

Eignung von Akute Phase Proteinen zur Einschätzung der systemischen Entzündungsreaktion frischlaktierender Milchkühe und Effekte der Anwendung von Finadyne® Transdermal 24 bis 36 Stunden post partum auf Stoffwechsel- und Entzündungsmarker im Blut, klinische Parameter, die Milchleistung, das Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit in der Folgelaktation

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

vorgelegt von **Ruth Schmitt**
Tierärztin aus Riede

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

**Eignung von Akute Phase Proteinen zur Einschätzung der systemischen
Entzündungsreaktion frischlaktierender Milchkühe und Effekte der Anwendung
von Finadyne® Transdermal 24 bis 36 Stunden post partum auf Stoffwechsel- und
Entzündungsmarker im Blut, klinische Parameter, die Milchleistung, das
Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit in der Folgelaktation**

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

vorgelegt von
Ruth Schmitt
Tierärztin aus Riede

Berlin 2023

Journal-Nr.: 4375

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenberg
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jörg Aschenbach
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Marcus Doherr

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, lactation, inflammation, flunixin, non-steroidal anti-inflammatory agents,
acute phase proteins, blood parameters, milk yield, fertility, culling

Tag der Promotion: 14.03.2023

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: 978-3-96729-204-6

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2023

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 2023 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhalt

Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIV
Definitionen	XVI
1. Einführung.....	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1 Akute Phase Reaktion	3
2.2 Akute Phase Proteine	4
2.2.1 Definition und Einteilung.....	4
2.2.2 Speziespezifität	5
2.2.3 Bedeutung und Nutzen.....	6
2.2.3.1 Bewertung des Verlaufs von Erkrankungen	6
2.2.3.2 Bewertung des Schweregrades von Erkrankungen	6
2.2.3.3 Bewertung der Prognose von Erkrankungen	6
2.2.4 Probenmaterialien und Bestimmungsmethoden.....	7
2.2.5 Akute Phase Proteine mit Relevanz beim Rind	7
2.2.5.1 Übersichtstabellen	7
2.2.5.2 Positive Akute Phase Proteine des Rindes.....	9
2.2.5.2.1 Haptoglobin	9
2.2.5.2.2 Serum Amyloid A	11
2.2.5.2.3 Coeruloplasmin	12
2.2.5.2.4 Fibrinogen	14
2.2.5.2.5 α 1-Acid Glycoprotein	15
2.2.5.3 Negative Akute Phase Proteine des Rindes	16
2.2.5.3.1 Albumin	16
2.2.5.3.2 Paraoxonase	17
2.3 Akute Phase Proteine im Zusammenhang mit Erkrankungen des Rindes.....	17
2.3.1 Stress.....	17
2.3.2 Metritis und Endometritis.....	18
2.3.3 Mastitis	18
2.3.4 Respiratorische Erkrankungen.....	20
2.3.5 Metabolische Erkrankungen.....	20
2.3.5.1 Ketose und Lipomobilisation.....	20
2.3.5.2 Hypocalcämie	21
2.3.6 Lahmheit.....	22

2.4	Akute Phase Proteine im Zusammenhang mit Milchleistung und Fertilität.....	22
2.4.1	Milchleistung.....	22
2.4.2	Fertilität.....	23
2.4.2.1	Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität.....	23
2.4.2.2	Konzeptionsrate.....	24
2.4.2.3	Güstzeit.....	24
2.5	Entzündung.....	25
2.5.1	Pathophysiologie.....	25
2.5.2	Entzündung im peripartalen Zeitraum.....	26
2.5.2.1	Auslösende Faktoren.....	26
2.5.2.2	Akute Phase Proteine im peripartalen Zeitraum.....	27
2.5.2.2.1	Physiologische Dynamik.....	27
2.5.2.2.2	Physiologische Referenzbereiche.....	30
2.5.2.3	Pathologische Entgleisung und Konsequenzen.....	30
2.5.2.4	Mögliche Lösungsansätze.....	31
2.6	Nichtsteroidale Antiphlogistika.....	31
2.6.1	Definition und Einteilung.....	31
2.6.2	Pharmakologie.....	32
2.6.2.1	Antiinflammatorische Wirkung.....	32
2.6.2.2	Analgesie.....	33
2.6.2.3	Antipyrese.....	34
2.6.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	34
2.6.4	Zugelassene Wirkstoffe beim Rind.....	34
2.6.4.1	Acetylsalicylsäure.....	35
2.6.4.2	Carprofen.....	35
2.6.4.3	Diclofenac.....	36
2.6.4.4	Flunixin.....	36
2.6.4.5	Ketoprofen.....	37
2.6.4.6	Meloxicam.....	37
2.6.4.7	Metamizol.....	38
2.6.4.8	Tolfenaminsäure.....	39
2.6.4.9	Übersichtstabelle.....	40
2.6.5	Einsatz von Nichtsteroidalen Antiphlogistika im peripartalen Zeitraum.....	41
2.6.5.1	Flunixin post partum.....	41
2.6.5.2	Meloxicam post partum.....	42
2.6.5.3	Acetylsalicylsäure post partum.....	43
2.6.5.4	Carprofen post partum.....	45
2.6.5.5	Ketoprofen post partum.....	46
2.6.5.6	Übersichtstabelle.....	46

2.7	Fazit	48
3.	Material und Methoden	51
3.1	Material und Methoden Vorstudie	51
3.1.1	Tiere und Betriebe	51
3.1.2	Einschluss in die Studie	51
3.1.3	Untersuchungen und Probenentnahme	51
3.1.4	Probenaufbereitung	54
3.1.5	Bestimmung der Akute Phase Proteine	55
3.1.6	Statistische Auswertung	56
3.2	Material und Methoden Hauptstudie	56
3.2.1	Tiere und Betriebe	57
3.2.2	Einschluss in die Studie	59
3.2.3	Testsubstanz und Placebo	59
3.2.4	Behandlung und Randomisierung	59
3.2.5	Untersuchungen und Probenentnahmen	60
3.2.6	Probenaufbereitung	65
3.2.7	Untersuchung der Proben	65
3.2.8	Statistische Auswertung	65
3.2.8.1	Initiale Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen	66
3.2.8.2	Anzahl der Tiere mit unterstützender Therapie	66
3.2.8.3	Effekte der Behandlung auf kontinuierlich skalierte Parameter	66
3.2.8.4	Effekte der Behandlung auf ordinal skalierte Parameter	67
3.2.8.5	Effekte der Behandlung auf binär skalierte Parameter	68
3.2.8.6	Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Chance auf Trächtigkeit	68
4.	Ergebnisse	71
4.1	Ergebnisse Vorstudie	71
4.1.1	Deskriptive Statistik	71
4.1.1.1	Tiere, Betriebe und klinische Parameter	71
4.1.1.2	Akute Phase Proteine in Serumeinzel- und -poolproben	72
4.1.1.3	Akute Phase Proteine in unterschiedlichen Probenmaterialien	74
4.1.2	Vergleich der Betriebe	74
4.1.3	Beziehungen zwischen Serumeinzel- und -poolproben	77
4.1.4	Beziehungen zum Metrichck Score und der Körpertemperatur	78
4.1.5	Vergleich Serum, EDTA-Plasma und Lithium-Heparinplasma	80
4.1.6	Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits	82
4.1.6.1	Doppelbestimmungen	82
4.2	Ergebnisse Hauptstudie	86

4.2.1	Initiale Verteilung der Parameter zwischen den Betrieben.....	86
4.2.2	Initiale Verteilung der Parameter zwischen den Behandlungsgruppen.....	86
4.2.3	Effekte der Behandlung.....	89
4.2.3.1	Effekte der Behandlung auf kontinuierlich skalierte Variablen.....	89
4.2.3.1.1	Gesamtmodell.....	89
4.2.3.1.2	Separate Modelle.....	92
4.2.3.1.2.1	Laborparameter und rektale Körpertemperatur.....	92
4.2.3.1.2.2	Milchleistung, Milchinhaltstoffe und somatische Zellzahl.....	97
4.2.3.2	Effekte der Behandlung auf ordinal skalierte Parameter.....	104
4.2.3.2.1	Metricheck Score und Uteruskategorie.....	104
4.2.3.2.2	Pansenfüllung und Lahmheitsscore.....	104
4.2.3.2.3	Haltung und Verhalten.....	104
4.2.3.3	Effekte der Behandlung auf binär skalierte Parameter.....	107
4.2.3.3.1	Rückenposition und Schwanzhaltung.....	107
4.2.3.3.2	Erstbesamungserfolg.....	107
4.2.3.4	Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Chance auf Trächtigkeit.....	110
4.2.3.4.1	Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen in Milch.....	110
4.2.3.4.2	Chance auf Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch.....	111
5.	Diskussion.....	113
5.1	Diskussion Vorstudie.....	113
5.1.1	Vergleich der Betriebe.....	113
5.1.2	Beziehungen zum Metricheck Score und der Körpertemperatur.....	114
5.1.3	Vergleich Serum, EDTA-Plasma und Heparinplasma.....	115
5.1.4	Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits.....	116
5.2	Diskussion Hauptstudie.....	117
5.2.1	Effekte der Behandlung auf Stoffwechsel- und Entzündungsparameter.....	117
5.2.2	Effekte der Behandlung auf klinische Parameter.....	121
5.2.3	Effekte der Behandlung auf die Milchleistung und Milchinhaltstoffe.....	125
5.2.4	Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit.....	128
6.	Schlussfolgerungen.....	131
6.1	Nutzung von Akute Phase Proteinen zur Diagnostik auf Betriebsebene.....	131
6.1.1	Betriebsvergleich.....	131
6.1.2	Eignung von Poolproben.....	131
6.2	Vergleich der Beziehungen der Akute Phase Proteine zu den Ergebnissen des Metricheck Scorings und der Körpertemperatur.....	132
6.3	Vergleich der Konzentrationen der Akute Phase Proteine in Serum, EDTA-Plasma und Heparinplasma.....	132

6.4	Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits	132
6.5	Effekte der Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum	133
6.5.1	Effekte der Behandlung auf Stoffwechsel- und Entzündungsparameter	133
6.5.2	Effekte der Behandlung auf klinische Parameter	133
6.5.3	Effekte der Behandlung auf Milchleistung, Fruchtbarkeit und Abgangsrate	133
7.	Zusammenfassung.....	135
8.	Summary.....	137
9.	Literaturverzeichnis	139
10.	Anhang.....	165
10.1	Ergänzende deskriptive Statistik Vorstudie	165
10.1.1	Prüfung der Akute Phase Proteine auf Normalverteilung	165
10.2	Erläuterung zum Metricheck Scoring	165
10.2	Charakteristika der drei Studienbetriebe der Hauptstudie	166
10.2.1	Kerndaten Betrieb 1	167
10.2.1.1	Tier- und Pflanzenbestand	167
10.2.1.2	Stallanlage und Melkeinrichtung.....	167
10.2.1.3	Rationsgestaltung und Fütterungskonzept.....	167
10.2.1.4	Abkalbmanagement.....	168
10.2.2	Kerndaten Betrieb 2	168
10.2.2.1	Tier- und Pflanzenbestand	168
10.2.2.2	Stallanlage und Melkeinrichtung.....	168
10.2.2.3	Rationsgestaltung und Fütterungskonzept.....	169
10.2.2.4	Abkalbmanagement.....	169
10.2.3	Kerndaten Betrieb 3	169
10.2.3.1	Tier- und Pflanzenbestand	169
10.2.3.2	Stallanlage und Melkeinrichtung.....	169
10.2.3.3	Rationsgestaltung und Fütterungskonzept.....	170
10.2.3.4	Abkalbmanagement.....	170
10.3	Medikament Finadyne Transdermal.....	171
10.4	Ergänzende deskriptive Statistik der Hauptstudie.....	172
10.4.1	Prüfung aller koninuerlich skalierten Variablen auf Normalverteilung	172
10.4.2	Deskriptive Statistik der klinischen Parameter.....	173
10.4.3	Deskriptive Statistik der Laborparameter.....	175
10.4.4	Deskriptive Statistik der Erkrankungsfälle und Abgänge innerhalb der ersten 30 Tage post partum.....	178
10.4.5	Deskriptive Statistik der Milchleistung und Milchinhaltsstoffe.....	178
10.4.6	Deskriptive Statistik der Fruchtbarkeit	180

Publikationsverzeichnis.....	181
Danksagung.....	183
Finanzierungsquellen.....	184
Interessenskonflikte.....	184
Selbstständigkeitserklärung.....	185

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Akute Phase Phänomene (modifiziert nach GABAY und KUSHNER (1999)).....	4
Tabelle 2: Zuordnung von speziesspezifischen Major und Moderate Akute Phase Proteinen zu verschiedenen Tierarten (modifiziert nach ECKERSALL und BELL (2010)).....	5
Tabelle 3: Übersicht über den Charakter und die Hauptfunktionen der Akute Phase Proteine des Rindes während einer Akute Phase Reaktion	8
Tabelle 4: Übersicht über die Klassifizierung und physiologische Referenzwerte der Akute Phase Proteine des Rindes	8
Tabelle 5: Serumdynamik ausgewählter positiver Akute Phase Proteine des Rindes im Rahmen verschiedener experimenteller Infektionen	9
Tabelle 6: „Schlüsselereignisse bei der akuten Entzündung und ihre wesentlichen Mediatoren“ (modifiziert nach MCGAVIN und ZACHARY (2007)).....	26
Tabelle 7: Referenzbereich verschiedener Akute Phase Proteine im Serum von klinisch gesunden Kühen im frühen Puerperium	30
Tabelle 8: Übersicht über nach Tab. 1 des Anhangs der VO (EU) Nr. 37/2010 für Rinder, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zugelassene NSAID.....	40
Tabelle 9: Effekte der peripartalen Applikation verschiedener NSAID auf Tiergesundheit, Milchleistung und Fruchtbarkeit von Milchkühen.....	47
Tabelle 10: Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes	53
Tabelle 11: Bewertung der Geburtsläsionen an der Vulva	54
Tabelle 12: Bewertung der Qualität des vaginalen Ausflusses mit Hilfe des Metricheck-Utensils	54
Tabelle 13: Aufteilung der Serum- und Plasmaproben in Aliquote für unterschiedliche Untersuchungen in drei verschiedenen Laboren	54
Tabelle 14: Bestimmung der Akute Phase Proteine Haptoglobin, Serum Amyloid A, C-reaktives Protein, Coeruloplasmin und Albumin sowie des Totalproteins.....	55
Tabelle 15: Stichprobenumfang, Untersuchungszeitraum sowie ausgewählte Kennzahlen der drei Betriebe aus der Herdenmanagementsoftware.....	57
Tabelle 16: Kalkulierte Zusammensetzung der TMR für Kühe in der Vorbereitung und Frühlaktation auf den drei Betrieben im Untersuchungszeitraum.....	58

Tabelle 17: Kalkulierte Inhaltsstoffe der TMR für Kühe in der Vorbereitung und Früh­laktation auf den drei Betrieben im Untersuchungszeitraum	58
Tabelle 18: Klinische Allgemeinuntersuchung. Pansenfüllung (nach ZAAIJER und NOORDHUIZEN (2003)), Verhalten, Haltung, Rückenposition und Schwanzhaltung	61
Tabelle 19: Bewertung von Haltung und Bewegung (nach SPRECHER et al. (1997)).....	62
Tabelle 20: Erhebung von Krankheitsfällen und Ausschlusskriterien für Studientiere	63
Tabelle 21: Events und erhobene Daten aller Studientiere im Zeitraum von 0 – 305 Tagen nach der Kalbung	64
Tabelle 22: Probenaufbereitung und Aufteilung in Aliquote	65
Tabelle 23: Deskriptive Statistik der in der Vorstudie erhobenen Parameter.....	71
Tabelle 24: Deskriptive Statistik der in Serumeinzel- und -poolproben ermittelten Konzentrationen der Akute Phase Proteine	73
Tabelle 25: Mittlere Konzentrationen der Akute Phase Proteine aus Serum-, Heparinplasma- und EDTA-Plasma-Poolproben	74
Tabelle 26: Korrelationen der mittleren Konzentrationen der Akute Phase Proteine aus Serumeinzelproben zu den gemessenen Konzentrationen in Serumpoolproben der zehn Betriebe.....	77
Tabelle 27: Korrelationen der Akute Phase Proteine mit den Ergebnissen des Metricheck Scorings und der rektalen Körpertemperatur	78
Tabelle 28: Vergleich der Beziehungen der doppelt gemessenen Proben bei der Anwendung verschiedener Analysemethoden	83
Tabelle 29: Initiale Verteilung der Laktationszahl, der Laktationsgruppe, des Kälbergeburtsgewichtes und des Einschlusszeitpunktes sowie der klinischen Parameter und Laborparameter zwischen den drei Betrieben	87
Tabelle 30: Initiale Verteilung des Einschlusszeitpunktes, Kälbergeburtsgewichtes, der Laktationszahl, der klinischen Parameter und Laborparameter zwischen der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe sowie zwischen den Laktationsgruppen.....	88
Tabelle 31: Effekte der Behandlung, der Laktationsgruppe und des Untersuchungstages sowie deren Interaktionen auf die kontinuierlich skalierten Parameter: Laborparameter, rektale Körpertemperatur, Verlust an BCS Punkten, Milchleistung, Milch­inhaltsstoffe und Zellzahl.....	90
Tabelle 32: Effekte der Behandlung und des Untersuchungstages sowie deren Interaktion auf die kontinuierlich skalierten Parameter: Laborparameter, Körpertemperatur, Verlust an	

BCS Punkten, Milchleistung, Milchinhaltsstoffe und Zellzahl bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen	91
Tabelle 33: Effekte der Behandlung auf die ordinal skalierten Parameter: Metrichck Score, Uteruskategorie, Pansenfüllung, Lahmheitsscore, Haltung und Verhalten bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen	105
Tabelle 34: Effekte der Behandlung auf die binär skalierten Parameter: Rückenposition, Schwanzhaltung und Erstbesamungserfolg	108
Tabelle 35: Effekte der Behandlung auf die binär skalierten Parameter: Rückenposition und Schwanzhaltung bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen	108
Tabelle 36: Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen in Milch	110
Tabelle 37: Effekte der Behandlung auf die Chance einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch	111
Tabelle 38: Prüfung der Akute Phase Proteine in Serum auf Normalverteilung	165
Tabelle 39: Übersichtstabelle zu den Charakteristika der drei Studienbetriebe der Hauptstudie	166
Tabelle 40: Prüfung aller kontinuierlich skalierten Variablen der Hauptstudie auf Normalverteilung	172
Tabelle 41: Deskriptive Statistik von Metrichck Score und Body Condition Score an den Tagen 2, 8 und 15 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	173
Tabelle 42: Deskriptive Statistik der Rektaltemperatur an den Untersuchungstagen 2 – 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	173
Tabelle 43: Deskriptive Statistik von Pansenfüllung und Verhalten an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	174
Tabelle 44: Deskriptive Statistik von Körperhaltung und Lahmheit an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	174
Tabelle 45: Deskriptive Statistik von Rückenkrümmung und Schwanzhaltung an den Untersuchungstagen 2, 3 und 4 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	174

Tabelle 46: Deskriptive Statistik der Serum Haptoglobinkonzentration an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. auf den drei Betrieben	175
Tabelle 47: Deskriptive Statistik der Serum NEFA- und BHB Konzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf drei Betrieben	177
Tabelle 48: Deskriptive Statistik der Serum Albumin- und Totalproteinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	177
Tabelle 49: Deskriptive Statistik der Serum Calcium- und Phosphorkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben	177
Tabelle 50: Deskriptive Statistik der vom Betriebspersonal dokumentierten Erkrankungsfälle sowie Abgänge innerhalb der ersten 30 Tage p.p. auf den drei Betrieben	178
Tabelle 51: Deskriptive Statistik des Stichprobenumfangs und des durchschnittlichen Melktages der jeweiligen Milchleistungsprüfung auf den drei Betrieben	178
Tabelle 52: Deskriptive Statistik der Milchleistungen und Milchinhaltsstoffe als Durchschnittswerte der ersten 8 Milchleistungsprüfungen sowie der 305 Tage Leistung von Erst- und Mehrkalbskühen auf den drei Studienbetrieben der Hauptstudie.....	179
Tabelle 53: Deskriptive Statistik der Fruchtbarkeitskennzahlen von Erst- und Mehrkalbskühen auf den drei Studienbetrieben der Hauptstudie.....	180

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Leberaktivitätsindex (modifiziert nach BOSSAERT et al. (2012))	28
Abbildung 2: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach HUZZEY et al. (2009))	28
Abbildung 3: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach SABEDRA et al. (2012))	29
Abbildung 4: Dynamik der Serum Haptoglobin bzw. Serum Amyloid A Konzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach CHAN et al. (2010))	29
Abbildung 5: Kaskade der Biosynthese verschiedener Prostaglandine und Thromboxane unter Beteiligung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (modifiziert nach BOTTING (2004))	32
Abbildung 6: Dosierung des Arzneimittels Finadyne® Transdermal mit Hilfe der Dosierkammer (MSD Animal Health, 2015)	62
Abbildung 7: „Empfohlene Region zum Übergießen“ des Präparates Finadyne® Transdermal (MSD Animal Health, 2015)	63
Abbildung 8: Boxplots der Serumkonzentrationen von Haptoglobin, Serum Amyloid A, C-reaktivem Protein, Coeruloplasmin, Albumin und Totalprotein von Kühen 0 – 8 Tage p.p. auf zehn verschiedenen Betrieben	76
Abbildung 9: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serumeinzelproben und Serumpoolproben gemessen von einem Nasschemieautomaten	77
Abbildung 10: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serumeinzelproben und Serumpoolproben gemessen von einem ELISA-Testkit	78
Abbildung 11: Boxplot zur Beschreibung der Beziehung zwischen der Serum Haptoglobinkonzentration und dem Ergebnis des Metrichack Scorings	79
Abbildung 12: Boxplot zur Beschreibung der Beziehung zwischen der Serum Albuminkonzentration und dem Ergebnis des Metrichack Scorings	79
Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serumeinzelproben mit der rektalen Körpertemperatur der Einzeltiere	79

Abbildung 14: Bland-Altman Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in Serum bzw. EDTA-Plasma	80
Abbildung 15: Bland-Altman Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in Serum bzw. Heparinplasma	81
Abbildung 16: Bland-Altman Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in EDTA-Plasma bzw. Heparinplasma	81
Abbildung 17: Streudiagramm zur Illustration der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen ermittelt mit einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit	82
Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus den doppelt gemessenen Proben von insgesamt zehn Tieren	83
Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Konzentrationen von Haptoglobin aus den doppelt gemessenen Proben von insgesamt zehn Tieren	84
Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Konzentrationen von Serum Amyloid A aus den doppelt gemessenen Proben von insgesamt zehn Tieren	84
Abbildung 21: Bland-Altman Diagramm zur Verdeutlichung der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen, gemessen von einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit	85
Abbildung 22: Bland-Altman Diagramm zur Verdeutlichung der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen, gemessen von einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit	85
Abbildung 23: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von Haptoglobin, Albumin und Totalprotein bei Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	93
Abbildung 24: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren und Betahydroxybutyrat bei Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	94
Abbildung 25: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von Calcium und Phosphor bei Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	95
Abbildung 26: Effekte der Behandlung auf die rektale Körpertemperatur von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	96

Abbildung 27: Effekte der Behandlung auf die Milchmengenleistung von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen.....	99
Abbildung 28: Effekte der Behandlung auf die energiekorrigierte Milchmenge von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	100
Abbildung 29: Effekte der Behandlung auf die Milchfettmenge in Kilogramm und den Milchfettgehalt in Prozent von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen.....	101
Abbildung 30: Effekte der Behandlung auf die Milcheiweißmenge in Kilogramm und den Milchfeiweißgehalt in Prozent von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen	102
Abbildung 31: Effekte der Behandlung auf den Milchharnstoffgehalt von Erstkalbskühen und Mehrkalbskühen.....	103
Abbildung 32: Effekte der Behandlung auf die Zellzahl in Zellen x 1.000 / ml Milch und transformiert als linearer Score.....	103
Abbildung 33: Effekte der Behandlung auf den Metrichck Score und die Uteruskategorie von Erstkalbskühen an Tag 15 p.p.	106
Abbildung 34: Effekte der Behandlung auf den Anteil an Kühen (%) in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe mit aufgekrümmtem Rücken bzw. vom Körper abgestelltem Schwanz.....	109
Abbildung 35: Überlebenszeitdiagramm zur Darstellung des Behandlungseffektes auf das Abgangsrisiko der Kühe in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe.....	110
Abbildung 36: Überlebenszeitdiagramm zur Darstellung des Behandlungseffektes auf die Güstzeit der Kühe in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe	111
Abbildung 37: Metrichck Score von 0 – 3 (modifiziert nach McDougall et al., 2007)	165
Abbildung 38: Medikament Finadyne® Transdermal unmittelbar nach Applikation auf der Rückenlinie von zwei Kühen.....	171
Abbildung 39: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 2 p.p. (vor der Behandlung).....	176
Abbildung 40: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 4 p.p	176
Abbildung 41: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 6 p.p.	176

Abkürzungsverzeichnis

Alb	Albumin
AGP	<i>α1-Acid Glycoprotein</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
a.p.	ante partum
APP	Akute Phase Protein/e
APR	Akute Phase Reaktion/en
ASS	Acetylsalicylsäure
BHB	Betahydroxybutyrat
BRD	<i>Bovine Respiratory Disease</i>
BRSV	Bovines Respiratorisches Synzytialvirus
BVDV	Bovines Virusdiarrhoe Virus
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CAR	Carprofen
CMT	California Mastitis Test
Cp	Coeruloplasmin
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
CRP	C-reaktives Protein
CV	<i>Coefficient of Variation</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBE	Erstbesamungserfolg
EK	Erstkalbskühe
FLUN	Flunixin
FTD	Finadyne® Transdermal
GP	Glykoprotein
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
Hp	Haptoglobin
IL	Interleukin
IN	Interdigitale Nekrobazilliose
IGF	<i>Insulin Like Growth Factor</i>
k.A.	keine Angabe
kDa	Kilodalton
KET	Ketoprofen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LAVG	Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>

Abkürzungsverzeichnis

LinS	<i>Linear Score</i>
LS	<i>Locomotion Score</i>
LTB4	Leukotrien B4
LTC4	Leukotrien C4
MAA	4-Methylaminoantipyrin
MAP	<i>Major Acute Phase Protein</i>
MEL	Meloxicam
MK	Mehrkalbskühe
MLP	Milchleistungsprüfung
M-Hp	<i>Milk Haptoglobin</i>
M-SAA	<i>Mammary Gland Serum Amyloid A</i>
N	Stichprobenumfang
NEB	negative Energiebilanz
NEFA	<i>Non Esterified Fatty Acids</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drug</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OVLT	<i>Organum Vasculosum Laminae Terminalis</i>
p	Signifikanzwert
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDD	Papillöse Digitale Dermatitis
PF	Pansenfüllung
PG	Prostaglandin
PGHS	Prostaglandin Endoperoxid H Synthase
PL	Placebo
PC	<i>Pododermatitis circumscripta</i>
PON	Paraoxonase
PS	<i>Pododermatitis septica</i>
r	Korrelationskoeffizient
RBP	<i>Retinol Binding Protein</i>
SAA	Serum Amyloid A
SCC	<i>Somatic Cell Count</i>
TMR	Totale Mischration
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TX	Thromboxan
UK	Uteruskategorie
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
ZZ	Zellzahl

Definitionen

Schreibweise von zusammengesetzten Begriffen

Sowohl deutsch- als auch englischsprachige Begriffe, die sich aus mehreren Wörtern zusammensetzen, werden im Folgenden ohne Bindestrich und in substantivierter Form geschrieben, sofern die Zusammengehörigkeit dabei dem Kontext zu entnehmen ist (z.B.: Akute Phase Proteine, Akute Phase Reaktion, Nichtsteroidale Antiphlogistika, *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*, *Insuline Like Growth Factor*, *Somatic Cell Count*, *Outer Membrane Protein*). Ebenso wird mit zusammengesetzten Begriffen verfahren, die eine Abkürzung einschließen, welche die Trennung eines normalerweise zusammengeschiedenen Wortes erforderlich macht (z.B.: Hp Genotypen, Cp Aktivität, Alb Infusionen, Serum Hp Konzentration, Serum Cp Spiegel). Davon ausgenommen sind für die nähere Identifikation einer Substanz oder eines Moleküls dem Begriff oder seiner Abkürzung fest zugehörige Buchstaben oder Ziffern (z.B.: C-reaktives Protein, $\alpha 1$ -Acid Glycoprotein, 4-Methylaminoantipyrin, $\alpha 2$ -Globulin, IL-1, TNF- α , L-Laktat) und aus einer Abkürzung und weiteren Wörtern zusammengesetzte Begriffe (z.B.: EDTA-Plasma-Poolproben, Hp-Hämoglobin-Komplexe, *HP/SAA-Ratio*) sowie sonstige zusammengesetzte Fachbegriffe und biochemische Bezeichnungen (z.B. Ligand-Rezeptor-Interaktion, Blut-Euter-Schranke, Palmitoyl-Oleyl-Phosphocholin, Diethyl-p-Nitrophenylphosphat), deren Zusammengehörigkeit ohne Bindestrich schwer erkennbar wäre.

Pluralform von Abkürzungen

Abkürzungen, die sowohl als Singular als auch als Pluralform vorkommen können, werden in beiden Formen gleichermaßen verwendet (z.B.: ein NSAID, verschiedene NSAID; das APP, alle APP).

Schreibweise von Zahlen im Fließtext

Grundsätzlich werden ganze Zahlen von 1 bis 12 im Fließtext ausgeschrieben. Ausnahmen davon sind Maßangaben, darunter zählen in dieser Arbeit auch Stunden und Tage, da hier der Zahlenwert zur Beschreibung von zeitlichen Dynamiken eine wichtige Bedeutung hat und visuell betont werden soll (z.B.: im Zeitraum 0 – 8 Tage post partum, Tag 6 post partum, innerhalb von 12 Stunden nach der Kalbung, Wartezeit von 4 Tagen auf Milch). Weitere Ausnahmen sind Zahlen in Verbindung mit Einheiten (z.B.: 12 kDa schweres Protein) oder Dosierungsangaben (z.B.: 2 ml sterile Natriumchloridlösung). In Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Regularien des Duden zur Rechtschreibung wird mitunter aus stilistischen Gründen die Schreibweise von Zahlen frei gewählt und variiert.

1. Einführung

Die Geburt eines Kalbes kann als multifaktorieller Trigger für Entzündungsreaktionen im Organismus einer Milchkuh betrachtet werden. Sozialer Stress durch mehrfache Umgruppierungen vor der Kalbung, Schmerzen, Gewebsläsionen in den weichen Geburtswegen, tiefgreifende metabolische und hormonelle Umstellungen und die vermehrte Exposition der Geburtswege gegenüber Umweltkeimen stellen einzelne, im Geburtsprozess vereint auftretende Noxen dar, die eine Akute Phase Reaktion (APR) des unspezifischen Immunsystems provozieren. Im Rahmen der APR wird die Leber als zentrales Stoffwechselorgan besonders beansprucht. Sie dient unter dem Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen wie den Interleukinen IL-1, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α als Hauptlokalisation der Synthese von Akute Phase Proteinen (APP), welche jeweils spezifische Funktionen in der Bekämpfung einer Noxe erfüllen und deren Serumkonzentration in speziesspezifischer Manier mehr oder weniger rapide nach Einfluss einer Noxe ansteigt.

Eine überschießende Entzündungsreaktion kann den Leberstoffwechsel stark beeinträchtigen. Typische metabolische Sekundärerkrankungen der Transitphase wie die Ketose und das Lipomobilisationssyndrom können in Folge begünstigt oder verstärkt werden. HORST et al. (2021) betrachten die systemische Entzündung sogar als mögliche Hauptursache verschiedener Erkrankungen von Milchkühen in der Transitperiode. Die Involution der Gebärmutter und die metabolischen Umstellungen des Organismus im peripartalen Zeitraum sollten im Optimalfall von minimalen, für die Rekonvaleszenz notwendigen Entzündungsprozessen begleitet werden.

Ein probates diagnostisches Mittel zur Einschätzung der Entzündungsreaktion bei frischlaktierenden Kühen ist die Untersuchung von APP im Blut. Überschießenden Entzündungsreaktionen könnte durch die Behandlung der Kühe mit einem Nichtsteroidalen Antiphlogistikum (*engl.: Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*, NSAID) zu einem adäquaten Zeitpunkt nach der Kalbung entgegengewirkt werden. Welches APP und welche labortechnische Bestimmungsmethode im postpartalen Zeitraum die beste Aussagekraft besitzen, ist bisher nicht eindeutig in der Literatur beschrieben. Zudem sind bisherige Forschungsergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit, Art und Dauer der Applikation sowie der Wahl eines geeigneten NSAID widersprüchlich.

Zunächst soll im Literaturteil ein Überblick über die APR und relevante APP des Rindes gegeben werden. Außerdem werden die Zusammenhänge der APP mit verschiedenen Symptomen und Erkrankungen des Rindes erläutert. Die grundlegende Pathophysiologie der Entzündung wird dargelegt und es wird speziell auf die Ätiologie und Pathogenese von Entzündungsprozessen in der Transitphase von Milchkühen eingegangen. Zur Verfügung

stehende NSAID für Rinder, die der Lebensmittelgewinnung dienen, werden vorgestellt und ihre bisherige Anwendung im peripartalen Zeitraum beleuchtet.

Zur Evaluierung, welches APP sich besonders für die Einschätzung peripartaler Entzündungsreaktionen eignet, wird eine Vorstudie durchgeführt. Das Ziel dieser ist es, zu untersuchen, wie sich Milchviehbetriebe hinsichtlich der Konzentrationen verschiedener ausgewählter APP im Blutserum von Kühen im Zeitraum 0 – 8 Tage post partum (p.p.) unterscheiden und welche APP dabei eine signifikante Differenzierung der Betriebe ermöglichen. Auf Basis der Ergebnisse des Betriebsvergleiches werden drei Betriebe mit besonders ausgeprägten Entzündungsreaktionen bei den untersuchten Tieren für die Durchführung der Hauptstudie ausgewählt. Des Weiteren gilt es, die Beziehungen der ausgewählten APP zu klinischen Gesundheitsparametern zu vergleichen, um ihre klinisch-diagnostische Relevanz im peripartalen Zeitraum zu beurteilen. Außerdem soll ein Vergleich zwischen den Materialien Serum, EDTA-Plasma und Lithium-Heparinplasma darüber Auskunft geben, ob es signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Proteinkonzentrationen in den verschiedenen Materialien gibt und ob möglicherweise eines der Probenmaterialien für die Untersuchungen gegenüber den anderen zu bevorzugen ist. Zuletzt werden die beiden gängigsten Analysemethoden für das APP Haptoglobin miteinander verglichen. Anhand der Durchführung von verblindeten Doppelbestimmungen wird der methodische Fehler der jeweiligen Analysemethoden der APP ermittelt, um die analytisch genaueste Analysemethode für die Untersuchungen im Hauptversuch auszuwählen.

In der Hauptstudie werden die Effekte einer einmaligen Anwendung des Präparates Finadyne® Transdermal (*Intervet Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim, Deutschland*) auf klinische und labordiagnostische Parameter, darunter insbesondere das APP Haptoglobin, sowie die Milchleistung und Reproduktionskennzahlen von Milchkühen nach der Kalbung untersucht. Dafür werden auf den drei zuvor ausgewählten Betrieben insgesamt 500 Milchkühe am Tag nach der Kalbung randomisiert mit Finadyne® Transdermal oder einem Placebo behandelt. Anschließend wird die Gesundheit der Tiere durch wiederholte klinische Untersuchungen sowie Blutprobenentnahmen innerhalb der ersten 15 Tage p.p. engmaschig überwacht und die Milchleistung, das Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit durch eine umfangreiche Datensammlung über 365 Tage nachverfolgt. Mit Hilfe von statistischen Korrelationen, Varianzanalysen und multiplen Regressionsmodellen wird der Datensatz auf mögliche Effekte der Behandlung hin untersucht. Die Hypothese lautet, dass die entzündungshemmende, schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung des Medikaments sich positiv auf das Wohlbefinden, die Tiergesundheit und die Leistung der Milchkühe in der folgenden Laktation auswirkt.

2. Literaturübersicht

2.1 Akute Phase Reaktion

Als Akute Phase Reaktion (APR) wird eine komplexe frühe Reaktion des angeborenen Immunsystems auf Traumata, Stress, Neoplasien oder Infektionen bezeichnet. Sie ist unspezifisch im Hinblick auf die auslösende Noxe, leitet aber im frühen Stadium einer Entzündungsreaktion wichtige Abwehrfunktionen des Organismus sowie die Aktivierung des erworbenen, spezifischen Immunsystems ein.

Exogene oder endogene Noxen unterschiedlicher Art aktivieren in erster Linie Makrophagen und dendritische Zellen in betroffenen Geweben zur Produktion von Zytokinen wie IL-1, IL-6, und TNF- α (BAUMANN und GAULDIE 1994). Diese Zytokine regen zunächst lokale Endothel- und Stromazellen zur Produktion einer weiteren Zytokinwelle sowie - im Falle der Endothelzellen - zur vermehrten Expression von Adhäsinen und Integrinen an. Es kommt zur Migration von Leukozyten in das betroffene Gewebe, gleichzeitig wirken die gebildeten Zytokine sich auch systemisch aus. In der Leber konnte bei Mäusen im Rahmen einer Endotoxin-induzierten APR eine Beeinflussung der Expression von rund 7 % aller bekannten Gene nachgewiesen werden (YOO und DESIDERIO 2003). Unter anderem wird dabei die hepatische Biosynthese von Akute Phase Proteinen (APP) (HEINRICH et al. 1990, BAUMANN und GAULDIE 1994) induziert. Diese haben verschiedene spezifische und unspezifische Funktionen bei der Eliminierung der Noxe, darunter die Opsonierung von Pathogenen und die Aktivierung des Komplementsystems (MCGAVIN und ZACHARY 2007).

Leitsymptome der APR sind Fieber, Appetitlosigkeit, eine katabole Stoffwechsellage, Leukozytose, Neutrophilie, Lymphozytose, erhöhte Fibrinogenkonzentrationen einhergehend mit einer beschleunigten Gerinnung, erhöhte Plasma Kupferspiegel und erniedrigte Plasma Eisen- und Zinkspiegel (BAUMGÄRTNER und GRUBER 2011). Eine Übersicht über die mit einer APR einhergehenden Veränderungen - neben der Produktion von APP - zeigt Tabelle 1. Zusammenfassend dient die APR im Rahmen von Entzündungsgeschehen der schnellen Elimination der schädigenden Noxe aus dem Organismus und ist somit als wichtiger Bestandteil der unspezifischen Körperabwehr zu betrachten.

Tabelle 1: Akute Phase Phänomene (modifiziert nach GABAY und KUSHNER (1999))

Lokalisation / Organsystem	Veränderungen
Neuroendokrines System	Fieber, Somnolenz, Anorexie (PG↑) ↑ CRH, Corticotropin und Cortisol ↑ Catecholamine ↑ Vasopressin ↓ IGF-1
Hämatopoetisches System	Anämie Leukozytose Thrombozytose
Metabolisches System	Muskelabbau, negative Stickstoffbilanz Osteoporose ↓ Gluconeogenese ↑ hepatische Fettsynthese ↑ Lipolyse im Fettgewebe ↓ Aktivität der Lipoproteinlipase in Muskel und Fettgewebe
Leber	↓ Aktivität der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase ↑ Metallothionein, ↑ Stickoxid-Synthase ↑ Häm-Oxygenase ↑ Superoxid-Dismutase
Nicht-Protein - Plasmabestandteile	↓ Eisen, Zink ↑ Kupfer, Retinol, Glutathion

PG = Prostaglandine, CRH = Corticotropin Releasing Hormone, IGF = Insulin Like Growth Factor

2.2 Akute Phase Proteine

2.2.1 Definition und Einteilung

Akute Phase Proteine (APP) wurden zunächst als Proteine definiert, welche im Serum akut kranker Tiere, nicht jedoch im Serum gesunder Tiere, in hohen Konzentrationen nachweisbar sind (GODSON et al. 1996). Heute unterscheidet man positive APP, deren Konzentration im Rahmen von Entzündungsgeschehen im Serum ansteigt, von negativen APP, deren Konzentration abfällt. Je nach dem Ausmaß des Konzentrationsanstieges im Serum bei Entzündungen sowie nach dem Zeitpunkt ihres Anstieges kann man die positiven APP weiter in *Major*, *Moderate* und *Minor Responders* sowie in *First Line* und *Second Line APP* einteilen: die Serumkonzentration von *Major APP* steigt um das 100- bis 1.000-fache, von *Moderate APP* um das 50- bis 100-fache und von *Minor APP* um etwa 1,5- bis 2-fache ihres Ausgangswertes an (ECKERSALL und BELL 2010). *First Line APP* zeigen bereits innerhalb von etwa 4 Stunden nach initialem Stimulus einen Konzentrationsanstieg, während die Konzentration von *Second Line APP* etwas später ansteigt, aber auch länger erhöht bleibt (PETERSEN et al. 2004). Der Zusammenhang zwischen positiven und negativen APP ist im

Leberstoffwechsel zu finden. Normalerweise von der Leber produzierte Proteine und Enzyme wie Albumin (Alb), Bilirubin, *Retinol Binding Protein* (RBP), Lipoproteine, Paraoxonase (PON) und weitere werden aufgrund der energieaufwändigen Synthese von positiven APP im Rahmen einer APR nur noch in vermindertem Maße synthetisiert (TREVISI et al. 2011).

2.2.2 Speziesspezifität

Akute Phase Proteine sind in unterschiedlichem Ausmaß speziesspezifisch (ECKERSALL und CONNER 1988, ECKERSALL und BELL 2010) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zuordnung von speziesspezifischen Major und Moderate Akute Phase Proteinen zu verschiedenen Tierarten (modifiziert nach ECKERSALL und BELL (2010))

Tierart	Major APP	Moderate APP
Katze	SAA	AGP, Hp
Hund	CRP, SAA	Hp, AGP
Pferd	SAA	Hp
Rind	Hp, SAA	AGP
Schwein	CRP, MAP, SAA	Hp

AGP = α 1-Acid Glycoprotein, APP = Akute Phase Protein/e, CRP = C-reaktives Protein, Hp = Haptoglobin, MAP = Major Acute Phase Protein, SAA = Serum Amyloid-A

Beim Rind gelten Haptoglobin (Hp) und Serum Amyloid-A (SAA) heute als die aussagekräftigsten positiven APP. Doch auch die Konzentrationen von Coeruloplasmin (Cp) (KAYA et al. 2016, EL-DEEB und EL-BAHR 2017), Fibrinogen (Fb) und α 1-Acid Glycoprotein (AGP) (EL-DEEB und EL-BAHR 2017) zeigten signifikante Anstiege im Serum von erkrankten Rindern. Das C-reaktive Protein (CRP), welches beim Menschen und beim Hund als das wichtigste und aussagekräftigste APP beschrieben ist und zur Diagnostik zahlreicher Entzündungsprozesse und Infektionskrankheiten genutzt wird, gilt beim Rind bisher als nicht bedeutsames Protein, da es im Serum gesunder Tiere vorkommt und im Serum klinisch kranker Tiere im überwiegenden Teil der durchgeführten Studien keine Konzentrationserhöhung zeigt (MAUDSLEY et al. 1987, ECKERSALL und CONNER 1988, NAKAJIMA et al. 1993, PETERSEN et al. 2004). LEE et al. (2003) stellten jedoch signifikant erhöhte Konzentrationen von CRP bei klinisch erkrankten im Vergleich zu gesunden Milchkühen fest und konnten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen hochlaktierenden und trockenstehenden Kühen aufzeigen. Letztlich bleibt die Eignung von CRP als Marker für entzündliche Erkrankungen bei Milchkühen somit umstritten. Albumin (Alb) und Paraoxonase (PON) als negative APP scheinen ebenfalls gute Indikatoren für den Gesundheitsstatus von Milchkühen zu sein. In Studien von BIONAZ et al. (2007) und KRAUSE et al. (2014) war ihre Konzentration im Serum von erkrankten Tieren gegenüber der Konzentration im Serum gesunder Tiere deutlich erniedrigt. Beim Kalb gelten Hp, SAA, Fb und Alb als diagnostisch relevante APP (TOTHOVA et al. 2014, BOZUKLUHAN et al. 2018).

2.2.3 Bedeutung und Nutzen

2.2.3.1 Bewertung des Verlaufs von Erkrankungen

Neben ihrer großen Bedeutung bei der Diagnostik von akuten Entzündungen und klinisch manifesten Erkrankungen eignen sich APP auch zum Monitoring von subklinischen Krankheiten, da sie im Serum bereits erhöht sein können, wenn noch keine klinisch erfassbaren Symptome vorliegen (ECKERSALL und CONNER 1988, GANHEIM et al. 2003, TOTHOVA et al. 2014, NIGHTINGALE et al. 2015, ZHANG et al. 2015).

Auch die Dauer einer Erkrankung kann mit Hilfe der Bestimmung von APP eingeschätzt werden: schon ALSEMGEEST et al. (1994) entdeckten die Unterschiede in den Serumkonzentrationen von SAA und Hp bei gesunden, subakut, akut und chronisch erkrankten Rindern mit Hilfe der Pathohistologie als Kontrolle und entwickelten die *Hp/SAA-Ratio*, die sich als geeignet erwies, um zwischen diesen Phasen der Erkrankung zu unterscheiden. HORADAGODA et al. (1999) bestätigten dies und stellten zudem fest, dass sowohl Hp als auch SAA besser zwischen chronischen und akuten Erkrankungen zu unterscheiden vermögen, als der Gehalt des Blutes an Leukozyten sowie an polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten.

2.2.3.2 Bewertung des Schweregrades von Erkrankungen

Da ihre Konzentration im Serum mit weiteren Parametern der klinischen Diagnostik korreliert, können APP zur Beurteilung des Schweregrades von Krankheiten genutzt werden.

So fanden GODSON et al. (1996) Korrelationen des Serum Hp Spiegels mit dem subjektiven „*Sick Score*“, der Körpertemperatur, der Körpergewichtsentwicklung und der Plasma Zinkkonzentration bei Jungrindern mit experimentell erzeugter *Bovine Respiratory Disease* (BRD). AKERSTEDT et al. (2007) zeigten in ihrer Studie den positiven Zusammenhang des *Somatic Cell Count* (SCC) in der Milch von an Mastitis erkrankten Kühen mit den Serumkonzentrationen von SAA und Hp auf. In weiteren Studien korrelierten die Serumspiegel verschiedener APP unter anderem positiv mit der Qualität des Vaginalausflusses sowie der Körpertemperatur bei Metritis (HUZZEY et al. 2009, DUBUC et al. 2010) oder auch mit der Körpertemperatur und dem Ausmaß der Lungenkonsolidierung bei Kälbern mit Bronchopneumonie (HEEGAARD et al. 2000). Auch das Ausmaß der bakteriellen Kontamination des Uterus von frischlaktierenden Kühen korrelierte signifikant mit der Serumkonzentration von AGP, Cp und Hp (SHELDON et al. 2001).

2.2.3.3 Bewertung der Prognose von Erkrankungen

Nicht zuletzt haben APP auch einen prognostischen Wert bei der Einschätzung von Erkrankungen (MANIMARAN et al. 2016).

Bereits 1996 fanden GODSON et al. eine signifikante positive Korrelation der Serum Hp Konzentration mit der Todesrate der an BRD erkrankten Versuchstiere. HUZZEY et al. (2011) fanden heraus, dass eine erhöhte antepartale Serumkonzentration von Hp bei Milchkühen mit einer erhöhten Inzidenz für puerperale Metritiden und einer erhöhten Abgangsrate innerhalb der ersten 30 Tage p.p. verbunden war. SABEDRA (2012) stellte innerhalb der ersten Woche p.p. signifikant höhere Serumkonzentrationen von Hp bei Milchkühen fest, die innerhalb des folgenden Puerperiums erkrankten. Ebenfalls repräsentierte die Serum Hp Konzentration den Schweregrad der Erkrankung und korrelierte signifikant mit der Abgangsrate innerhalb der ersten 100 Tage der Laktation.

2.2.4 Probenmaterialien und Bestimmungsmethoden

Herkömmliche Bestimmungsmethoden für die meisten APP sind ELISA Tests (GODSON et al. 1996, HIRVONEN und PYÖRÄLÄ 1998, GUZELBEKTES et al. 2010), nasschemische Bestimmungsmethoden (OWEN et al. 1960, MAKIMURA und SUZUKI 1982, COOKE und ARTHINGTON 2013) oder die Gelelektrophorese (CAIROLI et al. 2006) aus Blutserum oder -plasma. In Zellen und Geweben können APP mittels Immunhistochemie sichtbar gemacht werden (LAI et al. 2009). Auch Milch kann mittels kommerzieller Testkits wie ELISAs (GRONLUND et al. 2005) oder moderner Immunosensor Assays (AKERSTEDT et al. 2006, TAN et al. 2012) auf ihren Gehalt an APP wie Hp, SAA oder CRP untersucht werden.

2.2.5 Akute Phase Proteine mit Relevanz beim Rind

2.2.5.1 Übersichtstabellen

Tabelle 3 bietet eine Übersicht über die Hauptfunktionen der bedeutsamen APP des Rindes. Eine zusammenfassende Übersicht über die Klassifizierung sowie Referenzwerte der für das Rind relevanten APP findet sich in Tabelle 4 (Begriffserläuterungen zu Charakter, Reaktionsstärke und Reaktionszeit siehe 2.2.1). Tabelle 5 erläutert die Serumdynamik der relevanten positiven APP im Rahmen verschiedener experimenteller Infektionen.

Tabelle 3: Übersicht über den Charakter und die Hauptfunktionen der Akute Phase Proteine des Rindes während einer Akute Phase Reaktion

APP	Charakter während APR	Hauptfunktionen
Hp	positiv	Bindung von freiem Hämoglobin Vermeidung von Zellschäden
SAA	positiv	Gewebereparatur, Förderung der Phagozytoseaktivität
Cp	positiv	Retinoltransportprotein, Antioxidans Kupfer- und Eisentransportprotein, Antioxidans
Fb	positiv	Vermeidung von Zellwandschäden Blutgerinnung: Bildung eines Gerinnungsthrombus
AGP	positiv	Bindung von Eisen und Zink, Antioxidans Gewebereparatur, Immunmodulator
Alb	negativ	Antioxidans, Thrombozytenaggregationshemmer Universales Plasmatransportprotein
PON	negativ	Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes Bestandteil von HDL Schutz von Endothelzellen und Makrophagen

APP = Akute Phase Protein, APR = Akute Phase Reaktion, Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, Cp = Coeruloplasmin, Fb = Fibrinogen, AGP = α 1-Acid Glycoprotein, Alb = Albumin, PON = Paraoxonase

Tabelle 4: Übersicht über die Klassifizierung und physiologische Referenzwerte der Akute Phase Proteine des Rindes

APP	Reaktionsstärke	Reaktionszeit	Physiologische Referenzwerte	
			Referenzwert	Literaturquelle
Hp (g/l)	<i>Major</i>	<i>Second Line</i>	< 0,20	HORADAGODA et al. 1994
			< 0,35	HORADAGODA et al. 1999
			0,02 - 0,1	ECKERSALL et al. 2001
			0,08 ± 0,03	CHAN et al. 2004
			0,08 ± 0,01	NAZIFI et al. 2009
			0,04 ± 0,03	CHAN et al. 2010
SAA (mg/l)	<i>Major</i>	<i>First Line</i>	< 3,0	HORADAGODA et al. 1994
			< 8,8	HORADAGODA et al. 1999
			3,6 - 11	ECKERSALL et al. 2001
			1,3 ± 0,4	ECKERSALL et al. 2006
			22,1 ± 10,4	CHAN et al. 2010
Cp (mg/l)	<i>Moderate</i>	<i>Second Line</i>	88 - 334	HUSSEIN et al. 2011
Fb (g/l)	<i>Moderate</i>	<i>Second Line</i>	1,58 - 2,94	CECILIANI et al. 2012
AGP (g/l)	<i>Moderate</i>	<i>Second Line</i>	0,2 - 1,04	ECKERSALL et al. 2001
			0,2 - 0,45	CECILIANI et al. 2012
Alb (g/l)	<i>Minor</i>	k.A.	27 - 43	MORETTI et al. 2017
PON (U/ml)	k.A.	k.A.	63,2 - 183,9	MORETTI et al. 2017

APP = Akute Phase Protein, Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, Cp = Coeruloplasmin, Fb = Fibrinogen, AGP = α 1-Acid Glycoprotein, Alb = Albumin, PON = Paraoxonase, k.A. = keine Angabe

Tabelle 5: Serumdynamik ausgewählter positiver Akute Phase Proteine des Rindes im Rahmen verschiedener experimenteller Infektionen

APP	Infektiöses Agens	Reaktionszeit (h)	Anstieg (%)	Peak (h)	Literaturquelle
Hp	<i>P. multocida</i> (Atemwege)	< 20	1.600	48	DOWLING et al. 2002
	<i>M. haemolytica</i> (Atemwege)	< 24	1.100 - 2.000	48	GANHEIM et al. 2003
	<i>S. typhimurium</i> (Darm)	72	476	144	CLEMENTE et al. 2016
	<i>S. Dublin</i> (systemisch)	< 48	1.339	168	SANTANA et al. 2018
SAA	<i>P. multocida</i> (Atemwege)	< 20	1.000	48	DOWLING et al. 2002
	<i>M. haemolytica</i> (Atemwege)	< 24	1.500	48 - 72	GANHEIM et al. 2003
	<i>S. aureus</i> (Euter)	24	8.000	60	ECKERSALL et al. 2006
Cp	<i>S. typhimurium</i> (Darm)	48	85	168	CLEMENTE et al. 2016
	<i>S. Dublin</i> (systemisch)	48	133	120	SANTANA et al. 2018
Fb	<i>M. haemolytica</i> (Atemwege)	< 24	63	72 - 120	GANHEIM et al. 2003
	<i>S. Dublin</i> (systemisch)	96	114	120	SANTANA et al. 2018
AGP	<i>E. coli</i> (Euter)	> 72	133	> 216	OHTSUKA et al. 2001
	<i>P. multocida</i> (Atemwege)	48	44	> 90	DOWLING et al. 2002

APP = Akute Phase Protein, Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, Cp = Coeruloplasmin, Fb = Fibrinogen, AGP = α 1-Acid Glycoprotein

2.2.5.2 Positive Akute Phase Proteine des Rindes

2.2.5.2.1 Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) (gr.: *hapto-*, *hapte-* = berühren, anfassen, binden) ist ein α 2-Globulin und wurde erstmals 1938 von POLONOVSKI und JAYLE beschrieben. Es bindet freies Hämoglobin unter Bildung von praktisch irreversiblen Hp-Hämoglobin-Komplexen (NAGEL und GIBSON 1967, NAGEL und GIBSON 1971). Die schon früh beschriebene, ungewöhnlich starke Avidität und Irreversibilität der Bindung beruht laut ANDERSEN et al. (2012) auf einer Vielzahl gleichzeitig bestehender unterschiedlicher biochemischer Bindungen und Kräfte wie Disulfid- und Wasserstoffbrückenbindungen sowie van-der-Waals-Kräfte. Bisher sind drei verschiedene Formen des humanen Hp beschrieben: Hp 1-1, Hp 2-2 und Hp 2-1. Die einzelnen Formen unterscheiden sich in der Anzahl, der Anordnung und dem genauen Aminosäuremuster ihrer Hp Monomere sowie in ihrem Molekulargewicht (WEJMAN et al. 1984). So liegt Hp 1-1 mit einem Molekulargewicht von ca. 100 Kilodalton (kDa) als dimeres

Protein vor, dessen einzelne Monomere aus jeweils einer aminoterminalen α - und einer carboxyterminalen β -Kette bestehen. Hp 2-1 und Hp 2-2 liegen mit Molekulargewichten von 220 bzw. 400 kDa in Form von Polymeren unterschiedlicher Zusammensetzung vor (KRISTIANSEN et al. 2001). Mit einer hochpolymerisierten Struktur und einem Molekulargewicht von 1.000 – 2.000 kDa (zusammengesetzt aus einer Vielzahl von 20 kDa schweren α - und 35 kDa schweren β -Ketten) ähnelt bovines Hp laut MORIMATSU et al. (1991) dem humanen Hp 2-2 am meisten. Die α - und β -Ketten zeigen Interspezieshomologien von 48 bzw. 90 Prozent. Hinsichtlich der Hämoglobinbindungsfähigkeit sind keine Speziesunterschiede vorhanden, was für eine besonders starke Homologie der Hämoglobinbindungsstellen spricht. Gebildet wird Hp in den Hepatozyten der Leber als Monomer, welches durch posttranskriptionale Modifikation in miteinander verbundene Untereinheiten gespalten wird (HAUGEN et al. 1981).

Hämoglobin ist ein Tetramer, welches aus zwei α - und zwei β -Polypeptidketten mit jeweils einer eisenhaltigen prosthetischen Gruppe, dem Häm Molekül, zusammengesetzt ist (ALAYASH 2004). Es befindet sich normalerweise innerhalb von Erythrozyten und dient dort dem Transport von am Häm Molekül gebundenem Sauerstoff im Blut. Durch seine hoch reaktiven Häm Moleküle besitzt Hämoglobin eine starke Peroxidaseaktivität (SADRZADEH et al. 1984). Sowohl durch Autoxidation der zentralen Eisenionen als auch im Rahmen von Redoxreaktionen mit anderen reaktiven Molekülen wie Wasserstoffperoxid kommt es zur Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Hydroxylradikalen, welche innerhalb der Erythrozyten durch protektive Enzyme unschädlich gemacht werden (BUEHLER et al. 2009). Wird Hämoglobin jedoch im Falle von intravasaler Hämolyse aus Erythrozyten freigesetzt, wirkt die Peroxidaseaktivität sich schädigend auf Endothelzellen der Blutgefäße, Zellen des zentralen Nervensystems und der Nierentubuli aus (BAEK et al. 2012). Weiterhin unterbindet freies Hämoglobin die Stickoxid-Signalkaskade im Gefäßsystem, da es Stickstoffmonoxid zu Nitrit oxidiert. Durch diesen Prozess wird die stickoxidinduzierte Vasodilatation verhindert, was Perfusionsstörungen bis hin zu kardiovaskulären Komplikationen zur Folge hat (MINNECI et al. 2005, SCHAER et al. 2016). LARSEN et al. (2010) stellten außerdem fest, dass freies Häm die Synthese des proinflammatorischen *High Mobility Group Box Protein 1* in Hepatozyten fördert und den Verlauf einer Sepsis signifikant verschlechtert.

Mit Hilfe einer speziellen schlaufenförmigen Anordnung von Aminosäuren am Hp Molekül binden Hp-Hämoglobin-Komplexe hochaffin an CD163-Rezeptoren auf Monozyten und Gewebsmakrophagen, wodurch diese die Komplexe endozytotisch aufnehmen und intrazellulär enzymatisch abbauen (KRISTIANSEN et al. 2001, NIELSEN et al. 2007). Zusätzlich stabilisiert Hp Hämoglobin durch Komplexbildung gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies bzw. potenziellen Redoxpartnern (BUEHLER et al. 2009). Auf diese Weise

besitzt Hp bei Hämolyse eine indirekt protektive Funktion auf sämtliche Körperzellen und die holosystemische Hämodynamik (LIM et al. 1998).

Neuere Forschungsergebnisse geben Anlass für die Vermutung, dass Hp viele weitere modulierende Funktionen im Immunsystem hat. So fanden ARREDOUANI et al. (2003) unterschiedliche regulierende Einflüsse von Hp auf die Zytokinproduktion von Th1- und Th2-Zellen und somit sowohl auf die zelluläre als auch die humorale Immunantwort. COSTA-MALLEN et al. (2008) entdeckten Zusammenhänge der humanen Hp Genotypen mit dem Risiko des Erkrankens an Morbus Parkinson.

Die physiologische Blutserumkonzentration von Hp beträgt bei Milchkühen $< 0,1$ g/l (CECILIANI et al. 2012) bzw. $0,08 \pm 0,01$ g/l (NAZIFI et al. 2009) und steigt im Rahmen einer APR innerhalb eines Tages nach Kontakt mit der jeweiligen Noxe auf das 100- bis 1.000-fache der Ausgangskonzentration an. Innerhalb einer Woche kommt es zu einem Peak der Hp Konzentration, welche nach Überwinden der auslösenden Noxe nach etwa 14 Tagen wieder zu Basiswerten zurückkehrt (ECKERSALL und BELL 2010). Zusammenfassend eignet sich Hp als *Major APP* besonders gut zur Diagnostik und Prognostik von Entzündungsreaktionen beim Rind.

2.2.5.2.2 Serum Amyloid A

Serum Amyloid A (SAA) ist ein Apolipoprotein, das im Akute Phase Serum an *High Density Lipoproteine* (HDL) gebunden vorliegt (BENDITT und ERIKSEN 1977, HUSEBEKK et al. 1988). Bovines SAA ist etwa 14 kDa schwer und liegt in mindestens drei Isoformen mit unterschiedlichen isoelektrischen Punkten vor (ALSEMGEEST et al. 1995). SAA wird unter dem Einfluss von Zytokinen wie IL-1 β und IL-6 sowie bakteriellen Antigenen wie Lipopolysacchariden (LPS) in Hepatozyten der Leber sowie in Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten gebildet. Ursprünglich wurde das Protein im Rahmen der Amyloidoseforschung entdeckt, da es von Antisera gegen das in verschiedenen Körpergeweben abgelagerte Protein Amyloid A im Serum von chronisch kranken Patienten detektiert wurde (LEVIN et al. 1973). ROSENTHAL et al. (1976) konnten beweisen, dass es sich bei dem im humanen Serum gefundenen, 12 kDa schweren Protein um ein Vorläuferprotein des etwa 8,5 kDa schweren, proteolytisch abgespaltenen Amyloid A handelt. Weitere Forschungsprojekte betonten die Beteiligung von SAA bei der Entstehung der Amyloidose (HUSEBEKK et al. 1985, MEEK et al. 1986), jedoch kommt es erst bei dauerhaft hohen Konzentrationen von SAA im Serum zu problematischen Ablagerungen von Amyloid A in Milz, Niere und Leber (TAPE et al. 1988). In den letzten Jahrzehnten wurden unzählige mögliche Funktionen von SAA erforscht und die Beteiligung des Proteins an verschiedenen Entzündungsprozessen wie beispielsweise bei rheumatoider Arthritis, Atherosklerose und neoplastischen Erkrankungen festgestellt. Dennoch sind die einzelnen Funktionen des APP noch nicht vollständig verstanden.

