten Datenerfassung entwickelte die WHO 1982 den Community Periodontal Index of Treatment Needs 'CPITN' (AINAMO et al. 1982). Die Diagnoseschlüssel basiert auf der Feststellung der Zahnfleischtaschentiefe und des Zustandes des umliegenden Gewebes. Über die Jahre wurde die Methode überarbeitet und verbessert und führte zur Vorstellung der Periodontal Screening and Recording 'PSR' Methode, die die American Academy of Periodontology (AAPD) und die American Dental Association (ADA) 1992 einführten. Diese Methode wurde inzwischen weltweit übernommen und etabliert (LANDRY & JEAN 2002). Beim PSR wird der Kiefer des Patienten in 6 Quadranten eingeteilt, in denen das Zahnfleisch jedes einzelnen Zahnes mittels eines Befundungscodes beurteilt wird. (CHARLES & CHARLES 1994; NIEKUSCH 2004).

2.8.6 Behandlungsstrategien

Am Anfang jeder Behandlungsstrategie stehen die Aufklärung und Unterweisung des Patienten über korrekte Mundhygiene und Zahnpflege sowie die Erfassung und mögliche Eliminierung eventueller Risikofaktoren. Das Hauptziel jeder Behandlung ist die Reduktion der Bakterienmenge zur Beseitigung des Entzündungsreizes. Das Behandlungsspektrum reicht hierbei von professioneller Zahnreinigung bis hin zu chirurgischen Eingriffen.

In der Regel werden zunächst Plaque und Zahnstein sowie harte Ablagerungen unterhalb der Zahnfleischgrenze entfernt. Dabei werden die Wurzeloberflächen mit Scalern, Küretten und Ultraschallgeräten gereinigt und geglättet. Laser und Pulsstrahlverfahren werden ebenfalls eingesetzt. Verlorengegangenes Stützgewebe kann nur teilweise ersetzt werden. Nach chirurgischer Eröffnung der betreffenden Stelle kann in den Knochendefekt Ersatzmaterial eingebracht oder Membranen aufgelegt werden, die als Leitschienen dienen und zum Knochenwachstum anregen sollen. Regelmäßige Nachsorge und Überprüfung des Zahnfleischzustandes zur Früherkennung von Rezidiven sind essentiell (AAPD 2003; KZBV 2014).

Zur Minimierung der Bakterienlast werden ergänzend auch Spülungen und systemische Behandlung mit antibiotischen Mitteln eingesetzt. Systemische Antibiotikagaben haben einen gewissen Effekt auf die subgingivale Mikroflora, eliminieren aber in der Regel aufgrund der erschwerten Erreichbarkeit der Keime durch den schützenden Zusammenschluss im Biofilm, die sensitiven Keime nur teilweise (SOCRANSKY & HAFFAJEE 2002).

2.8.7 Pathohistologie

Die Entwicklung von Läsionen am Zahnfleisch durch Plaqueakkumulation durchläuft verschiedene Stadien, die klinisch und histologisch in initiale, frühe und bestehende Stadien der klinisch apparenten Gingivitis eingeteilt werden können. Die Parodontitis wird als das fortgeschrittene Stadium angesehen.

Beim initialen Stadium, etwa vier Tage nach Beginn der Plaqueakkumulation, sind etwa 5-10% des marginalen Zahnfleischbindegewebes betroffen. In diesem Gebiet ist das meiste Kollagen zerstört.

Das folgende frühe Stadium ist durch Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten geprägt. Plasmazellen sind in geringer Anzahl in der Peripherie der Infiltration zu finden. Die akute Entzündung zeigt sich außerdem durch Vaskulitis und das Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten.

Der infiltrierte Bereich macht bis zu 15% des marginalen Bindegewebes aus, in dem bis 70% des Kollagens zerstört ist. Die lokalen Fibroblasten sind pathologisch verändert und zeigen vergrößerte Mitochondrien, vakuolisierte Endoplasmatische Retikulae und durchlässige Zellkerne.

Das bestehende Stadium ist überwiegend durch Infiltration mit Plasmazellen und B-Lymphozyten charakterisiert. Eine große Zahl an neutrophilen Granulozyten findet sich im Epithel der Zahnfleischtaschen. In der Lamina propria sind Makrophagen präsent.

Verschiedene Abwehrmechanismen wie die Abstoßung epithelialer Zellen, der Spüleffekt des Speichels und der Sulkusflüssigkeit sowie die phagozytische Aktivität der aus dem Epithel in die Zahnfleischtasche migrierenden neutrophilen Zellen erhalten das Gleichgewicht für die bakterielle Wirtsflora. Wird dieses Gleichgewicht aber gestört, vermehren sich die pathogenen Erreger und kompromittieren die Wirtsabwehr.

Die epithelialen Zellen werden durch bakterielle Adhäsion und LPS aktiviert und schütten Zytokine aus. Virulenzfaktoren diffundieren gleichzeitig in das Zahnfleischgewebe. Dadurch werden ansässige Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten und Mastzellen aktiviert, die proinflammatorisch Zytokine und chemotaktische Moleküle, Prostaglandine, Histamine und MMP ausschütten, die das Kollagen des Bindegewebes zersetzen. Gleichzeitig wird durch Antigenproduktion die humorale Immunantwort aktiviert.

Die akute Entzündung und Gewebszerstörung schreitet mit anhaltender Parodontitis fort, führt zu epithelialer Ulzeration, weitere Kollagenzerstörung, Fibrose in der Peripherie und allmählicher Zerstörung des alveolaren Knochengewebes (DUMITRESCU 2009; MADIANOS et al. 2005; PAGE & SCHROEDER 1976).

2.9 Energiestoffwechsel von Milchkühen im peripartalen Zeitraum

Im vorangegangenen Abschnitt wurden die Zusammenhänge zwischen Diabetes, MS und Parodontitis erläutert. In diesem Kapitel wird näher auf die Stoffwechselsituation der Milchkuh um die Kalbung eingegangen, die der bei humanem Diabetes und MS ähnelt.

2.9.1 Glukosestoffwechsel und Insulinresistenz der Wiederkäuer

2.9.1.1 Besonderheiten des Glukosestoffwechsels beim Wiederkäuer

Im Gegensatz zum Monogastrier gelangt bei Wiederkäuern nur wenig durch Futter aufgenommene Glukose in den Dünndarm. Die periphere Blutglukosekonzentration liegt bei Rindern mit ca. 3 mmol/l vergleichsweise niedrig. In den Vormägen fermentieren Mikroorganismen aus leicht fermentierbaren Kohlenhydraten kurzkettige Fettsäuren. Diese werden schon im Pansen resorbiert und bilden das Substrat für die beim Wiederkäuer essentielle hepatische Glukoneogenese. Neben den kurzkettigen Fettsäuren können zur Glukoneogenese auch Laktat, glukoplastische Aminosäuren und Glycerol herangezogen werden.

Über spezifische Glukosetransporter (GLUT) wird die Glukose aus dem Blut in die Zellen aufgenommen. Es existieren insulinabhängige und -unabhängige GLUTs. In der Muskulatur finden sich vornehmlich insulinabhängige GLUT-4 Transporter, wenn auch beim Wiederkäuer in deutlich geringerer Dichte als beim Monogastrier. Leber, ZNS, Nieren und Darm können Glukose sowohl insulinabhängig, als auch -unabhängig aufnehmen. Die Milchdrüse und der Uterus sind vor allem mit insulinunabhängigen Transportern ausgestattet um die Versorgung des Fetus bzw. des Neugeborenen zu sichern. (HOCQUETTE et al. 1996; WEEKES 1991).

Bei Wiederkäuern wird die Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen hauptsächlich von der Propionatkonzentration im Portalvenenblut und einem prandial erhöhten Vagotonus getriggert (MANNES & BODA 1967; MINEO et al. 1990).

Insulin übt neben der Erhöhung der zellulären Glukoseaufnahme weitere anabole Effekte auf den Organismus aus. Bei erhöhtem Insulinspiegel werden zum Beispiel die hepatische Glukoneogenese und die Lipolyse gehemmt und die Proteinsynthese im Muskel erhöht (WEEKES 1991).

2.9.1.2 Definition von Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz besteht dann, wenn physiologische Insulinkonzentrationen eine unzureichende biologische Antwort hervorrufen. Die Gründe für diese Hormonresistenz können in verminderter Insulin-Sensitivität oder verminderter Insulin-Response liegen. Bei verminderter Insulin-Sensitivität sind höhere Insulinmengen als normal erforderlich, um einen biologischen Effekt zu erzielen. Bei einer verminderten Insulin-Response ist der maximale biologische Effekt bei unveränderter Insulinkonzentration vermindert (KAHN 1978; RIZZA et al. 1981). Weiterhin ist die Abgrenzung zur unzureichenden Insulinsekretion wichtig, die auf Störungen der Insulinproduktion der β -Zellen des Pankreas beruht, wie beim humanen insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ I (DE KOSTER & OPSOMER 2013).

Insulinresistenz kann auf Prärezeptor-, Rezeptor- oder Postrezeptorebene verursacht werden. Auf Prärezeptorebene ist eine verminderte Ansprechbarkeit der β -Zellen des Pankreas zu verzeichnen. Primäre Ursachen für verminderte Insulinsensitivität sind Insuffizienzen auf Rezeptorebene wie verminderte Rezeptordichte in Zielgeweben oder geringe Affinität der Rezeptoren zu Insulin wie sie bei Adipositas oder nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus vorkommen. Eine verminderte Insulin-Response beruht primär auf Störungen auf Postrezeptorebene, die z.B. die intrazelluläre Signalweiterleitung betreffen (BLOCK & BUSE 1989; KAHN 1978; RIZZA et al. 1981; VERNON & SASAKI 1991).

2.9.1.3 Insulinresistenz der Wiederkäuer

Im Vergleich zu anderen Säugetieren und Monogastriern ist der Stoffwechsel von Wiederkäuern durch niedrige periphere Glukosekonzentrationen und niedrige Insulin-Response peripherer Gewebe gekennzeichnet (BROCKMAN & LAARVELD 1986; DE KOSTER & OPSOMER 2013; SASAKI 2002).

Während der Trächtigkeit wird durch eine niedrige periphere Insulin-Response oder Insulinresistenz der ausreichende Transfer von Glukose zum Fetus gesichert (HOLTENIUS et al. 2003). Auch während der ersten Laktationswochen ist eine niedrigere Ansprechbarkeit peripherer Gewebe auf Insulin nachweisbar was die Deckung des erhöhten Glukosebedarfs der Milchdrüse gewährleistet (JI et al. 2012; KERESTES et al. 2009; VERNON et al. 1990;

VERNON & TAYLOR 1988). Eine Verminderung des Insulin-Glukagonverhältnisses im Blut führt zu einer Maximierung der hepatischen Glukoneogenese und erleichtern die Bereitstellung von körpereigenen Energiereserven durch Lipomobilisation aus körpereigenen Fettdepots (HERDT 2000).

2.9.2 Physiologische Veränderung des Stoffwechsels in der Transitperiode

Am Ende der Gravidität erhöht sich der Nährstoffbedarf der Milchkuh bereits durch die Notwendigkeit der Versorgung der wachsenden Frucht. Die um die Kalbung einsetzende Milchsynthese steigert den Energiebedarf noch einmal um ein Vielfaches (BAUMAN & CURRIE 1980; BELL 1995). Um den Bedarf an Nährstoffen für den Erhaltungsbedarf und die Milchsynthese zu decken, müsste die Kuh ihre Trockenmasseaufnahme drastisch erhöhen. Durch die hormonelle Umstellung und die körperliche Belastung der Geburt ist die Appetenz jedoch geringer und die Nahrungsaufnahme um bis zu 30% vermindert und steigt auch post partum (p.p.) nur allmählich wieder an. So befinden sich Hochleistungsmilchkühe in den ersten Wochen nach der Kalbung in einer negativen Energiebilanz (NEB), die eine drastische Umstellung des Stoffwechsels zur Folge hat (GRUMMER 1995; KASKE & REHAGE 2004).

Die kritische Phase der NEB kann durch die Mehrzahl der Kühe im Rahmen einer adaptiven Reaktion des Endokriniums überwunden werden (HERDT 2000) und gleicht sich bei Hochleistungsmilchkühen zwischen der zehnten und 16. Woche p.p. wieder aus (BEAM & BUTLER 1999; JORRITSMA et al. 2003).

Die durch Insulinresistenz verminderte Lipolysehemmung erleichtert die Mobilisation von Energie aus Fettdepots. Bei der Lipomobilisation werden Triglyzeride aus den Adipozyten des Fettdepots zu nichtveresterten Fettsäuren (Non esterified fatty acids, NEFA) und Glycerol gespalten und über das Blut in die Leber eingeschleust. In der Leber können NEFA wieder verestert, in Transporteiweiße verpackt, zu anderen Organen transportiert werden oder der β -Oxidation unterliegen, deren Endprodukt Acetyl-CoA zur Energiegewinnung in den Zitratzyklus eingeschleust werden kann (GROHN et al. 1983; STANGASSINGER & SALLMANN 2004). Ist die Anflutung der zytotoxischen NEFA in der Leber zu hoch, kommt es zu deren Reveresterung mit Ablagerung des TAG im Hepatozyten.

Moderate Fetteinlagerung in der Leber in der Früh-laktation gilt als nicht pathologisch und ist reversibel (INGVARTSEN 2006).

Erst wenn die Substrate für die Glukoneogenese knapp werden sinkt der Blutglukosespiegel. AcetylCo-A wird daraufhin durch das Enzym Carnitin-Palmitoyltransferase-1 (CPT1) in die Mitochondrien eingeschleust, wo dann in einem alternativen Stoffwechselweg Ketonkörper (β - Hydroxybutyrat (β -HBS), Aceton, Acetoacetat) synthetisiert werden, die in beschränktem Maße von peripheren Geweben als Energiequelle genutzt werden können. (HERDT 2000; HOLTENIUS et al. 1996; VEENHUIZEN et al. 1991).

2.9.3 Pathologische Veränderung des Stoffwechsels in der Transitperiode

2.9.3.1 Mechanismen der Entgleisung, Lipomobilisationssyndrom und Ketose

Im Zustand einer stark ausgeprägten NEB kann es zu einer exzessiven Lipomobilisation mit metabolischer Entgleisung kommen, die zum sogenannten Lipomobilisationssyndrom (synonym: Leberverfettung) und zur Ketose führt.

Infolge der starken Anflutung von NEFAs und angesichts limitierter Syntheseraten der Leber für Transportproteine (Lipoproteine) kommt es zu einer übermäßigen fettigen Infiltration der Leberzellen. Die Fettspeicherung im Hepatozyten kann mehr als ein Drittel des Zellvolumens in Anspruch nehmen und behindert bereits auf diese Art und Weise die Syntheseprozesse in der Leber (HERDT 2000; REID 1980; STÖBER & DIRKSEN 1982). Je nach Höhe der Fettinfiltration kommt es zu Schädigungen der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums, der Ribosomen und des Zellkerns. Die Folge sind Hypoxie, eingeschränkte Glukoneogenese und somit ein intrazellulärer Energiemangel (CADÓRNIGA-VALIÑO et al. 1997). Daneben kommt es zu einer gestörten Proteinsynthese, einer verminderten Neutralisation von toxischen Noxen und zu einer verringerten Abbaurate von Hormonen (RUKKWAMSUK et al. 1999).

Durch den infolge der energetischen Unterversorgung auftretenden Kohlenhydratmangel in der Leber kann die Ketonkörperproduktion derart ansteigen, dass sich eine Hyperketonämie entwickelt, die die hepatische Glukoneogenese hemmt und die die Glukosekonzentration im Blut weiter sinken lässt. Die Tiere werden vermehrt inappetent und es kann sich eine subklinische bis klinisch manifeste Ketose entwickeln. (DRACKLEY et al. 2001; DUFFIELD

2000; HERDT 2000; VEENHUIZEN et al. 1991). Die klinische Ketose ist gekennzeichnet durch die beschriebene Erhöhung der Ketonkörper und damit einhergehend einer metabolischen Azidose sowie klinischen Erscheinungen. Dazu zählen Inappetenz, Durchfall, verminderte Pansenbewegungen und Rückgang der Milchleistung. Bei der nervösen Form, die seltener vorkommt, treten Apathie, Ataxie, Hinterhandschwäche, Erregungszustände und Lecksucht auf (DIRKSEN et al. 2002).

HOLTENIUS & HOLTENIUS (1996) teilen die Ketoseformen in Anlehnung an die Diabetes mellitus Typen beim Menschen in Typ I- und Typ II-Ketose ein.

Bei Typ I-Ketose ist der Seruminsulinspiegel niedrig, ähnlich dem Zustand bei humanem insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ I. Ein Substratmangel für die Glukoneogenese bei maximaler Stimulation der glukoneogenetischen Enzyme führt zu einem Glukosemangel, dadurch sinkt der Insulinspiegel. Es resultiert eine verstärkte Aktivität der CPT1, entsprechend kommt es zu gesteigerter Aufnahme von Acetyl-CoA in Mitochondrien und letztendlich zu verstärkter Ketogenese und Hyperketonämie. Die massive Nutzung der NEFA für die Ketonkörperproduktion verhindert eine exzessive Reveresterung der NEFA zu TAG und damit eine Leberverfettung. Der Typ I tritt hauptsächlich drei bis sechs Wochen post partum etwa zum Zeitpunkt des Laktationsmaximums auf.

Bei Typ II-Ketose tritt den Autoren zufolge zuerst eine Hyperinsulinämie, Hyperglykämie und Insulinresistenz auf, vergleichbar zum humanen Diabetes mellitus Typ II. Im späteren Stadium manifestiert sich eine klinische Erkrankung, die durch niedrige Insulinspiegel in Verbindung mit einer massiven Insulinresistenz charakterisiert ist. Diese führt zu ungenügender Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und Ketogenese trotz hoher NEFA-Anflutung. Es resultiert eine hohe TAG-Syntheserate und die Entstehung einer Leberverfettung. Die Typ II-Ketose tritt in der Regel kurz nach der Kalbung, noch vor dem Laktationsmaximum auf.

2.9.3.2 Prädisponierende Faktoren für pathologischer Stoffwechselentgleisungen

Stoffwechselentgleisungen werden durch übermäßige Fütterung ante partum und Überkonditionierung der Tiere begünstigt (SCHRÖDER & STAUFENBIEL 2006; STOCKDALE 2001)

Bei zunehmendem Fettgewebe ist die Empfindlichkeit der Adipozyten gegenüber β -HBS, Glukose und Insulin vermindert (HERDT 2000; RUKKWAMSUK et al. 1999).

Bei Kühen mit übermäßiger Körperkondition, zeigte sich im Zeitraum um die Kalbung eine erhöhte Sekretion von TNF- α , Leptin und Adiponektin aus den Adipozyten. Ebenso stellte man stark erhöhte Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine, TNF-a, IL-1, IL-6 im Blut dieser Tiere fest (AMETAJ et al. 2005; KOMATSU et al. 2003). Vor allem TNF- α hemmt beim Rind die Fresslust und reduziert die Insulinsensitivität, was zu verstärkter Lipolyse führt (AMETAJ et al. 2005; KUSHIBIKI et al. 2003; VAN MIERT 1995).

Die zusätzliche Verminderung Futteraufnahme durch Begleiterkrankungen oder den Stress einer Schweregeburt können ebenso eine übermäßige Lipomobilisation begünstigen (HÄDRICH 2007; STÜRMER 2009).

Nach der Kalbung erhöht die zunehmende Gabe von Protein im Kraftfutter das Risiko für eine Leberverfettung (MURONDOTI et al. 2002).

2.9.3.3. Folgen pathologischer Stoffwechselfvorgänge

Das durch das Energiedefizit im peripartalen Zeitraum verursachte Fettlebersyndrom und Ketose und die damit einhergehende Schwächung des Immunsystems stehen im Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen (GOFF & HORST 1997b; HAMMON et al. 2006b; RUKKWAMSUK et al. 1999). Beschrieben sind unter anderem Auswirkungen auf die Entstehung von Metritiden, Mastitiden, Klauenerkrankungen, Labmagenverlagerungen und Fruchtbarkeitsstörungen (BOBE et al. 2004; DUFFIELD 2000; HEUER et al. 1999b; JORRITSMA et al. 2003; KOLLER et al. 2003; LEBLANC et al. 2005; LLEWELLYN et al. 2007; STÜRMER 2009). Bei Kühen mit einem Leberfettgehalt von über 30% konnten Verschlechterte Heilungsraten nach Erkrankung festgestellt werden (SAFFAF 2015)

2.9.4 Auswahl von Parametern zur Beurteilung des Energiestoffwechsels

Ein dauerhaft erhöhter Serumwert für NEFA weist auf eine übermäßige Lipomobilistaion hin. Daraus folgt auch eine erhöhte hepatische Aufnahme von NEFA mit Speicherung von TAG in der Leber und in deren Folge Leberverfettung (JORRITSMA et al. 2003). Die

Konzentration von NEFA im Serum zeigt den Grad der Anpassung an eine NEB und die Ausprägung der Fettmobilisation an (HERDT 2000; LE BLANC 2010; REIST et al. 2002; STÜRMER 2009).

Als weiterer Indikator für eine NEB bzw. einen zu niedrigen Glukosespiegel im Blut eignet sich der β -HBS Wert im Serum (OETZEL 2004; REIST et al. 2002). Angesichts erhöhter Lipolyse und eines sinkenden Glukosespiegels im Blut erfolgt Ketogenese. Erhöhte Ketonkörperspiegel sind mit dem Grad der Leberverfettung korreliert (FÜRL 1989; STÜRMER 2009). Die Erhöhung der Ketonkörper tritt etwas zeitversetzt zur maximalen Lipolyse auf, da die Glukoneogenese zunächst über die Mobilisierung von Körperreserven erfolgt, zu denen auch glukogene Aminosäuren aus den körpereigenen Eiweißspeichern gehören. (FÜRL 1989; RUKKWAMSUK et al. 1999).

Tiere mit erhöhten NEFA und β -HBS Spiegel im Serum zeigen in verschiedenen Studien eine stärkere Insulinresistenz bzw. -Insulinsekretion (HOLTENIUS et al. 2003; OHTSUKA et al. 2001). In einer vergleichenden Untersuchung von gesunden Tieren, Tieren mit Fettleber und Tieren mit Fettleber und Ketose in der zweiten und dritten Laktationswoche zeigten die kranken Tiere in einem hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test eine ausgeprägte Insulinresistenz. Die maximale biologische Antwort des Insulins bei den Tieren mit Leberverfettung und Ketose war gegenüber den gesunden Tieren um 60% reduziert (KRÄFT 2004).

In mehreren Studien wurde eine verringerte TG-Konzentration im Serum bei Kühen mit Lipomobilisationssyndrom festgestellt (GONZÁLEZ et al. 2011; GROSS et al. 2015; SEVINC et al. 1998; VAN DEN TOP et al. 2005). Die Autoren begründen dies mit einer erhöhten Aufnahme durch die Milchdrüse und mit der begrenzten Fähigkeit der Ausschleusung von TG-haltigen Lipoproteinen aus der Leber.

Der Glukosegehalt korreliert positiv mit der Energiebilanz bei Milchkühen. Je höher die nachweislichen Glukose-Konzentrationen im Blutserum desto ausgeglichener ist der Energiestoffwechsel (REIST et al. 2002). In der Früh-laktation ist der Glukosemangel bis zu einem gewissen Grad physiologisch, jedoch konnten signifikante Korrelationen zwischen

verminderten Serumglukosewerten und mangelhafter Anpassung an eine NEB sowie erhöhtem hepatischen Fettgehalt festgestellt werden (GRUM et al. 1996; JORRITSMA et al. 2003; STÜRMER 2009). Bei Kühen mit einem Leberfettgehalt über 45% wurde eine besonders hohe Glukosekonzentration entsprechend dem Zustand bei Insulinresistenz nachgewiesen (SAFFAF 2015).

Die Konzentration des Cholesterins im Blut spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik des Lipomobilisationssyndroms und Lebersynthesestörungen und ist im Rahmen der Früherkennung von Erkrankungen im peripartalen Zeitraum als Indikator geeignet (FÜRLL 2013; KANEENE et al. 1997). Kühe mit NEB und erhöhtem Leberfettgehalt zeigen eine verringerte Konzentration von Cholesterin im Serum (KESSLER et al. 2014; REIST et al. 2002; SAFFAF 2015; SEVINC et al. 2003; VAN DEN TOP et al. 2005).

2.10 Parallelen zwischen Parodontitis und DD

2.10.1 Bakterielles Konsortium

Bei beiden Erkrankungen zeigt sich ein breites Spektrum an beteiligten Erregern. Wenn sich bei beiden Erkrankungen die Subspezies der Erreger nur teilweise überschneiden, so sind doch einige Übereinstimmungen bezüglich des Mikrobioms bei Mensch und Rind festzustellen.

Campylobacter sp. finden sich als Frühbesiedler der Läsionen in beiden Krankheitsbildern. *Fusobakterien* wird bei beiden Erkrankungen eine maßgebliche Rolle als Wegbereiter für andere Mikroorganismen zugeschrieben. Schließlich finden sich bei beiden Erkrankungen *Treponemen*, teilweise mit hoher genetischer Übereinstimmung zwischen den vorkommenden Phylotypen.

2.10.2 Umweltbedingungen als Risikofaktor

Feuchte Umgebung, die mit mangelnder Hygiene einhergeht, begünstigt die Entstehung der DD. Hier könnte eine Parallele zu den feuchten Bedingungen in der Mundhöhle sowie dem Risikofaktor der schlechten oralen Hygiene bei Parodontitis gezogen werden

2.10.3 Rezidivierender Krankheitsverlauf

Ähnlich wie die Parodontitis, zeigt die DD einen rezidivierenden, schubweisen Verlauf, der auf die Abwehrlage des Wirtes zurückgeführt wird.

2.10.4 Pathohistologie

Wie bei der DD können bei der Parodontitis histologisch unterschiedliche Stadien beschrieben werden. Neben der bei beiden Krankheiten sichtbaren Entzündungsreaktion, die durch perivaskuläre Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Zellen gekennzeichnet ist,

ist in beiden Fällen auch blasige Degeneration von Fibroblasten und Kollagenzerstörung auszumachen.

2.10.5 Prävention und Therapie

Bei beiden Erkrankungen wird der Prophylaxe, genauer der Hygiene, Pflege und Reinigung der betroffenen Körperregionen große Bedeutung zugemessen. Die Ergänzenden Behandlungsmethoden wie Antibiotikaeinsatz oder chirurgische Therapie sind in beiden Fällen nur teilweise erfolgversprechend bzw. als Maßnahmen in fortgeschrittenen Stadien angeraten.

2.10.6 Stoffwechsel

Die Risikofaktoren für die Parodontitis des Menschen umfassen Fettleibigkeit, Insulinresistenz und gestörte Immunabwehr, alles Faktoren, die auch bei überkonditionierten Milchkühen um die Geburt vorhanden sind und die dem humanen MS und Diabetes ähneln. (REFAAI et al. 2013; VORSPOHL 2011). Das beim Menschen beschriebene, durch Insulinresistenz verursachte, proinflammatorische Stoffwechselprofil könnte auch bei Milchkühen die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung der DD erklären.

2.10.7 Fragestellung der vorliegenden Studie

Aufgrund der vor allem im bakteriellen Konsortium und Krankheitsverlauf auffälligen Parallelen zwischen der humanen Parodontitis und der DD des Rindes, lautet die dieser Studie zugrundeliegende Hypothese: Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Verhalten ausgewählter Parameter des Stoffwechselprofils von Milchkühen und dem Vorkommen der DD in verschiedenen Ausprägungen.

3 Material und Methoden

Die vorliegende Studie gliederte sich in einen Pilotversuch und eine Hauptstudie, die unter dem Aktenzeichen 2347-A-31-2014 beim brandenburgischen Landesamt für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz angezeigt und genehmigt wurden.

3.1 Pilotversuch

Zuerst wurde ein Pilotversuch durchgeführt, der zur Konkretisierung des Studiendesigns für den Hauptversuch beitragen sollte. Im Pilotversuch wurden die gewählten Variablen zur Einschätzung der Stoffwechselsituation unter besonderer Berücksichtigung des Energiestoffwechsels bei einer Stichprobe Kühe mit und ohne klinische Anzeichen der DD bestimmt um erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Energiestoffwechsel und der DD zu erhalten. Auf Grundlage der erzielten Ergebnisse sollte außerdem die Stichprobengröße für den Hauptversuch bestimmt werden.

3.1.1 Studienbetrieb und Zeitraum

Der Pilotversuch fand im Zeitraum Dezember 2013- April 2014 in einem landwirtschaftlichen Betrieb in Brandenburg mit ca. 350 melkenden Kühen der Rasse Deutsch Holstein statt. Der Betrieb war dem Landeskontrollverband Brandenburg angeschlossen und beteiligte sich an der monatlichen Milchleistungsprüfung. Die Tiere waren in einem in den 1990er Jahren zum Laufstall mit Hochboxen umgebauten Stall einer ehemaligen landwirtschaftlichen Produktionsgenossenschaft der DDR untergebracht. Die Hochboxen waren mit Gummimatten versehen, die Laufgänge bestanden teils aus planbefestigtem Beton mit gefrästen Rillen, teils aus Spaltenböden mit Gummiauflage. Bei dem Melkstand handelte es sich um einen 8 mal 8 Fischgrätenmelkstand. Gemolken wurde zweimal täglich.

3.1.2 Tiere

Es wurden Tiere der Rasse Deutsch-Holstein aus der primiparen und multiparen Hochleistungsgruppe des Betriebes untersucht. Alle Tiere erhielten die gleiche Totale Mischration.

3.1.3 Studiendesign

3.1.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Von Klauenerkrankungen abgesehen, augenscheinlich gesunde Tiere, wurden zunächst in drei Fallgruppen (FG) mit je 30 Probanden eingeteilt.

Tiere der **FG 1** (lahm) zeigten an allen Gliedmaßen das M0 Stadium und an mindestens einer Klaue eine mindestens mittelgradige, nicht infektiöse Klauenerkrankung.

Tiere der **FG 2** (DD) zeigten an mindestens einer Gliedmaße ein akutes M2 Stadium.

Tiere der **FG 3** (gesund) waren an allen Gliedmaßen frei von Klauenerkrankungen. Bei Tieren dieser Gruppe war bis zum Studienbeginn kein Auftreten von DD dokumentiert worden. Zur Überprüfung der Krankheitsgeschichte wurden die Dokumentation des überregionalen Unternehmens für Klauenpflege sowie, falls vorhanden, die tierärztliche und betriebliche Dokumentation herangezogen.

Tiere mit einer anlässlich der Laboruntersuchung ermittelten Leukozytenzahl außerhalb der für das diagnostische Labor der Klinik für Klauentiere ermittelten Referenzbereiches (5 bis 10 G/l) wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da das Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung unbekannter Genese angenommen werden musste.

3.1.3.2 Durchführung

Die Beurteilung der Klauen der Hintergliedmaßen erfolgte zunächst, nach der von RELUN et al. (2011) beschriebenen Methode, im Melkstand während der täglichen Melkroutine. Die Ballenregion der Hintergliedmaßen wurde visuell inspiziert, teilweise unter Zuhilfenahme

eines an einer Teleskopstange befestigten Spiegels, zur Feststellung des Vorliegens einer DD. Die Häufigkeit der jeweiligen Krankheitsstadien M1, M2, M3, M4 wurde erfasst und Tiere zur Blutentnahme ausgewählt.

Die im Melkstand ermittelten, an M2 erkrankten sowie gesunden Tiere wurden separiert und in den Klauenstand verbracht. Die Klauen wurden nach Reinigung an der angehobenen Gliedmaße beurteilt, wobei überprüft wurde, ob das Krankheitsstadium im Melkstand korrekt erkannt worden war.

Sofern eine DD im M2 Stadium vorlag, wurde eine lokale Behandlung mit Chortetrazyklinspray (CYCLO® Spray, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) wie vom Hersteller empfohlen, durchgeführt und im Anschluss Blut entnommen.

Bei Tieren der FG 3, augenscheinlich gesunde Tiere ohne Klauenerkrankung, wurde zu Vergleichszwecken ebenfalls Blut entnommen. Der Lahmheitsgrad aller Tiere wurde mittels Bewegungsanalyse nach SPRECHER et al. (1997) beurteilt und dokumentiert.

Die Serumproben wurden spätestens zwei Stunden nach Entnahme zentrifugiert und anschließend gekühlt. Die Vollblutproben wurden sofort nach Entnahme kühl gelagert. Anschließend wurden alle Proben im Labor der Klinik für Klautiere in Berlin untersucht. Folgende Parameter wurden erhoben und verglichen: Blutbild und Differentialblutbild, β -Hydroxybutyrat (β -HBS), Glukose, NEFA, Triglyzeride, Cholesterin. (Probenverarbeitung & Analysemethoden s. Kapitel 3.2.4 bzw. 3.2.5)

3.1.4 Statistische Methodik

Die erhobenen Daten wurden in zuerst in Excel-Tabellen erfasst (Excel 2013, Microsoft Corporation) und zur weiteren Analyse in SPSS (IBM SPSS Statistics, IBM) exportiert. Von allen begutachteten Tieren wurde die Ohrmarkennummer, die FG-Zugehörigkeit, das M-Stadium jeder Gliedmaße, der Sprecherscore sowie die Ergebnisse der Blutuntersuchung des Labors der Klinik für Klautiere dokumentiert.

Alle Blutparameter wurden durch Erstellung von Q-Q-Diagrammen und Anwendung des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests sowie des Shapiro Wilk Tests auf Normalverteilung überprüft.

Mittelwertvergleiche zwischen den FG wurden für normalverteilte Werte mit einfaktorieller Varianzanalyse gezogen. Gleichzeitig wurde die Varianzhomogenität mit dem Leneve-Test überprüft, um die Auswahl eines Post-Hoc-Testverfahrens zu treffen.

Für nichtparametrische Werte wurde der Vergleich mit einfaktorieller ANOVA nach Kruskal-Wallis und paarweisem Mehrfachvergleich vorgenommen. Bei der verwendeten Post-hoc-Analyse handelt es sich um den Dunn-Bonferroni-Test.

Das Signifikanzniveau war bei 0,05 festgelegt, das Konfidenzintervall bei 95%.