Der hohe Grad an evolutionärer Konservierung seiner Aminosäuresequenz in allen bisher erforschten Spezies (KISILEVSKY und MANLEY 2012) deutet auf essentielle Funktionen von SAA im Rahmen der APR hin. Seine hemmende Wirkung auf den Ausstrom von Cholesterol aus Körperzellen und dessen Rücktransport zur Leber via HDL scheint zwar das Risiko für Atherosklerose zu erhöhen (BANKA et al. 1995), gleichzeitig bedingt diese Eigenschaft auch das Verbleiben von Cholesterol in verletztem Gewebe, wo es maßgeblich für die Zellreparatur benötigt wird (KISILEVSKY und MANLEY 2012). Ebenfalls in verletztem und infiziertem Gewebe vermehrt auftretende Makrophagen des Typs M2, welchen eine wichtige Rolle bei der Phagozytose von apoptotischen Neutrophilen Granulozyten zugesprochen wird, werden von SAA aktiviert und ihre Phagozytoseaktivität gefördert (SUN et al. 2015). Weiterhin spielen von SAA und Palmitoyl-Oleyl-Phosphocholin gebildete Nanopartikel, in deren Lumen zerstörte Zellmembranen gelöst und neu zu Lipoproteinen formiert werden können, vermutlich eine effiziente Rolle bei der Beseitigung von Zelldetritus aus geschädigten Körperregionen (FRAME et al. 2017). Nicht zuletzt können die aktive Bindung und der Transport von Retinol anstelle des während einer APR vermindert synthetisierten RBP (DEREBE et al. 2014) sowie die antioxidative Aktivität (JAYARAMAN et al. 2016) von SAA im Komplex mit HDL als bedeutsam für die Reparatur verletzten Gewebes und die Reduktion der bakteriellen Kontamination betrachtet werden.

Die Vielzahl an Ligand-Rezeptor-Interaktionen von SAA mit Zelloberflächenrezeptoren wie beispielsweise dem bakteriellen *Outer Membrane Protein* (Opsonierung von Gram-negativen Bakterienspezies), dem Transkriptionsfaktor NF- κ B (erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemotaxis von Phagozyten in entzündete Gewebe) (zusammengefasst von DE BUCK et al. (2016) und SACK (2018)) verdeutlicht die herausragende Bedeutung des APP für die Bekämpfung von schädigenden Noxen im Organismus von Säugetieren.

Die physiologische Blutserumkonzentration von SAA beträgt $1,3 \pm 0,4$ mg/ml (CECILIANI et al. 2012). Das Protein ist der Gruppe der *Major APP* zuzuordnen, da seine Konzentration im Serum im Falle einer APR bis zu 1.000-fach erhöht ist (zusammengefasst von YE und SUN (2015)). Als *Major APP* eignet sich SAA ebenso wie Hp besonders gut zur Diagnostik und Einschätzung von Entzündungsreaktionen beim Rind.

2.2.5.2.3 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin (Cp) wurde 1948 von HOLMBERG und LAURELL als „Kupfer enthaltendes Protein“ entdeckt und nach seinen blau anfärbbaren kupferhaltigen Zentren (lat.: *caeruleum* = (himmel-)blau) und dem Vorkommen im Blutplasma von Säugetieren benannt. Bovines Cp ist dem humanen Cp sehr ähnlich: es handelt sich um ein α 2-Globulin aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem Gewicht von etwa 125 kDa und sechs gebundenen Kupferatomen je Molekül (KINGSTON et al. 1977, CALABRESE et al. 1981, DOOLEY et al. 1981). Neuere

Analysen deckten das Vorhandensein weiterer Bindungsstellen für zusätzliche Kupfer-, Kalzium- und Eisenionen auf (BENTO et al. 2007).

Damit gehört Cp zu der Familie der *Multi Copper Containing Enzymes* und bindet bis zu 95 % des im Blut enthaltenen Kupfers bei Säugetieren. Cp besitzt eine Oxidaseaktivität gegenüber verschiedenen Substraten, darunter Eisen (CURZON 1961) und biogene Amine wie Adrenalin und Noradrenalin (HOLMBERG und LAURELL 1948). Neben der Oxidaseaktivität besitzen die kupferhaltigen Domänen des Proteins außerdem eine ausgeprägte Wirkung als Antioxidans und verhindern so unter anderem die Autoxidation von Lipiden an Zellmembranen (AL-TIMIMI und DORMANDY 1977). Cp kann als extrazelluläres Äquivalent von intrazellulären Schutzproteinen gegenüber oxidativem Stress wie Katalase, Glutathion-Peroxidase und Superoxid-Dismutase bezeichnet werden, wobei es weniger effektiv Wasserstoffradikale neutralisiert, aber besonders effektiv die kupfer- und eisenioninduzierte Lipidperoxidation hemmt (GUTTERIDGE 1983). 1984 entdeckten BARNES und FRIEDEN ein ca. 60 kDa schweres Cp Rezeptorprotein auf der Membran von humanen Erythrozyten, welches eine sehr spezifische und starke Bindung mit Cp eingeht, und schlussfolgerten eine physiologische Bedeutung von Cp beim Schutz der Membranintegrität von Erythrozyten und somit bei der Verlängerung deren Lebensdauer.

1988 konnte GITLIN zeigen, dass die Synthese von Cp mRNA in der Leber innerhalb von 24 Stunden nach Induktion einer Entzündungsreaktion 6- bis 10-fach gesteigert ist. Damit bewies der Forscher erstmals, dass Cp den Character eines *Moderate APP* besitzt. Im Falle einer APR kommt es durch proinflammatorische Zytokine unter anderem zum vermehrten Andocken aktivierter polymorphnukleärer Zellen wie Granulozyten und Makrophagen an das Gefäßendothel (siehe 2.5.1). BROADLEY und HOOVER (1989) gelang der Beweis, dass dieses sogenannte *Attachment* der Immunzellen am Endothel durch im Blutplasma anwesendes Cp hemmend beeinflusst und außerdem die von polymorphnukleären Zellen freigesetzten Superoxide neutralisiert werden. Später wurde festgestellt, dass Cp im Rahmen einer APR neben Hepatozyten auch von durch Zymosan aktivierten Monozyten freigesetzt wird und die Oxidation von *Low Density* Lipoproteinen (LDL) an Muskel- und Endothelzellen katalysiert (MUKHOPADHYAY et al. 1996). Ebenfalls im Verlauf der APR relevant ist der Eisenstoffwechsel, welcher nachweislich wesentlich durch die Wechselwirkung von Cp und Transferrin beeinflusst wird (HELLMAN und GITLIN 2002).

Aufgrund der starken Abhängigkeit der Cp Aktivität von gebundenen Kupferionen kann die Oxidaseaktivität außerdem zur Beurteilung der Kupferversorgung von Rinder- und Schafherden (BLAKELY und HAMILTON 1985, LAVEN et al. 2007) genutzt werden. Dabei ist allerdings die Bedeutung des Probenmaterials zu betonen, da in Serumproben nicht nur eine niedrigere Kupferkonzentration, sondern auch eine signifikant geringere Cp Aktivität als in Plasmaproben gemessen wird (LAVEN et al. 2007, HUSSEIN und STAUFENBIEL 2012,

HUSSEIN et al. 2012, HÄNSKE 2019). Der Grund ist ein sehr variabler Verlust von Kupferionen sowie vermutlich vollständigen Cp Molekülen durch Komplexierung im Gerinnungsthrombus (PAYNTER 1982), die hohe Variabilität dieses Prozesses ist noch nicht vollständig geklärt. Zwar besteht eine gute Korrelation zwischen der Cp Aktivität in Serum- und Plasmaproben (HUSSEIN et al. 2012), zur Einschätzung der Kupferversorgungslage sollten aber Plasmaproben gewählt werden (LAVEN et al. 2007).

Die physiologische Cp Konzentration im Serum von Milchkühen beträgt 88 – 334 mg/l (HUSSEIN et al. 2012). Das Protein eignet sich als *Moderate APP* zur Diagnostik von Entzündungsreaktionen sowie zur Einschätzung der Kupferversorgung von Rind und Schaf.

2.2.5.2.4 Fibrinogen

Fibrinogen (Fb) ist ein 340 kDa schweres Glykoprotein mit herausragender Bedeutung bei der Hämostase. Es handelt sich dabei um ein längliches dimeres Molekül aus drei knäuelartigen Domänen mit schmalen, strangartigen Verbindungen (HALL und SLAYTER 1959). Zwei terminale Domänen, jeweils bestehend aus einer α -, β - und γ -Kette, stehen sich spiegelbildartig gegenüber und sind über eine zentrale Domäne miteinander verbunden (zusammengefasst von FUSS et al. (2001)). In der zentralen Domäne, an den aminoterminalen Enden der α - und β -Ketten befinden sich Fibrinopeptid A und B. Werden diese durch Thrombin vom Fb Molekül abgespalten, kommt es zur spontanen Polymerisierung mehrerer Fb Monomere zu Fibrinprotofibrillen (BAILEY et al. 1951). Unter Beteiligung weiterer Proteine der Gerinnungskaskade werden diese Fibrinprotofibrillen quervernetzt und bilden schließlich die Grundlage für einen elastischen und hochstabilen Gerinnungsthrombus. Fb ist weiterhin an der Thrombozytenaggregation beteiligt, indem es vom Oberflächenrezeptor GP II b / III a auf aktivierten Thrombozyten gebunden wird und diese so im Thrombus fixiert. Durch das Enzym Plasmin wird das entstandene Fibrin im Rahmen der Fibrinolyse aufgelöst, wobei sogenannte Fibrinospaltprodukte entstehen (zusammengefasst von FUSS et al. (2001) und LOWE et al. (2004)). Die beschriebenen Vorgänge erklären die Bedeutung von Fb als APP vorwiegend im Hinblick auf Gerinnung, Wundverschluss und Wundheilung.

Fb scheint mit mehreren Häm-Gruppen assoziiert zu sein (NIELSEN et al. 2011) und bindet neben seiner Rolle als klassisches Gerinnungsprotein auch Calcium-, Zink- und Eisenionen (ORINO 2013) sowie das Eisentransportprotein Ferritin (TAKAHASHI et al. 2013, OKADA et al. 2015). Durch diese Eigenschaften wirkt Fb als Antioxidans und trägt bei Infektionskrankheiten dazu bei, die Menge an für Bakterien verfügbarem Eisen im Blutplasma zu verringern. Nicht zuletzt interagiert Fb mit Immunglobulin G (TAKAHASHI et al. 2013).

Physiologische Fb Konzentration im Blutplasma von Rindern bewegen sich im Bereich von 1,58 – 2,94 g/l (CECILIANI et al. 2012) bzw. $3,59 \pm 0,10$ g/l (NAZIFI et al. 2009).

Fb gilt als *Moderate APP* des Rindes und kann zur Diagnostik von Entzündungsprozessen herangezogen werden.

2.2.5.2.5 α 1-Acid Glycoprotein

Das α 1-Acid Glycoprotein (AGP) oder Orosomukoid ist ein 43 – 60 kDa schweres, stark glykosyliertes Protein, welches mit einem 3- bis 5-fachen Konzentrationsanstieg im Plasma während einer APR beim Rind als *Minor Positive APP* gilt. Es setzt sich aus einer einfachen Polypeptidkette mit 183 Aminosäuren und einem für Glykoproteine ungewöhnlich hohen Anteil von etwa 45 % Kohlenhydraten, darunter vor allem Sialinsäurereste, zusammen (SCHMID 1975). Produziert wird es vorwiegend in der Leber, aber auch extrahepatisch, beispielsweise in aktivierten bovinen Lymphozyten (IWATA et al. 1988) und neutrophilen Granulozyten (RAHMAN et al. 2008).

Die Funktionen von AGP sind vielfältig und noch nicht gänzlich erforscht, jedoch scheint es vorwiegend immunmodulatorisch und dabei antiinflammatorisch zu agieren (BENNETT und SCHMID 1980). Das stark saure Protein mit einem isoelektrischen Punkt von 2,7 – 3,5 gilt neben Albumin als wichtiges Transportprotein für neutrale und basische endo- und exogene Substanzen, darunter verschiedene Hormone und Pharmaka (CECILIANI und POCACQUA 2007). Die Ausprägung der Glykosylierung und damit einhergehend das Molekulargewicht ist stark variabel und beeinflusst die Wirkweise des Proteins im Rahmen von Entzündungen (VASSON et al. 1994, CECILIANI und POCACQUA 2007, RAHMAN et al. 2008, MIRANDA-RIBERA et al. 2010). Nachweislich hemmt das AGP die Aggregation von Thrombozyten (COSTELLO et al. 1979), sorgt somit für eine gute Perfusion in entzündetem Gewebe und kann einer disseminierten intravasalen Koagulation vorbeugen. Des Weiteren reduziert es die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (COSTELLO et al. 1984, VASSON et al. 1994) und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (STAKAUSKAS et al. 2005), reguliert die Chemotaxis von Monozyten durch Reduktion der CD18-Expression (LECCHI et al. 2008), moduliert die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus neutrophilen Granula (MIRANDA-RIBERA et al. 2010) und wirkt so protektiv auf geschädigte Gewebe. Zusätzlich schützt das AGP auch Erythrozytenmembranen vor oxidativem Stress, erhöht die Membranstabilität (MATSUMOTO et al. 2003) und reduziert die Apoptose in entzündetem Gewebe (CECILIANI et al. 2007).

Die physiologische Plasmakonzentration von AGP beim Rind beträgt 0,3 – 0,4 mg/ml (STAKAUSKAS et al. 2005) bzw. 0,2 – 0,45 g/l (TAMURA et al. 1989, CECILIANI et al. 2012). ECKERSALL et al. (2001) fanden mittlere Serumkonzentrationen von 0,31 mg/ml (0,2 – 1,04 mg/ml) bei gesunden Kühen, 0,53 mg/ml (0,11 – 1,26 mg/ml) bei Kühen mit geringgradiger Mastitis und 0,54 mg/ml (0,3 – 2,0 mg/ml) in Fällen von mittelgradiger Mastitis. Dabei unterschieden sich die Serumkonzentrationen der an Mastitis erkrankten Kühe signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0001$) von denen der gesunden Tiere. In der Milch konnten CECILIANI et al. (2005) keine Konzentrationsunterschiede von AGP bei niedrigen (< 250.000 Zellen/ml Milch) und hohen (> 250.000 Zellen/ml Milch) Zellzahlen feststellen. Eine Vermutung der

Arbeitsgruppe laute, dass das AGP nicht primär durch starke Konzentrationsanstiege, sondern durch die Modifikation der Glykosylierung auf unterschiedliche Noxen reagiert.

AGP ist ein *Moderate APP* des Rindes, das physiologisch als Transportprotein und im Rahmen einer APR als immunmodulatorisches Agens auftritt.

2.2.5.3 Negative Akute Phase Proteine des Rindes

2.2.5.3.1 Albumin

Im Serum von Säugetieren ist das mit höchsten Gehalten vertretene Protein das Albumin (Alb). Schon im frühen 20. Jahrhundert wurde es entdeckt und einfach aufgrund des hohen Proteingehalts von Hühnereiweiß (lat.: *albus* = weiß) benannt (PETERS 1977). Sein Vorkommen im Blut von verschiedenen Invertebraten und Vertebraten sowie allen erforschten Säugetierarten und die dabei beeindruckenden Interspezieshomologien der Aminosäuresequenzen (SARICH und WILSON 1967) sprechen für die große Bedeutung des Proteins in der Physiologie dieser Organismen. Im Unterschied zu den meisten anderen bedeutsamen Plasmaproteinen handelt es sich dabei nicht um ein Glykoprotein. Synthetisiert wird es im Endoplasmatischen Retikulum von Hepatozyten als Präpropeptid, bevor es nach zweimaliger hydrolytischer Spaltung als fertiges Protein in das Gangsystem der hepatischen Sinusoide abgegeben wird (REDMAN und CHERIAN 1972, PETERS 1977). Bovines Serum Alb ist ein etwa 67 kDa schweres Protein mit 583 Aminosäuren (BUJACZ 2012).

Alb fungiert als Transportprotein für unterschiedliche Stoffe im Blut, darunter Metabolite, Aminosäuren, Ionen, Hormone und viele Medikamente (ROTHSCHILD et al. 1975). Außerdem ist der Gehalt an Alb im intravasalen Raum entscheidend für den onkotischen Druck, ein Effekt, der schon früh in Form von Alb Infusionen therapeutisch genutzt wurde (zusammengefasst von CAIRONI und GATTINONI (2009)).

Die Synthese von Alb wird von verschiedenen Faktoren positiv oder negativ beeinflusst. Eine vermehrte Alb Synthese wurde unter dem Einfluss von Corticosteroiden und Thyroxin beobachtet. Zu einer verminderten Synthese von Alb kommt es im Falle eines mangelhaften Angebots an Aminosäuren aus der Nahrung, einer Lebererkrankung oder einer erhöhten Stoffwechselbelastung der Leber im Rahmen von entzündlichen Prozessen wie der APR (zusammengefasst von WHICHER und SPENCE (1987)). Der zuletzt genannte Zusammenhang erläutert die Funktion von Alb als negatives APP. Jedoch ist nicht nur die verminderte Synthese von Alb für den reduzierten Plasma- bzw. Serumspiegel verantwortlich, auch Verluste von Alb über durch systemische Entzündungsprozesse geschädigte Gefäßendothelien und Glomeruli der Nieren spielen vermutlich eine große Rolle (FLECK et al. 1985).

Physiologische Blutserumkonzentrationen von Alb beim Rind bewegen sich zwischen 27 – 43 g/l (MORETTI et al. 2017).

2.2.5.3.2 *Paraoxonase*

Paraoxonase (PON) ist eine calciumabhängige, etwa 45 kDa schwere Esterase, welche die Hydrolyse von Organophosphatverbindungen, wie dem namensgebenden Paraoxon (Diethyl-p-Nitrophenylphosphat), katalysiert. Erstmals beschrieben wurde das Enzym von ALDRIDGE (1953). Im Serum von Säugetieren ist PON neben dem Apolipoprotein apoA-1 ein physiologischer Bestandteil des antioxidativen Lipoproteinkomplexes HDL (MACKNESS und WALKER 1988), was die Resistenz dieser Klasse gegen als Insektizide eingesetzte Organophosphate erklärt. Die PON Aktivität des HDL verhindert unter anderem die Oxidation von LDL und somit die Akkumulation von Lipidperoxiden in Macrophagen, Endothel- und glatten Muskelzellen, was einen natürlichen Schutz vor Atherosklerose darstellt (MACKNESS et al. 1991, MACKNESS et al. 1993) und die Lebensdauer sowie Funktionalität von Endothelzellen verlängert (GARCIA-HEREDIA et al. 2013).

Signifikant erniedrigte Serum PON Spiegel wurden im Rahmen von Entzündungsreaktionen nach chirurgischen Eingriffen bei Nagetieren (BIN ALI et al. 2003) sowie bei humanen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (FERRÉ et al. 2002) festgestellt. TURK et al. (2004) fanden signifikant niedrigere PON Spiegel bei Milchkühen im frühen Puerperium verglichen mit Kühen in der späten Laktation und vermuteten einen Zusammenhang mit der metabolischen Belastung der Leber rund um die Kalbung. Ferner korrelierte der Serum PON Spiegel signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,005$) mit dem des ebenfalls negativen APP Alb bzw. mit dem Glukosespiegel während der postpartalen Negativen Energiebilanz (NEB) (TURK et al. 2008). Der hoch signifikante Zusammenhang der Leberfunktion mit dem Serumspiegel von PON kann laut FARID et al. (2013) zur Diagnostik der hepatischen Lipidose bei Milchkühen genutzt werden. Aktuellere Forschungsergebnisse bestätigen die Aussagekraft von erniedrigten PON Serumspiegeln p.p. hinsichtlich oxidativen Stresses und Leberstoffwechselbelastungen bei Milchkühen (KULKA et al. 2016) und messen dem Enzym eine mögliche Bedeutung bei der klinischen Labordiagnostik dieser Phänomene zu.

Die physiologische Serumaktivität von PON bei Milchkühen beträgt 63,2 – 183,9 U/ml (MORETTI et al. 2017).

2.3 Akute Phase Proteine im Zusammenhang mit Erkrankungen des Rindes

2.3.1 Stress

In einer Studie von ARTHINGTON et. al (2003) führte Transportstress bei Kälbern zu signifikanten Anstiegen von SAA, Fb, AGP und Cp im Serum. ARAUJO et al. (2010) fanden nach 24 stündigem Transport sowohl bei männlichen (N = 30) als auch weiblichen (N = 48) Kälbern der Rassen *Braford* bzw. *Brahman Crossbred* signifikante Anstiege von Hp im Serum. LOMBORG et. al (2008) berichteten, dass Transportstress und das Unterbringen in einer

unbekannten Umgebung zu signifikanten Anstiegen von SAA im Serum von klinisch gesunden ausgewachsenen Milchkühen führte. Bei fünf von acht Kühen stiegen auch die Hp Konzentrationen an. Dehydratation wurde durch Hämatokritmessungen als Ursache für falsch positive Werte ausgeschlossen. GIANNETTO et al. (2011) bestätigten die oben genannten Beobachtungen bei der Untersuchung von über 5 Stunden transportierten und 48 Stunden im Schlachthof gesammelten Limousin Kälbern (N = 10) und stellten eine enge Korrelation der Hp und SAA Konzentrationen im Serum zu den weißen Blutzellen fest. In dieser Studie zeigte SAA den deutlichsten Anstieg innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Transports, während Hp nach 48 Stunden eine Peakkonzentration erreichte.

2.3.2 Metritis und Endometritis

Der deutliche Zusammenhang von Metritiden und Endometritiden mit der Serumkonzentration von Hp und SAA ist in der Literatur vielfach beschrieben. Dabei waren die Konzentrationen der APP nicht nur im Serum von Tieren mit klinisch manifesten Metritiden höher als bei gesunden Tieren (SCHNEIDER et al. 2013, POHL et al. 2015, BARRAGAN et al. 2018b), sondern auch Tiere mit subklinischen Endometritiden wiesen erhöhte Serumkonzentrationen von Hp und SAA auf (BRODZKI et al. 2015). DUBUC et al. (2010) konnten zeigen, dass eine gesteigerte Serum Hp Konzentration innerhalb der ersten Woche p.p. einen Risikofaktor für pathologischen Vaginalausfluss und zytologisch diagnostizierte Metritiden (Diagnose im Mittel an Tag 6 p.p.) und Endometritiden (Diagnose im Mittel an Tag 35 p.p.) darstellt. Zudem konnten HUZZEY et al. (2009) eine signifikante positive Korrelation der Serumkonzentrationen von Hp mit dem Schweregrad von Endometritiden feststellen. BURKE et al. (2010) berichteten bei Kühen mit Endometritis (definiert als > 6% polymorphnukleäre Zellen an der Gesamtheit von kernhaltigen Zellen) an Tag 42 p.p. nur noch marginal höhere Hp Konzentrationen als bei Kühen ohne Endometritis (definiert als ≤ 1% polymorphnukleäre Zellen). Die Konzentrationen von Alb hingegen waren bei den an Endometritis erkrankten Kühen von Tag -14 ante partum (a.p.) bis Tag +42 p.p. signifikant niedriger als bei den gesunden Tieren.

2.3.3 Mastitis

Sowohl in der Milch als auch im Serum von Kühen mit subklinischer und klinischer Mastitis konnten von verschiedenen Autoren signifikant erhöhte Konzentrationen von SAA und Hp gemessen werden. Dabei korrelierten der CMT (engl.: *California Mastitis Test*) Score (NIELSEN et al. 2004), der direkte SCC und die mikrobiologische Bakterienkultur (ECKERSALL et al. 2001, KOVÁČ et al. 2007, SIMOES et al. 2018), die Adenosintriphosphat-Aktivität als indirektes Maß für die Zellzahl (GRONLUND et al. 2005) sowie der mittels Polymerasekettenreaktion (engl: *Polymerase Chain Reaction*, PCR) bestimmte Gehalt an

bakterieller Desoxyribonukleinsäure (engl.: *Deoxyribonucleic Acid*, DNA) (KALMUS et al. 2013) (unter Voraussetzung variabler Signifikanzniveaus) signifikant positiv mit der Konzentration beider APP. Hinsichtlich der Eignung von Hp bzw. SAA für die Einschätzung des Schweregrades und des Verlaufs einer Mastitis lieferten die Arbeitsgruppen jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Laut ECKERSALL et al. (2001) konnte lediglich SAA, nicht aber Hp, signifikant zwischen den Gruppen 1) „milde“ und 2) „mittelgradige Mastitis“ unterscheiden. GRÖNLUND et al. (2005) fanden derartig variable Gehalte an Hp und SAA in der Milch aus chronisch subklinisch infizierten Eutern, dass lediglich die Unterscheidung 1) „gesund“ und 2) „krank“ bestätigt werden konnte. Zudem schien in dieser Studie Hp sensitiver für Mastitiden zu sein, was den Ergebnissen einer vorherigen Studie der Arbeitsgruppe widersprach, in welcher SAA sensitivere Eigenschaften aufwies (GRÖNLUND et al. 2003). Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass unterschiedliche Kombinationen von Pathogenen möglicherweise variable Zytokinmuster provozieren und somit zu unterschiedlich ausgeprägten APR und Proteinmustern führen könnten. NIELSEN et al. (2004) beobachteten signifikante Korrelationen beider APP mit dem CMT Score. Außerdem stellten sie signifikante Unterschiede der Milch APP Konzentrationen zwischen den Gruppen 1) „Mastitis ohne extramammäre Entzündungsprozesse“, 2) „Mastitis mit extramammären Entzündungsprozessen“ und 3) „ohne Mastitis und ohne extramammäre Entzündungsprozesse“ fest, wobei die höchsten Konzentrationen beider APP in Gruppe 1 gefunden wurden. Es konnte daraus geschlossen werden, dass erhöhte Konzentrationen von sowohl Hp als auch SAA in der Milch unabhängig von extramammären Entzündungsprozessen für das Vorliegen einer Mastitis sprechen.

Inzwischen gilt es als gesichert, dass unabhängig von der systemischen Entzündungsreaktion auch lokal im Euter von Parenchym- und Epithelzellen sowie neutrophilen Granulozyten ein gewebspezifisches M-SAA 3 (engl.: *Mammary Gland SAA 3*) (MOLENAAR et al. 2009) und M-Hp (engl.: *Milk Hp*) (THIELEN et al. 2007, LAI et al. 2009) gebildet werden. THIELEN et al. (2007) vermuteten eine wichtige Rolle des im Euterparenchym lokal gebildeten Hp bei der direkten Regulation der Immunantwort im Falle einer Infektion. MCDONALD et al. (2001) fanden zudem erhöhte Konzentrationen von M-SAA 3 im Kolostrum von eutergesunden Rindern, Pferden und Schafen und schlussfolgerten eine mögliche Rolle dessen bei der Immunisierung der Neugeborenen sowie bei adaptiven Umbauprozessen im frischlaktierenden Drüsengewebe.

Fraglich ist nach wie vor, ob die bei entzündlichen Prozessen erhöhte Permeabilität der Blut-Euter-Schranke den Übertritt von Serum APP in die Milch bewirkt oder ob die vermehrte intramammäre Produktion von APP allein für die erhöhte Konzentration dieser in der Milch verantwortlich ist. Im Falle von subklinischen Mastitiden scheint letzteres den größeren Einfluss zu haben: die Bestimmung von SAA und Hp in der Milch war aussagekräftiger als die

Bestimmung im Serum, zwischen beiden Materialien bestand aber eine signifikante Korrelation (KOVÁČ et al. 2007, SAFI et al. 2009).

Grundsätzlich erscheint es laut AKERSTEDT et al. (2007) sinnvoll, die Konzentrationen der APP in der Milch stets im Zusammenhang mit dem SCC zu beurteilen. Aktuell geht man bei der Analyse von Milch auf ihren Gehalt an APP von einer Kombination aus vom Plasma in die Milch übergetretenen und vom Euterparenchym selbst gebildeten Proteinen aus.

2.3.4 Respiratorische Erkrankungen

Bereits 1996 entdeckten GODSON et al. erhöhte Hp Konzentrationen im Serum von experimentell mit Bovinem Herpesvirus 1 (BHV-1) und *Mannheimia haemolytica* infizierten Kälbern. Zusätzlich fanden sie signifikante Korrelationen der Hp Konzentration mit weiteren klinischen Parametern zur Einschätzung des Schweregrades der Infektion sowie mit der Todesrate der erkrankten Tiere. Auf dieser Basis betonte die Arbeitsgruppe die Bedeutung von Hp als diagnostischer und prognostischer Marker bei infektiösen Atemwegserkrankungen. In den darauf folgenden Jahren bestätigten verschiedene Arbeitsgruppen sowohl bei experimentellen Infektionen mit dem Bovinen Respiratorischen Synzytialvirus (BRSV) (HEEGAARD et al. 2000), *Pasteurella multocida* (DOWLING et al. 2002), dem Bovinen Virusdiarrhoe Virus (BVDV) und *Mannheimia haemolytica* (GANHEIM et al. 2003) als auch in Feldinfektionen mit verschiedenen Primär- und Sekundärerregern der BRD (NIKUNEN et al. 2007, ORRO et al. 2011, IDOATE et al. 2015) das Vorhandensein erhöhter Konzentrationen von Hp, SAA und Fb sowie verminderte Serumkonzentrationen von LBP im Serum betroffener Tiere. Dabei betonten GANHEIM et al. (2003), dass auch im Serum subklinisch erkrankter Tiere erhöhte Konzentrationen der positiven APP gefunden werden konnten. Außerdem wiesen sie, wie auch ORRO et al. (2011) auf die Bedeutung von Hp bei der Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung hin.

2.3.5 Metabolische Erkrankungen

2.3.5.1 Ketose und Lipomobilisation

Dass auch Stoffwechselerkrankungen, besonders im Zusammenhang mit der Mobilisation von Körperfett, eng mit der Produktion von APP verknüpft sind, wird bei der Untersuchung von Kühen in der Transitphase deutlich. AMETAJ et al. (2005) stellten signifikant erhöhte Hp, SAA und TNF- α Konzentrationen im Serum von Kühen mit experimentell induzierter hepatischer Lipidose innerhalb von 12 Tagen p.p. fest. GUZELBEKTES et al. (2010) entdeckten ebenfalls eine enge Beziehung zwischen dem Fettgehalt von Leberbiopaten und der Serum Hp bzw. SAA Konzentration bei Kühen mit links- oder rechtsseitiger Labmagenverlagerung innerhalb von 21 Tagen p.p. ($r = 0,42$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,55$, $p < 0,001$). Zudem waren die Serum Hp und SAA Konzentrationen der Kühe mit und ohne Labmagenverlagerung signifikant

verschieden ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$) und tendenziell, aber nicht signifikant, höher bei den Kühen mit rechtsseitiger Labmagenverlagerung, wie auch in den Ergebnissen von MADEN et al. (2012). HISS et al. (2009) fanden höhere Hp Konzentrationen im Serum von Tieren mit Gehalten des Ketonkörpers Betahydroxybutyrat (BHB) $> 1,6$ mmol/l im Vergleich zu Tieren mit niedrigeren BHB Konzentrationen. Auch Tiere mit Serumgehalten an freien Fettsäuren (engl.: *Non Esterified Fatty Acids*, NEFA) $> 0,6$ mmol/l wiesen in dieser Studie deutlich höhere Hp Konzentrationen im Serum auf als Tiere mit niedrigeren NEFA Werten. ABUAJAMIEH et al. (2016) berichteten von 4- bis 6-fach erhöhten Hp und 1,8- bis 4,2-fach erhöhten SAA Konzentrationen im Blut von Kühen mit klinischer Ketose im Vergleich mit klinisch gesunden Tieren. Auch EL-DEEB und EL-BAHR (2017) bestätigten signifikant erhöhte Serumspiegel von NEFA, Hp, SAA, Fb, Cp und AGP bei Kühen mit klinischer Ketose.

Für den Zusammenhang von Ketose und Lipomobilisation mit systemischen Entzündungsprozessen beim Rind gibt es verschiedene Theorien (zusammengefasst von SORDILLO und RAPHAEL (2013)): Der Effekt einer chronischen systemischen Entzündung durch überwiegend im Fettgewebe gebildete, sogenannte Adipozytokine und ein damit einhergehend erhöhtes Risiko für eine periphere Insulinresistenz ist bereits aus der Humanmedizin bekannt (TILG und MOSCHEN 2006, FONTANA et al. 2007). Während der Transitperiode führt der gesteigerte Energiebedarf für die einsetzende Milchsynthese bei Kühen zu einem transienten Glukosemangel und einer NEB. Der daraufhin reduzierte Insulinspiegel im Plasma resultiert in einer vermehrten Lipolyse, um aus körpereigenen Fettreserven Energie bereitzustellen. Im Fettgewebe ansässige Makrophagen und Adipozyten produzieren dabei proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6, welche eine systemische Entzündungsreaktion triggern (MEDZHITOV 2008, SORDILLO et al. 2009). Eine zunehmende Insulinresistenz der Körperperipherie ist zu beobachten. Zusätzlich kann der Stoffwechsel von Immunzellen ebenfalls von der NEB sowie der Insulinresistenz betroffen und diese dadurch in ihrer Funktionalität eingeschränkt sein.

2.3.5.2 Hypocalcämie

Auch bei Milchkühen mit subklinischer Hypocalcämie wurden signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von Hp sowie erniedrigte von Alb vor und nach der Kalbung nachgewiesen (FEIJÓ et al. 2018). Zudem war die Serumkonzentration von PON postpartal erniedrigt.

Calcium wird für viele intrazelluläre Transport- und Signaltransduktionsprozesse benötigt. Ein Calciummangel kann daher vielfältige Störungen der Immunzellfunktion bewirken, aber auch die Glukosehomöostase beeinträchtigen und die postpartale NEB exazerbieren. Es ist bekannt, dass Kühe mit subklinischer und klinischer Hypocalcämie für weitere Erkrankungen des Puerperiums prädisponiert sind (RODRIGUEZ et al. 2017). Die enge Korrelation des Serumcalciumspiegels mit Hp, Alb und PON unterstreicht die Komplexität der

Zusammenhänge zwischen metabolischen und entzündlichen Prozessen im Organismus der Transitzüchter.

2.3.6 Lahmheit

Das Vorliegen von *Pododermatitis circumscripta* (PC), *Pododermatitis septica* (PS), *Interdigitaler Nekrobazillose* (IN) und *Papillomatöser Digitaler Dermatitis* (PDD) war in einer Studie von SMITH et al. (2010) mit erhöhten Hp Werten im Serum der betroffenen Tiere assoziiert (nicht signifikant). Nach Behandlung von PS und IN mittels Klauenpflege bzw. geeigneten Antibiotika sank die Haptoglobinkonzentration innerhalb von 4 Tagen signifikant und ermöglichte somit Rückschlüsse auf den Erfolg der Therapie. Ebenso konnte der Erfolg der Therapie von Arthritis, PC und Weiße-Linie-Defekten von JAWOR et al. (2008) anhand der Konzentrationen von Hp, SAA und Fb nachvollzogen werden.

NAZIFI et al. (2012) fanden signifikant erhöhte Werte von Hp, SAA, TNF- α und Interferon (IFN)- γ im Serum von Kühen mit *Dermatitis Interdigitalis*, dabei konnte die Arbeitsgruppe zusätzlich signifikant höhere Serum Entzündungswerte bei Läsionen mit nachweisbarem Genmaterial des Erregers *Fusobacterium necrophorum* feststellen. ZHANG et al. (2015) fanden schon vor den ersten Anzeichen von Lahmheit erhöhte Konzentrationen von Hp und SAA im Serum von Milchkühen. Im Serum von Tieren, die mit Lahmheit auffielen, waren, ebenso wie bei BAGGA et al. (2016), signifikant höhere Konzentrationen beider APP gegenüber der klinisch lahmheitsfreien Kontrollgruppe zu finden.

Laut O'DRISCOLL et al. (2017) zeigte die Plasma Hp Konzentration einen signifikanten Zusammenhang zum Schweregrad von Einblutungen im Sohlenhorn von Milchkühen. Dabei ergab die Analyse weiterer Stoffwechselfparameter (Cortisol, Glukose, Totalprotein (TP), Harnstoff und Creatinkinase) keine signifikanten Zusammenhänge. Auffällig ist bei Betrachtung dieser Studie außerdem, dass ein vor der Examination der Klauen durchgeführtes und somit verblindetes Lahmheitsscoring signifikante positive Korrelationen des Lahmheitsgrades der Tiere mit dem Grad der podalen Hämorrhagien aufzeigte. Somit kann das Potential von Hp bei der Früherkennung von schmerzhaften, Lahmheit provozierenden podalen Läsionen betont werden.

2.4 Akute Phase Proteine im Zusammenhang mit Milchleistung und Fertilität

2.4.1 Milchleistung

Die Milchleistung von Kühen hängt stark vom Verlauf des Puerperiums ab (STEVENSON 1987). In diesem Zeitraum tritt die überwiegende Anzahl von Erkrankungsfällen des gesamten Laktationszyklus auf (GOFF und HORST 1997). Erkrankungen wie Metritiden und Mastitiden sowie Sekundärerkrankungen wie Ketose und das Lipomobilisationssyndrom können u.a. die Futteraufnahme im Puerperium reduzieren und somit zu einem schlechteren Start in die

Laktation und einer geringeren Gesamtlaktationsleistung führen (KAUFMAN et al. 2018). BACHSTEIN (2016) fand in einer einjährigen Beobachtungsstudie (n = 1949 Kühe) heraus, dass die 305 Tage Milchleistung bei pluriparen Kühen mit zwei Erkrankungsfällen innerhalb der ersten 30 Tage p.p. im Vergleich zu gesunden Kühen um durchschnittlich 588 kg reduziert war, bei Kühen mit drei oder mehr Erkrankungsfällen um 855 kg. Diese Erkenntnisse betonen die große Bedeutung der Tiergesundheit im peripartalen Zeitraum für die Wirtschaftlichkeit von Milchviehbetrieben. Sogar ein konkreter Zusammenhang von systemischer Entzündung und der vermehrten Apoptose von Milchdrüsenepithelzellen sowie einer beeinträchtigten Laktogenese konnte bei Milchkühen (VANSELOW et al. 2006) und Mäusen (CONNELLY et al. 2010) bereits gezeigt werden. Erhöhte Hp Konzentrationen in Woche -2 und -1 a.p. sowie +1 p.p. korrelierten in einer Studie von HUZZEY et al. (2015) konstant negativ mit der Milchleistung in der folgenden Laktation.

Die Konzentration von Hp im Serum von Kühen im peripartalen Zeitraum kann somit in Anbetracht der engen Zusammenhänge von Entzündung, Krankheit und Leistung als prädiktiver diagnostischer Marker für die Milchleistung in der Folgelaktation betrachtet werden.

2.4.2 Fertilität

2.4.2.1 Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität

KRAUSE et al. (2014) fanden bei Kühen, die innerhalb der ersten 44 DIM ovulierten, a.p. niedrigere Hp und p.p. höhere PON und Alb Spiegel im Serum als bei bis zu diesem Zeitpunkt anovulatorischen Kühen. Post partum waren hingegen keine Unterschiede in den Hp Werten der früh ovulatorischen und anovulatorischen Kühe zu erkennen. Kühe mit niedrigeren PON und Alb Spiegeln p.p. und höheren Hp Werten a.p. wiesen zudem höhere Werte von polymorphkernigen Neutrophilen in der Uterusspülflüssigkeit auf. Diese waren jedoch nicht mit einer höheren Inzidenz für Metritiden assoziiert. Eine weitere Studie beobachtete bei anovulatorischen Kühen insbesondere p.p. (Tag 0 und 3) signifikant höhere Plasma Hp Konzentrationen als bei Kühen, die innerhalb der ersten 35 Tage in Milch erfolgreich ovulierten (CHEONG et al. 2017). In dieser Studie konnten keine Unterschiede in der PON Konzentration festgestellt werden und eine initial starke Erhöhung der Anzahl polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten in der Uterusspülflüssigkeit war mit einer erfolgreichen Ovulation assoziiert. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Komplexität der Zusammenhänge zwischen immunologischen Prozessen einerseits und der Wiederaufnahme der zyklischen Ovaraktivität andererseits. Dennoch kann daraus abgeleitet werden, dass erhöhte peripartale Hp Konzentrationen im Serum, welche auf das Vorhandensein von Erkrankungen oder Stress in der Trockenstehphase hindeuten, ein Risikofaktor für Zyklusstörungen im Puerperium darstellen. Dass p.p. keine Unterschiede in den Hp Konzentrationen von früh ovulatorischen und anovulatorischen Kühen gefunden wurden, könnte darauf beruhen, dass die Kalbung für

alle Tiere einen multifaktoriellen Stressor darstellt und daher bei allen Tieren ähnlich stark erhöhte Hp Werte bewirkt.

2.4.2.2 Konzeptionsrate

CHAN et al. (2010) fanden eine signifikant höhere Konzeptionsrate bei Kühen mit postpartalen Hp Konzentrationen im Referenzbereich für gesunde Kühe (N = 6) als bei Kühen mit erhöhten Hp Konzentrationen (N = 11) (Konzeptionsrate 100 % vs. 61,1 %). Auch HUZZEY et al. (2015) konnten eine signifikante negative Korrelation von erhöhten Hp Werten in der ersten Woche p.p. mit der Konzeptionsrate in der Folgelaktation feststellen.

2.4.2.3 Günstzeit

Auch die Günstzeit von Kühen mit erhöhten Hp Konzentrationen nach der Kalbung war signifikant länger im Vergleich zu Kühen mit Hp Konzentrationen im Referenzbereich für gesunde Kühe p.p. (Median: 316 vs. 120 Tage, Interquartilsabstand: 227 – 339 vs. 82 – 161 Tage) (CHAN et al. 2010). NIGHTINGALE et al. (2015) teilten Kühe zwischen Tag 2 und 8 p.p. anhand der Plasma Hp Konzentrationen in drei Gruppen ein: 1) „*Low Responders*“ (Plasma Hp < 8,4 µg/ml), 2) „*Moderate Responders*“ (8,5 µg/mL ≤ Plasma Hp ≤ 458 µg/mL) und 3) „*High Responders*“ (459 µg/mL ≤ Plasma Hp ≤ 1757 µg/mL). Die Günstzeit stieg von 123 Tagen bei den *Low Responders* über 139 Tage bei den *Moderate Responders* auf bis zu 183 Tage bei den *High Responders*. Es kann geschlussfolgert werden, dass erhöhte Hp Konzentrationen nach der Kalbung ein Risikofaktor für verlängerte Günstzeiten sind.

Die Erklärung für die enge Korrelation der postpartalen Serum Hp Konzentration mit den zuvor genannten Fruchtbarkeitskennzahlen scheint in der Sensibilität von Hp für puerperale Metritiden zu liegen (SHELDON et al. 2001), da diese die Uterusregeneration beeinträchtigen und somit in Folge schlechtere Fruchtbarkeitsergebnisse hervorrufen können (LEBLANC et al. 2002).

2.5 Entzündung

2.5.1 Pathophysiologie

Als akute Entzündung kann die Gesamtheit aller Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts und der Zellen lebender, vaskularisierter Gewebe, die als Reaktion auf Schädigungen durch mechanische Traumata, Gewebnekrosen, Tumorzellen oder Infektionserreger ablaufen, bezeichnet werden (MCGAVIN und ZACHARY 2007). BAUMGÄRTNER und GRUBER (2011) bezeichnen die Entzündung als „primär den Organismus schützenden Mechanismus mit folgenden Zielen:

- die auslösende schädigende Noxe (z.B. Toxine, Erreger) und die Folgen (Gewebenekrose) zu eliminieren,
- die Schadwirkungen so gering wie möglich zu halten,
- den ursprünglichen Zustand wiederherzustellen“.

LÖSCHER et al. (2006) beschreiben die Entzündung als „primär (...) physiologische Reaktion als Antwort des Organismus auf völlig unterschiedliche Reize (...) und im Normalfall eine wichtige Voraussetzung für einen adäquaten Heilungsprozess (...)“.

Entzündungsreaktionen können sowohl durch endogene als auch exogene Noxen ausgelöst werden. Jede Entzündungsreaktion, unabhängig von der auslösenden Noxe, basiert auf einem Zusammenspiel von löslichen Faktoren und zellulären Komponenten der angeborenen und später auch der erworbenen Immunantwort.

Über spezielle Rezeptoren an der Zelloberfläche erkennen Gewebsmakrophagen und dendritische Zellen im Gewebe Oberflächenantigene von Pathogenen. Diese, im englischen Sprachgebrauch als *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) bezeichnete, pathogenklassenspezifische Oberflächenstrukturen wie Lipopolysaccharide (gramnegative Bakterien), Lipoproteine (nichtsporenbildende, anaerobe, grampositive Bakterien), Peptidoglykan (grampositive Bakterien) und weitere aktivieren in den Abwehrzellen verschiedene Signalwege, was schließlich in der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen resultiert (MCGAVIN und ZACHARY 2007). In Folge kommt es durch Chemotaxis zur Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten zum Infektionsort sowie zur Aktivierung der Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure (MCGAVIN und ZACHARY 2007). Auch die APR (siehe 2.1) wird durch auf diese Weise produzierte Zytokine (v.a. IL-1, IL-6 und TNF- α) induziert (BAUMGÄRTNER und GRUBER 2011).

Die komplexen biochemischen und hämodynamischen Zusammenhänge werden in Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6: „Schlüsselereignisse bei der akuten Entzündung und ihre wesentlichen Mediatoren“ (modifiziert nach MCGAVIN und ZACHARY (2007))

Ereignis	Beteiligte Mediatoren
Vasodilatation	Stickoxid (NO) Prostaglandine: PG D ₂ Leukotriene: LTB ₄
Erhöhte Gefäßpermeabilität	Vasoaktive Amine: Histamin, Substanz P Komplementfaktoren: C5a, C3a Prostaglandine: PG E ₂ Leukotriene: LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Substanz P
Chemotaxis, Leukozytenaktivierung	Komplementfaktoren: C5a Leukotriene: LTB ₄ Chemokine: IL-8 Defensine: α und β Defensine Bakterielle Produkte: Lipopolysaccharide, Peptidoglykan, Teichonsäure Surfactantproteine: A und D
Fieber	Zytokine: IL-1, IL-6, TNF Prostaglandine: PG E ₂
Übelkeit	Zytokine: IL-1, TNF, „ <i>High Mobility Group Factors</i> “
Schmerz	Bradykinin Prostaglandine: PG E ₂
Gewebsschaden	Matrix-Metalloproteasen Reaktive Sauerstoffspezies: Superoxidanion, Hydroxylradikal, Stickoxid Komplementfaktoren: C3a, C5a Interleukine: IL-1, IL-6, IL-8, TNF Leukotriene: LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ Prostaglandine: PG D ₂ , PG E ₂

2.5.2 Entzündung im peripartalen Zeitraum

2.5.2.1 Auslösende Faktoren

Die Geburt eines Kalbes ist ein Prozess, der den Organismus der Kuh mit verschiedenen möglichen Auslösern einer APR konfrontiert. Durch die Dehnung von Uterus und Cervix, die Zugkräfte an der Placenta und den expulsiven Austritt der Frucht aus Vagina und Vulva kommt es zu lokalen Gewebeschäden. Gleichzeitig ist der Uterus bei eröffneter Cervix und durch sich ablösende Nachgeburtsteile in Kombination mit vermehrtem Liegen in der Abkalbebox ungewöhnlich stark mit Verunreinigungen und aufsteigenden Bakterien konfrontiert (SHELDON und DOBSON 2004). Zusätzlich zu organischen Stressoren spielen auch psychosoziale Stressoren eine Rolle in der Entstehung von Entzündungsreaktionen im Körper.

Die Kühe werden wenige Wochen vor der Abkalbung in den Trockenstehbereich umgruppiert, kurz vor der Abkalbung gelangen sie in den Abkalbebereich. Innerhalb der folgenden Wochen werden sie oft mehrere weitere Male umgestellt, bis sie in der Gruppe der Hochleistungskühe angekommen sind. Bei jeder Umstellung müssen die Tiere sich mit der Bildung einer Rangordnung und der Verarbeitung neuer Eindrücke aus ihrer Umgebung auseinandersetzen, was für sie Stress bedeutet (CHEBEL et al. 2016), der sich peripartal zunächst in erhöhten Plasma-Glukose- und Cortisolkonzentrationen manifestiert (VANNUCCHI et al. 2015, NAGEL et al. 2016), aber auch zum Anstieg von APP im Serum führen kann (s. 2.3).

2.5.2.2 Akute Phase Proteine im peripartalen Zeitraum

In verschiedenen Studien wurden bei klinisch gesunden Kühen erhöhte Konzentrationen verschiedener positiver und erniedrigte Konzentrationen verschiedener negativer APP unmittelbar (KOETS et al. 1998) bzw. innerhalb der ersten Tage nach der Kalbung festgestellt (HUMBLET et al. 2006, BIONAZ et al. 2007, BOSSAERT et al. 2012, KRAUSE et al. 2014), was auf akute Entzündungsprozesse im Organismus der Transitkuh hindeutet. Dass die Geburt für unerfahrene, primipare Kühe besonders starken Stress bedeutet und mit vergleichsweise starken Entzündungsreaktionen einhergeht, zeigen neben verschiedenen Verhaltensbeobachtungen (NEAVE et al. 2017) auch erhöhte Hp Konzentrationen in deren Serum verglichen mit multiparen Kühen bei gleichem Gesundheitsstatus (SCHNEIDER et al. 2013, MAINAU et al. 2014, POHL et al. 2015).

2.5.2.2.1 Physiologische Dynamik

Bei der peripartalen Entzündungsreaktion weisen besonders die beiden *Major APP* Hp und SAA im Serum der Tiere eine typische Dynamik auf: Die Konzentration steigt nach der Kalbung sukzessiv an, erreicht nach wenigen Tagen einen Peak und fällt schließlich bis ca. zum 15. Tag wieder auf Basiswerte ab (HUZZEY et al. 2009, CHAN et al. 2010, BOSSAERT et al. 2012, SABEDRA 2012) (Abbildung 1 – 4). BOSSAERT et al. (2012) teilten die Kühe dabei auf Grundlage der Serumkonzentrationen von konstitutiv synthetisierten hepatischen Proteinen (Alb, Lipoproteine, RBP), angelehnt an das Vorgehen von BERTONI et al. (2008), in zwei Gruppen ein: 1) Kühe mit hohem Leberaktivitätsindex = Kühe mit geringer Leberbelastung p.p., 2) Kühe mit niedrigem Leberaktivitätsindex = Kühe mit erhöhter Leberbelastung p.p. Die klassische postpartale Serumdynamik von Hp konnte bei beiden Gruppen dargestellt werden (Abbildung 1). Dabei zeigten Kühe mit niedrigerem Leberaktivitätsindex erhöhte Hp Konzentrationen im Serum verglichen mit den Kühen mit höherem Leberaktivitätsindex, was die Beziehung der positiven und negativen APP in diesem Zeitraum widerspiegelt.

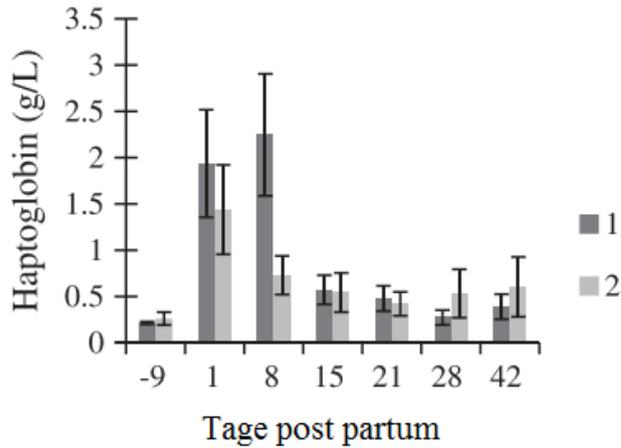


Abbildung 1: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Leberaktivitätsindex¹ (modifiziert nach BOSSAERT et al. (2012)). 1 (dunkelgraue Balken) = Kühe mit niedrigerem Leberaktivitätsindex¹, 2 (hellgraue Balken) = Kühe mit höherem Leberaktivitätsindex¹

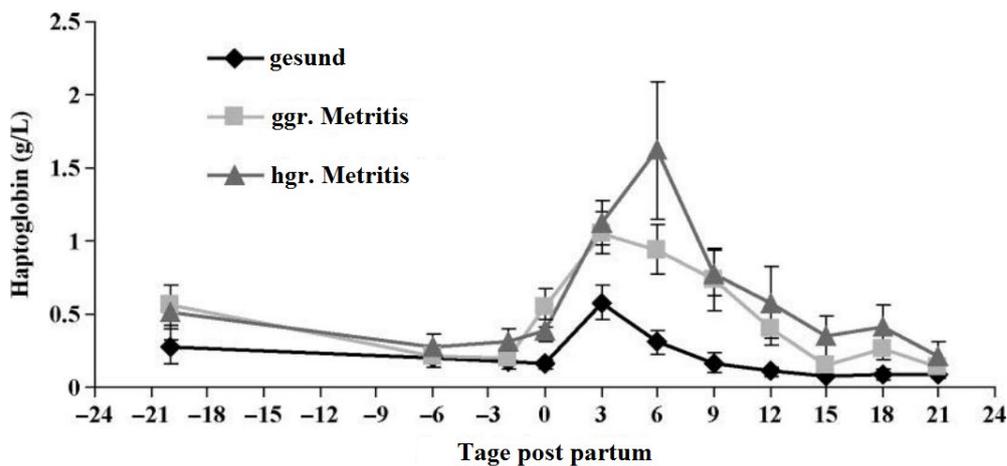


Abbildung 2: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach HUZZEY et al. (2009))

¹ Leberaktivitätsindex = nach BERTONI et al. (2008) errechneter Index aus den durchschnittlichen Serumkonzentrationen von in der Leber konstitutiv synthetisierten Proteine (Albumin, Lipoproteine, *Retinol Binding Protein*) an Tag 7, 14 und 28 p.p. zur Einschätzung der Leberfunktionalität. Ein niedriger Leberaktivitätsindex spricht dabei für eine stärkere Einschränkung der Leberfunktion durch peripartale Entzündungsprozesse.

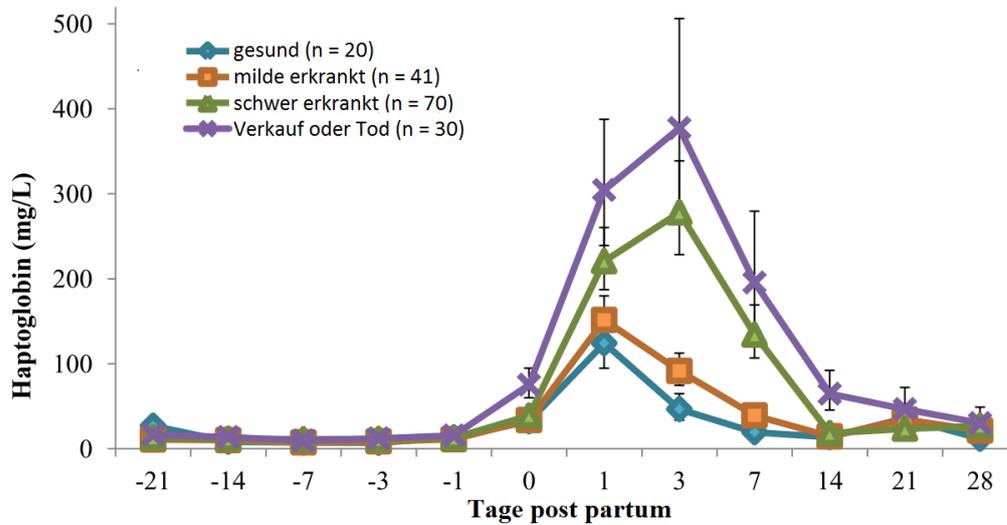


Abbildung 3: Dynamik der Serum Haptoglobinkonzentration nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach SABEDRA et al. (2012))

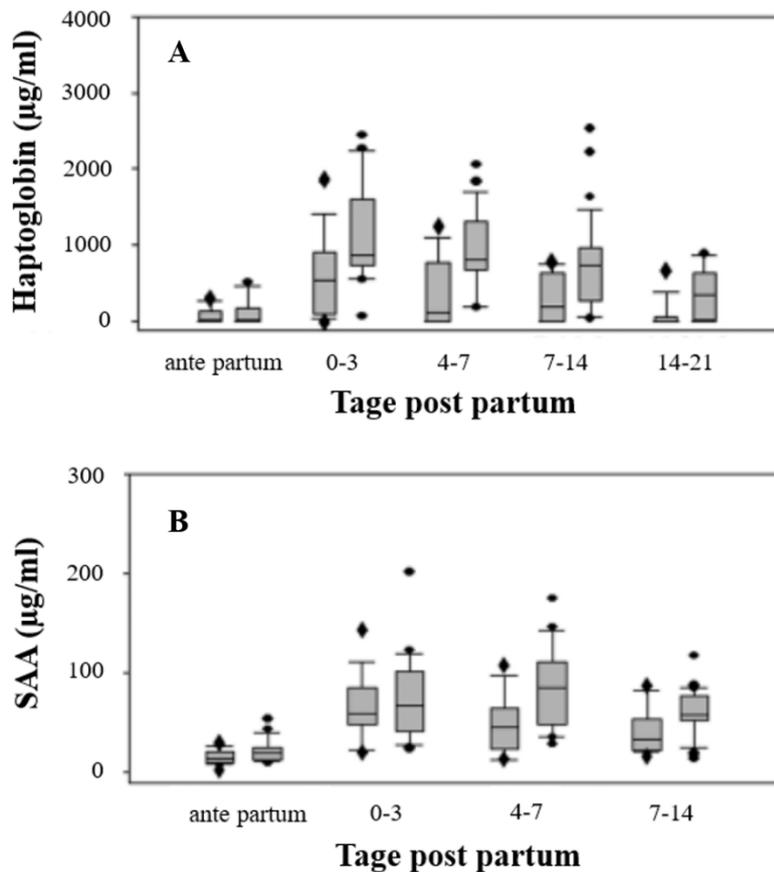


Abbildung 4: Dynamik der Serum Haptoglobin (A) bzw. Serum Amyloid A (SAA) Konzentration (B) nach der Abkalbung bei Milchkühen, gruppiert nach Gesundheitsstatus (modifiziert nach CHAN et al. (2010)). ♦ = gesunde Kühe, ● = Kühe mit Metritis

Auch im Kolostrum von Kühen konnte eine ähnliche Dynamik gefunden werden: Die Konzentrationen von Hp, SAA und CRP waren zu Beginn erhöht, nahmen dann schrittweise ab und erreichten bereits 6 Tage nach der Kalbung wieder Basiswerte (THOMAS et al. 2016).

2.5.2.2.2 Physiologische Referenzbereiche

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die Referenzwerte verschiedener APP für klinisch gesunde Kühe im frühen Puerperium.

Tabelle 7: Referenzbereich verschiedener Akute Phase Proteine im Serum von klinisch gesunden Kühen im frühen Puerperium

Protein	Referenzbereich	Zeitraum	Literatur
Hp (g/l)	0,25	1. Wo. p. p.	HUMBLET et al. 2006
	0,58 ± 0,12	Tag 3 p. p.	HUZZEY et al. 2009
	0,31 ± 0,08	Tag 6 p. p.	HUZZEY et al. 2009
	0,63 ± 0,3	Tag 0 - 3 p. p.	CHAN et al. 2010
	0,38 ± 0,25	Tag 4 - 7 p. p.	CHAN et al. 2010
	0,51	Tag 5 p. p.	MONTGOMERY et al. 2019
SAA (mg/l)	50,9 ± 68,9	1. Wo. p. p.	HUMBLET et al. 2006
	66 ± 15	Tag 0 - 3 p. p.	CHAN et al. 2010
	48 ± 20	Tag 4 - 7 p. p.	CHAN et al. 2010
CRP (µg/ml)	21 - 54 (Med. 27)	Tag 3 p. p.	SCHÖNFELDER et al. 2009
	29 - 80 (Med. 41)	Tag 5 p. p.	SCHÖNFELDER et al. 2009
Cp (mg/l)	242 ± 54,4	1. Wo. p. p.	HUSSEIN et al. 2011
Alb (g/l)	29,2 - 39,5	Tag 2 - 4 p. p.	MORETTI et al. 2017
TP (g/l)	48,3 - 83,4	Tag 2 - 4 p. p.	MORETTI et al. 2017

Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein

2.5.2.3 Pathologische Entgleisung und Konsequenzen

Die peripartale Entzündungsreaktion ist primär notwendig, um den Körper vor Infektionen zu schützen und die horrenden metabolischen und biochemischen Anforderungen, die mit dem Beginn der Laktation an den Organismus gestellt werden, zu bewältigen. Allerdings kann die Homöostasekapazität des Organismus derartig überlastet werden, dass es zu überschießenden Entzündungsreaktionen mit negativen Folgen für den Stoffwechsel kommt (SORDILLO et al. 2009). Bereits vor der Kalbung erworbene subklinische Mastitiden, vernachlässigte Klauenläsionen oder subklinische virale Infekte können Einzeltiere zusätzlich für überschießende Entzündungsreaktionen im peripartalen Zeitraum prädisponieren (TREVISI et al. 2011).

Derartige Entzündungsprozesse, einhergehend mit einer vermehrten Produktion von Interleukinen und TNF- α , können unter anderem über die Depression der Trockenmasseaufnahme (YUAN et al. 2013), aber auch über komplexe, zum Teil epigenetische Zusammenhänge (VANSELOW et al. 2006, CONNELLY et al. 2010) zu einer geringeren Milchleistung und einer veränderten Komposition der wertbestimmenden Milchhaltsstoffe Fett und Eiweiß führen und somit von wirtschaftlicher Bedeutung für Milchviehbetriebe sein (KUSHIBIKI et al. 2003). Von diesem Aspekt abgesehen stellen überschießende Entzündungsreaktionen in Anbetracht der wachsenden Bedeutung des Tierwohls in der Nutztierhaltung auch ein ethisches Problem dar, da es sich dabei um das

Wohlbefinden des Tieres einschränkende Prozesse mit häufig folgenden Sekundärerkrankungen handelt.

2.5.2.4 Mögliche Lösungsansätze

In den vergangenen Jahrzehnten wurden einige denkbare Ansätze zur Regulation der peripartalen Entzündungsreaktion in der Literatur diskutiert, darunter die diätetische Supplementierung mit organisch gebundenen Spurenelementen (BATISTEL et al. 2016) oder vielfach ungesättigten Fettsäuren (GROSSI et al. 2013) sowie die Behandlung der Kühe mit entzündungshemmenden Pharmaka (zusammengefasst von BRADFORD und SWARTZ, 2020). Im folgenden Teil der vorliegenden Arbeit soll der Fokus auf die Anwendung letztgenannter Arzneimittel gelegt werden.

2.6 Nichtsteroidale Antiphlogistika

2.6.1 Definition und Einteilung

Als Antiphlogistika bezeichnet man Pharmaka, die zur Linderung, Beseitigung oder Unterdrückung entzündlicher Reaktionen eingesetzt werden. Nichtsteroidale Antiphlogistika (engl.: *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*, NSAID) sind aromatische organische Säuren mit entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Wirkqualitäten, die in Abgrenzung zu den Kortikosteroiden kein Steroidgerüst besitzen. Je nach Ausprägung der einzelnen Wirkqualitäten können antiphlogistische Wirkstoffe weiter unterteilt werden in 1) Wirkstoffe, die eine deutliche zentrale analgetische und antipyretische, aber nur geringe entzündungshemmende Wirkung aufweisen (nicht saure analgetische Antipyretika) und 2) Wirkstoffe mit ausgeprägter entzündungshemmender Wirkung und geringer antipyretischer Wirkung, welche vorwiegend peripher wirksam werden (saure Analgetika / klassische Nichtsteroidale Antiphlogistika). Der erstgenannten Gruppe sind Pyrazolonderivate (z.B. Metamizol) zuzuordnen. Zu letzterer Gruppe gehört eine Vielzahl von Verbindungen aus der Gruppe der Pyrazolidine (z.B. Phenylbutazon), Arylessigsäurederivate (z.B. Diclofenac), Arylpropionsäurederivate (z.B. Ketoprofen, Carprofen), Anthranilsäurederivate (z.B. Flunixin, Tolfenaminsäure), Oxicame (z.B. Meloxicam), Coxibe (z.B. Firocoxib) und der dualen Hemmstoffe (z.B. Tepoxalin). Salicylsäurederivate (z.B. Acetylsalicylsäure) gehören zwar ebenfalls zu den sauren Analgetika, können aber aufgrund ihrer ZNS-Gängigkeit und ihrer Wirkungsqualitäten sowohl Gruppe 1 als auch Gruppe 2 zugeordnet werden (LÖSCHER et al. 2006).

2.6.2 Pharmakologie

2.6.2.1 Antiinflammatorische Wirkung

Die entscheidende pharmakodynamische Wirkung von NSAID ist die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und somit der Synthese von Prostaglandinen (PG G₂, H₂, E₂, F_{2α}, D₂), Thromboxan A₂ und Prostacyclin (PG I₂) aus Arachidonsäure.

Die heute im Fachjargon als COX bezeichneten Enzyme hießen ursprünglich Prostaglandin Endoperoxid H Synthasen (PGHS), bifunktionale Enzyme, denen sowohl COX- als auch Peroxidaseaktivität zugesprochen wurde (SMITH et al. 2000). Die COX Aktivität katalysiert den ersten Schritt der PG-Synthese: die Umwandlung von aus der Zellmembran freigesetzter Arachidonsäure zu PG G₂. Dieses wird anschließend durch die Peroxidaseaktivität der PGHS zu PG H₂ umgewandelt, aus welchem unter Einwirkung weiterer beteiligter Synthasen andere PG, Prostazyklin und Thromboxan gebildet werden (SMITH und DEWITT 1996) (Abbildung 5).

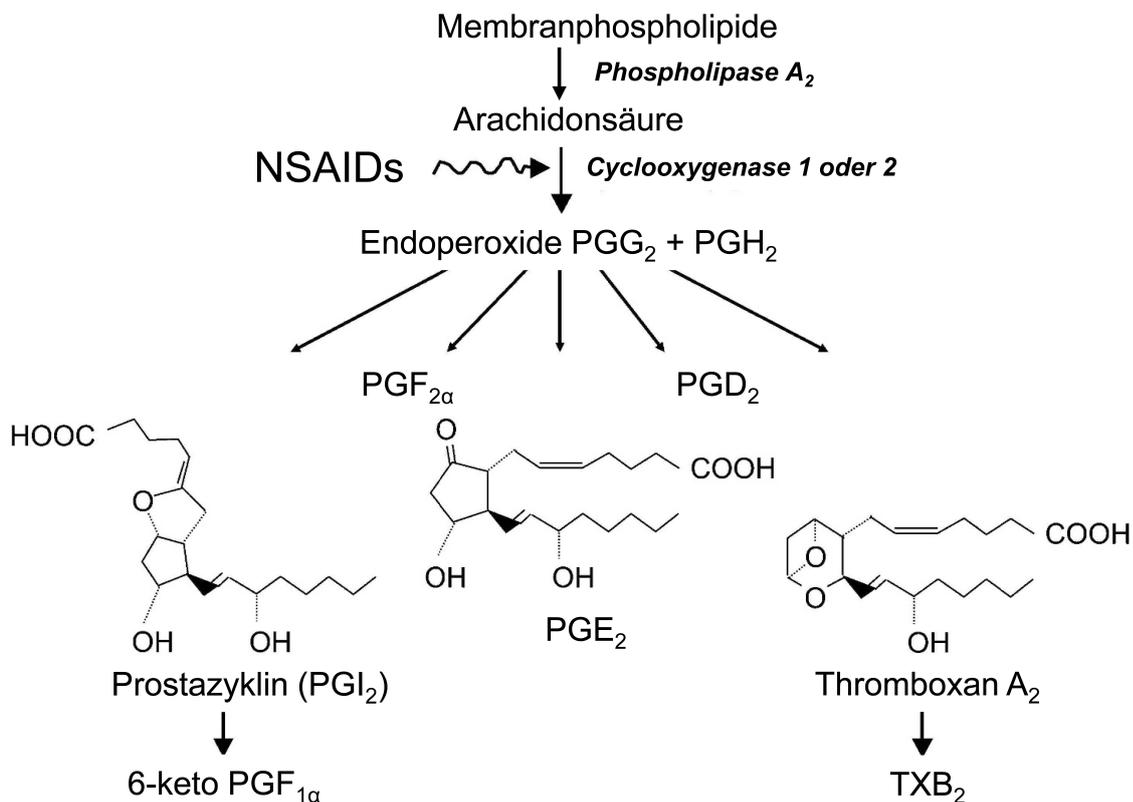


Abbildung 5: Kaskade der Biosynthese verschiedener Prostaglandine (PG) und Thromboxane (TX) unter Beteiligung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (modifiziert nach BOTTING (2004))

Während die COX-1 von verschiedenen Körpergeweben (z.B. Magenschleimhaut, Niere) konstitutiv in hohen Konzentrationen exprimiert wird und unter anderem die Produktion schützenden Magenschleimes und den Blutfluss in den Nierentubuli reguliert, ist die COX-2 ein induzierbares Isoenzym, welches zwar ebenfalls in einigen Geweben (Gehirn, Niere, Rückenmark) konstitutiv exprimiert wird, sich aber vor allem bei fortschreitenden

Entzündungsprozessen unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren vermehrt am Ort der Entzündung anreichert (SMITH et al. 2000).

Die unterschiedlichen Wirkstoffgruppen von NSAID unterscheiden sich vor allem darin, ob sie nichtselektiv beide Isoenzyme hemmen oder eine selektive Hemmung nur eines der beiden Enzyme vorweisen können. Einige NSAID der neueren Generationen zeichnen sich durch eine erhöhte COX-2 Selektivität aus, sodass die antiphlogistische Wirkung verstärkt, die unerwünschten Nebenwirkungen durch die COX-1 Hemmung jedoch reduziert werden. Sogenannte Coxibe sind sogar hochselektive COX-2 Hemmer (FERRER et al. 2018).

Ein drittes COX Isoenzym, COX-3, wurde erst deutlich später entdeckt (BOTTING 2000). Es scheint nur im zentralen Nervensystem vorzukommen und wird für die starke analgetische und antipyretische, aber schwache antiphlogistische Wirkung einiger ZNS-gängiger Analgetika verantwortlich gemacht (CHANDRASEKHARAN 2002).

Durch ihren schwach sauren pK_s Wert² von 3,5 – 5 besitzen die peripher wirkenden sauren Analgetika eine gute Penetrationsfähigkeit in entzündetes Gewebe, welches durch freierwerdende Wasserstoffionen einen sauren pH Wert aufweist. Außerdem besitzen alle peripher wirkenden Analgetika eine hohe Plasmaproteinbindung von über 90 %, was zusätzlich dazu beiträgt, dass die Wirkstoffe durch Exsudationsvorgänge speziell im entzündeten Gewebe akkumulieren (LÖSCHER et al. 2006, FORTH et al. 2017). Im Interstitium des entzündeten Gewebes dissoziieren die schwach sauren Analgetika schließlich von ihrem Plasmaproteinmolekül und reichern sich an (FORTH et al. 2017). Die Ausscheidung aus einem entzündeten Kompartiment erfolgt zudem so langsam, dass am Wirkort über längere Zeit entzündungshemmende und analgetische Wirkstoffspiegel aufrechterhalten werden, während die Serumspiegel schnell abfallen und damit die messbaren Halbwertszeiten oft kurz sind. Dies erklärt auch die Diskrepanz zwischen der angegebenen Halbwertszeit und oft tagelanger klinischer Wirksamkeit von NSAID (LÖSCHER et al. 2006).

2.6.2.2 Analgesie

Prostaglandine, vor allem PG E₂ und Prostacyclin (PG I₂) werden beim Einwirken unterschiedlicher Noxen auf den Organismus durch Induktion der COX-2 vermehrt gebildet. Sie sensibilisieren die Nozizeptoren sensibler Neurone gegenüber Schmerzmediatoren wie Bradykinin, Histamin und Serotonin, indem sie die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen senken (FORTH et al. 2017, HICK und HICK 2017). Eine Hemmung der COX durch NSAID hat demnach eine herabgesetzte Sensibilität sensibler Neurone für Schmerzmediatoren zur Folge und wirkt so analgetisch (VON ENGELHARDT und BREVES 2000).

² negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstanten K_s , gibt die Stärke oder Schwäche einer Säure an

2.6.2.3 Antipyrese

Fieber wird durch exogene Pyrogene verschiedenster Arten (bakterielle Endotoxine, Viren, Parasiten, pyrogene Medikamente) in einer komplexen Reaktionskaskade ausgelöst. Diese regen Makrophagen und Leukozyten zur Bildung endogener Pyrogene wie IL-1, IL-6 und TNF- α an (BAUMGÄRTNER und GRUBER 2011). Die im Blut zirkulierenden endogenen Pyrogene induzieren in den Kapillarendothelien des dem Hypothalamus benachbarten, stark vaskularisierten *Organum Vasculosum Laminae Terminalis* (OVLT) die COX-2-Expression und damit die Synthese von PG E₂ (BAUMGÄRTNER und GRUBER 2011, FORTH et al. 2017). Das freigesetzte PG E₂ aktiviert im Wärmeregulationszentrum im vorderen Hypothalamus Prostanoid-EP₃-Rezeptoren und damit die Bildung des Zellsignalmoleküls cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP), wodurch der Sollwert für die Körperkerntemperatur erhöht wird (FORTH et al. 2017). Durch verminderte Wärmeabgabe und vermehrte Wärmeproduktion steigt als Folge die Körpertemperatur. Antipyretisch wirkende Analgetika hemmen die Bildung von PG E₂ im OVLT und wirken somit der Temperaturerhöhung entgegen.

2.6.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Durch die Hemmung der COX Enzyme stehen verschiedene PG für ihre vielfältigen physiologischen Regulationsfunktionen nicht mehr zur Verfügung. Als Folge ist die Produktion von zytoprotektivem Mukus im einhöhligen Magen von Monogastriden sowie im Labmagen von ruminierenden Tieren herabgesetzt, was das Risiko für ulzerative Gastritiden erhöht (WALSH et al. 2016).

Die Verringerung der Nierenperfusion durch das Fehlen von vasodilatativen PG kann vor allem bei geriatrischen oder allgemein erkrankten, dehydrierten und hypovolämischen Patienten zu Nierenfunktionsstörungen bis hin zu degenerativen Schädigungen der Nierentubuli führen (LUCAS et al. 2018).

Längerfristig können NSAID durch ihre katabole Wirkung auf den Gelenkstoffwechsel zu degenerativen Gelenkschäden führen und durch die gerinnungshemmende Wirkung zur Blutungsneigung.

Grundsätzlich sollten verschiedene Wirkstoffgruppen von NSAID nicht in Kombination miteinander eingesetzt, Dauertherapien vermieden, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung sichergestellt und bei Monogastriden ergänzend schleimhautprotektive Arzneimittel angewandt werden (LÖSCHER et al. 2006).

2.6.4 Zugelassene Wirkstoffe beim Rind

Nach Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung „VO (EU) Nr. 37/2010“ sind in Deutschland derzeit acht entzündungshemmende, fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkstoffe bei

Rindern, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zugelassen. Tabelle 8 (2.6.4.9) zeigt eine Übersicht.

2.6.4.1 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zu den Derivaten der Salicylsäure und besitzt alle Wirkqualitäten der schwachen Analgetika, wirkt daher sowohl zentral als auch peripher analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch (VANE 1971). Bereits die alten Griechen und indigenen Völker Amerikas entdeckten, dass die Blätter und Rinde von Weidenbäumen Schmerzen und Fieber lindern konnten. 1828 konnte erstmals eine geringe Menge Salicin aus Weidenrinde isoliert werden. Erhöhte Konzentrationen von Salicylsäure wurden später in mit pflanzenpathogenen Viren oder Pilzen befallenen Pflanzen verschiedenster Spezies entdeckt (MALAMY et al. 1990). Man erkannte, dass sie bei Gefährdung eine entscheidende Rolle bei der endogenen Signaltransduktion der Pflanzen spielt (RASKIN 1992).

Die Salicylsäure entwickelte sich vom pflanzlichen Signaltransmitter zu einem der meistverkauften und medizinisch eingesetzten Medikamente aller Zeiten. Als ASS eingesetzt basiert ihre Wirkung primär auf einer irreversiblen Hemmung der COX durch Acetylierung eines Serinrests in der Nähe des katalytischen Zentrums (ROTH et al. 1975). Dabei weist das Pharmakon eine deutliche COX-1 Präferenz auf (MITCHELL et al. 1993).

Des Weiteren konnte ein Einfluss von ASS auf I- κ B- α , die inhibitorische Kinase des Transkriptionsfaktors NF- κ B, nachgewiesen werden, in Folge dessen die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8, IFN- β und TNF- α sowie die Aktivierung der COX reduziert wird (KOPP und GHOSH 1994). Außerdem führt ASS über die Hemmung von NF- κ B zu einer gesteigerten Insulinsensitivität, einhergehend mit Hypoglykämie (YUAN et al. 2001, FARNEY et al. 2013a).

Nach einmaliger intravenöser Injektion von 26 mg/kg ASS wurde bei Milchkühen eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 0,5 Stunden festgestellt (WHITTEM et al. 1996). Derzeit ist in Deutschland kein ASS-haltiges Präparat für Rinder erhältlich.

2.6.4.2 Carprofen

Carprofen (CAR) ist ein chirales Arylpropionsäurederivat, das in Form eines R(-)- und eines S(+)-Enantiomers vorliegt und als RS(\pm)-Racematmischung eingesetzt wird. Eine starke Plasmaproteinbindung sorgt für die Anreicherung des Pharmakons in entzündlichen Exsudaten, jedoch ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese im Vergleich zu anderen NSAID gering (LEES et al. 1996).

Wenngleich große Speziesunterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des RS(\pm)-Racemats vorliegen (LEES et al. 2004), konnte *in vitro* eine COX-2 Selektivität des S(+)-Enantiomers und eine nicht selektive COX-1 und COX-2 Hemmung durch das R(-)-Enantiomer

beim Rind festgestellt werden (MICILETTA et al. 2014), sodass geringere Nebenwirkungen im Vergleich zu COX-1 selektiven NSAID zu erwarten sind.

Die Plasmahalbwertszeit von CAR ist mit 44,5 – 64,6 Stunden bei Milchkühen p.p. (LUDWIG et al. 1989) bzw. 30,7 Stunden bei gesunden und 43 Stunden bei an Mastitis erkrankten Kühen (LOHUIS et al. 1991) vergleichsweise lang. Einsatz findet es in der Rindermedizin vorwiegend bei Fieber in Verbindung mit Atemwegserkrankungen und akuter Mastitis. Dabei beträgt die Dosierung 1,4 mg/kg Körpergewicht. Ein Nachteil des Wirkstoffes in der praktischen Anwendung ist die relativ lange Wartezeit von 21 Tagen auf essbare Gewebe.

2.6.4.3 Diclofenac

Diclofenac Natrium, das Salz der 2-[2-(2,6-Dichlorophenylamino)phenyl]Essigsäure), ist ein Arylessigsäurederivat mit stark entzündungshemmender, antinozizeptiver und antipyretischer Wirkung (KRUPP et al. 1973). Bei dem Pharmakon handelt es sich um einen kompetitiven und irreversiblen Hemmer der PG Synthese (KU et al. 1975).

Bei einmaliger intravenöser und intramuskulärer Injektion von Diclofenac Natrium in einer Dosis von 2,2 mg/kg KG konnte bei Milchkühen eine Plasmahalbwertszeit von $4,52 \pm 1,71$ h bzw. $9,46 \pm 2,86$ Stunden mit einer Bioverfügbarkeit von $87,37 \pm 5,96$ % beobachtet werden (YANG et al. 2019). Aber auch die orale Applikation von Diclofenac ist laut SAWAGUCHI et al. (2016) bei ruminierenden Rindern mit einer Bioverfügbarkeit von nahezu 100 % möglich. Der Zulassung von Diclofenac als Arzneimittel für lebensmittelliefernde Rinder um 1990 in Indien folgte ein exorbitantes Aussterben von Populationen verschiedener Geierspezies, welche aufgrund von Rückständen des Medikaments in Rinderkadavern an Nierenversagen verendeten (OAKS et al. 2004). Nach wissenschaftlicher Belegung dieses Kausalzusammenhangs wurden im Jahr 2006 sämtliche Diclofenac-haltige Arzneimittel in Indien, Bangladesch, Pakistan und Nepal verboten. Der Wirkstoff Meloxicam erwies sich als unschädlich für Geier und somit als adäquate Alternative (SWAN et al. 2006). In der Europäischen Union ist Diclofenac für lebensmittelliefernde Tiere offiziell noch zugelassen, jedoch ist seine Anwendung sehr umstritten. Aktuell befindet sich kein Diclofenac-haltiges Präparat auf dem deutschen veterinärmedizinischen Arzneimittelmarkt.

2.6.4.4 Flunixin

Flunixin (FLUN) ist ein Derivat der Nicotinsäure und agiert im Organismus als sehr potenter (FRACCARO et al. 2013) aber nicht selektiver Hemmer der COX-1 und -2 (MICILETTA et al. 2014) und somit der PG Synthese. Als Megluminsalz (Flunixin-Meglumin) beim Rind eingesetzt, zeigt es in vitro eine deutliche COX-1 Präferenz (DONALISIO et al. 2013). Inzwischen sind unterschiedliche Präparate zur intravenösen, intramuskulären, subcutanen und transdermalen Applikation im Handel. Die mittlere Plasmahalbwertszeit der transdermalen Applikationsform beträgt 6,42 Stunden (KLEINHENZ et al. 2016) bzw. 5,2 Stunden

(KLEINHENZ et al. 2018), die der intravenösen etwa 6 (3,4 – 11) Stunden (GLYNN et al. 2013) bzw. $11,6 \pm 8,0$ Stunden (SMITH et al. 2015) bzw. 4,99 Stunden (KLEINHENZ et al. 2016) und die der intramuskulären $15,5 \pm 8,0$ Stunden (SMITH et al. 2015). Eine orale Applikation ist nicht üblich, bei ihrer Untersuchung ergab sich eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 6,2 (5,3 – 6,7) Stunden (ODENSVIK 1995), eine vergleichbar gute Wirksamkeit sowie ein verlängerter Effekt der PG Synthesehemmung gegenüber der intravenösen Applikation. Die hohe Proteinbindung von Flunixin-Meglumin führt trotz unterschiedlicher Halbwertszeiten bei allen Applikationsformen zu einer starken Anreicherung des Medikaments in entzündlichen, proteinhaltigen Exsudaten (LEES et al. 2004) und zu antiphlogistischen Wirkungen bis zu 48 Stunden post applicationem (THIRY et al. 2017).

Zugelassen ist FLUN beim Rind zur Behandlung von akuten Mastitiden, Atemwegserkrankungen und Lahmheiten in Verbindung mit *Dermatitis Digitalis*, *Dermatitis Interdigitalis* und interdigitaler Phlegmone. Die Dosierung beträgt 1,1 – 2,2 mg/kg Körpergewicht bzw. 3,3 mg/kg Körpergewicht bei transdermaler Applikation. Die Wartezeit beträgt (je nach Präparat) 4 – 10 Tage auf essbare Gewebe und 24 – 36 Stunden auf Milch.

2.6.4.5 Ketoprofen

Ketoprofen (KET) ist ein chirales Arylpropionsäurederivat, das wie Carprofen in Form eines R(-)- und eines S(+)-Enantiomers vorliegt und als (50:50) RS(±)-Racematmischung eingesetzt wird. Ähnlich wie FLUN weist der Wirkstoff eine COX-1 Selektivität auf (DONALISIO et al. 2013).

Nach separater intravenöser Injektion zeigen beide Enantiomere eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit von 1,30 (R(-)) bzw. 2,19 (S(+)) Stunden (LANDONI und LEES 1995) bzw. 1,35 und 1,70 Stunden (IGARZA et al. 2004) bei Kälbern, 0,91 bzw. 0,71 Stunden bei frischlaktierenden Kühen und 0,33 bzw. 0,26 Stunden bei hochtragenden Kühen (IGARZA et al. 2004). Die intramuskuläre Injektion geht bei vier Wochen alten Kälbern mit einer etwas längeren Plasmahalbwertszeit von $2,45 \pm 0,48$ Stunden (R(-)) bzw. $3,02 \pm 0,60$ Stunden (S(+)) einher (PLESSERS et al. 2015). Im entzündeten Gewebe verbleibt der Wirkstoff jedoch bei Kälbern $17,47 \pm 5,45$ Stunden (LANDONI und LEES 1995).

KET ist aufgrund seiner besonders kurzen Wartezeit von 1 bzw. 4 Tagen (intravenöse bzw. intramuskuläre Applikation) auf essbare Gewebe und 0 Tagen auf Milch in der Nutztierpraxis sehr beliebt. Einsatz findet es bei respiratorischen Erkrankungen, Mastitiden und zur Linderung postoperativer Schmerzen nach Enthornung und Kastration.

2.6.4.6 Meloxicam

Meloxicam (MEL) ist ein Enolsäurederivat und gehört zu einer neueren Generation von NSAID. Eine Besonderheit des Wirkstoffs liegt in der ausgeprägten COX-2 Selektivität, welche unter

anderem für die geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen verantwortlich ist (LUGER et al. 1996).

MEL wird in der Leber oxidiert und anschließend überwiegend über die Niere sowie zu geringen Teilen über die Galle mit dem Kot ausgeschieden (SCHMID et al. 2008). Die ungewöhnlich starke Ausscheidung von Metaboliten über die Nieren führte jedoch bei Ratten zu starken Nierenschäden (BURUKOGLU et al. 2016).

Seine antiendotoxischen Eigenschaften (KÖNIGSSON et al. 2002) begründen seinen erfolgreichen Einsatz bei akuten Mastitiden (MCDUGALL et al. 2016) und als begleitende Therapie von Durchfallerkrankungen bei Kälbern (TODD et al. 2010) neben der regulären Anwendung bei chirurgischen Eingriffen und entzündlichen Erkrankungen. Es stehen verschiedene Präparate zur oralen, intravenösen oder subcutanen Applikation bei Rindern zur Verfügung. Der Wirkstoff ist beim Rind durch eine relativ lange Plasmahalbwertszeit von 28 Stunden (COETZEE et al. 2009) bzw. 16,7 (13,7 – 21,3) Stunden (GLYNN et al. 2013) bei oraler Applikation (1 mg/kg), $21,86 \pm 3,03$ Stunden (COETZEE et al. 2012) bzw. $21,51 \pm 4,6$ Stunden (CAGNARDI et al. 2017) bei intravenöser Injektion (0,5 mg/kg) und $16,1 \pm 4,45$ Stunden (MELENDEZ et al. 2018, MELENDEZ et al. 2019) bei subcutaner Injektion (0,5 mg/kg) gekennzeichnet. Die Wartezeit der in Deutschland zugelassenen Präparate beträgt 15 Tage auf essbare Gewebe und 5 Tage auf Milch.

2.6.4.7 Metamizol

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat aus der Gruppe der nichtsauren antipyretischen Analgetika mit starker analgetischer und antipyretischer, aber schwacher entzündungshemmender Wirkung (CAMPOS et al. 1999). Das Pharmakon gehört nicht zu den klassischen (sauren) NSAID und weist neben der Hemmung von COX-1 und -2 komplexe weitere Wirkungen auf, welche, ebenso wie die pharmakokinetischen Eigenschaften, bei Tieren noch wenig erforscht sind. Eine vergleichsweise geringe Proteinbindung von weniger als 60 % des Wirkstoffes ermöglicht lediglich eine geringe Akkumulation in entzündetem Gewebe und erklärt somit teilweise die schwache entzündungshemmende Wirkung. Innerhalb weniger Minuten nach der Applikation wird die Vorläufersubstanz Metamizol in den aktiven Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAA) umgewandelt, welcher sowohl in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem nachzuweisen ist (zusammengefasst von JASIECKA et al., 2014). An letztgenannter Lokalisation bewirkt MAA über die Hemmung der COX-3 eine zentrale Analgesie (CHANDRASEKHARAN 2002). Außerdem sind seine Interaktionen mit opioiden (TORTORICI und VANEGAS 2000) und cannabinoiden (ROGOSCH et al. 2012) Rezeptoren bekannt, die höchstwahrscheinlich maßgeblich zu seinem analgetischen Effekt beitragen. Nicht zuletzt wirkt Metamizol auch spasmolytisch, was seinen bevorzugten Einsatz bei viszeralen Koliken, Schlundverstopfung sowie peri- bzw. postoperativ bei Labmagenverlagerungen, Darmverschlüssen und ähnlichen Erkrankungen bedingt (BRAUN

et al. 2019). Weitere Indikationen sind fieberhafte Erkrankungen wie akute Mastitiden, Arthritiden, Neuritiden und Tendovaginitiden.

Angewandt wird Metamizol als langsame, intravenöse Infusion in einer Dosierung von 20 – 40 mg/kg Körpergewicht. Eine Peakkonzentration im Plasma (hier: Pferd) wird bei intravenöser Applikation bereits nach 0,08 Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt $3,34 \pm 0,40$ Stunden (GIORGI et al. 2017). Die Wartezeit beim Rind beträgt 12 Tage auf essbare Gewebe und 4 Tage auf Milch.

2.6.4.8 Tolfenaminsäure

Tolfenaminsäure ist ein NSAID aus der Gruppe der Fenamate und hat entzündungshemmende, fiebersenkende und schmerzstillende Eigenschaften. Der Wirkstoff hemmt nicht allein die COX Enzyme, sondern nimmt zudem hemmenden Einfluss auf den Calciumeinstrom in neutrophile Granulozyten und reduziert so deren Aktivität im Hinblick auf die Bildung proinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene wie LTB₄ und LTC₄ (ALANKO et al. 1989, MOILANEN und KANKAANRANTA 1994). Durch diese Wirkweise sind gastrointestinale Nebenwirkungen bei Tolfenaminsäure gering.

Bei Kälbern ist die entzündungshemmende Wirkung dieses NSAID bei intravenöser (LANDONI et al. 1996) und intramuskulärer (LEES et al. 1998) Injektion in einer Konzentration von 2 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen, jedoch mit großen Unterschieden hinsichtlich der mittleren Verweildauer des Pharmakons im Blut (2,57 Stunden bei intravenöser Injektion bzw. 11,91 Stunden bei intramuskulärer Injektion). Auch bei Schafen wurde die Anwendung des Arzneimittels bereits untersucht (CORUM et al. 2018) und die Verträglichkeit festgestellt, die Wirksamkeit im Rahmen von Entzündungsreaktionen jedoch noch nicht überprüft.

Seit 2017 ist Tolfenaminsäure auch für die Anwendung bei Rind und Schwein zugelassen. Die Indikationen beschränken sich auf Pneumonien und akute Mastitiden. Die Wartezeit beträgt bei intramuskulärer Injektion 12 Tage auf essbare Gewebe und 0 Tage auf Milch, bei intravenöser Injektion 4 Tage auf essbare Gewebe und 24 Stunden auf Milch.

2.6.4.9 Übersichtstabelle

Tabelle 8: Übersicht über nach Tab. 1 des Anhangs der VO (EU) Nr. 37/2010 für Rinder, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zugelassene NSAID

Wirkstoff	COX - Präferenz	Halbwertszeit (h)		Indikationen	Wartezeit (Tage)	
		Appl.	T 1/2		M	F
Acetylsalicylsäure ¹ Carprofen	COX-1	i.v.	0,5	k.A.	k.A.	k.A.
	COX-2	i.v.	30	Atemwegserkrankungen, Mastitiden	0	21
		i.m.	50			
Diclofenac ¹	COX-2	i.v.	5	k.A.	k.A.	k.A.
		i.m.	10			
Flunixin	COX-1	t.d.	6	Atemwegserkrankungen, Mastitiden, Lahmheit (DD, DID, PH)	1-1,5	4-10
		p.o.	6			
		i.v.	6			
		i.m.	15			
Ketoprofen	COX-1	i.v.	1-2	Atemwegserkrankungen, Mastitiden, Enthornung, Kastration	0	1-4
		i.m.	2-3			
Meloxicam	COX-2	p.o.	20	Atemwegserkrankungen, Mastitiden	5	15
		i.v.	20			
		s.c.	16			
Metamizol	k.A.	i.v.	3	Kolik, Schlundverstopfung, Mastitiden, Lumbago, Arthritiden, Neuritiden, Tendovaginitiden	4	12
Tolfenaminsäure	k.A.	i.v.	8-15	Pneumonien, Mastitiden	0-1	4-12
		i.m.	k.A.			

COX = Cyclooxygenase, k.A.: keine Angabe, Appl. = Applikationsform, i.v. = intravenös, i.m. = intramuskulär, s.c. = subcutan, p.o. = per os, t.d. = transdermal, T 1/2 = Plasmahalbwertszeit, M = Milch, F = Fleisch, DD = *Dermatitis Digitalis*, DID = *Dermatitis Interdigitalis*, PH = (interdigitale) Phlegmone.

¹Derzeit ist kein zugelassenes Präparat auf dem deutschen veterinärmedizinischen Arzneimittelmarkt. Es können daher keine Indikationen oder Wartezeiten angegeben werden.

2.6.5 Einsatz von Nichtsteroidalen Antiphlogistika im peripartalen Zeitraum

2.6.5.1 Flunixin post partum

Bisher veröffentlichte Forschungsprojekte zum Einsatz von FLUN bei Milchkühen nach der Kalbung lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Bereits WAELCHLI et al. (1999) entdeckten ein signifikant erhöhtes Risiko für mit FLUN behandelte Kühe nach einem Kaiserschnitt eine Nachgeburtsverhaltung aufzuweisen, was sie auf die stark ausgeprägte Hemmung der PG Synthese und somit auch der Synthese von PGF-2 α zurückführten.

SHWARTZ et al. (2009) injizierten FLUN initial 5 Stunden p.p. und weitere 3 Tage täglich jeweils in einer Dosis von 2,2 mg/kg Körpergewicht intravenös. Bei der Gruppe der behandelten Kühe (N = 14) kam es zu einer leichten Erhöhung der Körpertemperatur um durchschnittlich 0,23°C gegenüber der Kontrollgruppe (N = 12), bei der die Arbeitsgruppe anstelle des Medikaments sterile isotonische Kochsalzlösung injizierte. Die Arbeitsgruppe vermutete, dass die Erhöhung der Körpertemperatur auf die Blockade der prostaglandininduzierten Vasodilatation durch FLUN zurückzuführen sein könnte. Weiterhin kam es in den ersten 6 Tagen nach der Kalbung zu einer verminderten Trockenmasseaufnahme bei den behandelten Tieren. Hier vermutete die Arbeitsgruppe einen Zusammenhang mit der erhöhten Körpertemperatur. Zwei der behandelten Tiere zeigten eine Nachgeburtsverhaltung, demgegenüber kam keine Nachgeburtsverhaltung bei der Kontrollgruppe vor. Die Milchleistung in den ersten 35 Tagen nach der Kalbung zeigte keinerlei positive Effekte der Behandlung. Die Ergebnisse dieser Studie lassen schlussfolgern, dass die Behandlung mit FLUN ab 5 Stunden p.p. das Risiko für Nachgeburtsverhaltungen erhöht, die Trockenmasseaufnahme reduziert und keine positiven Effekte auf die Milchleistung der Folgelaktation hat.

In einer Studie von GIAMMARCO et al. (2016) wurde FLUN innerhalb von 12 Stunden p.p. einmalig in einer Dosis von 2,2 mg/kg Körpergewicht intravenös appliziert. Eine weitere Gruppe von Kühen erhielt im gleichen Zeitfenster CAR in einer Dosis von 1,4 mg/kg subcutan injiziert. Die Kontrollgruppe erhielt eine Injektion von 2 ml steriler Natriumchloridlösung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich die Gabe beider NSAID positiv auf die Abgangsrate auswirkte, die bei den beiden behandelten Gruppen deutlich niedriger war, als bei der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: 25 %, FLUN Gruppe: 15 %, CAR Gruppe: 5 %). Zudem fand die Arbeitsgruppe bei den mit NSAID behandelten Gruppen einen größeren Erstbesamungserfolg (35 % in der Gruppe der behandelten Tiere, 10 % in der Kontrollgruppe; $p < 0,001$). Man schlussfolgerte, dass die Gabe von NSAID innerhalb von 12 Stunden nach der Kalbung einen positiven Einfluss auf die metabolische Umstellungsphase und somit auch auf die Reproduktionskennzahlen des Betriebs haben könnte.

Die Arbeitsgruppe um NEWBY et al. (2017) wandte FLUN erstmalig a.p. zum Zeitpunkt der Umsetzung in den Abkalbbereich, ein zweites Mal 18 Stunden und ein drittes Mal 36 Stunden später an. Als deutlich wurde, dass die Anzahl der Totgeburten bei den behandelten Tieren (N = 34) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (N = 38) anstieg (36,5 % vs. 5,3 %; $p = 0,02$), wurde das Studiendesign angepasst: Die weiteren 148 Kühe erhielten schließlich erst eine Stunde nach der Geburt und weitere 24 Stunden später das Medikament oder das Placebo (sterile isotonische Kochsalzlösung) in einer Menge von 25 ml je Kuh bzw. 22 ml je Färse (geschätzte Dosierung von Flunixin-Meglumin: 1,1 – 2,2 mg/kg Körpergewicht) intravenös appliziert. Die Behandlung mit FLUN erhöhte signifikant das Risiko für Nachgeburtshaltungen, welches zudem positiv mit dem Risiko für akute puerperale Metritiden korrelierte. Auch die Milchleistung wurde in dieser Studie durch FLUN insofern negativ beeinflusst, als dass Tiere mit Nachgeburtshaltung eine reduzierte Milchleistung zeigten.

Inwiefern eine Behandlung nach erfolgter Ablösung der Nachgeburt den Verlauf des Puerperiums, die Fruchtbarkeit und die Milchleistung der Folgelaktation beeinflusst, ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht bekannt.

2.6.5.2 Meloxicam post partum

NEWBY et al. (2013) injizierten MEL 24 Stunden nach der Kalbung in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht bei Kühen und Färsen, bei deren Kalbung Geburtshilfe geleistet wurde. Es konnten keine positiven Effekte der Behandlung auf die Trockenmasseaufnahme, die Milchleistung, Stoffwechselfparameter im Blut oder Erkrankungsinzidenzen festgestellt werden. Die Arbeitsgruppe vermutete, dass das NSAID zu spät nach der Kalbung verabreicht wurde.

Auch MAINAU et al. (2014) fanden keine signifikanten positiven Effekte der Behandlung mit MEL im Mittel 3,4 Stunden (maximal 6 Stunden) nach der Kalbung. Lediglich die Aktivität der behandelten Erstkalbskühe war gegenüber den nicht behandelten Erstkalbskühe signifikant erhöht.

Die Gabe eines oralen MEL Bolus (675 mg) 12 – 36 Stunden nach der Kalbung hatte laut CARPENTER et al. (2016) eine höhere tägliche Milchleistung verglichen mit der Kontrollgruppe zur Folge ($p < 0,05$; MEL-Gruppe: 36,8 kg, Kontrollgruppe: $32,8 \pm 2,2$ kg). Zudem war die Tendenz erkennbar, dass mehr Tiere aus der Kontrollgruppe im Zeitraum von 365 Tagen aus der Herde abgingen (42 % der Kontrollgruppe vs. 26 % bei der MEL-Gruppe). SWARTZ et al. (2018) verglichen die Gabe eines oralen MEL-Bolus in einer Dosierung von 1 mg/kg bei Milchkühen 48 bis 6 Stunden a.p. und innerhalb von 12 Stunden p.p. Eine dritte Gruppe erhielt jeweils einen Placebobolus. In dieser Studie produzierten die a.p. behandelten Kühe mit leichtem Kalbeverlauf (eutokisch) signifikant mehr Milch, Milchfett und Eiweiß als die (eutokische) Placebogruppe, während die p.p. behandelten (eutokischen) Kühe keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe aufwiesen. Kühe mit Schweregeburten

(dystokisch) zeigten grundsätzlich keine Unterschiede zur Placebogruppe. Dies bestätigt die Ergebnisse von NEWBY et al. (2013), sodass die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass eine Gabe von MEL bei Kühen mit Schweregeburten keine Vorteile bietet. Die Aktivität war in den mit MEL behandelten Gruppen geringer als in der Placebogruppe, was der Hypothese der Arbeitsgruppe widersprach. Durch häufigere Liegeperioden während der Abkalbung in der a.p. behandelten Gruppe näherte sich der Geburtsverlauf von Jungkühen dem von Mehrkalbskühen an. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass ein vermehrtes Liegen rund um die Kalbung auch bedeuten könnte, dass die Tiere entspannter sind und weniger Schmerz empfinden, welcher zu Rastlosigkeit führt. Es konnten keine Effekte der Behandlung auf die Krankheitsinzidenz im Puerperium festgestellt werden.

SHOCK et al. (2018) behandelten Kühe unmittelbar nach der Kalbung oral mit MEL (N = 1.009, Kontrollgruppe: N = 1.644) und stellten eine höhere Milchleistung, ein geringeres Risiko für subklinische Mastitis und eine niedrigere Abgangsrate bei den behandelten Kühen fest.

Eine niedrigere Abgangsrate bei mit MEL behandelten Kühen (12 % vs. 25 %) fanden auch VAN SOEST et al. (2018) bei Kühen mit klinischer Mastitis im Vergleich zu Tieren, die lediglich mit einem Antibiotikum behandelt wurden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von MCDOUGALL et al. (2016) war bei den mit MEL behandelten Tieren der Besamungsindex besser, Zwischenkalbezeit und Gützeit waren kürzer und eine Kosten-Nutzen-Simulation ergab für Tiere mit klinischen Mastitiden deutliche ökonomische Vorteile der zusätzlichen Gabe von MEL für den Landwirt. Hier handelt es sich zwar um spezifisch erkrankte Kühe zu Beginn der Laktation und nicht um gesunde Kühe unmittelbar nach der Kalbung, dennoch wird aus diesen Ergebnissen der positive Effekt von Entzündungsreduktion, Schmerzfreiheit und Wohlbefinden auf die Reproduktion und damit auch die Leistung von Milchkühen deutlich. PASCOTTINI et al. (2020) injizierten MEL von Tag 10 bis Tag 13 p.p. täglich bei gesunden Milchkühen (N = 20, Kontrollgruppe: N = 22) und stellten signifikant niedrigere Konzentrationen von Hp und BHB sowie höhere Konzentrationen von Glucose bei den behandelten Kühen fest. Außerdem untersuchten sie ausführlich die Aktivität von neutrophilen Granulozyten, wobei sie eine signifikant verstärkte Phagozytoseaktivität bei behandelten Tieren entdeckten. Es konnten jedoch keine Unterschiede in der Milchleistung, den Milchhaltsstoffen und der Zytologie des Endometriums festgestellt werden.

2.6.5.3 Acetylsalicylsäure post partum

BERTONI und TREVISI (2004) applizierten ASS an 5 aufeinanderfolgenden Tagen nach der Kalbung in einer Dosierung von 15 g pro Tier und Tag an den ersten 3 und 7,5 g pro Tier und Tag an den letzten 2 Tagen intramuskulär. Die Peak Milchleistung der behandelten Tiere war tendenziell höher als die der Kontrollgruppe. Zudem waren in der behandelten Gruppe der Erstbesamungserfolg größer (50 vs. 27 %), der Besamungsindex niedriger (2,11 vs. 2,33), die Gützeit kürzer (126 vs. 133 Tage) und es wurden weniger Kühe aufgrund von Unfruchtbarkeit

aus der Herde entfernt (1 vs. 2). Der Plasma Zinkspiegel der behandelten Kühe war an Tag 7 p.p. signifikant höher bei den behandelten Kühen, die Konzentrationen von Hp und Cp sowie TP und Globulin waren teilweise signifikant niedriger. Allerdings zeigten die behandelten Tiere eine höhere Metritisinzidenz (30 vs. 18 %), eine stärkere und verlängerte Abnahme der Körperkondition (engl.: *Body Condition Score*, BCS (EDMONSON et al. 1989)) (-1.08 vs. -0,92 BCS Punkte), einen niedrigeren Plasma Glukosespiegel und höhere Konzentrationen der NEFA und des Leberenzym Aspartat-Amino-Transferase (AST). Eine mögliche Erklärung für die letztgenannten Ergebnisse ist die höhere Peak Milchleistung einhergehend mit einer stärker ausgeprägten negativen Energiebilanz. Die Wiederholung der Studie auf einem weiteren Milchviehbetrieb (TREVISI und BERTONI 2008) bestätigte die oben beschriebenen Funde. Beide Datensätze der Arbeitsgruppe fusioniert ergaben eine statistisch signifikant höhere Milchleistung der behandelten Tiere gegenüber der Kontrollgruppe.

FARNEY et al. (2013) verabreichten ASS an 7 aufeinanderfolgenden Tagen p.p. über das Trinkwasser ($123,3 \pm g$ pro Tier und Tag) und verglichen die Auswirkungen bei Kühen unterschiedlicher Laktationszahlen. Bei behandelten Kühen mit drei oder mehr Laktationen war die 305 Tage Milchleistung um 21 % und der Milchfettgehalt um 30 % erhöht. Des Weiteren zeigte sich in dieser Gruppe, wie bei BERTONI und TREVISI (2004), eine signifikant erhöhte Metritisinzidenz. Behandelte erstlaktierende Kühe zeigten dagegen eine um 8 % niedrigere Milchleistung im Vergleich mit der Kontrollgruppe und ein tendenziell erhöhtes Abgangsrisiko. Außerdem stellte die Arbeitsgruppe bei behandelten Tieren eine reduzierte Insulinresistenz fest, die mit Hypoglykämie und einer vermehrten hepatischen Einlagerung von Triglyceriden einherging. Die NEB der behandelten Tiere war schwerer ausgeprägt als die der Kontrollgruppe.

MONTGOMERY et al. (2019), welche ein nahezu identisches Behandlungsschema wie FARNEY et al. (2013) anwandten, fanden keine Beeinflussung der Behandlung auf die Plasmakonzentrationen von NEFA, BHB, Lactat, Adiponektin, Insulin, Hp und TNF- α , stellten aber an Tag 7 eine um 25 % reduzierte Glukosemetabolisierung und eine tendenziell erhöhte Plasma-Glucagonkonzentration der behandelten Tiere fest, was den Verdacht der Beeinflussung der Glukosehomöostase durch ASS erhärtet, aber nicht erklärt.

CARPENTER et al. (2016) drenchten 125 g ASS pro Tier und Tag beginnend an Tag 2 p.p. für 3 aufeinanderfolgende Tage. Milchleistung und Proteingehalt der Milch waren in der behandelten Gruppe (N = 51) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (N = 51). Die Konzentrationen von BHB war niedriger, jedoch war die Haptoglobinkonzentration in der behandelten Gruppe höher. Die Körperkondition, NEFA, PON und die Gützeit zeigten keine Unterschiede.

Die viermalige Gabe eines oralen ASS Bolus (100 mg/kg KG) innerhalb von 12 Stunden p.p. und darauf folgend alle weiteren 12 Stunden (N = 278) bewirkte signifikant niedrigere

Konzentrationen von Hp im Serum der behandelten Kühe verglichen mit der Kontrollgruppe (BARRAGAN et al. 2018a, BARRAGAN et al. 2020b). Bei Kühen mit Läsionen an der Vulva berichteten die Autoren zudem eine geringere Serumkonzentration von Substanz P gegenüber den Kühen mit vulvalen Läsionen aus der Placebogruppe (N = 285) (BARRAGAN et al. 2018a). Außerdem berichteten die Autoren (BARRAGAN et al. 2020a) eine gesteigerte Milchleistung, eine verkürzte Gützeit und einen geringeren Bedarf an Spermaportionen für eine erfolgreiche Konzeption bei den behandelten Kühen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die zweimalige orale Gabe von ASS in einer Dosis von 200 mg/kg KG innerhalb von 12 Stunden p.p. und erneut 24 Stunden später (N = 121; Kontrollgruppe: N = 125) führte in einer anderen Studie der Arbeitsgruppe nicht zu niedrigeren Hp Konzentrationen im Serum (BARRAGAN et al. 2020c). Mehrkalbskühe (N = 82) wiesen nach dieser Behandlung jedoch signifikant niedrigere Serum BHB Konzentrationen auf und gaben 1,64 kg mehr Milch innerhalb der ersten 60 Tage p.p. als unbehandelte Kontrollkühe (N = 87). Zudem war das Metritisrisiko der behandelten Kühe in dieser Studie geringer und die Gützeit tendenziell kürzer im Vergleich zur Kontrollgruppe (BARRAGAN et al. 2021).

2.6.5.4 Carprofen post partum

In einer Studie von STILWELL et al. (2014) wurde CAR 6 Stunden p.p. in einer Dosis von 1,4 mg/kg intravenös verabreicht. Kühe, die das Medikament erhalten hatten, zeigten eine höhere 305 Tage Milchleistung als Kühe, die mit einem Placebo behandelt wurden. Zudem wurden behandelte Kühe innerhalb der ersten Tage nach der Geburt häufiger beim Fressen beobachtet. Jedoch war die Rate der trächtigen Tiere nach 220 DIM bei den behandelten Kühen niedriger als bei den unbehandelten. Die Arbeitsgruppe vermutete, dass die höhere Milchleistung bei den behandelten Tieren die Fruchtbarkeit negativ beeinflusst haben könnte. MEIER et al. (2014) wandten CAR entweder an den Tagen 1, 3 und 5 p.p. (N = 214) oder an den Tagen 19, 21 und 23 p.p. (N = 204) an, um mögliche Effekte zu beobachten und den optimalen Zeitpunkt der Applikation zu eruieren. Es konnten bei keinem der beiden Behandlungszeitpunkte positive Effekte auf Milchleistung, Fruchtbarkeit und allgemeine Gesundheitsparameter festgestellt werden. Lediglich die Konzentration von BHB war im Serum der früh nach der Kalbung behandelten Kühe niedriger als in der Kontrollgruppe und der spät behandelten Gruppe, was einen positiven Einfluss der Schmerzreduktion auf die Futteraufnahme und die negative Energiebilanz im peripartalen Zeitraum schlussfolgern lässt. Wie unter 2.6.5.1 beschrieben, fanden GIAMMARCO et al. (2016) niedrigere Abgangsraten und größere Erstbesamungserfolge bei innerhalb von 12 Stunden nach der Kalbung mit CAR behandelten Kühen.

2.6.5.5 Ketoprofen post partum

RICHARDS et al. (2009) stellten keine signifikanten Effekte einer zweimaligen intramuskulären Gabe von KET (3 mg/kg KG) direkt und 24 Stunden nach der Kalbung auf die Inzidenz von Puerperalerkrankungen, die Milchleistung und die Fruchtbarkeit in der Folgelaktation fest. Jedoch war in dieser Studie das Risiko für Nachgeburtsverhaltungen in der Kontrollgruppe (N = 227) gegenüber der mit KET behandelten Gruppe (N = 220) 1,7-fach erhöht ($p = 0,07$). Die intramuskuläre Applikation von KET (3 mg/kg KG) am Tag der Kalbung und weitere 3 Tage in Folge bewirkte bei Kühen signifikant reduzierte Hp, NEFA, BHB und TNF- α Konzentrationen (KOVACEVIC et al. 2018). Zudem konnte eine signifikant höhere Milchleistung der behandelten Kühe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden, wenn man die Kühe mit überdurchschnittlicher Milchleistung betrachtet. Bei Kühen mit unterdurchschnittlicher Milchleistung oder allen Kühen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. GLADDEN et al. (2018) wandten KET einmalig innerhalb von 3 Stunden nach der Kalbung bei Kühen und Kälbern an. Als Marker für Stress, Entzündung und Gewebeschädigung wurden Plasma Cortisol, Creatinkinase, L-Laktat und TP genutzt, die Milchleistung wurde nicht untersucht. Es konnten keine Effekte der Behandlung auf die genannten biochemischen Parameter festgestellt werden.

2.6.5.6 Übersichtstabelle

Tabelle 9 fasst die bisher erforschten Effekte verschiedener peripartal angewandter NSAID auf die Gesundheit und Leistung von Milchkühen zusammen.

Tabelle 9: Effekte der peripartalen Applikation verschiedener NSAID auf Tiergesundheit, Milchleistung und Fruchtbarkeit von Milchkühen

	Applikation	Effekte			Literaturquelle
		GES	ML	FR	
FLUN	nach Kaiserschnitt	↓(NGV)*	-	-	WAELCHLI et al. 1999
	5h p.p. + 3 Tage tägl.	↓(NGV)	→	-	SHWARTZ et al. 2009
	≤ 12h p.p.	↑	-	↑(EB)*	GIAMMARCO et al. 2016
	a.p.	↓(TG)*	-	-	NEWBY et al. 2017 (a)
	1h p.p. + 24h p.p.	↓(NGV)*	↓	-	NEWBY et al. 2017 (b)
MEL	24h p.p., Dystokie	→	→	→	NEWBY et al. 2013
	≤ 6h p.p.	→	→	→	MAINAU et al. 2014
	12 – 36h p.p.	↑	↑*	-	CARPENTER et al. 2016
	48 – 6h a.p.	-	↑*	-	SWARTZ et al. 2018 (a)
	≤ 12h p.p.	-	→	-	SWARTZ et al. 2018 (b)
	Tag 1 p.p.	↑*	↑*	-	SHOCK et al. 2018
	Tag 10 - 13 p.p. tägl.	↑* (Hp)	→	→	PASCOTTINI et al. 2020
ASS	5 Tage p.p. tägl.	↓ (METR)	↑	↑	BERTONI et al. 2004
	5 Tage p.p. tägl.	↓ (METR)	↑*	↑	TREVISI und BERTONI 2008
	7 Tage p.p. tägl.	↓ (METR)	↑*	-	FARNEY et al. 2013 (b)
	3 Tage p.p. tägl.	-	↑*	-	CARPENTER et al. 2016
	ab 12h p.p. 4x je 12h	↑*(Hp)	-	-	BARRAGAN et al. (2018)
	7 Tage p.p. tägl.	→	→	→	MONTGOMERY et al. 2019
	2 Tage p.p. tägl.	↑*(BHB)	↑*	-	BARRAGAN et al. 2020 (c)
	ab 12h p.p. 4x je 12h	↑*(SCC)	↑*	↑*	BARRAGAN et al. 2020 (a)
	ab 12h p.p. 4x je 12h	↑(Hp)	-	-	BARRAGAN et al. 2020 (b)
	2 Tage p.p. tägl.	↑*(METR)	-	↑*	BARRAGAN et al. 2021
CAR	6h p. p.	-	↑	↓	STILWELL et al. 2014
	Tag 1, 3 + 5 p.p.	→	→	→	MEIER et al. 2014 (a)
	Tag 19, 21 + 23 p.p.	→	→	→	MEIER at al. 2014 (b)
	≤ 12h p.p.	↑	-	↑(EB)*	GIAMMARCO et al. 2016
KET	≤ 1h p. p. + 24h p.p.	→	→	→	RICHARDS et al. 2009
	Tag 1 + 3 Tage tägl.	↑*	↑*	-	KOVACEVIC et al. 2018
	≤ 3h p.p.	→	→	→	GLADDEN et al. 2018

FLUN = Flunixin, MEL = Meloxicam, ASS = Acetylsalicylsäure, CAR = Carprofen, KET = Ketoprofen, GES = Gesundheit, ML = Milchleistung, FR = Fruchtbarkeit, NGV = Nachgeburtshaltung, TG = Totgeburt, EB = Erstbesamungserfolg, Hp = Haptoglobinkonzentration, BHB = BHB Konzentration, SCC = *Somatic Cell Count*, ↑ = positiver Effekt, ↓ = negativer Effekt, → = kein Unterschied zur Kontrollgruppe, - = nicht bekannt, * = signifikanter Effekt ($p < 0,05$)

2.7 Fazit

Akute Phase Proteine können unter dem Einsatz geeigneter Nachweisverfahren als weitgehend unspezifische diagnostische Marker für vielfältige Entzündungsreaktionen im Organismus der Milchkuh angewandt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass die Kalbung einen multifaktoriellen Stressor für die Kuh darstellt, sind APP dazu geeignet, den Grad der Belastung der Kuh im peripartalen Zeitraum einzuschätzen. Um dies in der Praxis umzusetzen, müssen jedoch zunächst folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie unterscheiden sich verschiedene Betriebe hinsichtlich der Serumkonzentrationen verschiedener APP innerhalb der ersten Woche p.p.?
- Welches APP ist der aussagekräftigste diagnostische Marker für Entzündungsreaktionen in der ersten Woche p.p.?
- Welches Probenmaterial eignet sich am besten für die Bestimmung dieses Proteins?
- Welche der aktuell gängigen Nachweismethoden ist die präziseste?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde zunächst eine Vorstudie durchgeführt.

Die mit der Geburt einhergehenden Entzündungsprozesse sind zum Teil physiologischer Natur und nicht vermeidbar oder sogar notwendig. Überschießenden Entzündungsprozessen jedoch könnte durch den gezielten Einsatz von Arzneimitteln mit schmerzlindernder, fiebersenkender und entzündungshemmender Komponente entgegengewirkt werden. Vorherige Studien zum Einsatz von NSAID p.p. lieferten unterschiedliche, zum Teil kontroverse Ergebnisse. Geringe Tierzahlen und mangelndes Wissen über den besten Zeitpunkt der Medikamentenapplikation waren dabei häufig limitierende Faktoren für aussagekräftige Ergebnisse. In der vorliegenden Hauptstudie wurden je 250 Kühe in die Behandlungs- und die Placebogruppe aufgenommen und somit ein großer Stichprobenumfang garantiert. Flunixin-Meglumin wurde 24 – 36 Stunden p.p. als transdermales Präparat und nur bei Kühen ohne Anzeichen einer Nachgeburtshaltung angewandt, um eine negative Beeinflussung des Ablöseprozesses zu vermeiden. Die transdermale Applikationsform reduzierte zusätzlich den Stress, den eine intravenöse oder intramuskuläre Injektion des Medikaments für die Tiere bedeutet hätte. Die Arbeitshypothese lautete, dass die Entzündungshemmung und Schmerzreduktion durch das angewandte NSAID das Wohlbefinden der Tiere steigern, zu einer vermehrten Futteraufnahme führen, damit die NEB reduzieren und metabolischen Störungen wie Lipomobilisation und Ketose entgegenwirken würde. Damit einhergehend könnten durch die verbesserte Energiebilanz in den ersten Tagen p.p. ein reduziertes Erkrankungsrisiko, eine gesteigerte Milchleistung sowie positive Effekte auf die Abgangsrate und Fruchtbarkeit der behandelten Tiere beobachtet werden. Als diagnostischer Marker für das Ausmaß der postpartalen Entzündungsreaktion sollte ein geeignetes APP dienen. Für die Erfassung des

metabolischen Status der Kühe wurden verschiedene klinisch-chemische Stoffwechselfparameter aus Serumproben analysiert. Klinische Parameter des Wohlbefindens und der Allgemeingesundheit der Tiere wurden erfasst und die Effekte der Behandlung auf diese ausgewertet.

Im Folgenden werden die Vorstudie und die Hauptstudie separat voneinander beschrieben.

3. Material und Methoden

3.1 Material und Methoden Vorstudie

Der im folgenden Abschnitt beschriebene Tierversuch wurde durch das Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit (LAVG) Brandenburg genehmigt (Nummer der Tierversuchsgenehmigung: 2347-A-3-1-2018).

3.1.1 Tiere und Betriebe

Im Zeitraum von März bis April 2018 wurden insgesamt 100 Milchkühe der Rasse Holstein Friesian in die Vorstudie eingeschlossen. Die Kühe stammten aus zehn verschiedenen Milchviehbetrieben in Brandenburg, dabei handelte es sich um Großbetriebe (1074 bis 2638 Kühe) mit Boxenlaufstallhaltung. In allen Betrieben wurde zur Fütterung eine Totale Mischration (TMR) eingesetzt.

3.1.2 Einschluss in die Studie

Je Betrieb wurden im Rahmen eines einmaligen Betriebsbesuchs stichprobenartig zehn Kühe unterschiedlicher Laktationszahlen innerhalb 0 – 8 Tage p.p. untersucht und beprobt. Die Stichprobe für die Vorstudie beinhaltete nur Kühe, die zum Zeitpunkt der Untersuchung steh- und gehfähig waren, keine Schweregeburt (Definition: Score > 2 nach SCHUENEMANN et al. (2011)), Tot- oder Zwillingengeburt erlitten hatten und weder Anzeichen einer Nachgeburtshaltung noch hohes Fieber (≥ 40 °C) aufwiesen.

3.1.3 Untersuchungen und Probenentnahme

Jede Kuh wurde initial allgemein untersucht. Dabei wurden Haltung, Verhalten, Ausdruck (GLEERUP et al. 2015), Bauchdeckenspannung, Pansenfüllung (PF) (ZAAIJER und NOORDHUIZEN 2003) und die Schleimhäute beurteilt (Tabelle 10). Besonderes Augenmerk lag auf der Bestimmung der rektalen Körpertemperatur (RKT) mit Hilfe des *VT 1831 Veterinary Thermometer* der Firma *Klifovet AG Germany*. Der Grad der geburtsbedingten vulvären Läsionen wurde in Anlehnung an einen von VIEIRA-NETO et al. (2016) angewandten Score bestimmt (Tabelle 11). Dafür wurde die Vulva mit den Fingern gespreizt und das Ausmaß eventueller Läsionen an der dorsalen, ventralen oder lateralen Kommissur visuell geschätzt und dokumentiert. Anschließend wurde mit Hilfe des Metricheck (MC) Utensils (*Simcro Tech Ltd., Hamilton, Neuseeland*) (SHELDON und DOBSON 2004, SHELDON et al. 2006, MCDUGALL et al. 2007, SENOSY et al. 2012, LAMBERTZ et al. 2014) die Qualität des vaginalen Ausflusses beurteilt. Dafür wurde die Scham zunächst trocken gereinigt, anschließend gespreizt und der Teststab mit der abgerundeten Spitze des Auffangtrichters nach vorn in craniodorsaler Richtung eingeführt. Durch wenige gleichmäßige und vorsichtige

Vor- und Zurückbewegungen ventral in der Vagina gelangte dort angesammeltes Material in den Auffangtrichter. Der Teststab wurde mit einer geschwungenen Handbewegung nach caudodorsal aus der Vagina entfernt. Auf dem dunklen Untergrund des Auffangtrichters ließen sich Beimengungen wie Eiter oder Blut gut identifizieren und ihr relativer Anteil konnte eingeschätzt werden. Die Viskosität der Flüssigkeit wurde mit Hilfe der behandschuhten Hand oder durch Schräghalten des Stabes überprüft. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines fest definierten Scores (Tabelle 12; Anhang, Abbildung 37). Zuletzt wurde das Ausflussmaterial vom Auffangtrichter entfernt, Stab und Trichter mit einem Desinfektionstuch gründlich gereinigt und vor der nächsten Anwendung in einem Behälter mit Iodlösung (Povidoniod, 10 %) aufbewahrt.

Nach Abschluss der Untersuchungen wurde von jeder Kuh an der *Vena* bzw. *Arteria coccygea* mittels offenen Blutentnahmesystems mit einer 1,8 x 43 mm Strauss-Kanüle und jeweils einem 10 ml EDTA-, Lithium-Heparin- und Serumröhrchen (*SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nürnberg*) Blut entnommen.

Von jeweils einer Kuh je Betrieb wurde eine doppelte Serumprobe gewonnen, um mit Hilfe von verblindeten Doppelbestimmungen den methodischen Fehler der verschiedenen Analysemethoden zu ermitteln.