3.2 Ergebnisse des Pilotversuchs

Während der Pilotphase ergaben sich Schwierigkeiten bei der visuellen Begutachtung der Unterfüße im Melkstand. Ein bisweilen hoher Verschmutzungsgrad der Unterfüße, gepaart mit ungünstiger Zugänglichkeit der Gliedmaßen im Fischgrätenmelkstand, ließen keine sichere Befunderhebung zu. Es musste dazu übergegangen werden, die Unterfüße der Kühe vor deren Beurteilung zu reinigen, indem sie mit einem Wasserschlauch abgespritzt wurden. Wenn die Klauen ausreichend gesäubert werden konnten, ließ sich verlässlich erkennen, ob eine DD vorlag. Eine sichere Aussage über das Bestehen eines M2 Stadiums ließ sich in dem für die Pilotstudie ausgewählten Betrieb erst bei angehobener Gliedmaße im Klauenstand treffen.

Die statistische Auswertung der Resultate der Blutuntersuchung zeigte, dass trotz begrenzten Stichprobenumfangs bereits signifikante Unterschiede bezüglich der Konzentration der folgenden Parameter im Blut der Versuchs- und Kontrolltiere ermittelt werden konnten: NEFA, Cholesterin, Triglyzeride und β -HBS. Die Tiere der DD-Gruppe wiesen im Vergleich zur gesunden Gruppe höhere Serumkonzentrationen (SK) an NEFA ($p=0,0$), Cholesterin ($p= 0,055$), Triglyzeriden ($p=0,0$) und Glukose ($p=0,0$) und niedrigere SK für β -HBS ($p = 0,0$) auf als die gesunde Gruppe.

Um den Einfluss von Lahmheit auf die Laborparameter einschätzen zu können, wurden nachträglich weitere 30 Tiere untersucht und beprobt. Die Tiere der FG 1 (lahm) litten nicht an DD, sondern an nicht-infektiös bedingten Klauenerkrankungen, die mit Lahmheit einhergingen. Tiere dieser Gruppe wiesen im Schnitt einen höheren Lahmheitsgrad nach SPRECHER et al. (1997) auf, als Tiere der FG 2 (DD). Es zeigten sich trotzdem geringere

Unterschiede zwischen den SK für NEFA, β -HBS zur FG 3(gesund) als zur FG 2 (DD), was die These, die der im Anschluss geplanten Studie zu Grunde liegt, bekräftigte (s. Abb. 7-9).

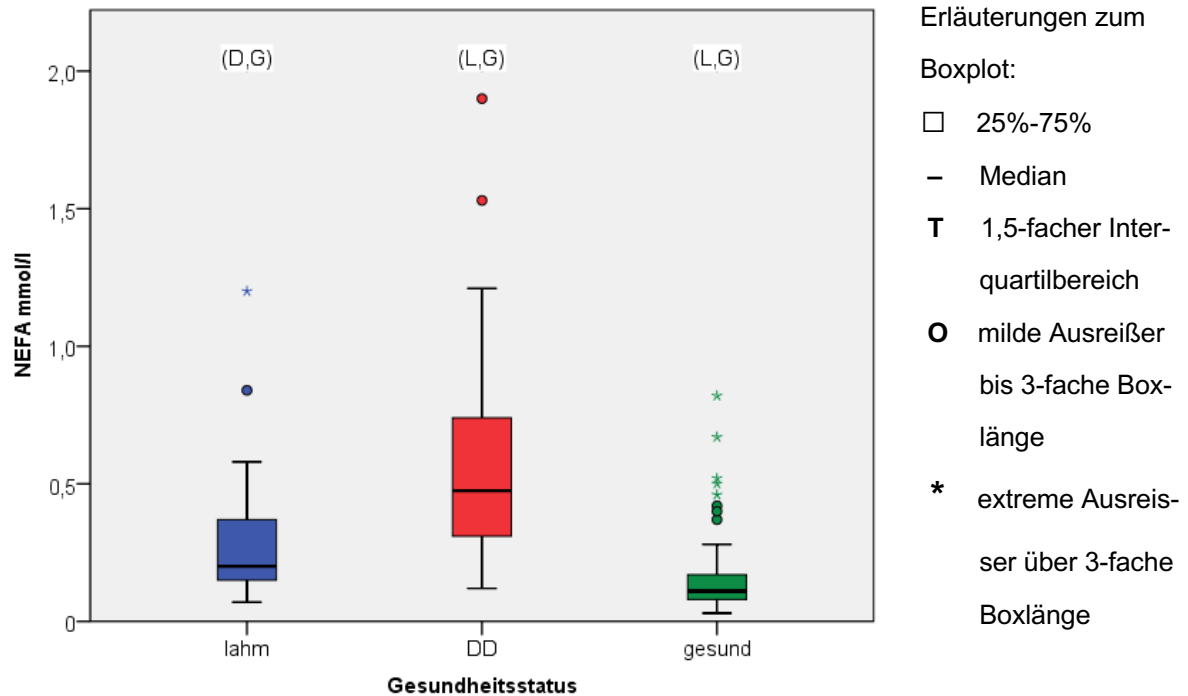


Abbildung 7: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für NEFA der verschiedenen Fallgruppen
 Boxplot der SK (mmol/l) für NEFA in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün). In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (1=L,2=D,3=G)

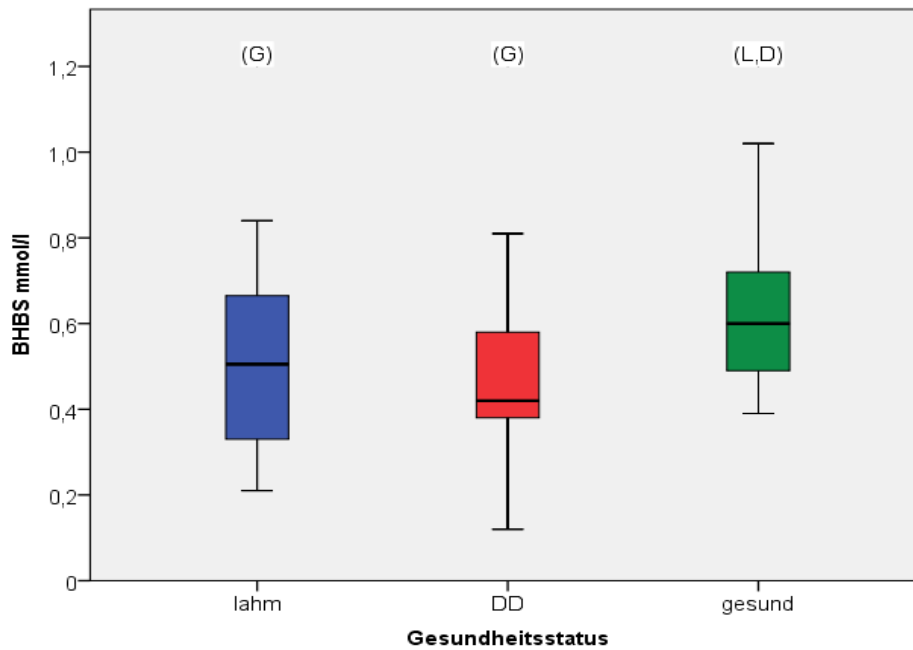


Abbildung 8: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für β -HBS der verschiedenen Fallgruppen
 Boxplot der SK (mmol/l) für β -HBS in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün). In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (1=L,2=D,3=G)

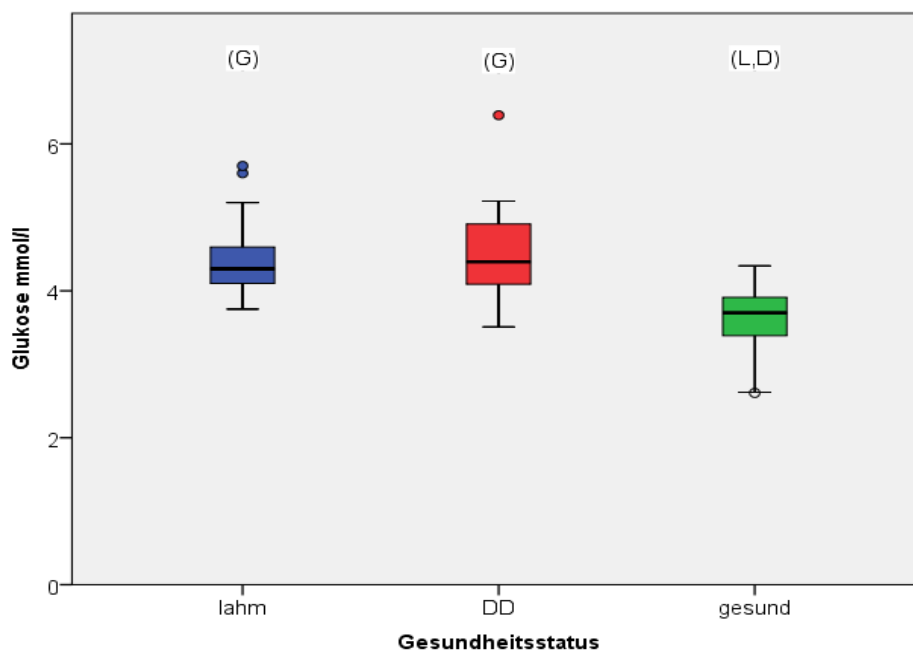


Abbildung 9: Ergebnisse des Pilotversuchs: SK für von Glukose der verschiedenen Fallgruppen
 Boxplot der SK (mmol/l) für β -HBS in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün). In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (1=L,2=D,3=G)

3.2 Hauptstudie

Aus den Ergebnissen des Pilotversuches wurde nach Konsultation der Mitarbeiter/-innen des Instituts für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie der Freien Universität Berlin eine erforderliche Stichprobengröße von 300 Tieren von 5 Betrieben für den Hauptversuch ermittelt.

Das Studiendesign wurde entsprechend der bei der Durchführung des Pilotversuches gewonnenen Erkenntnisse angepasst

3.2.1 Studienbetriebe und Zeitraum

Es wurden fünf landwirtschaftliche Betriebe in die Studie einbezogen. Durch eine Mindestgröße der Betriebe von 200 melkenden Kühen sollte das Auffinden ausreichender Fallzahlen erreicht werden. In Absprache mit dem zuständigen Unternehmen für die Durchführung der professionellen Klauenpflege wurden passende Betriebe, die alle Kriterien erfüllten, ausgesucht und die Erlaubnis der Betriebsleiter zur Durchführung der Studie eingeholt.

In allen Betrieben wurde eine zu 100% bedarfsdeckende Totale Mischration (TMR) gefüttert, die den Tieren ad libitum zur Verfügung stand. Des Weiteren war eine regelmäßige Klauenpflege in den Betrieben etabliert. Der Herdenschnitt wurde durch dasselbe kooperierende Unternehmen für die professionelle Klauenpflege in den verschiedenen Betrieben im Abstand von 4-6 Monaten durchgeführt. Der Versuch fand im Zeitraum von Oktober 2014 bis Juli 2015 statt.

Die Betriebe befanden sich im Bundesland Brandenburg in einer Entfernung von etwa 100 km von der Klinik für Klauentiere.

In allen Betrieben gab es mindestens eine Hochleistungs-, eine Mittelleistungs- und eine Niederleistungsgruppe. In einigen Betrieben bestanden gesonderte Gruppen für Erstkalbinnen. Alle Betriebe hielten die melkenden Tiere ausschließlich im Stall.

Tabelle 2: Angaben zu den fünf Studienbetrieben: Betriebskennung, Anzahl Kühe, Boden- und Liegeflächengestaltung und Klauenpflegeintervall

Betriebskennung	Anzahl Kühe	Bodenbelag	Liegeflächen	Klauenpflegeintervall
F	500	Planbefestigt	Tiefstreu	Alle 6 Monate
T	920	Planbefestigt	Tiefstreu	Alle 4 Monate
N	750	Gummispalten	Gummimatten	Alle 5 Monate
P	700	Gummimatten	Gummimatten	Alle 4 Monate
M	600	Gummimatten	Gummimatten	Alle 4 Monate

3.2.2 Tiere

Bei den zur Beprobung ausgewählten Tieren handelte es sich um Milchrinder der Rasse Deutsch-Holstein. Alle Studientiere waren mindestens 14 Tage p.p. und nicht trockenstehend.

3.2.3 Studiendesign

3.2.3.1 Ein und Ausschlusskriterien

Die Einteilung in drei FG erfolgte entsprechend dem Pilotversuch.

Tiere mit einer anlässlich der Laboruntersuchung ermittelten Leukozytenzahl von unter 5 oder über 10 G/l wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen.

3.2.3.2 Durchführung

Die Beurteilung der Klauen und die anschließende Blutprobenentnahme fanden während des Herdenschnittes in den Studienbetrieben statt. Alle Tiere einer Stallgruppe wurden separiert und aus einem Vorwartebereich nacheinander in einen hydraulischen Klauenstand verbracht. Die Gliedmaßen wurden diagonal zueinander angehoben und von überregional tätigen, professionellen Klauenpflegern gepflegt. Dabei wurde der DD-Status der

Hintergliedmaßen aller Tiere durch die Studienleiterin beurteilt. Die Einstufung erfolgte nach dem Beurteilungsschema nach Döpfer (DÖPFER et al. 2004).

Die Beurteilung der Vordergliedmaßen wurde nur durchgeführt, wenn es zur Sicherstellung der FG-Zugehörigkeit notwendig war.

Die Studie wurde in zwei Betriebsbesuche unterteilt, die an zwei aufeinanderfolgenden Terminen für den Herdenschnitt des jeweiligen Betriebes stattfanden. Beim ersten Besuch wurden die in Frage kommenden Tiere gemäß den Befunden an den Klauen den drei FG zugeordnet.

Entgegen dem Pilotversuch wurden im Hauptversuch Tiere aller Laktationsstadien in die Studie aufgenommen, um den Einfluss des Laktationsstatus auf die relevanten Blutparameter und auf die Erkrankung mit DD beurteilen zu können.

Es wurde in jedem Betrieb eine möglichst gleichmäßige Verteilung der beprobten Tiere über die gesamte Laktation angestrebt. Da in allen Betrieben die Tiere in Stallgruppen nach Leistung und somit grob nach Laktationsstadium aufgestellt waren, wurde die Probandenzahl anteilig auf die bestehenden Stallgruppen verteilt, und jeweils von den ersten geeigneten Tieren einer Stallgruppe, die die Einschlusskriterien für FG 2 oder FG 3 erfüllten, Blut entnommen. Für die Tiere der FG 1 (lahm), wurde keine Rücksicht auf die Verteilung über die Leistungsgruppen genommen, sondern wegen der geringen Zahl geeigneter Tiere, jedes vorkommende beprobt.

Beim ersten Besuch wurden auf jedem Betrieb durchschnittlich 50 Tiere in die Studie aufgenommen, jeweils etwa 20 Tiere der gesunden Gruppe und der DD-Gruppe, sowie möglichst viele Tiere der lahmen Gruppe. Diese wurden im Nachhinein zusätzlich auf 4 Leistungsgruppen (LG) nach Tagen in Laktation aufgeteilt. Die Gruppen bestehen aus Tieren von 14 bis 70 Tagen (LG-1), 70-150 Tagen (LG-2), 150-250 Tagen (LG-3) und über 250 Tagen (LG-4) in Laktation.

Während des zweiten Besuches wurde auf allen Betrieben bei den selben Tieren, die während des ersten Besuchs den FG 2 (DD) und 3 (gesund) zugeordnet worden waren, erneut eine Beurteilung der Klauengesundheit vorgenommen und bei Veränderung des DD-Status Blutproben entnommen. Die daraus resultierenden Daten sollten Aufschluss über die Veränderung der Blutparameter bei Veränderung des DD-Status geben. Zusätzlich wurde weiteren Tieren die der FG 1 (lahm) zuzuordnen waren Blut entnommen.

3.2.4 Probennahme und –Verarbeitung

Die Entnahme von max. 2x9ml Vollblut erfolgte in EDTA und Serum-Monovetten®-Röhrchen (Sarstedt AG % Co., Nümbrecht, Deutschland) mittels 1,6mm Kanüle aus den Aa. bzw Vv. coccygeae. Die Uhrzeit der Blutentnahme wurde dokumentiert. Sofort im Anschluss an die Probennahme wurden die EDTA-Röhrchen kurz geschwenkt und bei +4 - +8°C gekühlt aufbewahrt. Die Bestimmung der Leukozytenzahl erfolgte innerhalb von 14 Stunden nach der Blutentnahme.

Das Blut in den Serumröhrchen wurde innerhalb von 2 Stunden nach der Probennahme zentrifugiert und anschließend gekühlt bei +4 - +8°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert. Spätestens 12 Stunden nach Zentrifugation wurde das Serum abpipettiert, und bis zur weiteren Analyse bei -21°C tiefgefroren gelagert. Seren mit makroskopisch sichtbarer Hämolyse (Rosafärbung) wurden aufgrund möglicher Veränderungen von Messwerten verworfen (STOKOL & NYDAM 2006).

3.2.5 Blutanalysen

Sämtliche Blutproben wurden im Labor der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin untersucht.

Bestimmung der Leukozytenzahl aus dem Vollblut:

Die Leukozytenzahl wurde mittels Impedanzmessung durch ein „scil VET abc“-Hämatologiegerät (scil animal care company GmbH, Viernheim, Deutschland) bestimmt.

Stoffwechselfparameter:

Die Bestimmung der folgenden Stoffwechselfparameter erfolgte aus dem Serum mit einem vollautomatischen Nasschemieanalyser „Cobas Mira Plus“ (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz). Die folgenden Testkits fanden dabei Anwendung:

Glukose:

Enzymatische Bestimmung mit Hexokinase/G6P-Dehydrogenase unter Verwendung des Reagenzkits „GLUCOSE Hexokinase, flüssig“ (LT-GLH 052, Labor+Technik LT-SYS® Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland)

Nicht-veresterte-Fettsäuren:

Kolorimetrische enzymatische Bestimmung mit Acyl CoA Synthetase und -Oxidase unter Verwendung des Reagenzkits „NEFA“ (FA115, Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK)

β-Hydroxybutyrat:

Enzymatische Bestimmung mit 3-Hydroxybutyratdehydrogenase unter Verwendung des Reagenzkits „RANBUT“ (RB1007 & 1008, Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK).

Triglyzeride:

Kolorimetrische enzymatische Bestimmung mit Glycerin-3-Phosphatoxidase unter Verwendung des Reagenzkits „TRIGLYCERIDE GPO-PAP, flüssig“ (LT-TR 0051, Labor+Technik LT-SYS® Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland).

Cholesterin:

Kolorimetrische enzymatische Bestimmung mit Cholesterinesterase und-Oxidase unter Verwendung des Reagenzkits „CHOLESTERIN CHOD-PAP, flüssig“ (LT-CH 0023 & 0503, Labor+Technik LT-SYS® Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland).

3.2.6 Statistische Methodik

3.2.6.1 Datenerfassung

Die erhobenen Daten wurden zuerst in Excel-Tabellen erfasst (Excel 2013, Microsoft Corporation) und zur weiteren Analyse in SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22, 2013, IBM) exportiert.

In einem ersten Datenblatt wurden von allen begutachteten Tieren die Ohrmarkennummer, der Betrieb, das M-Stadium jeder Gliedmaße und das Haltungssystem in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächenbeschaffenheit dokumentiert.

In einem weiteren Datenblatt erhielt jedes Tier, dem eine Blutprobe entnommen wurde, eine Fallnummer, in der der Betrieb, der Gesundheitsstatus und die Tiernummer codiert wurden. Des Weiteren wurden Variablen für Betrieb, LG, Laktationsnummer und Blutentnahmezeitpunkt in Abhängigkeit vom Studienbeginn des jeweiligen Probetages kategorisiert aufgenommen.

Die Leukozytenzahl jedes Tieres und die SK für Glukose, NEFA, β -HBS, Triglyzeride und Cholesterin wurden entsprechend den Ergebnissen des Labors der Klinik für Klauentiere in das Datenblatt übertragen.

3.2.6.2 Korrektur der SK um den Zeitfaktor

Wie Untersuchungen zeigen, verändern sich die SK für Lipid- und Kohlenhydratparameter bereits nach einigen Stunden des Fastens. Da die Studientiere im Vorwartebereich des Klauenschnittes in der Regel kein Futter vorliegen hatten, war die Berücksichtigung des Zeitintervalls von der letzten Futteraufnahme bis zum Klauenschnitt notwendig. Diese Berechnungen wurden für jeden Betrieb und Blutparameter separat durchgeführt. Bei der grafischen Darstellung der SK der Blutparameter in Bezug auf das verstrichene Zeitintervall zwischen letzter Futteraufnahme und Probenentnahme zeigten sich zunächst lineare, je nach Parameter positive bzw. negative Steigungen für Entnahmezeitpunkte bis 4 Stunden nach Beginn der Probennahme. Deutlich seltener kamen Proben vor, die ab 5 bis 8 Stunden nach Beginn entnommen worden waren (46 von 263 Proben). Diese zeigten größere, nicht linear verlaufende Veränderungen in den ermittelten Messwerten. Deshalb wurden in einer ersten Berechnung alle diese Werte als eine Kategorie „über 4h“ zusammengefasst (Version E wie Einschluss) und in einer zweiten Arbeitsversion komplett ausgeschlossen (Version A wie Ausschluss).

Die Regressionskoeffizienten, die sich für jeden Betrieb und Blutparameter bei der Berechnung mittels generalisierter linearer Modelle (GLM), mit Entnahmezeitpunkt als unabhängige Variable und Betrieb als festem Faktor ergaben, wurden mit der Anzahl

verstrichener Stunden seit der Blutentnahme multipliziert und das Produkt zur ursprünglichen SK addiert bzw. subtrahiert. Falls sich daraufhin negative Werte ergaben, wurden diese auf den Wert Null heraufgesetzt. Diese SK wurden als neue Variablen sowohl in der Version mit Einschluss aller Fälle als auch der Version mit Ausschluss aller Fälle über 4h, in das Datenblatt aufgenommen. Alle weiteren statistischen Berechnungen wurden mit den so angepassten SK, mit einem Wert pro Parameter und Tier, jeweils für jede Version durchgeführt und miteinander verglichen.

Die Regressionskoeffizienten zur Korrektur der SK je Betrieb im Ausschluss bzw. Einschluss sind in der folgenden Tabelle (Tab. 3) dargestellt:

Tabelle 3: Regressionskoeffizienten zur Korrektur der einzelnen Blutparameter um den Zeitfaktor je Betrieb und Datenversion

Blutparameter	Regressionskoeffizient für Betrieb F/T/N/P/M bei	
	Version E (Einschluss)	Version A (Ausschluss)
NEFA	0,02 / 0,031 / 0,095 / 0,165 / 0,065	0,001 / 0,029 / 0,163 / 0,045 / 0,078
β-HBS	-0,018 / -0,032 / -0,023 / -0,05 / -0,056	-0,002 / 0,001 / -0,023 / -0,059 / -0,080
Glukose	0,037 / -0,057 / -0,058 / 0,117 / 0,117	0,023 / -0,071 / 0,041 / 0,017 / 0,027
Triglyzeride	0,004 / 0,005 / 0,008 / 0,003 / 0,005	0,002 / 0,004 / 0,01 / 0,005 / 0,006
Cholesterin	-0,058 / 0,091 / -0,146 / 0,324 / -0,274	-0,098 / 0,297 / -0,094 / 0,213 / -0,273

3.2.6.3 Verteilungsanalyse

Die SK aller Blutparameter wurden durch Erstellung von Q-Q-Diagrammen und Anwendung des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest sowie des Shapiro Wilk Test auf Normalverteilung überprüft.

3.2.6.4 Vergleich der Mittelwerte und Mediane

Die Mittelwerte bzw. Mediawerte der Blutanalysen wurden betriebsübergreifend zwischen den vier LG und drei FG verglichen, als auch innerbetrieblich zwischen den drei FG.

Das Signifikanzniveau war bei 0,05 festgelegt, das Konfidenzintervall bei 95%.

Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen wurden für normalverteilte Werte mit einfaktorieller Varianzanalyse gezogen. Gleichzeitig wurde die Varianzhomogenität mit dem Leneve-Test überprüft, um die Auswahl eines Post-Hoc-Testverfahrens zu treffen.

Für nichtparametrische Werte wurde der Vergleich mit einfaktorieller ANOVA nach Kruskal-Wallis und paarweisem Mehrfachvergleich vorgenommen. Bei der verwendeten Post-hoc-Analyse handelt es sich um den Dunn-Bonferroni-Test.

3.2.6.5 Effekte auf die Blutparameter

Zur Einschätzung der Effekte verschiedener Faktoren auf die SK der Blutparameter wurde für jeden Blutparameter als abhängige Variable betriebsübergreifend als auch betriebsspezifisch ein multivariablen generalisiertes Modell (GLM) mit schrittweisem Rückwärtsausschluss durchgeführt. Getestete, feste Faktoren waren dabei Gesundheitsstatus, Betrieb, LG und Laktationsnummer.

Als statistisch signifikant gilt ein P-Wert von kleiner gleich 0,05. Das Konfidenzintervall der Modellparameter lag entsprechend bei 95%.

3.2.6.6 Effekte auf den Gesundheitsstatus

Alle Blutparameter wurden in logistischen Regressionsmodellen mit „Betrieb“ als Zufallseffekt auf univariable Assoziation mit Gesundheitsstatus getestet und als Odds Ratio (OR) mit P-Wert und 95% Konfidenzintervall ausgedrückt. Als Endpunkte wurden jeweils der Gesundheitsstatus „lahm“ und „an DD erkrankt“ im Vergleich zu „gesund“ definiert.

Die SK wurden dafür vorab nach in der Literatur beschriebenen Referenzwerten, nach medizinischen und biologischen Gesichtspunkten in Kategorien eingeteilt (s. Tab. 4), da nicht grundsätzlich von einem linearen Zusammenhang zwischen SK und Krankheitschancen ausgegangen werden kann. Die kategoriale Einteilung wurde außerdem unter Beachtung der Gleichmäßigkeit der Frequenzen und unter Berücksichtigung der vorhandenen Spanne der Ergebnisse nach rechnerischer Angleichung der bestimmten SK modifiziert. Für manche Blutparameter waren keine Werte im physiologischen Referenzbereichen gemessen worden, bzw. wurden die Referenzbereiche durch die rechnerische Angleichung erniedrigt oder erhöht. Das Interesse liegt im Vergleich der Ausprägung der SK der verschiedenen Parameter zwischen den Fallgruppen. Es wurde keine Beurteilung in Bezug auf physiologische Referenzwerte vorgenommen.

Tabelle 4: Kategoriale Einteilung der SK (mmol/l) aller Blutparameter für das logistische Regressionsmodell

Blutparameter	Kategorien (mmol/l)			
	1	2	3	4
NEFA	0 - 0,2	0,2 - 0,4	0,4 - 0,6	> 0,6
β-HBS	0 - 0,4	0,4 - 0,6	0,6 - 0,8	> 0,8
Triglyzeride	0 - 0,1	0,1 - 0,15	0,15 - 0,2	> 0,2
Glukose	0 - 3,3	3,3 - 4	4 - 4,7	> 4,7
Cholesterin	0 - 3,5	3,5 - 4,5	4,5 - 6	> 6

Für die Beurteilung des Einflusses der Boden und Liegeflächenbeschaffenheit auf den Gesundheitsstatus wurden auf die Krankheitsdokumentation aller im Klauenstand begutachteten Tiere zurückgegriffen. Hierbei galten Tiere als an DD erkrankt, wenn sie eines der M-Stadien zeigten und als gesund, wenn sie frei von DD waren. Hier wurde ebenfalls zur Berechnung der OR ein logistisches Regressionsmodell mit dem Faktor Betrieb als Zufallseffekt und 95% Konfidenzintervall angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Befunderhebung an den Klauen der Hintergliedmaßen

4.1.1 Krankheitshäufigkeit

Auf der Suche nach Tieren, die die Einschlusskriterien für eine Blutentnahme erfüllten, wurden insgesamt 3148 Hintergliedmaßen beurteilt.

DD in verschiedenen Stadien wurde bei insgesamt 1075 von 1587 Tieren diagnostiziert.

Die Prävalenz in den Betrieben lag zwischen 39,5% DD-positiven Tieren in Betrieb T und 89,9 % an DD -positiven Tieren in Betrieb N. In Betrieb F wurde bei 43,1% der Tiere ein Stadium der DD festgestellt, Betriebe M und P zeigten eine Prävalenz von 81,8% und 86,8%. (s. Tab. 5 & Abb. 10)

Tabelle 5: Anzahl und Anteil der Tiere mit DD und ohne DD (gesund) in der gesamten Studienpopulation und in den einzelnen Betrieben

Betrieb		gesund	DD	Gesamt
F	Anzahl	218	165	383
	Anteil im Betrieb	56,9%	43,1%	
	Anteil an Gesamt	13,7%	10,4%	24,1%
T	Anzahl	164	107	271
	Anteil im Betrieb	60,5%	39,5%	
	Anteil an Gesamt	10,3%	6,7%	17,1%
N	Anzahl	31	275	306
	Anteil im Betrieb	10,1%	89,9%	
	Anteil an Gesamt	2,0%	17,3%	19,3%
P	Anzahl	40	263	303
	Anteil im Betrieb	13,2%	86,8%	
	Anteil an Gesamt	2,5%	16,6%	19,1%
M	Anzahl	59	265	324
	Anteil im Betrieb	18,2%	81,8%	
	Anteil an Gesamt	3,7%	16,7%	20,4%
Gesamt	Anzahl	512	1075	1587
	Anteil	32,2%	67,7%	

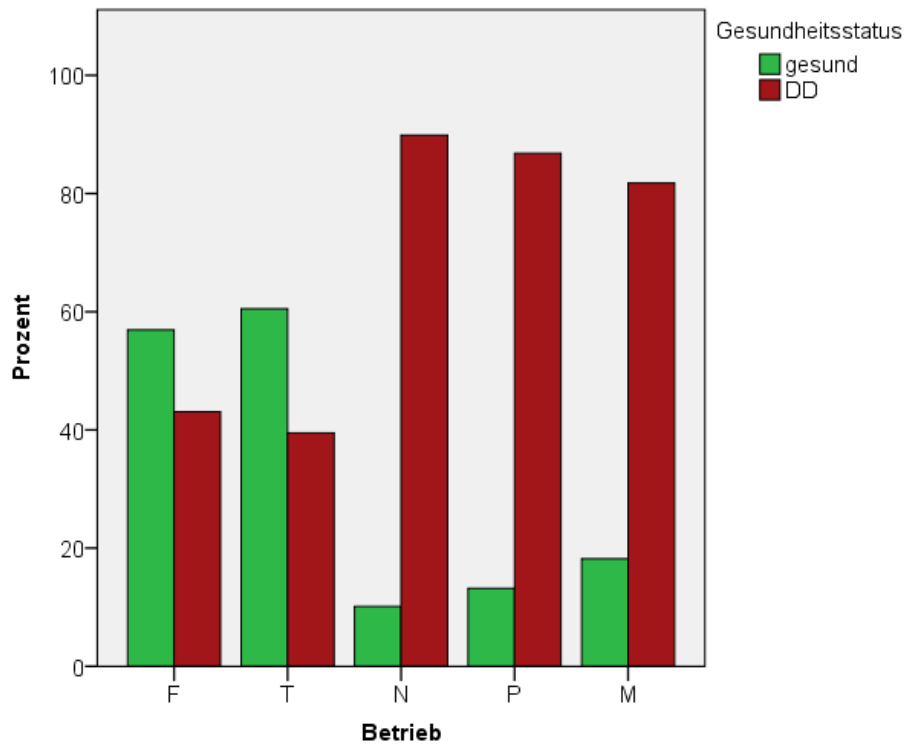


Abbildung 10: Vorkommen der DD in je Betrieb

Anteil (%) der Tiere mit (alle M-Stadien, rote Säulen) und ohne (grüne Säulen) DD im jeweiligen Betrieb (F: n= 383, T: n= 271; N: n= 306; P: n=303; M: n=324)

Der Anteil der Tiere, die an einer Hintergliedmaße DD aufwiesen, betrug bezogen auf die gesamte Studienpopulation 23,2% und bezogen auf die einzelnen Betriebe zwischen 19,1% und 32,7%. Der Anteil der Kühe, die an beiden Hintergliedmaßen DD aufwiesen, lag insgesamt bei 44,6% und schwankte innerhalb der Betriebe zwischen 18,5% und 66,7% (s. Tab. 6 und Abb. 11).