Tabelle 10: Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Score	0	1	2	3
BD	weich	ggr. gespannt	mgr. gespannt	hgr. gespannt
Haltung	gerader Rücken	ggr. gekrümmter rücken	mgr.-hgr. gekrümmter Rücken	Tier festliegend
Verhalten	ruhig, aufmerksam, frisst / kaut wieder	ruhig, aufmerksam, frisst nicht/ kaut nicht wieder	träge, reduziertes Verhalten, frisst nicht/ kaut nicht wieder, evtl. Zähneknirschen	apathisch, evtl. Zähneknirschen
Ausdruck²	munter, Kopf hoch, Ohrenspiel/Ohren nach vorne, entspannte Gesichtsmuskulatur	Kopf hoch, Ohren nach vorne, seitlich oder hinten, ggr. angespannte Gesichtsmuskulatur	Kopf tiefer, Ohren nach hinten oder seitlich-unten gehalten, Gesichtsmuskulatur angespannt	Kopf tief, Ohren nach hinten oder seitlich-unten gehalten, eingesunkene Augäpfel, angespannte Gesichtsmuskulatur
PF	Pansennote ³ 4 – 5	Pansennote ³ 3 - 4	Pansennote ³ 2 - 3	Pansennote ³ 1
SH	blassrosa, feucht, glänzend	blassrosa, mäßig feucht	blass, trocken	porzellanfarben, trocken / schmutzig rot, verwaschen / zyanotisch

BD = Bauchdecke, PF = Pansenfüllung, SH = Schleimhäute, ²nach GLEERUP et al. (2015), ³nach ZAAIJER und NOORDHUIZEN (2003)

Tabelle 11: Bewertung der Geburtsläsionen an der Vulva

Score ¹	0	1	2
	Keine Schleimhautläsion	Läsion < 2cm an der dorsalen Kommissur der Vulva oder an den seitlichen Wänden der Vulva / Vagina	Läsion > 2cm an der dorsalen Kommissur der Vulva oder an den seitlichen Wänden der Vulva / Vagina oder beides

¹nach VIEIRA-NETO et al. (2016)

Tabelle 12: Bewertung der Qualität des vaginalen Ausflusses mit Hilfe des Metrichcheck-Utensils

MC Score ¹	0	1	2	3	4
	klar, mucös	flockig, <50% Eiter	>50% Eiter, mucopurulent	purulent, putride	sanguinös

MC = Metrichcheck, ¹adaptiert von und modifiziert nach SHELDON et al. (2004), SHELDON et al. (2006), MCDUGALL et al. (2007), SENOSY et al. (2012) und LAMBERTZ et al. (2014)

3.1.4 Probenaufbereitung

Innerhalb von maximal 2 Stunden gelangten die Proben zum klinikeigenen Labor. Anschließend wurden die Serum- und Plasmaröhrchen bei 3500 g bzw. 2800 g separat voneinander für jeweils 10 Minuten bei 20 °C zentrifugiert. Das erhaltene Serum bzw. Plasma wurde für die weiteren Untersuchungen in mehrere Aliquote aufgeteilt (Tabelle 13).

Durch das Pipettieren von jeweils einem Milliliter der Einzelproben eines Betriebs in ein gemeinsames Poolprobenröhrchen entstand jeweils eine Serum-, EDTA-Plasma- und Lithium-Heparinplasma-Poolprobe von den Betrieben. Alle Proben wurden in zum Einfrieren geeigneten Probenröhrchen (*SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nürnbergrecht*) bei -24°C gelagert. Aufgrund deutlicher Hämolyse in einer Probe gelangten nur 99 Proben zur weiteren Untersuchung.

Tabelle 13: Aufteilung der Serum- und Plasmaproben in Aliquote für unterschiedliche Untersuchungen in drei verschiedenen Laboren (LAB 1-3)

	S-EP	S-PP	HP-EP	HP-PP	EDP-EP	EDP-PP
N	110	10	110	10	110	10
Aliquot 1	LAB 1: Hp (NC) und SAA (ELISA)	LAB 1: Hp (NC) und SAA (ELISA)	-	LAB 1: Hp (NC) und SAA (ELISA)	-	LAB 1: Hp (NC) und SAA (ELISA)
Aliquot 2	LAB 2: Hp (ELISA) und CRP (EIA)	LAB 2: Hp (ELISA) und CRP (ELISA)	-	LAB 2: Hp (ELISA) und CRP (EIA)	-	LAB 2: Hp (ELISA) und CRP (EIA)
Aliquot 3	LAB 3: Cp, Alb und TP (NC)	LAB 3: Cp, Alb und TP (NC)	-	LAB 3: Cp, Alb und TP (NC)	-	LAB 3: Cp, Alb und TP (NC)

N = Stichprobenumfang (Anzahl Proben), EP = Einzelproben, PP = Poolproben, S = Serum, HP = Lithium-Heparinplasma, EDP = EDTA-Plasma, NC = Nasschemie, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

3.1.5 Bestimmung der Akute Phase Proteine

Die angewandten Nachweismethoden für die untersuchten Akute Phase Proteine sind in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14: Bestimmung der Akute Phase Proteine Haptoglobin, Serum Amyloid A, C-reaktives Protein, Coeruloplasmin und Albumin sowie des Totalproteins

Protein (Labor)	Bestimmung		Festeigenschaften
	Analysegerät	Methode	
Hp (LAB1)	Cobas 8.000 C 701 Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Schweiz)	Colorimetrischer Test (Peroxidaseaktivität)	Sensitivität: 0,005 g/l Intra Assay CV: 1,2 % Inter Assay CV: 5,3 %
Hp (LAB2)	ELISA-kit (BIO-X-Diagnostics S.A., Belgien)	ELISA	Sensitivität: 0,005 g/l Intra Assay CV: 2,9 % Inter Assay CV: 16,2 %
SAA (LAB1)	ELISA-kit (Tridelta Development, Irland)	ELISA	Sensitivität: 0,3 µg/ml Intra Assay CV: 2,9 % Inter Assay CV: 18,8 %
CRP (LAB2)	Inhouse-EIA	EIA	Sensitivität: 3,1 ng/ml
Cp (LAB3)	Cobas Mira Plus CC Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Schweiz)	Colorimetrischer Test (p-Phenylendiamin- dihydrochlorid)	Sensitivität: 0,1 mg/l Intra Assay CV: 1,08 % Inter Assay CV: 2,12 %
Alb (LAB3)	Cobas Mira Plus CC Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Schweiz)	Colorimetrischer Test (Bromcresolgrün)	Sensitivität: 2,9 g/l Intra Assay CV: 0,95 % Inter Assay CV: 1,95 %
TP (LAB3)	Cobas Mira Plus CC Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Schweiz)	Colorimetrischer Test (Biuret-Reaktion)	Sensitivität: 2,0 g/l Intra Assay CV: 1,08 % Inter Assay CV: 1,99 %

Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein, S = Serum, HP = Heparinplasma, CV = Coefficient of Variation, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, EIA = Enzyme Immunoassay

Haptoglobin wurde von LABOR 1 an einem Cobas 8.000 C 701 Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Schweiz) auf Basis der Hämoglobinbindungsreaktion und der Hemmung der Peroxidaseaktivität mittels photometrischer Messung (OWEN et al. 1960, MAKIMURA und SUZUKI 1982) bestimmt. Die Methode basiert darauf, dass die Peroxidaseaktivität von ungebundenem Hämoglobin im sauren Milieu inaktiviert wird, im Komplex mit Hp jedoch erhalten bleibt. Aus der gemessenen Peroxidaseaktivität kann somit auf die Konzentration von Hp in der Probe geschlossen werden. In LABOR 2 wurde ein kommerzielles ELISA-Testkit (BIO-X-Diagnostics S.A., Rochefort, Belgien) zur Bestimmung der Hp Konzentrationen angewandt. LABOR 1 bestimmte die Konzentration von SAA mittels eines kommerziellen ELISA-Testkits (Tridelta Development, Irland). Das CRP wurde von LABOR 2 mittels eines

inhouse-EIA bestimmt. Die Konzentrationen von Cp, Alb und TP wurden von LABOR 3 photometrisch am Cobas Mira Plus CC Autoanalyser (*Roche Diagnostics, Schweiz*) ermittelt.

3.1.6 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -sammlung erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel (*Office 2013; Microsoft Deutschland Ltd., München, Deutschland*). Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics für Windows (*Version 26.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois*) durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die einzelnen erhobenen Parameter zunächst grafisch (Histogramme, Q-Q-Plots) und mittels *Kolmogorov-Smirnov* Tests mit Signifikanzkorrektur nach *Lilliefors* auf Normalverteilung überprüft (BÜHL 2014).

Anschließend wurden von jedem Parameter die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Merkmalsausprägungen, die Maxima und Minima sowie die Mittelwerte, die Standardabweichung und alle Quartile bestimmt.

In der analytischen Statistik wurde zunächst ein *Kruskal-Wallis* Test für nicht normalverteilte, unabhängige Stichproben genutzt, um signifikante Mittelwertdifferenzen der APP Konzentrationen zwischen den Betrieben zu ermitteln (BÜHL 2014). Die Korrelationen der APP Konzentrationen in Serumeinzel- und Poolproben wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach *Pearson* berechnet. Die Beziehungen der APP zu den klinischen Gesundheitsparametern wurden mit Hilfe von Korrelationen nach *Pearson* (kontinuierlich skalierte Variablen, z.B. RKT) oder *Spearman-Rho* (kontinuierlich und/oder ordinal skalierte Variablen, z.B. MC Score) verglichen. Mittels einfacher Varianzanalyse (engl.: *Analysis of Variance*, ANOVA) wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede der Proteinkonzentrationen zwischen den einzelnen Kategorien des MC Scorings vorliegen. Der *Bland-Altman* Methodenvergleich (BLAND und ALTMAN 1986) und verschiedene, nichtparametrische Testverfahren (*Kruskal-Wallis* Test, *Wilcoxon's* Test, *Friedman's* Test) dienen anschließend dazu, etwaige Unterschiede und Beziehungen zwischen den drei Probenmaterialien und den beiden Messmethoden für Hp herauszuarbeiten (BÜHL 2014). Unterschiedliche Buchstaben in den Tabellen dienen zur Kennzeichnung signifikanter Unterschiede.

Eine statistische Signifikanz wird grundsätzlich bei $p < 0,05$ beschrieben, Signifikanzwerte von $p = 0,05 - p = 0,10$ indizieren eine statistische Tendenz.

3.2 Material und Methoden Hauptstudie

Der im folgenden Abschnitt beschriebene Tierversuch wurde durch das LAVG Brandenburg genehmigt (Nummer der Tierversuchsgenehmigung: 2347-10-2018).

3.2.1 Tiere und Betriebe

Im Zeitraum von November 2018 bis November 2019 wurden insgesamt 500 Kühe der Rasse Holstein Friesian in die Studie eingeschlossen. Die Kühe stammten von drei unterschiedlichen Betrieben in Brandenburg. Dabei handelte es sich um drei Betriebe mit vergleichsweise hohen Hp Konzentrationen (> 33,3 % der Stichprobe mit Konzentrationen > 0,6 g/l) im Serum von Kühen 0 – 8 Tage p.p. aus der in 3.1 beschriebenen Vorstudie. In Betrieb 1 und 3 wurden jeweils N = 170, in Betrieb 2 N = 160 Kühe im Rahmen der Studie untersucht und beprobt.

Alle drei Studienbetriebe hielten ihre Milchkühe in Boxenlaufställen und fütterten eine TMR. Die Kühe standen innerhalb von drei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin in mit Stroh eingestreuten Gruppenabteilen und kalbten auch in diesen Abteilen ab. Die Kälber wurden so schnell wie möglich von den Müttern separiert und mit Kolostrum aus der Flasche versorgt. Die Fütterungskonzepte der Vorbereiter und Frischmelker waren zwischen den Betrieben teilweise unterschiedlich.

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über ausgewählte Kennzahlen der drei Studienbetriebe. Tabelle 16 und Tabelle 17 beinhalten die Zusammensetzung sowie Nährstoff-, Mineralstoff- und Vitamingehalte der eingesetzten TMR für Kühe in der Vorbereitung bzw. Früh lactation. Detailliertere Betriebscharakteristika befinden sich im Anhang (Tabelle 39).

Tabelle 15: Stichprobenumfang, Untersuchungszeitraum sowie ausgewählte Kennzahlen der drei Betriebe aus der Herdenmanagementsoftware

	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3
N (US)	170	160	170
US-Ztr.	November 2018 - Februar 2019	Februar 2019 - August 2019	August 2019 - November 2019
Kühe (Ø US-Ztr.)	2.630	1.276	1.734
Ø 305d [kg]	9.494	10.228	10.861
ML (kg) (Ø US-Ztr.)	32,4	36,4	33,3
F [%] (Ø US-Ztr.)	4,15	3,87	3,77
E [%] (Ø US-Ztr.)	3,56	3,40	3,39
ZZ [x10³/ml] (Ø US-Ztr.)	236	304	178
LL [kg]	26.013	24.937	23.814
LE [kg]	15,2	15,4	15,6
ZKZ [T] (12 Mo.)	415	406	404
RZ [T] (12 Mo.)	82	77	86
GZ [T] (12 Mo.)	138	141	128
BI (12 Mo.)	2,9	3,5	2,9
TG (12 Mo.)	4	6	4
Nutzungsdauer [Jahre]	2,5	2,3	2,0

US = Untersuchung, Ztr. = Zeitraum, ML = Milchleistung, F = Fettgehalt der Milch, E = Eiweißgehalt der Milch, ZZ = Zellzahl, LL = Lebensleistung, LE = Lebenseffektivität, ZKZ = Zwischenkalbezeit, RZ = Rastzeit, GZ = Günstzeit, BI = Besamungsindex, TG = Totgeburtenrate, JK = Jungkühe

Tabelle 16: Kalkulierte Zusammensetzung der TMR für Kühe in der Vorbereitung und Früh lactation auf den drei Betrieben im Untersuchungszeitraum

Futtermittel*	Vorbereitung			Früh lactation		
	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3
Stroh	-	0,4	1,00	-	1,10	1,00
Luzernesilage	4,50	-	-	5,70	-	-
Luzernehäcksel	-	-	-	-	-	1,20
Grassilage	-	8,00	4,00	3,80	17,00	11,50
Maissilage	14,60	13,00	23,00	15,60	12,50	23,00
Maisschrot	-	-	-	-	1,30	-
Maisschlempe	-	-	-	-	0,40	1,50
Rapsschrot	2,50	1,50	1,00	3,00	1,40	1,50
geschützter Raps	-	0,60	-	-	0,60	1,80
Sojaschrot	-	-	-	-	-	-
Getreideschrot	1,00	-	-	2,50	-	-
Melasse	-	-	-	0,75	1,00	-
Rübenschnitzel	-	-	-	4,00	-	-
Palmkernexpeller	-	-	-	-	0,60	-
Propylenglykol	-	-	-	0,20	-	-
Glycerin	-	-	0,20	-	-	0,30
Mineralmischung	0,50	0,90	0,15	0,17	1,90	0,25

*Angaben in kg pro Kuh und Tag, wenn nicht anderweitig deklariert

Tabelle 17: Kalkulierte Inhaltsstoffe der TMR für Kühe in der Vorbereitung und Früh lactation auf den drei Betrieben im Untersuchungszeitraum

Inhaltsstoff*	Vorbereitung			Früh lactation		
	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3
NEL [MJ]	6,59	6,59	6,30	6,93	6,66	6,74
Rohfaser	168	185	223	170	175	190
Rohprotein	136	160	113	164	157	167
nxP	-	157	132	-	161	164
Rohfett	31	36	26	28	43	41
Zucker	-	38	39	-	38	61
Stärke	-	187	167	-	154	139
Zucker + Stärke	162	225	205	283	192	200
Calcium	14,8	14,5	3,5	6,4	10,5	6,3
Phosphor	3,4	4,1	3,9	3,9	4,1	4,1
Magnesium	-	4,7	2,8	-	3,8	3,2
Natrium	3,2	3,2	1,1	1,7	7,6	3,1
Kalium	17,5	17,1	-	13,8	15,9	-
Chlorid	11,3	-	-	2,8	-	-
Schwefel	6,1	-	-	2,7	-	-
Vitamin A [IE]	-	7.168	9.251	-	10.410	8.274
Vitamin D [IE]	-	2.389	3.700	-	2.732	883
Vitamin E [mg]	-	80	186	-	105	48
DCAB [mEq] ¹	- 148	- 53	-	113	323	-

NEL = Netto-Energie-Lation, nxP = nutzbares Rohprotein, *Angaben in g/kg Trockensubstanz, wenn nicht anderweitig deklariert.

¹DCAB [mEq/kg TS] = (43,5 x Na + 25,6 x K) – (28,2 x Cl + 62,3 x S)

3.2.2 Einschluss in die Studie

Auf den drei teilnehmenden Betrieben wurden jeweils im Zeitfenster 24 – 36 Stunden p.p. (Tag 2 p.p.) alle Kühe, die keine Schweregeburt (Definition: Score > 2 nach SCHUENEMANN et al. (2011)), Tot- oder Zwillingsgeburt erlitten hatten, kein hohes Fieber (> 40 °C) aufwiesen, steh- und gefähig waren und keine Anzeichen einer Nachgeburtshaltung zeigten in die Studie mit einbezogen. Nach einer kurzen Allgemeinuntersuchung (Tabelle 18) und der Einschätzung des Lahmheitsgrades mit Hilfe des von SPRECHER et al. (1997) entwickelten *Locomotion Scores* (LS) (Tabelle 19) wurde zunächst eine Serumprobe an der *Vena* bzw. *Arteria coccygea* für die Bestimmung verschiedener Stoffwechselfparameter sowie des APP Hp entnommen.

3.2.3 Testsubstanz und Placebo

Bei der zu testenden Substanz handelte es sich um das Produkt Finadyne® Transdermal (FTD) (50 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder) der Firma *MSD Tiergesundheit*, welches in Deutschland von der *Intervet Deutschland GmbH (Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim)* vertrieben wird. FTD ist zugelassen zur Fiebersenkung in Verbindung mit Atemwegserkrankungen und akuter Mastitis sowie zur Verminderung von Schmerz und Lahmheit in Verbindung mit interdigitaler Phlegmone, *Dermatitis interdigitalis* und *Dermatitis digitalis* bei Rindern. Neben dem Wirkstoff Flunixin (50 mg/ml) als Flunixin-Meglumin (83 mg/ml) enthält die Lösung Levomenthol (50 mg/ml) und den Farbstoff Allurarot (E129; 0,2 mg/ml). Mit einer Bioverfügbarkeit von 48 % und einer mittleren Plasmahalbwertszeit von 6,42 Stunden (KLEINHENZ et al. 2016) wirkt Flunixin nach transdermaler Applikation in einer Dosis von 3,33 mg/kg effizient auf die Cyclooxygenaseaktivität ein und führt zu einer nachweisbaren Reduktion der Prostaglandinsynthese (hier: PG E₂) bis zu 48 Stunden post applicationem (ROY et al. 2015, THIRY et al. 2017). Auch die antipyretische und antiendotoxische Wirkung von transdermal angewandtem Flunixin (hier: Fieber bei Kälbern mit Atemwegsinfektion) ist bereits nachgewiesen worden (THESING et al. 2016).

Als Placebo (PL) wurde der Farbstoff Allurarot (E129, 0,2 mg/ml), aufgelöst in steriler, 0,9 prozentiger Natriumchloridlösung, verwendet.

3.2.4 Behandlung und Randomisierung

Zur Verblindung der durchführenden Person sowie des Betriebspersonals wurden die Flaschen mit der Testsubstanz bzw. dem Placebopräparat von einer unabhängigen Person mit undurchsichtigem Klebeband umhüllt und alternierend (FTD – PL – FTD usw.) mit fortlaufenden Nummern beschriftet. Gerade und ungerade Flaschennummern wurden dann im Wechsel angewandt, um eine Randomisierung zu gewährleisten. Die Testsubstanz wurde nach Anweisung des Herstellers von FTD für das geschätzte Körpergewicht dosiert und die in der Dosierkammer befindliche Substanz beginnend von den Dornfortsätzen der

Brustwirbelsäule bis zum caudalen Rand des Kreuzbeins auf die Rückenlinie aufgegossen (Abbildung 6 und Abbildung 7; Anhang, Abbildung 38).

3.2.5 Untersuchungen und Probenentnahmen

An den folgenden 6 Tagen (Tag 3 – 8 p.p.) sowie an Tag 14 nach der Anwendung der Testsubstanz (Tag 15 p.p.) wurde jeweils die RKT der Tiere gemessen und die Parameter Rückenposition und Schwanzhaltung wurden erhoben (Tabelle 18). An den Tagen 4, 6 und 8 p.p. wurden zusätzlich die Parameter Pansenfüllung (PF), Haltung und Verhalten (Tabelle 18) sowie der LS (Tabelle 19) erfasst. An den Tagen 4 und 6 p.p. wurde zudem je Kuh erneut eine Serumprobe für die in Tabelle 22 beschriebenen Analysen entnommen. Des Weiteren wurde an den Tagen 7 und 14 nach der Applikation (Tage 8 und 15 p.p.) wie in 3.1.3 beschrieben mit Hilfe des MC Utensils die Qualität des vaginalen Ausflusses beurteilt. Aus dem MC Score sowie der RKT wurde später eine neue, ordinal skalierte Variable berechnet („Uteruskategorie“ (UK)), die die Uterusgesundheit der Kühe in vier Kategorien aufteilt (UK 1 = MC Score \leq 1 & RKT < 39,5 °C (uterusgesunde Tiere ohne Fieber); UK 2 = MC Score \leq 1 & RKT \geq 39,5 °C (Tiere mit nicht-uterusassoziiertem Fieber); UK 3 = MC Score \geq 2 & RKT < 39,5 °C (Tiere mit *klinischer Metritis* ohne Fieber (Begriffsdefinition nach SHELDON et al. (2006))); UK 4 = MC Score \geq 2 & RKT \geq 39,5 °C (Tiere mit *akuter puerperaler Metritis* (Begriffsdefinition nach SHELDON et al. (2006))).

Im Zeitfenster der Untersuchungen aufgetretene Erkrankungen, die vom dafür ausgebildeten Betriebspersonal diagnostiziert worden sind, wurden dokumentiert. Sofern eine systemische Behandlung der Kühe mit einem Antibiotikum oder/und einem NSAID indiziert war, wurde die Art und Dauer der Medikation als „unterstützende Therapie“ dokumentiert, die Tiere wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen. Tabelle 20 veranschaulicht die Dokumentation der Erkrankungsevents und die Ausschlusskriterien für die Studientiere.

Die Milchleistungsdaten der folgenden 8 Monate sowie die errechneten, kumulierten 100- und 305 Tage Leistungen der Kühe wurden den Ergebnissen der monatlichen Milchleistungsprüfungen (MLP) des Landeskontrollverbandes Berlin-Brandenburg e.V. entnommen.

Die Fruchtbarkeitskennzahlen und Inzidenzen der Krankheitsevents nach Ende des Untersuchungszeitraumes entstammen jeweils den Herdewerwaltungsprogrammen (HERDE, *dsp-Agrosoft Ltd., Ketzin, Deutschland*) der Betriebe.

Tabelle 21 bietet eine Übersicht über alle erhobenen Daten.

Tabelle 18: Klinische Allgemeinuntersuchung. Pansenfüllung (nach ZAAIJER und NOORDHUIZEN (2003)), Verhalten, Haltung, Rückenposition und Schwanzhaltung

Parameter	Score	
Pansenfüllung	1	Tief eingefallene Hungergrube. Die Haut liegt unter den Querfortsätzen an. Die Hautfalte vom Hüftbeinhöcker verläuft senkrecht nach unten. Die Hungergrube ist hinter dem Rippenbogen mehr als eine Handbreit tief. Von der Seite sieht dieser Teil der Flanke rechteckig aus.
	2	Die Haut liegt unter den Querfortsätzen an. Die Hautfalte verläuft vom Hüftbeinhöcker schräg nach vorne zum Rippenbogen. Die Hungergrube ist hinter dem Rippenbogen eine Handbreit tief. Von der Seite sieht man ein Dreieck.
	3	Die Haut über den Querfortsätzen verläuft zuerst eine Handbreit senkrecht nach unten und biegt dann nach außen. Die Hautfalte vor dem Hüftbeinhöcker ist nicht zu sehen. Die Hungergrube ist hinter dem Rippenbogen noch sichtbar.
	4	Die Haut über den Querfortsätzen biegt direkt nach außen. Hinter dem Rippenbogen ist keine Hungergrube sichtbar.
	5	Die Querfortsätze sind wegen des gut gefüllten Pansens unsichtbar. Man sieht keinen Übergang von der Flanke zu den Rippen.
Verhalten	0	aufmerksam, munter, Tier frisst oder kaut wieder
	1	aufmerksam, munter, Tier frisst nicht und kaut nicht wieder
	2	reduzierte Teilnahme an Umgebung, frisst nicht und kaut nicht wieder, Tier wirkt depressiv
	3	apathisch, evtl. festliegend, evtl. in autoauskultatorischer Position liegend, evtl. Bruxismus zeigend
Haltung	0	Alle Gliedmaßen werden belastet, Rückenlinie ist gerade, Schwanz nicht abgestellt
	1	Alle Gliedmaßen werden belastet, Rückenlinie ist ggr. – mgr. Gekrümmt und / oder Schwanz abgestellt
	2	Eine oder mehrere Gliedmaßen werden entlastet und / oder Rückenlinie ist hgr. Gekrümmt und / oder Schwanz abgestellt
	3	Tier liegt fest
Rückenposition	1	Rücken aufgekrümmt
	0	Rückenlinie gerade
Schwanzhaltung	1	Schwanz abgestellt
	0	Schwanz nicht abgestellt

Tabelle 19: Bewertung von Haltung und Bewegung (nach SPRECHER et al. (1997))

Punktzahl	Beschreibung	Befund
1	normal	Rückenlinie im Stehen und beim Laufen gerade. Kuh tritt normal auf.
2	leicht lahm	Im Stehen ist die Rückenlinie gerade und beim Laufen gekrümmt. Gang leicht abnormal.
3	mittelmäßig lahm	Rückenlinie im Stehen und beim Laufen gekrümmt. Kuh macht mit einem oder mehreren Beinen kürzere Schritte.
4	lahm	Rückenlinie im Stehen und beim Laufen gekrümmt. Kuh tritt auf einem oder mehreren Beinen nur noch teilweise auf.
5	schwer lahm	Rückenlinie gekrümmt. Kuh belastet ein Bein nicht mehr, steht nicht mehr oder nur unter großen Schwierigkeiten auf.

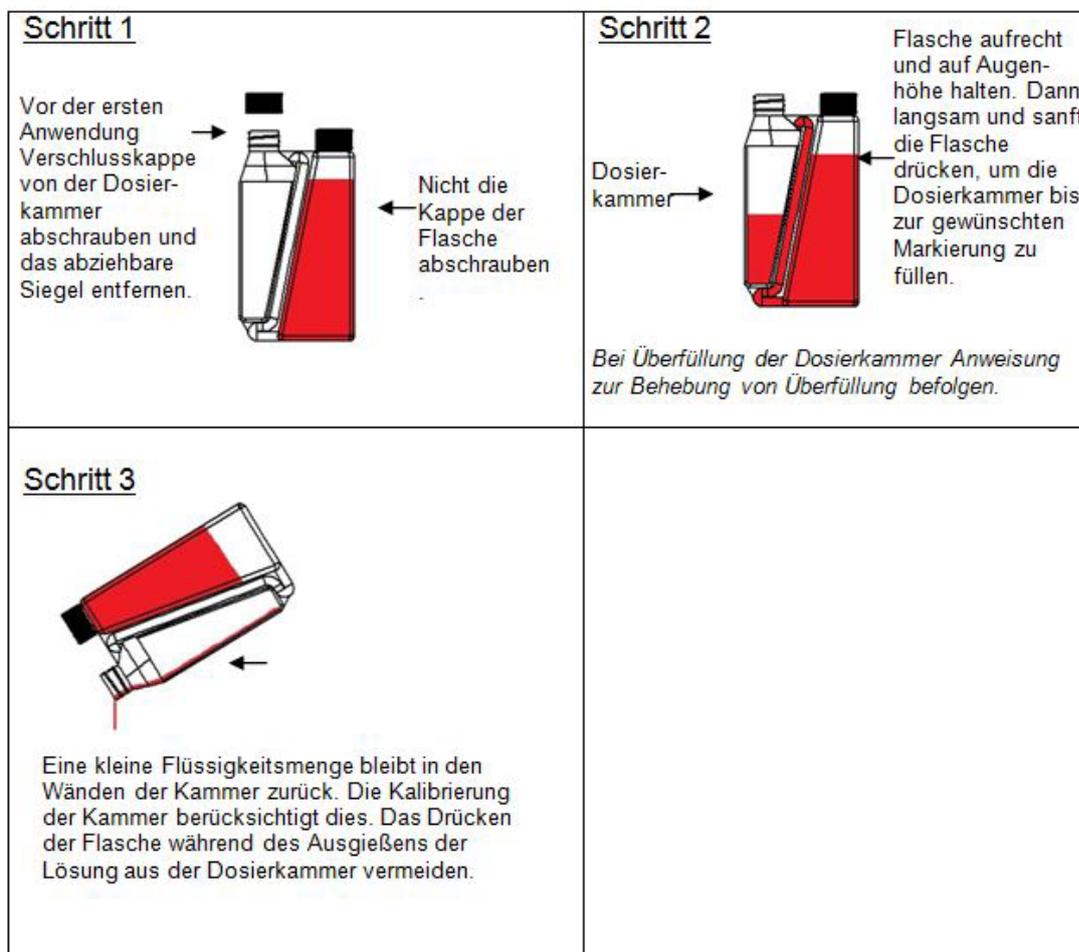


Abbildung 6: Dosierung des Arzneimittels Finadyne® Transdermal mit Hilfe der Dosierkammer (MSD Animal Health, 2015)

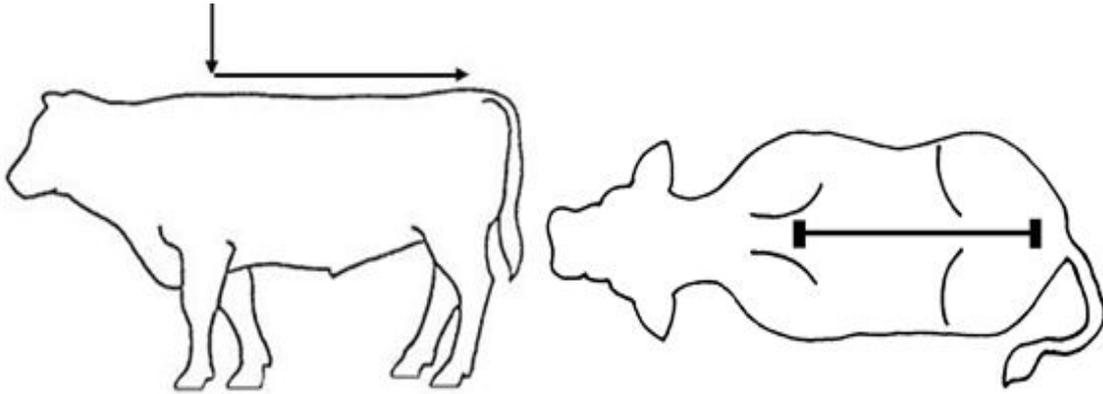


Abbildung 7: „Empfohlene Region zum Übergießen“ des Präparates Finadyne® Transdermal (MSD Animal Health, 2015)

Tabelle 20: Erhebung von Krankheitsfällen und Ausschlusskriterien für Studientiere

Parameter	Befund	Aktion
Körperkondition ¹	-0,25	-
	-0,5	Intensiveres Monitoring
	-0,75 bis -1,5	TÄ US, ggf. Bhdl.
	>-1,5	TÄ US, ggf. Bhdl., ggf. Studienabbruch
Körperhaltung	gerader Rücken	-
	aufgekrümmter Rücken	Intensiveres Monitoring
	festliegend	TÄ US, Bhdl., Studienabbruch
Körpertemperatur	<39,5 °C	-
	39,5-40 °C	Intensiveres Monitoring
	>40 °C	TÄ US, ggf. Bhdl., ggf. Studienabbruch
Applikationsstelle	keine Auffälligkeiten	-
	Rötung, Schwellung, Schuppung, Alopezie o.ä.	TÄ US, Bhdl., ggf. Studienabbruch
Anaphylaktische Reaktion	keine Auffälligkeiten	-
	Schwitzen, Unruhe, Tachypnoe, Tachycardie, Urticaria o.ä.	TÄ US, Bhdl., ggf. Studienabbruch
Erkrankungen		
Milchfieber	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., Studienabbruch
Mastitis	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., ggf. Studienabbruch
Metritis	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., ggf. Studienabbruch
Labmagenverlagerung	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., ggf. Studienabbruch
Ketose	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., intensiveres Monitoring
Andere Krankheiten	nicht vhd.	-
	vhd.	TÄ US, Bhdl., intensiveres Monitoring

TÄ US = Tierärztliche Untersuchung, Bhdl. = Behandlung, vhd. = vorhanden, ¹BCS nach EDMONSON et al. (1989)

Tabelle 21: Events und erhobene Daten aller Studientiere im Zeitraum von 0 – 305 Tagen nach der Kalbung

	K	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 7	T 8	T 15	MLP 1 - 8	T 100	T 305
Ohrmarke	X											
Laktation	X											
Kalbezeit	X											
Kalbeverlauf	X											
Anzahl Kälber	X											
Vitalität Kalb	X											
Klinische Untersuchung		X		X		X		X	X			
Beurteilung Lahmheit		X		X		X		X	X			
Blutprobe Applikation		X		X		X						
Testschubstanz Kontrolle		X										
Anaphylaktische Reaktion		X										
Erfassung Körpertemperatur		X	X	X	X	X	X	X	X			
Beurteilung Applikationsstelle		X	X	X	X	X	X	X	X			
MC – Scoring								X	X			
Milchleistung										X	X	X
Fett und Protein										X	X	X
Zellzahl										X		
Rastzeit												X
Güstzeit												X
Anzahl Besamungen												X
Anzahl Portionen EBE												X
Abgangsdatum												X
Abgangsgrund												X
Krankheitsevents												
• Milchfieber											X	
• Mastitis											X	
• Ketose											X	
• LMV											X	
• Andere											X	

K = Kalbung, T = Tag, MLP = Milchleistungsprüfung, MC = Metrichck, EBE = Erstbesamungserfolg, LMV = Labmagenverlagerung

3.2.6 Probenaufbereitung

Die Serumproben wurden vor Ort nach einer Standzeit von ca. einer Stunde bei Raumtemperatur für 15 Minuten bei 3500 x g zentrifugiert und die Überstände abgenommen. Es wurden je Probe eine Rückstellprobe für eventuelle weitere Fragestellungen oder Wiederholungsmessungen und zwei Aliquote für die Analysen bereitgestellt (Tabelle 22). Bis zur Untersuchung befanden sich die Aliquote in zum Einfrieren geeigneten Röhrchen und wurden bei -24°C gelagert.

Tabelle 22: Probenaufbereitung und Aufteilung in Aliquote

Material	Zentrifugation		Aliquote und Untersuchungen
Serum	15 min, 20 °C	3500 x g	1 NEFA, BHB, TP, Alb, Ca, P (LAB 3) 2 Hp (LAB 1)

S = Serum, NEFA = *Non Esterified Fatty Acids*, BHB = Betahydroxybutyrat, TP = Totalprotein, Alb = Albumin, Hp = Haptoglobin, Ca = Calcium, P = Phosphor

3.2.7 Untersuchung der Proben

An einem Nasschemieautomaten (*Cobas Mira Plus CC Autoanalyzer, Roche Diagnostics, Schweiz*) wurden die Serumproben auf ihren Gehalt an NEFA, BHB, TP, Alb, Calcium und Phosphor untersucht. *Intra-* und *Inter Assay Coefficient of Variation* (CV) betragen 3,9 und 8,4 % (NEFA), 3,2 und 6,5 % (BHB), 1,8 und 2,2 % (TP), 0,5 und 1,1 % (Alb), 1,5 und 4,3 % (Calcium) und 2,0 und 3,2 % (Phosphor).

Zur Bestimmung der Hp Konzentrationen wurden Serumaliquote an ein Fremdlabor versandt. Dabei handelte es sich um LABOR 1 aus der in 3.1 beschriebenen Vorstudie. Es wurde erneut ein Nasschemieautomat (*Cobas 8.000 C 701 Autoanalyzer, Roche Diagnostics, Schweiz*) zur Analyse verwendet. Angaben zum Testverfahren sowie Präzision und Sensitivität der Hp Messung sind Tabelle 14 (3.1.5) zu entnehmen.

3.2.8 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -sammlung erfolgte mit dem Programm *Microsoft® Excel (Office 2013; Microsoft Deutschland Ltd., München, Deutschland)*. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm *IBM SPSS Statistics für Windows (Version 26.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois)* vorgenommen.

Zunächst wurden alle Parameter grafisch (Histogramme, Q-Q-Plots) und mittels *Kolmogorov-Smirnov* Tests mit Signifikanzkorrektur nach *Lilliefors* auf Normalverteilung überprüft (BÜHL 2014).

Anschließend wurden von jedem Parameter die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Merkmalsausprägungen, die Maxima und Minima sowie die Mittelwerte, die Standardabweichung und alle Quartile bestimmt. Deskriptiv wurden alle Werteausprägungen

zwischen den Betrieben, den Laktationsgruppen und dem jeweiligen Beobachtungszeitpunkt (Tag in Milch / MLP Nummer) verglichen.

3.2.8.1 Initiale Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen

Um die initiale Verteilung von wesentlichen Eigenschaften der Tiere zwischen den Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung der hierarchischen Datenstruktur (Kuh als Individuum innerhalb eines Betriebes) zu prüfen, wurde ein verallgemeinertes gemischtes lineares Modell (engl.: *Generalized Linear Mixed Model*, *GENLINMIXED* Modell) für kontinuierliche Variablen, ein multinomiales logistisches Regressionsmodell für ordinal skalierte Variablen und ein binäres logistisches Regressionsmodell für dichotome Variablen angefertigt (BÜHL 2014, DOHOO et al. 2014). Die entsprechenden zu prüfenden Parameter wurden als Zielvariablen, die Behandlungsgruppe, Laktationsgruppe und deren Interaktion als feste Einflussfaktoren in das Modell eingeschlossen (Laktationsgruppe wurde aus der Faktorenliste für die Zielvariable Laktationszahl entfernt). Das Modell berücksichtigte die Kuh als experimentelle Einheit und den Betrieb als zufälligen Einflussfaktor.

3.2.8.2 Anzahl der Tiere mit unterstützender Therapie

Die Anzahl jener Tiere, die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (hier: bis Tag 15 p.p.) eine unterstützende Behandlung erhalten hatten (NSAID oder AB), wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit Hilfe einer Kreuztabelle und einem *Chi-Quadrat-Test* verglichen.

3.2.8.3 Effekte der Behandlung auf kontinuierlich skalierte Parameter

Der Effekt der Behandlung auf die Dynamik bzw. Konzentrationen der kontinuierlich skalierten Parameter (Hp, NEFA, BHB, TP, Alb, Ca, P, BCS Verlust (Tag 2 – Tag 15 p.p.), RKT, Milchleistung, Milchfett, Milcheiweiß, Milchharnstoff und Zellzahl (ZZ)) wurde mittels *GENLINMIXED* Modellen (s. 3.2.8.1) untersucht, in welchen der jeweilige Parameter als Zielgröße definiert wurde.

Die Milchleistung der ersten 8 MLP nach der Kalbung wurde sowohl als Milchmenge in Kilogramm als auch umgerechnet in energiekorrigierte Milch (engl.: *Energy-Corrected Milk* (ECM)) nach der Formel: $ECM = \text{Milch [kg]} * ((0.38 * \text{Milchfett [\%]} + (0.21 * \text{Milcheiweiß [\%]} + 1.05) / 3.28$ untersucht.

Die Zellzahl (ZZ) der ersten 8 MLP wurde sowohl als ZZ in Zellen/ml Milch in die Modelle einbezogen als auch logarithmisch transformiert in eine lineare Skala (engl.: *Linear Score* (LinS)) nach der Formel: $\text{LinS} = \ln(ZZ / 100) / \ln(2) + 3$ (ALI und SHOOK 1980).

Die kumulierten und vom Herdenmanagementprogramm errechneten 100- und 305 Tage Leistungen wurden als Milchmenge in Kilogramm als Zielvariablen in die Modelle eingeschlossen.

Der Betrieb wurde bei allen Modellen als Zufallseffekt betrachtet, feste Faktoren waren die Laktationszahl (gruppiert nach 1. und ≥ 2 . Laktation), die Behandlungsgruppe (PL bzw. FTD) sowie der Messzeitpunkt (Untersuchungs- bzw. Beprobungstag bzw. MLP Nummer) (der letztgenannte Faktor entfiel für die Berechnung der 100- und 305 Tage Leistung). Für die Messwiederholung wurde eine autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung festgelegt. Die festen Faktoren wurden auch auf mögliche Interaktionen getestet. Im Falle eines signifikanten Einflusses der Laktationsgruppe und/oder einer signifikanten Interaktion von Laktationsgruppe und Behandlungsgruppe wurden separate Modelle für Erst- oder Mehrkalbskühe gerechnet. In die separaten Modelle der Milchleistungsparameter für Erst- bzw. Mehrkalbskühe wurden das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Leistung der vorherigen Laktation als Kovariate eingeschlossen. Wenn eine signifikante Interaktion der Behandlungsgruppe mit dem Messzeitpunkt „Tag 2“ vorlag, wurde Tag 2 als Kovariate in das Modell aufgenommen. Mittels schrittweiser Rückwärtsselektion wurden anschließend jene Einflussfaktoren für das finale Modell selektiert, welche einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable hatten. Im Verlauf der Modellbildung wurden alle Variablen mittels grafischer Darstellung (Histogramme, Q-Q-Diagramme und Streudiagramme) sowie *Kolmogorov-Smirnov-Tests* auf Normalverteilung und Homoskedastizität ihrer Residuen überprüft. Waren die Residuen nicht normalverteilt oder zeigten diese Heteroskedastizität, wurde die entsprechende Variable testweise logarithmisch transformiert und das Modell erneut gerechnet. Das *Akaike-Informationskriterium* wurde anschließend genutzt, um die Modellanpassung einzuschätzen (BÜHL 2014). Bewirkte die Transformation keine Verbesserung der Anpassung, wurde das Modell mit der ursprünglichen, nativen Variable fortgeführt.

Als Ergebnis des *GENLINMIXED* Modells erhält man Mittelwerte der jeweiligen Zielvariable für beide Behandlungsgruppen als geschätzte Randmittel des Modells (engl.: *Least Squares Mean*, LSM) und die dazugehörigen Standardfehler (SF) dieser Mittelwerte.

3.2.8.4 Effekte der Behandlung auf ordinal skalierte Parameter

Zu den primär ordinal skalierten Variablen zählen der MC Score, die UK, die PF, der LS sowie Haltung und Verhalten.

Die absolute und prozentuale Verteilung der ordinal skalierten Parameter an den einzelnen Untersuchungstagen wurde in Kreuztabellen zwischen der PL und FTD Gruppe verglichen und mittels *Chi-Quadrat-Test* auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Zudem wurde der Einfluss der Behandlung auf diese Parameter unter Berücksichtigung der Laktationsgruppe, des Betriebseinflusses und des Ausgangswertes an Tag 2 (als Kovariate) mittels ordinaler Regressionsanalyse ermittelt. Als Ergebnis letzterer erhält man die *Odds Ratio* (OR) (Exponent des Regressionskoeffizienten), welche die Chance bzw. das Risiko für eine betrachtete Gruppe (z.B. FTD Gruppe) im Vergleich zur Referenzkategorie (z.B. PL

Gruppe) ausdrückt, einer höheren Scoringkategorie anzugehören. Dabei beschreibt die OR den Effekt einer Veränderung um eine Einheit in der erklärenden Variable auf die Zielvariable (hier: die Veränderung von keiner Behandlung (PL Gruppe = 0) zu einer einmaligen Behandlung (FTD Gruppe = 1) mit FLUN) (DOHOO et al. 2014).

3.2.8.5 Effekte der Behandlung auf binär skalierte Parameter

Die klinischen Parameter Schwanzhaltung und Rückenposition wurden initial als binär skalierte Variablen erfasst (Schwanzhaltung: 0 = Schwanz nicht abgestellt, 1 = Schwanz abgestellt; Rückenposition: 0 = Rückenlinie gerade, 1 = Rücken gekrümmt).

Um den Effekt der Behandlung auf den Erstbesamungserfolg (EBE) zu untersuchen, wurde diese Variable wie folgt dichotomisiert: 0 = keine Konzeption bei der ersten Besamung, 1 = Konzeptionserfolg bei Erstbesamung.

Die absolute und prozentuale Verteilung der binär skalierten klinischen Parameter (Rückenposition und Schwanzhaltung) an den einzelnen Untersuchungstagen wurde in Kreuztabellen zwischen der PL und FTD Gruppe verglichen und mittels *Chi-Quadrat-Test* auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Bei allen binär skalierten Variablen wurde außerdem ein *GENLINMIXED* Modell (hier: binäres logistisches Regressionsmodell) mit den festen Einflussfaktoren Laktationsgruppe und Behandlungsgruppe sowie Betrieb als zufälligem Faktor und dem Untersuchungstag als Messwiederholung gerechnet (s. 3.2.8.1). Dabei wurden die Werte der Parameter Rückenposition und Schwanzhaltung an Tag 2 p.p. als Kovariate in das jeweilige Modell aufgenommen und Tag 2 folglich aus der Zeitvariable entfernt. Für die Variable EBE wurde die Gützeit als Kovariate in das Modell aufgenommen.

Bei den binär skalierten Variablen in der vorliegenden Studie handelt es sich um Ereignisse, die eintreten können, oder nicht. Das binäre logistische Regressionsmodell berechnet daher die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des jeweiligen Ereignisses in Abhängigkeit von den Werten der unabhängigen Einflussvariablen (BÜHL 2014). Auch hier wird die OR als Exponent des Regressionskoeffizienten ausgegeben.

3.2.8.6 Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Chance auf Trächtigkeit

Zur Beurteilung des Behandlungseffektes auf das Abgangsrisiko in der Früh-laktation (Anteil an Kühen in der Placebo- bzw. Behandlungsgruppe, die innerhalb der ersten 60 Tage in Milch verendet oder geschlachtet wurden) sowie die Gützeit bzw. die Chance auf Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch wurde jeweils eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Dabei wurde als Zielvariable die Dauer (Tage in Milch) bis zum jeweiligen Ereignis (Abgang bzw. Konzeptionserfolg) innerhalb eines vorgegebenen Zeitfensters (60 bzw. 200 Tage in Milch) mit Hilfe einer *Kaplan-Meier* Überlebenszeitanalyse für beide Behandlungsgruppen

ermittelt (BÜHL 2014). Ein *Cox Proportional Hazard* Modell diene anschließend der Untersuchung des Effektes mehrerer Einflussgrößen auf die jeweilige Zielvariable (Ereignis) (BÜHL 2014). Das *Cox Proportional Hazard* Modell lieferte hier eine Schätzung des Behandlungseffektes auf das Risiko für das Eintreten des Ereignisses (d.h. für den Abgang aus der Herde bzw. die erfolgreiche Konzeption) unter Berücksichtigung der festen Einflussfaktoren Betrieb und Laktationsgruppe. Im Modell wurden der Betrieb als zufälliger Faktor und cluster-spezifische Korrelationen zwischen Kühen als Individuen innerhalb eines Betriebes berücksichtigt (DOHOO et al. 2014). In das Modell für Günstzeit wurde auch die Rastzeit als fester Einflussfaktor einbezogen. Kühe, die innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraumes zur Zucht verkauft wurden, schieden aus beiden Modellen aus („zensiert“). Außerdem wurden Kühe aus der Überlebenszeitanalyse für das Ereignis Günstzeit zensiert, die innerhalb von 200 Tagen in Milch verendet oder der Schlachtung zugeführt worden sind. Das *Cox Proportional Hazard* Modell unterstellt grundsätzlich vergleichbare Chancen für die Individuen zweier Behandlungsgruppen, in dem untersuchten Zeitfenster ein bestimmtes Ereignis zu erreichen. Diese Annahme wird grafisch durch Gegenüberstellung des $-\ln(-\ln(\text{Überleben}))$ gegen den $\ln(\text{Überlebenszeit})$ überprüft. Bei annähernd parallelen Linien der Überlebenszeitkurven wird die Annahme bestätigt. Weiterhin basiert das Modell auf der Annahme, dass das Risiko für ein Individuum, ein Ereignis zu erreichen, das Produkt aus einem grundlegenden Risiko und einer Exponentialfunktion einer Reihe von erklärenden Variablen ist (DOHOO et al. 2014). Als Exponent des Modellkoeffizienten wird die *Hazard Ratio* (HR) ausgegeben, welche, ähnlich der OR, den Effekt einer Veränderung um eine Einheit in der erklärenden Variable auf die Zielvariable ausdrückt und die Chance bzw. das Risiko für die betrachtete Gruppe beschreibt, das Ereignis zu erreichen (DOHOO et al. 2014).

Grundsätzlich gelten Effekte als signifikant, wenn $p < 0,05$. Signifikanzwerte von $p = 0,05 - p = 0,10$ gelten als statistische Tendenz.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse Vorstudie

4.1.1 Deskriptive Statistik

4.1.1.1 Tiere, Betriebe und klinische Parameter

Tabelle 23 bietet eine Übersicht über den Stichprobenumfang und die Verteilung der erhobenen Parameter.

Tabelle 23: Deskriptive Statistik der in der Vorstudie erhobenen Parameter

Betrieb	Kühe	ML (\bar{x})	N		Lakt.	Tag	RKT	MC	PF	VL
1	1.076	9.311	10	\bar{x}	2,9	4,1	38,2	1,7	1,9	1,0
				Min	1	2	37,8	1	1	0
				Max	5	7	39,6	3	3	2
2	1.187	11.982	10	\bar{x}	2,4	4,8	38,2	0,4	1,7	0,9
				Min	1	4	37,6	0	1	0
				Max	3	7	38,6	2	2	2
3	1.599	10.419	9	\bar{x}	2,2	4,8	38,6	1,2	1,9	0,7
				Min	1	3	38,2	0	1	0
				Max	5	7	39,0	3	3	2
4	1.097	11.281	10	\bar{x}	2,2	3,5	38,9	0,6	1,8	0,7
				Min	1	1	38,5	0	1	0
				Max	3	7	39,4	2	3	2
5	1.074	10.381	10	\bar{x}	2,5	3,9	38,5	1,2	2,2	1,2
				Min	1	1	38,3	0	2	0
				Max	5	8	38,8	3	3	2
6	1.224	10.436	10	\bar{x}	2,6	4,3	38,8	1,9	2,2	0,8
				Min	1	1	38,2	0	1	0
				Max	5	7	39,8	3	3	2
7	1.457	11.128	10	\bar{x}	2,6	4,9	38,9	0,9	2,2	1,3
				Min	1	1	38,5	0	2	0
				Max	5	8	39,4	2	3	2
8	1.659	11.210	10	\bar{x}	2,1	3,3	38,7	1,4	2,1	1,5
				Min	1	1	38,4	0	2	0
				Max	5	5	38,9	3	3	2
9	2.052	7.432	10	\bar{x}	2,8	3,6	38,9	2,1	2,1	0,8
				Min	2	0	38,5	0	2	0
				Max	5	6	39,3	3	3	2
10	2.638	9.931	10	\bar{x}	1,6	3,7	38,6	1,2	2,3	1,3
				Min	1	1	38,4	0	2	1
				Max	3	7	39,3	3	3	2
\bar{x}	1.506	10.351			2,4	4,1	38,6	1,3	2,0	1,0
SD	509	1.276			1,2	2,0	0,4	1,1	0,5	0,7

ML (\bar{x}) = mittlere jährliche Milchleistung des Betriebs, Lakt. = Laktationszahl, RKT = rektale Körpertemperatur, MC = Metrichheck Score, PF = Pansenfüllung, VL = Score der Vulvläsion. N = 100

Die Betriebsgröße variierte von einer Gesamtanzahl von 1.074 bis hin zu 2.638 Kühen (Mittel: 1.506 Kühe). Die mittlere jährliche Milchleistung betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 7.432 und 11.982 kg (Mittel: 10.351 kg). Es wurden insgesamt 99 Kühe von der

ersten bis zur fünften Laktation zu Untersuchung vorgestellt (Mittelwert: 2,4). Dabei befanden sich 83,3 Prozent der Kühe innerhalb der ersten drei Laktationen. Bei 23 Kühen handelte es sich um Erstkalbinnen, 76 Kühe gehörten der zweiten oder einer höheren Laktationszahl an. Alle Kühe wurden im Zeitraum von 0 – 8 Tagen p.p. (Mittel: 4,1) in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden Kühe, die innerhalb weniger Stunden vor der Probennahme gekalbt hatten, als 0 Tage in Milch eingestuft. Erst, wenn die Kalbung am Vortag stattgefunden hatte, handelte es sich um Tag 1 in Milch. Die Mehrzahl der Kühe (60 %) wurde im Zeitraum von 2 – 5 Tagen p.p. untersucht und beprobt. Mit insgesamt 65,7 % wies die Mehrzahl der untersuchten Kühe geringgradig (21,2 %), mittelgradig (28,3 %) oder hochgradig (16,2 %) eitrigen Vaginalausfluss auf (MC Score im Mittel: 1,3). Bei 45,5 % der Kühe konnten kleine Läsionen an der Vulvaschleimhaut gefunden werden (Score 1), 28,3 % wiesen größere Läsionen von > 2 cm Durchmesser (Score 2) auf (Vulvaläsionsscore im Mittel: 1,0). Die PF lag bei der Mehrzahl der Tiere (73 %) bei Grad 2 (Mittel: 2,0).

4.1.1.2 Akute Phase Proteine in Serumeinzel- und -poolproben

Tabelle 24 zeigt die deskriptive Statistik der ermittelten Konzentrationen der Proteine Hp, SAA, CRP, Cp, Alb und TP aus Serumeinzel- und -poolproben. Informationen zur Normalverteilung der APP finden sich im Anhang (Tabelle 38).

Die mittlere Hp Konzentration im Serum aller 99 Einzelproben beträgt laut der Messung des Nasschemieautomaten (NC) 0,68 g/l, laut der Messung mittels ELISA 0,41 g/l, dabei verhalten sich die Standardabweichungen mit 0,43 g/l bzw. 0,36 g/l für beide Methoden ähnlich.

Die Hp Konzentrationen, welche mittels ELISA gemessen wurden, sind im Mittel um 0,27 g/l und somit um 40 % niedriger als die mittels NC gemessenen Konzentrationen.

In den Poolproben liegt die mittlere Hp Konzentration der zehn Betriebe bei 0,74 g/l (NC) bzw. 0,47 g/l (ELISA). Hier liegen die Werte des ELISA-Testkits um 37 % niedriger, die Standardabweichung ist bei beiden Messmethoden mit 0,25 g/l bzw. 0,26 g/l annähernd gleich. Die mittlere SAA-Konzentration aus Einzel- und Poolproben beträgt $43,0 \pm 34,3$ µg/ml bzw. $44,3 \pm 26,9$ µg/ml. Das CRP weist mittlere Serumkonzentrationen von $61,0 \pm 23,4$ µg/ml in Einzel- und $74,9 \pm 24,1$ µg/ml in Poolproben auf. Bei Alb findet sich eine mittlere Serumkonzentration von $34,5 \pm 2,6$ g/l in Einzel- und $34,3 \pm 1,2$ g/l in Poolproben. Die mittlere TP Konzentration aus Einzel- und Poolproben beträgt $73,2 \pm 5,8$ g/l bzw. 71,6 g/l.

Ergebnisse

Tabelle 24: Deskriptive Statistik der in Serumeinzel- und -poolproben ermittelten Konzentrationen der Akute Phase Proteine

Betrieb		Hp (NC) [g/l]	Hp (ELISA) [g/l]	SAA (ELISA) [µg/ml]	CRP (ELISA) [µg/ml]	Cp (NC) [mg/l]	Alb (NC) [g/l]	TP (NC) [g/l]
1	PP	0,51	0,42	38,3	57,7	121,1	32,7	71,8
	\bar{x} (EP)	0,53	0,31	34,6	63,7	125,3	32,6	73,4
	s	0,27	0,24	32,9	20,7	22,5	2,4	6,1
2	PP	0,36	0,17	40,4	100,0	103,0	34,3	71,0
	\bar{x} (EP)	0,38	0,21	39,7	66,4	104,3	34,6	75,3
	s	0,12	0,15	24,2	18,2	19,6	2,9	4,5
3	PP	0,57	0,33	37,0	73,4	113,6	35,9	71,5
	\bar{x} (EP)	0,57	0,24	52,8	54,4	113,8	35,9	72,1
	s	0,43	0,22	41,4	20,2	24,7	2,3	4,4
4	PP	0,74	0,28	86,9	42,2	114,3	35,9	70,8
	\bar{x} (EP)	0,63	0,34	49,1	56,0	115,4	35,9	71,5
	s	0,29	0,16	28,5	26,1	23,4	2,6	6,7
5	PP	0,90	0,55	44,6	100,0	105,7	34,6	76,2
	\bar{x} (EP)	0,80	0,38	39,9	64,0	104,9	35,1	77,4
	s	0,51	0,24	40,3	22,5	18,0	2,2	7,9
6	PP	1,10	0,55	94,0	100,0	105,7	32,6	67,8
	\bar{x} (EP)	0,99	0,54	13,7	78,8	111,6	34,1	73,0
	s	0,47	0,22	16,6	23,3	13,0	2,5	4,0
7	PP	0,45	0,19	30,9	63,6	93,3	34,9	69,2
	\bar{x} (EP)	0,44	0,18	30,5	61,4	92,1	35,2	70,8
	s	0,39	0,24	28,8	28,3	15,9	1,5	3,8
8	PP	0,76	0,54	39,6	77,7	107,9	34,5	69,4
	\bar{x} (EP)	0,72	0,44	48,5	63,1	109,0	34,4	70,0
	s	0,39	0,27	24,8	23,0	16,3	2,4	3,5
9	PP	1,06	0,99	26,8	96,6	108,3	32,7	77,3
	\bar{x} (EP)	0,91	0,82	23,3	56,0	111,6	32,7	77,4
	s	0,49	0,60	12,3	21,6	18,2	3,1	6,9
10	PP	0,95	0,72	41,0	37,9	121,1	34,6	71,1
	\bar{x} (EP)	0,86	0,61	28,2	45,2	117,8	34,3	71,1
	s	0,49	0,49	24,6	22,6	23,1	2,7	4,6
Gesamt	\bar{x} (PP)	0,74	0,47	44,3	74,9	109,4	34,3	71,6
	s (PP)	0,26	0,25	26,9	24,1	8,5	1,2	3,0
	\bar{x} (EP)	0,68	0,41	43,0	61,0	110,5	34,5	73,2
	s (EP)	0,43	0,36	34,3	23,4	20,7	2,6	5,8
K.-W.	p	0,004	0,004	0,008	0,155	0,080	0,057	0,035

Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein \bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, Min = niedrigster Wert, Max = höchster Wert, PP = Poolproben, EP = Einzelproben, NC = Nasschemieautomat, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, K.-W. = *Kruskal-Wallis Test*, p = Signifikanzwert. N = 99

4.1.1.3 Akute Phase Proteine in unterschiedlichen Probenmaterialien

Die aus Serum-, EDTA-Plasma- bzw. Heparinplasma-Poolproben bestimmten Konzentrationen der APP sind in Tabelle 25 zu finden.

Die Konzentration von Hp, welches mittels NC bestimmt wurde, beträgt $0,74 \pm 0,26$ g/l in Serum, $1,72 \pm 0,63$ g/l in EDTA-Plasma und $1,85 \pm 0,59$ g/l in Heparinplasma. Die mittels ELISA bestimmte Hp Konzentration beträgt $0,47 \pm 0,25$ g/l in Serum, $0,39 \pm 0,21$ g/l in EDTA-Plasma und $0,43 \pm 0,08$ g/l in Heparinplasma. SAA weist Konzentrationen von $44,3 \pm 26,9$ µg/ml, $49,4 \pm 40,1$ µg/ml und $40,8 \pm 32,8$ µg/ml in Serum, EDTA-Plasma und Heparinplasma auf. Beim CRP werden Konzentrationen von $74,9 \pm 24,1$ µg/ml, $76,3 \pm 14,6$ µg/ml und $61,1 \pm 21,0$ µg/ml in den drei Medien beobachtet. Die jeweilige Alb Konzentration beträgt $34,3 \pm 1,3$ g/l, $35,6 \pm 1,1$ g/l bzw. $35,3 \pm 1,6$ g/l. TP weist Konzentrationen von $73,2 \pm 5,8$ g/l, $76,2 \pm 5,9$ g/l und $77,6 \pm 6,4$ g/l auf.

Tabelle 25: Mittlere Konzentrationen der Akute Phase Proteine aus Serum-, Heparinplasma- und EDTA-Plasma-Poolproben

Material		Akute Phase Protein (und Messmethode)						
		Hp (NC) [g/l]	Hp (ELISA) [g/l]	SAA (ELISA) [µg/ml]	CRP (ELISA) [µg/ml]	Cp (NC) [mg/l]	Alb (NC) [g/l]	TP (NC) [g/l]
Serum	\bar{x}	0,74 ^a	0,47	44,3	74,9	109,4 ^a	34,3	73,2 ^a
	s	0,26	0,25	26,9	24,1	8,5	1,3	5,8
	Min	0,36	0,17	4,0	38,0	93,3	32,6	56,7
	Max	1,10	0,99	94,0	100,0	121,1	35,9	93,4
EDP	\bar{x}	1,72 ^b	0,39	49,4	76,3	83,7 ^b	35,6	76,2 ^b
	s	0,63	0,21	40,1	14,6	5,3	1,1	5,9
	Min	0,66	0,05	10,4	53,0	74,1	33,8	59,9
	Max	2,53	0,70	141,1	100,0	91,4	37,6	91,9
HP	\bar{x}	1,85 ^b	0,43	40,8	61,1	151,8 ^c	35,3	77,6 ^b
	s	0,59	0,08	32,8	21,0	18,2	1,6	6,4
	Min	0,81	0,12	12,7	34,2	110,9	31,6	62,0
	Max	2,63	0,71	129,6	100,0	178,2	37,1	96,6
K.-W.	p	0,001	0,827	0,762	0,264	<0,001	0,066	0,029

^{a, b, c} = signifikant unterschiedliche Konzentrationen der Akute Phase Proteine in den verschiedenen Medien. Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein, S = Serum, EDP = EDTA-Plasma, HP = Heparinplasma, \bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, Min = Niedrigster Wert, Max = höchster Wert, K.-W. = *Kruskal-Wallis* Test, p = Signifikanzwert. N = 10 (je Medium)

4.1.2 Vergleich der Betriebe

Anhand der Serumkonzentrationen der APP wurden Rangfolgen der zehn Betriebe erstellt. Signifikante Differenzen zwischen den Betrieben ließen sich mit Hilfe eines *Kruskal-Wallis* Tests bei Betrachtung der mittleren Hp-, SAA- und TP Konzentrationen feststellen ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,008$ bzw. $p = 0,035$) (Tabelle 24, Abbildung 8 A - F).

Die in den Abbildungen markierten Referenzgrenzen für klinisch gesunde Kühe p.p. wurden mit Hilfe aktueller Literatur definiert (s. 2.5.2.2.2).

Insgesamt ergibt sich beim Vergleich der Rangfolge der nach aufsteigender Statistik sortierten Betriebe ein sehr heterogenes Bild. Es fällt zunächst auf, dass die Kühe von Betrieb Nr. 6 sowohl bei Hp und SAA als auch beim CRP die höchsten mittleren Serumkonzentrationen aufweisen. Zugleich liefern die Konzentrationen dieser drei APP sogar konträre Aussagen zu den Betrieben Nr. 9 und 10, welche die zweit- und dritthöchsten mittleren Hp Konzentrationen aufweisen, jedoch zu den Betrieben mit den niedrigsten SAA und CRP Konzentrationen zählen. Die bei Alb etablierte Rangfolge hingegen ist zu Beginn nahezu reziprok zu der durch Hp gebildeten Rangfolge: hier weisen die Betriebe Nr. 6, 9 und 10 niedrige Konzentrationen auf. Betrieb Nr. 1 zeigt allerdings die niedrigste Serum Alb Konzentration und weist gleichzeitig die drittniedrigste Hp Konzentration auf. In Anbetracht der Referenzgrenzen für klinisch gesunde Kühe im Beprobungszeitraum (0 – 8 Tage p.p.) wird deutlich, dass die Hälfte der Betriebe die Referenzgrenze für Hp überschreitet. Im Falle von SAA liegt lediglich Betrieb Nr. 6 im Mittel über der Referenzgrenze. Alle Betriebe überschreiten im Mittel die Referenzgrenze von CRP, während kein Betrieb annähernd die Referenzgrenze von Cp erreicht. Bei Alb und TP liegen alle Betriebe im Referenzbereich.

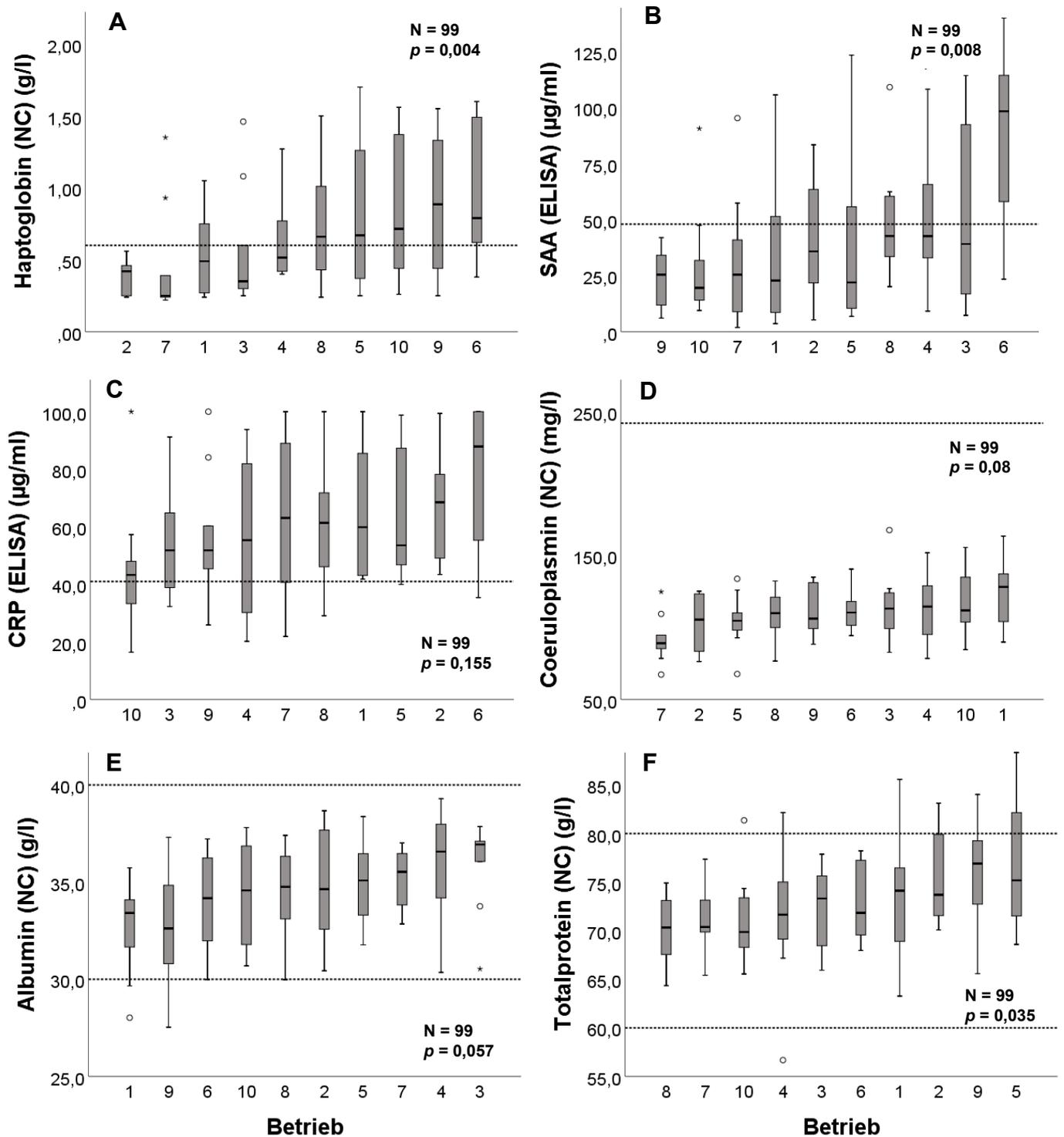


Abbildung 8: Boxplots der Serumkonzentrationen von Haptoglobin (A), Serum Amyloid A (B), C-reaktivem Protein (C), Coeruloplasmin (D), Albumin (E) und Totalprotein (F) von Kühen 0 – 8 Tage p.p. auf 10 verschiedenen Betrieben, Betriebe jeweils nach Proteinkonzentration aufsteigend sortiert. Gestrichelte Linien: Referenzgrenzen, s. Tabelle 7 (obere Referenzgrenzen für Haptoglobin, Serum-Amyloid-A, C-reaktives Protein (CRP) und Coeruloplasmin; obere und untere Referenzgrenzen bei Albumin und Totalprotein)

4.1.3 Beziehungen zwischen Serumeinzel- und –poolproben

Tabelle 26 zeigt die mittels Korrelation nach Pearson bestimmten Beziehungen der mittleren Serumkonzentrationen der APP aus Einzelproben zu der Konzentration aus Poolproben der zehn Betriebe.

Es wird deutlich, dass die Nasschemieautomaten sehr enge Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Einzelproben und den Werten aus Poolproben aufweisen (Hp: $r = 0,99$, $p < 0,001$ (Abbildung 9); Cp: $r = 0,95$, $p < 0,001$; Alb: $r = 0,91$, $p < 0,001$; TP: $r = 0,81$, $p = 0,004$). Die ELISA bzw. EIA Testkits für SAA bzw. CRP zeigen vergleichsweise schwächere, aber dennoch akzeptable Korrelationen (SAA: $r = 0,76$, $p = 0,011$; CRP: $r = 0,65$, $p = 0,041$). Der Hp ELISA sticht mit einer besonders engen Korrelation zwischen Einzel- und Poolproben aus der Gruppe der antikörperbasierten Tests hervor ($r = 0,96$, $p < 0,001$; Abbildung 10).

Tabelle 26: Korrelationen der mittleren Konzentrationen der Akute Phase Proteine aus Serumeinzelproben zu den gemessenen Konzentrationen in Serumpoolproben der zehn Betriebe

Korrelationen aus Serum	N	r_p	p_p
Hp MW EP – Hp PP (NC)	10	0,99	< 0,001
Hp MW EP – Hp PP (ELISA)	10	0,96	< 0,001
SAA MW EP – SAA PP (ELISA)	10	0,76	0,011
CRP MW EP – CRP PP (EIA)	10	0,65	0,041
Cp MW EP – Cp PP (NC)	10	0,95	< 0,001
Alb MW EP – Alb PP (NC)	10	0,91	< 0,001
TP MW EP – TP PP (NC)	10	0,81	0,004

Hp = Haptoglobin, SAA = Serum-Amyloid-A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein, MW = Mittelwert, EP = Einzelproben, PP = Poolprobe, NC = Nasschemie, ELISA = *Enzyme-linked immunosorbent assay*, N = Stichprobenumfang, r_p = Korrelationskoeffizient nach *Pearson*, p_p = Signifikanzwert der Korrelation nach *Pearson*

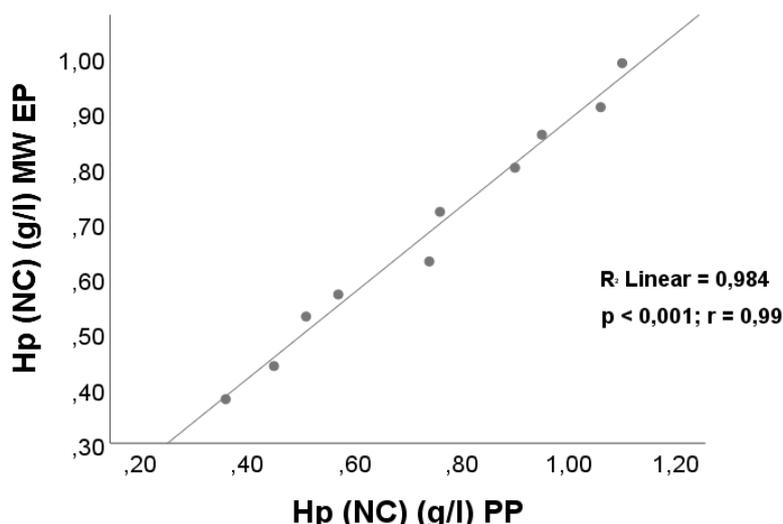


Abbildung 9: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serumeinzelproben und Serumpoolproben gemessen von einem Nasschemieautomaten. Hp = Haptoglobin, NC = Nasschemie, PP = Poolproben, MW = Mittelwert, EP = Einzelproben

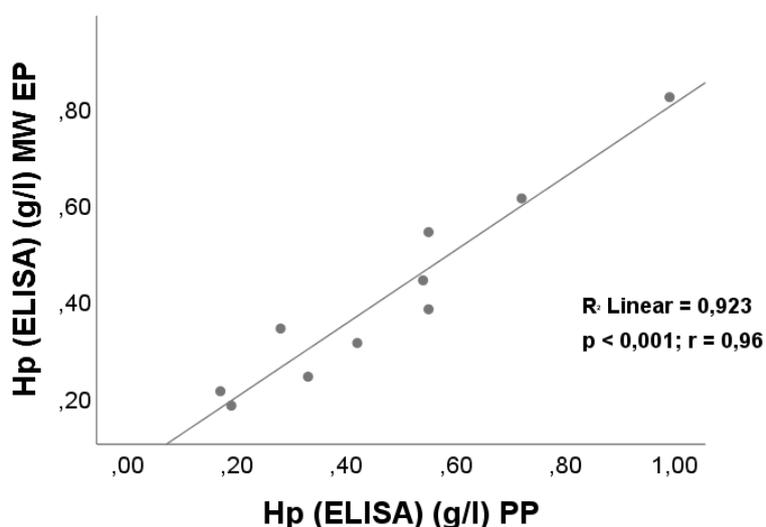


Abbildung 10: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serumeinzelproben und Serumpoolproben gemessen von einem ELISA-Testkit. Hp = Haptoglobin, ELISA = *Enzyme linked Immunosorbent Assay*, PP = Poolproben, MW = Mittelwert, EP = Einzelproben

4.1.4 Beziehungen zum Metrichcek Score und der Körpertemperatur

Von allen untersuchten APP korrelieren nur die Hp und Alb Konzentrationen signifikant mit den Ergebnissen des MC Scorings und nur die Hp und TP Konzentrationen korrelieren signifikant mit der RKT. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 27 zu finden. Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Beziehungen von Hp und Alb mit den Ergebnissen des MC Scorings, Abbildung 13 verdeutlicht die Zusammenhänge der Hp Konzentrationen in Serumeinzelproben mit der RKT der Einzeltiere.

Tabelle 27: Korrelationen der Akute Phase Proteine mit den Ergebnissen des Metrichcek Scorings und der rektalen Körpertemperatur

APP	N	RKT (°C)		MC Score	
		r_p	p_p	r_s	p_s
Hp (NC)	99	0,45*	<0,001	0,48*	<0,001
Hp (ELISA)	99	0,44*	<0,001	0,42*	<0,001
SAA	99	0,18	0,08	0,12	0,26
CRP	99	-0,11	0,26	0,11	0,30
Cp	99	-0,14	0,16	0,15	0,13
Alb	99	-0,06	0,53	-0,40*	<0,001
TP	99	-0,26*	0,009	0,02	0,84

APP = Akute Phase Protein, Hp = Haptoglobin, SAA = Serum Amyloid A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein. RKT = Rektale Körpertemperatur, MC = Metrichcek, N = Stichprobenumfang, r_p = Korrelationskoeffizient nach *Pearson*, p_p = Signifikanzwert der Korrelation nach *Pearson*, p_s = Signifikanzwert der Korrelation nach *Spearman*, *signifikante Korrelation

Ergebnisse

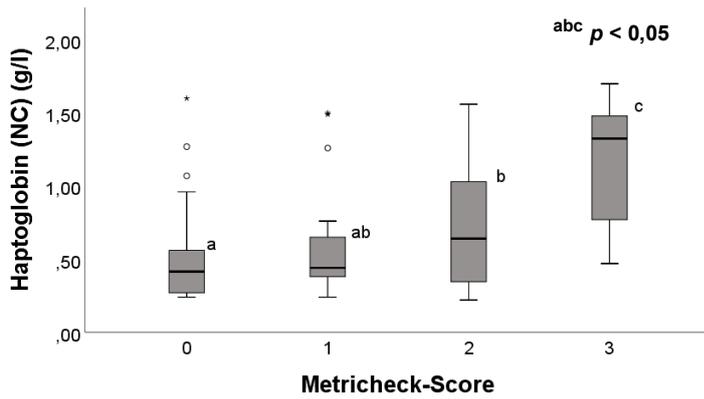


Abbildung 11: Boxplot zur Beschreibung der Beziehung zwischen der Serum Haptoglobinkonzentration und dem Ergebnis des Metrichcek Scorings. NC = Nasschemie, ^{abc} = signifikante Unterschiede

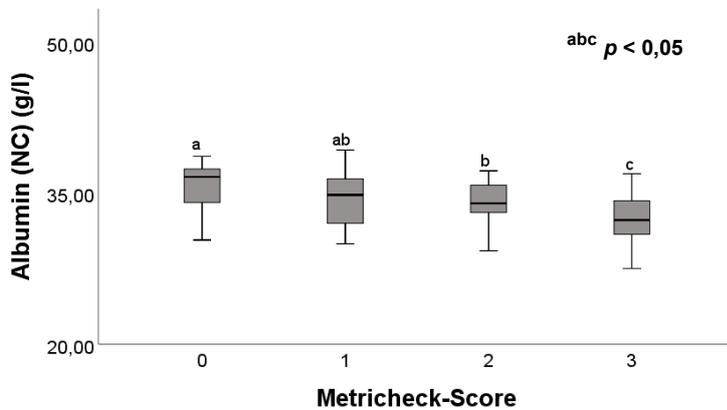


Abbildung 12: Boxplot zur Beschreibung der Beziehung zwischen der Serum Albuminkonzentration und dem Ergebnis des Metrichcek Scorings. NC = Nasschemie, ^{abc} = signifikante Unterschiede

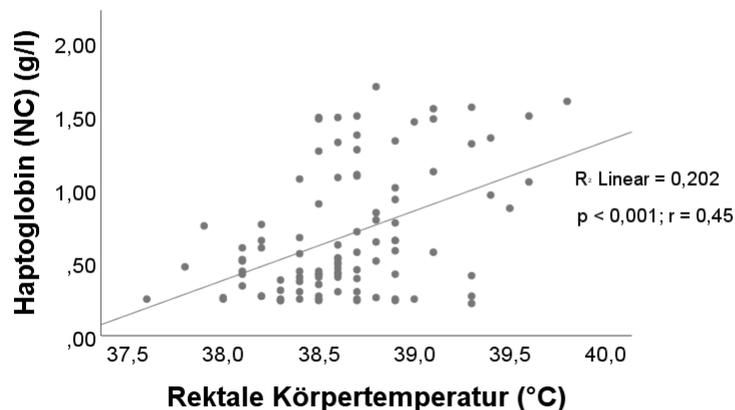


Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus Serum Einzelproben mit der rektalen Körpertemperatur der Einzeltiere. NC = Nasschemie

Aufgrund der im Vergleich besonders engen Beziehungen von Hp zu den Gesundheitsparametern steht dieses APP in den folgenden Ausführungen (Vergleiche von Probenmaterialien und Bestimmungsmethoden) im Fokus.

4.1.5 Vergleich Serum, EDTA-Plasma und Lithium-Heparinplasma

Signifikante Unterschiede zwischen den Probenmaterialien können im Falle von Hp, Cp und TP berichtet werden (Tabelle 25). Dabei unterscheidet sich die Hp Konzentration signifikant zwischen Serum und den beiden Plasmaarten ($p < 0,001$), zwischen welchen sich hingegen kein signifikanter Unterschied feststellen lässt ($p = 0,057$). Die *Bland-Altman* Diagramme (Abbildungen 14 – 16) stellen die Beziehungen der Hp Konzentrationen in den drei verschiedenen Probenmaterialien im paarweisen Vergleich dar. Es wird deutlich, dass eine Abhängigkeit der Differenz zwischen Serum und Plasma vom jeweiligen Wertebereich der Messung besteht: die mittlere Differenz zwischen der Hp Konzentration im Serum zu der im Plasma steigt jeweils mit größer werdenden Mittelwerten (Abbildung 15 und Abbildung 16). Zwischen den beiden Plasmaarten hingegen besteht eine systematische Abweichung (Abbildung 16).

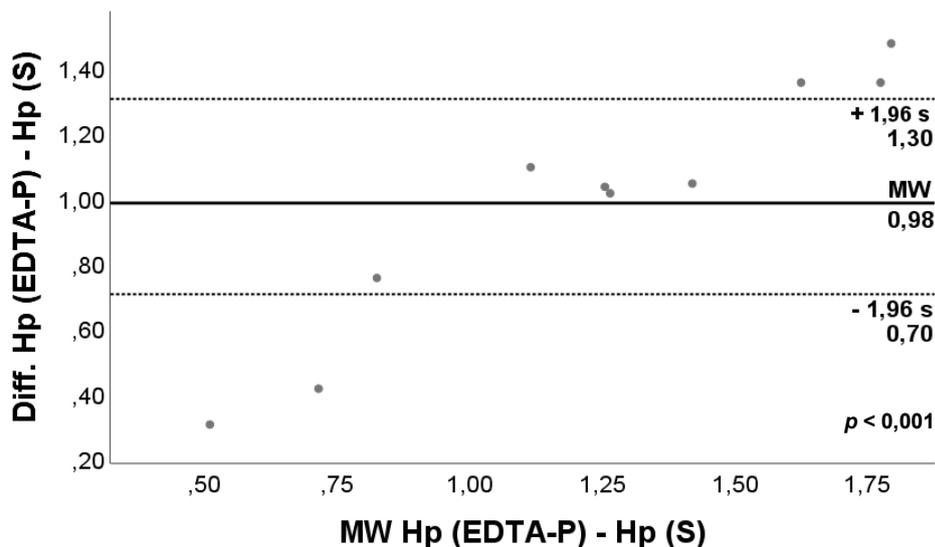


Abbildung 14: *Bland-Altman* Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in Serum bzw. EDTA-Plasma. Hp = Haptoglobin, EDTA-P = EDTA-Plasma, S = Serum, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

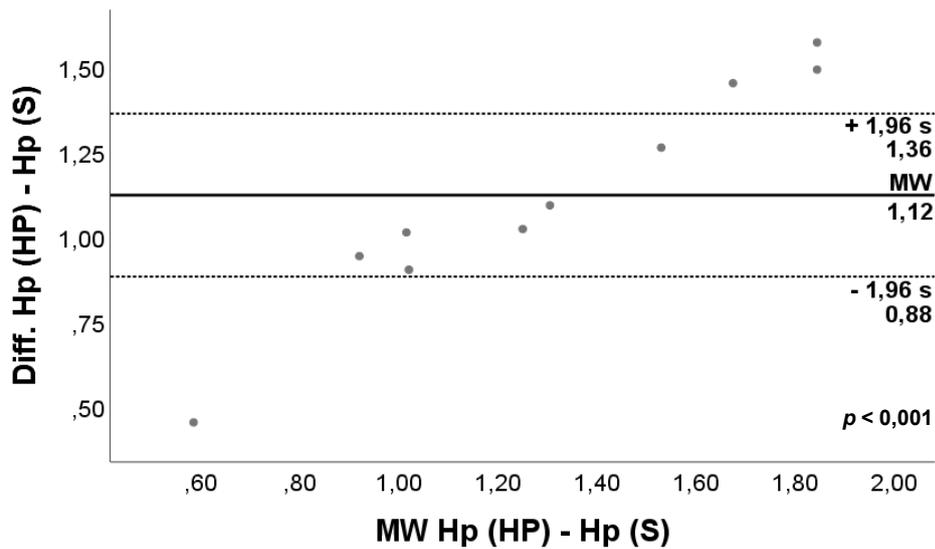


Abbildung 15: *Bland-Altman* Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in Serum bzw. Heparinplasma. Hp = Haptoglobin, HP = Heparinplasma, S = Serum, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

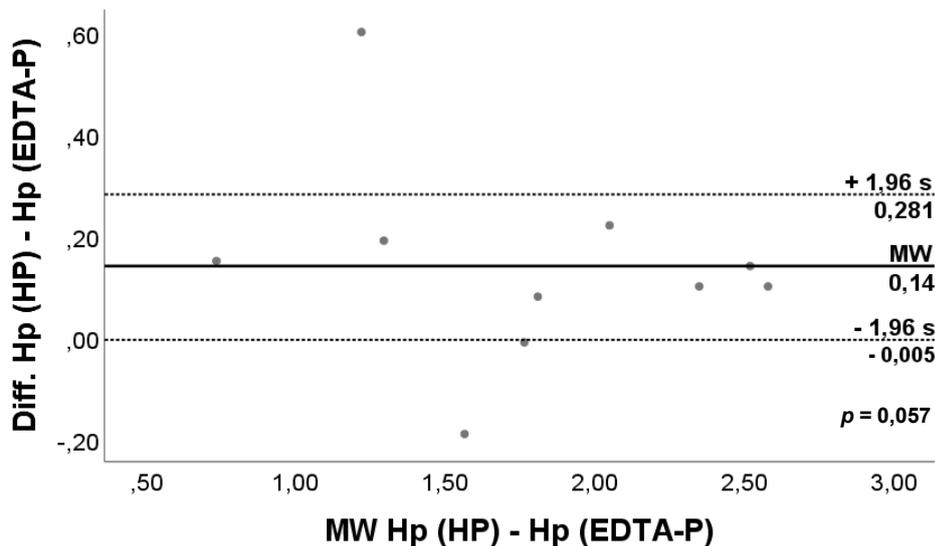


Abbildung 16: *Bland-Altman* Diagramm zur Illustration der Beziehung der Haptoglobinkonzentration, gemessen von einem Nasschemieautomaten in EDTA-Plasma bzw. Heparinplasma. Hp = Haptoglobin, HP = Heparinplasma, EDTA-P = EDTA-Plasma, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

4.1.6 Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits

Haptoglobin wurde sowohl an einem Nasschemieautomaten als auch mit einem kommerziellen ELISA-Testkit analysiert. Die Ergebnisse der beiden Methoden korrelieren eng miteinander ($r = 0,855$, $p < 0,001$; Abbildung 17), jedoch liegen die Messwerte der nasschemischen Methode aus Serumeinzelproben im Mittel 40 % höher als die des ELISA-Testkits (0,68 g/l vs. 0,41 g/l; s. 4.1.1.2: Tabelle 24).

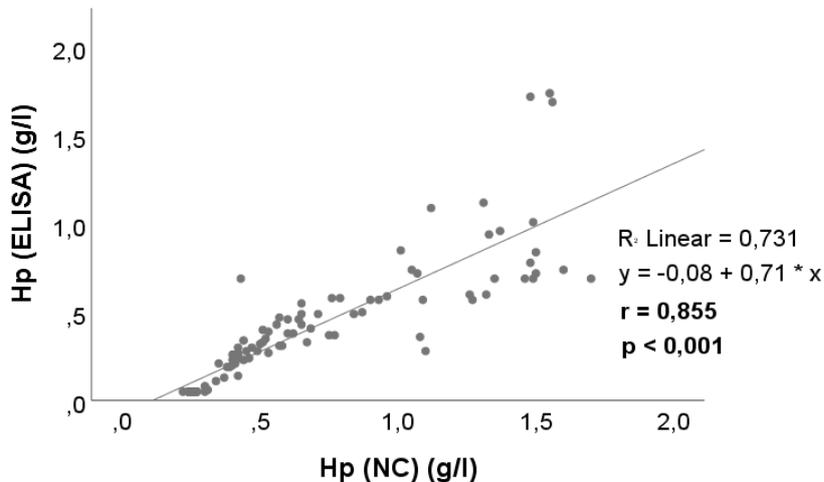


Abbildung 17: Streudiagramm zur Illustration der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen ermittelt mit einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit. Hp = Haptoglobin, NC = Nasschemie, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

4.1.6.1 Doppelbestimmungen

Mit Hilfe von verblindet durchgeführten Doppelbestimmungen aller APP aus Serumeinzelproben wurden die Analysemethoden der verschiedenen Labore auf ihren methodischen Fehler hin überprüft.

Lässt man die erhaltenen Messergebnisse der doppelten Proben miteinander korrelieren, fällt auf, dass die Ergebnisse der Nasschemieautomaten deutliche Übereinstimmungen bei den doppelten Proben zeigen, während bei den Ergebnissen der enzymatischen Assays Ungenauigkeiten zu finden sind. Tabelle 28 verdeutlicht die Unterschiede. Signifikante Beziehungen ($p < 0,001$) zwischen den doppelt gemessenen Proben konnten nur bei den Messungen mittels Nasschemieautomaten sowie bei dem von LABOR 2 angewandten Hp ELISA-Testkit (*BIO-X-Diagnostics S.A., Rochefort, Belgien*) gefunden werden. Die engste Korrelation ($R^2 = 0,996$) bestand zwischen den Hp Konzentrationen der am Cobas 8.000 C 701 Autoanalyzer (*Roche Diagnostics, Schweiz*) doppelt gemessenen Proben. Diese Beziehung wird in Abbildung 18 dargestellt. Zum Vergleich dazu zeigen die Abbildung 19 und Abbildung 20 die Beziehungen der Doppelbestimmungen der mittels ELISA determinierten Hp bzw. SAA Konzentrationen.

Ergebnisse

Tabelle 28: Vergleich der Beziehungen der doppelt gemessenen Proben (1 und 2) bei der Anwendung verschiedener Analysemethoden (Nasschemieautomaten, ELISA, EIA)

Korrelationen aus Serum	Methode	r	p	R ²
Hp1-Hp2 LAB 1	Nasschemie	0,998	<0,001	0,996
Hp1-Hp2 LAB 2	ELISA	0,965	<0,001	0,932
SAA1-SAA2	ELISA	0,759	0,011	0,576
CRP1-CRP2	EIA	0,652	0,041	0,425
Cp1-Cp2	Nasschemie	0,993	<0,001	0,987
Alb1-Alb2	Nasschemie	0,966	<0,001	0,933
TP1-TP2	Nasschemie	0,992	<0,001	0,984
Glob(calc)1-Glob(calc)2	Nasschemie	0,987	<0,001	0,974

Hp = Haptoglobin, LAB = Labor, SAA = Serum-Amyloid-A, CRP = C-reaktives Protein, Cp = Coeruloplasmin, Alb = Albumin, TP = Totalprotein, Glob(calc) = kalkulierter Gehalt des Totalproteins an Globulinen, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, EIA = *Enzyme Immunoassay*, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzwert, R² = Bestimmtheitsmaß

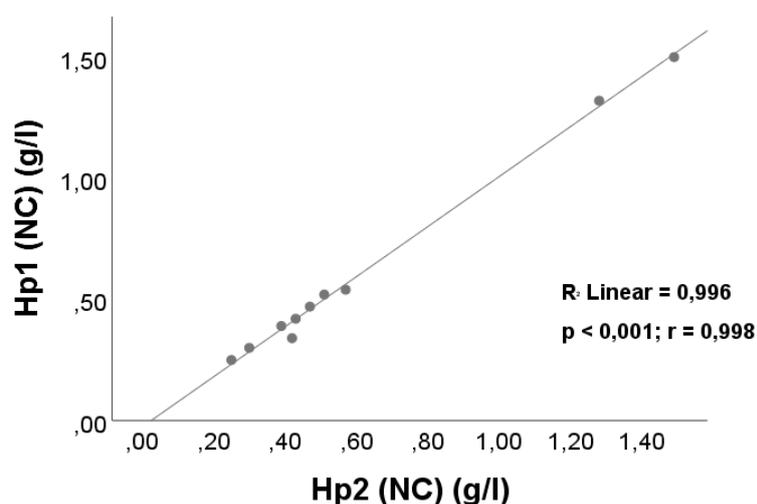


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Haptoglobinkonzentrationen aus den doppelt gemessenen Proben (Hp1 (g/l) und Hp2 (g/l)) von insgesamt zehn Tieren. Messmethode: Nasschemieautomat (NC)

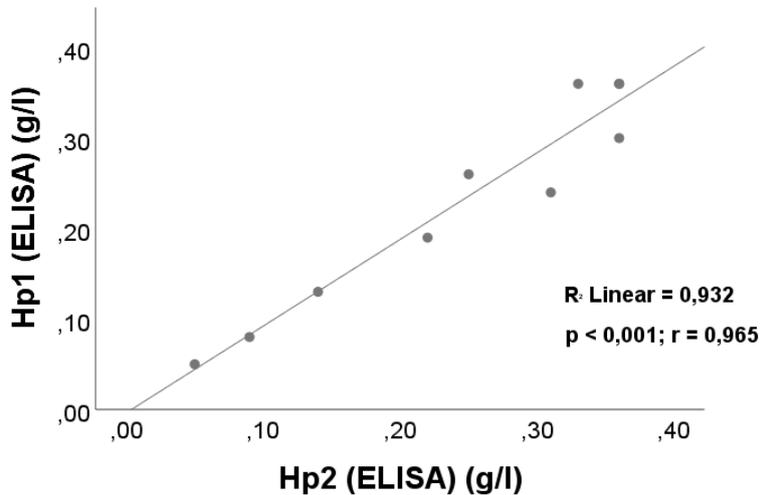


Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Konzentrationen von Haptoglobin aus den doppelt gemessenen Proben (Hp1 (g/l) und Hp2 (g/l)) von insgesamt zehn Tieren. Messmethode: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

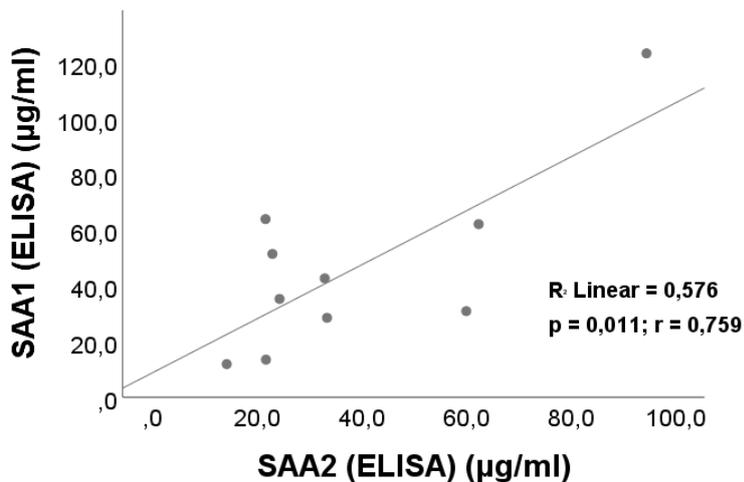


Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen den Konzentrationen von Serum Amyloid A aus den doppelt gemessenen Proben (SAA1 (µg/ml) und SAA2 (µg/ml)) von insgesamt zehn Tieren. Messmethode: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Für beide ELISA Testverfahren müssen die Serumproben vor der Analyse verdünnt und ggf. (bei hohen Proteinkonzentrationen) nachverdünnt werden. Abbildung 21 und Abbildung 22 erläutern die Beziehung zwischen den Messergebnissen des Nasschemiautomaten zu denen des ELISA Test kits für Hp ohne bzw. mit nachverdünnten Proben. Es wird deutlich, dass es sich vor der Verdünnung um eine eher systematische Abweichung zwischen den beiden Methoden handelt (die Differenzen streuen annähernd achsensymmetrisch um die mittlere Differenz) (Abbildung 21). Nach dem Verdünnungsprozess ist die Streuung deutlich ausgeprägter und scheint willkürlicher (Abbildung 22).

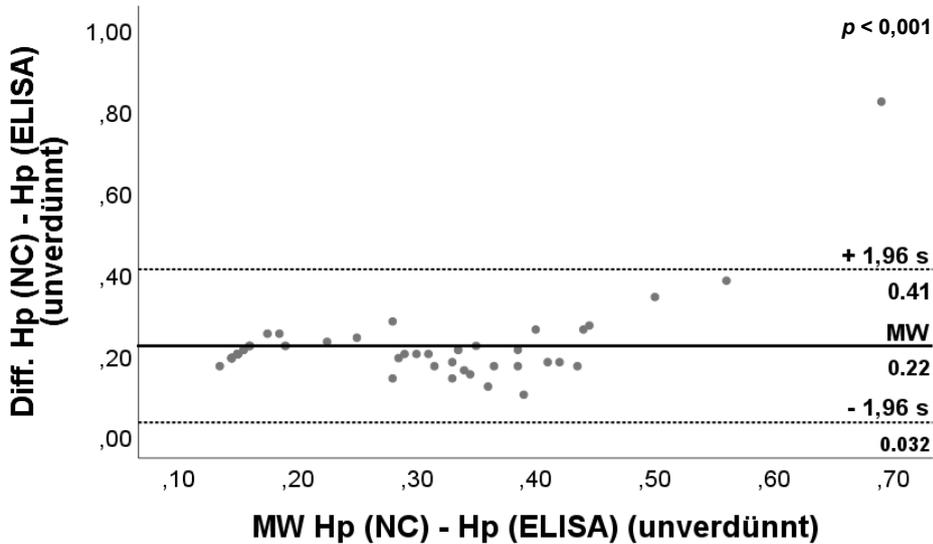


Abbildung 21: *Bland-Altman* Diagramm zur Verdeutlichung der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen, gemessen von einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit (hier: Proben nicht zuvor verdünnt, Messbereich des ELISA auf 0,05 – 0,36 g/l Hp begrenzt). Hp = Haptoglobin, NC = Nasschemieautomat, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

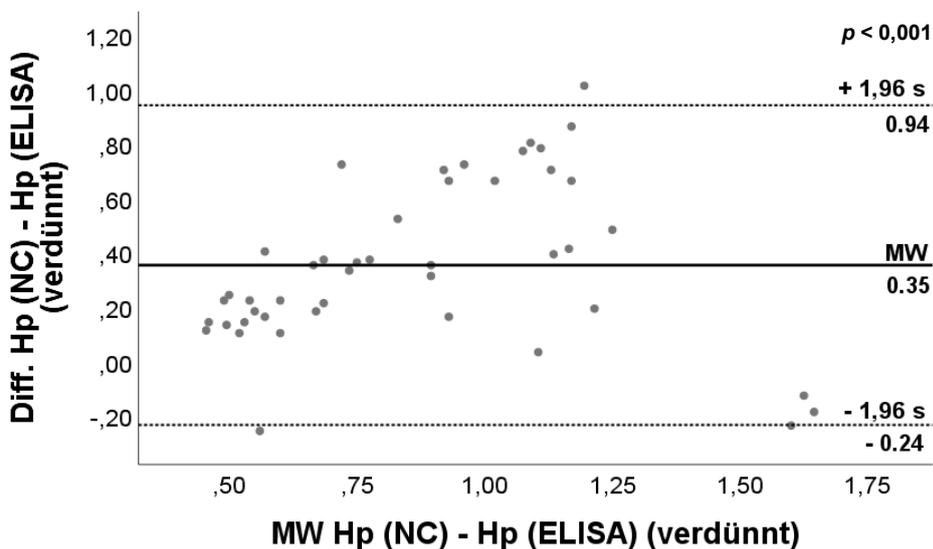


Abbildung 22: *Bland-Altman* Diagramm zur Verdeutlichung der Beziehung zwischen den Serum Haptoglobinkonzentrationen, gemessen von einem Nasschemieautomaten bzw. einem ELISA-Testkit (hier: Proben wurden vor der Messung verdünnt, Messbereich des ELISA nicht mehr begrenzt). Hp = Haptoglobin, NC = Nasschemieautomat, ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

4.2 Ergebnisse Hauptstudie

4.2.1 Initiale Verteilung der Parameter zwischen den Betrieben

Tabelle 29 gibt den Stichprobenumfang der jeweiligen Behandlungsgruppe (PL- bzw. FTD Gruppe) sowie die initiale Verteilung der Laktationszahlen, des Kälbergeburtsgewichtes, des Studieneinschlusszeitpunktes (Abstand der Behandlung zur Kalbung) und aller klinischen und labormedizinischen Parameter auf den drei Betrieben wieder. Für die analytische Statistik werden die Laktationszahlen zum Teil gruppiert („Laktationsgruppe“: 1. und ≥ 2 . Laktation bzw. Erstkalbskühe (EK) und Mehrkalbskühe (MK)).

Einige signifikante Unterschiede zwischen den Betrieben werden bei Betrachtung der Lagemaße festgestellt: Die mittlere Laktationszahl unterscheidet sich insofern zwischen den drei Betrieben, als dass auf Betrieb 2 mehr junge Kühe in die Studie eingeschlossen wurden, als auf den Betrieben 1 und 3, sodass die mittlere Laktationszahl hier geringer ausfällt. Nach EK und MK gruppiert unterscheidet sich Betrieb 2 nur noch von Betrieb 1. Auf Betrieb 3 wurden schwerere Kälber geboren als auf den Betrieben 1 und 2. Der Einschlusszeitpunkt der Kühe in die Studie ist über die drei Betriebe statistisch gleich verteilt. Die Kühe auf den Betrieben 2 und 3 hatten an Tag 2 eine höhere RKT als jene auf Betrieb 1. Auf Betrieb 2 zeigten die Tiere zu Beginn der Studie verglichen mit den anderen Betrieben einen höheren BCS. Die PF der Tiere war auf Betrieb 1 am niedrigsten, gefolgt von Betrieb 2 und 3. Die Rückenposition war über die Betriebe statistisch gleich verteilt, ebenso der Lahmheitsscore. Jedoch hielten die Kühe auf Betrieb 2 verglichen mit den anderen Betrieben den Schwanz vermehrt vom Körper abduziert. Die mittleren Konzentrationen von Hp, BHB und Alb waren jeweils auf Betrieb 2 am höchsten, während die Betriebe 1 und 3 ein ähnliches Level aufwiesen. Die NEFA Konzentrationen waren auf Betrieb 1 niedriger als auf den anderen Betrieben; die TP Konzentrationen waren auf Betrieb 2 am niedrigsten und bewegten sich bei Betrieben 1 und 3 auf einem ähnlichen Level. Betrieb 1 wies niedrigere Calciumkonzentrationen auf als Betrieb 2 und 3. Die Phosphatkonzentrationen waren auf Betrieb 1 ebenfalls am niedrigsten, gefolgt von Betrieb 2 und 3. Der Betrieb wurde in der analytischen Statistik zur Beurteilung der Effekte der Behandlung stets als Zufallsfaktor im Modell berücksichtigt.

4.2.2 Initiale Verteilung der Parameter zwischen den Behandlungsgruppen

Die initiale Verteilung des Einschlusszeitpunktes, des Kälbergeburtsgewichtes, der Laktationszahl, der klinischen Parameter und Laborparameter in den zwei Behandlungsgruppen (PL- bzw. FTD Gruppe) sowie den Laktationsgruppen wird in Tabelle 30 gezeigt. Es können keine signifikanten Unterschiede in den initial (an Tag 2 p.p.) erfassten Parametern zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Hingegen unterscheiden sich einige Parameter bereits initial signifikant zwischen den EK und MK.

Ergebnisse

Tabelle 29: Initiale Verteilung der Laktationszahl, der Laktationsgruppe, des Kälbergeburtsgewichtes und des Einschlusszeitpunktes sowie der klinischen Parameter und Laborparameter zwischen den drei Betrieben

Parameter	Betrieb			p	
	1	2	3		
Stichprobenumfang (N)	PL	86	80	84	
	FTD	84	80	86	
	Total	170	160	170	
Laktationszahl	2,8 ± 0,13 ^a	2,0 ± 0,10 ^b	2,5 ± 0,12 ^a	< 0,001	
Lakt. Gruppe (1., ≥ 2.)	1,8 ± 0,03 ^a	1,6 ± 0,04 ^b	1,7 ± 0,04 ^{ab}	< 0,01	
Gew. Kalb [kg]	42,3 ± 0,39 ^a	41,2 ± 0,39 ^a	43,6 ± 0,44 ^b	< 0,001	
Einschluss* [h p.p.]	29,0 ± 0,30	29,7 ± 0,32	29,4 ± 0,29	0,28	
Temperatur [°C]	38,7 ± 0,03 ^a	38,9 ± 0,03 ^b	38,9 ± 0,03 ^b	< 0,001	
BCS	3,2 ± 0,05 ^a	3,5 ± 0,03 ^b	3,3 ± 0,03 ^a	< 0,001	
PF	1,8 ± 0,04 ^a	2,2 ± 0,04 ^b	2,6 ± 0,04 ^c	< 0,001	
Rückenposition	0,39 ± 0,04	0,32 ± 0,04	0,36 ± 0,04	0,45	
Schwanzhaltung	0,11 ± 0,03 ^a	0,21 ± 0,03 ^b	0,12 ± 0,03 ^a	0,03	
LS	1,78 ± 0,06	1,83 ± 0,07	1,71 ± 0,07	0,44	
Hp [g/l]	0,47 ± 0,02 ^a	0,71 ± 0,03 ^b	0,48 ± 0,02 ^a	< 0,001	
NEFA [mmol/l]	0,33 ± 0,02 ^a	0,54 ± 0,03 ^b	0,55 ± 0,02 ^b	< 0,001	
BHB [mmol/l]	0,65 ± 0,02 ^a	0,76 ± 0,01 ^b	0,62 ± 0,01 ^a	< 0,001	
TP [g/l]	68,6 ± 0,46 ^a	66,1 ± 0,39 ^b	68,1 ± 0,45 ^a	< 0,001	
Alb [g/l]	35,8 ± 0,18 ^a	36,7 ± 0,18 ^b	35,8 ± 0,22 ^a	< 0,01	
Ca [mmol/l]	1,74 ± 0,02 ^a	1,83 ± 0,02 ^b	1,88 ± 0,02 ^b	< 0,001	
P [mmol/l]	1,32 ± 0,03 ^a	1,56 ± 0,03 ^b	1,43 ± 0,03 ^c	< 0,001	

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, BCS = *Body Condition Score*, PF = Pansenfüllung, LS = Lahmheitsscore, Hp = Haptoglobin, NEFA = *Non Esterified Fatty Acids*, BHB = Betahydroxybutyrat, TP = Totalprotein, Alb = Albumin, Ca = Calcium, P = Phosphor. *Einschlusszeitpunkt = Behandlungszeitpunkt, schließt unmittelbar vorherige Erstuntersuchung ein.

Die Angaben erfolgen als MW (\bar{x}) ± Standardfehler. Unterschiedliche Buchstaben (^{a, b, c}) erläutern signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen den Betrieben (Testverfahren: ANOVA, *Post-hoc-tests*).

Ergebnisse

Tabelle 30: Initiale Verteilung des Einschlusszeitpunktes, Kälbergeburtsgewichtes, der Laktationszahl, der klinischen Parameter und Laborparameter zwischen der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe sowie zwischen den Laktationsgruppen (1. und ≥ 2.)

Parameter	Gruppe			Laktation			<i>p</i>		
	PL	FTD	SF	1.	≥ 2.	SF	Gr	Lakt	Gr x Lakt
Laktationszahl	2,41	2,55	0,10	-	-	-	0,85	-	-
Gew. Kalb [kg]	41,8	41,1	0,68	39,0	43,8	0,68	0,11	< 0,001	0,25
Einschluss* [h]	29,3	29,4	0,25	29,5	29,3	0,28	0,88	0,69	0,41
Temperatur [°C]	38,9	38,8	0,03	39,0	38,8	0,03	0,50	< 0,001	0,41
BCS	3,32	3,35	0,04	3,36	3,32	0,03	0,97	0,95	0,18
PF	2,17	2,23	0,04	2,35	2,07	0,04	0,18	< 0,001	0,51
Rückenposition	0,34	0,38	0,03	0,24	0,41	0,04	0,20	< 0,001	0,30
Schwanzhaltung	0,13	0,17	0,02	0,21	0,12	0,03	0,11	< 0,05	0,32
LS	1,77	1,77	0,06	1,27	1,99	0,05	0,76	< 0,001	0,80
Hp, [g/l]	0,57	0,54	0,02	0,69	0,49	0,03	0,96	< 0,001	0,03
NEFA [mmol/l]	0,46	0,48	0,02	0,47	0,47	0,02	0,34	0,39	0,66
BHB [mmol/l]	0,66	0,68	0,01	0,61	0,70	0,01	0,35	< 0,001	0,49
TP [g/l]	67,5	67,8	0,36	66,4	68,2	0,34	0,75	< 0,01	0,07
Alb [g/l]	36,0	36,2	0,16	36,3	36,0	0,17	0,94	0,42	0,03
Ca [mmol/l]	1,81	1,82	0,02	1,98	1,74	0,02	0,99	< 0,001	0,36
P [mmol/l]	1,43	1,44	0,03	1,71	1,31	0,03	0,94	< 0,001	0,55

PL = Placebo, FTD = Finadyne® Transdermal, SF = Standardfehler des Mittelwerts, Gr = Gruppe, Lakt = Laktation, Gew. Kalb = Kälbergeburtsgewicht, BCS = *Body Condition Score*, PF = Pansenfüllung, LS = Lahmheitsscore, Hp = Haptoglobin, NEFA = *Non Esterified Fatty Acids*, BHB = Betahydroxybutyrat, TP = Totalprotein, Alb = Albumin, Ca = Calcium, P = Phosphor. *Einschlusszeitpunkt = Behandlungszeitpunkt, schließt unmittelbar vorherige Erstuntersuchung ein.

Die Angaben erfolgen als MW (\bar{x}) ± Standardfehler. Testverfahren zur Ermittlung von Unterschieden: verallgemeinertes gemischtes, lineares Modell.

4.2.3 Effekte der Behandlung

Im Folgenden werden die Effekte der Behandlung mit Hilfe multivariabler Regressionsmodelle beschrieben. Eine ausführliche deskriptive Statistik aller klinischen Parameter, Laborparameter, Milchleistungs-, Abgangs- und Fruchtbarkeitsdaten in der jeweiligen Behandlungsgruppe und am jeweiligen Untersuchungstag auf den drei Betrieben wird in tabellarischer Form im Anhang gezeigt (Anhang, Tabellen 41 – 53).

4.2.3.1 Effekte der Behandlung auf kontinuierlich skalierte Variablen

Zu den kontinuierlich skalierten Variablen zählen alle Laborparameter (Hp, NEFA, BHB, TP, Alb, Ca und P), die RKT, der Verlust an BCS Punkten, die Milchleistung sowie Milchhaltsstoffe und die ZZ. Die Milchleistung wird als reine Tagesmilchmenge der MLP sowie als ECM dargestellt. Milchfett und -eiweiß werden sowohl als Menge in Kilogramm als auch in prozentualer Form (Gehalte) je Liter Milch präsentiert. Die ZZ wurde umformuliert und zusätzlich als LinS in die Modelle aufgenommen (s. 3.2.8.3). Die Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung aller kontinuierlich skalierten Variablen der Hauptstudie werden im Anhang dargestellt (Tabelle 40).

4.2.3.1.1 Gesamtmodell

Tabelle 31 erläutert die Effekte der Behandlung und den Einfluss des Untersuchungstages sowie der Laktationsgruppe auf die o.g. Parameter. Die Laktationsgruppe hat signifikanten Einfluss auf fast alle Parameter mit Ausnahme der NEFA, P, TP und dem Verlust an BCS Punkten. Signifikante Interaktionen zwischen der Behandlungsgruppe und Laktationsgruppe sind bei Hp, BHB (Tendenz) und den Parametern Milchmenge, ECM, Milchfett und -eiweiß (kg) sowie der 100- und 305 Tage Leistung zu beobachten. Signifikante Behandlungseffekte können in diesem Modell bereits für Hp, Alb und die RKT sowie die ZZ (in Zellen x 1.000/ml) und die 305 Tage Leistung (Tendenz) beobachtet werden. Dabei ist die mittlere Hp Konzentration im Serum behandelter Kühe im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger ($0,91$ vs. $0,82 \pm 0,04$ g/l (PL vs. FTD); $p = 0,04$), während die Serum Alb Konzentration höher ist ($35,4$ vs. $35,8 \pm 0,24$ g/l (PL vs. FTD); $p = 0,02$). Die RKT behandelter Kühe ist niedriger als die der Kontrolltiere ($39,1$ vs. $39,0 \pm 0,07$ °C (PL vs. FTD); $p = 0,02$). Auch die ZZ ist im Gesamtmodell bei den behandelten Kühen deutlich niedriger als bei der Kontrollgruppe ($221,6$ vs. $151,5 \pm 33,3$ x 1.000/ml (PL vs. FTD); $p = 0,02$). Die 305 Tage Leistung ist tendenziell höher bei den behandelten Tieren ($10.452,8$ vs. $10.562,5 \pm 305$ kg (PL vs. FTD); $p = 0,06$). In Anbetracht des überwiegend signifikanten Einflusses der Laktationsgruppe sowie der teilweise signifikanten Interaktionen zwischen Laktationsgruppe und Behandlungsgruppe werden für alle Parameter separate Modelle für EK und MK angefertigt (Tabelle 32).

Ergebnisse

Tabelle 31: Effekte der Behandlung, der Laktationsgruppe und des Untersuchungstages sowie deren Interaktionen auf die kontinuierlich skalierten Parameter: Laborparameter, rektale Körpertemperatur, Verlust an BCS Punkten, Milchleistung, Milchinhaltsstoffe und Zellzahl

Parameter	Gruppe			p					
	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Lakt	Gr x Tag	Gr x Lakt	Tag x Lakt
Hp [g/l]	0,91	0,82	0,04	0,02	0,88	< 0,001	0,82	0,02	0,57
NEFA [mmol/l]	0,52	0,50	0,07	0,21	0,05	0,45	0,58	0,90	0,66
BHB [mmol/l]	0,74	0,74	0,05	0,70	0,15	0,07	0,43	0,07	0,41
TP [g/l]	69,6	69,2	0,41	0,17	< 0,001	0,10	0,75	0,56	0,45
Alb [g/l]	35,4	35,8	0,24	0,02	0,15	< 0,001	0,85	0,28	0,02
Ca [mmol/l]	2,10	2,11	0,02	0,62	< 0,001	< 0,001	0,29	0,39	0,66
P [mmol/l]	1,65	1,68	0,03	0,16	< 0,001	0,20	0,91	0,93	0,99
RKT [°C]	39,1	39,0	0,07	0,02	< 0,001	< 0,001	0,96	0,16	< 0,01
BCS Verlust	0,18	0,17	0,06	0,71	-	0,39	-	0,76	-
Milch [kg]	34,47	34,38	1,02	0,73	< 0,001	< 0,001	0,93	< 0,01	< 0,001
ECM ¹ [kg]	33,67	33,74	0,94	0,78	< 0,001	< 0,001	0,72	< 0,001	< 0,001
Milchfett [kg]	1,32	1,33	0,05	0,53	< 0,001	< 0,001	0,67	< 0,01	< 0,001
Milchfett [%]	3,87	3,92	0,06	0,13	< 0,001	0,15	0,89	0,50	0,77
Milcheiweiß [kg]	1,15	1,15	0,02	0,96	< 0,001	< 0,001	0,65	< 0,001	< 0,001
Milcheiweiß [%]	3,37	3,37	0,04	0,75	< 0,001	< 0,01	0,85	0,26	0,25
Harnstoff [mmol/l]	233,7	233,2	4,4	0,81	< 0,001	0,03	0,96	0,12	0,69
ZZ [x 10 ³ /ml]	221,6	151,5	33,3	0,02	0,49	0,57	0,63	0,59	0,82
ZZ [LinS]	2,23	2,25	0,24	0,78	< 0,01	< 0,001	0,99	0,34	< 0,01
100 T Leistung	3.803,7	3.810,5	68,6	0,76	-	< 0,001	-	< 0,001	-
305 T Leistung	10.452,8	10.562,5	305,0	0,06	-	< 0,001	-	< 0,001	-

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler des Mittelwerts, Gr = Gruppe, Lakt = Laktationsgruppe, Hp = Haptoglobin, NEFA = *Non-Esterified Fatty Acids*, BHB = Betahydroxybutyrat, TP = Totalprotein, Alb = Albumin, Ca = Calcium, P = Phosphor, RKT = rektale Körpertemperatur, BCS = *Body Condition Score*, ECM = *Energy-Corrected Milk*, ZZ = Zellzahl, LinS = *Linear Score*

Die Angaben erfolgen als MW (\bar{x}) ± Standardfehler. Testverfahren zur Ermittlung der Effekte: verallgemeinertes gemischtes, lineares Modell.

¹ECM = Energiekorrigierte Milchmenge (engl.: *Energy-Corrected Milk*, ECM) (Formel: ECM [kg] = (Milch [kg] * ((0.38 * Milchfett [%]) + (0.21 * Milcheiweiß [%]) + 1.05) / 3.28)

Ergebnisse

Tabelle 32: Effekte der Behandlung und des Untersuchungstages sowie deren Interaktion auf die kontinuierlich skalierten Parameter: Laborparameter, Körpertemperatur, Verlust an BCS Punkten, Milchleistung, Milchinhaltsstoffe und Zellzahl bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen

Parameter	Lakt. 1						Lakt. ≥ 2					
	Gruppe			p			Gruppe			p		
	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Gr x Tag	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Gr x Tag
Hp [g/l]	1,13	0,96	0,06	< 0,01	0,73	0,11	0,72	0,72	0,07	0,99	0,10	0,53
NEFA [mmol/l]	0,50	0,49	0,11	0,83	0,15	0,35	0,52	0,50	0,06	0,21	0,15	0,98
BHB [mmol/l]	0,66	0,70	0,06	0,42	0,20	0,50	0,79	0,73	0,05	< 0,01	0,20	0,91
TP [g/l]	68,6	68,1	0,71	0,32	0,04	0,70	70,1	69,9	0,29	0,56	< 0,001	0,52
Alb [g/l]	35,1	35,7	0,24	0,02	0,02	0,53	35,8	35,9	0,25	0,62	0,53	0,54
Ca [mmol/l]	2,12	2,11	0,04	0,74	< 0,001	0,84	2,11	2,13	0,01	0,28	< 0,001	0,26
P [mmol/l]	1,72	1,75	0,04	0,34	< 0,001	0,85	1,61	1,64	0,04	0,21	< 0,001	0,81
RKT [°C]	39,2	39,1	0,10	0,04	< 0,001	0,41	39,0	38,9	0,06	0,56	< 0,01	0,89
BCS Verlust	0,16	0,15	0,08	0,94	-	-	0,20	0,18	0,05	0,57	-	-
Milch [kg]	30,37	31,24	1,55	0,01	< 0,001	0,99	38,93	38,14	1,14	< 0,01	< 0,001	0,78
ECM ¹ [kg]	29,54	30,73	1,35	< 0,001	0,16	0,96	38,23	37,47	1,17	< 0,01	< 0,001	0,34
Milchfett [kg]	1,15	1,21	0,06	0,001	0,82	0,92	1,51	1,48	0,06	0,03	< 0,001	0,25
Milchfett [%]	3,82	3,91	0,06	0,03	< 0,001	0,90	3,92	3,94	0,04	0,54	< 0,001	0,86
Milcheiweiß [kg]	1,02	1,05	0,04	< 0,01	< 0,001	0,89	1,30	1,27	0,03	0,01	< 0,001	0,36
Milcheiweiß [%]	3,38	3,40	0,05	0,21	< 0,001	0,97	3,36	3,37	0,04	0,43	< 0,001	0,91
Harnstoff [mmol/l]	228,9	232,3	2,21	0,23	< 0,001	0,59	236,8	231,9	7,09	0,02	< 0,001	0,18
ZZ [x 10 ³ /ml]	208,2	140,7	43,8	0,11	0,21	0,13	218,9	252,3	21,1	0,27	0,89	0,97
ZZ [LinS]	2,00	1,96	0,25	0,75	0,24	0,66	2,45	2,54	0,24	0,31	< 0,001	0,99
100 T Leistung	3.125,7	3.229,1	231,3	< 0,001	-	-	4.447,9	4.374,3	45,3	0,001	-	-
305 T Leistung	9.158,4	9.557,7	430,0	< 0,001	-	-	11.719,3	11.495,1	313,0	< 0,001	-	-

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler des Mittelwerts, Gr = Gruppe, Lakt = Laktation, Hp = Haptoglobin, NEFA = *Non-Esterified Fatty Acids*, BHB = Betahydroxybutyrat, TP = Totalprotein, Alb = Albumin, Ca = Calcium, P = Phosphor, RKT = rektale Körpertemperatur, BCS = *Body Condition Score*, ECM = *Energy-Corrected Milk*, ZZ = Zellzahl, LinS = *Linear Score*

Die Angaben erfolgen als MW (\bar{x}) ± Standardfehler. Testverfahren zur Ermittlung der Effekte: verallgemeinertes gemischtes, lineares Modell.

¹ECM = Energiekorrigierte Milchmenge (engl.: *Energy-Corrected Milk*, ECM) (Formel: ECM [kg] = (Milch [kg] * ((0,38 * Milchfett [%]) + (0,21 * Milcheiweiß [%]) + 1,05) / 3,28). Für Erstkalbskühe und Mehrkalbskühe wurden das Erstkalbealter ($p = < 0,01$, $p = 0,16$ und $p = 0,84$ für Milch (kg), 100- und 305 T Leistung) bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation (jeweils $p < 0,001$ für Milch (kg), 100- und 305 T Leistung) als zufällige Faktoren in die Modelle einbezogen.

4.2.3.1.2 *Separate Modelle*

4.2.3.1.2.1 *Laborparameter und rektale Körpertemperatur*

Die Hp Konzentration ist im Serum von mit FTD behandelten EK verglichen mit der Kontrollgruppe niedriger (1,13 vs. $0,96 \pm 0,06$ g/l (PL vs. FTD); $p < 0,01$; Tabelle 32, Abbildung 23 A). Der größte, auch tagessignifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist an Tag 6 p.p. zu finden (Abbildung 23 A). Dabei fällt auf, dass die Hp Konzentration der behandelten EK ihren Peak an Tag 4 p.p. erreicht und dann wieder sinkt, während die nicht behandelten Kühe an Tag 6 einen Peak zeigen (die weitere Dynamik wird in dieser Studie nicht erfasst). Bei MK kann kein Behandlungseffekt festgestellt werden (Abbildung 23 B). Die Serum Hp Konzentration ist hier bei beiden Behandlungsgruppen an Tag 4 p.p. am höchsten. Die Serum Alb Konzentration ist bei behandelten EK verglichen mit der Kontrollgruppe höher (35,1 vs. $35,7 \pm 0,24$ g/l (PL vs. FTD); $p = 0,02$; Tabelle 32, Abbildung 23 C). Auch hier ist der größte, tagessignifikante Unterschied an Tag 6 p.p. zu finden, an welchem sowohl behandelte als auch unbehandelte EK außerdem den Nadir der Alb Konzentration im Beobachtungszeitraum aufweisen (Abbildung 23 C). Die Serum Alb Konzentration der MK reagiert nicht auf die Behandlung, der Tiefpunkt wird von beiden Gruppen an Tag 4 p.p. erreicht (Abbildung 23 D).

Die Serum BHB Konzentration ist sowohl an Tag 4 als auch an Tag 6 p.p. im Serum von mit FTD behandelten MK verglichen mit der PL Gruppe niedriger (MW \pm SF aus dem Gesamtmodell: 0,79 vs. $0,73 \pm 0,05$ mmol/l (PL vs. FTD); $p < 0,01$; Tabelle 32, Abbildung 24 D). Hier kann kein Behandlungseffekt bei den EK festgestellt werden (Abbildung 24 C).

Es kann kein Effekt der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von TP (Tabelle 32, Abbildung 23 E und F), NEFA (Tabelle 32, Abbildung 24 A und B), Ca und P (Tabelle 32, Abbildung 25) beobachtet werden. EK zeigen im Beobachtungszeitraum, verglichen mit MK, insgesamt höhere Hp, Ca und P Werte sowie niedrigere TP, BHB, NEFA und Alb Konzentrationen im Serum. Diese Unterschiede sind für Hp, Ca und Alb signifikant, für BHB und TP besteht eine statistische Tendenz und NEFA und P sind nichtsignifikant verschieden (Tabelle 31).

Die RKT ist im Gesamtmodell bis Tag 15 p.p. bei mit FTD behandelten EK verglichen mit der Kontrollgruppe niedriger (39,2 vs. $39,1 \pm 0,10$ °C (PL vs. FTD); $p = 0,04$), die RKT der MK reagiert nicht auf die Behandlung (Tabelle 32, Abbildung 26). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb eines Tages findet sich bei den EK an Tag 5 p.p. (3 Tage nach der Behandlung) (Abbildung 26). EK weisen insgesamt niedrigere RKT auf als MK ($p < 0,001$).