Tabelle 6: Anzahl und Anteil der gesunden (ohne DD), einseitig und beidseits an den Hintergliedmaßen an DD erkrankten Tiere
in der gesamten Studienpopulation und in den einzelnen Betrieben

Betrieb		gesund	DD		Gesamt
			einseitig	beidseits	
F	Anzahl	218	73	92	383
	Anteil im Betrieb	56,9%	19,1%	24,0%	
	Anteil an Gesamt	13,7%	4,6%	5,8%	24,1%
T	Anzahl	164	57	50	271
	Anteil im Betrieb	60,5%	21,0%	18,5%	
	Anteil an Gesamt	10,3%	3,6%	3,2%	17,1%
N	Anzahl	31	71	204	306
	Anteil im Betrieb	10,1%	23,2%	66,7%	
	Anteil an Gesamt	2,0%	4,5%	12,9%	19,3%
P	Anzahl	40	61	202	303
	Anteil im Betrieb	13,2%	20,1%	66,7%	
	Anteil an Gesamt	2,5%	3,8%	12,7%	19,3%
M	Anzahl	58	106	160	324
	Anteil im Betrieb	17,9%	32,7%	49,4%	
	Anteil an Gesamt	3,7%	6,7%	10,1%	20,4%
Gesamt	Anzahl	511	368	708	1587
	Anteil	32,2%	23,2%	44,6%	

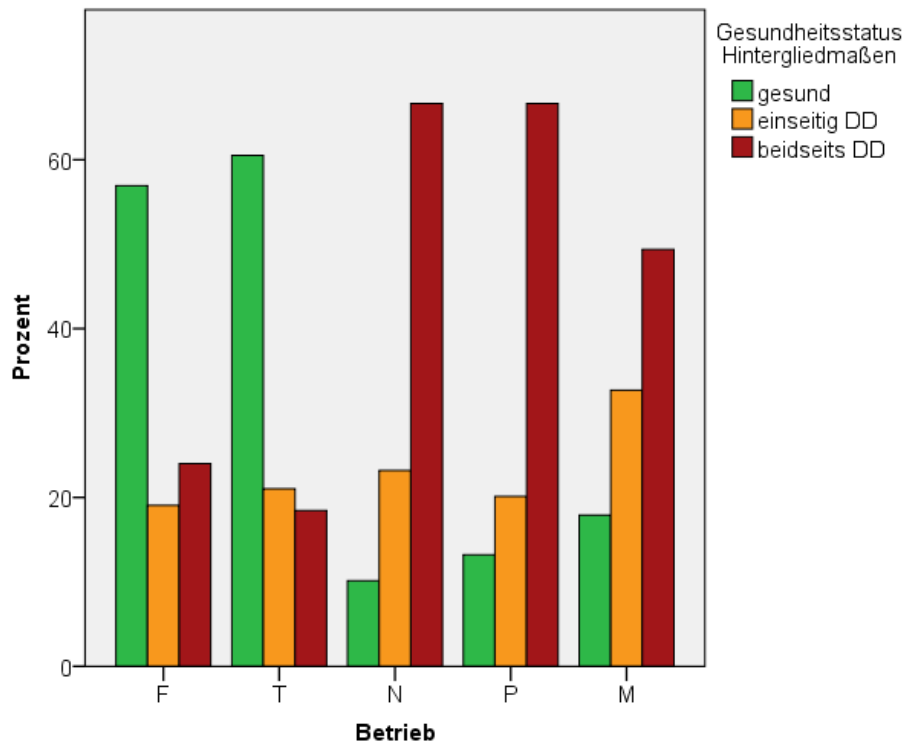


Abbildung 11: Vorkommen der DD an einer oder an beiden Hintergliedmaßen je Betrieb

Anteil (%) der Tiere ohne DD (grüne Säulen), einseitig (alle M-Stadien, gelbe Säulen) und beidseits (alle M-Stadien, rote Säulen) an den Hintergliedmaßen an DD erkrankten Tiere im jeweiligen Betrieb (F: n= 383, T: n= 271; N: n= 306; P: n=303; M: n=324)

4.1.2 Vorkommen der verschiedenen M-Stadien

Von 3148 beurteilten Hintergliedmaßen waren 1362 (43,3%) frei von DD.

Ein M1 Stadium fand sich an insgesamt 1003 von 3148 untersuchten Gliedmaßen (31,9%).

Innerhalb der Betriebe lag der Anteil an M1 Stadien an den untersuchten Gliedmaßen zwischen 17,4% und 50%.

Akute DD im M2 Stadium wurde an insgesamt 347 Gliedmaßen der

Gesamtstudienpopulation (11%) festgestellt. Der Anteil an M2-Läsionen innerhalb der gleichen Herde lag zwischen 3% und 20,4%.

Die Gesamtzahl der Gliedmaßen mit M3-Stadium lag bei 23 und damit anteilig bei 0,7% der Gesamtstudienpopulation. Innerhalb der Betriebe zeigte sich an 0-1,7% der Klauen das M3 Stadium.

An insgesamt 415 Klauen (13,2%) wurde DD im chronischen M4 Stadium diagnostiziert. Der Anteil der von DD im M4-Stadium betroffenen Gliedmaßen innerhalb der Betriebe lag zwischen 7% und 23,5%. (s. Tab. 7 und Abb. 12)

Tabelle 7: Anzahl und Anteil der an den Hintergliedmaßen diagnostizierten M-Stadien der DD in der gesamten Studienpopulation und in den einzelnen Betrieben

Betrieb		M0	M1	M2	M3	M4	Gesamt
F	Anzahl	512	151	23	13	70	769
	Anteil im Betrieb	66,6%	19,6%	3,0%	1,7%	9,1%	
T	Anzahl	384	94	22	3	38	541
	Anteil im Betrieb	71,0%	17,4%	4,1%	0,6%	7,0%	
N	Anzahl	119	299	95	0	85	598
	Anteil im Betrieb	19,9%	50,0%	15,9%	0,0%	14,2%	
P	Anzahl	132	244	76	5	141	598
	Anteil im Betrieb	22,1%	40,8%	12,7%	0,8%	23,6%	
M	Anzahl	215	215	131	0	81	642
	Anteil im Betrieb	33,5%	33,5%	20,4%	0%	12,6%	
Gesamt	Anzahl	1362	1003	347	21	415	3148
	Anteil an Gesamt	43,3%	31,9%	11%	0,7%	13,2%	

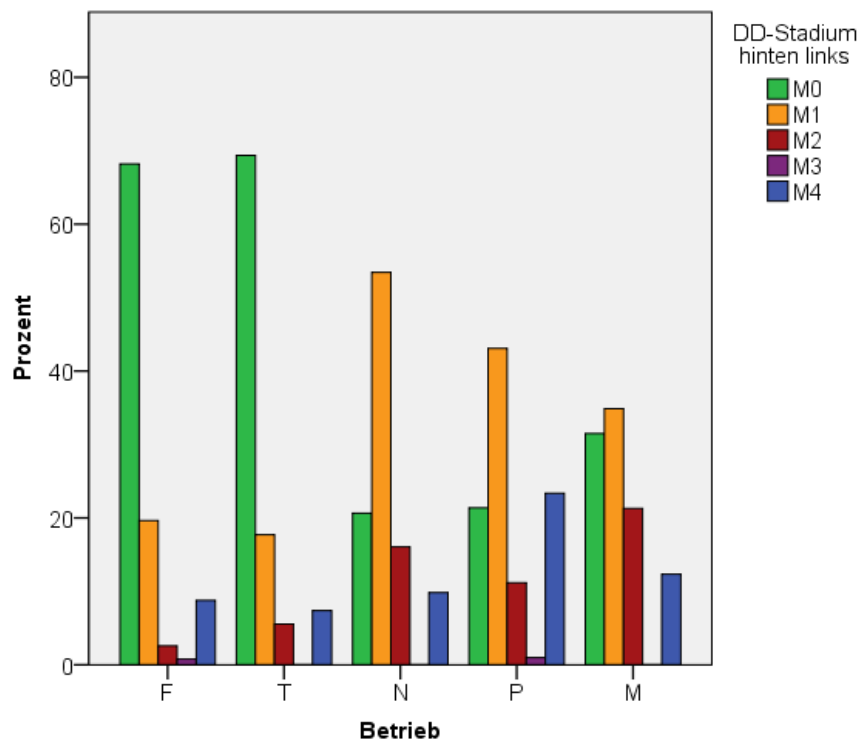
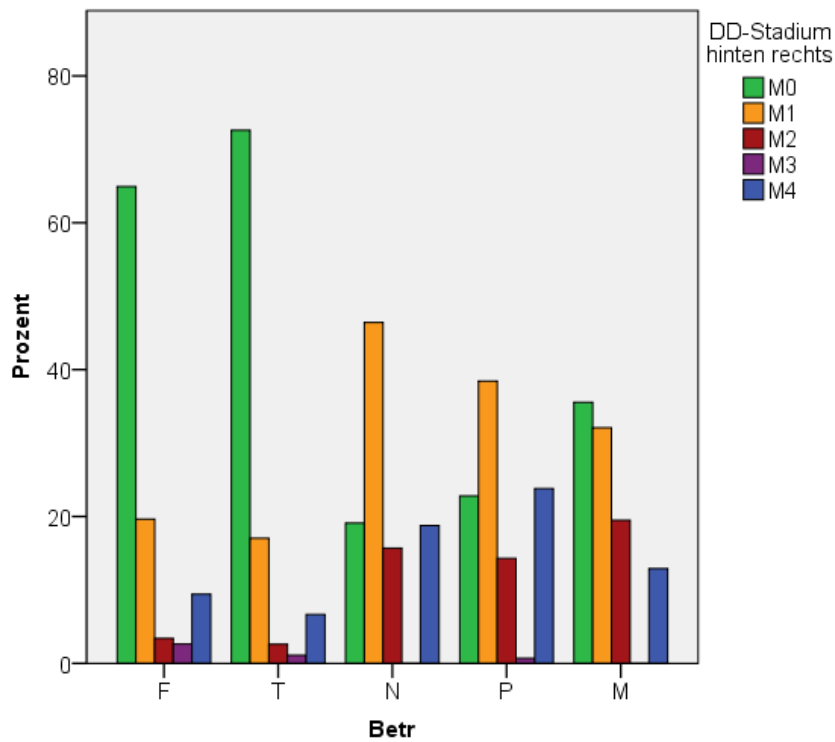


Abbildung 12: Vorkommen der verschiedenen M-Stadien an den Hintergliedmaßen je Betrieb Anteil (%) der Befunde ohne DD (M0, grüne Säulen) sowie der Befunde von DD im Stadium M1 (gelbe Säulen), M2 (rote Säulen), M3 (lila Säulen) und M4 (blaue Säulen) im jeweiligen Betrieb (F: n=769; T: n=541; N: n=598; P: n=; M: n= 642) an der rechten (oben) und linken (unten) Hintergliedmaße.

4.2 Krankheitshäufigkeit in Bezug auf Bodenbelag und Liegeflächengestaltung

In den beiden Betrieben mit planbefestigten Laufgängen und Tiefstreubetten (Betrieb F und T) lag der Anteil der Tiere mit DD bei insgesamt 41,6%, während in den drei Betrieben mit gummierten Laufflächen und Hochboxen mit Gummimatten (Betrieb N, P, T) insgesamt 86,2% der Tiere DD aufwiesen. Der Anteil an Tieren die an beiden Hintergliedmaßen DD aufwiesen lag entsprechend bei 21,7% bzw. 60,7% (s. Tab. 8 und Abb. 13 & 14).

Tabelle 8: Verteilung der Befunde in Abhängigkeit von der Gestaltung der Lauf- und Liegeflächen

Bodenbelag und Liegeflächen		gesund	DD		Gesamt
			einseitig	beidseits	
Planbefestigte Laufflächen und Tiefstreubetten	Anzahl	382	130	142	654
	Anteil	58,4%	19,9%	21,7%	
Gummierte Laufflächen und Hochboxen mit Gummimatten	Anzahl	129	238	566	933
	Anteil	13,8%	25,5%	60,7%	
Gesamt	Anzahl	511	368	708	1587
	Anteil	32,2%	23,2%	44,6%	

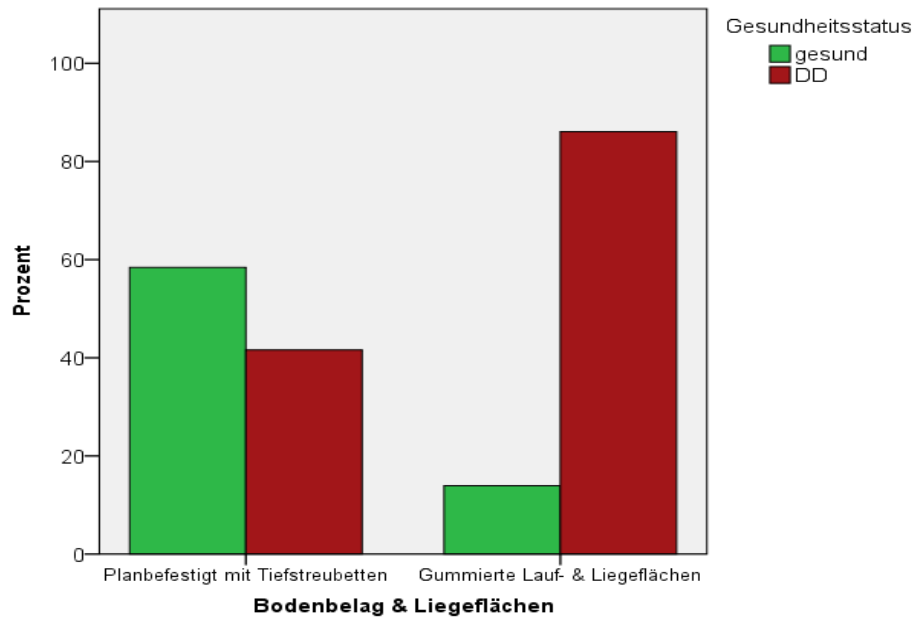


Abbildung 13: Vorkommen der DD in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächengestaltung

Vergleich zwischen planbefestigten Laufflächen und Tiefstreuboxen (links, n=654) bzw. gummierten Laufflächen und Hochboxen mit Gummimatten (rechts, n=933). Tiere mit DD (alle M-Stadien, rot) und Tiere ohne DD (grün).

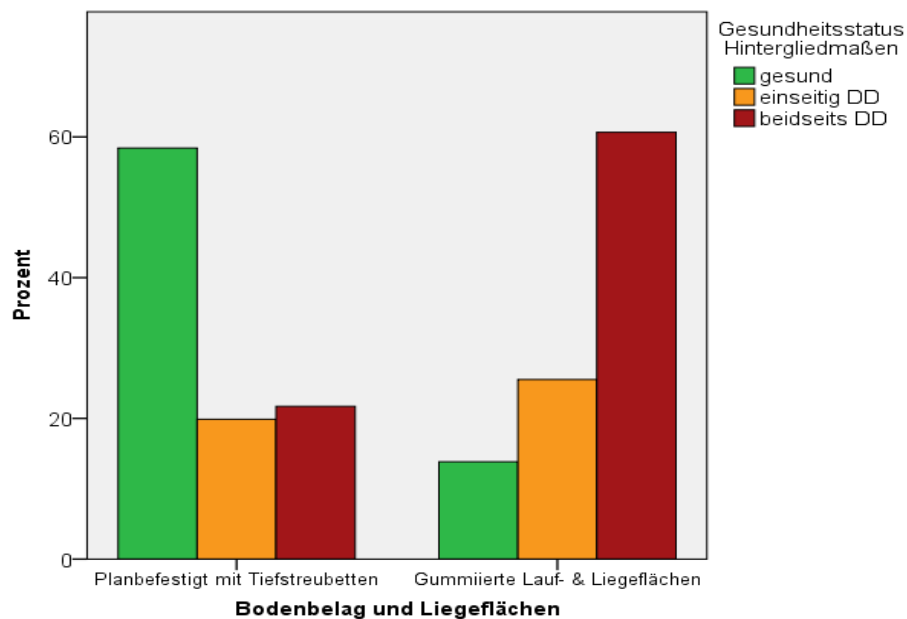


Abbildung 14: Vorkommen der DD an einer oder beiden Hintergliedmaßen in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächengestaltung

Vergleich zwischen planbefestigten Laufflächen und Tiefstreuboxen (links, n=654) bzw. gummierten Laufflächen und Hochboxen mit Gummimatten (rechts, n=933). Tiere mit DD an beiden (alle M-Stadien, rot) oder einer (alle M-Stadien, gelb) Hintergliedmaßen und Tiere ohne DD (grün).

4.3 Probenzahl und Verteilungsanalyse

Im Datenblatt, in dem die Zeitkorrektur mit Einschluss aller Proben durchgeführt wurde (Version E), standen insgesamt Blutproben von 263 Kühen aus fünf Betrieben zur statistischen Auswertung zur Verfügung (s. Tab.9).

Tabelle 9: Fallzahlen der Version E in den verschiedenen LG und FG pro Betrieb und gesamt

Leistungs- gruppe	Gesundheitsstatus pro Betrieb F/T/N/P/M			Gesamt pro Betrieb	Gesamt
	FG 1	FG 2	FG 3		
1	0 / 1 / 1 / 1 / 1	3 / 2 / 3 / 5 / 6	6 / 0 / 4 / 3 / 3	9 / 3 / 8 / 9 / 10	39
2	0 / 4 / 1 / 5 / 2	4 / 7 / 10 / 4 / 5	2 / 7 / 3 / 1 / 5	6 / 18 / 14 / 10 / 12	60
3	2 / 2 / 2 / 2 / 2	7 / 4 / 11 / 7 / 7	6 / 8 / 9 / 7 / 5	15 / 14 / 22 / 16 / 14	81
4	3 / 4 / 2 / 1 / 4	6 / 4 / 3 / 11 / 8	9 / 5 / 3 / 9 /	18 / 13 / 8 / 21 / 23	83
Gesamt pro Betrieb	5 / 11 / 6 / 9 / 9	20 / 17 / 27 / 27 / 26	23 / 20 / 19 / 20 / 24	48 / 48 / 52 / 56 / 59	263
Gesamt	40	117	106	263	

FG: 1= lahm, nicht-infektiöse Klauenerkrankung; 2= DD im M2 Stadium, 3=gesund, frei von Klauenerkrankungen

LG: 1= 14-70 Tage post partum (d p.p.); 2= 71-150 d p.p.; 3= 151-250 d p.p.; 4= über 250 d p.p.

Das zweite Datenblatt (Version A), enthielt aufgrund des Ausschlusses aller Tiere die später als 4h nach Beginn der Probenentnahme vorgestellt wurden, 217 Fälle mit folgender Verteilung (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Fallzahlen der Version A in den verschiedenen LG und FG pro Betrieb und gesamt

Leistungs- gruppe	Gesundheitsstatus pro Betrieb F/T/N/P/M			Gesamt pro Betrieb	Gesamt
	FG 1	FG 2	FG 3		
1	0 / 1 / 1 / 0 / 1	2 / 1 / 3 / 5 / 6	3 / 0 / 3 / 3 / 2	5 / 2 / 7 / 8 / 9	31
2	0 / 4 / 0 / 3 / 2	2 / 5 / 10 / 3 / 5	2 / 7 / 2 / 0 / 2	4 / 16 / 12 / 6 / 9	47
3	1 / 2 / 2 / 1 / 2	4 / 4 / 11 / 6 / 7	4 / 8 / 6 / 7 / 4	9 / 14 / 19 / 14 / 13	69
4	1 / 3 / 1 / 0 / 2	6 / 4 / 3 / 11 / 8	8 / 5 / 2 / 7 / 9	15 / 12 / 6 / 18 / 19	70
Gesamt pro Betrieb	2 / 10 / 4 / 4 / 7	14 / 14 / 27 / 25 / 26	17 / 20 / 13 / 17 / 17	33 / 44 / 44 / 46 / 50	217
Gesamt	27	106	84	217	

FG: 1= lahm, nicht-infektiöse Klauenerkrankung; 2= DD im M2 Stadium, 3=gesund, frei von Klauenerkrankungen

LG: 1= 14-70 Tage post partum (d p.p.); 2= 71-150 d p.p.; 3= 151-250 d p.p.; 4= über 250 d p.p.

In beiden Datenversionen ist die Gesamtprobenzahl der Fallgruppe 1 deutlich kleiner als in den beiden anderen Fallgruppen. In der LG 1 liegt eine etwa um die Hälfte geringere Fallzahl vor als in den LG 3 und 4. Auch in LG 2 fallen weniger Tiere als in LG 3 und 4.

Die Fallzahl in den einzelnen LG bzw. Gesundheitszuständen unterscheidet sich zwischen den Betrieben. In manchen Betrieben gibt es für bestimmte Kombinationen aus LG und Gesundheitsstatus gar keine Fälle.

Die Überprüfung der Datenverteilung ergab in beiden Datenversionen eine nichtparametrische Verteilung mit $p=0,00$ für die Blutparameter NEFA, β -HBS, Glukose und Triglyzeride. Die SK von Cholesterin sind normalverteilt ($p=0,200$).

4.4 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen Leistungsgruppen

Im betriebsübergreifenden Vergleich der mittleren SK zeigten sich für die Parameter NEFA, Triglyzeride und Cholesterin signifikante Unterschiede zwischen den LG in beiden Datenversionen ($p=0,000$, $p=0,033$ und $p=0,000$ in Version E).

Bei Vergleich der Mediane für die SK von NEFA unterschieden sich in beiden Versionen die Tiere der LG-1 signifikant von denen der Tiere in fortgeschrittenen Laktationsstadien. Die

entsprechenden p-Werte aus Version A lagen hier respektive für den Vergleich der LG-1 zu LG- 2,-3 und -4 bei $p=0,014$, $p=0,000$, und $p=0,000$. Des Weiteren gab es einen signifikanten Unterschied zwischen LG-2 und LG-3 ($p=0,05$) und einen Trend zum Unterschied zwischen LG-2 und LG-4 ($p=0,077$) in der Version E (s. Abb. 15 und Tab. 11).

Bezüglich der SK für Triglyzeride unterschieden sich LG-3 und LG-4 in beiden Datenversionen signifikant voneinander ($p= 0,005$ und $p=0,007$). Es war ebenfalls jeweils ein Trend zum Unterschied zwischen LG-1 und LG-3 ($p = 0,064$ und $p=0,090$) (s. Abb.16 und Tab. 11), sowie in Version A auch zwischen den LG-2 und LG-4 ($p=0,063$) erkennbar

Die mittlere SK von Cholesterin unterschieden sich in beiden Versionen zwischen den LG 1 und LG 2 bis LG4 ($p=0,000/ p=0,000 / p=0,007$ und $p=0,026$), sowie zwischen LG 2 und LG4 ($p=0,000$) signifikant (s. Abb.17).

Weitere Details zu diesem Abschnitt: s. Anhang A, Tab. 16-19

Tabelle 11: SK in den verschiedenen LG

Werte in mmol/l: Mittelwerte \pm Standardabweichung für Cholesterin und Median (Interquartilbereich) für NEFA, β -HBS, Glukose und Triglyzeride in Version E

Leistungs-Gruppe / Tage p.P.	NEFA mmol/l	β -HBS mmol/l	Glukose mmol/l	Triglyzeride mmol/l	Cholesterin mmol/l
1 / 14-70	0,33 (0,49)	0,48 (0,2)	4,03 (0,85)	0,13 (0,04)	4,58 \pm 1,22
2 / 71-150	0,18 (0,3)	0,48 (0,21)	4,19 (0,69)	0,12 (0,04)	6,42 \pm 1,37
3 / 151-250	0,13 (0,13)	0,48 (0,18)	4,19 (0,77)	0,12 (0,04)	6,40 \pm 1,43
4 / >250	0,14 (0,18)	0,50 (0,18)	4,12 (0,78)	0,13 (0,05)	5,43 \pm 1,23

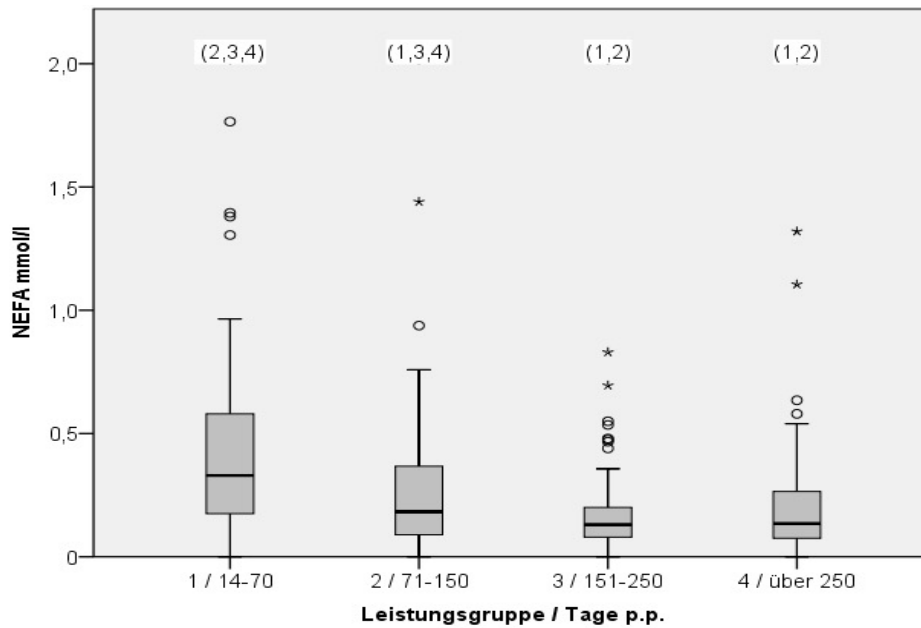


Abbildung 15: SK für NEFA der verschiedenen Leistungsgruppen

Boxplot der SK für NEFA (mmol/l) in den verschiedenen LG (1 bis 4) aus Version E. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen LG (1 bis 4)

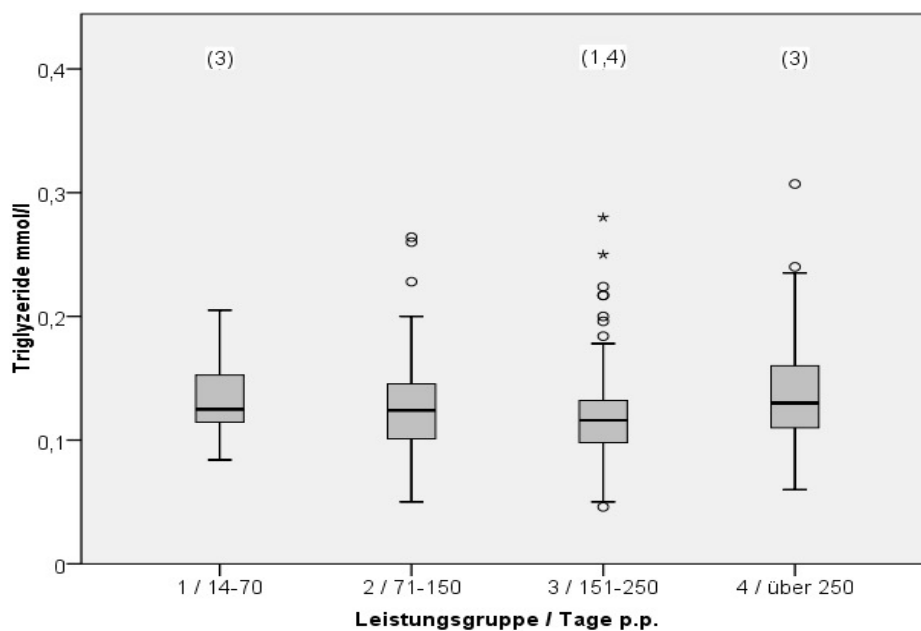


Abbildung 16: SK für Triglyzeride der verschiedenen Leistungsgruppen

Boxplot der SK (mmol/l) für Triglyzeride in den verschiedenen LG (1 bis 4) aus Version E. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen LG (1 bis 4)

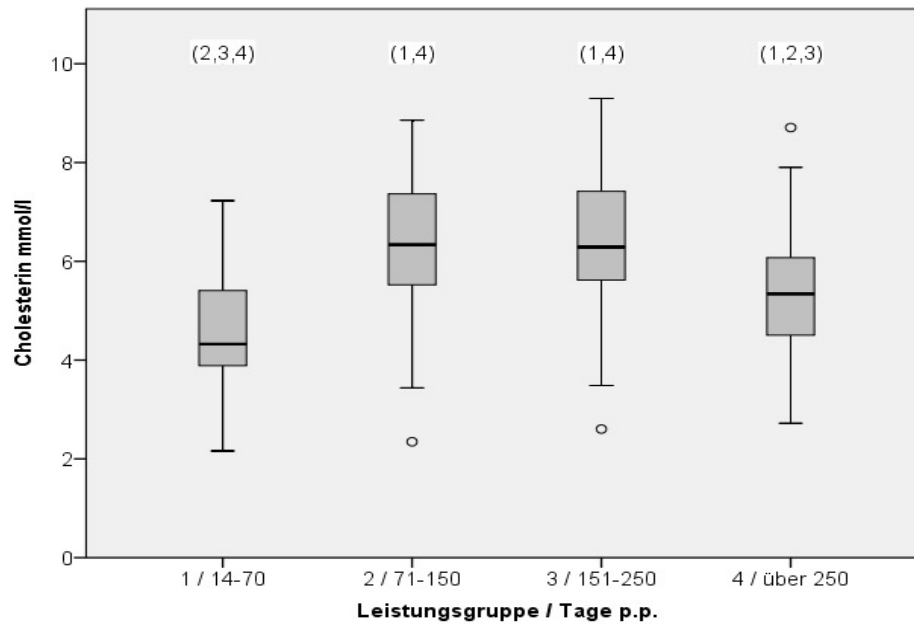


Abbildung 17: SK für Cholesterin der verschiedenen Leistungsgruppen

Boxplot der SK (mmol/l) für Cholesterin in den verschiedenen LG (1 bis 4) aus Version E. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen LG (1 bis 4)

4.5 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen

Diese Berechnung wurde nur für die Blutparameter Glukose und β -HBS durchgeführt, die in den vorherigen Berechnungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den LG aufgewiesen hatten.

An dieser Stelle werden nur Ergebnisse aufgeführt, die statistische Signifikanz aufwiesen.

Weitere Details zu diesem Abschnitt: s. Anhang A, Tab. 20.

Für die SK für Glukose ergaben sich niedrigere Werte bei Tieren aus der FG 2 (DD) ($p=0,052$). Die Medianwerte liegen in der FG2 (DD) bei 4,09 mmol/l, bei 4,17 mmol/l in der FG 1 (lahm) und bei 4,21 mmol/l in der FG 3 (gesund) (s. Tab. 12 & Abb.18).

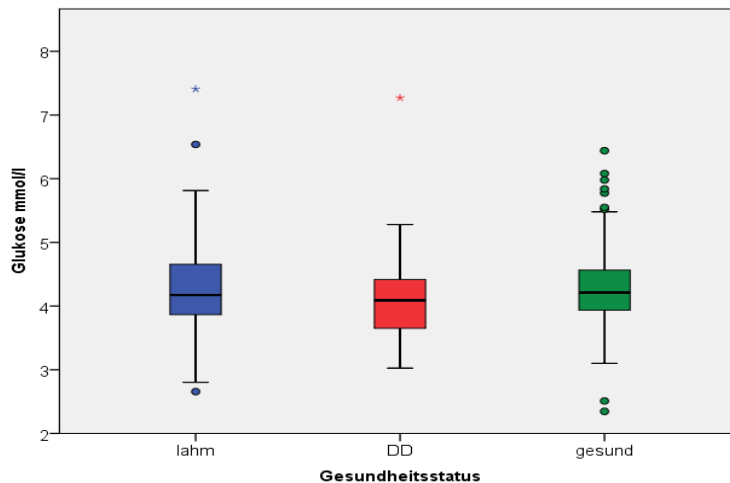


Abbildung 18: SK für Glukose der verschiedenen Fallgruppen

Boxplot der SK (mmol/l) für Glukose in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund) =grün) im betriebsübergreifenden Vergleich.

Tabelle 12: SK in mmol/l: Median (Interquartilbereich) β -HBS und Glukose je FG

Fallgruppe	β -HBS mmol/l	Glukose mmol/l
1 = lahm	0,46 (0,20)	4,17 (0,80)
2 = DD	0,50 (0,19)	4,09 (0,79)
3 = gesund	0,51 (0,20)	4,21 (0,63)

4.6 Betriebsübergreifender Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen innerhalb der gleichen Leistungsgruppe

Im Vergleich der Mittelwerte bzw. Mediane zwischen den verschiedenen FG, jedoch innerhalb der gleichen LG ergaben sich insgesamt wenig signifikante Unterschiede. An dieser Stelle werden nur Ergebnisse aufgeführt, die statistische Signifikanz aufwiesen oder sich in mehreren Gruppen ähnlich ausprägten.

Weitere Details zu diesem Abschnitt: s. Anhang A, Tab. 21-26.

Im Mittel lagen die Cholesterinwerte der Tiere der FG 2 (DD) in allen LG außer LG1 am höchsten, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen (s. Abb. 19). In Version E war auch in LG2 der Mittelwert für Serumcholesterin in der FG 2 (DD) geringfügig niedriger als der der FG 3 (gesund).

Die mittlere SK für NEFA war in LG 3 bei den Tieren der FG 1 (lahm) signifikant höher ($p=0,036$) als in den anderen beiden FG, bei der Berechnung mit der Version E (s. Abb. 20).

Die Serumglukosewerte der Tiere der FG 2 (DD) der LG 1 (14-79 Tage p.p.) unterschieden sich in der Berechnung mit Version A signifikant ($p=0,011$) von denen der FG 3 (gesund) der gleichen LG (s. Abb 21).

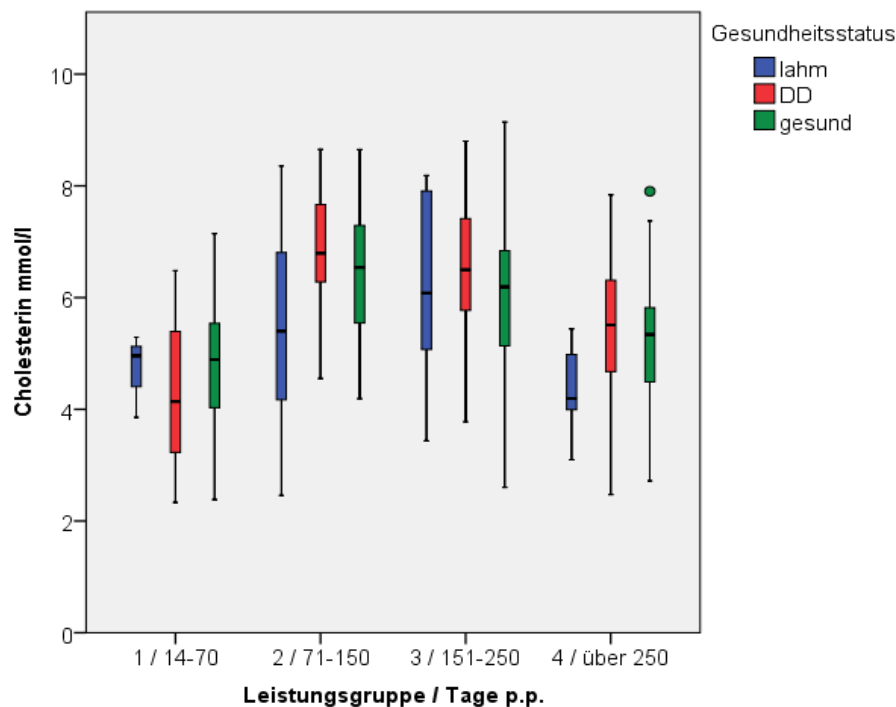


Abbildung 19: SK für Cholesterin der verschiedenen Leistungsgruppen je Fallgruppe
 Boxplot der SK (mmol/l) für Cholesterin in den verschiedenen FG (1 (lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün) aus Version A im betriebsübergreifenden Vergleich.

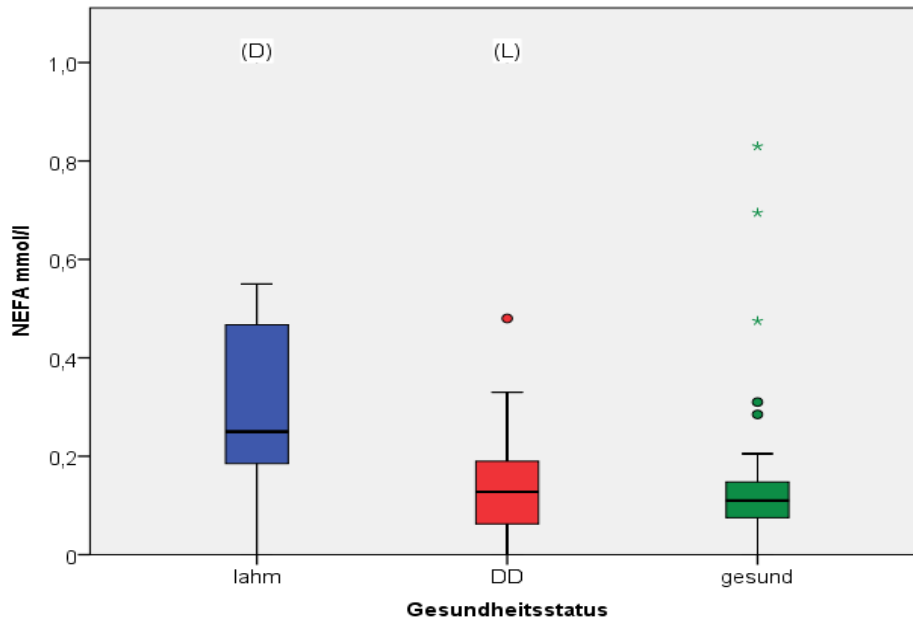


Abbildung 20: SK für NEFA der Leistungsgruppe 3 je Fallgruppe

Boxplot der SK (mmol/l) für NEFA in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün) aus Version A betriebsübergreifend. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (1=L,2=D,3=G)

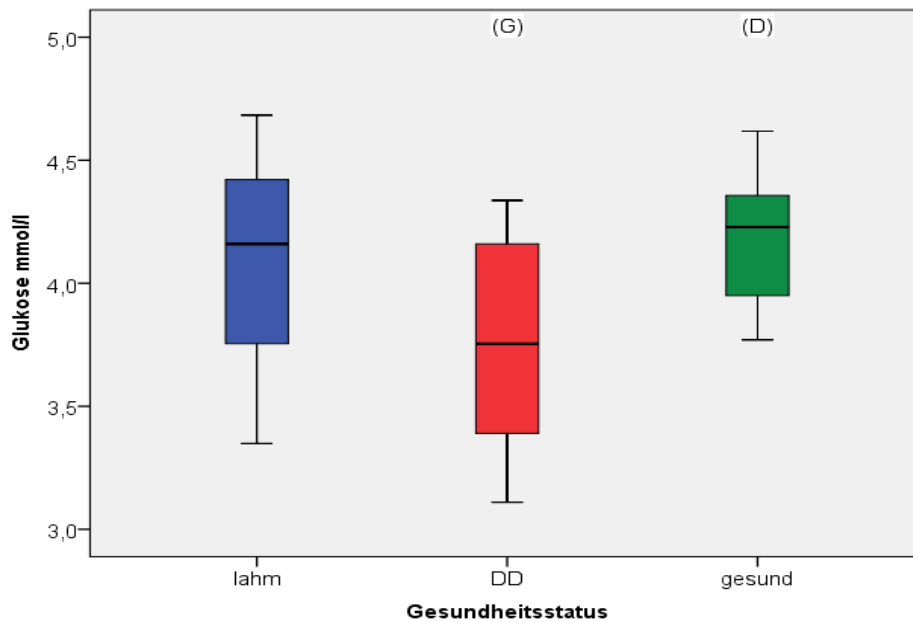


Abbildung 21: SK für Glukose der Leistungsgruppe 1 je Fallgruppe

Boxplot der SK (mmol/l) für Glukose in den verschiedenen FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund)=grün) aus Version A im betriebsübergreifenden Vergleich. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (L,D,G)

4.7 Innerbetrieblicher Vergleich der Blutparameter zwischen den Fallgruppen

Der innerbetriebliche Vergleich wurde nur für die Blutparameter Glukose und β -HBS angestellt, die in den vorhergehenden Berechnungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den LG aufgewiesen hatten. Die Medianwerte der SK für β -HBS und Glukose in den verschiedenen FG pro Betrieb finden sich in Tabelle 13. Es werden an dieser Stelle nur Ergebnisse aufgeführt, die statistische Signifikanz aufwiesen.

Weitere Details zu diesem Abschnitt: s. Anhang A, Tab. 27-33

Tabelle 13: SK für β -HBS und Glukose je Betrieb und FG

Werte in mmol/l: Median (Interquartilbereich) in Version E

Betrieb	FG	β -HBS mmol/l	Glukose mmol/l
F	1	0,44 (0,18)	3,95 (0,81)
	2	0,51 (0,18)	3,98 (0,81)
	3	0,54 (0,32)	3,97 (0,54)
T	1	0,30 (0,27)	4,18 (0,36)
	2	0,29 (0,25)	4,23 (0,29)
	3	0,45 (0,32)	4,25 (0,50)
N	1	0,39 (0,09)	4,42 (1,28)
	2	0,48 (0,14)	4,35 (0,72)
	3	0,45 (0,13)	4,43 (0,44)
P	1	0,47 (0,13)	4,95 (1,38)
	2	0,43 (0,11)	4,20 (0,84)
	3	0,53 (0,17)	4,80 (0,99)
M	1	0,55 (0,10)	3,35 (0,75)
	2	0,56 (0,18)	3,47 (0,26)
	3	0,52 (0,19)	3,96 (0,63)

(FG = Fallgruppe / 1= lahm; 2= DD; 3= gesund)

Der Median für die SK an β -HBS ist in Version E lediglich zwischen den FG auf Betrieb P signifikant unterschiedlich. Hier liegen die β -HBS-Werte der FG 2 (DD) niedriger als in der FG 1 (lahm) ($p=0,038$) und der FG 3 (gesund) ($p=0,036$) (s. Abb. 22 und Tab. 13).

Für Betrieb T ergibt sich in Version E ein Trend ($p=0,066$) zu höheren SK an β -HBS- in der FG 3 (gesund).

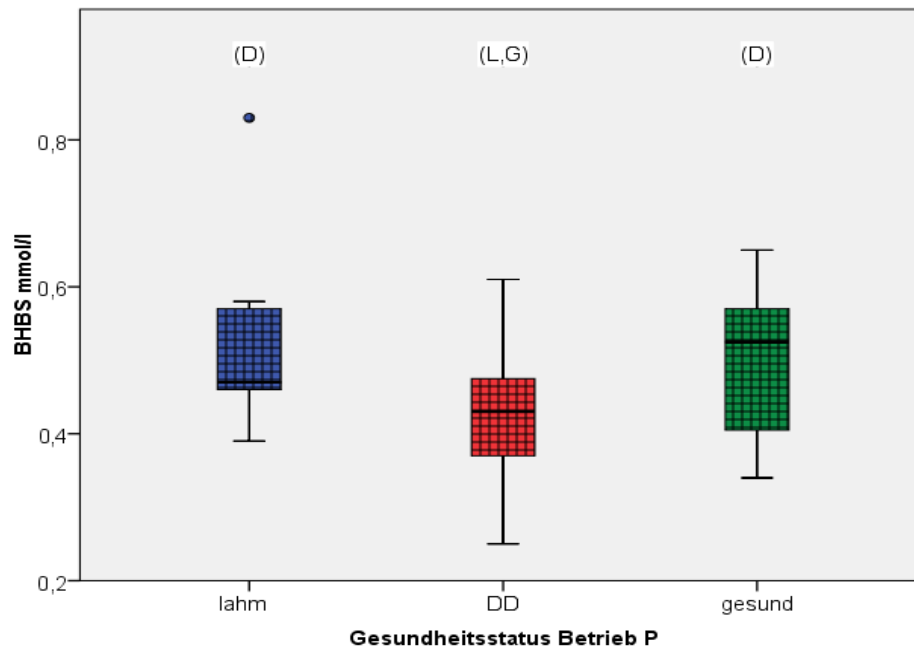


Abbildung 22: SK für β -HBS in Betrieb P je Fallgruppe

SK (mmol/l) für β -HBS in Betrieb P je FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund) =grün) aus Version E. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (L,D,G)

Auf Betrieb P wiesen Tiere der FG 2 (DD) niedrigere SK für Glukose auf als Tiere der FG 3 (gesund) ($p=0,006$) und der FG 1 (lahm) ($p=0,016$) auf (s. Abb.23 & Tab. 13).

Im Betrieb M lagen in der FG 3 (gesund) die SK für Glukose höher, als in der FG 1 (lahm) ($p=0,002$) und der FG 2 (DD) ($p= 0,000$) (s. Abb.23 & Tab. 13).

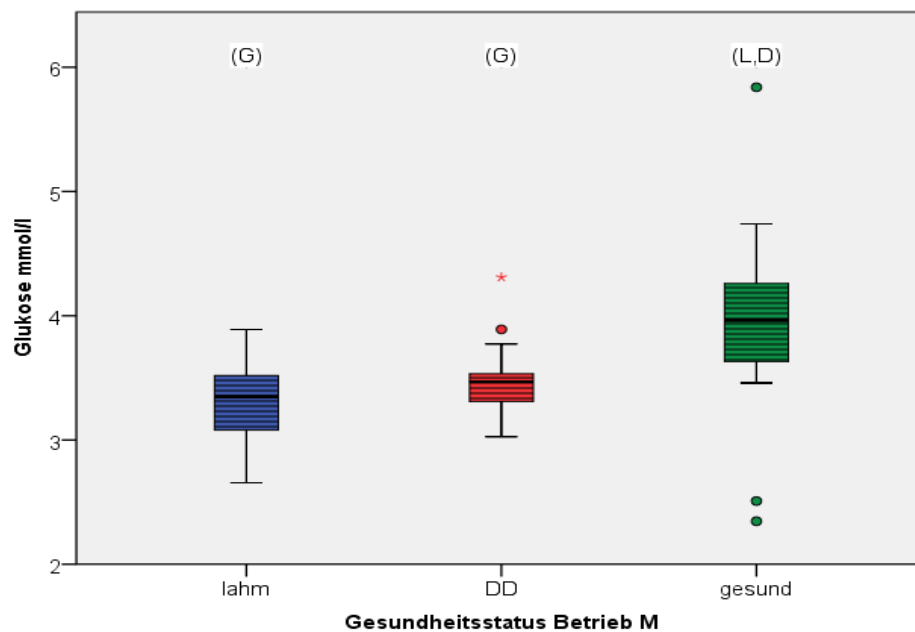
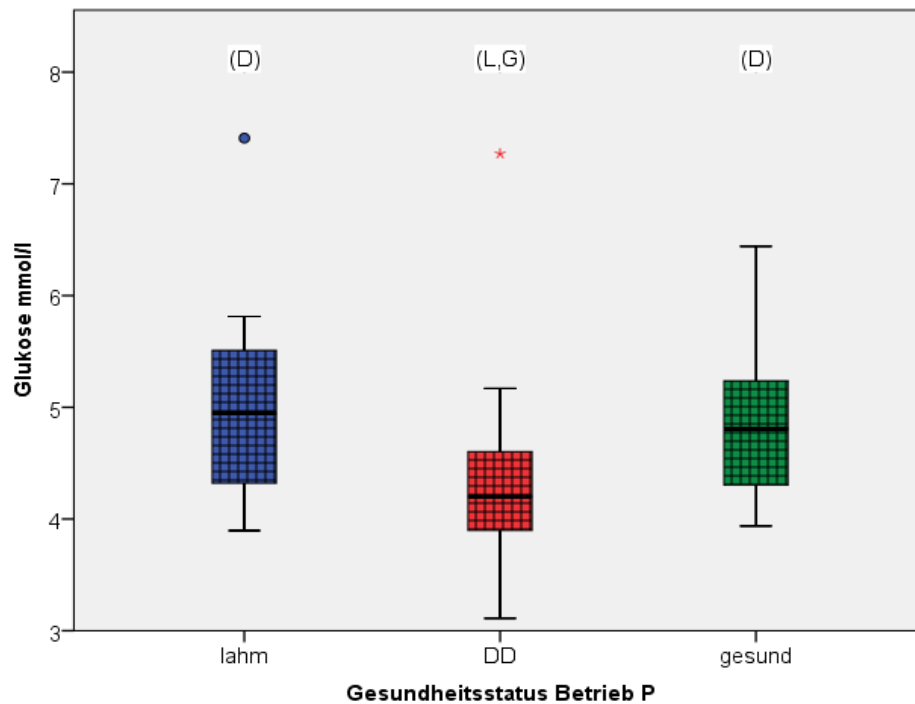


Abbildung 23: SK für Glukose in Betrieb P und M je Fallgruppe

SK (mmol/l) für Glukose in Betrieb P und M je FG (1(lahm)=blau, 2 (DD)=rot, 3 (gesund) =grün) aus Version E. In Klammern über der jeweiligen Box die signifikanten Unterschiede (bis $p=0,1$) der paarweisen Vergleiche zur jeweiligen anderen FG (L,D,G).

4.8 Effekte der erhobenen Faktoren auf die Blutparameter

Es wurden die Effekte der Faktoren Betrieb (F/T/N/P/M), Gesundheitsstatus (DD/gesund/lahm), Laktationsnummer (1-8) und LG (1-4) sowie deren Interaktionen, auf die Blutparameter überprüft. (s. Anhang B, Tab. 34-43).

4.8.1 Betriebsübergreifende Effekte auf die Blutparameter

Die univariaten Varianzanalysen ergaben für alle Blutparameter signifikante Effekte des Faktors Betrieb.

Für die SK an Triglyzeriden zeigten sich im betriebsübergreifenden, gesättigten Modell außerdem die Interaktionen von Betrieb mit allen weiteren Faktoren als signifikante Effekte.

Im betriebsübergreifenden Modell für Cholesterin, hatte neben dem Betrieb auch die LG signifikanten Effekt.

Die Ermittlung der Haupteffekte auf die Serumglukosekonzentration ergab für den Faktor Gesundheitsstatus einen signifikanten Effekt im betriebsübergreifenden Modell.

Der β -HBS-Konzentration im Serum wurde im Modell zusätzlich von der Interaktion Betrieb-LG signifikant beeinflusst.

Signifikante Effekte auf die SK für NEFA hatten im betriebsübergreifenden, gesättigten Modell alle Haupteffekte, und die Interaktionen zwischen Betrieb und LG sowie LG und Laktation.

4.8.2 Innerbetriebliche Effekte auf die Blutparameter

Die Effekte verschiedener Faktoren auf den gleichen Serum-Parameter waren im Vergleich zwischen den Betrieben sehr unterschiedlich. Insgesamt ergab die Version A mehr signifikante Effekte und insgesamt bessere Modelle als die Version E. Die Effekte, die in beiden Versionen gleichermaßen signifikant waren, werden hier beschrieben (s. Anhang B, Tab. 34-43).

Das insgesamt beste Modell ergab sich auf Betrieb F mit Signifikanzen für alle Haupteffekte und zweifach-Interaktionen mit einem korrigierten r^2 von 0,728 mit den Daten der Version A.

NEFA

Die Berechnungen der innerbetrieblichen Modelle ergaben signifikante Effekte der Laktationsnummer für die Betriebe F, T und P auf die SK von NEFA.

Die LG hatte nur in Betrieb T keinen signifikanten Effekt.

Der Gesundheitsstatus war im Modell für Betrieb F und N signifikant.

β -HBS

Für den Parameter β -HBS ergaben sich insgesamt am wenigsten signifikante Effekte. Im Betrieb N hatte in beiden Datenversionen die LG als einziger Faktor Einfluss auf die SK von β -HBS.

Glukose

Die innerbetrieblichen Berechnungen ergaben in den einfachen Modellen für die Betriebe F und N die Laktationsnummer als signifikanten Haupteffekt. Im Betrieb F ergab zusätzlich die LG einen signifikanten Effekt.

In Betrieb M und P wurde der Glukosewert vom Gesundheitsstatus als Haupteffekt beeinflusst.

Triglyzeride

In Betrieb M waren signifikante Effekte der LG und der Interaktionen von Gesundheitsstatus mit LG und Laktationsnummer feststellbar.

In Betrieb P zeigte sich der Gesundheitsstatus als signifikanter Effekt auf den Triglyzeridwert.

Cholesterin

Innerbetrieblich war für alle Betriebe, außer für Betrieb T die LG in beiden Datenversionen signifikant.

In Betrieb N ergab das Modell auch einen signifikanten Effekt der Laktationsnummer auf den Cholesterinwert.

4.9 Effekte auf den Gesundheitsstatus

Die einzige signifikante Assoziation, die sich zwischen Blutparametern und Gesundheitsstatus in beiden Datenversionen fand, bezog sich auf die SK für NEFA.

Die Berechnungen mit den Daten der Version A zeigten - beim Vergleich zwischen gesunden und lahmen Tieren- für Tiere mit NEFA-Werten zwischen 0,2-0,4 mmol/l und 0,4-0,6 mmol/l eine OR von 3,2 ($p=0,018$) bzw. 13,5 ($p=0,006$) lahm zu sein.

Im Vergleich zwischen gesunden und an DD erkrankten Tieren, haben Tiere mit NEFA-Werten zwischen 0,4-0,6 mmol/l eine OR von 9,4 ($p=0,012$) an DD erkrankt zu sein.

Die Berechnungen mit den Daten der Version E zeigten die gleichen Trends, in den gleichen NEFA -Kategorien, mit deutlich weniger stark ausgeprägten OR.

Die Berechnung der Crude Ratios für die Einschätzung der Erkrankungschance auf unterschiedlicher Boden- und Liegeflächenbeschaffenheit ergab, dass Tiere in Haltung mit gummierten Lauf- und Liegeflächen eine 8,67-mal höhere Chance hatten ($p=0,000$) an DD erkrankt zu sein, als Tiere, die auf planbefestigtem Betonboden und Tiefstreu-Liegeflächen gehalten wurden.

4.10 Zweiter Besuch

Beim zweiten Besuch auf den Betrieben nach Ablauf von vier bis sechs Monaten zwecks erneuter Beurteilung und Beprobung der Tiere, die beim ersten Besuch der FG 2 (DD) oder 3 (gesund) zugeteilt worden waren, wurden insgesamt 102 Tiere, wieder angetroffen. (Tab.14)

Von 46 Tieren, die bei der ersten Beurteilung der FG 3 (gesund) zugeordnet worden waren, wurden beim zweiten Besuch 34 noch immer dieser FG zugeordnet.

Jeweils fünf der zuvor der FG 3 (gesund) zugeordneten Tiere zeigten beim zweiten Besuch eine DD des Stadiums M1 bzw. M4. Nur ein Tier wies eine DD im M2-Stadium auf und war

somit FG 2 (DD) zuzuordnen. Ein Tier hatte eine nicht infektiös bedingte Klauenerkrankung entwickelt.

Von 56 Tieren, die beim ersten Besuch auf den Betrieben in die FG 2 (DD) fielen, war während der zweiten Begutachtung bei 17 Tieren keine Veränderung des Krankheitsstatus M2 festzustellen. Bei 13 Tieren war eine Veränderung zum M1-Stadium festgestellt worden und 22 Tiere zeigten zum Untersuchungszeitpunkt ein M4-Stadium der DD. Als frei von Anzeichen der DD und damit FG 3 (gesund) zugehörig konnten vier der zuvor in FG 2 (DD) erfassten Tiere eingestuft werden. (s. Tab.15)

Tabelle 14: Anzahl der beim zweiten Besuch erneut angetroffenen Tiere aus FG 2 und 3, je Betrieb

Betrieb	FG bei 1. Besuch		Gesamt
	DD	gesund	
F	8	11	19
T	6	7	13
N	19	6	25
P	10	11	21
M	13	11	24
Gesamt	56	46	102

Tabelle 15: Veränderung des Gesundheitsstatus nach M-Stadien im Vergleich zum ersten Besuch

Gesundheitsstatus beim 1. Besuch	Veränderung des Gesundheitsstaus von Besuch 1 zu 2						Gesamt
	Keine	Zu M1	Zu FG2 M2	Zu M4	Zu FG3 gesund	Zu FG1 lahm	
gesund	34	5	1	5	-	1	46
DD	17	13	-	22	4	0	56
Gesamt	51	18	1	27	4	1	102

Da insgesamt nur vier der beim ersten Besuch an DD erkrankten Tiere beim zweiten Besuch als gesund eingestuft worden waren, und nur elf der zuvor gesunden Tiere beim zweiten Besuch an DD erkrankt waren und davon nur eines ein M2-Stadium aufwies, wäre aufgrund der geringen Fallzahl kein aussagekräftiger statistischer Vergleich der SK der Blutparameter möglich gewesen. Aufgrund der zu niedrigen Fallzahlen wurde beim zweiten Besuch auf die Blutprobenentnahme verzichtet.

5. Diskussion

Die Mikrobiota in den Läsionen der verschiedenen M-Stadien der Dermatitis Digitalis des Rindes weist auffällige Gemeinsamkeiten mit der Parodontitis des Menschen auf. Letztere steht in Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom des Menschen, welches durch Obesitas, erhöhte NEFA-Spiegel, Typ2 Diabetes und systemische Entzündungsreaktionen gekennzeichnet ist (DUMITRESCU 2009). Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten erste Hinweise auf eine Beteiligung des Stoffwechsels am Krankheitsgeschehen der DD beim Rind gesucht werden. Zu diesem Zweck wurden die Serumspiegel von NEFA, Glukose und Cholesterin von Kühen mit DD (FG2) und ohne DD (FG3 gesund) sowie Kühen die aufgrund einer anderen Klauenerkrankung als DD eine Lahmheit aufwiesen (FG1 lahm) untersucht und die Ergebnisse mittels verschiedener statistischer Modelle miteinander verglichen.

5.1 Befunderhebung an der angehobenen Gliedmaße

Die Begutachtung der Klauen an der angehobenen Gliedmaße am Klauenstand während des regelmäßig erfolgenden Klauenschnittes stellt in der vorliegenden Studie eine probate Methode zur Beurteilung des DD-Status in einer Herde dar. Nach eventuell erforderlicher Reinigung des Ballens und des Kronsaums, lassen sich Durchmesser, Oberflächenbeschaffenheit, Erosionsgrad und Schmerzhaftigkeit zur sicheren Festlegung des M-Stadiums der DD zweifelsfrei ermitteln. Studien, die andere Methoden, wie beispielsweise das Betrachten der Ballenregion im Melkstand mittels eines an einer Teleskopstange angebrachten Spiegels validieren, beziehen sich auf die visuelle Begutachtung der im Klauenstand angehobener Gliedmaße als goldenen Standard. So ergaben sich bei der Anwendung eines Spiegels zu Begutachtung der Unterfüße am stehenden Tier Probleme bei der Unterscheidung von M3- und M4-Stadien. Die Übereinstimmung der Befunde bei vereinfachtem Diagnosesystem, das M3- und M4-Stadien in eine Kategorie vereinte, lag für die Anwendung des Spiegels bei 69% im Vergleich zur Untersuchung im Klauenstand (RELUN et al. 2011). Alleine das Waschen der Hintergliedmaßen bei der Begutachtung im Klauenstand steigert das Erkennen der Läsionen und damit die festgestellte DD-Prävalenz um 32% (VERDUGO et al. 2015).

5.1.1 Prävalenz in den verschiedenen Betrieben

Die Untersuchungen fanden in Betrieben mit DD-Historie statt, wie aus der Dokumentation des beteiligten Unternehmens für überbetriebliche Klauenpflege zu entnehmen war. Die DD-Prävalenz (alle M-Stadien) unterschied sich in den teilnehmenden Betrieben stark und lag zwischen 39,5% DD-positiven Tieren im Betrieb T und 89,9 % DD-positiven Tieren im Betrieb N. Im Betrieb F wurde bei 43,1% der Tiere ein Stadium der DD festgestellt, Betriebe M und P zeigten eine Prävalenz von 81,8% und 86,8%. Diese Befunde entsprechen größtenteils der im Rahmen anderen Studien festgestellten Prävalenz, die in einer Herde über 80% betragen kann (HOLZHAUER et al. 2006a; SOMERS et al. 2003). Die mittlere DD-Prävalenz liegt laut Literatur jedoch zumeist niedriger, zwischen 20% und 35% (CAPION et al. 2008; NIELSEN et al. 2012). Es muss jedoch festgestellt werden, dass die niedrigere Prävalenz von 20% DD-positiver Tiere in einer Herde in einigen Studiendarauf beruht, dass M4-Stadien als DD-negativ gewertet und nicht in der Prävalenz berücksichtigt wurden (RELUN et al. 2013b). Ein weiterer Grund für die relativ hohe DD-Prävalenz in dieser Studie ist die Tatsache, dass Betriebe ausgewählt wurden, die nach eigenen Aussagen ein Problem mit DD im Bestand hatten. Diese Selektion wurde getroffen, um eine ausreichende Anzahl DD-positiver Tiere für die Beantwortung der Fragestellung dieser Studie zu gewährleisten. Ein weiterer Faktor könnte die weltweit beobachtete Zunahme der DD Prävalenz in den größer werdenden Milchviehbeständen in den letzten Jahren sein. Innerhalb von zehn Jahren stieg in niederländischen Herden die Prävalenz von 14% auf 30% (SOMERS et al. 2003), und in Dänemark wurde ein Anstieg von 4% auf 85% verzeichnet (CAPION et al. 2008).

5.1.2 Prävalenz in Bezug auf die Lauf- und Liegeflächenbeschaffenheit

Wie die statistisch-epidemiologischen Auswertungen der vorliegenden Studie zeigen, hat der Betrieb einen erheblichen Einfluss auf das Vorkommen von an DD erkrankten Tieren und auf den Befall von mehr als einer Gliedmaße. Der erhebliche Unterschied in der Prävalenz von DD bei Kühen zwischen den Betrieben beruht offenbar auf die Beschaffenheit der Laufgänge und Liegeflächen zurückzuführen sein. Die Betriebe F und T (planbefestigte Laufgänge und Tiefstreubetten), mit einer Prävalenz von 43,1% bzw. 39,5% unterscheiden sich deutlich von

den anderen drei Betrieben N, P und M (gummierte Lauf- und Liegeflächen) mit jeweils 89,9%, 86,8% bzw. 81,8% Prävalenz. Auch der Anteil der einseitig bzw. beidseits an den Hintergliedmaßen an DD erkrankten Tiere unterscheidet sich in Abhängigkeit von den Haltungsbedingungen. In den Betrieben F und T, halten sich beidseits und einseitig an den Hintergliedmaßen auftretende DD nahezu die Waage (24% zu 19% bzw. 18,5% zu 21%). Auf den Betrieben N, P und M, übersteigt der Anteil der beidseits an DD erkrankten Tiere klar den der einseitig erkrankten (66,7% zu 23,2%; 66,7% zu 20,1% und 49,4% zu 32,7%). Die OR für DD-Erkrankung auf gummierten Lauf- und Liegeflächen liegt in dieser Studie bei 8,6 im Vergleich zu planbefestigten Betonböden mit Tiefstreubetten.

Beim Vergleich zwischen unterschiedlichen Bodenbelägen konnte bereits in anderen Studien eine erhöhte Fallzahl von DD auf gummierten Laufflächen festgestellt werden. Diese war mit erhöhter Bewegungsaktivität der Tiere auf Gummiböden assoziiert. Die Autoren gehen diesbezüglich von einem höheren Ansteckungspotential, infolge der höheren Bewegungsaktivität auf gummierten Laufflächen aus. Auch die größere Dorsalwandlänge aufgrund geringeren Hornabriebs und die damit verbundene niedrige Trachtenhöhe werden mit der höheren Prävalenz der DD auf Gummiböden in Zusammenhang gebracht. (BAHRS 2005; CALAMARI et al. 2009; KREMER et al. 2007).

Die Beobachtung, dass Tiere mehr Zeit im Liegen verbringen wenn ihnen Strohbetten anstelle von gummibedeckten Matratzen zur Verfügung stehen (VOIGT et al. 2007), bekräftigt die These der erhöhten Ansteckungsgefahr bei vermehrter Tierbewegung.

5.1.3 Prävalenz auf Einzeltierebene

In allen Betrieben, mit Ausnahme des Betriebs T, waren die an DD erkrankten Tiere zum mehrheitlich an beiden Hintergliedmaßen betroffen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von NIELSEN et al. (2012), der bei nur 246 von 407 DD-positiven Tieren Läsionen an mehr als einer Gliedmaße beobachtete. Auch HOLZHAUER et al. (2008a) stellte nur bei 18% der Tiere mit M2-Stadium Läsionen an beiden Hintergliedmaßen fest. Da es sich bei DD um eine infektiös bedingte Erkrankung handelt, liegt die Vermutung nahe, dass bei einer infizierten Gliedmaße eine Übertragung auf die zweite Gliedmaße durch direkten Kontakt oder über die Liegeflächen stattfinden könnte. Die relativ hohe Prävalenz in den hier untersuchten Studienbetrieben könnte das vermehrte Vorkommen von DD-Läsionen

an mehreren Gliedmaßen begünstigt haben. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass auf den Betrieben mit niedrigerer gesamt DD-Prävalenz, der Anteil Tieren mit zwei betroffenen Gliedmaßen mit deutlich niedriger ausfiel (ca. 20%), als in den Betrieben N, P und M (ca. 50%-66%) mit entsprechend hoher DD-Prävalenz beim Einzeltier.

Das M1-Stadium war auf allen fünf Betrieben das am häufigsten diagnostizierte M-Stadium (19,6%-50%). Während auf den Betrieben F, T, N und P das M4-Stadium das zweithäufigste DD-Stadium war (7,0%-23,6%), gefolgt von DD im M2-Stadium (3,0%-15,9%) trat auf Betrieb M trat das M2 Stadium häufiger auf (20,4%) als das M4-Stadium (12,6%). Auf allen fünf Betrieben wurde das M3-Stadium nur sporadisch diagnostiziert (0%-1,7%). Die Verteilung der verschiedenen M-Stadien der DD auf den Studienbetrieben entspricht den Beobachtungen aus vergleichbaren Untersuchungen, die die Verteilung mit der Dynamik der Veränderungen der M-Stadien erklären. Die häufigste Umwandlung von M1-, M2- und M3-Stadien geschieht hin zum M4-Stadium. Außerdem stellen das M1-Stadium und das M4-Stadium bei weitem die häufigsten Stadien nach Neuinfektion dar (DÖPFER 2009; HOLZHAUER et al. 2008a). Untersuchungen zur beteiligten Mikrobiota zeigen, dass sich die verschiedenen M-Stadium durch Unterschiede in der Beteiligung verschiedener Bakterienarten auszeichnen (ORSEL et al. 2018). Die Ursache für die beobachtete Dynamik der Veränderungen in den Bakterienpopulationen ist bisher ungeklärt.

5.1.4 Zweite Begutachtung ein- und derselben Tiere

Die Tiere, die beim ersten Betriebsbesuch zur Blutentnahme ausgesucht und der Fallgruppe FG 3 (gesund) oder FG 2 (DD) zugeordnet worden waren, wurden beim zweiten Betriebsbesuch, vier bis sechs Monate später, erneut im Klauenstand untersucht. Das Studiendesign sah vor, im Falle einer Veränderung des Gesundheitsstatus, von M0 zu M2 bzw. von M2 zu M0, erneut eine Blutentnahme durchzuführen. Aufgrund der geringen Fallzahl war jedoch keine aussagekräftige statistische Analyse möglich und es wurde auf die Probenentnahme verzichtet. Die Beobachtung, dass eine komplette Abheilung zum M0 Stadium ein seltenes Vorkommnis ist, stärkt die bereits in anderen Studien aufgestellte Theorie, dass es eine tierindividuelle Prädisposition gegenüber Schwere und Ausprägung der DD-Infektion gibt. Diesbezüglich wurde eine Zuordnung der Tiere einer Herde zu drei verschiedenen Typen, je nach individuellem Infektionsverlauf und Wechsel der M-Stadien,

vorgeschlagen. Demzufolge zeigen Kühe des Typs I (ca. 10% der Tiere einer Herde) keine DD im M2-Stadium während eines bestimmten Zeitintervalls. Kühe des Typ II (30-60%) zeigen im gleichen Zeitraum eine einzelne M2-Läsion, mit "normalem" Krankheitsverlauf von M0 zu M1 zu M2 zu M3 zu M4 und zurück zu M0. Kühe des Typs III (30-60%, die "Problemtiere") weisen mehrfach M2-Stadien im entsprechenden Zeitraum auf, mit intermittierenden M3-, M1- und M4-Stadien (DÖPFER et al. 2004; HOLZHAUER et al. 2008b; LAVEN & LOGUE 2007). Im Studiendesign galt als ein Einschlusskriterium für die FG 3 (gesund), dass bisher kein Auftreten von DD bei diesen Tieren dokumentiert worden war. Da auch beim zweiten Besuch nur wenige der vorher gesunden Tiere eine DD aufwiesen ist zu vermuten, dass der Großteil der Kühe der FG 3 (gesund) dem Kuhtyp I zuzuordnen ist. Dieser entwickelt trotz der teilweise hohen Herdenprävalenz keine DD. Ebenso wies der Großteil der Tiere, die beim ersten Besuch der FG 2 (DD) zugeordnet worden waren, beim zweiten Besuch noch immer oder wieder eines der M- Stadien der DD auf. In dieser Gruppe können daher hauptsächlich Tiere des Typs II und Typ III vermutet werden. Diese Tatsache hat direkte Auswirkung auf das Tierwohl. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Großteil der in diese Studie einbezogenen, mit DD diagnostizierten Tiere im Studienzeitraum mindestens einmal eine akute, schmerzhafte DD-Läsion im M2 Stadium aufwies. In einigen Fällen muss aufgrund der engmaschigen Beobachtung anderer Autoren davon ausgegangen werden, dass schmerzhafte Läsionen über den gesamten Zeitraum bestehen blieben. Die DD hat aufgrund der hohen Inzidenz, der relativ langen Persistenz und der Schmerzhaftigkeit einen vergleichsweise großen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden der Tiere (BRUIJNIS et al. 2012).