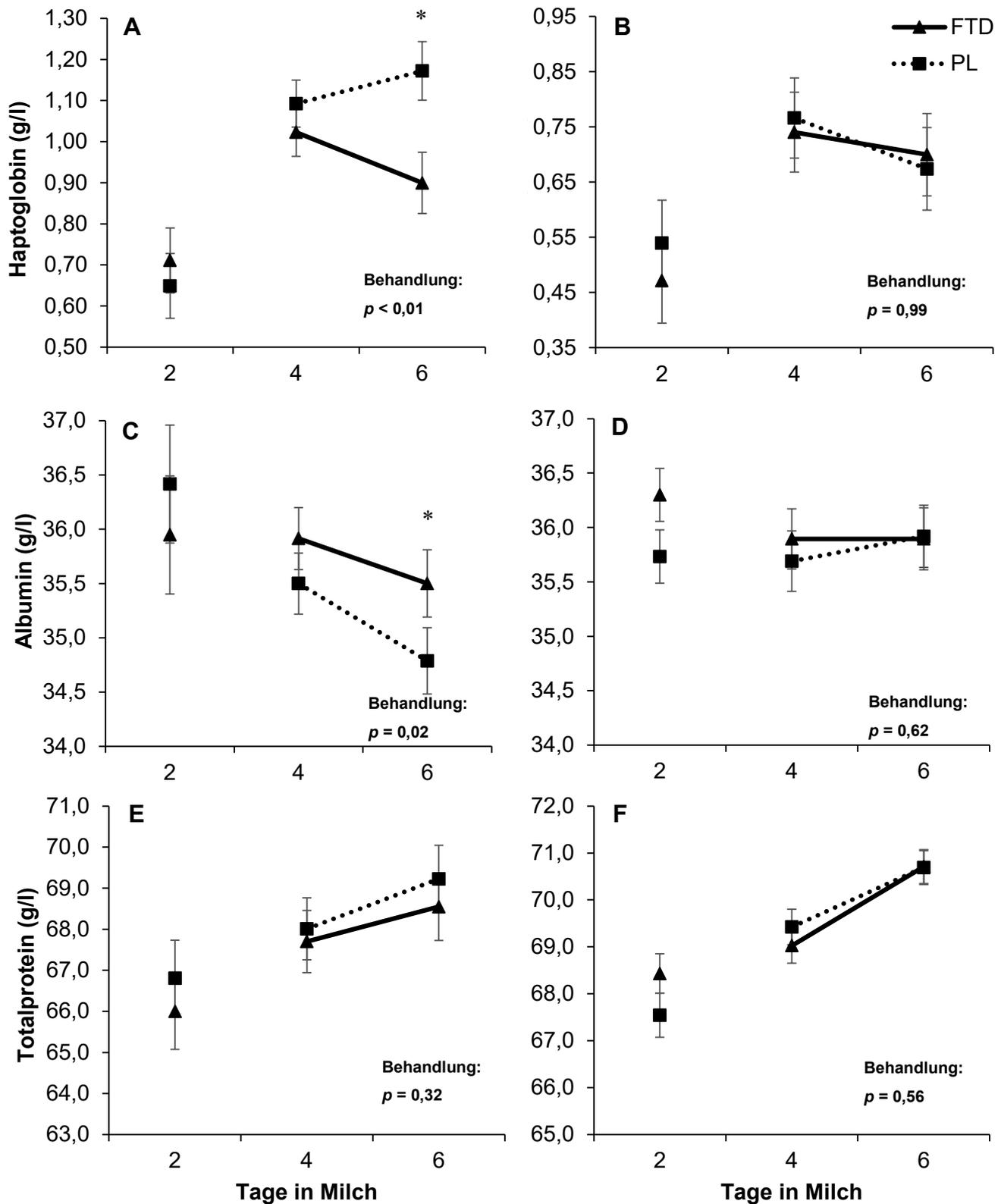


Abbildung 23: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von Haptoglobin (A und B), Albumin (C und D) und Totalprotein (E und F) bei Erstkalbskühen (A, C und E) und Mehrkalbskühen (B, D und F). Tag 2 p.p. (Tag der Behandlung) wurde als Kovariate in das Modell aufgenommen. * kennzeichnet signifikante Effekte innerhalb eines Tages ($p < 0,05$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

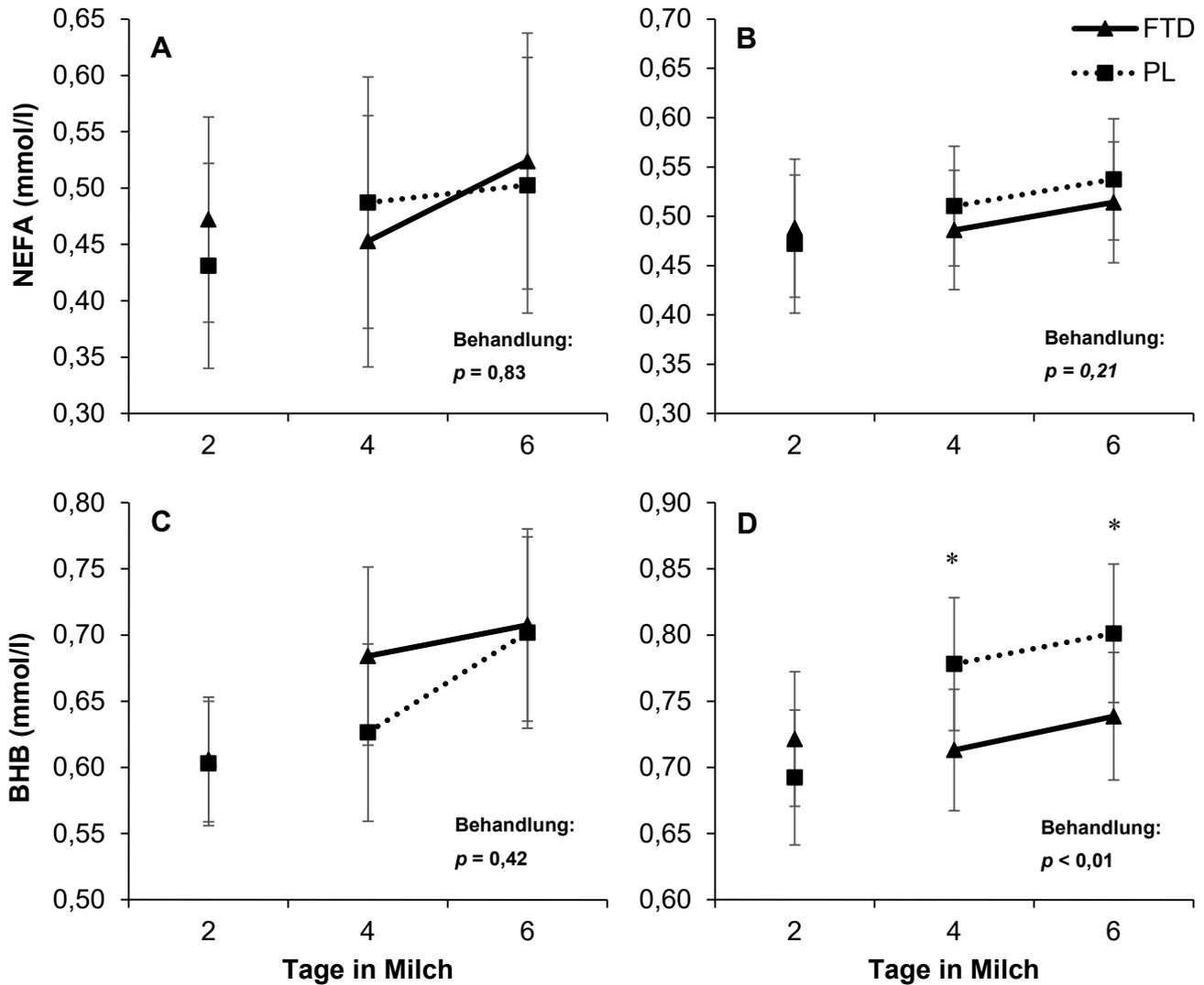


Abbildung 24: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren (engl.: *Non Esterified Fatty Acids*, NEFA) (A und B) und Betahydroxybutyrat (BHB) (C und D) bei Erstkalbskühen (A und C) und Mehrkalbskühen (B und D). Tag 2 p.p. (Tag der Behandlung) wurde als Kovariate in das Modell aufgenommen. * kennzeichnet signifikante Effekte innerhalb eines Tages ($p < 0,05$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

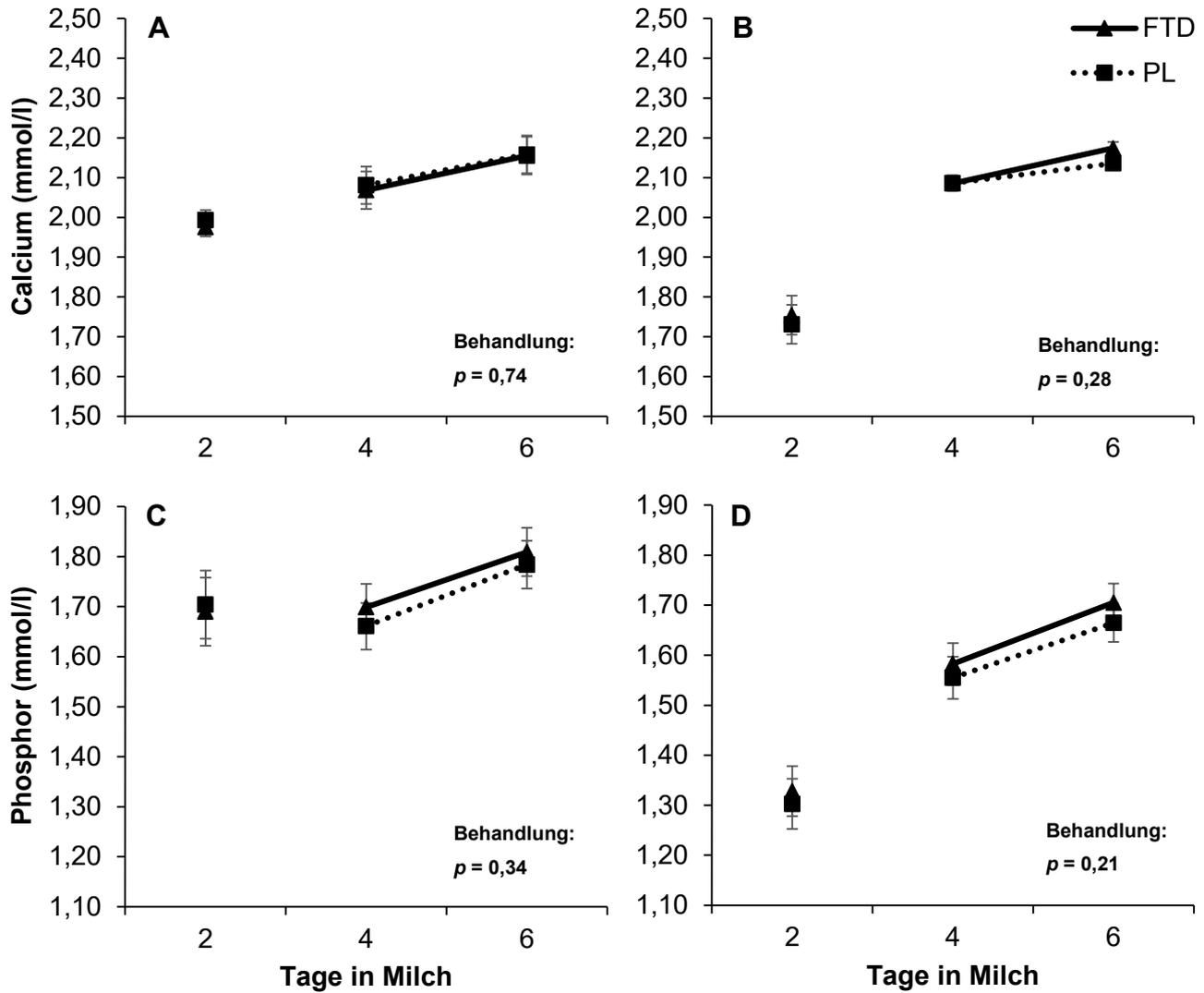


Abbildung 25: Effekte der Behandlung auf die Serumkonzentrationen von Calcium (A und B) und Phosphor (C und D) bei Erstkalbskühen (A und C) und Mehrkalbskühen (B und D). Tag 2 p.p. (Tag der Behandlung) wurde als Kovariate in das Modell aufgenommen. * kennzeichnet signifikante Effekte innerhalb eines Tages ($p < 0,05$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

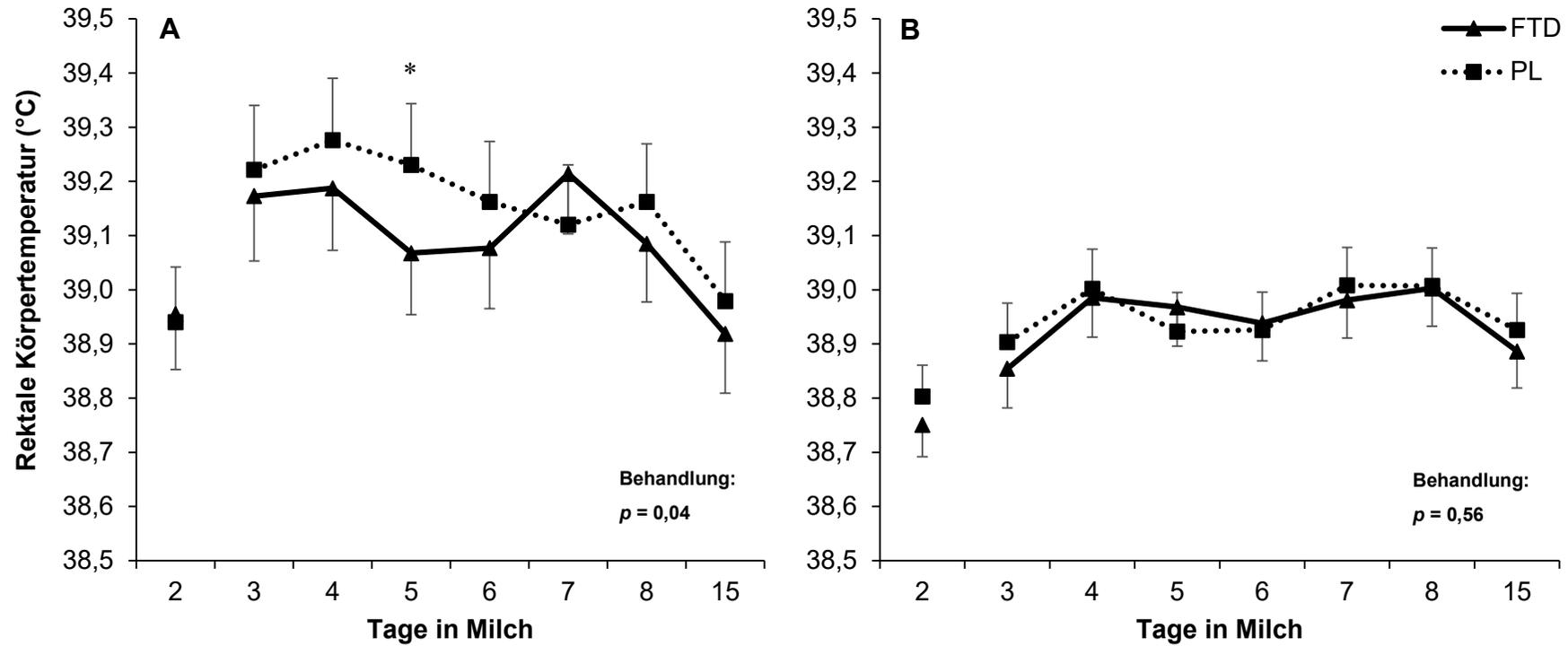


Abbildung 26: Effekte der Behandlung auf die rektale Körpertemperatur von Erstkalbskühen (A) und Mehrkalbskühen (B). Tag 2 p.p. (Tag der Behandlung) wurde als Kovariate in das Modell aufgenommen. * kennzeichnet signifikante Effekte innerhalb eines Tages ($p < 0,05$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

4.2.3.1.2.2 Milchleistung, Milchinhaltsstoffe und somatische Zellzahl

Behandelte EK zeigen in den ersten 8 MLP nach der Kalbung eine höhere Milchleistung verglichen mit PL Tieren (30,37 vs. 31,24 ± 1,55 kg (PL vs. FTD); $p < 0,001$; Tabelle 32, Abbildung 27 A), während behandelte MK eine geringere Leistung als die unbehandelten Tiere aufweisen (38,93 vs. 38,14 ± 1,14 kg (PL vs. FTD); $p < 0,01$; Tabelle 32, Abbildung 27 B). Eine statistische Tendenz für einen Behandlungseffekt innerhalb einer MLP zeigt sich bei den EK nicht (Abbildung 27 A) und bei den MK erst in der 8. MLP (Abbildung 27 B). Bei Betrachtung der energiekorrigierten Milch bestätigen sich diese Effekte (EK: 29,54 vs. 30,73 ± 1,35 kg ECM (PL vs. FTD); $p < 0,001$; MK: 38,23 vs. 37,47 ± 1,17 kg ECM (PL vs. FTD); $p < 0,01$; Tabelle 32, Abbildung 28). Der negative Effekt der Behandlung auf die ECM der MK ist besonders deutlich und statistisch signifikant (Tendenz) in der 1. MLP nach der Kalbung (Abbildung 28 B). Auffällig sind außerdem sowohl bei EK als auch MK statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der 8. MLP (Abbildung 28 A und B).

Die 100- und 305 Tage Milchleistung spiegeln die oben genannten Unterschiede ebenfalls wider. Sowohl die 100 Tage Leistung (EK: 3.125,7 vs. 3.229,1 ± 231,3 kg (PL vs. FTD); $p < 0,001$; MK: 4.447,9 vs. 4.374,3 ± 45,3 kg (PL vs. FTD); $p = 0,001$) als auch die 305 Tage Leistung (EK: 9.158,4 vs. 9.557,7 ± 430 kg (PL vs. FTD); $p < 0,001$; MK: 11.719,3 vs. 11.495,1 ± 313 kg (PL vs. FTD); $p < 0,001$) ist höher bei behandelten EK und niedriger bei behandelten MK im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren (Tabelle 32).

Verglichen mit der Kontrollgruppe ist die produzierte Milchfettmenge der ersten 8 MLP nach der Kalbung höher bei EK, die mit FTD behandelt wurden (1,15 vs. 1,21 ± 0,06 kg (PL vs. FTD); $p = 0,001$; Tabelle 32, Abbildung 29 A), das Gegenteil ist bei MK zu beobachten (1,51 vs. 1,48 ± 0,06 kg (PL vs. FTD); $p = 0,03$; Tabelle 32, Abbildung 29 B). Der prozentuale Milchfettgehalt verhält sich bei den EK ähnlich zur Milchfettmenge (3,82 vs. 3,91 ± 0,06 % (PL vs. FTD); $p < 0,001$; Tabelle 32, Abbildung 29 C), während er bei den MK zwischen den Behandlungsgruppen nicht verschieden ist (3,92 vs. 3,94 ± 0,04 % (PL vs. FTD); $p = 0,54$; Tabelle 32, Abbildung 29 D).

Ähnlich zur Milchfettmenge verhält es sich bei der Milcheiweißmenge mit höheren Werten bei behandelten EK (1,02 vs. 1,05 ± 0,04 kg (PL vs. FTD); $p < 0,01$) und niedrigeren Werten bei behandelten MK (1,30 vs. 1,27 ± 0,03 kg (PL vs. FTD); $p = 0,01$) verglichen mit den Kontrolltieren (Tabelle 32, Abbildung 30 A und B). Der prozentuale Eiweißgehalt der Milch unterscheidet sich im Allgemeinen nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 32, Abbildung 30 C und D).

Es kann kein Effekt der Behandlung auf die Milchharnstoffkonzentration bei EK festgestellt werden (228,9 vs. 232,3 ± 2,21 mmol/l (PL vs. FTD); $p = 0,23$; Tabelle 32, Abbildung 31 A), während bei behandelten MK verglichen mit Kontrolltieren ein niedrigerer Harnstoffgehalt der Milch auffällt (236,8 vs. 231,9 ± 7,09 mmol/l (PL vs. FTD); $p = 0,02$; Tabelle 32, Abbildung 31

B). Tagessignifikante Unterschiede im Milchharnstoffgehalt zwischen den Behandlungsgruppen finden sich bei den MK bei MLP 5, 7 und 8 (Abbildung 31 B).

Das Gesamtmodell beschreibt einen signifikanten Behandlungseffekt auf die Anzahl an somatischen Zellen in der Milch ($p = 0,02$; Tabelle 31, Abbildung 32 A) mit niedrigeren ZZ bei behandelten Tieren. In den separaten Modellen kann kein signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden. Die ZZ (in Zellen $\times 1.000/\text{ml}$ Milch) behandelter EK ist nichtsignifikant niedriger als die der Placebogruppe (208,2 vs. $140,7 \pm 43,8$ Zellen $\times 1.000/\text{ml}$ Milch (PL vs. FTD); $p = 0,11$), während die ZZ behandelter MK nichtsignifikant höher ist, als die der Kontrolltiere (218,9 vs. $252,3 \pm 21,1$ Zellen $\times 1.000/\text{ml}$ Milch (PL vs. FTD); $p = 0,27$) (Tabelle 32). Die ZZ ist durch eine große Streubreite der Einzeltierwerte gekennzeichnet (Abbildung 32 A). Der LinS zeigt sowohl im Gesamtmodell (LinS: 2,23 vs. $2,25 \pm 0,24$ (PL vs. FTD); $p = 0,78$; Tabelle 31, Abbildung 32 B) als auch in den separaten Modellen der Laktationsgruppen (EK: 2,00 vs. $1,96 \pm 0,25$ (PL vs. FTD); $p = 0,75$; MK: 2,45 vs. $2,54 \pm 0,24$ kg (PL vs. FTD); $p = 0,31$; Tabelle 32) keine Behandlungseffekte.

Insgesamt weisen die EK in der vorliegenden Studie, verglichen mit den MK, eine signifikant niedrigere Milchleistung (Milchmenge, ECM, 100- und 305 Tage Leistung) auf (Tabelle 31). Zudem sind die produzierte Milchfett- und Milcheiweißmenge geringer und der prozentuale Eiweißgehalt höher als bei den MK (Tabelle 31). Außerdem zeigen die EK signifikant niedrigere Milchharnstoffgehalte und einen niedrigeren mittleren LinS (Tabelle 31).

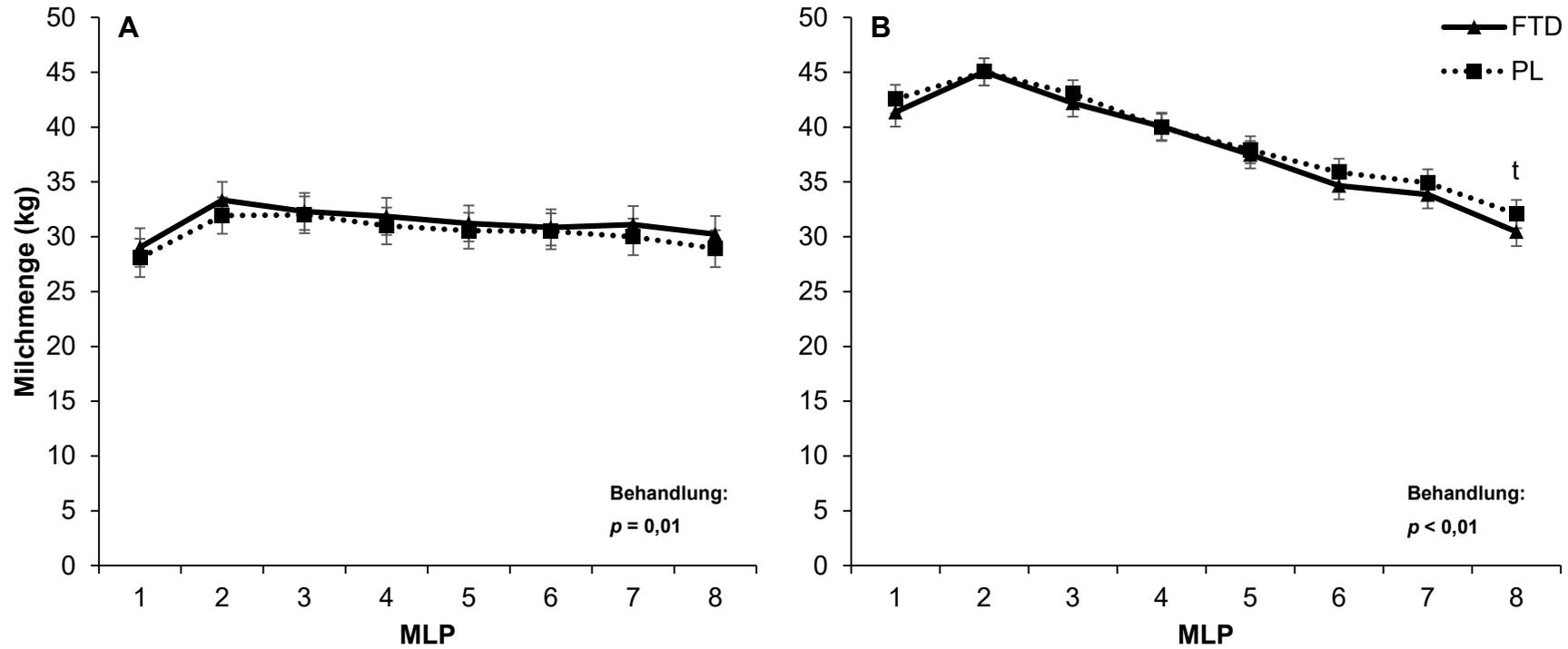


Abbildung 27: Effekte der Behandlung auf die Milchmengenleistung von Erstkalbskühen (A) und Mehrkalbskühen (B). Das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation wurden als Einflussfaktoren für Erst- bzw. Mehrkalbskühe in die Modelle eingeschlossen. t kennzeichnet eine statistische Tendenz für Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb einer Milchleistungsprüfung (MLP) ($p < 0,10$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

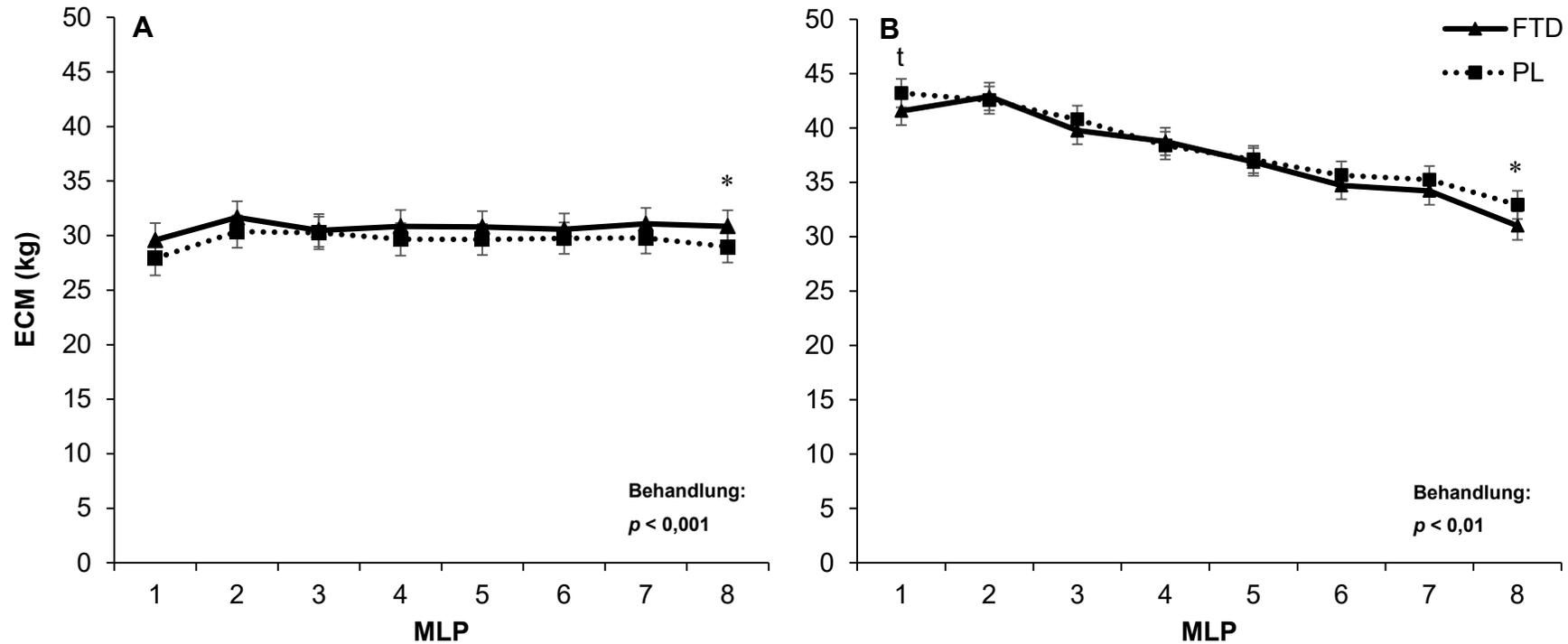


Abbildung 28: Effekte der Behandlung auf die energiekorrigierte Milchmenge (engl.: *Energy Corrected Milk*, ECM) von Erstkalbskühen (A) und Mehrkalbskühen (B). Das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation wurden als Einflussfaktoren für Erst- bzw. Mehrkalbskühe in die Modelle eingeschlossen. * kennzeichnet signifikante Effekte der Behandlung innerhalb einer Milchleistungsprüfung (MLP) ($p < 0,05$), t kennzeichnet eine statistische Tendenz ($p < 0,10$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

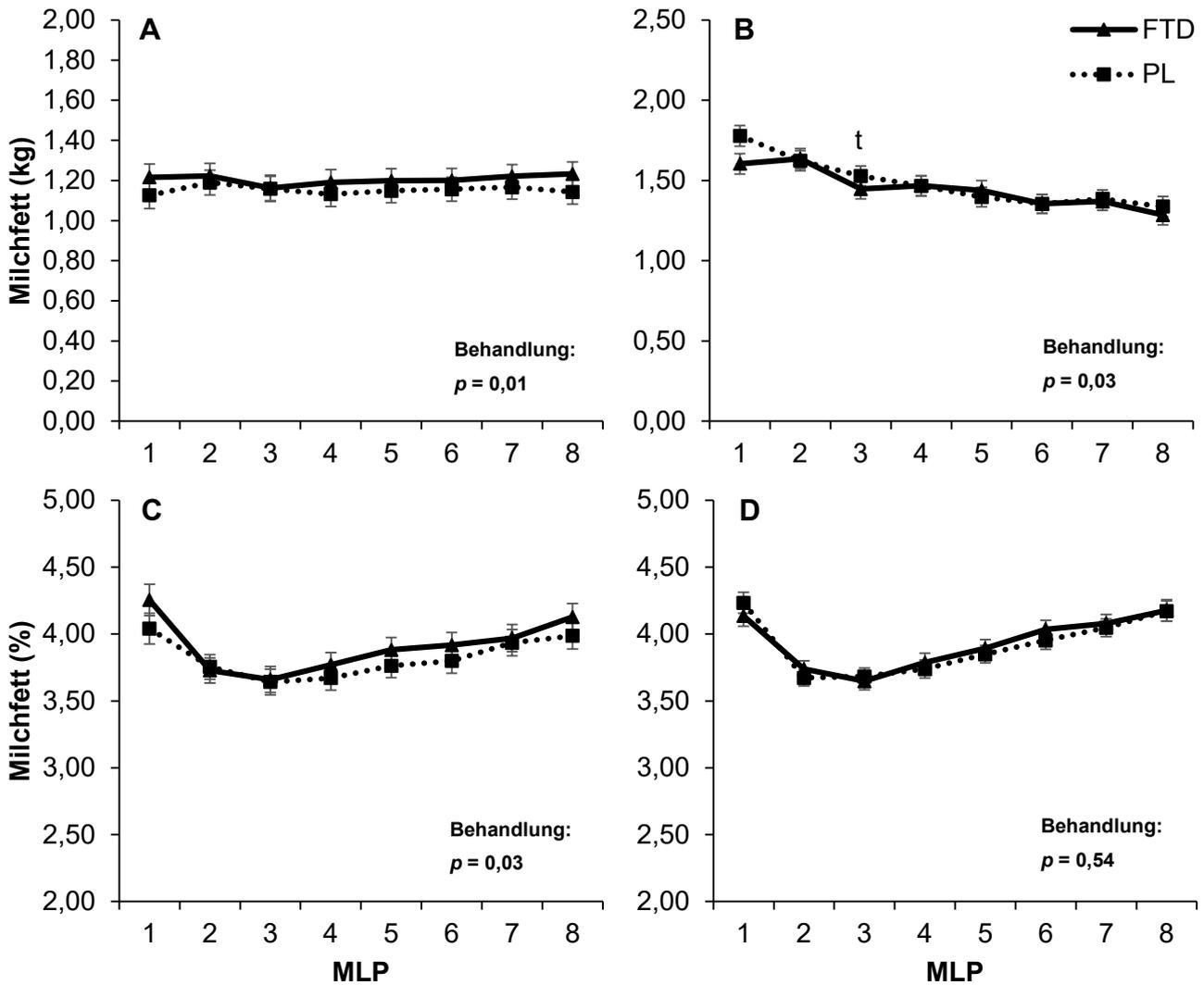


Abbildung 29: Effekte der Behandlung auf die Milchfettmenge in Kilogramm (A und B) und den Milchfettgehalt in Prozent (C und D) von Erstkalbskühen (A und C) und Mehrkalbskühen (B und D). Das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation wurden als Einflussfaktoren für Erst- bzw. Mehrkalbskühe in die Modelle eingeschlossen. MLP = Milchleistungsprüfung. Verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

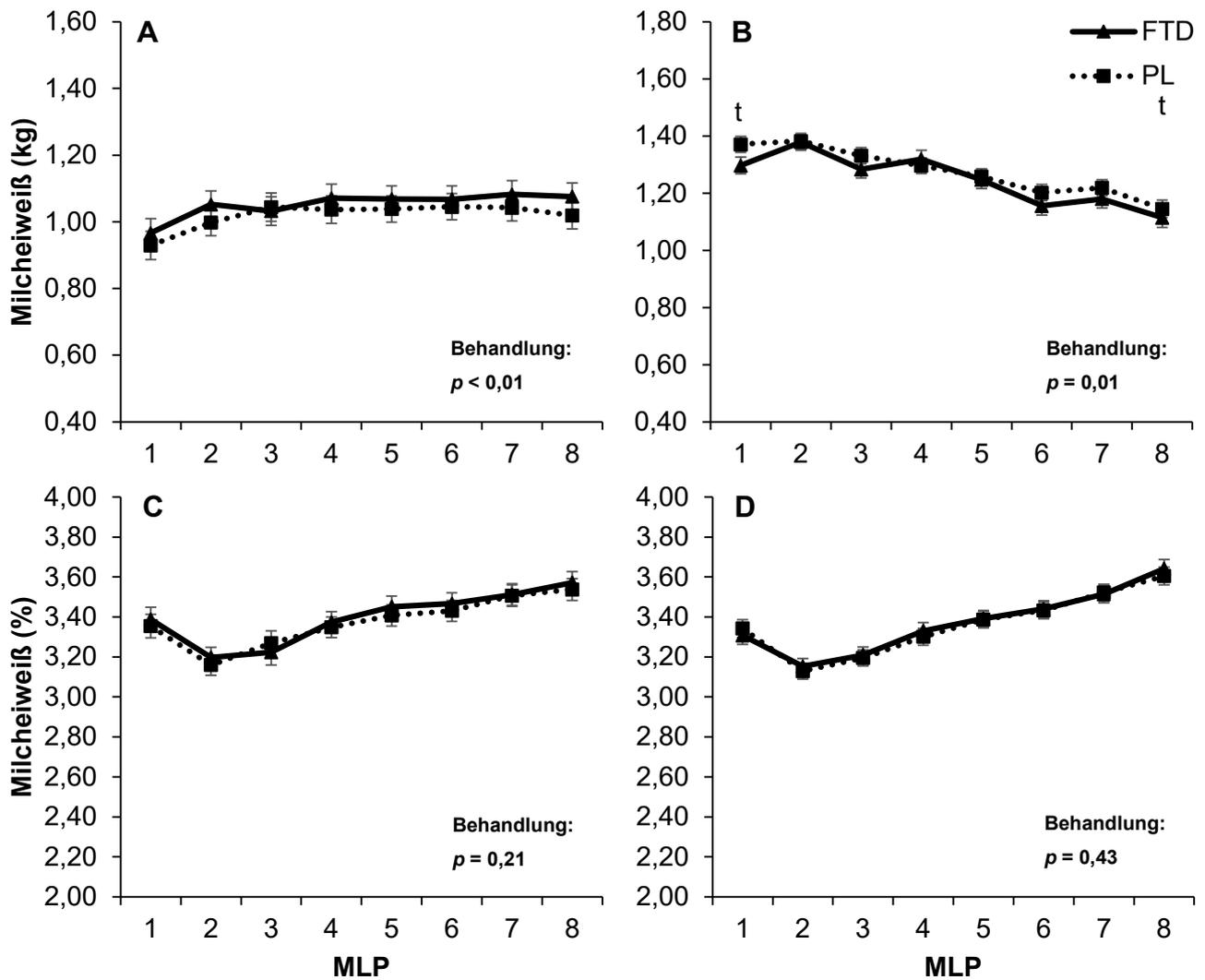


Abbildung 30: Effekte der Behandlung auf die Milcheiweißmenge in Kilogramm (A und B) und den Milchfeiweißgehalt in Prozent (C und D) von Erstkalbskühen (A und C) und Mehrkalbskühen (B und D). Das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation wurden als Einflussfaktoren für Erst- bzw. Mehrkalbskühe in die Modelle eingeschlossen. MLP = Milchleistungsprüfung. Verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

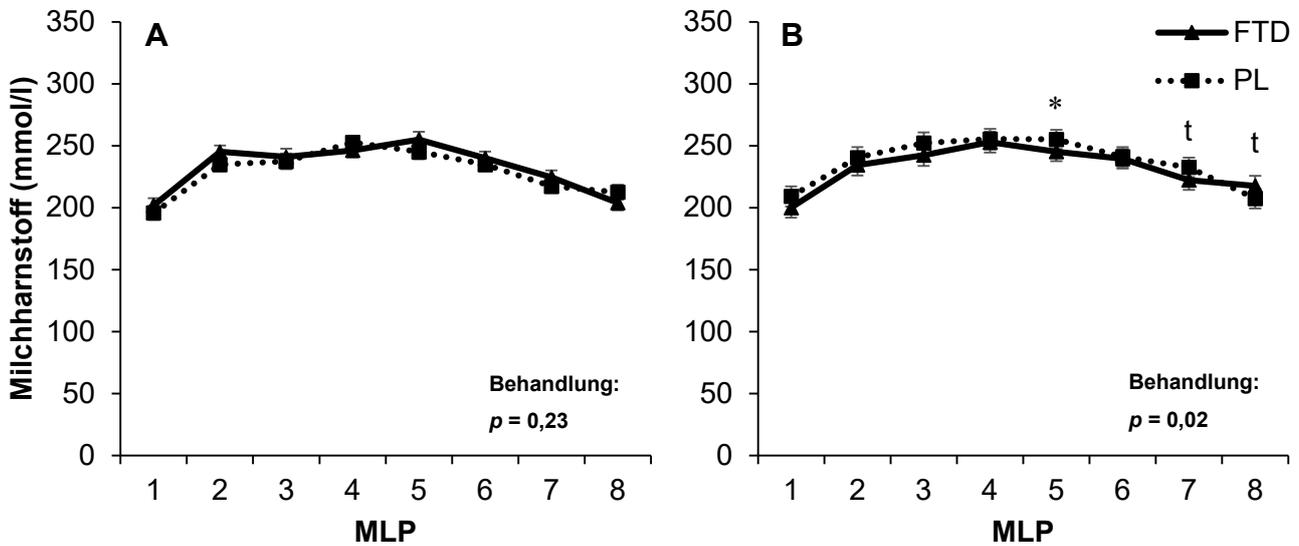


Abbildung 31: Effekte der Behandlung auf den Milchharnstoffgehalt von Erstkalbskuehen (A) und Mehrkalbskuehen (B). Das Erstkalbealter bzw. die 305 Tage Milchleistung der vorangegangenen Laktation wurden als Einflussfaktoren für Erst- bzw. Mehrkalbskuehe in die Modelle eingeschlossen. * kennzeichnet signifikante Effekte der Behandlung innerhalb einer Milchleistungsprüfung (MLP) ($p < 0,05$), t kennzeichnet eine statistische Tendenz ($p < 0,10$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

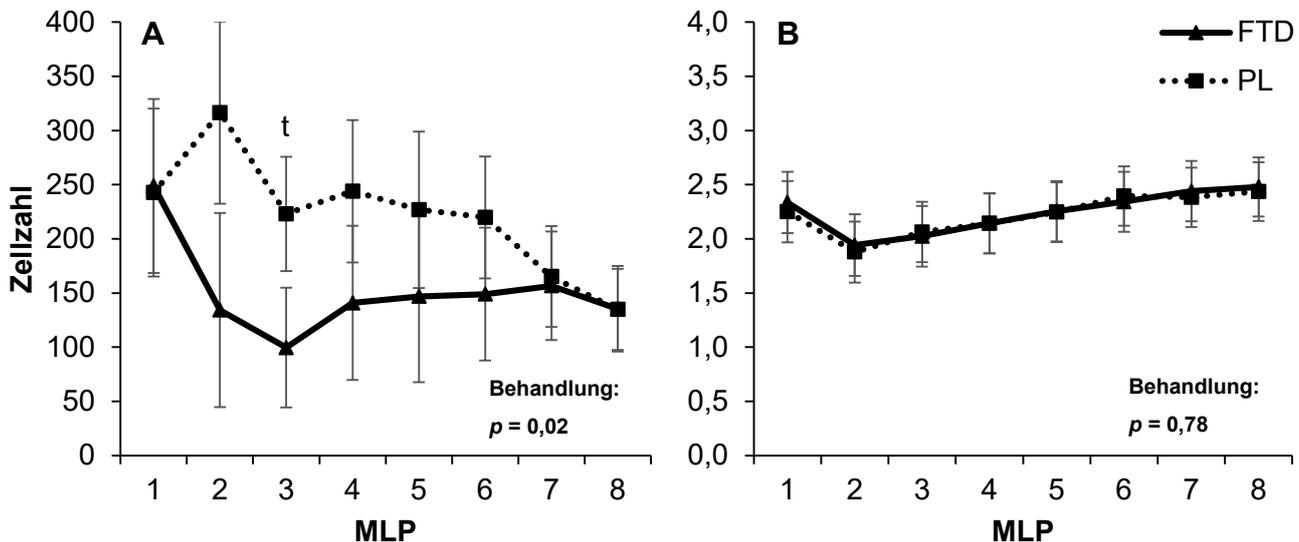


Abbildung 32: Effekte der Behandlung auf die Zellzahl in Zellen x 1.000 / ml Milch (A) und transformiert als linearer Score (LinS) (B). t kennzeichnet eine statistische Tendenz für Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb einer Milchleistungsprüfung (MLP) ($p < 0,10$), verallgemeinertes gemischtes lineares Modell.

4.2.3.2 Effekte der Behandlung auf ordinal skalierte Parameter

Zu den ordinal skalierten Parametern zählen der MC Score, die UK, PF und der LS sowie Haltung und Verhalten. Tabelle 33 zeigt eine Übersicht über die Effekte der Behandlung.

Die ordinalen Variablen sind gemäß ihrer Natur als Scores erhoben worden. Dabei wird das Risiko, einen höheren Score aufzuweisen bzw. in eine höhere Kategorie zu fallen, jeweils bezugnehmend auf die Referenzkategorie, durch die OR (s. 3.2.8.4) und die dazugehörige untere und obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (KI) der OR ausgedrückt. Dabei stellt eine $OR > 1$ ein gegenüber der Referenzkategorie (hier: FTD Gruppe) erhöhtes Risiko dar, während Werte der $OR < 1$ ein geringeres Risiko ausdrücken.

4.2.3.2.1 *Metricheck Score und Uteruskategorie*

Unbehandelte EK zeigen sowohl an Tag 8 als auch an Tag 15 ein erhöhtes Risiko dafür, einen höheren MC Score aufzuweisen (Tag 8: OR für PL vs. FTD: 1,52 (KI: 1,11 – 1,93); $p = 0,04$; Tag 15: OR für PL vs. FTD: 1,63 (KI: 1,26 – 2,00); $p = 0,01$; Tabelle 33, Abbildung 33). Bei den MK können im Hinblick auf dieses Risiko keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 33, Abbildung 33).

Die aus dem MC Score und der RKT zusammengesetzte UK bestätigt die oben genannten Befunde mit einem höheren Risiko für EK aus der Kontrollgruppe, einer höheren Kategorie anzugehören. Signifikant sind diese Unterschiede jedoch ausschließlich an Tag 15 p.p. (OR für PL vs. FTD: 1,63 (KI: 1,26 – 2,00); $p = 0,01$; Tabelle 33, Abbildung 33). Es sind keine Unterschiede in der Ausprägung der UK zwischen behandelten und nicht behandelten MK zu erkennen (Tabelle 33). Abbildung 33 zeigt die Effekte der Behandlung bei den EK auf die geschätzten Zellenwahrscheinlichkeiten (das Risiko, einen bestimmten MC Score zu erhalten (A) bzw. in eine bestimmte UK zu fallen (B)) aus der ordinalen Regressionsanalyse.

4.2.3.2.2 *Pansenfüllung und Lahmheitsscore*

Weder die PF noch der LS wurden von der Behandlung beeinflusst (Tabelle 33).

4.2.3.2.3 *Haltung und Verhalten*

Die Körperhaltung wurde an Tag 4 und 8 p.p. bei den MK und an Tag 6 und 15 p.p. bei den EK von der Behandlung beeinflusst. Dabei zeigten jeweils die unbehandelten Tiere ein erhöhtes Risiko für einen höheren Score und damit für eine von der Norm abweichende Körperhaltung (Tabelle 33). Unbehandelte MK zeigten zudem an Tag 4 p.p. ein erhöhtes Risiko für ein von der Norm abweichendes Verhalten im Vergleich zu den behandelten Tieren dieser Laktationsgruppe (Tabelle 33).

Ergebnisse

Tabelle 33: Effekte der Behandlung auf die ordinal skalierten Parameter: Metrichcek Score, Uteruskategorie, Pansenfüllung, Lahmheitsscore, Haltung und Verhalten bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen

Parameter (Tag p.p.)	Effekt der Behandlung (PL vs. FTD)									
	Erstkalbskühe					Mehrkalbskühe				
	Schätzer ± SF	<i>p</i>	OR	95 % KI		Schätzer ± SF	<i>p</i>	OR	95 % KI	
			unten	oben				unten	oben	
MC Score (T 8)	0,42 ± 0,21	0,04	1,52	1,11	1,93	0,18 ± 0,13	0,18	1,20	0,94	1,45
MC Score (T 15)	0,49 ± 0,19	0,01	1,63	1,26	2,00	0,01 ± 0,14	0,95	1,01	0,74	1,28
UK (T 8)	0,16 ± 0,20	0,41	1,17	0,78	1,56	0,15 ± 0,19	0,42	1,16	0,79	1,53
UK (T 15)	0,49 ± 0,19	0,01	1,63	1,26	2,00	0,18 ± 0,20	0,37	1,20	0,81	1,59
PF (T 4)	0,03 ± 0,20	0,87	1,03	0,64	1,42	0,02 ± 0,13	0,90	1,02	0,77	1,28
PF (T 6)	0,01 ± 0,22	0,99	1,01	0,58	1,44	0,17 ± 0,13	0,19	1,19	0,93	1,44
PF (T 8)	0,10 ± 0,21	0,64	1,11	0,70	1,52	0,20 ± 0,13	0,13	1,22	0,97	1,48
PF (T 15)	0,03 ± 0,19	0,88	1,03	0,66	1,40	-0,07 ± 0,13	0,60	0,93	0,68	1,19
LS (T 4)	-0,32 ± 0,21	0,13	0,73	0,32	1,14	0,15 ± 0,12	0,21	1,16	0,93	1,40
LS (T 6)	-0,29 ± 0,20	0,16	0,75	0,36	1,14	0,01 ± 0,12	0,93	1,01	0,77	1,25
LS (T 8)	-0,04 ± 0,19	0,84	0,96	0,59	1,33	0,06 ± 0,12	0,60	1,06	0,83	1,30
LS (T 15)	0,06 ± 0,19	0,74	1,06	0,69	1,43	0,11 ± 0,12	0,36	1,12	0,88	1,35
Haltung (T 4)	0,45 ± 0,21	0,03	1,57	1,16	1,98	0,26 ± 0,14	0,07	1,30	1,02	1,57
Haltung (T 6)	0,83 ± 0,23	< 0,01	2,29	1,84	2,74	0,16 ± 0,13	0,25	1,17	0,92	1,43
Haltung (T 8)	0,13 ± 0,20	0,51	1,14	0,75	1,53	0,36 ± 0,13	<0,01	1,43	1,18	1,69
Haltung (T 15)	0,40 ± 0,23	0,08	1,49	1,04	1,94	0,15 ± 0,13	0,24	1,16	0,91	1,42
Verhalten (T 4)	0,28 ± 0,19	0,15	1,32	0,95	1,70	0,28 ± 0,13	0,03	1,32	1,07	1,58
Verhalten (T 6)	0,07 ± 0,19	0,73	1,07	0,70	1,44	0,09 ± 0,12	0,48	1,09	0,86	1,33
Verhalten (T 8)	0,06 ± 0,20	0,76	1,06	0,67	1,45	-0,05 ± 0,12	0,70	0,95	0,72	1,19
Verhalten (T 15)	-0,11 ± 0,19	0,56	0,90	0,52	1,27	-0,18 ± 0,12	0,14	0,84	0,60	1,07

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, MC = Metrichcek, UK = Uteruskategorie, PF = Pansenfüllung, LS = Lahmheitsscore, SF = Standardfehler des Schätzers, *p* = Signifikanzwert, KI = Konfidenzintervall. Der initiale Wert der Parameter PF, LS, Haltung und Verhalten an Tag 2 p.p. (vor der Behandlung) wurde jeweils als Kovariate in das entsprechende Modell eingeschlossen. Referenzkategorie für die Berechnung der *Odds Ratio* der ordinalen Parameter ist die jeweils niedrigste Scorezahl (z.B.: PF = 1, LS = 1, Haltung = 0), bei der Variable Behandlungsgruppe dient die FTD Gruppe als Referenzkategorie.

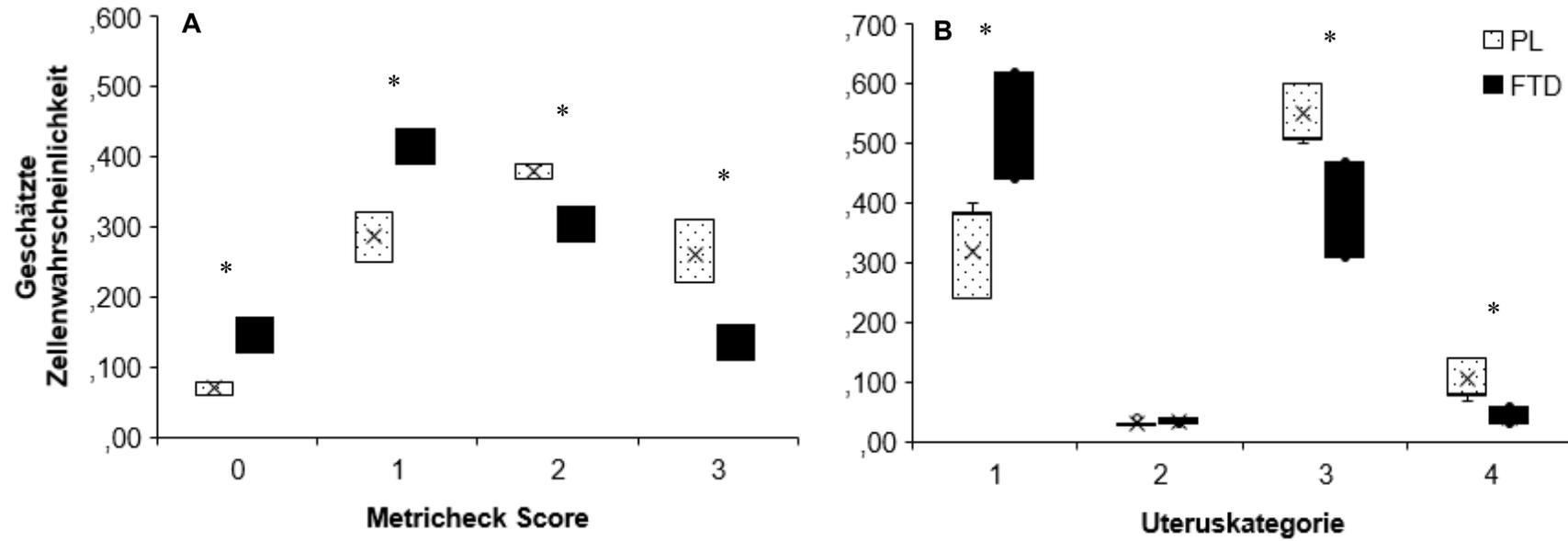


Abbildung 33: Effekte der Behandlung auf den Metricheck Score (A) und die Uteruskategorie (B) von Erstkalbskühen an Tag 15 p.p. * kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb einer Kategorie ($p < 0,05$), ordinale Regression. Behandlungseffekt jeweils $p = 0,01$.

4.2.3.3 Effekte der Behandlung auf binär skalierte Parameter

Zu den binär skalierten Parametern zählen Rückenposition, Schwanzhaltung und der Erstbesamungserfolg. Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse der binären Regressionsmodelle. Auch bei diesem Modelltyp wird - neben dem Modellschätzer - die OR samt KI als Maß für das Risiko ausgegeben, dass das untersuchte Ereignis (z.B. das Aufkrümmen des Rückens oder die Trächtigkeit aus Erstbesamung) eintritt (s. 3.2.8.5).

4.2.3.3.1 Rückenposition und Schwanzhaltung

Sowohl im binären logistischen Modell (Tabelle 34) als auch beim einfachen Vergleich der prozentualen Anteile der Kühe mit gekrümmtem Rücken und vom Körper abgestelltem Schwanz (Abbildung 34) werden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen deutlich. Behandelte Tiere zeigen ab Tag 3 p.p. ein geringeres Risiko, den Rücken aufzukrümmen (Modellschätzer: 0,42 vs. 0,29 ± 0,04 (PL vs. FTD); $p < 0,001$; Tabelle 34, Abbildung 34 A). Ein tagessignifikanter Effekt der Behandlung zeigt sich im *Chi-Quadrat-Test* ausschließlich an Tag 3 p.p. (Tag nach der Behandlung). Weniger Kühe in der FTD Gruppe zeigen hier einen aufgekrümmten Rücken (27,9 vs. 39,7 %; $p = 0,004$; Tabelle 34, Abbildung 34 A; Anhang, Tabelle 45). Das binäre logistische Regressionsmodell gibt zusätzlich einen tagessignifikanten Effekt an Tag 6 p.p. aus und zeigt an den Tagen 4, 8 und 15 p.p. statistische Tendenzen für Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Rückenposition ist außerdem ein hochsignifikanter Einfluss der Laktationsgruppe zu erkennen. Dabei haben MK im Verlauf des Beobachtungszeitraumes häufiger einen gekrümmten Rücken (Tabelle 35).

Ähnlich zur Rückenposition verhält es sich mit der Schwanzhaltung. Die behandelten Kühe haben ein geringeres Risiko für einen vom Körper abgestellten Schwanz (Modellschätzer: 0,28 vs. 0,20 (PL vs. FTD); $p < 0,001$; Tabelle 34, Abbildung 34 B). Auch hier ergibt der einfache Vergleich einen tagessignifikanten Effekt an Tag 3 p.p., an welchem anteilig weniger Kühe aus der FTD Gruppe einen vom Körper abgestellten Schwanz aufzeigen (14,3 vs. 23,6 %; $p = 0,004$; Tabelle 34, Abbildung 34 B; Anhang, Tabelle 45). Das Regressionsmodell bestätigt diese Aussage und weist zusätzlich statistische Tendenzen für Behandlungseffekte an den Tagen 6 und 8 aus. Ein hochsignifikanter Einfluss der Laktationsgruppe wird auch hier ersichtlich, da EK häufiger einen abgestellten Schwanz zeigen (Tabelle 35).

4.2.3.3.2 Erstbesamungserfolg

Die Behandlung hat keinen Effekt auf den EBE der Kühe (OR für FTD vs. PL bei der ersten Besamung tragend zu werden: 0,70 (95 % KI: 0,34 – 1,44); $p = 0,821$; Tabelle 34). Ein Einfluss der Laktationsgruppe ist erkennbar ($p = 0,06$), da EK einen höheren EBE aufweisen als MK.

Ergebnisse

Tabelle 34: Effekte der Behandlung auf die binär skalierten Parameter: Rückenposition, Schwanzhaltung und Erstbesamungserfolg

Parameter	Gruppe			<i>p</i>						Odds ratio (FTD vs. PL)		
	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Lakt	Gr x Tag	Gr x Lakt	Tag x Lakt	OR	95 % KI	
											unten	oben
Rücken	0,42	0,29	0,04	< 0,001	0,02	< 0,001	0,44	0,47	0,36	0,38	0,22	0,66
Schwanz	0,28	0,20	0,03	< 0,001	0,001	< 0,001	0,35	< 0,01	0,07	0,34	0,19	0,60
EBE	0,37	0,36	0,07	0,82	-	0,06	-	0,17	-	0,70	0,34	1,44

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler, Gr = Gruppe, Lakt = Laktation, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, *p* = Signifikanzwert, EBE = Erstbesamungserfolg. Rastzeit wurde als Covariate in das Modell für EBE eingeschlossen (*p* = 0,103). Die Parameter Rückenposition und Schwanzhaltung an Tag 2 wurden als Covariate in die Modelle für Rückenposition und Schwanzhaltung eingeschlossen (jeweils *p* < 0,001). Tag 2 wurde dafür aus der Messwiederholung entfernt. Referenzkategorie für die Berechnung der OR der binären Parameter ist die jeweils niedrigere Scorezahl (z.B.: Rücken = 0), bei der Variable Behandlungsgruppe dient die PL Gruppe als Referenzkategorie.

Die hochsignifikanten Einflüsse der Laktationsgruppe bei Rückenposition und Schwanzhaltung und ihre Interaktion mit der Behandlungsgruppe beim Parameter Schwanzhaltung rechtfertigt die Anfertigung separater Modelle für EK und MK. Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 35: Effekte der Behandlung auf die binär skalierten Parameter: Rückenposition und Schwanzhaltung bei Erst- bzw. Mehrkalbskühen

Parameter	Lakt. 1						Lakt. ≥ 2					
	Gruppe			<i>p</i>			Gruppe			<i>p</i>		
	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Gr x Tag	PL	FTD	SF	Gr	Tag	Gr x Tag
Rücken	0,30	0,21	0,08	0,03	0,08	0,54	0,49	0,38	0,05	< 0,001	0,08	0,25
Schwanz	0,39	0,24	0,07	< 0,001	0,08	0,73	0,19	0,17	0,02	0,35	< 0,01	0,58

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler, Gr = Gruppe, Lakt = Laktation, *p* = Signifikanzwert. Die Parameter Rückenposition und Schwanzhaltung an Tag 2 wurden als Covariaten in das jeweilige Modell eingeschlossen (jeweils *p* < 0,001). Tag 2 wurde dafür aus der Messwiederholung entfernt.

Bei der separaten Betrachtung der Laktationsgruppen wird deutlich, dass sich die Behandlung bei den EK insbesondere hochsignifikant auf die Schwanzhaltung auswirkt (weniger Kühe in der FTD Gruppe mit abgestelltem Schwanz verglichen mit der Kontrollgruppe; OR für FTD vs. PL: 0,36 (95 % KI: 0,14 – 0,89); *p* < 0,001), während die behandelten MK hochsignifikant seltener einen aufgekrümmten Rücken aufweisen als die unbehandelten Kontrolltiere (OR für FTD vs. PL: 0,39 (95 % KI: 0,24 – 0,65); *p* < 0,001). (OR für FTD vs. PL (MK) den Schwanz abzustellen: 0,61 (95 % KI: 0,34 – 1,09); *p* = 0,35. OR für FTD vs. PL (EK) den Rücken aufzukrümmen: 0,60 (95 % KI: 0,23 – 1,58); *p* = 0,03.)

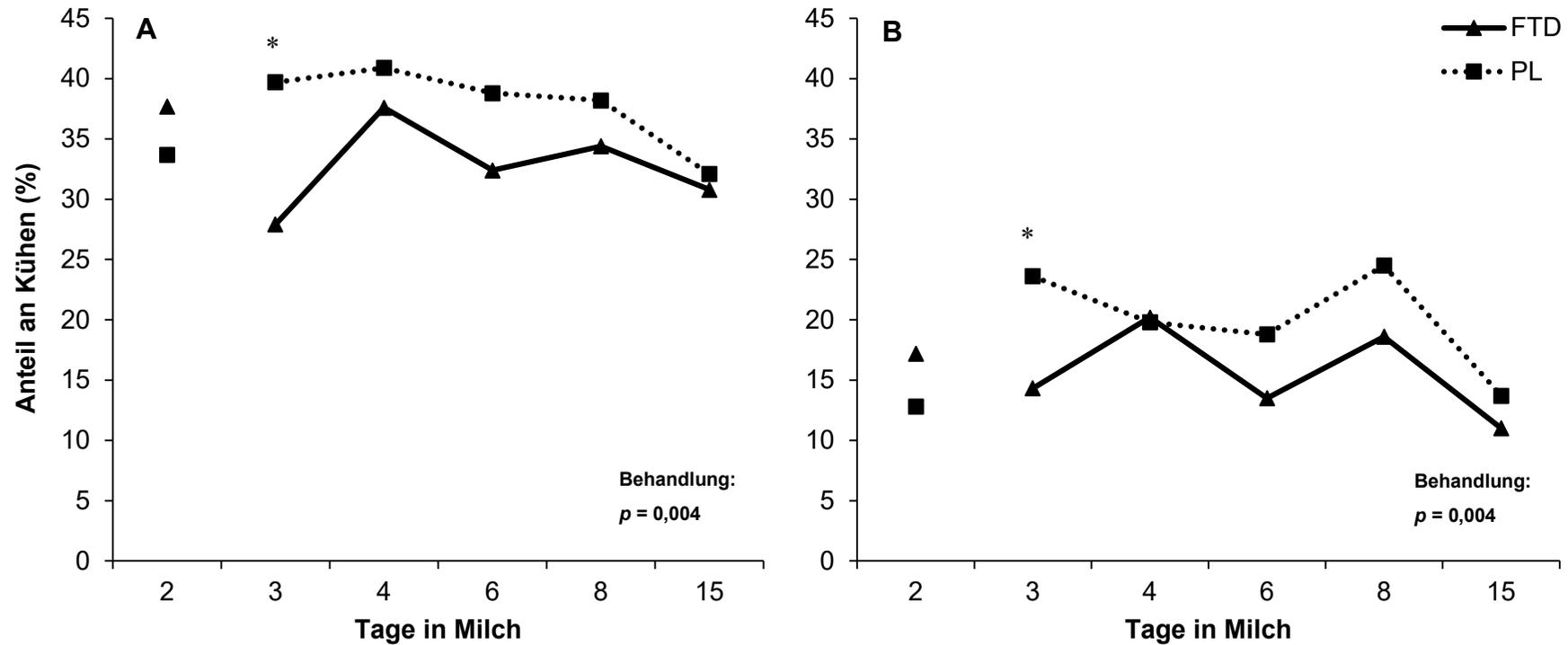


Abbildung 34: Effekte der Behandlung auf den Anteil an Kühen (%) in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe mit aufgekrümmtem Rücken (A) bzw. vom Körper abgestelltem Schwanz (B). Tag 2 p.p. (Tag der Behandlung) wurde als Kovariate in das Modell aufgenommen. * kennzeichnet signifikante Effekte innerhalb eines Tages ($p < 0,05$), *Chi-Quadrat-Test*.