5.2 Datenverluste

Das Studiendesign sah vor, dass für die statistische Auswertung eine Probenzahl von jeweils fünf Tieren pro Betrieb, Fallgruppe (FG) und Leistungsgruppe (LG) zur Verfügung stehen sollte. Diese Vorgabe konnte in der vorliegenden Studie nicht eingehalten werden, obwohl in jeder Gruppe - sofern möglich - zusätzliche Blutproben entnommen wurden, um eventuelle Probenverluste durch erst im Nachhinein feststellbare Ausschlusskriterien kompensieren zu können. So wurde das Probenmaterial aller Kühe, die im Blutbild eine Leukozytose (Leukozytenzahl von über 10G/l) aufwiesen, von der Analyse ausgeschlossen. Damit sollte die Verfälschung der Blutparameter durch eventuelle vorliegende anderweitige Erkrankungen

entzündlicher Genese vermieden werden. Des Weiteren wurden stark hämolysierte Serumproben aus Gründen der Qualitätssicherung verworfen (STOKOL & NYDAM 2006).

Da die Leistungsgruppen durch die vorher festgelegte Einteilung in 14-70, 71-150, 151-250 bzw. über 250 d p.p. verschieden große Zeitspannen umfassten, war es teilweise nicht möglich ausreichend Tiere pro Fall- und Leistungsgruppe in die Studie einzubeziehen. Dies galt vor allem für Tiere der ersten genannten LG, in den Betrieben mit hoher DD-Prävalenz für das Auffinden gesunder Tiere und in den Betrieben mit niedriger DD-Prävalenz für das Auffinden DD-positiver Tiere.

In der Version A der Datenaufarbeitung (vgl. Kapitel 3.2.6.2) gingen überdies alle Fälle verloren, die über vier Stunden nach Beginn des Studientages entnommen worden waren, da sie aufgrund der rechnerischen Korrektur der Serumkonzentrationen um den Zeitfaktor aus dem Datensatz ausgeschlossen wurden.

Daher waren im Studiendesign vorgesehene, innerbetriebliche Vergleiche zwischen den verschiedenen FG der gleichen LG wegen zu geringer Fallzahlen nicht möglich.

5.3 Ergebnisse der Laboranalysen

Die mittleren SK für NEFA (0,14-0,33 mmol/l), β -HBS (0,46-0,5 mmol/l), und Triglyzeride (0,12-0,13 mmol/l) liegen in allen LG und FG im Referenzbereich für Milchkühe, die die Arbeitsgruppe Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin ermittelt hat und für die jeweiligen Parameter im Rahmen von Bestandsuntersuchungen anlegt. Ähnliche Bereiche sind ebenfalls in der Literatur zu finden sind (COZZI et al. 2011). Die Referenzwerte liegen hier bei <0,4 mmol/l für NEFA und <1 mmol/l für β -HBS, wobei die Schwellenwerte in der Transitperiode höhere liegen (<0,7 mmol/l für NEFA und <1,2 mmol/l für β -HBS), und bei 0,1-0,5 mmol/l für Triglyzeride.

Die mittleren SK für Glukose liegen mit Werten zwischen 4,03-4,21 mmol/l in allen LG und FG, deutlich über dem beim Rind zu erwarteten Normalwert (2,2-3,3 mmol/l). Auch die mittlere SK für Cholesterin liegt mit Werten zwischen 4,58-6,04mmol/l meist über dem Referenzwert des Labors (2,6-5 mmol/l). Von Interesse sind vor allem zu niedrige Cholesterinkonzentrationen unterhalb der Untergrenze des Referenzbereichs.

5.3.1 Mögliche Beeinflussung der Blutparameter

Faktor Betrieb

In der vorliegenden Studie ergaben sich nicht nur für die Prävalenz der DD, sondern auch für die gewählten Blutparameter ein starker betriebsabhängiger Einfluss. Auch die Berechnungen im GLM zeigten hohe Signifikanz des Faktors Betrieb auf die Blutparameter. Da diese Studie keine genaueren betrieblichen Einflussfaktoren erhoben hatte, lassen sich diese betriebspezifischen Ergebnisse, nur unzureichend erklären. Das Hauptaugenmerk liegt daher auf der Interpretation der Ergebnisse, die auf mehreren Betrieben in ähnlicher Ausprägung auftraten.

Äußere Einflussfaktoren während der Probenentnahme

Bei Stress werden vermehrt Stresshormone, wie Cortisol und Adrenalin ausgeschüttet, die Einfluss auf den Lipid- und Glukosemetabolismus nehmen und schnell Energiereserven durch Steigerung der Lipolyse und Glukoneogenese mobilisieren. Cortisol wird zudem aus Cholesterin synthetisiert und erhöht dessen Aufnahme (CARROLL & FORSBERG 2007). Somit könnten die erhöhten SK für Glukose sowie für Cholesterin, durch Stresseinfluß erklärt werden. In anderen Studien wurden signifikant erhöhte SK der genannten Blutparameter unmittelbar während und in einigen Studien nach Handling, sowie während Geburts- und Hitzestress bei Kühen bereits beobachtet (BRICKNER et al. 2007; CIVELEK et al. 2008; GARCIA et al. 2015; LEROY et al. 2011). Untersuchungen zur Stressbelastung beim Klauenschnitt ergaben signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen im Kot von Kühen, bei denen zuvor eine Klauenpflege durchgeführt wurde. Der Cortisolwerte waren neun bis 24 Stunden nach der Klauenpflege signifikant gegenüber dem Basalwert erhöht. Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Nutzung eines Durchtreibe-Klauenstands im Vergleich zum Kippstandes. Die Cortisolwerte im Kot der Tiere, die den Klauenschnitt im Durchtreibestand durchlaufen hatten, waren signifikant höher als bei Tieren im Kippstand (PESENHOFER et al. 2006). Auch JANSSEN et al. (2016) konnten erhöhte Cortisol-Konzentrationen in unmittelbar nach dem Klauenschnitt entnommenem Kot- und Serumproben im Vergleich zu vor der Behandlung entnommener Proben feststellen.

Die Anwesenheit fremder Personen auf dem Betrieb, der Zutrieb der Tiere zum Klauenstand, längere Wartezeiten bei begrenztem Raumangebot, die Fixation im Klauenstand sowie die Klauenpflege an sich, stellen einen Stressfaktor dar, der sich in erhöhten SK von Cholesterin und Glukose im Blut der Tiere niederschlägt.

Da die Probenentnahmen erst nach der Begutachtung der Gliedmaßen im Klauenstand erfolgen konnte (Zuordnung zu den entsprechenden Fallgruppen) bestand der oben beschriebene Einfluss bereits zum Zeitpunkt der Probenentnahme und erklärt die erhöhten Glukose- und Cholesteringehalte im Serum. Es muss jedoch festgestellt werden, dass alle Tiere den gleichen Einflussfaktoren ausgesetzt waren, mit Ausnahme der Wartezeit bis zum Klauenschnitt, die sich unterschied und der im Rahmen der statistischen Auswertung Rechnung getragen wurde. Dieser Aspekt wird nachfolgend diskutiert.

Obwohl alle Tiere mehr oder minder die gleiche Prozedur durchliefen, können verschiedene Individuen unterschiedlich stark auf Stress reagieren (KOOLHAAS et al. 1999). Des Weiteren könnten die Management- und Handlingpraktiken auf den verschiedenen Betrieben unterschiedliche Stressantworten bedingen.

Eine weitere Beeinflussung der SK der verschiedenen Blutparameter ergibt sich aus der Zeit, in der sich die Tiere ohne Futtervorlage im Vorwartebereich des Klauenstandes befanden.

Die grafische Darstellung der SK der Blutparameter, in Bezug auf das verstrichene Zeitintervall zwischen letzter Futteraufnahme und Probenentnahme, zeigte lineare, je nach Parameter positive bzw. negative Steigungen. Vor allem der Parameter NEFA zeigte einen starken linearen Anstieg in der Serumkonzentration mit jeder verstrichenen Stunde nach Studienbeginn. Bereits nach vier Stunden Fasten steigt die SK von NEFA signifikant über den Ausgangswert und den Vergleichswert nicht-fastender Kühe (CHELIKANI et al. 2004).

Da die die Wartezeit für die Tiere vor dem Klauenschnitt nicht in allen Betrieben gleich war und je nach Gruppengröße, Melkzeitpunkt und Betriebsorganisation variierte, scheint die statistische Berechnung der mittleren Abweichung der SK anhand der dokumentierten Wartezeit und der anschließende rechnerische Ausgleich als angemessene Maßnahme zur Berücksichtigung dieser Abweichung.

Durch die rechnerische Angleichung ergaben sich in manchen Fällen negative Werte, die dann, um die Durchführbarkeit aller weiteren Berechnungen zu gewährleisten, auf null gesetzt wurden. Insgesamt könnte eine solche Angleichung zu einer künstlichen Senkung der Mittelwerte oder Mediane und zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Die

Nullwerte häuften sich im Version E im Betrieb P in der FG 2 (DD) mit 10 Nullwerten für NEFA, verteilt über die LG 2-4.

5.3.2 Vergleich der SK der Blutparameter zwischen den Leistungsgruppen

Auf die SK der Blutparameter, die im betriebsübergreifenden Mittel- oder Medianwertvergleich zwischen den LG signifikante Unterschiede aufwiesen, hatte sich auch in den Regressionsmodellen ein entsprechender signifikanter Effekt der LG gezeigt.

Die höheren SK für NEFA in der Gruppe der Tiere 14-70 d p.p., lässt sich durch die NEB und gesteigerte Fettmobilisation nach Einsetzen der Laktation in der Transitphase erklären. Diesem Phänomen wurde durch Zuordnung der Tiere zu verschiedenen Leistungsgruppen Rechnung getragen. Das Ausmaß der Lipolyse, die die Höhe des NEFA-Spiegels bestimmt, hängt von der Höhe der NEB ab. In Abhängigkeit vom Management kann bereits bei spätlaktierenden, hochtragenden Tieren eine entsprechende Fettmobilisation infolge steigenden Energiebedarfs während der Hochträchtigkeit für die Versorgung des wachsenden Fötus und die einsetzende Milchbildung einsetzen. Vor allem überkonditionierte Tiere und unterkonditionierte Tiere sowie Tiere, die unter peripartalen Erkrankungen leiden, weisen eine starke NEB auf (HERDT 2000; NRC et al. 2001).

Da die Lipolyse bzw. die Lipogenese von NEFAS zu Triglyzeriden und zurück abläuft, geht mit der erhöhten SK von NEFA auch das vermehrte Auftreten von Triglyzeriden einher. In der Leber vermehrt anfallende NEFA werden esterifiziert und in Lipoproteine verpackt, deren Hülle auch Cholesterin enthält. Die Lipoproteine werden aus der Leber ausgeschleust und zu Organen transportiert, in denen sie metabolisiert werden. Die Fähigkeit zur Ausschleusung kann jedoch in der peripartalen Periode aufgrund der insgesamt höheren metabolischen Anforderungen an die Leber eingeschränkt sein, was ein Grund für die niedrigeren Serum-Triglyzeridwerte in der LG 1 sein könnte. Da auch die Milchdrüse die Lipoproteine für die Produktion von Milchfett benötigt, lassen sich die niedrigeren Cholesterin- und Triglyzeridspiegel, die bei Kühen der LG 1 beobachtet wurden, außerdem über einen vermehrten Verbrauch der Lipide durch die Milchdrüse erklären (GROSS et al. 2015; HERDT 2000; KESSLER et al. 2014; TURK et al. 2005; VAN DEN TOP et al. 2005). Die Ergebnisse von GROSS et al. (2015); KESSLER et al. (2014); KURPINSKA et al. (2015) für

Gesamtcholesterin und Triglyzeridkonzentrationen im Plasma von Kühen bis 2 Monate p.p., decken sich mit den in dieser Studie festgestellten Werten. In den Studien ist ein stetiger Anstieg des Totalcholesterins nach postpartalem Nadir zu verzeichnen. Triglyzeridwerte waren in diesen Untersuchungen ebenfalls p.p. erniedrigt und stiegen anschließend stetig wieder an bzw. blieben stabil. In Studien, die den kompletten Laktationszyklus über Untersuchungen zu den Blutfettkonzentrationen durchführten, stellten ebenfalls höhere Cholesterinwerte in der Laktationsmitte fest (ARAVE et al. 1975; PICCIONE et al. 2012).

Entsprechend lässt sich der erhöhte Triglyzeridspiegel in der LG 4 erklären. Mit erhöhten Blutkonzentrationen für NEFA steigt auch die Menge an anfallenden Triglyzeriden in der Spätlaktation. Nun kann der Organismus in dieser Phase aufgrund der weniger schweren Ausprägung des Energiedefizits und wegen ausreichend vorhandenen Lipoproteinkomponenten die Ausschleusung der Fette aus der Leber erhöhen, wie GROSS et al. (2015) in einer Studie mit induzierter NEB bei Tieren 100 Tagen p.p. zeigte und entsprechende Analysen in der Spätlaktation bestätigen (PICCIONE et al. 2012).

5.3.3 Vergleich der SK der Blutparameter zwischen den Fallgruppen

Beim Menschen ist ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Parodontitis und Fettleibigkeit, Metabolischem Syndrom (MS) bzw. Diabetes mellitus bekannt, der auf unterschiedlichen Pathomechanismen beruht. Die Beeinflussung von immunologischen Vorgängen durch Dyslipidämien und erhöhte Glukosespiegel besteht in überschießender Zytokinproduktion, oxidativem Stress und Apoptose. In die andere Richtung können aus der lokalen Entzündung im Parodont austretende Entzündungsmediatoren systemische Wirkung auf metabolische Prozesse haben, die MS oder Diabetes mellitus auslösen oder verstärken und andere systemische Erkrankungen, wie Artherosklerose, begünstigen (GENCO & BORGNAKKE 2013a; JEPSEN et al. 2011).

Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob beim Rind Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge zwischen Dermatitis Digitalis und Stoffwechsel bestehen könnten. An dieser Stelle werden die Blutparameter diskutiert, deren SK signifikante Unterschiede zwischen den Fallgruppen aufwiesen oder in mehreren LG der gleichen FG ähnliche Ausprägung aufwiesen.

Beim Vergleich der SK zwischen den FG der gleichen LG war die mittlere SK für **NEFA** in LG 3 bei den lahmen Tieren signifikant höher ($p=0,036$) als in den anderen beiden FG.

In der Pilotstudie, in der ausschließlich Tiere der LG1 teilgenommen hatten, wiesen die Tiere mit DD signifikant höhere SK für NEFA auf, als lahme und gesunde Tiere.

Im GLM zeigte der Faktor Gesundheitsstatus innerbetrieblich auf drei Betrieben als auch betriebsübergreifend signifikante Effekte auf die SK von NEFA.

Es ergab sich weiterhin bei den Berechnungen der OR eine Assoziation zwischen Gesundheitsstatus und der SK für NEFA. Tiere mit SK zwischen 0,4-0,6 mmol/l hatten ein 13,5 bzw. 9,4-fach erhöhtes Risiko ($p=0,006$ bzw. $p=0,012$) lahm oder an DD erkrankt zu sein. In der Berechnung mit Version E waren die OR in die gleiche Richtung weniger stark ausgeprägt. Die Version A enthält zwar weniger Tiere, aber stellt die reellere Kohorte dar, da weniger rechnerischer Ausgleich des Faktors Zeit vorgenommen wurde und somit eine geringere Verzerrung der SK entstand.

Tiere der FG 2 (DD) zeigten im betriebsübergreifenden Vergleich niedrigere SK für **Glukose** ($p=0,052$) als Tiere der FG 1 (lahm) und FG 3 (gesund). Dieser Effekt zeigte sich verstärkt in der LG 1 ($p=0,011$). In Betrieb M und P wurde der Glukosewert vom Gesundheitsstatus als Haupteffekt beeinflusst. Auf Betrieb P wiesen DD-positive Tiere im Schnitt niedrigere Serumglukosewerte als Tiere der FG 1 (lahm) ($p=0,016$) und FG 3 (gesund) ($p=0,006$) auf. Im Betrieb M lagen in der FG 1 (lahm) ($p=0,002$) und in der FG 2 (DD) ($p=0,001$) die SK für Glukose niedriger als in der FG 3 (gesund).

In der Pilotstudie war im Gegensatz hierzu die FG 3 (gesund) diejenige mit den niedrigsten SK für Glukose ($p=0,0$). Die FG 1 (lahm) und FG2 (DD) wiesen signifikant höhere SK für Glukose auf.

Der Unterschied in den OR zwischen den FG lahm bzw. DD könnte auf die Schwere der Lahmheit zurückzuführen sein. Im Pilotversuch zeigten Tiere mit DD weniger stark ausgeprägte Lahmheit als solche, die an einer nicht-infektiösen Klauenerkrankung litten.

Verschiedene Studien konnten bereits bei lahmen Tieren erhöhte NEFA Werte im Serum feststellen und fanden dafür unterschiedliche Begründungen (JANSSEN 2011). Einerseits wird durch die erhöhten Liegezeiten, die mit einer Lahmheit einhergehen, verminderte Fressdauer und gleichzeitig geringere Trockenmasseaufnahme vermutet, die zu einer NEB,

erhöhter Lipomobilisation und erhöhten Blutspiegeln für NEFA und erniedrigten Blutspiegeln für Glukose führen könnte (CALDERON & COOK 2011). Andererseits muss verminderte Fressdauer nicht zwangsläufig geringere Trockenmasseaufnahme bedeuten. Reduzierte Fressfrequenz kann durch erhöhte Futterraufnahme pro Trogbesuch kompensiert werden (GONZALEZ et al. 2008; WALKER et al. 2008). Erst bei erheblicher Lahmheit und damit einhergehenden starken Schmerzen sinkt die Trockenmasseaufnahme messbar ab (BACH et al. 2007).

Es wäre ebenfalls möglich, dass durch geringere Aktivität der lahmen Tiere der Verbrauch von NEFAs zur Energiegewinnung in der Muskulatur vermindert und deshalb im Serum erhöht ist (ADEWUYI et al. 2006).

Ein weiterer Grund für die höheren SK für NEFA der lahmen Kühe könnte eine schmerzbedingte Stressreaktion auf die Lahmheit sein. Durch die bei Stress erhöhte Blutcortisolkonzentration und dadurch verminderte Insulinsensitivität, könnte ein reduzierter Glukoseverbrauch der peripheren Gewebe und eine reduzierte Hemmung der Lipolyse verursacht werden, die zu erhöhten SK von NEFA führt (KUSENDA 2010). Der niedrigere Glukosewert widerspricht allerdings dieser Theorie, da erhöhtes Stresslevel ebenfalls zu erhöhter SK für Glukose führen müsste, wie in Kapitel 5.3.1 erläutert wurde.

Im Pilotversuch wurden die Tiere in kleineren Gruppen untersucht. Dadurch war eine schnelle Durchführung der Probennahme möglich. Eine Verfälschung der SK durch lange Fastenzeit der Tiere bestand deshalb nicht, oder in geringerem Maße als im Hauptversuch. Es war deshalb auch keine rechnerische Angleichung der Abweichung über die Zeit vonnöten. Ein weiterer Grund könnte sein, dass durch den mehrtägigen Besuch der Klauenpfleger in den Betrieben der Hauptstudie insgesamt höherer Stress für die Tiere entstand, als in der Pilotstudie. Dieser Faktor könnte zu geringerer Futterraufnahme, Entstehung einer NEB und gesteigerter Lipolyse bei den Tieren geführt haben.

Andere Untersuchungen zeigen, dass bei Lipomobilisation, verursacht durch Unterkonditionierung oder durch geringe Futterraufnahme bei Krankheit, auch das Fett der Ballenpolster eingeschmolzen wird. Die Dicke des Ballenpolsters ist negativ mit der Lahmheitsprävalenz assoziiert. In solchen Fällen geht die Erhöhung des NEFA-Spiegels der Lahmheit voraus (BICALHO et al. 2009).

Weiterhin ist eine mögliche Beeinflussung immunologischer Prozesse durch die erhöhten SK für NEFA bzw. veränderten SK für Glukose vorstellbar.

Erhöhte SK für NEFA und erniedrigte Glukosewerte, wie sie in der Hauptstudie auftraten, stellen einen Hinweis auf eine NEB dar (JORRITSMA et al. 2003). Erhöhte SK für Glukose, wie sie in der Pilotstudie ergaben, können auf eine Insulinresistenz hindeuten (SAFFAF 2015).

Es ist vielfach erforscht, dass eine NEB, erhöhte Lipolyse und Leberverfettung, Einfluss auf Häufigkeit, Schwere und Dauer von Infektionserkrankungen sowie erhöhtes Abgangsrisiko zur Folge haben kann (GERLOFF et al. 1986; GOFF & HORST 1997a; ROBERTS et al. 2012). Das Immunsystem reagiert sehr sensibel auf eine energetische Unterversorgung und die Immunsuppression nimmt mit steigendem Energiedefizit zu (HEUER et al. 1999a).

Bereits durch die physiologischen Anforderungen zu Beginn der Laktation zeigt sich eine Beeinträchtigung der Leukozytenkapazität (NONNECKE et al. 2003). Die eingeschränkte humorale und zelluläre Immunkompetenz und die Maladaptation an die NEB wird in vielen Studien mit der Entwicklung infektiöser Erkrankungen in der Früh-laktation, wie Euter- und Gebärmutterentzündung, in Verbindung gebracht (ESPOSITO et al. 2014; HAMMON et al. 2006a; MOYES et al. 2009; NYMAN et al. 2008; SURIYASATHAPORN et al. 2000). Aber auch ein negativer Einfluss von NEB auf die Klauengesundheit wurde in verschiedenen Studien ermittelt (COLLARD et al. 2000; LIM et al. 2015; SEPULVEDA-VARAS et al. 2018).

Das Auftreten einer Leberverfettung im peripartalen Zeitraum beeinflusst die Proteinproduktion negativ, was zu einer verminderten Immunkompetenz mit geringerer Anzahl an zirkulierenden neutrophilen Granulozyten und Leukozyten führt (GERLOFF et al. 1986; RUKKWAMSUK et al. 1999; SURIYASATHAPORN et al. 2000).

In vitro und in vivo Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten SK von NEFA und der eingeschränkten Kompetenz von Immunzellen im peripartalen Zeitraum hin. Ketonkörper und NEFA hemmen die Aktivität der Makrophagen und beeinträchtigen diverse Immunzellfunktionen (CONTRERAS et al. 2010; STER et al. 2012; SURIYASATHAPORN et al. 1999b; SZUSTER-CIESIELSKA et al. 1995).

An polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten wurden bei einer in vitro Kultivierung mit NEFA in einer Konzentration von 2,0mmol/l verschiedene Effekte nachgewiesen. Die NEFA führten bei den Zellen zu einer vermehrten Anzahl an Nekrosen, einer reduzierten Lebensfähigkeit und einem erhöhten oxidativen Burst (SCALIA et al. 2006). LACETERA et

al. (2004) zeigten, ebenfalls in vitro, dass mit NEFA inkubierte Lymphozyten eine verminderte Synthese von IFN- γ , IgM und DNA aufwiesen.

Gleichzeitig erhöht sich die Sekretion proinflammatorischen Zytokinen bei Kühen mit verfetteter Leber. Im Zeitraum um die Kalbung zeigt sich eine erhöhte Sekretion von TNF- α , Leptin und Adiponektin aus den Adipozyten und erhöhte Konzentrationen von TNF- α , IL-1, IL-6 im Blut solcher Tiere (AMETAJ et al. 2005; KOMATSU et al. 2003; OHTSUKA et al. 2001).

Auch beim Menschen sind erhöhte NEFA Werte mit Fettleibigkeit und MS und Diabetes mellitus assoziiert (KARPE et al. 2011). Beim Menschen als auch beim Rind wird das proinflammatorische Sekretionsprofil des Fettgewebes mit der Entstehung von Insulinresistenz in Verbindung gebracht (ANTUNA-PUENTE et al. 2008; GUAL et al. 2005; OHTSUKA et al. 2001; YOUNGREN 2007). Neben der Beeinflussung metabolischer Prozesse sind Auswirkungen auf immunologische Vorgänge bekannt. (GELSINGER et al. 2010; TILG & MOSCHEN 2006).

Im Falle einer Hyperglykämie und erhöhter SK für NEFA, die ursächlich auf einer Insulinresistenz beruht, könnten weitere Mechanismen zum Tragen kommen. Ähnlich wie bei der NEB ist auch bei diabetischen humanen Patienten die Zytokindysregulation mit verstärkter Entzündungsreaktion festzustellen (KARIMA et al. 2005; SALVI et al. 1998). Bei der humanen Parodontitis ist außerdem eine Beeinflussung der Insulinwirkung durch aus dem Parodont austretenden Entzündungsmediatoren beschrieben. Gelangen inflammatorische Zytokine aus der entzündeten Mundhöhle in die systemische Zirkulation, können sie durch Aktivierung bzw. Phosphorylierung von Insulinrezeptoren und weiterer Moleküle die intrazelluläre Insulinkaskade hemmen (JEPSEN et al. 2011).

Die gestörte Wundheilung bei Diabetikern wird ebenfalls mit Hyperglykämie in Zusammenhang gebracht, da vermehrte AGE Bildung zu übersteigerter Immunantwort, Gewebszerstörung und verminderter Gewebsneubildung führt (ABBASS et al. 2012; SPARVERO et al. 2009). Die Pathomechanismen hierfür liegen in der Beeinflussung von Fibroblasten, Osteoblasten und neutrophilen Granulozyten (GRAVES et al. 2000; MEALEY & OATES 2006). Auch erhöhte Konzentrationen von MMP tragen beim Diabetiker zur gestörten Wundheilung bei, die Gewebsreparation ist durch die Wirkung von MMPs gestört. (SALVI et al. 2010; SURLIN et al. 2014). WATHES et al. (2011) konnten erhöhte Expression von

MMPs mRNA im Uterus von Kühen mit starker NEB und erhöhten NEFA-Werten im Serum feststellen. Auch bei lahmen Kühen wurde in ulzeriertem Klauengewebe sowie in mononukleären Zellen des peripheren Blutes erhöhte Werte an MMP und erhöhte Expressionen von Genen für MMPs festgestellt (ALMEIDA et al. 2007; HENDRY et al. 2003). Bei Diabetikern mit Parodontitis ist ein negativer Effekt der Immunologischen Dysregulation auf die Wundheilung nachgewiesen (WONG et al. 2015).

Möglicherweise könnten an DD erkrankten Tiere in dieser Studie die Veränderungen in den SK verschiedener Energiestoffwechselfparameter aufgrund einer NEB, Leberverfettung oder Insulinresistenz aufweisen. Aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion in diesen Zuständen könnten die Tiere eher an DD erkranken oder die Erkrankungsdauer könnte deshalb verlängert sein. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass der negative Effekt von proinflammatorischen Sekretionsprofilen auf verschiedene Gewebe die Wundheilung stört. Damit könnte die Entstehung und Aufrechterhaltung von Ulzerationen bei DD unterstützt werden.

Damit kann die Möglichkeit, dass ähnliche Zusammenhänge, wie sie in der Pathogenese von humaner Parodontitis und MS beschrieben sind auch beim Rind vorliegen könnten nicht ausgeschlossen werden.

Zur zweifelsfreien Klärung der Ursache der Unterschiede der SK für NEFA und Glukose in den verschiedenen FG sind weiterführende Untersuchungen vonnöten. Eine sichere Feststellung über das Vorliegen einer Insulinresistenz lässt sich nur mittels aufwändigerer Einzeltieruntersuchungen realisieren. Hierfür eignet sich beispielweise die Anwendung des hyperglykämischen Clamps oder des hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamps (DEFRONZO et al. 1979). Beide Methoden wurden bereits wiederholt bei Wiederkäuer angewandt (BINICI 2015; HOLTENIUS et al. 2000; KASKE et al. 2001; KRÄFT 2004). Der Grad der Leberverfettung ist durch eine Leberbiopsie beim Einzeltier mit anschließender histologischer oder biochemischer Bestimmung des Triglyzeridgehaltes sicher quantifizierbar (GAAL & HUSVETH 1983; REHAGE 1996; REID et al. 2010). Möglich wäre eine gleichzeitige Bestimmung verschiedener Adipokine, Zytokine, AGEs oder MMA in Blut oder Gewebe der erkrankten Tiere zur Bestätigung der Zusammenhänge der metabolischen und immunologischen Wechselwirkungen, wie sie in der Humanmedizin zwischen Metabolischem

Syndrom, Diabetes und Parodontitis beschrieben sind. Besondere Beachtung sollten bei zukünftigen Studien auch die betriebsspezifischen Einflussfaktoren finden.

Cholesterin zeigte, einen Trend zu höheren SK in der FG 2 (DD), in drei von vier LG, ohne statistisch signifikante Unterschiede. Im GLM war kein signifikanter Effekt des Klauengesundheitsstatus auf den Cholesterinwert festgestellt worden.

Im Pilotversuch, in dem die Tiere aus ein und derselben Leistungsgruppe untersucht worden waren, hatten die Tiere der FG 2 (DD) signifikant höhere SK für Cholesterin gezeigt als Tiere der FG 3 (gesund)

Die höheren Cholesterinkonzentrationen im Serum lassen sich nicht durch eine NEB, Leberverfettung oder Insulinresistenz erklären, da in diesem Falle erniedrigte Cholesterinwerte zu erwarten wären.

Beim Menschen ist die Cholesterinsynthese bei Insulinresistenz erhöht und die Absorption erniedrigt (PIHLAJAMAKI et al. 2004; SIMONEN et al. 2002). Eine mögliche Erklärung könnte auch der Zusammenhang des Cholesterinwertes mit Entzündungszuständen beim Menschen liefern. Der Cholesterin-Rücktransport kann bei akuten als auch chronischen Entzündungen vermindert sein (MCGILLICUDDY et al. 2009; TALL & YVAN-CHARVET 2015).

Zur genaueren Beurteilung dieses Umstandes muss eine größere Anzahl Tiere des gleichen Betriebes untersucht werden. Zur Klärung der Ursache und der zu Grunde liegenden Mechanismen könnten außerdem die Cholesterinfraktionen bestimmt werden. Andere, in dieser Studie nicht erfasste Einflussfaktoren auf den Cholesterinwert wie Gewicht, Futteraufnahme und Milchmenge, sollten dabei mitberücksichtigt werden (ARAVE et al. 1975; KWEON et al. 1986).

5.4 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine eindeutigen Hinweise auf einen Einfluss der ausgewählten Parameter auf das Krankheitsgeschehen der DD. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Zusammenhänge zwischen der DD und Stoffwechselfvorgängen, wie sie in der Pathogenese von humaner Parodontitis und MS beschrieben sind, auch beim Rind vorliegen könnten.

Zur abschließenden Klärung der Ursache für die Unterschiede in den SK an NEFA, Glukose und Cholesterin zwischen den Fallgruppen sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Der stark ausgeprägte Betriebseinfluss auf die Blutparameter muss bei zukünftigen Studien besonders berücksichtigt werden.

Klauenlahmheiten haben einen Einfluss auf den Energiestoffwechsel der betroffenen Tiere.

Tiere in verschiedenen Laktationsstadien zeigen signifikante, physiologisch bedingte Unterschiede der Serumkonzentrationen ausgewählter Variablen des Energiestoffwechsels.

Insgesamt ergaben sich große betriebsspezifische Unterschiede in den SK der ausgewählten Variablen und der DD-Prävalenz, die den starken Einfluss von Managementpraktiken und Haltungsbedingungen auf den Stoffwechsel und die Tiergesundheit unterstreichen. Die Wahrscheinlichkeit an DD zu erkranken ist für Tiere, die in Haltungssystemen mit gummierten Lauf- und Liegeflächen gehalten werden, höher, als für Tiere in Laufställen mit planbefestigten Bögen und Tiefstreuboxen.

Es wurden in den Studienbetrieben hohe Prävalenz für DD und lange Persistenz der Läsionen bei den betroffenen Tieren festgestellt. Damit geht eine erhebliche Einschränkung des Tierwohls einher, die die Notwendigkeit zur Verbesserung der Behandlungsmethoden und Präventionspraktiken in Bezug auf DD zeigt. Weitere Forschungen zur Pathogenese der Erkrankung sind notwendig, um adäquate Bekämpfungsstrategien zu entwickeln und den Tierhaltern und Tierärzten praktikable Möglichkeiten zur Eindämmung der DD in den Milchviehherden zu geben.

6. Zusammenfassung

Die Dermatitis Digitalis (DD) ist eine multifaktorielle Infektionserkrankung, die weltweit vor allem an den Klauen von Milchrindern in Laufstallhaltungen auftritt. DD führt zu umschriebenen Entzündungen der Ballenhaut unmittelbar oberhalb des Kronsaums, die im akuten Stadium eine erhebliche Einschränkung des Wohlbefindens der Tiere bedingen, und sich zudem in Leistungseinbußen manifestieren.

Aufgrund auffallender Ähnlichkeit im Erregerspektrum und im Verlauf zwischen der DD und der Parodontitis des Menschen, bei der es sich um eine progressiv verlaufende Entzündung des Zahnfleisches handelt, und der Tatsache, dass diese Erkrankung bevorzugt bei Patienten vorkommt, die unter "metabolischem Syndrom" (MS) leiden, wurden im vorliegenden Projekt ausgewählte Variablen des Energiestoffwechsels des Rindes bei gesunden Tieren, Tieren mit einer nicht infektiös bedingten Klauenerkrankung und mit DD untersucht.

Zu diesem Zweck wurde auf fünf Milchkuhhaltungen in Brandenburg im Anschluss an eine Pilotstudie die DD-Prävalenz ermittelt und anhand einer Stichprobenuntersuchung Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Stoffwechsels am Krankheitsgeschehen der DD untersucht, die vergleichbar mit den Beobachtungen bei der Parodontitis und MS des Menschen sind.

DD in verschiedenen Stadien wurde bei insgesamt 1075 von 1587 Tieren diagnostiziert. Die Prävalenz der DD lag in den Betrieben zwischen 39,5% und 89,9 %. Der Anteil der Tiere, die an einer Hintergliedmaße DD aufwiesen, betrug insgesamt 23,2% mit einer Streuung zwischen den Betrieben von 19,1% und 32,7%.

Der Anteil, der an beiden Hintergliedmaßen erkrankten Kühe, lag insgesamt bei 44,6% und schwankte innerhalb der Betriebe zwischen 18,5% und 66,7%.

In den zwei mit planbefestigten Laufflächen und Tiefstreuboxen ausgestatteten Betrieben lag der Anteil der an DD erkrankten Tiere bei insgesamt 41,6%, während in den Betrieben mit gummierten Laufflächen und Hochboxen mit Gummimatten insgesamt 86,2% der Tiere DD-Läsionen aufwiesen. Der Anteil an Tieren, die an beiden Hintergliedmaßen DD aufwiesen, lag entsprechend bei 21,7% bzw. 60,7%.

Die Berechnung der Crude Ratios ergab, dass Tiere in Haltung mit gummierten Lauf- und

Liegeflächen eine 8,67-mal höhere Chance hatten ($p=0,000$) an DD erkrankt zu sein, als Tiere, die auf planbefestigtem Betonboden und Tiefstreu-Liegeflächen gehalten wurden. Neben dem erhöhten Ansteckungspotential, das durch eine höhere Bewegungsaktivität der Tiere auf Gummiböden begründet ist, könnte die durch geringeren Hornabrieb auf Gummi verursachte, niedrige Ballenhöhe ursächlich sein. Geringe Ballenhöhe fördert den Kontakt des Ballens mit Flüssigkeiten auf den Laufflächen, was einen Risikofaktor für DD darstellt.

Von insgesamt 300 Tieren aus drei Fallgruppen und vier Leistungsgruppen, wurden die mittleren Serumkonzentrationen (SK) an freien Fettsäuren (NEFA), β -Hydroxybuttersäure (β -HBS), Glukose, Triglyzeride und Cholesterin innerbetrieblich und betriebsübergreifend verglichen. Die drei Fallgruppen bestanden aus Tieren mit nicht infektiösen Klauenerkrankungen (FG1), Tieren mit akuter DD im M2-Stadium (FG2) und solchen, ohne jegliche Erkrankung der Gliedmaßen (FG3). In die unterschiedlichen Leistungsgruppen wurden die Tiere von 14-70 Tagen post partum (d p.p.), 71-150 d p.p., 151-250 d p.p. und Tiere >250 d p.p. eingeteilt.

Es ergaben sich große Unterschiede im Vergleich der mittleren SK der einzelnen Parameter zwischen den Betrieben. Auch die Berechnungen im GLM zeigten hohe Signifikanz des Faktors Betrieb auf die SK aller Blutparameter.

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den mittleren SK für NEFA, Triglyzeride und Cholesterin ($p=0,000$, $p=0,033$ und $p=0,000$) in den verschiedenen Leistungsgruppen, die sich mit der physiologischen Anpassung des Stoffwechsels über die Laktationsperiode erklären lassen.

In der vorangegangenen Pilotstudie konnte im Blut von Tieren der FG2 (DD) im Vergleich zu Tieren der FG 1 (lahm) und der FG 2 (gesund) signifikant höhere SK für NEFA festgestellt werden ($p=0,0$). Außerdem sind NEFA-Werte zwischen 0,4-0,6 mmol/l in diese Studie mit einem höheren Risiko für Lahmheit und DD assoziiert (odds ratio 13,5 und 9,4).

Tiere der FG2 (DD) wiesen niedrigere SK für Glukose auf ($p=0,052$). Dieser Unterschied zeigte sich verstärkt in der Gruppe der Frühlaktierenden ($p=0,011$).

Höhere SK für NEFA-Werte und niedrige SK für Glukose bei lahmen und an DD erkrankten Tieren könnten durch geringere Futteraufnahme oder geringeren Energieverbrauch als Folge

der Lahmheitsbedingten Bewegungsunlust hervorgerufen werden. Auch eine schmerzbedingte Stressreaktion kommt als mögliche Ursache für erhöhte SK für NEFA in Frage.

Eine weitere Ursache für vermehrtes Vorkommen von Lahmheit bzw. DD bei Tieren mit höheren SK für NEFA und niedrigeren SK für Glukose könnte in der Beeinflussung des Immunsystems und der Wundheilung durch eine negative Energiebilanz (NEB), und damit einhergehender Leberverfettung und Insulinresistenz liegen.

Tiere mit DD neigen zu höheren SK an Cholesterin ohne statistische Signifikanz. Eine mögliche Erklärung ist die Beeinflussung des Cholesterintransports durch Entzündungszustände.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten keine eindeutigen Hinweise auf einen Einfluss der ausgewählten Variablen des Energiestoffwechsels auf das Krankheitsgeschehen der DD. Zur genaueren Einordnung der Ergebnisse dieser Studie sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

Insgesamt ergaben sich große betriebsspezifische Unterschiede in den Blutwerten und der DD-Prävalenz, die den starken Einfluss von Managementpraktiken und Haltungsbedingungen auf den Stoffwechsel und die Tiergesundheit unterstreichen.

7 Summary

Analysis of selected blood parameters of the energy metabolism in cattle with digital dermatitis

Digital Dermatitis (DD) is a multifactorial, infectious bovine claw disease, mainly affecting dairy cows that are kept in loose housing systems. DD usually manifests as a circumscribed inflammation of the skin just above the coronary band. The acute stage of these lesions causes a considerable reduction of animal-wellbeing and loss in production.

In human medicine, an inflammation of the oral cavity- Periodontal Disease- shows noticeable similarities in etiological bacteria and in the influence of environmental risk factors on the course of the disease. Because of these similarities and with the fact that many patients with periodontal disease also suffer from "metabolic syndrome" (MS), this study analyzed selected blood parameters of the bovine energy metabolism in healthy animals, animals with DD and animals with claw diseases of non-infectious origin. A pilot study was carried out previously to the main study. In the main study, examination of claws and sampling of blood took place on five dairy farms in the German region of Brandenburg, to provide indications for the involvement of metabolism in the pathogenesis of DD, similar to the observations made in human periodontal disease and MS.

Different stages of DD were diagnosed in 1075 of 1587 examined animals.

Prevalence of disease varied between the different farms from 39.5% to 89.9%. The percentage of animals with one affected hind limb was 23.2% in total and varied between 19.1% and 32.7% on the different farms. The percentage of animals affected on both hind limbs was 44.6% in total and ranged between 18.5% to 66.7%, depending on the farm.

Two of the five farms had concrete flooring walking pens and straw bedding in the cubicles, while the other three had rubber flooring walking pens and rubber mattresses in the cubicles. The farms with concrete flooring showed a prevalence of DD at 41.6%, while the farms with rubber flooring showed a prevalence of 86,2%. DD on both hind limbs was found in 21.7% and 60.7% of animals, respectively.

In this study, the crude ratios for animals becoming infected with DD are 8.67 fold higher ($p=0.000$) when they are held in cubicle housing systems with rubber surface walking pens and beds than for animals that are kept on concrete floors and straw bedding.

Blood samples from 300 animals were taken and analyzed to determine the serum concentration (SK) of non-esterified fatty acids (NEFA), β -hydroxybutyrate (β -HBS), glucose, triglycerides and cholesterol and to compare them between groups and farms. They were categorized in three groups (FG) regarding their claw health, as diagnosed in the trimming chute, and in four groups regarding their state of lactation. Claw health groups consisted of animals affected by DD in the acute M2-stage (FG 2 = DD-group), animals that showed lameness because of a non-infectious claw disease (FG 1=lame-group) and a group of animals with no claw disease at all (FG 3 =healthy-group). State of lactation was determined by days after calving (d p.p.) and categorized in groups of 14-70 d p.p., 71-150 d p.p., 151-250 d p.p. and over 250 d p.p.

The comparison of mean values of SK revealed substantial differences for all blood parameters between the five herds. Also, the results of the generalized linear models showed that the factor "farm" significantly influenced the SK of all blood parameters analyzed.

The mean values of SK for NEFA, triglycerides and cholesterol differed significantly between the different states of lactation ($p=0.000$; $p=0.033$; $p=0.000$), which can be explained by the physiological changes in metabolism throughout the lactation period.

In the pilot-study, the SK for NEFA were significantly higher ($p=0,0$) in the blood of cows within FG 2 (DD) compared to those of FG 1 (lame) and FG 3 (healthy) group. In the present study, SK for NEFA between 0.4 and 0.6 mmol/l is associated with a higher risk for lameness (OR=13.5 / $p=0.006$) and DD (OR=9.4 / $p=0.012$).

Animals of FG 2 (DD) showed lower mean values for SK of Glucose ($p=0.052$) This difference was more pronounced in the group of animals in early lactation ($p=0.011$).

Higher SK for NEFA and lower SK for Glucose in lame cows can be a result of reduced feed intake and reduced energy consumption due to lower activity. A pain-related stress reaction could also be a cause of higher SK for NEFA.

Another cause for increased incidence of lameness and DD in animals with higher SK for NEFA and lower SK for Glucose could be the influence of negative energy balance (NEB) on the immune system and healing of wounds.

Animals of FG 2 (DD) had higher mean values for SK of cholesterol than healthy or lame animals, without being statistical significant. The cholesterol transport could be influenced by inflammatory conditions.

The results of this study show no clear role of the selected blood parameters of the energy metabolism on the pathogenesis of DD. Further research is necessary to assess the results of this study.

Overall there were remarkable differences in mean SK of the analyzed blood parameters and in DD prevalence between herds, that emphasize the importance of management practices and housing conditions for metabolism an animal health.

8 Anhang

Anhang A, zu 4.4- 4. 7

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA nach Kruskal-Wallis zum Vergleich der Mittel- und Medianwerte der SK zwischen den LG in beiden Datenversionen bei den nicht-normalverteilten Blutparametern NEFA, β -HBS, Triglyzeride und Glukose sowie die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse beim normalverteilten Blutparameter Cholesterin zusammengefasst. Das Ergebnis ist der p-Wert der Signifikanz zwischen 0 und 1.

Im Falle eines signifikanten Unterschiedes (bis $p < 0,05$) beim Mittel- oder Medianwertvergleich, werden ebenfalls die Ergebnisse der paarweisen Mehrfachvergleiche für den entsprechenden Blutparameter zwischen den einzelnen Kategorien der jeweiligen Gruppe dargestellt.

p < 0,05 **fett gedruckt**

0,05 < p > 0,1 *kursiv gedruckt*

Zu 4.4 Betriebsübergreifender Vergleich SK zwischen den Leistungsgruppen

Tabelle 16: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter zwischen den LG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
NEFA	0,000	0,009
β-HBS	0,735	0,613
Triglyzeride	0,033	0,035
Glukose	0,109	0,123
Cholesterin	0,000	0,000

Tabelle 17: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für NEFA zwischen den LG in beiden Datenversionen

Verglichene LG	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
1-2	0,014	0,022
1-3	0,000	0,001
1-4	0,000	0,012
2-3	0,050	0,271
2-4	0,077	0,956
3-4	0,832	0,244

Tabelle 18: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Triglyzeride zwischen den LG in beiden Datenversionen

Verglichene LG	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
1-2	0,345	0,263
1-3	0,064	0,090
1-4	0,698	0,669
2-3	0,325	0,568
2-4	0,112	0,063
3-4	0,005	0,007

Tabelle 19: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Cholesterin zwischen den LG in beiden Datenversionen

Verglichene LG	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
1-2	0,000	0,000
1-3	0,000	0,000
1-4	0,007	0,026
2-3	1	1
2-4	0,000	0,000
3-4	0,000	0,000

Zu 4.5 Betriebsübergreifender Vergleich der SK zwischen den Fallgruppen

Tabelle 20: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β-HBS	0,212	0,649
Glukose	0,052	0,101

Zu 4.6 Betriebsübergreifender Vergleich der SK zwischen den Fallgruppen der gleichen Leistungsgruppe

Tabelle 21: Ergebnisse (p-Wert) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 1 zwischen den FG für in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
NEFA	0,920	0,796
β-HBS	0,722	0,439
Triglyzeride	0,270	0,454
Glukose	0,233	0,038
Cholesterin	0,887	0,527

Tabelle 22: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Glukose in LG1 für Version A

Verglichene FG	Signifikanz p in Version A
DD-gesund	0,011
DD-lahm	0,363
Gesund-lahm	0,524

Tabelle 23: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 2 zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
NEFA	0,935	0,075
β -HBS	0,969	0,848
Triglyzeride	0,466	0,479
Glukose	0,715	0,661
Cholesterin	0,214	0,265

Tabelle 24: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 3 zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
NEFA	0,036	0,129
β -HBS	0,796	0,892
Triglyzeride	0,659	0,738
Glukose	0,080	0,563
Cholesterin	0,408	0,493

Tabelle 25: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für NEFA in LG3 in Version E

Verglichene FG	Signifikanz p in Version E
DD-gesund	0,710
DD-lahm	0,021
Gesund-lahm	0,011

Tabelle 26: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter in LG 4 zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
NEFA	0,480	0,075
β -HBS	0,122	0,178
Triglyzeride	0,225	0,496
Glukose	0,555	0,785
Cholesterin	0,213	0,051

Zu 4.7 Innerbetrieblicher Vergleich der SK zwischen den Fallgruppen

Tabelle 27: Ergebnisse (p-Werte) der Mittelwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb F zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β -HBS	0,825	0,841
Glukose	0,875	0,986

Tabelle 28: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb T zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β -HBS	0,066	0,646
Glukose	0,923	0,378

Tabelle 29: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose auf Betrieb N zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β -HBS	0,163	0,483
Glukose	0,872	0,490

Tabelle 30: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK für β -HBS und Glukose im Betrieb P zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β-HBS	0,042	0,170
Glukose	0,007	0,125

Tabelle 31: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für β -HBS und Glukose im Betrieb P in Version E

Verglichene FG	Signifikanz p für β HBS in Version	Signifikanz p für Glukose in Version E
DD-gesund	0,036	0,006
DD-lahm	0,046	0,016
Gesund-lahm	0,369	0,754

Tabelle 32: Ergebnisse (p-Werte) der Mittel- und Medianwertvergleiche der SK aller Blutparameter im Betrieb M zwischen den FG in beiden Datenversionen

Blutparameter	Signifikanz p in Version E	Signifikanz p in Version A
β-HBS	0,860	0,670
Glukose	0,000	0,000

Tabelle 33: Ergebnisse (p-Werte) der paarweisen Vergleiche für Glukose im Betrieb M in beiden Datenversionen

Verglichene FG	Signifikanz p für Glukose in Version E	Signifikanz p für Glukose in Version A
DD-gesund	0,000	0,000
DD-lahm	0,690	0,994
Gesund-lahm	0,002	0,008

Anhang B, zu 4.8

Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten (bis $p < 0,1$) Effekte verschiedener Faktoren auf die Blutparameter aus der Berechnung der multivariablen generalisierten Modelle (GLM) mit schrittweisem Rückwärtsausschluss aus beiden Datenversionen. Für jeden Blutparameter in jeder Datenversion je eine Tabelle mit den Ergebnissen der einzelnen Modelle betriebsübergreifend und pro Betrieb

Legende


xx	Signifikanz mit $p < 0,05$
o	Signifikanz mit $0,05 > p < 0,1$
//	Keine Berechnung möglich aufgrund zu geringer Fallzahl
HE	Modell mit Haupteffekten
2er	Modell mit zweifacher Interaktionen
Voll	gesättigtes Modell
Gstat	Gesundheitsstatus
LG	Leistungsgruppe
Lakt	Laktationsnummer
z.B. BetriebxGstat	Interaktion von zwei/drei Faktoren
4er	Interaktion aller Faktoren
	Keine Berechnung möglich

Tabelle 34: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter NEFA in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

NEFA Version E Faktoren	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	o																		
Gstat			xx	xx		xx	xx				xx	xx	xx						
LG	xx	xx		xx	xx	xx	xx				xx	xx	xx		xx	xx	xx		
Lakt	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx					xx	xx	xx	xx	xx
BetriebxGstat		xx																	
BetriebxLG		xx	xx	xx															
BetriebxLakt		xx	xx	xx															
GstatxLG						xx	xx												
GstatxLakt			xx	xx		xx	xx											xx	xx
LGxLakt			o	xx		xx	xx								xx	xx			
GstatxLGxLakt													//						//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt																			
BetriebxLGxLakt			xx	xx															
x4				//															

Tabelle 35: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter NEFA in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

NEFA Version A Faktoren	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx		xx	Xx															
Gstat		xx	o	xx		xx	xx				o	o	o	xx	xx	xx			
LG	xx		xx	xx	xx	xx	xx				xx	xx	xx		xx	xx	xx	xx	xx
Lakt	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx					xx	xx			
BetriebxGstat			o	o															
BetriebxLG		xx	xx	xx															
BetriebxLakt																			
GstatxLG		xx				o													
GstatxLakt																			
LGxLakt		xx		xx											xx	xx		xx	xx
GstatxLGxLakt																			//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt			o																
BetriebxLGxLakt				o															
x4																			

Tabelle 36: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter β -HBS in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

βHBS Version E	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx	o	xx															
Gstat																			
LG					o						xx	o	xx				o		
Lakt								o											
BetriebxGstat																			
BetriebxLG		xx		o															
BetriebxLakt																			
GstatxLG		o							o	o									
GstatxLakt																			
LGxLakt																			
GstatxLGxLakt													//			o			//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt																			
BetriebxLGxLakt																			
x4				//															

Tabelle 37: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter β -HBS in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

βHBS Version A	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M			
	Faktoren	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx	xx	xx																
Gstat									o					xx						
LG									o		xx	xx	xx							
Lakt																				
BetriebxGstat		xx																		
BetriebxLG		xx		xx																
BetriebxLakt																				
GstatxLG																				
GstatxLakt																				
LGxLakt																				
GstatxLGxLakt																				//
BetriebxGstatxLG																				
BetriebxGstatxLakt																				
BetriebxLGxLakt																				
x4																				

Tabelle 38: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Glukose in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Glukose Version E	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M			
	Faktoren	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx			xx																
Gstat	xx		xx	xx								o	o				xx	xx	xx	
LG	xx				o	xx	xx													
Lakt					xx	o	xx					xx	xx							
BetriebxGstat																				
BetriebxLG																				
BetriebxLakt																				
GstatxLG																		o	o	
GstatxLakt																				
LGxLakt												o	o							
GstatxLGxLakt													//							//
BetriebxGstatxLG																				
BetriebxGstatxLakt																				
BetriebxLGxLakt																				
x4				//																

Tabelle 39: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Glukose in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Glukose Version A	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M			
	Faktoren	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx	xx	xx																
Gstat	xx			xx										xx				xx	xx	xx
LG		xx			xx	xx	xx							xx						
Lakt					xx	o	o				xx	xx	xx	xx						
BetriebxGstat																				
BetriebxLG																				
BetriebxLakt		xx																		
GstatxLG																				
GstatxLakt																				
LGxLakt																				
GstatxLGxLakt																				//
BetriebxGstatxLG																				
BetriebxGstatxLakt																				
BetriebxLGxLakt																				
x4																				

Betriebsübergreifende & Innerbetriebliche Effekte auf den Blutwert **Triglyzeride**

Tabelle 40: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Triglyzeride in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Triglyzeride Version E Faktoren	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx	xx	xx															
Gstat			o												o			xx	
LG											o			xx			xx	xx	xx
Lakt																	xx	xx	xx
BetriebxGstat																			
BetriebxLG																			
BetriebxLakt		xx	o	o															
GstatxLG		o		o														xx	xx
GstatxLakt																		xx	xx
LGxLakt			o	xx															
GstatxLGxLakt																//			//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt																			
BetriebxLGxLakt																			
x4				//															

Tabelle 41: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Triglyzeride in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Triglyzeride Version A	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M			
	Faktoren	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx	xx	xx																
Gstat														xx	xx					
LG											xx						xx	xx	xx	
Lakt											o									
BetriebxGstat		xx																		
BetriebxLG		xx	xx	xx																
BetriebxLakt		xx																		
GstatxLG																		xx	xx	
GstatxLakt		o																xx	xx	
LGxLakt																				
GstatxLGxLakt																				//
BetriebxGstatxLG																				
BetriebxGstatxLakt																				
BetriebxLGxLakt																				
x4																				

Betriebsübergreifende & Innerbetriebliche Effekte auf den Blutwert **Cholesterin**

Tabelle 42: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Cholesterin in Version E, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Cholesterin Version E Faktoren	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb																			
Gstat						o	xx												
LG	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx			xx			o	xx	xx	xx		
Lakt	xx	o	xx	xx		xx	xx				xx	xx	xx						
BetriebxGstat																			
BetriebxLG																			
BetriebxLakt			o	o															
GstatxLG						o													
GstatxLakt						xx	xx												
LGxLakt						xx	xx												
GstatxLGxLakt							xx						//						//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt																			
BetriebxLGxLakt																			
x4				//															

Tabelle 43: Effekte mit p-Werten bis 0,1 aus den GLM mit schrittweisem Rückwärtsausschluss auf den Blutparameter Cholesterin in Version A, betriebsübergreifend und innerbetrieblich

Cholesterin Version A Faktoren	alle Betriebe				Betrieb F			Betrieb T			Betrieb N			Betrieb P			Betrieb M		
	HE	2er	3er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll	HE	2er	Voll
Betrieb	xx	xx		xx															
Gstat																			
LG	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx				xx	o	xx	xx	xx	xx	xx		
Lakt	o	o	o								xx	xx	xx						
BetriebxGstat			xx	o															
BetriebxLG																			
BetriebxLakt																			
GstatxLG																			
GstatxLakt						xx	xx												
LGxLakt																			
GstatxLGxLakt			o	o			xx						xx						//
BetriebxGstatxLG																			
BetriebxGstatxLakt																			
BetriebxLGxLakt																			
x4																			

9. Quellenangaben

AAPD (2003) Guideline for Periodontal Therapy.

http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/e_periotherapy.pdf. Accessed 9.12.2015
Access, 2003

ABBASS, M. M., KORANY, N. S., SALAMA, A. H., DMYTRYK, J. J. & SAFIEJKO-MROCZKA, B. (2012) The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients. Arch Oral Biol,57, 1342-1354

ADEWUYI, A. A., ROELOFS, J. B., GRUYS, E., TOUSSAINT, M. J. M. & VAN EERDENBURG, F. (2006) Relationship of plasma nonesterified fatty acids and walking activity in postpartum dairy cows. J. Dairy Sci.,89, 2977-2979

AEMAIMANAN, P., AMIMANAN, P. & TAWEECHASUPAPONG, S. (2013) Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. Anaerobe,22, 64-68

AINAMO, J., BARMES, D., BEAGRIE, G., CUTRESS, T., MARTIN, J. & SARDOINFIRRI, J. (1982) Development of the World-Health-Organisation (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). Int. Dent. J.,32, 281-291

ALBERTI, K. G., ZIMMET, P. & SHAW, J. (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet,366, 1059-1062

ALJEHANI, Y. A. (2014) Risk factors of periodontal disease: review of the literature. Int J Dent,182513, 20

ALMEIDA, P. E., WEBER, P. S. D., BURTON, J. L., TEMPELMAN, R. J., STEIBEL, J. P. & ZANELLA, A. J. (2007) Gene expression profiling of peripheral mononuclear cells in lame dairy cows with foot lesions. Vet. Immunol. Immunopathol.,120, 234-245

AMETAJ, B. N., BRADFORD, B. J., BOBE, G., NAFIKOV, R. A., LU, Y., YOUNG, J. W. & BEITZ, D. C. (2005) Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. Can. J. Anim. Sci.,85, 165-175

AMORY, J. R., BARKER, Z. E., WRIGHT, J. L., MASON, S. A., BLOWEY, R. W. & GREEN, L. E. (2008) Associations between sole ulcer, white line disease and digital dermatitis and the milk yield of 1824 dairy cows on 30 dairy cow farms in England and Wales from February 2003-November 2004. Prev. Vet. Med.,83, 381-391

ANTUNA-PUENTE, B., FEVE, B., FELLAHI, S. & BASTARD, J. P. (2008) Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes & metabolism,34, 2-11

ARAVE, C. W., MILLER, R. H. & LAMB, R. C. (1975) Genetic and environmental effects on serum-cholesterol of dairy-cattle of various ages J. Dairy Sci.,58, 423-429

ARGAEZ RODRIGUEZ, F. D. J., HIRD, D. W., DEANDA, J. H., READ, D. H. & RODRIGUEZLAINZ, A. (1997) Papillomatous digital dermatitis on a commercial dairy farm in Mexicali, Mexico: Incidence and effect on reproduction and milk production. *Prev. Vet. Med.*,32, 275-286

ARMITAGE, G. C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*,4, 1-6

BACH, A., DINARES, M., DEVANT, M. & CARRE, X. (2007) Associations between lameness and production, feeding and milking attendance of Holstein cows milked with an automatic milking system. *J. Dairy Res.*,74, 40-46

BAHRS, E. (2005), Verhalten und Gesundheitsstatus von Mastbullen auf Gummisspaltenboden, Inagural Dissertation, Dr. med.vet., Klinik für Wiederkäuer, Ludwig-Maximilian-Universität München ,55-56

BARGAI, U. (1994) Excessive protein as the cause of herd outbreaks of Mortellaro disease. In 8th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. Banff, Canada. p 183

BARKER, Z. E., AMORY, J. R., WRIGHT, J. L., MASON, S. A., BLOWEY, R. W. & GREEN, L. E. (2009) Risk factors for increased rates of sole ulcers, white line disease, and digital dermatitis in dairy cattle from twenty-seven farms in England and Wales. *J. Dairy Sci.*,92, 1971-1978

BASSETT, H. F., MONAGHAN, M. L., LENHAN, P., DOHERTY, M. L. & CARTER, M. E. (1990) Bovine digital dermatitis. *Vet. Rec.*,126, 164-165

BAUMAN, D. E. & CURRIE, W. B. (1980) Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation- a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis *J. Dairy Sci.*,63, 1514-1529

BEAM, S. W. & BUTLER, W. R. (1999) Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil Suppl*,54, 411-424

BECKER, J., STEINER, A., KOHLER, S., KOLLER-BAHLER, A., WUTHRICH, M. & REIST, M. (2014a) Lameness and foot lesions in Swiss dairy cows: I. Prevalence. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*,156, 71-78

BECKER, J., STEINER, A., KOHLER, S., KOLLER-BAHLER, A., WUTHRICH, M. & REIST, M. (2014b) Lameness and foot lesions in Swiss dairy cows: II. Risk factors. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*,156, 79-89

BEIKLER, T. & FLEMMIG, T. F. (2003) Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*,14, 305-316

BELL, A. W. (1995) Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation *J. Anim. Sci.*,73, 2804-2819

BERRY, S. L., GRAHAM, T. W., MONGINI, A. & ARANA, M. (1999) The Efficacy of Serpens spp. Bacterin Combined with Topical Administration of Lincomycin Hydrochloride for Treatment of Pappilomatous Digital Dermatitis (Footwarts) in Cows on a Dairy in California. *Bovine Pr*,33, 6-11

BERRY, S. L., READ, D. H., FAMULA, T. R., MONGINI, A. & DOPFER, D. (2012) Long-term observations on the dynamics of bovine digital dermatitis lesions on a California dairy after topical treatment with lincomycin HCl. *Vet. J.*,193, 654-658

BERRY, S. L., READ, D. H., WALKER, R. L. & FAMULA, T. R. (2010) Clinical, histologic, and bacteriologic findings in dairy cows with digital dermatitis (footwarts) one month after topical treatment with lincomycin hydrochloride or oxytetracycline hydrochloride. *JAVMA-J. Am. Vet. Med. Assoc.*,237, 555-560

BICALHO, R. C., MACHADO, V. S. & CAIXETA, L. S. (2009) Lameness in dairy cattle: A debilitating disease or a disease of debilitated cattle? A cross-sectional study of lameness prevalence and thickness of the digital cushion. *J Dairy Sci*,92, 3175-3184

BINICI, C. (2015), Einfluss einer Supplementation mit konjugierten Linolsäuren auf die Insulinsensitivität und pankreatische Insulin-Response bei primiparen Milchkühen, Inaugural Dissertation, Dr. med. vet., Veterinärmedizin, Tierärztliche Hochschule Hannover,28-29

BLOCK, N. E. & BUSE, M. G. (1989) Effects of hypercortisolemia and diabetes on skeletal muscle insulin receptor function in vitro and in vivo. *The American journal of physiology*,256, E39-48

BLOWEY, R. W. (1987) Digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. Rec.*,121(13), 311

BLOWEY, R. W. (1994) Studies on the pathogenesis and control of digital dermatitis. In 8th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. Banff, Canada. pp 168-173

BLOWEY, R. W., CARTER, S. D., WHITE, A. G. & BARNES, A. (1994a) *Borrelia burgdorferi* infections in UK cattle: a possible association with digital dermatitis. *Vet. Rec.*,135, 577-578

BLOWEY, R. W., DONE, S. H. & COOLEY, W. (1994b) Observations on the Pathogenesis of Digital Dermatitis in Cattle. *Vet. Rec.*,135, 115-117

BLOWEY, R. W. & SHARP, M. W. (1988) Digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. Rec.*,122, 505-508

BOBE, G., YOUNG, J. W. & BEITZ, D. C. (2004) Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows*. *J. Dairy Sci.*,87, 3105-3124

BONOMI, A., BOSTICCO, A., QUARANTELLI, A., SABBIONI, A. & SUPERCHI, P. (1988) Contribution to the study of the relationship between zinc deficiency in feeds and foot disease in dairy cows. *Zoot. Nutr. Anim.* ,14, 21-34

BRADSHAW, D. J. & MARSH, P. D. (1999) Use of continuous flow techniques in modeling dental plaque biofilms. *Methods Enzymol*,310, 279-296

BRENTROP, H. & ADAMS, W. (1990) Klinische Aspekte der Dermatitis digitalis beim Rind. Tierarztl. Umsch.,45, 311-316

BRETZ, W. A., WEYANT, R. J., CORBY, P. M., REN, D., WEISSFELD, L., KRITCHEVSKY, S. B., HARRIS, T., KURELLA, M., SATTERFIELD, S., VISSER, M. & NEWMAN, A. B. (2005) Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. J Am Geriatr Soc,53, 1532-1537

BRICKNER, A. E., RASTANI, R. R. & GRUMMER, R. R. (2007) Technical note: Effect of sampling protocol on plasma nonesterified fatty acid concentration in dairy cows. J. Dairy Sci.,90, 2219-2222

BRITT, J. S., GASKA, J., GARRETT, E. F., KONKLE, D. & MEALY, M. (1996) Comparison of topical application of three products for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc.,209, 1134-1136

BRIZZI, A. (1993) Bovine Digital Dermatitis. Bovine Pr,27, 33-37

BROCKMAN, R. P. & LAARVELD, B. (1986) Hormonal regulation of metabolism in ruminants; a review. Livest. Prod. Sci.,14, 313-334

BRUIJNIS, M. R. N., BEERDA, B., HOGEVEEN, H. & STASSEN, E. N. (2012) Assessing the welfare impact of foot disorders in dairy cattle by a modeling approach. Animal,6, 962-970

CADÓRNIGA-VALIÑO, C., GRUMMER, R. R., ARMENTANO, L. E., DONKIN, S. S. & BERTICS, S. J. (1997) Effects of Fatty Acids and Hormones on Fatty Acid Metabolism and Gluconeogenesis in Bovine Hepatocytes. J. Dairy Sci.,80, 646-656

CALAMARI, L., CALEGARI, F. & STEFANINI, L. (2009) Effect of different free stall surfaces on behavioural, productive and metabolic parameters in dairy cows. Appl. Anim. Behav. Sci.,120, 9-17

CALDERON, D. F. & COOK, N. B. (2011) The effect of lameness on the resting behavior and metabolic status of dairy cattle during the transition period in a freestall-housed dairy herd. J. Dairy Sci.,94, 2883-2894

CAPION, N., BOYE, M., EKSTROM, C. T. & JENSEN, T. K. (2012) Infection dynamics of digital dermatitis in first-lactation Holstein cows in an infected herd. J. Dairy Sci.,95, 6457-6464

CAPION, N., THAMSBORG, S. M. & ENEVOLDSEN, C. (2008) Prevalence of foot lesions in Danish Holstein cows. Vet. Rec.,163, 80-86

CARROLL, J. A. & FORSBERG, N. E. (2007) Influence of stress and nutrition on cattle immunity. Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.,23, 105-149

CAVINARI, S., MARTELLI, P., CABASSI, C. S., LAVAZZA, A., ALLEGRI, G. & FLAMMINI, C. F. (1996) Isolation Of Bovine Herpesvirus 4 (BHV-4) From Dairy Cows With Digital Dermatitis. In XIX World Buiatric Congress. Edinburgh. pp 121-122

- CHA, E., HERTL, J. A., BAR, D. & GROHN, Y. T. (2010) The cost of different types of lameness in dairy cows calculated by dynamic programming. *Prev. Vet. Med.*,97, 1-8
- CHARLES, C. J. & CHARLES, A. H. (1994) Periodontal screening and recording. *J Calif Dent Assoc* 22, 43-46
- CHELI, R. & MORTELLARO, C. (1974) La dermatite digitale del bovino. In 8th International Conference of Diseases of Cattle. Milan, Italy. pp 208-213
- CHELI, R. & MORTELLARO, C. (1986) Digital Dermatitis today and tomorrow. In 5th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. Dublin, Ireland. pp 8-13
- CHELIKANI, P. K., AMBROSE, J. D., KEISLER, D. H. & KENNELLY, J. J. (2004) Effect of short-term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.*,26, 33-48
- CHOI, B. K., NATTERMANN, H., GRUND, S., HAIDER, W. & GOBEL, U. B. (1997) Spirochetes from digital dermatitis lesions in cattle are closely related to treponemes associated with human periodontitis. *Int. J. Syst. Bacteriol.*,47, 175-181
- CHOI, B. K., PASTER, B. J., DEWHIRST, F. E. & GOBEL, U. B. (1994) Diversity of cultivable and uncultivable oral spirochetes from a patient with severe destructive periodontitis. *Infect. Immun.*,62, 1889-1895
- CHRISTGAU, M., PALITZSCH, K. D., SCHMALZ, G., KREINER, U. & FRENZEL, S. (1998) Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*,25, 112-124
- CIVELEK, T., CELIK, H. A., AVCI, G. & CINGI, C. C. (2008) Effects of dystocia on plasma cortisol and cholesterol levels in Holstein heifers and their newborn calves *Bull. Vet. Inst. Pulawy*,52, 649-654
- COLLARD, B. L., BOETTCHER, P. J., DEKKERS, J. C. M., PETITCLERC, D. & SCHAEFFER, L. R. (2000) Relationships Between Energy Balance and Health Traits of Dairy Cattle in Early Lactation. *J. Dairy Sci.*,83, 2683-2690
- COLLIGHAN, R. J. & WOODWARD, M. J. (1997) Spirochaetes and other bacterial species associated with bovine digital dermatitis. *FEMS Microbiol. Lett.*,156, 37-41
- CONTRERAS, G. A., O'BOYLE, N. J., HERDT, T. H. & SORDILLO, L. M. (2010) Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids. *J Dairy Sci*,93, 2508-2516
- COOK, N. B., RIEMAN, J., GOMEZ, A. & BURGI, K. (2012) Observations on the design and use of footbaths for the control of infectious hoof disease in dairy cattle. *Vet. J.*,193, 669-673