4.2.3.4 Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Chance auf Trächtigkeit

Angegeben wird hier die HR (s. 3.2.8.6) als Maß für das Risiko bzw. die Ereignis chance.

4.2.3.4.1 Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen in Milch

Innerhalb der ersten 60 Tage in Milch verlassen 14 Kühe aus der PL Gruppe und 20 Kühe aus der FTD Gruppe ihren Betrieb durch Schlachtung oder Tod. Statistisch gesehen besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR (FTD vs. PL): 1,20 (95 % KI: 0,855 – 1,693); $p = 0,288$; Tabelle 36, Abbildung 35).

Tabelle 36: Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen in Milch

Gruppe		Koeffizient	SF	HR (95 % KI)	p
Lakt	PL	Bezug			
	FTD	0,185	0,174	1,203 (0,855 – 1,693)	0,288
Betrieb	1.	Bezug			
	≥ 2.	0,265	0,214	1,304 (0,857 – 1,984)	0,216
Betrieb	1	Bezug			0,495
	2	0,209	0,239	1,232 (0,772 – 1,967)	0,382
	3	0,089	0,241	1,093 (0,682 – 1,753)	0,712

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler des Koeffizienten, HQ = Hazard Quotient, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzwert

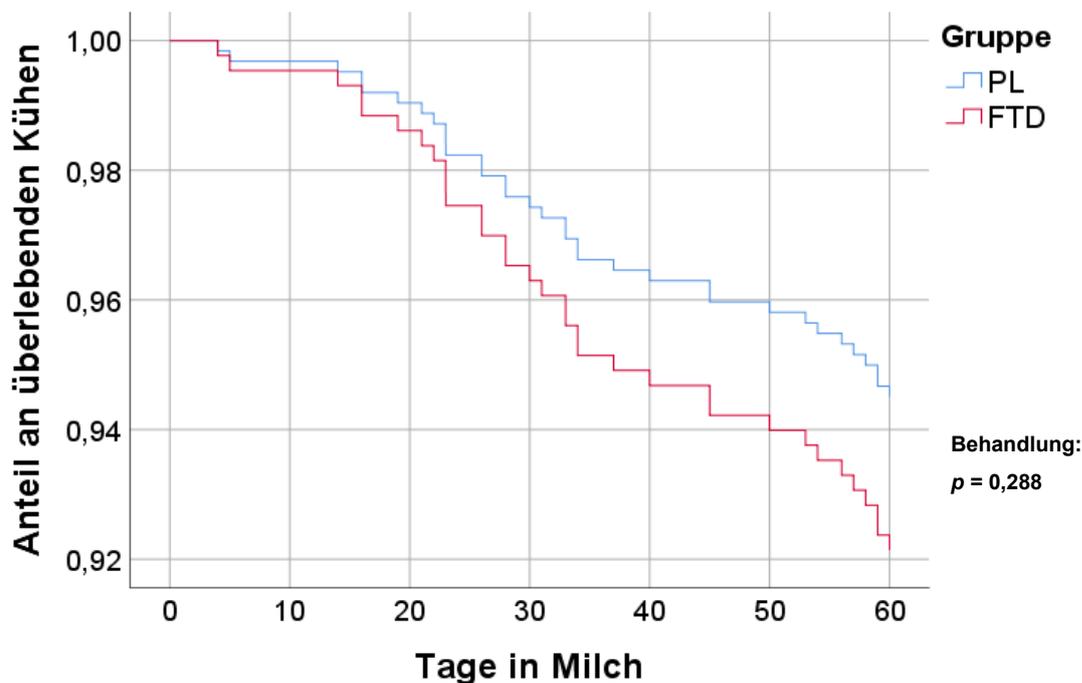


Abbildung 35: Überlebenszeitdiagramm zur Darstellung des Behandlungseffektes auf das Abgangsrisiko der Kühe in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe

4.2.3.4.2 Chance auf Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch

Die Chance auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch wird nicht von der Behandlung beeinflusst (HR (FTD vs. PL): 1,068 (95 % KI: 0,850 – 1,340); $p = 0,573$; Tabelle 37, Abbildung 36). Im Median beträgt die Günstzeit 147 (95 % KI: 126,2 – 167,8) Tage für Kühe in der PL Gruppe und 133,7 (95 % KI: 105,0 – 135,0) Tage für Kühe der FTD Gruppe.

Tabelle 37: Effekte der Behandlung auf die Chance einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch

Gruppe		Koeffizient	SF	HR (95 % KI)	p
Laktation	PL	Bezug			
	FTD	0,065	0,116	1,068 (0,850 – 1,340)	0,573
Betrieb	1.	Bezug			
	≥ 2.	-0,081	0,126	0,922 (0,720 – 1,181)	0,520
Rastzeit	1	Bezug			0,008
	2	-0,147	0,147	0,864 (0,648 – 1,152)	0,318
	3	0,308	0,144	1,360 (1,025 – 1,805)	0,013
Rastzeit		-0,016	0,003	0,984 (0,978 – 0,990)	< 0,001

PL = Placebo Gruppe, FTD = Finadyne® Transdermal Gruppe, SF = Standardfehler des Koeffizienten, HQ = Hazard Quotient, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzwert

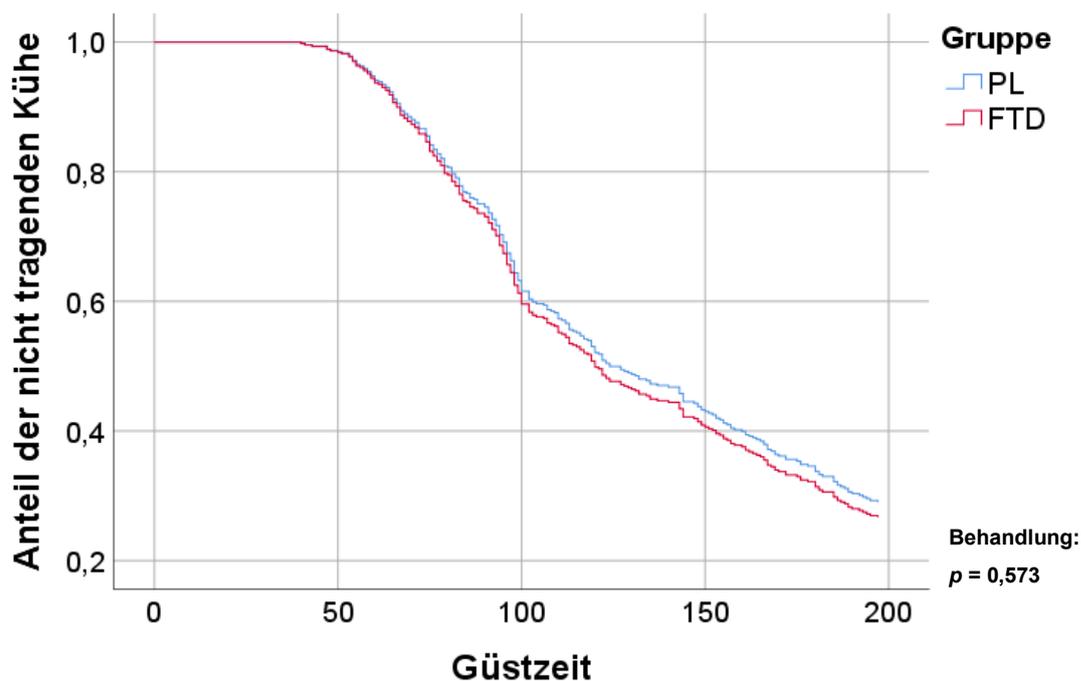


Abbildung 36: Überlebenszeitdiagramm zur Darstellung des Behandlungseffektes auf die Günstzeit der Kühe in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe

5. Diskussion

5.1 Diskussion Vorstudie

5.1.1 Vergleich der Betriebe

Hp, SAA und TP zeigen in ihrer mittleren Serumkonzentration signifikante Unterschiede zwischen den Betrieben auf. Hingegen ist die Verteilung der Serumkonzentrationen von CRP, Cp und Alb über die zehn untersuchten Betriebe statistisch gesehen gleich.

Betrachtet man die Rangfolgen, welche sich aus den mittleren Serumkonzentrationen der APP ergeben (s. 4.1.2, Abbildung 8), zeichnet sich ein heterogenes Bild ab. Zum Teil scheinen von den APP sogar konträre Aussagen zum Entzündungsniveau der Betriebe getroffen zu werden. Eine Ursache dafür könnte sein, dass die hier untersuchten APP unterschiedliche Charakteristika aufweisen und nicht alle gleich schnell und in vergleichbar starkem Ausmaß auf das Einwirken einer Noxe reagieren (s. Tabelle 4 und Tabelle 5) (BOSSAERT et al. 2012, CECILIANI et al. 2012). Möglicherweise waren die *Moderate* und *Minor APP* (Cp, Alb) nicht in der Lage, signifikante Unterschiede zwischen den Betrieben zu zeigen, weil ihre Reaktionsamplitude nicht ausreicht, um eine statistische Signifikanz der Unterschiede zu erreichen. TP hingegen zeigt signifikante Unterschiede auf, was vermutlich auf die Auslenkung der Globulinfraktion und damit auch der im TP enthaltenen APP zurückzuführen sein könnte. Auch die mittleren Konzentrationen der beiden *Major APP* Hp und SAA bilden eine unterschiedliche Rangfolge der Betriebe ab. Im Falle von Hp liegt die mittlere Serumkonzentration bei der Hälfte der Betriebe oberhalb bzw. unterhalb der Referenzgrenze für gesunde Kühe p.p. Die SAA Konzentration liegt im Mittel nur bei einem Betrieb oberhalb der Referenzgrenze.

Einige Studien haben bereits das Phänomen beschrieben, dass Hp und SAA in erkrankten Tieren nicht immer das gleiche Reaktionsmuster aufweisen. So konnten bei erkrankten Tieren zum Teil erhöhte Serumspiegel des einen APP gefunden werden, während sich das jeweils andere im Normbereich befand (HUMBLET et al. 2006). Einige Autoren sahen die Ursache für diese unterschiedliche Reaktionsmuster von Hp und SAA in der unterschiedlichen Sensibilität der beiden Proteine für bestimmte Noxen bzw. Erkrankungskomplexe: So wurde Hp häufig als besonders geeignet zur ergänzenden Diagnostik und Prognostik von Metritiden beschrieben (HUZZEY et al. 2009, DUBUC et al. 2010, BRODZKI et al. 2015), während SAA sich als besonders aussagekräftig im Falle von Mastitiden erwies (ECKERSALL et al. 2001, PYORALA 2003, NIELSEN et al. 2004).

Zusätzlich könnten die genannten Befunde darauf zurückzuführen sein, dass es individuelle Unterschiede zwischen den Kühen hinsichtlich ihrer Stresstoleranz, Widerstandsfähigkeit und immunologischen Resistenz gibt (SHELDON et al. 2019). Dadurch kann davon ausgegangen

werden, dass einzelne Individuen im jeweiligen Betrieb mehr oder weniger ausgeprägt mit einer APR auf die Kalbung reagieren, was die intra- und interbetriebliche Variabilität erhöhen und die Unterschiede in den Aussagen der APP erklären könnte.

CRP ist beim Rind bisher nicht als APP eingestuft worden (CECILIANI et al. 2012) und zeigt in der hier vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen den Betrieben. Zudem befinden sich die Serumkonzentrationen der frischlaktierenden Kühe aller zehn Betriebe im Referenzbereich für gesunde Kühe. Dies unterstützt die bisherige Annahme, dass das CRP beim Rind nicht als diagnostischer Marker für APR geeignet ist.

Cp ist als APP des Rindes beschrieben, überschreitet aber in dieser Studie bei keinem der Betriebe die Referenzgrenze für gesunde Kühe p.p. (HUSSEIN et al. 2012) (s. Tabelle 7). Hier ist die Vergleichbarkeit der Messwerte zwischen den Studien zu hinterfragen. Unabhängig von der allgemeinen Unterschreitung der Referenzgrenze unterscheidet die Serum Cp Konzentration die Betriebe zumindest tendenziell voneinander ($p = 0,08$), liefert aber, nach aufsteigenden Konzentrationen sortiert, wiederum eine andere Reihenfolge als die Proteine Hp und SAA. Bei der Nutzung der Cp Konzentration für die Beurteilung einer APR muss die Kupferabhängigkeit von Cp berücksichtigt werden (BLAKELY und HAMILTON 1985, LAVEN et al. 2007). Diese könnte die Vergleichbarkeit von Betrieben im Hinblick auf die tatsächliche Ausprägung der Entzündungsreaktion erschweren, da die Kupferversorgung und insbesondere die metabolische Verfügbarkeit von Kupfer für die Synthese von Cp in den Betrieben unterschiedlich sein könnte (LOPEZ-ALONSO und MIRANDA 2020).

5.1.2 Beziehungen zum Metrichcek Score und der Körpertemperatur

In der vorliegenden Untersuchung zeigte Hp von allen gemessenen APP innerhalb von 0 – 8 Tagen p.p. die stärkste Beziehung zum MC Score und der RKT. Der enge Zusammenhang von Hp mit akuter puerperaler Metritis ist bereits hinreichend bekannt (SCHNEIDER et al. 2013, POHL et al. 2015, BARRAGAN et al. 2018b), ebenso wie die Korrelation der Serum Hp Konzentration mit dem Schweregrad dieser Erkrankung (HIRVONEN et al. 1999, HUZZEY et al. 2009). Erst zu einem späteren Beprobungszeitpunkt im Puerperium (Tag 22 bzw. 28 – 32 p.p.) fanden BRODZKI et al. (2015) und KAYA et al. (2016) auch signifikante Beziehungen von Cp und SAA zu Endometritiden, für welche Hp laut BRODZKI et al. (2015) und DUBUC et al. (2010) zudem bereits innerhalb der ersten Woche p.p. einen signifikanten Prädiktor darstellte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hp bereits in der ersten Woche p.p. zur Einschätzung des Risikos einer akuten puerperalen Metritis (und später Endometritis) geeignet sein könnte, während Cp und SAA erst später reagieren.

Neben dem Vorliegen von stinkendem, wässrigen, rötlich-bräunlichen Vaginalausfluss ist Fieber Teil der Definition von *akuter puerperaler Metritis* (SHELDON et al. 2006) und häufig Teil einer APR (s. 2.1). Somit sind die hier berichteten hochsignifikanten Korrelationen

zwischen dem Serum Hp Spiegel und der RKT sowie dem MC Score verständlich, jedoch können diese mit den Korrelationskoeffizienten $r = 0,45$ bzw. $r = 0,48$ lediglich als gering bewertet werden. Der Begriff *Metritis* darf laut SHELDON et al. (2006) für Kühe mit verzögerter Rückbildung des Uterus und stinkendem, wässrigen, rötlich-bräunlichen Vaginalausfluss gewählt werden, welche kein Fieber aufweisen. Außerdem sind tierindividuelle Variationen der klinischen Ausprägung von Metritis bekannt (SHELDON und DOBSON 2004). Somit könnte der MC Score, ebenso wie die Körpertemperatur, nicht bei jedem Tier zu jedem Erhebungszeitpunkt exakt den Schweregrad der Erkrankung und der systemischen Entzündungsreaktion wiedergeben. Auch reagiert die Serum Hp Konzentration tierindividuell unterschiedlich stark auf kalbungsassoziierte Stressoren, was sowohl aus der Streuung der selbst erhobenen Werte hervorgeht (s. 4.1.1.2, Tabelle 24 und 4.1.2, Abbildung 8) als auch zuvor berichtet wurde (CHAN et al. 2010). Nicht zuletzt ist das im Rahmen einer APR vermehrt synthetisierte Hp unspezifisch für die Art der Noxe (s. 2.1), was die zwar signifikanten, aber vergleichsweise schwachen Korrelationen weiter erklären kann.

5.1.3 Vergleich Serum, EDTA-Plasma und Heparinplasma

Die Serumkonzentrationen von Hp und TP, bestimmt mittels Nasschemieautomat, sind signifikant niedriger als in beiden Plasmaarten. Cp, ebenfalls mittels Nasschemieautomat bestimmt, weist eine niedrigere Konzentration im Serum auf als in Lithium-Heparinplasma, die niedrigsten Werte dieses Proteins finden sich allerdings in EDTA-Plasma.

Der Fund von niedrigeren TP Konzentrationen im Serum im Vergleich zu Plasma ist erwartungsgemäß, da das TP sich aus Alb, Globulinen und Gerinnungsfaktoren (u.a. Fb) zusammensetzt (ALBERGHINA et al. 2011). Letztere sind maßgeblich an der Formation eines Gerinnungsthrombus beteiligt und fehlen daher im Serum (zusammengefasst von LOWE et al. (2004)). Dieser Zusammenhang wird hier auch durch die Konzentration von Alb bestätigt, welche in allen drei Probenmaterialien statistisch gleich ist und mit 46,9 % bzw. 44,7 % einen zu erwartenden Anteil am TP aus Serum bzw. Plasma einnimmt (ALBERGHINA et al. 2011). Die Materialdifferenzen im Falle von Hp sind in der Literatur weniger ausführlich beschrieben. Da die ELISA-Testkits für Hp, SAA und CRP keine Unterschiede zwischen den Probenmaterialien aufzeigen, ist der Grund für die Abweichungen der Hp Konzentration zwischen Serum und Plasma mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Analysemethodik des Nasschemieverfahrens zu suchen. Hierbei wird die Peroxidaseaktivität des von Hp gebundenen Hämoglobins im sauren Milieu gemessen und dadurch auf den Gehalt der Probe an Hp geschlossen (OWEN et al. 1960, MAKIMURA und SUZUKI 1982). Eine mögliche Ursache für die Materialdifferenzen könnte sein, dass im Plasma enthaltene Bestandteile mit Peroxidaseaktivität den Hp Gehalt im Plasma falsch hoch erscheinen lassen. Letztere Theorie kann in Anlehnung an eine Studie aufgestellt werden, in welcher falsch hohe Hp

Konzentrationen in Milchproben entdeckt wurden, die Lactoperoxidase enthielten (ECKERSALL et al. 2001). Falsch hohe Hp Konzentrationen wurden zuvor bereits in Serum beschrieben und konnten auf eine Interferenz mit Alb (Bildung von Alb-Hematin-Komplexen und folglich erhöhte Peroxidaseaktivität) zurückgeführt werden (ECKERSALL et al. 1999). Das Hinzufügen eines speziellen Reagenten (*SB-7, Internationale Patentnr. PCT/GB98/03407*) zum Hp Assay löste dieses Problem (ECKERSALL et al. 1999). Möglicherweise ist die Methode nicht für Plasmaproben geeignet, oder es Bedarf bei der Nutzung von Plasma spezifischer Referenzwerte.

HUSSEIN et al. (2012) fanden bei vergleichenden nasschemischen Analysen von Cp den gleichen Effekt wie in dieser Studie (Konzentration in Heparinplasma > Serum > EDTA-Plasma). Für die Analyse von Cp wird, ähnlich wie bei Hp, die Oxidaseaktivität des Proteins am Indikator p-Phenylendiamin gemessen und dadurch auf die Konzentration in der Probe geschlossen. Eine mögliche Ursache für niedrigere Werte im Serum könnte laut PAYNTER (1982), LAVEN et al. (2007) und HUSSEIN et al (2012) der Gerinnungsprozess sein, bei welchem Cp Moleküle im Koagel komplexiert und somit zurückgehalten werden könnten. Für die Erklärung der niedrigen Messwerte von Cp in EDTA-Plasma muss allerdings die Oxidaseaktivität herangezogen werden. Vermutlich wird diese von der Chelatkomplexbildung durch EDTA beeinträchtigt, in deren Folge dem Cp Molekül Kupferatome für die Elektronenaufnahme fehlen (HUSSEIN et al. 2012).

5.1.4 Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits

Der Nasschemieautomat lieferte in dieser Studie im Mittel 40% höhere Hp Konzentrationen aus Serumeinzelproben als das ELISA-Testkit (0,68 g/l vs. 0,41 g/l; s. 4.1.1.2, Tabelle 24), aber die Ergebnisse beider Messmethoden waren eng miteinander korreliert ($r = 0,855$, $p < 0,001$, s. 4.1.6, Abbildung 17). COOKE und ARTHINGTON (2013) ermittelten im Durchschnitt mehrerer Messungen 56% höhere Hp Konzentrationen mittels nasschemischer Methode (basierend auf der Peroxidaseaktivität von Hämoglobin) im Vergleich zu einem kommerziellen ELISA-Testkit (*Life Diagnostics, West Chester, USA*). Auch hier waren die Ergebnisse der beiden Methoden eng miteinander korreliert ($r = 0,97$, $p < 0,01$). Die höhere Differenz der Ergebnisse in der o.g. Studie im Vergleich zu der hier vorliegenden (56% vs. 40%) könnte außerdem darauf zurückzuführen sein, dass Lithium-Heparinplasma für die Analysen verwendet wurde, in welchem nach den hier gezeigten Ergebnissen verglichen mit Serum höhere Werte zu erwarten sind (s. 4.1.1.3 und 5.1.3). Gleichzeitig bedeutet dies, dass die Unterschiede zwischen den beiden Methoden nicht materialabhängig sind, sondern sowohl bei Serum- als auch Plasmaproben auftreten. ECKERSALL et al. (1999) entdeckten ebenfalls höhere Hp Konzentrationen in Serumproben, welche mittels nasschemischer Methode

analysiert wurden, im Vergleich zu einem Immundiffusionstest und gaben unterschiedliche Kalibrierlösungen für die jeweiligen Tests als Ursache der Werteabweichung an.

Im Hinblick auf die Präzision der Messungen wies der Nasschemieautomat in dieser Studie grundsätzlich die engere Beziehung zwischen doppelt gemessenen Proben auf als die ELISA-Testkits (s. 4.1.6, Tabelle 28). Durch den limitierten Messbereich des ELISA Verfahrens müssen bei über die obere Messgrenze hinausgehenden Gehalten des jeweiligen Proteins hohe Verdünnungen erstellt werden. Bei APP stellt dies eine besondere Herausforderung dar, da diese Proteine im Rahmen von Entzündungsgeschehen (wie hier nach der Kalbung) zum Teil einen bis zu 1.000-fachen Anstieg im Serum bzw. Plasma zeigen. Der negative Effekt der Verdünnung auf die Präzision der Messung des Hp ELISA konnte durch die vergleichende Messung von vorverdünnten und unverdünnten Proben deutlich gemacht werden (s. 4.1.6, Abbildung 21 und Abbildung 22).

5.2 Diskussion Hauptstudie

5.2.1 Effekte der Behandlung auf Stoffwechsel- und Entzündungsparameter

Die Serumkonzentration des positiven APP Hp war niedriger und die des negativen APP Alb war höher bei behandelten EK im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei MK wurden keine Behandlungseffekte festgestellt. Für diese differenzierte Reaktion gibt es verschiedene Erklärungsansätze.

Aufgrund des direkten Zusammenhangs der hepatischen Synthese von APP mit Interleukinen und TNF- α , welche wiederum in komplexen Wechselwirkungen mit von den COX Enzymen gebildeten Prostaglandinen stehen (HINSON et al. 1996, EK et al. 2000) (s. 2.1), ist eine Reduktion der Serum Hp Konzentration und eine Erhöhung der Serum Alb Konzentration nach der Behandlung mit einem NSAID plausibel.

Die Behandlung von frischlaktierenden Milchkühen mit KET (KOVACEVIC et al. 2018), ASS (BERTONI et al. 2004, BARRAGAN et al. 2018a, BARRAGAN et al. 2020b) und MEL (PASCOTTINI et al. 2020) führte ebenfalls zu verringerten Serumkonzentrationen von Hp. PASCOTTINI et al. (2020) beobachteten allerdings keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Serum Alb Konzentration. Andere Autoren konnten weder bei ASS (MONTGOMERY et al. 2019, BARRAGAN et al. 2021) noch MEL (NEWBY et al. 2013b, MAINAU et al. 2014) Behandlungseffekte auf die Serum Hp Konzentration feststellen. GROSSI et al. (2013) behandelten Kühe ab 7 Tagen vor der Kalbung täglich mit ASS und beobachteten sowohl vor als auch nach der Kalbung signifikant höhere Serum Hp und niedrigere Serum Alb Konzentrationen bei der Behandlungsgruppe. BARRAGAN et al. (2020c) beobachteten nach zwei oralen Gaben von ASS bei Kühen nach der Kalbung keine Effekte auf die Serum Hp Konzentration. Mit einem intensiveren Behandlungsregime (vier orale Gaben von ASS) berichteten BARRAGAN et al. (2020b) schließlich eine signifikante Verringerung der

Serum Hp Konzentration, was darauf schließen lässt, dass die Intensität des Behandlungsregimes relevant für die Beeinflussung der APR ist. Die Verringerung der Serum Hp Konzentration beobachteten BARRAGAN et al. (2020b) jedoch ausschließlich bei MK, was den Ergebnissen der hier vorliegenden Hauptstudie widerspricht.

ASS entfaltet bei Milchkühen neben den NSAID-typischen antipyretischen, analgetischen und antiinflammatorischen Wirkungen mit COX-1 Präferenz weitere Eigenschaften, wie eine veränderte Pansenfermentation und Insulinsensitivität peripherer Gewebe (KOPP und GHOSH 1994, YUAN et al. 2001, FARNEY et al. 2013a, CARPENTER et al. 2017, MONTGOMERY et al. 2019) (s. 2.6.4.1 und 2.6.5.3). Damit unterscheidet es sich von dem klassischen COX-1-Hemmer FLUN, was die kontroversen Ergebnisse bezüglich der Hp Konzentrationen von behandelten EK und MK teilweise erklären könnte. Insbesondere weil MK im Vergleich zu EK zu Laktationsbeginn eine ausgeprägtere NEB erfahren (XU et al. 2018) und ein höheres Risiko für verschiedene metabolische Erkrankungen wie Hypocalcämie (VENJAKOB et al. 2017) und Ketose (MCART et al. 2012) aufweisen, könnten die genannten zusätzlichen Wirkungen von ASS bei MK stärkere Effekte als bei EK haben. Gleichzeitig profitieren EK im Vergleich zu MK möglicherweise stärker von der frühen postpartalen Gabe von FLUN (hier: FTD), weil dieses als sehr potenter COX-1-Hemmer agiert und damit die bei EK besonders stark ausgeprägte Entzündungsreaktionen (s. 2.5.2.2) effektiv reduziert. Letztere Hypothese wird auch dadurch unterstützt, dass die Konzentration von NSAID aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität und vermehrt vorhandenen Bindungsproteinen in entzündeten Geweben, verglichen mit gesunden Geweben, über längere Zeit erhöht ist, was die Effektivität der Entzündungshemmung steigert (MARTINEZ und MODRIC 2010).

Des Weiteren sind altersbedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik von FLUN (hier: FTD) zwischen EK und MK zu bedenken. KLEINHENZ (2018) beobachtete signifikant unterschiedliche pharmakokinetische Charakteristika von transdermal appliziertem FLUN bei zwei- bzw. acht Monate alten Kälbern. Jüngere Kälber hatten dabei eine höhere maximale Plasmakonzentration und niedrigere halbmaximale Hemmkonzentration (bezogen auf PG E2) verglichen mit den älteren Kälbern, was auf eine höhere klinische Effektivität von transdermaletem FLUN bei jüngeren Kälbern hinweist. Die mit dem Alter zunehmende Hautdicke sowie eine beschleunigte Verstoffwechslung des Medikaments über die Leber bei älteren Tieren wurden als mögliche Ursachen für diese Erkenntnisse diskutiert. Auf die Situation von peripartalen Milchkühen übertragen, könnte ein beschleunigter Abbau des Medikaments in der Leber bei MK mit höherer Milchleistung und aktiverem Leberstoffwechsel denkbar sein.

Die Behandlung mit FTD wurde in der vorliegenden Hauptstudie bei MK durch geringfügig niedrigere Serumkonzentrationen von BHB im Vergleich zur Kontrollgruppe reflektiert. Die Serum NEFA Konzentration wurde durch die Behandlung nicht beeinflusst. Behandelte EK

zeigten keine Unterschiede in den Serumkonzentrationen von NEFA und BHB. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse der Studie von (BARRAGAN et al. 2020c). Andere Autoren berichteten niedrigere BHB Konzentrationen in mit CAR, ASS bzw. KET behandelten früh postpartalen Kühen unabhängig von der Laktationszahl (MEIER et al. 2014, CARPENTER et al. 2016, KOVACEVIC et al. 2018). Im Gegensatz dazu konnten MONTGOMERY et al. (2019) keine Effekte der Behandlung mit ASS auf die untersuchten Blutparameter (NEFA, BHB, Insulin, Laktat, Adiponektin und TNF- α) feststellen. CARPENTER et al. (2016) fanden ebenfalls keine Behandlungseffekte von MEL und ASS auf die Serum NEFA Konzentration. Für gewöhnlich gelten sowohl die NEFA als auch BHB als Indikatoren für das Ausmaß einer NEB, der damit einhergehenden Mobilisation von Körperfett sowie der Bildung von Ketonkörpern und sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko, verminderter Milchleistung und schlechterer Fruchtbarkeit in der Folgelaktation assoziiert (OSPINA et al. 2010, OSPINA et al. 2013). Vermutlich primär aufgrund ihrer unterschiedlichen zeitlichen Dynamik sind die beiden Blutparameter peripartal allerdings relativ schwach miteinander korreliert (MCCARTHY et al. 2015, DE KOSTER et al. 2019).

Die zu Laktationsbeginn bei Milchkühen vorliegende NEB führt zunächst zu einer Mobilisation von Körperfett in Form von NEFA, die über die Leber auf verschiedenen Wegen verstoffwechselt werden (HERDT 2000, LEBLANC 2010). Teilweise werden sie vollständig zu Acetyl-CoA oxidiert und fungieren als direkte Energiequelle für den Organismus. Einige NEFA werden zu Triglyceriden verestert, dann zu Lipoproteinen mit hohem Fettanteil (engl.: *Very Low Density Lipoproteins*, VLDL) verpackt und zu anderen Zielgeweben transportiert, die sie oxidieren und in Energie umwandeln können (bspw. Skelettmuskulatur).

Das Euter der frischlaktierenden Kuh nutzt die Fettsäuren für die Milchfettsynthese. Überschüssige Triglyceride verbleiben in den Hepatozyten und tragen sukzessive zur Entstehung des Fettlebersyndroms bei. Bei übermäßiger Akkumulation von NEFA in der Leber, die nicht mehr vollständig oxidiert werden können, entstehen außerdem Ketonkörper als Folge (HERDT 2000, LEBLANC 2010).

NEFA können daher bereits antepartal für die Identifikation von Tieren mit erhöhtem Erkrankungsrisiko p.p. genutzt werden, während die Blut BHB Konzentration sich in der Regel erst postpartal für die Diagnosestellung der Ketose und damit für die Identifikation von Risikotieren anbietet (OETZEL 2004, OSPINA et al. 2010, CHAPINAL et al. 2011). Die Serum NEFA Konzentration hat in den zwei Wochen um die Kalbung sogar einen stärkeren prädiktiven diagnostischen Wert für postpartale Erkrankungen (CHAPINAL et al. 2011).

Einen starken regulatorischen Einfluss sowohl auf die Mobilisation als auch die Art der Verstoffwechslung von NEFA haben der Blutglukosespiegel und die Hormone Insulin und Glukagon (HERDT 2000). Beispielsweise wird bei ausreichender Glukoseverfügbarkeit und höherem Insulinspiegel die Aufnahme von NEFA aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien

der Hepatozyten direkt herabgesetzt und folglich die Bildung von Ketonkörpern vermindert (HERDT 2000). Die Glukoseverfügbarkeit wird wiederum stark von der Futteraufnahme und der Effektivität der Pansenfermentation im Hinblick auf Propionat, einem unmittelbaren Vorläufer von Glukose in der Glukoneogenese, beeinflusst.

Es ist daher möglich, dass die Behandlung der frisch abgekalbten Kühe mit FTD die Futteraufnahme förderte und demnach durch eine direkte Verbesserung der Glukoseverfügbarkeit die Synthese von Ketonkörpern reduzierte, während die Mobilisation von NEFA so schnell nicht beeinflusst werden konnte. Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass die Lipomobilisation im Unterschied zur Ketonkörpersynthese zusätzlich stark durch Katecholamine reguliert wird (HERDT 2000). Zwar ist eine Verbindung zwischen IL-1 und PG E2 mit der Ausschüttung von *Corticotropin-Releasing-Hormone* (CRH) im Gehirn und somit mit der Katecholaminsynthese beschrieben, die Zusammenhänge sind aber sehr komplex (EK et al. 2000).

Nicht zuletzt kann auch die Sensitivität und Spezifität der Labordiagnostik großen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Messung von NEFA ist vergleichsweise störungsanfällig, die Serumkonzentration ist aufgrund des Katecholamineinflusses durch Stress bei der Beprobung schnell erhöht (LEROY et al. 2011) und außerdem stark abhängig vom Beprobungszeitraum in Relation zur Futteraufnahme (OETZEL 2004). Die somit komplexere Präanalytik bei NEFA im Vergleich zu BHB könnte dazu beigetragen haben, dass feine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei BHB deutlich wurden, während diese bei den NEFA nicht erkannt wurden.

Ein Grund dafür, dass der Effekt der Behandlung nur bei MK signifikant war, ist vermutlich die größere Wertespreizung und stärkere Auslenkung der Serum BHB Konzentration bei MK, welche grundsätzlich aufgrund der höheren Leistung und weiteren metabolischen Unterschieden ein erhöhtes Risiko für Ketosen aufweisen (MCART et al. 2012). Weiterhin spielt höchstwahrscheinlich die durch die Behandlung herabgesetzte Milchleistung der MK, insbesondere zur ersten MLP nach der Kalbung (s. 4.2.3.1.2.2, Abbildung 27 und Abbildung 28), eine Rolle bei den beobachteten Unterschieden hinsichtlich der Serum BHB Konzentration. Aus einer niedrigeren Milchleistung folgt eine geringere NEB und demnach eine geringere Ketonkörperbildung.

Zum Teil existieren deutliche bis kontroverse Unterschiede zwischen den Literatuquellen im Hinblick auf die Beeinflussung von Stoffwechsel- und Entzündungsparametern durch die NSAID Gabe. Möglich Ursachen für diese Diskrepanzen liegen in der Wahl des NSAID und dessen jeweiliger Wirkungsweise, dem Behandlungsregime (Abstand zur Kalbung bei der Behandlung, Dosierung, Häufigkeit der Gabe), der Applikationsform und der damit einhergehenden Pharmakokinetik sowie dem Protokoll der Blutprobenentnahme (Abstand zur Kalbung bei erster Beprobung, Häufigkeit und Intervall weiterer Beprobungen, Erfassung der

charakteristischen Dynamik des jeweiligen Zielparameters) und der Analysemethode (Sensitivität, Spezifität, Präzision). Aber auch der Stichprobenumfang variierte zwischen den Studien erheblich, was zu Diskrepanzen in der Aussagekraft der Ergebnisse führt. Zu Bedenken ist nicht zuletzt, dass in die vorliegende Hauptstudie auf Basis der Vorstudie drei Betriebe mit erhöhtem Risiko für postpartale Entzündungsreaktionen eingeschlossen wurden. Diese Vorgehensweise unterscheidet sich von den meisten anderen Studien, bei denen überwiegend eine zufällige Auswahl von Milchviehbetrieben oder Testherden getroffen wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass eine mehrfache Behandlung mit FTD bei Kühen in der vorliegenden Studienpopulation (mit erhöhtem Risiko für systemische Entzündung nach der Kalbung) stärkere Effekte als die einmalige Applikation auf die untersuchten Blutparameter gehabt hätte. Gleichzeitig ist es möglich, dass eine einfache Behandlung mit FTD in einer anderen Studienpopulation (mit niedrigerem Risiko für systemische Entzündung nach der Kalbung) aufgrund niedrigerer Wertespreizung bspw. bei Hp oder BHB gar keine signifikanten Effekte gezeigt hätte.

5.2.2 Effekte der Behandlung auf klinische Parameter

Die RKT war zwar signifikant, aber nur geringfügig niedriger in mit FTD behandelten EK verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei MK konnte kein Unterschied in der RKT zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die niedrigere Körpertemperatur bei behandelten EK könnte im Wesentlichen mit dem antipyretischen Effekt von FTD zu erklären sein, der bereits berichtet wurde (THESING et al. 2016). Es bleibt unklar, warum die RKT der MK durch die Behandlung unbeeinflusst blieb, allerdings ist die gute Übereinstimmung mit dem Reaktionsmuster von Hp bemerkenswert. Insgesamt war die Körpertemperatur der EK höher als die der MK, wie auch von anderen Autoren beschrieben (WENZ et al. 2011, SUTHAR et al. 2012, BURFEIND et al. 2014). Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist dies auf eine erhöhte Stressbelastung, einhergehend mit einem größeren Risiko für schwerere Kalbeverläufe und Verletzungen der weichen Geburtswege, eine stärkere Empfänglichkeit für Erkrankungen der Gebärmutter und einen unterschiedlichen peripartalen Stoffwechsel von EK, verglichen mit MK, zurückzuführen (SCHNEIDER et al. 2013, MAINAU et al. 2014, POHL et al. 2015, VENJAKOB et al. 2019). Möglicherweise war daher der antipyretische Effekt der Behandlung in der ausgewählten Studienpopulation (Kühe mit leichten Geburtsverläufen und initial ohne Fieber) bei den EK durch eine größere Wertespreizung deutlicher und daher statistisch signifikant.

Grundsätzlich widersprechen die hier gezeigten Ergebnisse der Studie von SHWARTZ et al. (2009), die Flunixin Meglumine bei Milchkühen innerhalb der ersten 5 Stunden p.p. und 3 weitere Tage in Folge intravenös applizierten. In dieser Studie zeigten behandelte Kühe ein erhöhtes Risiko für Fieber ($> 39,5\text{ °C}$) und eine reduzierte Trockenmasseaufnahme. Eine

mögliche Ursache für diesen Widerspruch könnte der Behandlungszeitraum sein, welcher bei SHWARTZ et al. (2009) so nah an der Kalbung lag, dass die Hemmung der COX Enzyme und die damit einhergehende Abnahme des luteolytischen PG F2- α (s. 2.6.2.1, Abbildung 5) möglicherweise den Abgang der Nachgeburt gestört hat.

WAELCHLI et al. (1999), SHWARTZ et al. (2009) und NEWBY et al. (2017) berichteten tatsächlich ein erhöhtes Risiko für Nachgeburtserhaltungen bei mit Flunixin Meglumine behandelten Milchkühen nach der Kalbung. Bei NEWBY et al. (2017) war dies auch mit einer Erhöhung der Körpertemperatur verbunden. Die Gabe des Medikaments vor der Kalbung bewirkte in letztgenannter Studie außerdem eine höhere Inzidenz von Totgeburten, was die obengenannte Hypothese unterstützt, dass der Zeitpunkt der Gabe von Flunixin von entscheidender Bedeutung für die daraus resultierenden Effekte ist. Auch die antepartale Behandlung mit ASS führte in der Studie von GROSSI et al. (2013) zu mehr Nachgeburtserhaltungen als in der Kontrollgruppe, was die Autoren auf die Beeinflussung der Wirkungen von PG F2- α im Rahmen der Nachgeburtserlösung zurückführten.

In der hier beschriebenen Hauptstudie wurden nur Kühe im Zeitraum von 24 – 36 Stunden p.p. behandelt, die keine Anzeichen einer Nachgeburtserhaltung zeigten. Diese Einschlusskriterien sollten negativen Effekten der Behandlung auf die Ablösung der Nachgeburt vorbeugen. Die geringfügig niedrigere RKT bei behandelten EK in der vorliegenden Studie könnte daher nicht nur auf den antipyretischen Effekt des Medikaments, sondern auch auf den spezifischen Behandlungszeitraum und die Einschlusskriterien zurückzuführen sein.

Passend zu den bereits genannten Befunden zeigten mit FTD behandelte EK in der vorliegenden Studie, verglichen mit der Kontrollgruppe, ein geringeres Risiko für Metritiden (definiert als MC Score 2 und 3 bzw. UK 3 und 4).

Dies stimmt mit den Ergebnissen von BARRAGAN et al. (2021) überein, die die Effekte der zweifachen oralen Gabe von ASS auf die Uterusgesundheit in einer vergleichbaren Studienpopulation untersuchten. Im Gegensatz dazu haben vorherige Studien bei mit ASS behandelten Kühen ein erhöhtes Risiko für Metritiden berichtet (BERTONI et al. 2004, TREVISI und BERTONI 2008). FARNEY et al. (2013b) beobachteten ein erhöhtes Metritisrisiko nach der Behandlung mit ASS nur für Kühe ab der dritten Laktation. NEWBY et al. (2017) berichteten mehr Metritiden bei mit FLUN behandelten Kühen im Zusammenhang mit dem ebenfalls erhöhten Risiko für Nachgeburtserhalten. Andere Studien konnten keine Unterschiede im Metritisrisiko von mit MEL (MAINAU et al. 2014, SWARTZ et al. 2018) und KET (RICHARDS et al. 2009) behandelten Kühen beobachten. Mögliche Gründe für Diskrepanzen zwischen den Studien wurden bereits im vorherigen Kapitel erläutert. Besonders die Auswahl des NSAID und dessen Wirkungsweise sowie der Zeitpunkt der ersten Applikation

und die Intensität des Behandlungsprotokolls sind wahrscheinlich starke Einflussfaktoren auf das beobachtete Metritisrisiko von behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Am Beispiel von FLUN wird deutlich, dass die zu frühe Gabe (vor oder direkt nach der Kalbung) mit vermehrten Nachgeburtsverhaltungen und Metritiden verbunden ist (WÄELCHLI et al. 1999, SHWARTZ et al. 2009, NEWBY et al. 2017), während die hier durchgeführte Behandlung innerhalb von 24 – 36 Stunden p.p. das Metritisrisiko, zumindest für EK, signifikant reduzierte. Bei der Gabe von ASS und dem erhöhten Risiko für Metritiden bei MK ab der dritten Laktation (FARNEY et al. 2013b) sind erneut die speziellen Einflüsse von ASS auf den Pansen- und Energiestoffwechsel als mögliche Ursachen anzusprechen. Der hier vorliegende Unterschied im Metritisrisiko zwischen EK und MK passt gut zu den Beobachtungen bei der Serum Hp Konzentration, da Hp als guter diagnostischer Marker für Kühe mit Metritis gilt (HUZZEY et al. 2009, DUBUC et al. 2010, BRODZKI et al. 2015) und bei behandelten EK niedriger war als bei der Kontrollgruppe. Es bleibt fraglich, ob MK von einem intensiveren Behandlungsprotokoll mit FTD profitiert hätten.

Die Behandlung mit FTD beeinflusste die Parameter Haltung und Verhalten teilweise signifikant. Hier verringerte die NSAID Gabe den Anteil an Kühen mit vom Körper abgestelltem Schwanz und aufgekrümmtem Rücken, insbesondere am Tag nach der Behandlung. Dabei reagierten die EK vor allem mit verringertem Abstellen des Schwanzes auf die Behandlung, während bei den MK insbesondere die Rückenkrümmung nachließ.

Abnormale Schwanzpositionen und Rückenkrümmung sind typische Symptome von abdominalen Schmerzen bei Kühen (MILLMAN 2013, BRAUN et al. 2020, YU et al. 2020). Die Anwendung von NSAID hat in vorherigen Studien ebenfalls Symptome und diagnostische Marker von Schmerz bei Milchkühen positiv beeinflusst (NEWBY et al. 2013a, BARRAGAN et al. 2018a). Daher ist es wahrscheinlich, dass die analgetische Wirkung von FLUN den mit der Kalbung verbundenen Schmerz reduziert und dadurch das Wohlbefinden der Kühe gesteigert hat. STOJKOV et al. (2015) berichteten eine signifikante Korrelation der Parameter Rückenkrümmung und Metritis, was in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, aber auch miteinander in Zusammenhang stehen könnte. Eine Beziehung zwischen dem Abstellen des Schwanzes vom Körper und Metritis ist noch nicht wissenschaftlich belegt, könnte aber besonders bei den EK in dieser Studie eine Rolle gespielt haben. Die relativ kurze mittlere Plasmahalbwertszeit von transdermal appliziertem FLUN (im Mittel 6,42 Stunden) und die Reduktion der Prostaglandinsynthese bis zu 48 Stunden nach der Applikation (ROY et al. 2015, KLEINHENZ et al. 2016, THIRY et al. 2017) könnten jedoch erklären, dass die Schmerzäußerungen sich zwischen der FTD- und PL-Gruppe signifikant nur am Tag nach der Behandlung, danach nur noch teilweise tendenziell unterschieden.

In der vorliegenden Studie konnten keine Effekte der Behandlung mit FTD auf die PF und den LS beobachtet werden. Keine andere Studie hat die Effekte einer NSAID Gabe bei frischlaktierenden Kühen auf diese beiden Parameter bisher untersucht.

Die PF von frischlaktierenden Kühen steigert sich innerhalb der ersten Woche nach der Kalbung im Mittel sukzessive von Score 2 zu Score 3 (ZAAIJER und NOORDHUIZEN 2003). Schwer kranke Tiere, die gar nicht oder nur sehr wenig fressen, können Score 1 aufweisen (ZAAIJER und NOORDHUIZEN 2003). In die vorliegende Studie wurden keine schwer kranken, inappetenten Kühe eingeschlossen, der mittlere PF Score war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen den Behandlungsgruppen gleich und lag bei $2,2 \pm 0,6$. Der mittlere PF Score steigerte sich auf $2,5 \pm 0,6$ an Tag 4 und $2,7 \pm 0,6$ an Tag 6 p.p. und unterschied sich dabei nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang, Tabelle 43).

GÖTZE et al. (2019) modifizierten den PF Score durch die Vergabe halber Notenpunkte, erfassten ihn bei Kühen in der Transitperiode täglich mehrfach und bestimmten zusätzlich die genaue Futteraufnahme der Kühe mittels tierindividueller elektronischer Wiegetröge. Mit dieser Vorgehensweise konnte die Arbeitsgruppe in der ersten Woche p.p. eine signifikante positive Korrelation der Futteraufnahme zur PF feststellen. Dabei steigerte eine Futteraufnahme von 3,5 kg TS den PF Score um einen halben Notenpunkt. Zu Bedenken gaben die Autoren, dass das Scoring täglich zum gleichen Zeitpunkt und möglichst 8 Stunden nach der Futtervorlage durchgeführt werden sollte, um eine möglichst gute Korrelation zur Futteraufnahme zu erhalten. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht gewährleistet werden. Die Behandlung mit FTD könnte durch Schmerz- und Entzündungsreduktion die Futteraufnahme zwar geringfügig verbessert haben, der PF Score war aber in dieser Studie vermutlich aufgrund seiner subjektiven, visuellen Natur und tageszeitlichen Schwankungen nicht sensitiv genug, um derart feine Unterschiede in der Futteraufnahme widerzuspiegeln.

Ähnlich zur PF verhält es sich mit dem LS, welcher in der vorliegenden Studie im Mittel bei $1,8 \pm 0,9$ lag und sich weder zwischen den Behandlungsgruppen unterschied noch im Verlauf der Studie änderte (Anhang, Tabelle 44). Da nur wenige schwer lahme Kühe in die Studie eingeschlossen wurden und somit die Wertespreizung nur gering war, ist es nicht überraschend, dass die einmalige Behandlung mit einem NSAID keine Effekte auf den LS der Studienpopulation hatte.

Auch der BCS von Tag 2 bis Tag 15 p.p. wurde in der vorliegenden Studie von der Behandlung mit FTD nicht beeinflusst (Anhang, Tabelle 41).

Dies entspricht den Ergebnissen von MONTGOMERY et al. (2019), die den BCS von mit ASS behandelten Kühen bis Tag 9 p.p. verfolgten und keine Behandlungseffekte feststellen konnten. Der mittlere Verlust von 0,25 BCS Punkten in der vorliegenden Studie stimmt

ebenfalls mit den Ergebnissen von MONTGOMERY et al. (2019) überein. In einer anderen Studie war der BCS von mit ASS behandelten Kühen tendenziell höher als bei der Kontrollgruppe (BARRAGAN et al. 2020c), allerdings verfolgten die Autoren die Körperkondition im Gegensatz zu der vorliegenden Studie bis 60 Tage nach der Kalbung und stellten im Mittel einen Verlust von 0,5 BCS Punkten fest. Im Widerspruch dazu stehen Studien von BERTONI et al. (2004) und TREVISI und BERTONI (2008), die bei mit ASS behandelten Kühen innerhalb von 56 Tagen p.p. eine signifikant stärkere Abnahme der Körperkondition um 0,7 BCS Punkte beobachteten, als bei der Kontrollgruppe (0,6 BCS Punkte).

Eine Erklärung dafür könnte die insgesamt deutlich ausgeprägtere Steigerung der Milchleistung und damit einhergehende verschärfte NEB bei den von BERTONI et al. (2004) und TREVISI und BERTONI (2008) mit 5 täglichen intramuskulären Injektionen behandelten Kühen im Vergleich zu den zweimalig oral behandelten Kühen bei BARRAGAN et al. (2020c) sein. Andererseits bewirkte auch die einmalige Gabe von MEL und die dreimalige orale Gabe von ASS eine Steigerung der Milchleistung ohne eine Reduktion des BCS, welcher über 365 Tage nachverfolgt wurde (CARPENTER et al. 2016). Die in der vorliegenden Studie einmalige Behandlung mit FTD war höchstwahrscheinlich nicht ausreichend effektiv, um im Beobachtungszeitraum von 15 Tagen p.p. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen darzustellen. Das bestätigt auch eine weitere Studie, die nach der einmaligen Gabe von FLUN bzw. CAR keine Effekte auf den BCS bis zu 60 Tagen p.p. ergab (GIAMMARCO et al. 2016). Aber auch MEIER et al. (2014) sahen innerhalb von 56 Tagen p.p. weder Unterschiede im BCS noch in der Milchleistung von dreimalig mit CAR behandelten Kühen im Vergleich zur Kontrollgruppe, was erneut auf große Unterschiede in der Effektstärke verschiedener NSAID hindeutet.

5.2.3 Effekte der Behandlung auf die Milchleistung und Milchinhaltsstoffe

Die Milchleistung von mit FTD behandelten EK von 8 monatlichen MLP war höher als die der Kontrollgruppe, während behandelte MK im Vergleich zu unbehandelten Tieren eine niedrigere Milchleistung zeigten. Auch die Milchfett- und -proteingehalte waren höher bei behandelten EK und niedriger bei behandelten MK, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Es konnten keine relevanten Unterschiede in der Milchharnstoffkonzentration sowie der somatischen ZZ festgestellt werden. Die 100- und 305 Tage Leistung spiegelten die Befunde aus den MLPs mit gesteigerter Leistung der behandelten EK und verminderter Leistung der behandelten MK wider.

Bisherige Studien zum Einsatz von FLUN als Injektionslösung im frühen postpartalen Zeitraum bei Milchkühen konnten keine (GIAMMARCO et al. 2016) oder sogar negative (SHWARTZ et al. 2009, NEWBY et al. 2017) Effekte auf die Milchleistung feststellen. Die niedrigere Milchleistung war bei NEWBY et al. (2017) mit dem erhöhten Risiko für

Nachgeburtshaltungen und Metritiden assoziiert, wie bereits in vorangegangenen Kapiteln diskutiert. SHWARTZ et al. (2009) schlossen ausschließlich MK in ihre Studie ein und beobachteten in den ersten 7 Tagen p.p. eine niedrigere Milchleistung bei den behandelten Kühen. Diese Ergebnisse passen zu den hier beschriebenen Beobachtungen, da die Milchleistung der behandelten MK gegenüber der Kontrollgruppe in der ersten MLP nach der Kalbung besonders deutlich reduziert war. GIAMMARCO et al. (2016) widerlegten die Ergebnisse der zuvor genannten Studien teilweise, indem sie weniger Nachgeburtshaltungen bei den mit NSAID behandelten Kühen feststellten, allerdings konnten sie ebenfalls keine Milchleistungssteigerung beobachten. Sie behandelten ausschließlich Kühe ohne Fieber innerhalb von 12 Stunden nach der Kalbung mit CAR, FLUN oder einem Placebopräparat und verfolgten die Milchleistung bis zu 60 Tage p.p. Dieses Verfahren beim Einschluss in die Studie ist dem hier beschriebenen Experiment näher als den Studien von SHWARTZ et al. (2009) und NEWBY et al. (2017), die deutlich früher mit der Behandlung starteten und dabei nicht ausschließlich gesunde Kühe auswählten. Möglicherweise war die Auswahl der Kühe und des Behandlungszeitraumes für die vorliegende Studie ein Grund für die positiven Effekte auf die Milchleistung bei den EK, erklärt aber nicht die negativen Effekte auf die Milchleistung der MK.

Einige Studien untersuchten die Effekte der Behandlung von frisch abgekalbten Kühen mit anderen NSAID und fanden ebenfalls Unterschiede zwischen den Laktationsgruppen, allerdings konträr zu den hier gezeigten Ergebnissen. FARNEY et al. (2013b) fanden eine um 21 % gesteigerte Gesamtlaktationsleistung in mit ASS behandelten Kühen ab der dritten Laktation, verglichen mit der Kontrollgruppe, während die behandelten EK tendenziell eine um 8 % reduzierte Milchleistung aufwiesen. BARRAGAN et al. (2020c) berichteten eine Steigerung der Milchleistung um 4 % in mit ASS behandelten MK, während kein Behandlungseffekt auf die Milchleistung von EK gefunden wurde. Mit einem intensiveren Behandlungsprotokoll jedoch fanden BARRAGAN et al. (2020a) schließlich eine verbesserte Milchleistung unabhängig von der Laktationsgruppe. BERTONI et al. (2004) und CARPENTER et al. (2016) behandelten ausschließlich MK mit ASS und erzielten damit um 12 % (Peakleistung) bzw. 8 % (305 Tage Leistung) höhere Milchleistungen, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe.

Die bereits in vorherigen Kapiteln beschriebenen speziellen Effekte von ASS auf den Glukosestoffwechsel und die Pansenfermentation könnten hier erklären, warum MK nach der Behandlung mit ASS eine höhere Milchleistung aufwiesen, als in der vorliegenden Studie nach der Behandlung mit FLUN.

Die Anwendung von MEL steigerte die Milchleistung unabhängig von der Laktationsgruppe, allerdings nur in Studien, in welchen die Milchleistung über eine längere Zeit erfasst und ausgewertet wurde (CARPENTER et al. 2016, SHOCK et al. 2018, SWARTZ et al. 2018).

Andere Studien konnten keine Effekte der Behandlung mit MEL auf die Milchleistung darstellen (NEWBY et al. 2013b, MAINAU et al. 2014, PASCOTTINI et al. 2020). PASCOTTINI et al. (2020) behandelten Kühe einerseits deutlich später nach der Kalbung (zwischen Tag 10 und Tag 13 p.p.) und dokumentierten die Tagesgemelke andererseits nur bis Tag 35 p.p. NEWBY et al. (2013b) und MAINAU et al. (2014) verwendeten in ihren Studien speziell Kühe mit schweren bzw. leichten Geburtsverläufen, behandelten die Kühe innerhalb von 24 h p.p. und dokumentierten die Milchleistung nur bis Tag 14 bzw. Tag 30 p.p.

Die zweimalige intramuskuläre Injektion von KET hatte in einer Studie keine Effekte auf die Milchleistung in der ersten MLP (RICHARDS et al. 2009). Nach viermaliger intramuskulärer Injektion konnten KOVACEVIC et al. (2018) eine tendenziell um 8,3 % höhere Gesamtlaktationsleistung bei behandelten Kühen feststellen. KET hat eine vergleichsweise sehr kurze Plasmahalbwertszeit (IGARZA et al. 2004) (s. 2.6.4.5), weshalb eine mehrfache Gabe vermutlich zwingend erforderlich ist, um positive Effekte zu erzielen. Tatsächlich hatte auch eine zweifache intramuskuläre Injektion von KET nach einer Labmagenoperation keine Auswirkungen auf die Gesundheit und Milchleistung der Kühe (NEWBY et al. 2013a) und die einmalige Gabe von KET hatte keine Effekte auf stressinduzierte Blutparameter bei Kühen und Kälbern nach der Kalbung mit oder ohne Geburtshilfe (GLADDEN et al. 2018).

Aus dem Vergleich der Studien im Hinblick auf die Beeinflussung der Milchleistung geht hervor, dass die Milchleistung vermutlich über einen längeren Zeitraum und bestenfalls als Gesamtlaktationsleistung erfasst werden muss. CARPENTER et al. (2016) sahen dies ebenfalls als eine Ursache für kontroverse Unterschiede zwischen den Studien. Sie beobachteten Tendenzen von Unterschieden in der Milchleistung zwischen den Behandlungsgruppen erst ab der vierten Woche, signifikante Unterschiede erst ab der siebten Woche p.p. Es ist wahrscheinlich, dass die Anwendung eines NSAID in der frühen postpartalen Phase das Wohlbefinden steigert und somit auch die Futteraufnahme und die Energiebilanz verbessert, jedoch scheint sich dies erst in der Peakmilchleistung oder in anderen kumulierten Leistungen (z.B. 305 Tage Leistung, Gesamtlaktationsleistung) signifikant zu zeigen. Die Einsatzleistung hingegen, die häufig als Zielvariable zwischen 7 und 35 Tagen p.p. definiert wurde (SHWARTZ et al. 2009, NEWBY et al. 2013b, MAINAU et al. 2014, PASCOTTINI et al. 2020), war in keiner der Studien zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Möglicherweise liegt das daran, dass sie stark von anderen Faktoren beeinflusst wird, wie beispielsweise der Rationsgestaltung und dem Management in der Trockenstehperiode (LEAN et al. 2013, ROCHE et al. 2013).

5.2.4 Effekte der Behandlung auf das Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit

Das Abgangsrisiko wurde in der vorliegenden Studie nicht von der Behandlung beeinflusst. Dabei wurden nur Kühe, die den Betrieb innerhalb von 60 Tagen in Milch durch Schlachtung, Euthanasie oder spontanes Verenden verlassen haben, in die Auswertung einbezogen.

Dieses Ergebnis entspricht einer Studie, in der trotz einer erhöhten Milchleistung nach ASS Gabe kein Unterschied im Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen p.p. beobachtet wurde (BARRAGAN et al. 2020a). GIAMMARCO et al. (2016) berichteten dagegen ein geringeres Abgangsrisiko von mit FLUN und CAR behandelten Milchkühen (als fusionierte Gruppe) innerhalb von 150 Tagen in Milch im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Einhergehend mit milchleistungssteigernden Effekten bewirkte die Gabe von MEL in zwei Studien ebenfalls ein verringertes Abgangsrisiko (CARPENTER et al. 2016, SHOCK et al. 2018). Dabei erkannten CARPENTER et al. (2016) mit einer relativ kleinen Stichprobe (51 Kühe je Behandlungsgruppe) im Beobachtungszeitraum von 365 Tagen nach der Behandlung lediglich eine statistische Tendenz für ein verringertes Abgangsrisiko. Hingegen zeichnet sich die Studie von SHOCK et al. (2018) durch einen besonders großen Stichprobenumfang aus (> 1.000 Kühe je Behandlungsgruppe), wovon auf eine gute Aussagekraft der Ergebnisse geschlossen werden kann. Die Autoren berichteten ein signifikant um 50 % verringertes Abgangsrisiko bei den behandelten Tieren innerhalb von 60 Tagen in Milch. Möglicherweise war der Stichprobenumfang in der vorliegenden Studie nicht groß genug, um signifikante Behandlungseffekte auf das Abgangsrisiko darzustellen. Andererseits unterscheidet sich die vorliegende Studie insbesondere durch die Auswahl der Studienpopulation (Einschluss ausschließlich gesunder Tiere mit leichten Kalbungen) von anderen Studien in diesem Feld. Diese Einschlusskriterien sorgten für eine künstlich niedrige Abgangsrate in der Studienpopulation, was die potentielle Effektstärke der Behandlung auf das Abgangsrisiko herabgesetzt haben könnte.

Etwaige zu beobachtende Behandlungseffekte auf die Fruchtbarkeit als weit gefasster Überbegriff für verschiedene mögliche Kennzahlen, die man zu ihrer Bewertung heranziehen kann, sind wahrscheinlich stark abhängig vom Studiendesign. Eine Übersicht über die Art und Weise der erhobenen Daten und die damit verbundene Dauer der Nachverfolgung (z.B. erste Ovulation nach der Kalbung, Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität, EBE, Rastzeit, Gützeit, Anzahl Spermaportionen bis zur erfolgreichen Konzeption, Anzahl neutrophiler Granulozyten in der Uteruspülflüssigkeit) verdeutlicht Schwierigkeiten beim Vergleich von Studienergebnissen in diesem Bereich.