- CORNELISSE, J. L., VAN ASTEN, A. J. A. M., PETRESE, D. J. & RAVEN, E. T. (1982) *Campylobacter faecalis* as a participator of the bacterial flora of dermatitis digitalis in cows. In 4th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. Paris-Maison-Alfort, France. pp 137-141
- COZZI, G., RAVAROTTO, L., GOTTARDO, F., STEFANI, A. L., CONTIERO, B., MORO, L., BRSCIC, M. & DALVIT, P. (2011) Short communication: reference values for blood parameters in Holstein dairy cows: effects of parity, stage of lactation, and season of production. *J Dairy Sci*,94, 3895-3901
- CRAMER, G., LISSEMORE, K. D., GUARD, C. L., LESLIE, K. E. & KELTON, D. F. (2008) Herd- and cow-level prevalence of foot lesions in Ontario dairy cattle. *J. Dairy Sci.*,91, 3888-3895
- CRUZ, C., DRIEMEIER, D., CERVA, C. & CORBELLINI, L. C. (2001) Bovine digital dermatitis in southern Brazil. *Vet. Rec.*,148, 576-577
- CRUZ, C. E. F., PESCADOR, C. A., NAKAJIMA, Y. & DRIEMEIER, D. (2005) Immunopathological investigations on bovine digital epidermitis. *Vet. Rec.*,157, 834-840
- DE KOSTER, J. D. & OPSOMER, G. (2013) Insulin Resistance in Dairy Cows. *Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.*,29, 299-322
- DEFRONZO, R. A., TOBIN, J. D. & ANDRES, R. (1979) Glucose Clamp Technique - Method for quantifying insulin-secretion and resistance *Am. J. Physiol.*,237, E214-E223
- DEMIRKAN, I., CARTER, S. D., MURRAY, R. D., BLOWEY, R. W. & WOODWARD, M. J. (1998) The frequent detection of a treponeme in bovine digital dermatitis by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.*,60, 285-292
- DEMIRKAN, I., WALKER, R. L., MURRAY, R. D., BLOWEY, R. W. & CARTER, S. D. (1999) Serological evidence of spirochaetal infections associated with digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. J.*,157, 69-77
- DESCHNER, J., HAAK, T., JEPSEN, S., KOCHER, T., MEHNERT, H., MEYLE, J., SCHUMM-DRAEGER, P. M. & TSCHOPE, D. (2011) Diabetes mellitus and periodontitis. Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document. *Internist*,52, 466-477
- DIRKSEN, G., BAUMGARTNER, W. & ROSENBERGER, G. (2002) *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Berlin, Parey, 4. Aufl., 648-663
- DÖPFER, D. (1994), Epidemiological investigations of digital dermatitis on two dairy farms, Inagural Dissertation, Dr. med.vet., Klinik für Rinder, TiHo Hannover,1-154
- DÖPFER, D. (2009) The dynamics of digital dermatitis in dairy cattle and the manageable state of disease. In CanWest Conference. Banff, Canada. pp 1-5
- DÖPFER, D., ANKLAM, K., MIKHEIL, D. & LADELL, P. (2012) Growth curves and morphology of three *Treponema* subtypes isolated from digital dermatitis in cattle. *Vet. J.*,193, 685-693

DÖPFER, D., KOOPMANS, A., MEIJER, F. A., SZAKALL, I., SCHUKKEN, Y. H., KLEE, W., BOSMA, R. B., CORNELISSE, J. L., VANASTEN, A. & TERHUURNE, A. (1997) Histological and bacteriological evaluation of digital dermatitis in cattle, with special reference to spirochaetes and *Campylobacter faecalis*. *Vet. Rec.*, 140, 620-623

DÖPFER, D., VAN BOVEN, R. M. & DE JONG, M. C. M. (2004) A mathematical model for the dynamics of digital dermatitis in dairy cattle. In *Proc. 13th International Conference of Production Disease*. Lansing, USA. p 37

DÖPFER, D. & WILLEMEN, M. (1998) Standardisation of infectious claw diseases (Workshop Report). *Proceedings 10th International Symposium on Lameness in Ruminants*, 244-264

DRACKLEY, J. K., OVERTON, T. R. & DOUGLAS, G. N. (2001) Adaptations of Glucose and Long-Chain Fatty Acid Metabolism in Liver of Dairy Cows during the Periparturient Period. *J. Dairy Sci.*, 84, E100-E112

DUFFIELD, T. (2000) Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16, 231-253

DUMITRESCU, A. L. (2009) *Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease*. Berlin Heidelberg, Springer

ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M. & ZIMMET, P. Z. (2005) The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-1428

EDMONSON, A. J., LEAN, I. J., WEAVER, L. D., FARVER, T. & WEBSTER, G. (1989) A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows. *J. Dairy Sci.*, 72, 68-78

EDWARDS, A. M., DYMOCK, D. & JENKINSON, H. F. (2003a) From tooth to hoof: treponemes in tissue-destructive diseases. *J. Appl. Microbiol.*, 94, 767-780

EDWARDS, A. M., DYMOCK, D., WOODWARD, M. J. & JENKINSON, H. F. (2003b) Genetic relatedness and phenotypic characteristics of *Treponema* associated with human periodontal tissues and ruminant foot disease. *Microbiology-(UK)*, 149, 1083-1093

EL-GHOUL, W. & SHAHEED, B. I. (2001) Ulcerative and papillomatous digital dermatitis of the pastern region in dairy cattle: clinical and histopathological studies. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 108, 216-222

ELLIOTT, M. K. & ALT, D. P. (2009) Bovine immune response to papillomatous digital dermatitis (PDD)-associated spirochetes is skewed in isolate reactivity and subclass elicitation. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 130, 256-261

ELLIOTT, M. K., ALT, D. P. & ZUERNER, R. L. (2007) Lesion formation and antibody response induced by papillomatous digital dermatitis-associated Spirochetes in a murine abscess model. *Infect. Immun.*, 75, 4400-4408

ENEVOLDSEN, C., GROHN, Y. T. & THYSEN, I. (1994) Skin injuries on the body and thigh of dairy-cows - Association with season, claw health, disease treatment, and other cow characteristics. *Acta Vet. Scand.*,35, 337-347

ENTING, H., KOOIJ, D., DIJKHUIZEN, A. A., HUIRNE, R. B. M. & NOORDHUIZENSTASSEN, E. N. (1997) Economic losses due to clinical lameness in dairy cattle. *Livest. Prod. Sci.*,49, 259-267

ERSSER, S. J., GETLIFFE, K., VOEGELI, D. & REGAN, S. (2005) A critical review of the inter-relationship between skin vulnerability and urinary incontinence and related nursing intervention. *Int. J. Nurs. Stud.*,42, 823-835

ESPOSITO, G., IRONS, P. C., WEBB, E. C. & CHAPWANYA, A. (2014) Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci*,144, 60-71

ETTEMA, J. F., CAPION, N. & HILL, A. E. (2007) The association of hoof lesions at claw trimming with test-day milk yield in Danish Holsteins. *Prev. Vet. Med.*,79, 224-243

EVANS, N. J., BLOWEY, R. W., TIMOFTE, D., ISHERWOOD, D. R., BROWN, J. M., MURRAY, R., PATON, R. J. & CARTER, S. D. (2011) Association between bovine digital dermatitis treponemes and a range of 'non-healing' bovine hoof disorders. *Vet. Rec.*,168, 214-214

EVANS, N. J., BROWN, J. M., DEMIRKAN, I., MURRAY, R. D., BIRTLES, R. J., HART, C. A. & CARTER, S. D. (2009a) *Treponema pedis* sp nov., a spirochaete isolated from bovine digital dermatitis lesions. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*,59, 987-991

EVANS, N. J., BROWN, J. M., DEMIRKAN, I., MURRAY, R. D., VINK, W. D., BLOWEY, R. W., HART, C. A. & CARTER, S. D. (2008) Three unique groups of spirochetes isolated from digital dermatitis lesions in UK cattle. *Vet. Microbiol.*,130, 141-150

EVANS, N. J., BROWN, J. M., DEMIRKAN, I., SINGH, P., GETTY, B., TIMOFTE, D., VINK, W. D., MURRAY, R. D., BLOWEY, R. W., BIRTLES, R. J., HART, C. A. & CARTER, S. D. (2009b) Association of Unique, Isolated Treponemes with Bovine Digital Dermatitis Lesions. *J. Clin. Microbiol.*,47, 689-696

EVANS, N. J., TIMOFTE, D., ISHERWOOD, D. R., BROWN, J. M., WILLIAMS, J. M., SHERLOCK, K., LEHANE, M. J., MURRAY, R. D., BIRTLES, R. J., HART, C. A. & CARTER, S. D. (2012) Host and environmental reservoirs of infection for bovine digital dermatitis treponemes. *Vet. Microbiol.*,156, 102-109

FARAGE, M. A., MILLER, K. W., BERARDESCA, E. & MAIBACH, H. I. (2007) Incontinence in the aged: contact dermatitis and other cutaneous consequences. *Contact Dermatitis*,57, 211-217

FIEDLER (2004) *Erkrankungen der Klauen und Zehen des Rindes*, Schattauer GmbH, 79-82

- FIELD, C. A., GIDLEY, M. D., PRESHAW, P. M. & JAKUBOVICS, N. (2012) Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol Res*,47, 470-478
- FODITSCH, C., OIKONOMOU, G., MACHADO, V. S., BICALHO, M. L., GANDA, E. K., LIMA, S. F., ROSSI, R., RIBEIRO, B. L., KUSSLER, A. & BICALHO, R. C. (2016) Lameness Prevalence and Risk Factors in Large Dairy Farms in Upstate New York. Model Development for the Prediction of Claw Horn Disruption Lesions. *PLoS One* 11, e0146718, 10.1371/journal.pone.0146718
- FRANKENA, K., SOMERS, J., SCHOUTEN, W. G. P., VAN STEK, J. V., METZ, J. H. M., STASSEN, E. N. & GRAAT, E. A. M. (2009) The effect of digital lesions and floor type on locomotion score in Dutch dairy cows. *Prev. Vet. Med.*,88, 150-157
- FRANKENA, K., STASSEN, E. N., NOORDHUIZEN, J., GOELEMA, J., SCHIPPER, J., SMELT, H. & ROMKEMA, H. (1991) Prevalence of lameness and risk indicators for dermatitis digitalis (Mortellaro disease) during pasturing and housing of dairy cattle. In *Ann. meeting Soc. Vet. Epidemiology and Preventive Medicine*. London
- FÜRLI, M. (1989), Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind, *Habilschr. med. vet., Veterinärmedizin, Univ. Leipzig*,115-130
- FÜRLI, M. (2013) Spezielle Untersuchungen beim Wiederkäuer, In *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, 7. Aufl. , Stuttgart, Schattauer, 726-777
- GAAL, T. & HUSVETH, F. (1983) Comparison of the liver biopsy sample and the "whole liver" in respect of lipid content and fatty acid composition of lipids. *Acta vet Hung*,31, 51-56
- GARCIA, A. B., ANGELI, N., MACHADO, L., DE CARDOSO, F. & GONZALEZ, F. (2015) Relationships between heat stress and metabolic and milk parameters in dairy cows in southern Brazil. *Trop. Anim. Health Prod.*,47, 889-894
- GELSINGER, C., TSCHONER, A., KASER, S. & EBENBICHLER, C. F. (2010) Adipokine update - new molecules, new functions. *Wien. med. Wochenschrift* 160, 377-390
- GENCO, R. J. & BORGNAKKE, W. S. (2013a) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000,62, 59-94
- GENCO, R. J. & BORGNAKKE, W. S. (2013b) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol*. 2000,62, 59-94
- GERLOFF, B. J., HERDT, T. H. & EMERY, R. S. (1986) Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc*,188, 845-850
- GOFF, J. P. & HORST, R. L. (1997a) Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J Dairy Sci*,80, 1260-1268

GOFF, J. P. & HORST, R. L. (1997b) Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders1, 2. *J. Dairy Sci.*,80, 1260-1268

GOMEZ, A., BERNARDONI, N., RIEMAN, J., DUSICK, A., HARTSHORN, R., READ, D. H., SOCHA, M. T., COOK, N. B. & DOPFER, D. (2014) A randomized trial to evaluate the effect of a trace mineral premix on the incidence of active digital dermatitis lesions in cattle. *J. Dairy Sci.*,97, 6211-6222

GOMEZ, A., COOK, N. B., BERNARDONI, N. D., RIEMAN, J., DUSICK, A. F., HARTSHORN, R., SOCHA, M. T., READ, D. H. & DOPFER, D. (2012) An experimental infection model to induce digital dermatitis infection in cattle. *J. Dairy Sci.*,95, 1821-1830

GOMEZ, A., COOK, N. B., RIEMAN, J., DUNBAR, K. A., COOLEY, K. E., SOCHA, M. T. & DOPFER, D. (2015) The effect of digital dermatitis on hoof conformation. *J Dairy Sci*,98, 927-936

GONZÁLEZ, F. D., MUIÑO, R., PEREIRA, V., CAMPOS, R. & BENEDITO, J. L. (2011) Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *J vet sci*,12, 251-255

GONZALEZ, L. A., TOLKAMP, B. J., COFFEY, M. P., FERRET, A. & KYRIAZAKIS, I. (2008) Changes in feeding behavior as possible indicators for the automatic monitoring of health disorders in dairy cows. *J. Dairy Sci.*,91, 1017-1028

GRAVES, D. T., LIU, R. & OATES, T. W. (2000) Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: impact on periodontal pathosis. *Periodontol*,45, 128-137

GREEN, L. E., HEDGES, V. J., SCHUKKEN, Y. H., BLOWEY, R. W. & PACKINGTON, A. J. (2002) The impact of clinical lameness on the milk yield of dairy cows. *J. Dairy Sci.*,85, 2250-2256

GREEN, L. E., HUXLEY, J. N., BANKS, C. & GREEN, M. J. (2014) Temporal associations between low body condition, lameness and milk yield in a UK dairy herd. *Prev. Vet. Med.*,113, 63-71

GROHN, Y., LINDBERG, L. A., BRUSS, M. L. & FARVER, T. B. (1983) Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy-cows *J. Dairy Sci.*,66, 2320-2328

GROSS, J. J., KESSLER, E. C., ALBRECHT, C. & BRUCKMAIER, R. M. (2015) Response of the Cholesterol Metabolism to a Negative Energy Balance in Dairy Cows Depends on the Lactational Stage. *Plos One* 10, 17, 10.1371/journal.pone.0121956

GROSSI, S. G., GENCO, R. J., MACHTEI, E. E., HO, A. W., KOCH, G., DUNFORD, R., ZAMBON, J. J. & HAUSMANN, E. (1995) Assessment of risk for Periodontal-Disease. 2. Risk indicators for alveolar bone loss. *J. Periodont.*,66, 23-29

GRUM, D. E., DRACKLEY, J. K., YOUNKER, R. S., LACOUNT, D. W. & VEENHUIZEN, J. J. (1996) Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*,79, 1850-1864

- GRUMMER, R. R. (1995) Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy-cow J. Anim. Sci.,73, 2820-2833
- GUAL, P., LE MARCHAND-BRUSTEL, Y. & TANTI, J. F. (2005) Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. Biochimie,87, 99-109
- GURAV, A. N. (2014) The association of periodontitis and metabolic syndrome. Dent Res J,11, 1-10
- HÄDRICH, G. (2007), Untersuchungen zu der Entwicklung der Körperkondition, dem peripartalen Stoffwechsel und der Morbidität von Hochleistungskühen, Inaugural Dissertation, Dr. med. vet, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig,
- HAMMON, D. S., EVJEN, I. M., DHIMAN, T. R., GOFF, J. P. & WALTERS, J. L. (2006a) Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. Vet Immunol Immunopathol,113, 21-29
- HAMMON, D. S., EVJEN, I. M., DHIMAN, T. R., GOFF, J. P. & WALTERS, J. L. (2006b) Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. Vet. Immunol. Immunopathol.,113, 21-29
- HEMLING, T. C. & LAMPE, J. (1997) Field trial models for the evaluation of hairy wart treatment products. In 30th Annual Convention of American Association of Bovine Practitioners. Stillwater, Oklahoma. pp 171-174
- HENDRY, K. A., KNIGHT, C. H., GALBRAITH, H. & WILDE, C. J. (2003) Basement membrane integrity and keratinization in healthy and ulcerated bovine hoof tissue. The Journal of dairy research,70, 19-27
- HERDT, T. H. (2000) Ruminant adaptation to negative energy balance - Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. Vet. Clin. N. Am.-Food Anim. Pract.,16, 215-+
- HERNANDEZ, J., SHEARER, J. K. & WEBB, D. W. (2002) Effect of lameness on milk yield in dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc.,220, 640-644
- HEUER, C., SCHUKKEN, Y. H. & DOBBELAAR, P. (1999a) 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,82, 295-304
- HEUER, C., SCHUKKEN, Y. H. & DOBBELAAR, P. (1999b) 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.,82, 295-304
- HOCQUETTE, J. F., BALAGE, M. & FERRE, P. (1996) Facilitative glucose transporters in ruminants. Proc. Nutr. Soc.,55, 221-236
- HOLTENIUS, K., AGENAS, S., DELAVALD, C. & CHILLIARD, Y. (2003) Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. J. Dairy Sci.,86, 883-891

HOLTENIUS, K., STERNBAUER, K. & HOLTENIUS, P. (2000) The effect of the plasma glucose level on the abomasal function in dairy cows. *J Anim Sci*,78, 1930-1935

HOLTENIUS, P. & HOLTENIUS, K. (1996) New Aspects of Ketone Bodies in Energy Metabolism of Dairy Cows: A Review. *J. Vet. Med. Sci. Series A*,43, 579-587

HOLTENIUS, P. & HOLTENIUS, K. (2007) A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. *Acta Vet. Scand.*,49, Art. 29

HOLTENIUS, P., OLSSON, G., EMANUELSON, M. & WIKTORSSON, H. (1996) Effects of different energy levels, concentrate/forage ratios and lipid supplementation to the diet on the adaptation of the energy metabolism at calving in dairy cows. *Zentralbl. Veterinaermed. A*,43, 427-435

HOLTFRETER, B., KOCHER, T., HOFFMANN, T., DESVARIEUX, M. & MICHEELIS, W. (2010) Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *J. Clin. Periodontol.*,37, 211-219

HOLZHAUER, M., BARTELS, C. J. M., DOPFER, D. & VAN SCHAİK, G. (2008a) Clinical course of digital dermatitis lesions in an endemically infected herd without preventive herd strategies. *Vet. J.*,177, 222-230

HOLZHAUER, M., BARTELS, C. J. M., VAN DEN BORNE, B. H. P. & VAN SCHAİK, G. (2006a) Intra-class correlation attributable to claw trimmers scoring common hind-claw disorders in Dutch dairy herds. *Prev. Vet. Med.*,75, 47-55

HOLZHAUER, M., DOEPFER, D., DE BOER, J. & VAN SCHAİK, G. (2008b) Effects of different intervention strategies on the incidence of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *Vet. Rec.*,162, 41-46

HOLZHAUER, M., HARDENBERG, C., BARTELS, C. J. M. & FRANKENA, K. (2006b) Herd- and cow-level prevalence of digital dermatitis in the Netherlands and associated factors. *J. Dairy Sci.*,89, 580-588

HUXLEY, J. N. (2013) Impact of lameness and claw lesions in cows on health and production. *Livest. Sci.*,156, 64-70

ICAR-WGFT Ed (2015) ICAR Claw Health Atlas ICAR, Via Savoia 78, Scala A, Int. 3, 00191, Rome, Italy;

INGVARTSEN, K. L. (2006) Feeding- and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Anim Feed Sci Tech*,126, 175-213

IWAMOTO, Y., NISHIMURA, F., NAKAGAWA, M., SUGIMOTO, H., SHIKATA, K., MAKINO, H., FUKUDA, T., TSUJI, T., IWAMOTO, M. & MURAYAMA, Y. (2001) The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*,72, 774-778

JANSSEN, S. (2011), Einfluss von Klauenlahmheiten bei Milchkühen auf Futteraufnahmeverhalten und Energiestoffwechsel sowie Auswirkungen der chirurgischen Behandlung und zusätzlicher Ketoprofenapplikation, Inaugural Dissertation, Dr. med.vet., Klinik für Rinder Tiermedizinische Hochschule Hannover,73-77

JANSSEN, S., WUNDERLICH, C., HEPPELMANN, M., PALME, R., STARKE, A., KEHLER, W., STEINER, A., RIZK, A., MEYER, U., DAENICKE, S. & REHAGE, J. (2016) Short communication: Pilot study on hormonal, metabolic, and behavioral stress response to treatment of claw horn lesions in acutely lame dairy cows. *J. Dairy Sci.*,99, 7481-7488

JEPSEN, S., KEBSCHULL, M. & DESCHNER, J. (2011) Relationship between periodontitis and systemic diseases. *Bundesgesundheitsblatt-Gesund.*,54, 1089-1096

JI, P., OSORIO, J. S., DRACKLEY, J. K. & LOOR, J. J. (2012) Overfeeding a moderate energy diet prepartum does not impair bovine subcutaneous adipose tissue insulin signal transduction and induces marked changes in peripartal gene network expression. *J. Dairy Sci.*,95, 4333-4351

JORRITSMA, R., WENSING, T., A.M. KRUIP, T., VOS, P. L. A. M. & NOORDHUIZEN, J. (2003) Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet. Res.*,34, 11-26

KAHN, C. R. (1978) Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism*,27, 1893-1902

KAMILOGLU, A., DEMIRKAN, I. & BASRAN, V. (2002) Comparison of ceftiofur sodium by intravenous regional antibiotherapy and local oxytetracycline application for treatment of bovine digital dermatitis. *Kafkas Univ. Vet Fak. Derg.*,8, 107-110

KANEENE, J. B., MILLER, R., HERDT, T. H. & GARDINER, J. C. (1997) The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Prev Vet Med*,31, 59-72

KARIMA, M., KANTARCI, A., OHIRA, T., HASTURK, H., JONES, V. L., NAM, B. H., MALABANAN, A., TRACKMAN, P. C., BADWEY, J. A. & VAN DYKE, T. E. (2005) Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol*,78, 862-870

KARPE, F., DICKMANN, J. R. & FRAYN, K. N. (2011) Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*,60, 2441-2449

KASKE, M., ELMAHDI, B., VON ENGELHARDT, W. & SALLMANN, H. P. (2001) Insulin responsiveness of sheep, ponies, miniature pigs and camels: results of hyperinsulinemic clamps using porcine insulin. *J Comp Physiol. B*,171, 549-556

KASKE, M. & REHAGE, J. (2004) Hohe Milchleistung und Tiergesundheit - Ein Widerspruch? Übers. *Tiernahrung*,32, 203-219

KERESTES, M., FAIGL, V., KULCSAR, M., BALOGH, O., FOLDI, J., FEBEL, H., CHILLIARD, Y. & HUSZENICZA, G. (2009) Periparturient insulin secretion and whole-body insulin responsiveness in dairy cows showing various forms of ketone pattern with or without puerperal metritis. *Domest Anim Endocrinol*,37, 250-261

KESSLER, E. C., GROSS, J. J., BRUCKMAIER, R. M. & ALBRECHT, C. (2014) Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *J. Dairy Sci.*,97, 5481-5490

KHADER, Y. S., DAUOD, A. S., EL-QADERI, S. S., ALKAFAJEI, A. & BATAYHA, W. Q. (2006) Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*,20, 59-68

KIMURA, Y., TAKAHASHI, M., OGAWARA, K., SATO, M., AOKI, O., HATAYA, H. & GOTO, N. (1992) Verrucose dermatitis and papillomata in dairy cows in Japan. In 7th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit Rebuilt, Denmark. pp 122-125

KLEIMINGER, E. (2012) Legal aspects of the use of footbaths for cattle and sheep. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*,40, 119-125

KLITGAARD, K., BOYE, M., CAPION, N. & JENSEN, T. K. (2008) Evidence of multiple *Treponema* phylotypes involved in bovine digital dermatitis as shown by 16S rRNA gene analysis and fluorescence in situ hybridization. *J. Clin. Microbiol.*,46, 3012-3020

KLITGAARD, K., NIELSEN, M. W., INGERSLEV, H. C., BOYE, M. & JENSEN, T. K. (2014) Discovery of Bovine Digital Dermatitis-Associated *Treponema* spp. in the Dairy Herd Environment by a Targeted Deep-Sequencing Approach. *Appl. Environ. Microbiol.*,80, 4427-4432

KNAPPE-POINDECKER, M., GILHUUS, M., JENSEN, T. K., KLITGAARD, K., LARSEN, R. B. & FJELDAAS, T. (2013) Interdigital dermatitis, heel horn erosion, and digital dermatitis in 14 Norwegian dairy herds. *J. Dairy Sci.*,96, 7617-7629

KOENIG, S., SHARIFI, A. R., WENTROT, H., LANDMANN, D., EISE, M. & SIMIANER, H. (2005) Genetic parameters of claw and foot disorders estimated with logistic models. *J. Dairy Sci.*,88, 3316-3325

KOFLER, J. (1997) Auftreten von *Dermatitis digitalis* ("Mortellaro disease") in einem Milchviehbestand in Niederösterreich. *Wien. Tierarztl. Monatsschrift*,84, 254-265

KOFLER, J. (2015) *Dermatitis Digitalis* (DD, Mortellaro, Erdbeerkrankheit). In TGD Merkblatt, Österreichischer Tiergesundheitsdienst

KOFLER, J., INNEREBNER, C., PESENHOFER, R., HANGL, A. & TICHY, A. (2015) Effectiveness of salicylic acid paste for treatment of digital dermatitis in dairy cows compared with tetracycline spray and hydrotherapy. *Berliner Munchener Tierarztl. Wochenschr.*,128, 326-334

KOFLER, J., PESENHOFER, R., LANDL, G., SOMMERFELD-STUR, I. & PEHAM, C. (2013) Monitoring of dairy cow claw health status in 15 herds using the computerised documentation program Claw Manager and digital parameters. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*,41, 31-44

KOLLER, A., REIST, M., BLUM, J. W. & KUPFER, U. (2003) Time empty and ketone body status in the early postpartum period of dairy cows. *Reprod Domestic Anim*,38, 41-49

KOMATSU, T., ITOH, F., MIKAWA, S. & HODATE, K. (2003) Gene expression of resistin in adipose tissue and mammary gland of lactating and non-lactating cows. *J. Endocrinol.*,178, R1-R5

KONIG, S., WU, X. L., GIANOLA, D., HERINGSTAD, B. & SIMIANER, H. (2008) Exploration of relationships between claw disorders and milk yield in Holstein cows via recursive linear and threshold models. *J. Dairy Sci.*,91, 395-406

KOOLHAAS, J. M., KORTE, S. M., DE BOER, S. F., VAN DER VEGT, B. J., VAN REENEN, C. G., HOPSTER, H., DE JONG, I. C., RUIS, M. A. W. & BLOKHUIS, H. J. (1999) Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci. Biobehav. Rev.*,23, 925-935

KRÄFT, S. (2004), Charakterisierung der peripheren Insulin-Response und Insulin-Sensitivität bei trockenstehenden, laktierenden und leberverfetteten Milchkühen ohne und mit Ketose mittels hyperinsulinämischer, euglycämischer Clamps, Inaugural-Dissertation, Dr.med.vet., Vetreinärmedizin, Tierärztliche Hochschule Hannover,183-184

KREMER, P. V., NUESKE, S., SCHOLZ, A. M. & FOERSTER, M. (2007) Comparison of claw health and milk yield in dairy cows on elastic or concrete flooring. *J. Dairy Sci.*,90, 4603-4611

KRULL, A. C., SHEARER, J. K., GORDEN, P. J., COOPER, V. L., PHILLIPS, G. J. & PLUMMER, P. J. (2014) Deep Sequencing Analysis Reveals Temporal Microbiota Changes Associated with Development of Bovine Digital Dermatitis. *Infect. Immun.*,82, 3359-3373

KÜHN, T. (1996) Bestandsbetrachtungen im Zusammenhang mit der Immunisierung gegen die Dermatitis digitalis. *Prakt Tierarzt*,77, 1011-1014

KURPINSKA, A. K., JAROSZ, A., OZGO, M. & SKRZYPCZAK, W. F. (2015) Changes in lipid metabolism during last month of pregnancy and first two months of lactation in primiparous cows - analysis of apolipoprotein expression pattern and changes in concentration of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides. *Pol. J. Vet. Sci.*,18, 291-298

KUSENDA, M. (2010), Insulin-Sensitivität und Insulin-Response nach einer einmaligen Dexamethasonbehandlung bei Milchkühen in der Früh-laktation., Inaugural Dissertation, Dr. med. vet., Klinik für Rinder, Tierärztliche Hochschule Hannover,

KUSHIBIKI, S., HODATE, K., SHINGU, H., OBARA, Y., TOUNO, E., SHINODA, M. & YOKOMIZO, Y. (2003) Metabolic and Lactational Responses during Recombinant Bovine Tumor Necrosis Factor- α ; Treatment in Lactating Cows. *J. Dairy Sci.*,86, 819-827

KWEON, O. K., ONO, H., OSASA, K., ONDA, M., OBOSHI, K., UCHISUGI, H., KUROSAWA, S., YAMASHINA, H. & KANAGAWA, H. (1986) Factors affecting serum total cholesterol level of lactating Holstein cows Jpn. J. Vet. Res.,48, 481-486

KZBV (2014) Die Behandlung der Parodontitis. <http://www.kzbv.de/die-behandlung-der-parodontitis.97.de.html>. Accessed 14.12.2015 Access, 2014

LACETERA, N., SCALIA, D., FRANCI, O., BERNABUCCI, U., RONCHI, B. & NARDONE, A. (2004) Short Communication: Effects of Nonesterified Fatty Acids on Lymphocyte Function in Dairy Heifers. J. Dairy Sci.,87, 1012-1014

LALLA, E., CHENG, B., LAL, S., KAPLAN, S., SOFTNESS, B., GREENBERG, E., GOLAND, R. S. & LAMSTER, I. B. (2007) Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. J Clin Periodontol,34, 294-298

LANDRY, R. G. & JEAN, M. (2002) Periodontal Screening and Recording (PSR) Index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. Int. Dent. J.,52, 35-40

LAVEN, R. A. (2006) Efficacy of systemic cefquinome and erythromycin against digital dermatitis in cattle. Vet. Rec.,159, 19-21

LAVEN, R. A. & HUNT, H. (2001) Comparison of valnemulin and lincomycin in the treatment of digital dermatitis by individually applied topical spray. Vet. Rec.,149, 302-+

LAVEN, R. A. & LOGUE, D. N. (2006) Treatment strategies for digital dermatitis for the UK. Vet. J.,171, 79-88

LAVEN, R. A. & LOGUE, D. N. (2007) The effect of pre-calving environment on the development of digital dermatitis in first lactation heifers. Vet. J.,174, 310-315

LE BLANC, S. (2010) Monitoring Metabolic Health of Dairy Cattle in the Transition Period. J Reprod Develop,56, S29-S35

LEBLANC, S. J., LESLIE, K. E. & DUFFIELD, T. F. (2005) Metabolic Predictors of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. J. Dairy Sci.,88, 159-170

LEHMANN, K. M., HELLWIG, E. & WENZ, H.-J. (2012) Zahnärztliche Propädeutik. Köln, Deutscher Ärzte Verlag, 12, 116-123

LEROY, J. L. M. R., BOSSAERT, P., OPSOMER, G. & BOLS, P. E. J. (2011) The effect of animal handling procedures on the blood non-esterified fatty acid and glucose concentrations of lactating dairy cows. Vet. J.,187, 81-84

LIM, P. Y., HUXLEY, J. N., WILLSHIRE, J. A., GREEN, M. J., OTHMAN, A. R. & KALER, J. (2015) Unravelling the temporal association between lameness and body condition score in dairy cattle using a multistate modelling approach. Prev Vet Med,118, 370-377

- LISTGARTEN, M. A. (1986) Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*,13, 418-430
- LLEWELLYN, S., FITZPATRICK, R., KENNY, D. A., MURPHY, J. J., SCARAMUZZI, R. J. & WATHES, D. C. (2007) Effect of negative energy balance on the insulin-like growth factor system in pre-recruitment ovarian follicles of post partum dairy cows. *Reproduction*,133, 627
- LOGUE, D. N., OFFER, J. E., LAVEN, R. A. & ELLIS, W. A. (2005) Digital dermatitis - The aetiological soup. *Vet. J.*,170, 12-13
- LOOS, B. G. (2005) Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*,76, 2106-2115
- MACDOUGALD, O. A. & BURANT, C. F. (2007) The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab*,6, 159-161
- MADIANOS, P. N., BOBETSIS, Y. A. & KINANE, D. F. (2005) Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J. Clin. Periodontol.*,32, 57-71
- MANNS, J. G. & BODA, J. M. (1967) Insulin release by acetate propionate butyrate and glucose in lambs and adult sheep *Am. J. Physiol.*,212, 747-&
- MANSKE, T., HULTGREN, J. & BERGSTEN, C. (2002a) The effect of claw trimming on the hoof health of Swedish dairy cattle. *Prev. Vet. Med.*,54, 113-129
- MANSKE, T., HULTGREN, J. & BERGSTEN, C. (2002b) Prevalence and interrelationships of hoof lesions and lameness in Swedish dairy cows. *Prev. Vet. Med.*,54, 247-263
- MCGILLICUDDY, F. C., MOYA, M. D. L., HINKLE, C. C., JOSHI, M. R., CHIQUOINE, E. H., BILLHEIMER, J. T., ROTHBLAT, G. H. & REILLY, M. P. (2009) Inflammation Impairs Reverse Cholesterol Transport In Vivo. *Circulation*,119, 1135-U1121
- MCLENNAN, M. W. & MCKENZIE, R. A. (1996) Digital dermatitis in a Friesian cow. *Aust Vet J*,74, 314-315
- MEALEY, B. L. & OATES, T. W. (2006) Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*,77, 1289-1303
- MENSAH, G. A., MOKDAD, A. H., FORD, E., NARAYAN, K. M. V., GILES, W. H., VINICOR, F. & DEEDWANIA, P. C. (2004) Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol. Clin.*,22, 485-504
- METZNER, M., DÖPFER, D., PIJL, R. & KEHLER, W. (1995) Dermatitis digitalis des Rindes. *Prakt. Tierarzt*,76, 46-50

MINEO, H., KANAI, M., KATO, S. & USHIJIMA, J. (1990) Effects of intravenous-injection of butyrate, valerate and their isomers on endocrine pancreatic responses in conscious sheep (ovis-aries) Comp. Biochem. Physiol. A-Physiol.,95, 411-416

MIYAZAKI, H., PILOT, T., LECLERCQ, M. H. & BARMES, D. E. (1991) Profiles of periodontal conditions in adults measured by CPITN. Int Dent J,41, 74-80

MOORE, D. A., BERRY, S. L., TRUSCOTT, M. L. & KOZIY, V. (2001) Efficacy of a nonantimicrobial cream administered topically for treatment of digital dermatitis in dairy cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc.,219, 1435-1438

MORTELLARO, C. (1994) Digital Dermatitis. In Proc. 8th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. Banff, Canada. pp 137-141

MOTER, A., LEIST, G., RUDOLPH, R., SCHRANK, K., CHOI, B. K., WAGNER, M. & GOBEL, U. B. (1998) Fluorescence in situ hybridization shows spatial distribution of as yet uncultured treponemes in biopsies from digital dermatitis lesions. Microbiology-Uk,144, 2459-2467

MOYES, K. M., LARSEN, T., FRIGGENS, N. C., DRACKLEY, J. K. & INGVARTSEN, K. L. (2009) Identification of potential markers in blood for the development of subclinical and clinical mastitis in dairy cattle at parturition and during early lactation. J Dairy Sci,92, 5419-5428

MUMBA, T., DOPFER, D., KRUITWAGEN, C., DREHER, M., GAASTRA, W. & VAN DER ZEIJST, B. A. M. (1999) Detection of spirochetes by polymerase chain reaction and its relation to the course of digital dermatitis after local antibiotic treatment in dairy cattle. J. Vet. Med. Ser. B-Infect. Dis. Vet. Public Health,46, 117-126

MURRAY, R. D., DOWNHAM, D. Y., DEMIRKAN, I. & CARTER, S. D. (2002) Some relationships between spirochaete infections and digital dermatitis in four UK dairy herds. Res. Vet. Sci.,73, 223-230

NATTERMANN, H., GRUND, S., EHRLICH, M., ZUCKER, B., CHOI, B. K. & GÖBEL, U. B. (1996) Zur Ätiologie der Dermatitis digitalis des Rindes. In Tagung der Fachgruppe "Bakteriologie und Bakterielle Krankheiten. Schloß Rauischolzhausen bei Marburg, Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. pp 345-351

NELSON, R. G., SHLOSSMAN, M., BUDDING, L. M., PETTITT, D. J., SAAD, M. F., GENCO, R. J. & KNOWLER, W. C. (1990) Periodontal-Disease and NIDDM in Pima-Indians. Diabetes Care,13, 836-840

NIEKUSCH, U. (2004) Der Parodontale Screening Index (PSI). http://www.agz-rnk.de/agz/content/3/3_4/3_4_3/3_4_3_3/3_4_3_3_2/index.php. Accessed 14.12.2015 Access, 2004

NIELSEN, B. H., THOMSEN, P. T., GREEN, L. E. & KALER, J. (2012) A study of the dynamics of digital dermatitis in 742 lactating dairy cows. Prev. Vet. Med.,104, 44-52

NIELSEN, B. H., THOMSEN, P. T. & SORENSEN, J. T. (2009) A study of duration of digital dermatitis lesions after treatment in a Danish dairy herd. *Acta Vet. Scand.*,51

NISHIKAWA, A. & TAGUCHI, K. (2008) Healing of digital dermatitis after a single treatment with topical oxytetracycline in 89 dairy cows. *Vet. Rec.*,163, 574-576

NONNECKE, B. J., KIMURA, K., GOFF, J. P. & KEHRLI, M. E., JR. (2003) Effects of the mammary gland on functional capacities of blood mononuclear leukocyte populations from periparturient cows. *J Dairy Sci*,86, 2359-2368

NORDHOFF, M., MOTER, A., SCHRANK, K. & WIELER, L. H. (2008) High prevalence of treponemes in bovine digital dermatitis-A molecular epidemiology. *Vet. Microbiol.*,131, 293-300

NRC, NATIONAL RESEARCH COUNCIL, NUTRITION, B. O. A. & NUTRITION, S. O. D. C. (2001) Nutrient Requirements of Dairy Cattle. Washington, D.C., National Academy Press, Seventh revised edition,

NUSS, K. (2006) Footbaths: The solution to digital dermatitis? *Vet. J.*,171, 11-13

NYMAN, A. K., EMANUELSON, U., HOLTENIUS, K., INGVAERTSEN, K. L., LARSEN, T. & WALLER, K. P. (2008) Metabolites and immune variables associated with somatic cell counts of primiparous dairy cows. *J Dairy Sci*,91, 2996-3009

OELKERS, B. (1996), Untersuchung zur Wirksamkeit Stallspezifischer Vakzinen gegen Dermatitis digitalis des Rindes in zwei Milchviehbetrieben, Inagural Dissertation, Dr. vet. med., Klinik für Rinder, Tierärztliche Hochschule Hannover,86-88

OETZEL, G. (2004) Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease, In *Food animal practice*, 20, 651-674

OHTSUKA, H., KOIWA, M., HATSUGAYA, A., KUDO, K., HOSHI, F., ITOH, N., YOKOTA, H., OKADA, H. & KAWAMURA, S. (2001) Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *The Journal of veterinary medical science*,63, 1021-1025

OHYA, T., YAMAGUCHI, H., NII, Y. & ITO, H. (1999) Isolation of *Campylobacter sputorum* from lesions of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. Rec.*,145, 316-318

OLECHNOWICZ, J., JASKOWSKI, J. M., ANTOSIK, P., BUKOWSKA, D. & URBANIAK, K. (2010) Claw diseases and lameness in polish Holstein-Friesian dairy cows *Bull. Vet. Inst. Pulawy*,54, 93-99

ONYIRO, O. M., ANDREWS, L. J. & BROTHERSTONE, S. (2008) Genetic parameters for digital dermatitis and correlations with locomotion, production, fertility traits, and longevity in Holstein-Friesian dairy cows. *J. Dairy Sci.*,91, 4037-4046

ORSEL, K., PLUMMER, P., SHEARER, J., DE BUCK, J., CARTER, S. D., GUATTEO, R. & BARKEMA, H. W. (2018) Missing pieces of the puzzle to effectively control digital dermatitis. *Transboundary and emerging diseases*,65 Suppl 1, 186-198

PAGE, R. C. & SCHROEDER, H. E. (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*,34, 235-249

PALMER, M. A., DONNELLY, R. F., GARLAND, M. J., MAJITHIYA, R. & O'CONNELL, N. E. (2013) The effect of slurry on skin permeability to methylene blue dye in dairy cows with and without a history of digital dermatitis. *Animal*,7, 1731-1737

PAVLENKO, A., BERGSTEN, C., EKESBO, I., KAART, T., ALAND, A. & LIDFORS, L. (2011) Influence of digital dermatitis and sole ulcer on dairy cow behaviour and milk production. *Animal*,5, 1259-1269

PESENHOFER, G., PALME, R., PESENHOFER, R. M. & KOFLER, J. (2006) Comparison of two methods of fixation during functional claw trimming - walk-in crush versus tilt table - in dairy cows using faecal cortisol metabolite concentrations and daily milk yield as parameters. *Wien. Tierarztl. Monatsschrift*,93, 288-294

PETERSE, D. J., CORNELISSE, J. L. & TOUSSAINT RAVEN, E. (1982) Dermatitis Digitalis. In XII World Congress on Diseases of Cattle. Amsterdam, Netherlands. pp 830-832

PICCIONE, G., MESSINA, V., MARAFIOTI, S., CASELLA, S., GIANNETTO, C. & FAZIO, F. (2012) Changes of some haematochemical parameters in dairy cows during late gestation, post partum , lactation and dry periods. *Vet. Zootec.*,58, 59-64

PIHLAJAMAKI, J., GYLLING, H., MIETTINEN, T. A. & LAAKSO, M. (2004) Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J. Lipid Res.*,45, 507-512

PILOT, T. & MIYAZAKI, H. (1991) Periodontal conditions in Europe. *J Clin Periodontol*,18, 353-357

RASMUSSEN, M., CAPION, N., KLITGAARD, K., ROGDO, T., FJELDAAS, T., BOYE, M. & JENSEN, T. K. (2012) Bovine digital dermatitis: Possible pathogenic consortium consisting of *Dichelobacter nodosus* and multiple *Treponema* species. *Vet. Microbiol.*,160, 151-161

READ, D. H. & WALKER, R. D. (1996) Experimental transmission of papillomatous digital dermatitis (footwarts) in dairy cattle. *Vet pathol*,33, 607

READ, D. H. & WALKER, R. L. (1998) Papillomatous digital dermatitis (footwarts) in California dairy cattle: clinical and gross pathologic findings. *J Vet Diagn Invest*,10, 67-76

READ, D. H., WALKER, R. L., CASTRO, A. E., SUNDBERG, J. P. & THURMOND, M. C. (1992) An invasive spirochete associated with interdigital papillomatosis of dairy cattle. *Vet. Rec.*,130, 59-60

REBHUN, W. C., PAYNE, R. M., KING, J. M., WOLFE, M. & BEGG, S. N. (1980) Interdigital papillomatosis in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc*,177, 437-440

REFAAI, W., VAN AERT, M., ABD EL-AAL, A. M., BEHERY, A. E. & OPSOMER, G. (2013) Infectious diseases causing lameness in cattle with a main emphasis on digital dermatitis (Mortellaro disease). *Livest. Sci.*,156, 53-63

REHAGE, J. (1996), Untersuchungen zur Leberfunktion von Milchkühen mit Leberverfettung am Modell von Patienten mit linksseitiger Labmagenverlagerung., *Habil.-Schr., Veterinärmedizin, Tierärztliche Hochschule Hannover*,

REID, I. M. (1980) Incidence and severity of fatty liver in dairy cows. *Veterinary Rec*,107, 281-284

REID, I. M., ROBERTS, C. J., TREACHER, R. J. & WILLIAMS, L. A. (2010) Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows. *Animal Science*,43, 7-15

REIST, M., ERDIN, D., VON EUW, D., TSCHUEMPERLIN, K., LEUENBERGER, H., CHILLIARD, Y., HAMMON, H. M., MOREL, C., PHILIPONA, C., ZBINDEN, Y., KUENZI, N. & BLUM, J. W. (2002) Estimation of Energy Balance at the Individual and Herd Level Using Blood and Milk Traits in High-Yielding Dairy Cows. *J. Dairy Sci.*,85, 3314-3327

REIST, M., ERDIN, D. K., VON EUW, D., TSCHUMPERLIN, K. M., LEUENBERGER, H., HAMMON, H. M., KUNZI, N. & BLUM, J. W. (2003) Use of threshold serum and milk ketone concentrations to identify risk for ketosis and endometritis in high-yielding dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*,64, 188-194

RELUN, A., GUATTEO, R., ROUSSEL, P. & BAREILLE, N. (2011) A simple method to score digital dermatitis in dairy cows in the milking parlor. *J. Dairy Sci.*,94, 5424-5434

RELUN, A., LEHEBEL, A., BRUGGINK, M., BAREILLE, N. & GUATTEO, R. (2013a) Estimation of the relative impact of treatment and herd management practices on prevention of digital dermatitis in French dairy herds. *Prev. Vet. Med.*,110, 558-562

RELUN, A., LEHEBEL, A., CHESNIN, A., GUATTEO, R. & BAREILLE, N. (2013b) Association between digital dermatitis lesions and test-day milk yield of Holstein cows from 41 French dairy farms. *J. Dairy Sci.*,96, 2190-2200

RIZZA, R. A., MANDARINO, L. J. & GERICH, J. E. (1981) Mechanisms of insulin resistance in man. Assessment using the insulin dose-response curve in conjunction with insulin-receptor binding. *The Am J med*,70, 169-176

ROBERTS, T., CHAPINAL, N., LEBLANC, S. J., KELTON, D. F., DUBUC, J. & DUFFIELD, T. F. (2012) Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk. *J. Dairy Sci.*,95, 3057-3063

RODRIGUEZ-LAINZ, A., HIRD, D. W., CARPENTER, T. E. & READ, D. H. (1996a) Case-control study of papillomatous digital dermatitis in Southern California dairy farms. *Prev. Vet. Med.*,28, 117-131

RODRIGUEZ-LAINZ, A., HIRD, D. W., WALKER, R. L. & READ, D. H. (1996b) Papillomatous digital dermatitis in 458 dairies. *J Am Vet Med Assoc*,209, 1464-1467

RODRIGUEZ-LAINZ, A., MELENDEZ-RETAMAL, P., HIRD, D. W., READ, D. H. & WALKER, R. L. (1999) Farm- and host-level risk factors for papillomatous digital dermatitis in Chilean dairy cattle. *Prev Vet Med*,42, 87-97

RUKKWAMSUK, T., KRUIP, T. A. M. & WENSING, T. (1999) Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. *Vete Q*,21, 71-77

SAFFAF, J. (2015), *Klinische Bedeutung der Leberverfettung bei Kühen*, Inaugural Disseration, Dr. med. vet, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig,60-75

SALVI, G. E., BECK, J. D. & OFFENBACHER, S. (1998) PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*,3, 40-50

SALVI, G. E., FRANCO, L. M., BRAUN, T. M., LEE, A., PERSSON, G. R., LANG, N. P. & GIANNOBILE, W. V. (2010) Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a proof-of-concept study. *J. Clin. Periodontol.*,37, 9-16

SANTOS, T. M. A., PEREIRA, R. V., CAIXETA, L. S., GUARD, C. L. & BICALHO, R. C. (2012) Microbial diversity in bovine papillomatous digital dermatitis in Holstein dairy cows from upstate New York. *FEMS Microbiol. Ecol.*,79, 518-529

SASAKI, S.-I. (2002) Mechanism of insulin action on glucose metabolism in ruminants. *Anim. Sci. J.*,73, 423-433

SAUVAGEAU, R., HIGGINS, R., JACQUES, M. & BOUCHARD, E. (1994) Bovine digital dermatitis. *Can Vet J*,35, 522-523

SBORDONE, L. & BORTOLAIA, C. (2003) Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig*,7, 181-188

SCALIA, D., LACETERA, N., BERNABUCCI, U., DEMEYERE, K., DUCHATEAU, L. & BURVENICH, C. (2006) In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *J Dairy Sci*,89, 147-154

SCAVIA, G., SIRONI, G., MORTERELLO, C. M. & ROMUSI, S. (1994) Digital dermatitis: further contribution on clinical and pathological aspects in some herds in northern Italy. In 8th International Symposium on Disorders Ruminant Digit. Banff, Canada. pp 184-176

SCHLAFER, S., NORDHOFF, M., WYSS, C., STRUB, S., HUEBNER, J., GESCHER, D. M., PETRICH, A., GOEBEL, U. B. & MOTER, A. (2008) Involvement of *Guggenheimella bovis* in digital dermatitis lesions of dairy cows. *Vet. Microbiol.*,128, 118-125

- SCHOLEY, R. A., EVANS, N. J., BLOWEY, R. W., MASSEY, J. P., MURRAY, R. D., SMITH, R. F., OILIER, W. E. & CARTER, S. D. (2013) Identifying host pathogenic pathways in bovine digital dermatitis by RNA-Seq analysis. *Vet. J.*,197, 699-706
- SCHOPKE, K., WEIDLING, S., PIJL, R. & SWALVE, H. H. (2013) Relationships between bovine hoof disorders, body condition traits, and test-day yields. *J Dairy Sci*,96, 679-689
- SCHRANK, D. & GRUNER, J. (1989) Dermatitis digitalis (Foot-rot) beim Rind. *Mh für Vet-Med.* ,44, 104-106
- SCHRANK, K., CHOI, B. K., GRUND, S., MOTER, A., HEUNER, K., NATTERMANN, H. & GOBEL, U. B. (1999) *Treponema brennaborensis* sp. nov., a novel spirochaete isolated from a dairy cow suffering from digital dermatitis. *Int. J. Syst. Bacteriol.*,49, 43-50
- SCHRÖDER, U. J. & STAUFENBIEL, R. (2006) Methods to Determine Body Fat Reserves in the Dairy Cow with Special Regard to Ultrasonographic Measurement of Backfat Thickness. *J. Dairy Sci.*,89, 1-14
- SCHROEDER, C. M., PARLOR, K. W., MARSH, T. L., AMES, N. K., GOEMAN, A. K. & WALKER, R. D. (2003) Characterization of the predominant anaerobic bacterium recovered from digital dermatitis lesions in three Michigan dairy cows. *Anaerobe*,9, 151-155
- SCHULTZ, N. & CAPION, N. (2013) Efficacy of salicylic acid in the treatment of digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. J.*,198, 518-523
- SCHÜTZ, W. (2001), Überprüfung der Wirksamkeit stallspezifischer Vakzinen zur Bekämpfung der Dermatitis digitalis bei Milchkühen, Inaugural Dissertation, Dr. med. vet., Klinik für Wiederkäuer, Ludwig-Maximilian-Universität München,64-67
- SEPULVEDA-VARAS, P., LOMB, J., VON KEYSERLINGK, M. A. G., HELD, R., BUSTAMANTE, H. & TADICH, N. (2018) Claw horn lesions in mid-lactation primiparous dairy cows under pasture-based systems: Association with behavioral and metabolic changes around calving. *J Dairy Sci*,101, 9439-9450
- SEVINC, M., BASOGLU, A., GUZELBEKTES, H. & BOYDAK, M. (2003) Lipid and lipoprotein levels in dairy cows with fatty liver. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*,27, 295-297
- SEVINC, M., BASOGLU, A., OZTOK, I., SANDIKCI, M. & BIRDANE, F. M. (1998) The clinical-chemical parameters, serum lipoproteins and fatty infiltration of the liver in ketotic cows. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*,22, 444-447
- SILVA, L. A. F., SILVA, C. A., BORGES, J. R. J., FLORAVANTI, M. C. S., BORGES, G. T. & ATAYDE, I. B. (2005) A clinical trial to assess the use of sodium hypochlorite and oxytetracycline on the healing of digital dermatitis lesions in cattle. *Can. Vet. J.-Rev. Vet. Can.*,46, 345-348
- SIMONEN, P. P., GYLLING, H. & MIETTINEN, T. A. (2002) Body weight modulates cholesterol metabolism in non-insulin dependent type 2 diabetics. *Obes. Res.*,10, 328-335

- SOCRANSKY, S. S. & HAFFAJEE, A. D. (1997) The nature of periodontal diseases. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*,2, 3-10
- SOCRANSKY, S. S. & HAFFAJEE, A. D. (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol.* 2000,28, 12-55
- SOCRANSKY, S. S., HAFFAJEE, A. D., CUGINI, M. A., SMITH, C. & KENT, R. L., JR. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*,25, 134-144
- SOCRANSKY, S. S., HAFFAJEE, A. D., GOODSON, J. M. & LINDHE, J. (1984) New concepts of Destructive Periodontal-Disease. *J. Clin. Periodontol.*,11, 21-32
- SOMERS, J., FRANKENA, K., NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N. & METZ, J. H. M. (2003) Prevalence of claw disorders in Dutch dairy cows exposed to several floor systems. *J. Dairy Sci.*,86, 2082-2093
- SOMERS, J., FRANKENA, K., NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N. & METZ, J. H. M. (2005) Risk factors for digital dermatitis in dairy cows kept in cubicle houses in The Netherlands. *Prev. Vet. Med.*,71, 11-21
- SPARVERO, L. J., ASAFU-ADJEI, D., KANG, R., TANG, D., AMIN, N., IM, J., RUTLEDGE, R., LIN, B., AMOSCATO, A. A., ZEH, H. J. & LOTZE, M. T. (2009) RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med*,7, 1479-5876
- SPEIJERS, M. H. M., FINNEY, G. A., MCBRIDE, J., WATSON, S., LOGUE, D. N. & O'CONNELL, N. E. (2012) Effectiveness of different footbathing frequencies using copper sulfate in the control of digital dermatitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*,95, 2955-2964
- SPRECHER, D. J., HOSTETLER, D. E. & KANEENE, J. B. (1997) A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance. *Theriogenology*,47, 1179-1187
- STANGASSINGER, M. & SALLMANN, H. P. (2004) *Proc Soc Nutr Physiol 2004*. Frankfurt, DLG-Verlag, 13, 162-171
- STER, C., LOISELLE, M. C. & LACASSE, P. (2012) Effect of postcalving serum nonesterified fatty acids concentration on the functionality of bovine immune cells. *J. Dairy Sci.*,95, 708-717
- STÖBER, M. & DIRKSEN, G. (1982) Das Lipomobilisationssyndrom (Verfettungssyndrom) der Milchkuh. *Prakt. Tierart,Colleg. Veter.* XII 63, 79-88
- STOCKDALE, C. R. (2001) Body condition at calving and the performance of dairy cows in early lactation under Australian conditions: A review. *Anim. Prod. Sci.*,41, 823-839
- STOKOL, T. & NYDAM, D. V. (2006) Effect of hemolysis on nonesterified fatty acid and P-hydroxybutyrate concentrations in bovine blood. *J. Vet. Diagn. Invest.*,18, 466-469

STRUB, S., VAN DER PLOEG, J. R., NUSS, K., WYSS, C., LUGINBUHL, A. & STEINER, A. (2007) Quantitation of *Guggenheimella bovis* and treponemes in bovine tissues related to digital dermatitis. *FEMS Microbiol. Lett.*,269, 48-53

STÜRMER, G. (2009), Untersuchung von Zusammenhängen zwischen peripartalen Stoffwechselbelastungen und regulatorischen Aspekten des Glucosestoffwechsels sowie Milchleistung und Ovarfunktion bei Hochleistungskühen, Inaugural Dissertation, Dr. agr., Agrar- und Umweltwissenschaftliche Fakultät, Universität Rostock,

SULLIVAN, L. E., BLOWEY, R. W., CARTER, S. D., DUNCAN, J. S., GROVE-WHITE, D. H., PAGE, P., IVESON, T., ANGELL, J. W. & EVANS, N. J. (2014) Presence of digital dermatitis treponemes on cattle and sheep hoof trimming equipment. *Veterinary Rec* 17510.1136/vr.102269

SURIYASATHAPORN, W., DAEMEN, A., NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N., DIELEMAN, S. J., NIELEN, M. & SCHUKKEN, Y. H. (1999a) beta-hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*,68, 177-186

SURIYASATHAPORN, W., DAEMEN, A. J., NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N., DIELEMAN, S. J., NIELEN, M. & SCHUKKEN, Y. H. (1999b) Beta-hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*,68, 177-186

SURIYASATHAPORN, W., HEUER, C., NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N. & SCHUKKEN, Y. H. (2000) Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet Res*,31, 397-412

SURLIN, P., OPREA, B., SOLOMON, S. M., POPA, S. G., MOTA, M., MATEESCU, G. O., RAUTEN, A. M., POPESCU, D. M., DRAGOMIR, L. P., PUIU, I., BOGDAN, M. & POPESCU, M. R. (2014) Matrix metalloproteinase-7,-8,-9 and-13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis. *Rom. J. Morphol. Embryol.*,55, 1137-1141

SZUSTER-CIESIELSKA, A., FILAR, J. & KANDEFER-SZERSZEN, M. (1995) Depression of interferon production in leukocytes of cows with fat mobilization syndrome. *Arch Immunol Ther Exp*, 43, 61-65

TALL, A. R. & YVAN-CHARVET, L. (2015) Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*,15, 104-116

TAYLOR, G. W. (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*,6, 99-112

TERVONEN, T., OLIVER, R. C., WOLFF, L. F., BEREUTER, J., ANDERSON, L. & AEPPLI, D. M. (1994) Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*,21, 375-379

THORSTENSSON, H., DAHLEN, G. & HUGOSON, A. (1995) Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*,22, 449-458

TILG, H. & MOSCHEN, A. R. (2006) Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.*,6, 772-783

TILG, H. & MOSCHEN, A. R. (2008) Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci*,114, 275-288

TOUSSAINT RAVEN, E. (1985) *Cattle Footcare and Claw Trimming*. Farming Press Ltd, Ipswich, UK

TROTT, D. J., MOELLER, M. R., ZUERNER, R. L., GOFF, J. P., WATERS, W. R., ALT, D. P., WALKER, R. L. & WANNEMUEHLER, M. J. (2003) Characterization of *Treponema phagedenis*-like spirochetes isolated from papillomatous digital dermatitis lesions in dairy cattle. *J. Clin. Microbiol.*,41, 2522-2529

TURK, R., JURETIC, D., GERES, D., TURK, N., REKIC, B., SIMEON-RUDOLF, V., ROBIC, M. & SVETINA, A. (2005) Serum paraoxonase activity in dairy cows during pregnancy. *Res. Vet. Sci.*,79, 15-18

VAN AMSTEL, S. R., VAN VUUREN, S. & TUTT, C. L. (1995) Digital dermatitis: report of an outbreak. *J S Afr Vet Assoc*,66, 177-181

VAN DEN TOP, A. M., VAN TOL, A., JANSEN, H., GEELEN, M. J. & BEYNEN, A. C. (2005) Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. *J. Dairy Res.*,72, 129-137

VAN DER LINDE, C., DE JONG, G., KOENEN, E. P. C. & EDING, H. (2010) Claw health index for Dutch dairy cattle based on claw trimming and conformation data. *J. Dairy Sci.*,93, 4883-4891

VAN MIERT, A. S. (1995) Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological, and therapeutic aspects. *Vet Q*,17, 41-50

VEENHUIZEN, J. J., DRACKLEY, J. K., RICHARD, M. J., SANDERSON, T. P., MILLER, L. D. & YOUNG, J. W. (1991) Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental Fatty Liver and Ketosis in cows. *J. Dairy Sci.*,74, 4238-4253

VERDUGO, C., TOFT, N. & NIELSEN, S. S. (2015) Within- and between-herd prevalence variation of *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* infection among control programme herds in Denmark (2011-2013). *Prev. Vet. Med.*,121, 282-287

VERNON, R. G., FAULKNER, A., HAY, W. W., CALVERT, D. T. & FLINT, D. J. (1990) Insulin resistance of hindlimb tissues *in vivo* in lactating sheep *Biochem. J.*,270, 783-786

VERNON, R. G. & SASAKI, S. (1991) 8 - Control of Responsiveness of Tissues to Hormones, In *Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants* San Diego, Academic Press, 155-182

VERNON, R. G. & TAYLOR, E. (1988) Insulin, Dexamethasone and their interactions in the control of glucose-metabolism in adipose-tissue from lactating and non-lactating sheep. *Biochem. J.*,256, 509-514

VOIGT, Y., GEORG, H. & JAHN-FALK, D. (2007) Evaluation of the preference for different free-stall bedding systems by dairy cows under field conditions. *Tierarztl. Umsch.*,62, 531-536

VORSPOHL, S. (2011), Profile der mRNA-Expression des Adiponektinsystems und des Interleukin 6 in Leber- und subcutanem Fettgewebe der Milchkuh im Laktationsverlauf sowie ihre Beeinflussung durch Supplementation konjugierter Linolsäuren, Inagural Dissertation, Dr. med. vet., Klinik für Rinder, Tierärztliche Hochschule Hannover,7

WALKER, R. L., BERRY, S. L., RODRIGUEZLAINZ, A. & READ, D. H. (2002) Prospective study on foot conformation characteristics predisposing to the development of papillomatous digital dermatitis. In *Int. Symp. Lameness Rumin.* Orlando. p 370

WALKER, R. L., READ, D. H., LORETZ, K. J. & NORDHAUSEN, R. W. (1995) Spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis and interdigital dermatitis. *Vet Microbiol*,47, 343-355

WALKER, S. L., SMITH, R. F., ROUTLY, J. E., JONES, D. N., MORRIS, M. J. & DOBSON, H. (2008) Lameness, Activity Time-Budgets, and Estrus Expression in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.*,91, 4552-4559

WARNICK, L. D., JANSSEN, D., GUARD, C. L. & GROHN, Y. T. (2001) The effect of lameness on milk production in dairy cows. *J. Dairy Sci.*,84, 1988-1997

WATHES, D. C., CHENG, Z., FENWICK, M. A., FITZPATRICK, R. & PATTON, J. (2011) Influence of energy balance on the somatotrophic axis and matrix metalloproteinase expression in the endometrium of the postpartum dairy cow. *Reproduction*,141, 269-281

WEAVER, A. D. (1993) Advances in Bovine Digital Diseases. *Bovine Pr*,27, 23-27

WEAVER, A. D. (1994) International terminology of digital disease. In *International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit*. Banff, Canada. pp 25-28

WEEKES, T. E. C. (1991) Hormonal control of glucose metabolism. In *7th International Symposium on ruminant physiology*. Eds T. TSUDA, Y. SASAKI, R. J. KAWASHIMA. Sendai, Japan, Academic Press Inc. pp 183-200

WELLS, S. J., GARBER, L. P. & WAGNER, B. A. (1999) Papillomatous digital dermatitis and associated risk factors in US dairy herds. *Prev. Vet. Med.*,38, 11-24

WESTFELT, E., RYLANDER, H., BLOHME, G., JONASSON, P. & LINDHE, J. (1996) The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*,23, 92-100

WILSHIRE, J. A. & BELL, N. J. (2009) An Economic Review of Cattle Lameness. *Cattle Pract.*,17, 136-141

WOLF, H. F., RATEITSCHAK, M. & RATEITSCHAK, K. H. (2004) Parodontologie - Band 1 von Farbatlant der Zahnmedizin, Georg Thieme Verlag,

WONG, S. L., DEMERS, M., MARTINOD, K., GALLANT, M., WANG, Y., GOLDFINE, A. B., KAHN, C. R. & WAGNER, D. D. (2015) Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nat Med*,21, 815-819

WYSS, C., DEWHIRST, F. E., PASTER, B. J., THURNHEER, T. & LUGINBUHL, A. (2005) *Guggenheimella bovis* gen. nov., sp nov., isolated from lesions of bovine dermatitis digitalis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*,55, 667-671

YANO, T., MOE, K. K., YAMAZAKI, K., OOKA, T., HAYASHI, T. & MISAWA, N. (2010) Identification of candidate pathogens of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle from quantitative 16S rRNA clonal analysis. *Vet. Microbiol.*,143, 352-362

YOUNGREN, J. F. (2007) Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*,64, 873-891

ZEM LJIC, B. (1994) Current investigations into the cause of dermatitis digitalis in cattle. In 8th International Symposium on Disorders of the ruminant digit. Banff, Canada. pp 164-167

ZHOU, M., RONG, R., MUNRO, D., ZHU, C., GAO, X., ZHANG, Q. & DONG, Q. (2013) Investigation of the effect of type 2 diabetes mellitus on subgingival plaque microbiota by high-throughput 16S rDNA pyrosequencing. *PLoS One* 8 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061516>

ZINICOLA, M., LIMA, F., LIMA, S., MACHADO, V., GOMEZ, M., DOPFER, D., GUARD, C. & BICALHO, R. (2015) Altered microbiomes in bovine digital dermatitis lesions, and the gut as a pathogen reservoir. *PLoS One*,10

ZUERNER, R. L., HEIDARI, M., ELLIOTT, M. K., ALT, D. P. & NEILL, J. D. (2007) Papillomatous digital dermatitis spirochetes suppress the bovine macrophage innate immune response. *Vet. Microbiol.*,125, 256-264

Publikationen

Vorträge

VÖGELY, J.; KLAWITTER, M.; MÜLLER, K.E. (2016)

Untersuchungen zur Pathogenese der Dermatitis Digitalis des Rindes mit spezieller Betrachtung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels

bpt- Kongress 2016, Hannover 17.11-19.11.2016

In: bpt-Kongress 2016: Vortragsband Schwein, Rind, Geflügel - BPT Akademie GmbH (Hrsg.), Frankfurt am Main: BPT Akademie GmbH, S. 123-125

ISBN: 978-3-937266-63-3

VÖGELY, J.; KLAWITTER, M.; MÜLLER, K.E. (2014)

Untersuchungen zur Pathogenese der Dermatitis Digitalis des Rindes mit spezieller Betrachtung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels

10. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, Berlin - 02.10.-04.10.2014

In: 10. Berlin-Brandenburgischer Rindertag Vortragsband - Kerstin Müller, Klinik für Klauentiere, FU Berlin (Hrsg.) (1.Aufl.), Göttingen: Cuvillier Verlag, S. 59-60

ISBN: 978-3-95404-779-6

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen herzlich bedanken, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bei Frau Professor Dr. Kerstin Müller für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und das entgegengebrachte Vertrauen in meine Fähigkeiten.

Bei der H. Wilhelm Schaumann Stiftung für die Unterstützung meiner Studie durch ein Promotionsstipendium.

Bei den Mitarbeitern des Labors der Klinik für Klauentiere, Herrn Dr. Hilmert, Frau Waberowski und Frau Gamalski für die Untersuchung meiner Proben und die Beratung bei der Verarbeitung.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, im Speziellen Herrn Professor Dr. Marcus G. Doherr für die Unterstützung bei der Planung meiner Arbeit und der Analyse meiner Daten.

Bei meinen Kollegen Marcus Klawitter und Annegret Tautenhahn, die mir bei der praktischen Durchführung der Arbeit behilflich waren.

Bei den Mitarbeitern der Klinik für Klauentiere Christian Korb, Anja Müller und Andreas Forkmann für zahlreiche alltägliche, aber nicht minder wichtige Hilfestellungen.

Bei meinen Mitdoktoranden für fachliche Diskussionen.

Bei Julia Opitz und Elisabeth Hackl für die Korrektur meiner Rechtschreibfehler.

Bei den Leitern, Herdenmanagern und Mitarbeitern meiner Studienbetriebe, die es mir erlaubt haben, meine Forschung bei ihnen zu betreiben und für ihre Hilfe bei der Durchführung der Probennahme.

Bei Herrn Findeisen und seinen Mitarbeitern, für die tolle Kooperation.

Bei meiner Familie, meinem Liebsten und meinen Freunden für die moralische Unterstützung.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 11.12.2019

Janine Vögely



mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-044-8