In der vorliegenden Studie wurden zwei ökonomisch relevante Parameter näher untersucht: der EBE und die Chance auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen in Milch, wobei auch die Gützeit (unter Berücksichtigung der Rastzeit) betrachtet wurde. Die Behandlung der Kühe

mit FTD hatte in dieser Studie keine langfristigen Effekte auf die untersuchten Fruchtbarkeitsparameter.

Dies entspricht den Ergebnissen von einer Studie, in der die dreimalige Behandlung mit ASS zwar eine gesteigerte Milchleistung, aber keine Effekte auf die Fruchtbarkeit (hier: Gützeit) bewirkte (CARPENTER et al. 2016). BARRAGAN et al. (2020a) und BARRAGAN et al. (2021) hingegen konnten eine kürzere Gützeit bei viermalig mit ASS behandelten Milchkühen im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. BERTONI et al. (2004) beobachteten nach fünfmaliger Injektion von ASS ebenfalls bessere Fruchtbarkeitskennzahlen im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Aufgrund des engen Zusammenhangs der Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität in der Laktation mit dem Energiestoffwechsel und der postpartalen NEB (CASTRO et al. 2012, JEONG et al. 2015) und den bereits erläuterten speziellen Wirkungen von ASS in diesem Bereich, scheint es nachvollziehbar, dass eine intensive Behandlung mit ASS zu Laktationsbeginn stärkere Effekte auf die Gützeit und den EBE haben kann, als eine einmalige Behandlung mit FLUN. GIAMMARCO et al. (2016) berichteten nicht nur von einem geringeren Risiko der mit einem NSAID (hier: FLUN und CAR) behandelten Kühe, eine Nachgeburtsverhaltung zu zeigen, sondern auch von einem größeren EBE. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie konnten die Autoren jedoch keine Unterschiede in der Milchleistung der Kühe zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

In der vorliegenden Studie war die Milchleistung der behandelten EK höher und die der behandelten MK niedriger im Vergleich mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Die Fruchtbarkeit wurde jedoch unabhängig von der Laktationsgruppe nicht von der Behandlung beeinflusst. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Effekte der Behandlung, im positiven wie negativen Sinne, sich nicht langfristig genug auf die komplexen humoralen und zytologischen Vorgänge an den Fortpflanzungsorganen ausgewirkt haben, um diese zu beeinflussen.

Der Erstbesamungserfolg von Milchkühen hängt zwar stark von der Transitkuhgesundheit und der Effektivität der Uterusinvolution (KIM und JEONG 2019), aber auch von vielen weiteren, oft tierindividuellen oder managementassoziierten Faktoren ab (zusammengefasst von WALSH et al. (2011)). Dazu zählen beispielsweise die Art und Beschaffenheit des Spermas und der Zeitpunkt der Besamung im Laufe der Brunst (SAACKE et al. 2000), die Ausprägung der NEB in der Früh-laktation (DE VRIES und VEERKAMP 2000), die Körperkondition der Kuh (KIM und JEONG 2019), Lahmheit (SPRECHER et al. 1997, HERNANDEZ et al. 2001) und weitere. In Anbetracht dieser Vielzahl an Einflussfaktoren und der zwar signifikanten, aber nur gering ausgeprägten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der vorliegenden Studie scheint die fehlende Beeinflussung der Fruchtbarkeit nicht überraschend.

6. Schlussfolgerungen

6.1 Nutzung von Akute Phase Proteinen zur Diagnostik auf Betriebsebene

6.1.1 Betriebsvergleich

- Haptoglobin, Serum Amyloid A und Totalprotein aus dem Serum von 99 frischlaktierenden Milchkühen (0 – 8 Tage p.p.) zeigten in dieser Studie signifikante Unterschiede zwischen zehn verschiedenen Herkunftsbetrieben auf.
- Im Falle von Haptoglobin bewegte sich die Serumkonzentration bei der Hälfte der Herden im Mittel oberhalb der Referenzgrenze für gesunde Kühe p.p. und indizierte möglicherweise das Vorhandensein überschießender früh postpartaler Entzündungsreaktionen.
- Die Konzentration von Serum Amyloid A lag nur bei einem Betrieb im Mittel oberhalb der Referenzgrenze für gesunde Kühe p.p.
- Die Totalproteinkonzentration unterschied sich signifikant zwischen den Betrieben, lag jedoch bei allen Betrieben im Referenzbereich und kann somit keine Aussage zur Ausprägung der Entzündungsreaktion liefern.
- C-reaktives Protein, Coeruloplasmin und Albumin wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Betrieben auf. Die Mittelwerte der zehn Betriebe lagen dabei für diese Proteine im Referenzbereich für gesunde Kühe p.p. Laut dieser Studie sind diese Proteine somit nicht zur frühen postpartalen Diagnostik von überschießenden Entzündungsreaktionen auf Betriebsebene geeignet.
- Konventionelle Milchviehbetriebe von vergleichbarer Größe unterscheiden sich teilweise signifikant in der Ausprägung der Entzündungsreaktion ihrer frischlaktierenden Kühe, gemessen an der Serumkonzentration verschiedener Proteine. Die Akute Phase Proteine Haptoglobin und Serum Amyloid A könnten zukünftig genutzt werden, um diese Entzündungsreaktionen auf Betriebsebene vergleichend einzustufen und daraus Handlungsempfehlungen abzuleiten.

6.1.2 Eignung von Poolproben

- Die Konzentrationen aus Serumpoolproben von frischlaktierenden Milchkühen (0 – 8 Tage p.p.) waren bei allen untersuchten Akute Phase Proteinen eng mit den Mittelwerten von Serumeinzelproben korreliert. Gepoolte Proben eignen sich daher für die vergleichende, frühe postpartale Diagnostik von überschießenden Entzündungsreaktionen auf Betriebsebene.

6.2 Vergleich der Beziehungen der Akute Phase Proteine zu den Ergebnissen des Metricheck Scorings und der Körpertemperatur

- Haptoglobin wies die engste Beziehung zu den Ergebnissen des Metricheck™ Scorings und der rektalen Körpertemperatur auf (positive Korrelation) und eignet sich demnach von den hier untersuchten Akute Phase Proteinen am besten zur frühen postpartalen Einschätzung der Uterusgesundheit.
- Auch die Albuminkonzentration im Serum kann zur frühen postpartalen Einschätzung der Uterusgesundheit herangezogen werden (negative Korrelation).

6.3 Vergleich der Konzentrationen der Akute Phase Proteine in Serum, EDTA-Plasma und Heparinplasma

- Die mittels Nasschemieautomaten in Plasma gemessene Haptoglobinkonzentration war - unabhängig vom eingesetzten Antikoagulans - signifikant höher als jene in Serum. Da dies möglicherweise auf im Plasma verbliebene Substanzen mit Peroxidaseaktivität zurückzuführen ist und die meisten Referenzwerte in der Literatur aus Serumanalysen definiert worden sind, kann die Analyse von Haptoglobin in Serumproben empfohlen werden.
- Coeruloplasmin wies die höchste Konzentration in Lithium-Heparinplasma auf, darauf folgt Serum. Die niedrigste Konzentration fand sich in EDTA-Plasma. Eine wahrscheinliche Ursache für falsch niedrige Werte in EDTA-Plasma ist die Beeinträchtigung der Oxidaseaktivität des Proteins durch die Chelatbildung von EDTA mit Kupferatomen. Die Coeruloplasminkonzentration in Serum ist offenbar aufgrund der Komplexbildung von Coeruloplasmin im Gerinnungsthrombus falsch niedrig. Aufgrund einer hohen und nicht vollständig erklärten Variabilität dieser Komplexbildung ist Lithium-Heparinplasma das Medium der Wahl für die Bestimmung von Coeruloplasmin als Akute Phase Protein. In jedem Falle ist auf spezielle Referenzangaben und Materialanforderungen des jeweiligen Labors zu achten.

6.4 Vergleich der Nasschemieautomaten mit den ELISA-Testkits

- Jene Haptoglobinkonzentrationen, welche mittels Nasschemieautomat in Serum ermittelt wurden, lagen im Mittel 40 % höher als die mittels ELISA-Testkit bestimmten Konzentrationen. Es ist auf spezifische Referenzangaben der Labore für die entsprechende Methode zu achten und diese Unterschiede sind bei der Interpretation der Laborbefunde zu berücksichtigen.
- Die Nasschemieautomaten lieferten in dieser Studie präzisere Ergebnisse im Vergleich zu den ELISA-Testkits. Dies war maßgeblich auf die Verdünnung der Proben zurückzuführen. Verdünnungsreihen müssen stets mit größtmöglicher Präzision

erstellt werden, um eine maximale Akkuranz der Messung, auch nach der Verdünnung, zu gewährleisten.

6.5 Effekte der Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum

6.5.1 Effekte der Behandlung auf Stoffwechsel- und Entzündungsparameter

- Behandelte Erstkalbskühe wiesen geringfügig, aber signifikant niedrigere Haptoglobinkonzentrationen und höhere Albuminkonzentrationen im Serum auf als die Kontrolltiere der gleichen Laktationsgruppe.
- Bei den Mehrkalbskühen führte die Behandlung verglichen mit den Kontrolltieren zu geringfügig niedrigeren Konzentrationen an Betahydroxybutyrat im Serum.

6.5.2 Effekte der Behandlung auf klinische Parameter

- Die Behandlung reduzierte das Metritisrisiko bei Erstkalbskühen, aber nicht bei Mehrkalbskühen.
- Unabhängig von der Laktationsgruppe zeigten behandelte Kühe am Tag nach der Behandlung seltener einen vom Körper abgestellten Schwanz oder einen gekrümmten Rücken. Dabei reduzierte die Behandlung mit Finadyne® Transdermal bei Erstkalbskühen insbesondere die Anzahl an Tieren mit vom Körper abgestelltem Schwanz, während die behandelten Mehrkalbskühe signifikant seltener den Rücken aufkrümmten.
- Weder die Pansenfüllung noch der Lahmheitsscore oder der *Body Condition Score* wurden von der Behandlung beeinflusst.

6.5.3 Effekte der Behandlung auf Milchleistung, Fruchtbarkeit und Abgangsrate

- Die energiekorrigierte Milchleistung der ersten 8 Milchleistungsprüfungen sowie die 100- und 305 Tage Leistung von behandelten Erstkalbskühen war höher als die der Kontrolltiere.
- Die energiekorrigierte Milchleistung der ersten 8 Milchleistungsprüfungen sowie die 100- und 305 Tage Leistung von behandelten Mehrkalbskühen war niedriger als die der Kontrolltiere.
- Es konnten keine Effekte der Behandlung auf die Fruchtbarkeit (Chance auf Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen p.p., Erstbesamungserfolg) und die Abgangsrate innerhalb der ersten 60 Tage p.p. festgestellt werden.
- Die Behandlung von Milchkühen 24 – 36 Stunden p.p. kann für Erstkalbskühe empfohlen werden, bei Mehrkalbskühen muss davon abgeraten werden.

7. Zusammenfassung

Titel in deutscher Sprache: Eignung von Akute Phase Proteinen zur Einschätzung der systemischen Entzündungsreaktion frischlaktierender Milchkühe und Effekte der Anwendung von Finadyne® Transdermal 24 bis 36 Stunden post partum auf Stoffwechsel- und Entzündungsmarker im Blut, klinische Parameter, die Milchleistung, das Abgangsrisiko und die Fruchtbarkeit in der Folgelaktation

Die systemische Entzündung gilt heute als zentrales Element in der Transitperiode von Milchkühen. Während ein gewisser Grad der Entzündung als Teil der angeborenen Immunabwehr nach der Kalbung physiologisch ist (Akute Phase Reaktion), führen exzessive Entzündungsprozesse zur Entgleisung von Stoffwechsel und Immunsystem und beeinträchtigen die Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Tiere. Das primäre Ziel der vorliegenden Vorstudie war es, ein geeignetes Akute Phase Protein für die Identifikation von Milchkühen (Einzeltierebene) und Milchviehbetrieben (Gruppenebene) mit überschießender systemischer Entzündung in der ersten Woche nach der Kalbung zu benennen. Dafür wurden die Konzentrationen verschiedener Akute Phase Proteine (Haptoglobin, Serum Amyloid A, Totalprotein, Albumin, Coeruloplasmin und C-reaktives Protein) in 99 Einzeltier- und 10 gepoolten Serum-, Lithium-Heparinplasma- und EDTA-Plasma-Proben von 10 Betrieben gemessen. Für das Akute Phase Protein Haptoglobin sollte anschließend eine Empfehlung für ein geeignetes Probenmedium und Analyseverfahren (Nasschemie vs. ELISA) getroffen werden. In der Hauptstudie wurden die Effekte einer einmaligen Applikation des Produktes Finadyne® Transdermal (Wirkstoff: Flunixin-Meglumin) im Zeitraum 24 – 36 Stunden p.p. auf die systemische Entzündungsreaktion und den Stoffwechsel, den Verlauf des Puerperiums, die Milchleistung und die Fruchtbarkeit in einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie mit 500 Milchkühen untersucht.

Von den gemessenen Akute Phase Proteinen konnte Haptoglobin sowohl das Ausmaß der Entzündung signifikant zwischen den Betrieben unterscheiden als auch auf Einzeltierebene am besten mit der Qualität des vaginalen Ausflusses (Metricheck™ Score) und der Körpertemperatur in Verbindung bringen. Die Übereinstimmung der Einzeltierproben mit den gepoolten Proben war sehr gut, sodass die Bestimmung von Haptoglobin aus Poolproben für die Einschätzung der Entzündungsstärke auf Herden- bzw. Gruppenebene geeignet ist. Als Probenmaterial für die Bestimmung von Haptoglobin kann Serum empfohlen werden, da in Plasmaproben vermutlich falsch hohe Werte mit zudem größerer Streuung gemessen werden. Die Messung der Haptoglobinkonzentration aus Serum war mit dem Nasschemieautomaten präziser als mit dem ELISA-Testkit, was auf notwendige Verdünnungsschritte für die Durchführung des ELISA Verfahrens zurückzuführen ist. Drei Betriebe mit vergleichsweise

vielen frischlaktierenden Kühen mit erhöhten Haptoglobinkonzentrationen wurden auf Basis der Vorstudie für die Teilnahme an der Hauptstudie ausgewählt.

Die Behandlung mit Finadyne® Transdermal reduzierte die Serum Haptoglobinkonzentration und erhöhte die Serum Albuminkonzentration bei Erstkalbskühen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant. Behandelte Mehrkalbskühe zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe lediglich geringfügig niedrigere Betahydroxybutyratgehalte im Serum. Behandelte Erstkalbskühe hatten ein geringeres Risiko für Metritiden, während bei den Mehrkalbskühen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand. Behandelte Tiere, unabhängig von der Laktationsgruppe, zeigten weniger Schmerzäußerungen (abgestellter Schwanz, gekrümmter Rücken) am Tag nach der Behandlung als die Kontrolltiere. Die energiekorrigierte Milchleistung von 8 Milchleistungsprüfungen nach der Kalbung war im Mittel $0,87 \pm 1,35$ kg höher bei behandelten Erstkalbskühen verglichen mit der Kontrollgruppe. Die behandelten Mehrkalbskühe hatten im Mittel eine $0,76 \pm 1,17$ kg niedrigere energiekorrigierte Milchleistung als die Kontrolltiere. Die 305 Tage Milchleistung war um 399 ± 430 kg höher bei behandelten Erstkalbskühen und um 224 ± 313 kg niedriger bei behandelten Mehrkalbskühen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Es konnten keine Effekte der Behandlung auf die Fruchtbarkeit (Erstbesamungserfolg, Günstzeit, Anteil tragender Kühe innerhalb von 200 Tagen in Milch) und das Abgangsrisiko innerhalb von 60 Tagen in Milch festgestellt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien betonen die Bedeutung der systemischen Entzündung bei Milchkühen in der Transitperiode im Hinblick auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit in der Folgelaktation. Ein komfortabler Transitkuhbereich mit ausreichend Fress- und Liegeplätzen, ein stressfreies und hygienisches Abkalbmanagement sowie eine optimierte Rationsgestaltung und Körperkondition sollten weiterhin als Schlüsselemente gelten, um übermäßiger peripartaler systemischer Entzündung und damit einhergehenden Transiterkrankungen vorzubeugen. Erstkalbskühe zeigen eine besonders ausgeprägte systemische Entzündung im Vergleich zu Mehrkalbskühen, was auf ein erhöhtes Stresslevel und erhöhte Inzidenzen von schweren Kalbeverläufen, Geburtsverletzungen und Metritiden zurückzuführen ist. Das Transitkuhmanagement sollte daher besonderen Fokus auf den Komfort und die Stressreduktion für Erstkalbskühe legen. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse kann die zusätzliche Behandlung von frisch abgekalbten Milchkühen mit einem NSAID, hier: Finadyne® Transdermal, für Erstkalbskühe in Betrieben mit erhöhtem Risiko für systemische Entzündung p.p. vorteilhaft sein. Für Mehrkalbskühe kann die Behandlung derzeit nicht empfohlen werden. Zukünftige Forschungsprojekte sollten die Effekte von anderen Behandlungsregimes mit Finadyne® Transdermal (beispielsweise mehrfache Anwendung) bei Milchkühen im frühen postpartalen Zeitraum untersuchen.

8. Summary

English Title: Diagnostic value of Acute Phase Proteins for evaluating systemic inflammation in fresh lactating dairy cows and effects of a single transdermal administration of Finadyne® Transdermal within 24 to 36 hours postpartum on inflammatory and metabolic markers in blood, clinical parameters, milk yield, culling risk and fertility in subsequent lactation

Systemic inflammation is nowadays considered a key element of various transition diseases in high yielding dairy cows. While a certain degree of inflammation around calving represents a physiological defense mechanism of the innate immune system to calving-associated stressors (acute-phase reaction), excessive inflammation impairs metabolism and immunity, thereby leading to reduced productivity in subsequent lactation. A primary objective of the preliminary trial reported in here was to identify a suitable acute-phase protein for the detection of both individual cows (cow level) and herds (group level) with systemic inflammation within the first week after calving. Therefore, serum concentrations of different acute-phase proteins (haptoglobin, serum-amyloid-A, total protein, albumin, coeruleplasmin, and C-reactive protein) were measured in 99 individual and 10 pooled serum-, lithium-heparinized-, and EDTA-plasma samples, respectively, from 10 farms. Further, haptoglobin concentrations were determined in serum, lithium-heparinized and EDTA-plasma samples using a chemical autoanalyzer and an ELISA-test kit, respectively, to derive recommendations for the most suitable sample type and measurement method, respectively. In the main trial, the effects of a single transdermal administration of flunixin meglumine (Finadyne® transdermal) within 24 – 36 hours postpartum on laboratory metabolic and inflammatory markers, health, milk yield and fertility of 500 dairy cows were investigated in a randomized, prospective clinical trial.

Haptoglobin significantly differentiated farms and correlated most closely with both the cows' rectal body temperature and Metrichick™ score. Furthermore, pooled samples correlated well with individual samples, emphasizing the usefulness of haptoglobin as inflammatory marker in the periparturient period for both individuals and herds. Serum should be the preferred sample type for haptoglobin measurement, since both types of plasma seem to deliver false high values with higher variation. Measurements with the chemical autoanalyzer were more precise compared to the ELISA-test kit, which was attributable to dilutions performed prior to the ELISA-assay. Based on the results of the preliminary trial, three farms with cows at risk for excessive systemic inflammation were chosen to participate in the main trial.

Primiparous cows treated with Finadyne® Transdermal had lower serum haptoglobin and higher serum albumin concentrations compared to cows that remained untreated. Treated multiparous cows had slightly lower serum betahydroxybutyrate concentrations compared with

control cows. Metritis risk was lower in treated primiparous cows compared to control cows, whereas no difference was observed in multiparous cows. Regardless of parity, treated cows had lower odds of showing symptoms of pain (arched back or altered tail position) on the day after treatment compared to cows receiving the placebo. Energy corrected milk yield from 8 monthly milk recordings was on average $0,87 \pm 1,35$ kg higher in treated primiparous cows compared to control. Treated multiparous cows yielded on average $0,76 \pm 1,17$ kg less compared to the placebo group. 305 day milk yield tended to be 399 ± 430 kg higher in treated primiparous cows and 224 ± 313 kg lower in treated multiparous cows compared to their respective control group. No differences in culling risk, first-service conception risk, time to conception and risk of pregnancy within 200 days in milk were observed.

The results from both trials presented herein emphasize the impact of systemic inflammation during the transition period on subsequent health and performance of dairy cows. A comfortable transition pen providing enough space for feeding and resting, adequate diet, well-organized calving management, optimized hygiene and body condition should still be considered the primary key to preventing excessive postpartum inflammation and solving herd health issues in the transition period. Especially heifers seem to be more susceptible to systemic inflammation around parturition. This might be attributable to a relatively high level of social stress at first calving, a higher incidence of calving difficulties, vulvo-vaginal lesions, and metritis. Herd management should therefore focus on optimizing comfort for primiparous cows during the transition period. Based on the results of the present study, additional treatment of early postpartum primiparous cows with an NSAID (e.g., Finadyne® Transdermal) can be beneficial. This is not recommended for multiparous cows. Future research in this field should focus on comparing the effects of Finadyne® Transdermal treatment during the early postpartum period using other timings and dosing regimens (e.g., multiple applications).

9. Literaturverzeichnis

Abuajamieh, M., S. K. Kvidera, M. V. Fernandez, A. Nayeri, N. C. Upah, E. A. Nolan, S. M. Lei, J. M. DeFrain, H. B. Green, K. M. Schoenberg, W. E. Trout und L. H. Baumgard (2016). "Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows." *Res Vet Sci* **109**: 81-85.

Akerstedt, M., L. Bjorck, K. P. Waller und A. Sternesjo (2006). "Biosensor assay for determination of haptoglobin in bovine milk." *J Dairy Res* **73**: 299-305.

Akerstedt, M., K. P. Waller und A. Sternesjo (2007). "Haptoglobin and serum amyloid A in relation to the somatic cell count in quarter, cow composite and bulk tank milk samples." *J Dairy Res* **74**: 198-203.

Al-Timimi, D. J. und T. L. Dormandy (1977). "The Inhibition of Lipid Autoxidation by Human Caeruloplasmin." *Biochem J* **168**: 283-288.

Alanko, J., E. Moilanen, J. Opas und H. Vapaatalo (1989). "Tolfenamic acid inhibits leukotriene synthesis in human granulocytes." *Agents Actions* **26**: 254-255.

Alayash, A. I. (2004). "Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin?" *Nat Rev Drug Discov* **3**: 152-159.

Alberghina, D., C. Giannetto, I. Vazzana, V. Ferrantelli und G. Piccione (2011). "Reference intervals for total protein concentration, serum protein fractions, and albumin/globulin ratios in clinically healthy dairy cows." *J Vet Diagn Invest* **23**: 111-114.

Aldridge, W. N. (1953). "Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera." *Biochem J* **53**: 117-124.

Ali, A. K. A. und G. E. Shook (1980). "An Optimum Transformation for Somatic Cell Concentration in Milk." *J Dairy Sci* **63**: 487-490.

Alsemgeest, S. P., H. C. Kalsbeek, T. Wensing, J. P. Koeman, A. M. van Ederen und E. Gruys (1994). "Concentrations of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (HP) as parameters of inflammatory diseases in cattle." *Vet Q* **16**: 21-23.

Alsemgeest, S. P. M., A. Horadagoda, C. K. Hulskamp-Koch, T. C. J. Tooten, D. H. Kim, T. A. Niewold und E. Gruys (1995). "First Evidence for the Existence of Multiple Isoforms of Bovine Serum Amyloid-A (apoSAA)." *Scand J Immunol* **41**: 407-413.

Ametaj, B. N., B. J. Bradford, G. Bobe, R. A. Nafikov, Y. Lu, J. W. Young und D. C. Beitz (2005). "Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows." *Can J Anim Sci* **85**: 165-175.

Andersen, C. B., M. Torvund-Jensen, M. J. Nielsen, C. L. de Oliveira, H. P. Hersleth, N. H. Andersen, J. S. Pedersen, G. R. Andersen und S. K. Moestrup (2012). "Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex." *Nature* **489**: 456-459.

Araujo, D. B., R. F. Cooke, G. R. Hansen, C. R. Staples und J. D. Arthington (2010). "Effects of rumen-protected polyunsaturated fatty acid supplementation on performance and physiological responses of growing cattle after transportation and feedlot entry." *J Anim Sci* **88**: 4120-4132.

- Arredouani, M., P. Matthijs, E. van Hoeyveld, A. Kasran, H. Baumann, J. L. Ceuppens und E. Stevens (2003). "Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release." *Immunol Today* **108**: 144-151.
- Arthington, J. D., S. D. Eicher, W. E. Kunkle und F. G. Martin (2003). "Effect of transportation and commingling on the acute-phase protein response, growth, and feed intake of newly weaned beef calves." *J Anim Sci* **81**: 1120-1125.
- Bachstein, J. K. (2016). "Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Höhe der Einsatzleistung von Holstein-Friesian-Kühen und deren Beziehung zur Milchleistung in der Folgelaktation." Dissertation, Freie Universität Berlin.
- Baek, J. H., F. D'Agnillo, F. Vallelian, C. P. Pereira, M. C. Williams, Y. Jia, D. J. Schaer und P. W. Buehler (2012). "Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy." *J Clin Invest* **122**: 1444-1458.
- Bagga, A., S. S. Randhawa, S. Sharma und B. K. Bansal (2016). "Acute phase response in lame crossbred dairy cattle." *Vet World* **9**: 1204-1208.
- Bailey, K., F. R. Bettelheim, L. Lorand und W. R. Middlebrook (1951). "Action of Thrombin in the Clotting of Fibrinogen." *Nature* **167**: 233-234.
- Banka, C. L., T. Yuan, M. C. de Beer, M. Kindy, L. K. Curtiss und F. C. de Beer (1995). "Serum Amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux." *J Lipid Res* **36**: 1058-1065.
- Barnes, G. und E. Frieden (1984). "Ceruloplasmin Receptors of Erythrocytes." *Biochem Biophys Res Commun* **125**: 157-162.
- Barragan, A. A., S. Bas, L. M. Bauman, J. Lakritz, J. Velez, J. D. Roza Gonzalez, G. M. Schuenemann und R. J. Van Saun (2018a). "Effects of oral administration of acetylsalicylic acid on physiological parameters and biomarkers of inflammation, pain and stress in organic dairy cows that experienced vulvar lesion at calving." *J Dairy Sci* **101**: 363.
- Barragan, A. A., S. Bas, E. Hovingh und L. Byler (2021). "Effects of postpartum acetylsalicylic acid on uterine diseases and reproductive performance in dairy cattle." *JDS Commun* **2**: 67-72.
- Barragan, A. A., L. Bauman, L. da Costa, J. Velez, J. D. R. Gonzalez, G. M. Schuenemann, B. Menichetti, J. Pineiro und S. Bas (2020a). "Administration of acetylsalicylic acid after parturition in lactating dairy cows under certified organic management: Part I. Milk yield, milk components, activity patterns, fertility, and health." *J Dairy Sci* **103**: 11697-11712.
- Barragan, A. A., L. M. Bauman, G. M. Schuenemann, J. Velez, J. Lakritz, J. F. Coetzee, J. D. R. Gonzalez, J. M. Pineiro, B. Menichetti und S. Bas (2020b). "Administration of acetylsalicylic acid after parturition in lactating dairy cows under certified organic management: Part II. Biomarkers of nociception, inflammation, and stress." *J Dairy Sci* **103**: 11713-11722.
- Barragan, A. A., E. Hovingh, S. Bas, J. Lakritz, L. Byler, A. Ludwikowski, S. Takitch, J. Zug und S. Hann (2020c). "Effects of postpartum acetylsalicylic acid on metabolic status, health, and production in lactating dairy cattle." *J Dairy Sci* **103**: 8443-8452.
- Barragan, A. A., J. M. Piñeiro, G. M. Schuenemann, P. J. Rajala-Schultz, D. E. Sanders, J. Lakritz und S. Bas (2018b). "Assessment of daily activity patterns and biomarkers of pain,

inflammation, and stress in lactating dairy cows diagnosed with clinical metritis." *J Dairy Sci* **101**: 1-11.

Batistel, F., J. S. Osorio, A. Ferrari, E. Trevisi, M. T. Socha und J. J. Loor (2016). "Immunometabolic Status during the Peripartum Period Is Enhanced with Supplemental Zn, Mn, and Cu from Amino Acid Complexes and Co from Co Glucoheptonate." *PLoS One* **11**: e0155804.

Baumann, H. und J. Gauldie (1994). "The acute phase response." *Immunol Today* **15**: 74-80.

Baumgärtner, W. und A. D. Gruber (2011). "Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin." 2., aktualisierte Auflage, Stuttgart: Enke Verlag. ISBN: 978-3-8304-1285-4.

Benditt, E. P. und N. Eriksen (1977). "Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum." *Proc Natl Acad Sci* **74**: 4025-4028.

Bennett, M. und K. Schmid (1980). "Immunosuppression by human plasma α 1-acid glycoprotein: Importance of the carbohydrate moiety." *Proc Natl Acad Sci* **77**: 6109-6113.

Bento, I., C. Peixoto, V. N. Zaitsev und P. F. Lindley (2007). "Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites." *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **63**: 240-248.

Bertoni, G., E. Trevisi, X. Han und M. Bionaz (2008). "Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows." *J Dairy Sci* **91**: 3300-3310.

Bertoni, G., E. Trevisi und F. Piccioli-Cappelli (2004). "Effects of Acetyl-salicylate Used in Post-calving of Dairy Cows." *Vet Res Commun* **28**: 217-219.

bin Ali, A., Q. Zhang, Y. K. Lim, D. Fang, L. Retnam und S.-K. Lim (2003). "Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender dependent and regulated during inflammation." *Free Radic Biol Med* **34**: 824-829.

Bionaz, M., E. Trevisi, L. Calamari, F. Librandi, A. Ferrari und G. Bertoni (2007). "Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows." *J Dairy Sci* **90**: 1740-1750.

Blakely, B. R. und D. L. Hamilton (1985). "Ceruloplasmin as an Indicator of Copper Status in Cattle and Sheep." *Can J Comp Med* **49**: 405-408.

Bland, J. M. und D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* **327**: 307-310.

Bossaert, P., E. Trevisi, G. Opsomer, G. Bertoni, S. De Vliegher und J. L. Leroy (2012). "The association between indicators of inflammation and liver variables during the transition period in high-yielding dairy cows: an observational study." *Vet J* **192**: 222-225.

Botting, R. (2000). "Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3?" *Clin Inf Dis* **31**: 202-210.

Botting, R. (2004). "Antipyretic therapy." *Front Biosci* **9**: 956-966.

- Bozukluhan, K., O. Merhan, M. Ogun, B. Kurt, M. Cihan, E. E. Erkilic, G. Gokce, U. Aydin und A. Ozcan (2018). "Investigation of haptoglobin, serum amyloid A, and some biochemical parameters in calves with omphalitis." *Vet World* **11**: 1055-1058.
- Bradford, B. J. und T. H. Swartz (2020). "Review: Following the smoke signals: inflammatory signaling in metabolic homeostasis and homeorhesis in dairy cattle." *Animal* **14**: 144-154.
- Braun, U., C. Gerspach, K. Nuss, M. Hassig, M. Hilbe und C. Reif (2019). "Clinical and laboratory findings, treatment and outcome in 145 cows with type-2 abomasal ulcer." *Res Vet Sci* **124**: 366-374.
- Braun, U., K. Nuss, S. Warislohner, C. Reif, C. Oschlies und C. Gerspach (2020). "Diagnostic reliability of clinical signs in cows with traumatic reticuloperitonitis and abomasal ulcers." *BMC Vet Res* **16**: 359.
- Broadley, C. und R. L. Hoover (1989). "Ceruloplasmin Reduces the Adhesion and Scavenges Superoxide During the Interaction of Activated Polymorphonuclear Leukocytes with Endothelial Cells." *Am J Pathol* **135**: 647-655.
- Brodzki, P., K. Kostro, A. Brodzki, W. Wawron, J. Marczuk und L. Kurek (2015). "Inflammatory cytokines and acute-phase proteins concentrations in the peripheral blood and uterus of cows that developed endometritis during early postpartum." *Theriogenology* **84**: 11-18.
- Buehler, P. W., B. Abraham, F. Vallelian, C. Linnemayr, C. P. Pereira, J. F. Cipollo, Y. Jia, M. Mikolajczyk, F. S. Boretti, G. Schoedon, A. I. Alayash und D. J. Schaer (2009). "Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification." *Blood* **113**: 2578-2586.
- Bühl, A. (2014). "SPSS 22 - Einführung in die moderne Datenanalyse." 14., aktualisierte Auflage, Hallbergmoos: Pearson Deutschland GmbH. ISBN: 978-3-86894-249-1.
- Bujacz, A. (2012). "Structures of bovine, equine and leporine serum albumin." *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **68**: 1278-1289.
- Burfeind, O., V. S. Suthar, R. Voigtsberger, S. Bonk und W. Heuwieser (2014). "Body temperature in early postpartum dairy cows." *Theriogenology* **82**: 121-131.
- Burke, C. R., S. Meier, S. McDougall, C. Compton, M. Mitchell und J. R. Roche (2010). "Relationships between endometritis and metabolic state during the transition period in pasture-grazed dairy cows." *J Dairy Sci* **93**: 5363-5373.
- Burukoglu, D., C. Baycu, F. Taplamacioglu, E. Sahin und E. Bektur (2016). "Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats." *Toxicol Ind Health* **32**: 980-986.
- Cagnardi, P., J. Guccione, R. Villa, L. D'Andrea, A. Di Loria, M. C. Ferrante, G. Borriello, L. Zicarelli und P. Ciaramella (2017). "Clinical efficacy and pharmacokinetics of meloxicam in Mediterranean buffalo calves (*Bubalus bubalis*)." *PLoS One* **12**: e0187252.
- Cairolì, F., M. Battocchio, M. C. Veronesi, D. Brambilla, F. Conserva, I. Eberini, R. Wait und E. Gianazza (2006). "Serum protein pattern during cow pregnancy: Acute-phase proteins increase in the peripartum period." *Electrophoresis* **27**: 1617-1625.
- Caironi, P. und L. Gattinoni (2009). "The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care." *Blood Transfus* **7**: 259-267.

- Calabrese, L., F. Malatesta und D. Barra (1981). "Purification and properties of bovine caeruloplasmin." *Biochem J* **199**: 667-673.
- Campos, C., R. de Gregorio, R. Garcia-Nieto, F. Gago, P. Ortiz und S. Alemany (1999). "Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol." *Eur J Pharmacol* **378**: 339-347.
- Carpenter, A. J., C. F. V. Rodriguez, J. A. B. Jantz und B. J. Bradford (2017). "Short communication: Sodium salicylate negatively affects rumen fermentation in vitro and in situ." *J Dairy Sci* **100**: 1935-1939.
- Carpenter, A. J., C. M. Ylloja, C. F. Vargas, L. K. Mamedova, L. G. Mendonca, J. F. Coetzee, L. C. Hollis, R. Gehring und B. J. Bradford (2016). "Hot topic: Early postpartum treatment of commercial dairy cows with nonsteroidal antiinflammatory drugs increases whole-lactation milk yield." *J Dairy Sci* **99**: 672-679.
- Castro, N., C. Kawashima, H. A. van Dorland, I. Morel, A. Miyamoto und R. M. Bruckmaier (2012). "Metabolic and energy status during the dry period is crucial for the resumption of ovarian activity postpartum in dairy cows." *J Dairy Sci* **95**: 5804-5812.
- Ceciliani, F., J. J. Ceron, P. D. Eckersall und H. Sauerwein (2012). "Acute phase proteins in ruminants." *J Proteomics* **75**: 4207-4231.
- Ceciliani, F. und V. Pocacqua (2007). "The Acute Phase Protein alpha-1-Acid Glycoprotein: A Model for Altered Glycosylation During Diseases." *Curr Protein Pept Sci* **8**: 91-108.
- Ceciliani, F., V. Pocacqua, A. Miranda-Ribera, V. Bronzo, C. Lecchi und P. Sartorelli (2007). "alpha(1)-Acid glycoprotein modulates apoptosis in bovine monocytes." *Vet Immunol Immunopathol* **116**: 145-152.
- Ceciliani, F., V. Pocacqua, E. Provasi, C. Comunian, A. Bertolini, V. Bronzo, P. Moroni und P. Sartorelli (2005). "Identification of the bovine alpha1-acid glycoprotein in colostrum and milk." *Vet Res* **36**: 735-746.
- Chan, J. P.-W., C. C. Chu, H. P. Fung, S. T. Chuang, Y. C. Lin, R. M. Chu und S. L. Lee (2004). "Serum Haptoglobin Concentration in Cattle." *J Vet Med Sci* **66**: 43-46.
- Chan, J. P., C. C. Chang, W. L. Hsu, W. B. Liu und T. H. Chen (2010). "Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis." *Vet Clin Pathol* **39**: 72-78.
- Chandrasekharan, N. V. (2002). "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression." *Proc Natl Acad Sci* **99**: 13926-13931.
- Chapinal, N., M. Carson, T. F. Duffield, M. Capel, S. Godden, M. Overton, J. E. Santos und S. J. LeBlanc (2011). "The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period." *J Dairy Sci* **94**: 4897-4903.
- Chebel, R. C., P. R. B. Silva, M. I. Endres, M. A. Ballou und K. L. Luchterhand (2016). "Social stressors and their effects on immunity and health of periparturient dairy cows." *J Dairy Sci* **99**: 3217-3228.
- Cheong, S. H., O. G. Sa Filho, V. A. Absalon-Medina, A. Schneider, W. R. Butler und R. O. Gilbert (2017). "Uterine and systemic inflammation influences ovarian follicular function in postpartum dairy cows." *PLoS One* **12**: e0177356.

- Clemente, V., A. M. Santana, D. G. Silva, C. R. A. Silveira, L. J. L. Pizauro, Z. Clemente und J. J. Fagliari (2016). "Acute Phase Response in Buffalo Calves Experimentally Infected with *Salmonella typhimurium*." *Pak Vet J* **36**: 153-158.
- Coetzee, J. F., B. KuKanich, R. Mosher und P. S. Allen (2009). "Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves." *Vet Ther* **10**: E1-E8.
- Coetzee, J. F., R. A. Mosher, B. KuKanich, R. Gehring, B. Robert, J. B. Reinbold und B. J. White (2012). "Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia." *BMC Vet Res* **8**: 153.
- Connelly, L., W. Barham, R. Pigg, L. Saint-Jean, T. Sherrill, D. S. Cheng, L. A. Chodosh, T. S. Blackwell und F. E. Yull (2010). "Activation of nuclear factor kappa B in mammary epithelium promotes milk loss during mammary development and infection." *J Cell Physiol* **222**: 73-81.
- Cooke, R. F. und J. D. Arthington (2013). "Concentrations of haptoglobin in bovine plasma determined by ELISA or a colorimetric method based on peroxidase activity." *J Anim Physiol Anim Nutr* **97**: 531-536.
- Corum, O., D. D. Corum, A. Er, R. Yildiz und K. Uney (2018). "Pharmacokinetics and bioavailability of tolfenamic acid in sheep." *J Vet Pharmacol Ther* **41**: 871-877.
- Costa-Mallen, P., H. Checkoway, A. Zabeti, M. J. Edenfield, P. D. Swanson, W. T. Longstreth, Jr., G. M. Franklin, T. Smith-Weller und S. M. Sadrzadeh (2008). "The functional polymorphism of the hemoglobin-binding protein haptoglobin influences susceptibility to idiopathic Parkinson's disease." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **147B**: 216-222.
- Costello, M., M. A. Fiedel und H. Gewurz (1979). "Inhibition of platelet aggregation by native and desialised alpha-1 acid Glycoprotein." *Nature* **281**: 677-678.
- Costello, M. J., H. Gewurz und J. N. Siegel (1984). "Inhibition of neutrophil activation by alpha-1-acid glycoprotein." *Clin Exp Immunol* **55**: 465-472.
- Curzon, G. (1961). "Some Properties of Coupled Iron-Caeruloplasmin Oxidation Systems." *Biochem J* **79**: 657-663.
- De Buck, M., M. Gouwy, J. M. Wang, J. Van Snick, G. Opdenakker, S. Struyf und J. Van Damme (2016). "Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults." *Curr Med Chem* **23**: 1725-1755.
- De Koster, J., M. Salavati, C. Grelet, M. A. Crowe, E. Matthews, R. O'Flaherty, G. Opsomer, L. Foldager, GplusE und M. Hostens (2019). "Prediction of metabolic clusters in early-lactation dairy cows using models based on milk biomarkers." *J Dairy Sci* **102**: 2631-2644.
- de Vries, M. J. und R. F. Veerkamp (2000). "Energy Balance of Dairy Cattle in Relation to Milk Production Variables and Fertility." *J Dairy Sci* **83**: 62-69.
- Derebe, M. G., C. M. Zlatkov, S. Gattu, K. A. Ruhn, S. Vaishnava, G. E. Diehl, J. B. MacMillan, N. S. Williams und L. V. Hooper (2014). "Serum amyloid A is a retinol binding protein that transports retinol during bacterial infection." *Elife* **3**: e03206.
- Dohoo, I. R., S. W. Martin und H. Stryhn (2014). "Veterinary epidemiologic research." 2nd Edition, Charlottetown, Prince Edward Island: VER Inc. ISBN: 978-0-919013-60-5.

- Donalizio, C., R. Barbero, B. Cuniberti, C. Vercelli, M. Casalone und G. Re (2013). "Effects of flunixin meglumine and ketoprofen on mediator production in ex vivo and in vitro models of inflammation in healthy dairy cows." *J Vet Pharmacol Ther* **36**: 130-139.
- Dooley, D. M., C. E. Coté, T. S. Coolbaugh und P. L. Jenkins (1981). "Characterization of Bovine Ceruloplasmin." *FEBS Letters* **131**: 363-365.
- Dowling, A., J. C. Hodgson, A. Schock, W. Donachie, P. D. Eckersall und I. J. McKendrick (2002). "Experimental induction of pneumonic pasteurellosis in calves by intratracheal infection with *Pasteurella multocida* biotype A:3." *Res Vet Sci* **73**: 37-44.
- Dubuc, J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton und S. J. LeBlanc (2010). "Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows." *J Dairy Sci* **93**: 5764-5771.
- Eckersall, D., F. J. Young, C. McComb, C. J. Hogarth, S. Safi, A. Weber, T. McDonald, A. M. Nolan und J. L. Fitzpatrick (2001). "Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis." *Vet Rec* **148**: 35-41.
- Eckersall, P. D. und R. Bell (2010). "Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine." *Vet J* **185**: 23-27.
- Eckersall, P. D. und J. G. Conner (1988). "Bovine and Canine Acute Phase Proteins." *Vet Res Commun* **12**: 169-178.
- Eckersall, P. D., S. Duthie, S. Safi, D. Moffatt, N. U. Horadagoda, S. Doyle, R. Parton, D. Bennett und J. L. Fitzpatrick (1999). "An Automated Biochemical Assay for Haptoglobin: Prevention of Interference from Albumin." *Comp Haematol Int* **9**: 117-124.
- Eckersall, P. D., F. J. Young, A. M. Nolan, C. H. Knight, C. McComb, M. M. Waterston, C. J. Hogarth, E. M. Scott und J. L. Fitzpatrick (2006). "Acute Phase Proteins in Bovine Milk in an Experimental Model of *Staphylococcus aureus* Subclinical Mastitis." *J Dairy Sci* **89**: 1488-1501.
- Edmonson, A. J., I. J. Lean, L. D. Weaver, T. Farver und G. Webster (1989). "A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows." *J Dairy Sci* **72**: 68-78.
- Ek, M., C. Arias, P. Sawchenko und A. Ericsson-Dahlstrand (2000). "Distribution of the EP3 Prostaglandin E2 Receptor Subtype in the Rat Brain: Relationship to Sites of Interleukin-1-Induced Cellular Responsiveness." *J Comp Neurol* **428**: 5-20.
- El-Deeb, W. M. und S. M. El-Bahr (2017). "Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines." *Vet arhiv* **87**: 431-440.
- Farid, A. S., K. Honkawa, E. M. Fath, N. Nonaka und Y. Horii (2013). "Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows." *BMC Vet Res* **9**: 73.
- Farney, J. K., L. K. Mamedova, J. F. Coetzee, B. KuKanich, L. M. Sordillo, S. K. Stoakes, J. E. Minton, L. C. Hollis und B. J. Bradford (2013a). "Anti-inflammatory salicylate treatment alters the metabolic adaptations to lactation in dairy cattle." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **305**: R110-117.
- Farney, J. K., L. K. Mamedova, J. F. Coetzee, J. E. Minton, L. C. Hollis und B. J. Bradford (2013b). "Sodium salicylate treatment in early lactation increases whole-lactation milk and milk fat yield in mature dairy cows." *J Dairy Sci* **96**: 7709-7718.

- Feijó, J. O., R. A. Pereira, P. Montagner, F. A. B. Del Pino, E. Schmitt und M. N. Corrêa (2018). "Dynamics of acute phase proteins in dairy cows with subclinical hypocalcemia." *Can J Anim Sci* **98**: 1-8.
- Ferré, N., J. Camps, E. Prats, E. Vilella, A. Paul, L. Figuera und J. Joven (2002). "Serum Paraoxonase Activity: A New Additional Test for the Improved Evaluation of Chronic Liver Damage." *Clin Chem* **48**: 261-268.
- Ferrer, M. D., C. Busquets-Cortes, X. Capó, S. Tejada, J. A. Tur, A. Pons und A. Sureda (2018). "Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases." *Curr Med Chem* **26**: 3225-3241.
- Fleck, A., F. Hawker, P. I. Wallace, G. Raines, J. Trotters, I. M. A. Ledingham und K. C. Calman (1985). "Increased Vascular Permeability: A Major Cause of Hypoalbuminemia in Disease and Injury." *Lancet* **1**: 781-785.
- Fontana, L., J. C. Eagon, M. E. Trujillo, P. E. Scherer und S. Klein (2007). "Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans." *Diabetes* **56**: 1010-1013.
- Forth, W., D. Henschler und W. Rummel (2017). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage, München: Elsevier GmbH. ISBN: 978-3-437-42525-7.
- Fraccaro, E., J. F. Coetzee, R. Odore, L. N. Edwards-Callaway, B. Kukanich, P. Badino, L. Bertolotti, H. Glynn, J. Dockweiler, K. Allen und L. Bergamasco (2013). "A study to compare circulating flunixin, meloxicam and gabapentin concentrations with prostaglandin E(2) levels in calves undergoing dehorning." *Res Vet Sci* **95**: 204-211.
- Frame, N. M., S. Jayaraman, D. L. Gantz und O. Gursky (2017). "Serum amyloid A self-assembles with phospholipids to form stable protein-rich nanoparticles with a distinct structure: A hypothetical function of SAA as a "molecular mop" in immune response." *J Struct Biol* **200**: 293-302.
- Fuss, C., J. C. Palmaz und E. A. Sprague (2001). "Fibrinogen: Structure, Function, and Surface Interactions." *J Vasc Interv Radiol* **12**: 677-682.
- Gabay, C. und I. Kushner (1999). "Acute Phase Proteins and other systemic Responses to Inflammation." *N Engl J Med* **340**: 448-454.
- Ganheim, C., C. Hultén, U. Carlsson, H. Kindahl, R. Niskanen und K. P. Waller (2003). "The Acute Phase Response in Calves Experimentally Infected with Bovine Viral Diarrhoea Virus and/or Mannheimia haemolytica." *J Vet Med* **50**: 183-190.
- Garcia-Heredia, A., J. Marsillach, A. Rull, I. Triguero, I. Fort, B. Mackness, M. Mackness, D. M. Shih, J. Joven und J. Camps (2013). "Paraoxonase-1 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced metabolic alterations and apoptosis in endothelial cells: a nondirected metabolomic study." *Mediators Inflamm* **2013**: 156053.
- Giammarco, M., I. Fusaro, G. Vignola, A. Manetta, A. Gramenzi, M. Fustini, A. Palmonari und A. Formigoni (2016). "Effects of a single injection of Flunixin meglumine or Carprofen postpartum on haematological parameters, productive performance and fertility of dairy cattle." *Anim Prod Sci* **58**: 322-331.
- Giannetto, C., F. Fazio, S. Casella, S. Marafioti, E. Giudice und G. Piccione (2011). "Acute Phase Protein Response during Road Transportation and Lairage at a Slaughterhouse in Feedlot Beef Cattle." *J Vet Med Sci* **73**: 1531-1534.

- Giorgi, M., S. Aupanun, H. K. Lee, A. Poapolathep, R. Rychshanova, C. Vullo, V. Faillace und F. Laus (2017). "Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites in healthy horses." *J Vet Pharmacol Ther* **40**: 165-171.
- Gitlin, J. D. (1988). "Transcriptional Regulation of Ceruloplasmin Gene Expression during Inflammation." *J Biol Chem* **263**: 6281-6287.
- Gladden, N., D. McKeegan, L. Viora und K. A. Ellis (2018). "Postpartum ketoprofen treatment does not alter stress biomarkers in cows and calves experiencing assisted and unassisted parturition: a randomised controlled trial." *Vet Rec* **183**: 414.
- Gleerup, K. B., P. H. Andersen, L. Munksgaard und B. Forkman (2015). "Pain evaluation in dairy cattle." *Appl Anim Behav Sci* **171**: 25-32.
- Glynn, H. D., J. F. Coetzee, L. N. Edwards-Callaway, J. C. Dockweiler, K. A. Allen, B. Lubbers, M. Jones, E. Fraccaro, L. L. Bergamasco und B. KuKanich (2013). "The pharmacokinetics and effects of meloxicam, gabapentin, and flunixin in postweaning dairy calves following dehorning with local anesthesia." *J Vet Pharmacol Ther* **36**: 550-561.
- Godson, D. L., M. Campos, S. K. Attah-Poku, M. J. Redmond, D. M. Cordeiro, M. S. Sethi, R. J. Harland und L. A. Babiuk (1996). "Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease." *Vet Immunol Immunopathol* **51**: 277-292.
- Goff, J. P. und R. L. Horst (1997). "Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders." *J Dairy Sci* **80**: 1260-1268.
- Götze, K., P. Crivellaro, L. Pieper, T. Engelhard und R. Staufenbiel (2019). "Bewertung der Pansenfüllung von Milchkühen zur Beurteilung der individuellen Futteraufnahme in der Bestandsbetreuung." *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* **47**: 5-13.
- Grönlund, U., C. Hulten, P. D. Eckersall, C. Hogarth und K. Persson Waller (2003). "Haptoglobin and serum amyloid A in milk and serum during acute and chronic experimentally induced *Staphylococcus aureus* mastitis." *J Dairy Res* **70**: 379-386.
- Gronlund, U., C. H. Sandgren und K. P. Waller (2005). "Haptoglobin and serum amyloid A in milk from dairy cows with chronic sub-clinical mastitis." *Vet Res* **36**: 191-198.
- Grossi, P., G. Bertoni, F. P. Cappelli und E. Trevisi (2013). "Effects of the precalving administration of omega-3 fatty acids alone or in combination with acetylsalicylic acid in periparturient dairy cows." *J Anim Sci* **91**: 2657-2666.
- Gutteridge, J. M. C. (1983). "Antioxidant properties of caeruloplasmin towards iron- and copper-dependent oxygen radical formation." *FEBS Letters* **157**: 37-40.
- Guzelbektes, H., I. Sen, M. Ok, P. D. Constable, M. Boydak und A. Coskun (2010). "Serum Amyloid A and Haptoglobin Concentrations and Liver Fat Percentage in Lactating Dairy Cows with Abomasal Displacement." *J Vet Int Med* **24**: 213-219.
- Hall, C. E. und H. S. Slayter (1959). "The Fibrinogen Molecule: Its Size, Shape, and Mode of Polymerization." *J Biophys Biochem Cytol* **5**: 11-17.
- Hänske, G. G. (2019). "Bestimmung der Ceruloplasminkonzentration im Blutserum und Blutplasma von Milchkühen." Dissertation, Freie Universität Berlin.

- Haugen, T. H., J. M. Hanley und E. C. Heath (1981). "Haptoglobin. A novel mode of biosynthesis of a liver secretory glycoprotein." *J Biol Chem* **256**: 1055-1057.
- Heegaard, P. M. H., D. L. Godson, M. J. M. Toussaint, K. Tjørnehoj, L. E. Larsen, B. Viuff und L. Ronsholt (2000). "The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus." *Vet Immunol Immunopathol* **77**: 151-159.
- Heinrich, P. C., J. V. Castell und T. Andus (1990). "Interleukin-6 and the acute phase response." *Biochem J* **265**: 621-636.
- Hellman, N. E. und J. D. Gitlin (2002). "Ceruloplasmin metabolism and function." *Annu Rev Nutr* **22**: 439-458.
- Herdt, T. H. (2000). "Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **16**: 215-230.
- Hernandez, J., J. K. Shearer und D. W. Webb (2001). "Effect of lameness on the calving-to-conception interval in dairy cows." *J Am Vet Med Assoc* **218**: 1611-1614.
- Hick, C. und A. Hick (2017). "Kurzlehrbuch Physiologie." 8. Auflage, München: Elsevier GmbH. ISBN: 978-3-437-41882-2.
- Hinson, R. M., J. A. Williams und E. Shecter (1996). "Distribution of the EP3 Prostaglandin E2 Receptor Subtype in the Rat Brain: Relationship to Sites of Interleukin-1- Induced Cellular Responsiveness." *Proc Natl Acad Sci* **93**: 4885-4890.
- Hirvonen, J., G. Huszenicza, M. Kulcsar und S. Pyörälä (1999). "Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis." *Theriogenology* **51**: 1071-1083.
- Hirvonen, J. und S. Pyörälä (1998). "Acute-phase Response in Dairy Cows with Surgically-treated Abdominal Disorders." *Vet J* **155**: 53-61.
- Hiss, S., C. Weinkauff, S. Hachenberg und H. Sauerwein (2009). "Short communication: Relationship between metabolic status and the milk concentrations of haptoglobin and lactoferrin in dairy cows during early lactation." *J Dairy Sci* **92**: 4439-4443.
- Holmberg, C. G. und C.-B. Laurell (1948). "Investigations in Serum Copper; II Isolation of the Copper Containing Protein, and a Description of some of its Properties." *Acta Chem Scand* **2**: 550-556.
- Horadagoda, A., P. D. Eckersall, J. C. Hodgson, H. A. Gibbs und G. M. Moon (1994). "Immediate responses in serum TNF- α and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves." *Res Vet Sci* **57**: 129-132.
- Horadagoda, N. U., K. M. G. Knox, H. A. Gibbs, S. W. J. Reid, A. Horadagoda, S. E. R. Edwards und P. D. Eckersall (1999). "Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation." *Vet Rec* **144**: 437-441.
- Horst, E. A., S. K. Kvidera und L. H. Baumgard (2021). "Invited review: The influence of immune activation on transition cow health and performance-A critical evaluation of traditional dogmas." *J Dairy Sci* **104**: 8380-8410.
- Humblet, M.-F., H. Guyot, B. Boudry, F. Mbayahi, C. Hanzen, F. Rollin und J.-M. Godeau (2006). "Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period." *Vet Clin Pathol* **35**: 188-193.

- Husebekk, A., G. Husby, K. Sletten, B. Skogen und K. Nordstoga (1988). "Characterization of Bovine Amyloid Proteins SAA and AA." *Scand J Immunol* **27**: 739-743.
- Husebekk, A., B. Skogen, G. Husby und G. Marhaug (1985). "Transformation of Amyloid Precursor SAA to Protein AA and Incorporation in Amyloid Fibrils in Vivo." *Scand J Immunol* **21**: 283-287.
- Hussein, H. A. und R. Staufenbiel (2012). "Variations in copper concentration and ceruloplasmin activity of dairy cows in relation to lactation stages with regard to ceruloplasmin to copper ratios." *Biol Trace Elem Res* **146**: 47-52.
- Hussein, H. A., R. Staufenbiel, A. E. Müller, A. El-Sebaie und M. Abd-El-Salam (2012). "Ceruloplasmin activity in Holstein dairy cows: effects of lactation stages and anticoagulants." *Comp Clin Pathol* **21**: 705-710.
- Huzzey, J. M., T. F. Duffield, S. J. LeBlanc, D. M. Veira, D. M. Weary und M. A. von Keyserlingk (2009). "Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis." *J Dairy Sci* **92**: 621-625.
- Huzzey, J. M., S. Mann, D. V. Nycham, R. J. Grant und T. R. Overton (2015). "Associations of peripartum markers of stress and inflammation with milk yield and reproductive performance in Holstein dairy cows." *Prev Vet Med* **120**: 291-297.
- Huzzey, J. M., D. V. Nycham, R. J. Grant und T. R. Overton (2011). "Associations of prepartum plasma cortisol, haptoglobin, fecal cortisol metabolites, and nonesterified fatty acids with postpartum health status in Holstein dairy cows." *J Dairy Sci* **94**: 5878-5889.
- Idoate, I., B. Vander Ley, L. Schultz und M. Heller (2015). "Acute phase proteins in naturally occurring respiratory disease of feedlot cattle." *Vet Immunol Immunopathol* **163**: 221-226.
- Igarza, L., A. Soraci, N. Auza und H. Zeballos (2004). "Some Pharmacokinetic Parameters of R-(-)- and S-(+)Ketoprofen: The Influence of Age and differing Physiological Status in Dairy Cattle." *Vet Res Commun* **28**: 81-87.
- Iwata, H., K. Ono, A. Hasegawa und I. Tomoda (1988). "α-1 acid Glycoprotein in Bovine Lymphocytes." *Jap J Vet Sci* **50**: 996-1002.
- Jasiecka, A., T. Maślanka und J. J. Jaroszewski (2014). "Pharmacological characteristics of metamizole." *Pol J Vet Sci* **17**: 207-214.
- Jawor, P., S. Steiner, T. Stefaniak, W. Baumgartner und A. Rzasa (2008). "Determination of selected acute phase proteins during the treatment of limb diseases in dairy cows." *Vet Med (Praha)* **53**: 173-183.
- Jayaraman, S., C. Haupt und O. Gursky (2016). "Paradoxical effects of SAA on lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA." *J Lipid Res* **57**: 2138-2149.
- Jeong, J. K., I. S. Choi, H. G. Kang, T. Y. Hur, Y. H. Jung und I. H. Kim (2015). "Relationship between serum metabolites, body condition, peri- and postpartum health and resumption of postpartum cyclicity in dairy cows." *Livest Sci* **181**: 31-37.
- Kalmus, P., H. Simojoki, S. Pyorala, S. Taponen, J. Holopainen und T. Orro (2013). "Milk haptoglobin, milk amyloid A, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in bovines with naturally occurring clinical mastitis diagnosed with a quantitative PCR test." *J Dairy Sci* **96**: 3662-3670.

- Kaufman, E. I., V. H. Asselstine, S. J. LeBlanc, T. F. Duffield und T. J. DeVries (2018). "Association of rumination time and health status with milk yield and composition in early-lactation dairy cows." *J Dairy Sci* **101**: 462-471.
- Kaya, S., O. Merhan, C. Kacar, A. Colak und K. Bozukluhan (2016). "Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis." *Vet World* **9**: 1056-1062.
- Kim, I. H. und J. K. Jeong (2019). "Risk factors limiting first service conception rate in dairy cows and their economic impact." *Asian-Australas J Anim Sci* **32**: 519-526.
- Kingston, I. B., B. L. Kingston und F. W. Putnam (1977). "Chemical evidence that proteolytic cleavage causes the heterogeneity present in human ceruloplasmin preparations." *Proc Natl Acad Sci USA* **74**: 5377-5381.
- Kisilevsky, R. und P. N. Manley (2012). "Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles." *Amyloid* **19**: 5-14.
- Kleinhenz, M. D. (2018). "Pharmacokinetic properties of transdermal flunixin in cattle and its use in pain models." Dissertation, Kansas State University.
- Kleinhenz, M. D., P. J. Gorden, J. S. Smith, J. A. Schleining, K. E. Kleinhenz, L. L. Wulf, P. K. Sidhu, D. Rea und J. F. Coetzee (2018). "Pharmacokinetics of multiple doses of transdermal flunixin meglumine in adult Holstein dairy cows." *J Vet Pharmacol Ther.* **41**: 490-493.
- Kleinhenz, M. D., N. K. Van Engen, P. J. Gorden, B. KuKanich, S. M. Rajewski, P. Walsh und J. F. Coetzee (2016). "The pharmacokinetics of transdermal flunixin meglumine in Holstein calves." *J Vet Pharmacol Ther* **39**: 612-615.
- Koets, A. P., N. de Schwartz, P. Tooten, M. Kankofer, J. M. Broekhuijsen-Davies, V. P. M. G. Rutten, L. A. M. G. van Leengoed, M. A. M. Taverne und E. Gruys (1998). "Release of proinflammatory Cytokines related to Luteolysis and the periparturient Acute Phase Response in prostaglandin-induced Parturition in Cows." *Theriogenology* **49**: 797-812.
- Königsson, K., K. Odensvik und H. Kindahl (2002). "Endocrine, Metabolic and Clinical Effects of Intravenous Endotoxin Injection after Pre-Treatment with Meloxicam in Heifers." *J Vet Med Series A* **49**: 408-414.
- Kopp, E. und S. Ghosh (1994). "Inhibition of NF- κ B by Sodium Salicylate and Aspirin." *Science* **265**: 956-959.
- Kováč, G., M. Popelková, L. Tkáčiková, O. Burdová und O. Ihnát (2007). "Interrelationship between Somatic Cell Count and Acute Phase Proteins in Serum and Milk of Dairy Cows." *Acta Vet Brno* **76**: 51-57.
- Kovacevic, Z., D. Stojanovic, M. Cincovic, B. Belic, I. Davidov, N. Plavska und M. Radinovic (2018). "Association of metabolic and inflammatory markers with milk yield in postpartum dairy cows treated with ketoprofen." *Pol J Vet Sci* **21**: 325-331.
- Krause, A. R., L. F. Pfeifer, P. Montagner, M. M. Weschenfelder, E. Schwegler, M. E. Lima, E. G. Xavier, C. C. Brauner, E. Schmitt, F. A. Del Pino, C. F. Martins, M. N. Correa und A. Schneider (2014). "Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows." *Anim Reprod Sci* **145**: 8-14.

- Kristiansen, M., J. H. Graversen, C. Jacobsen, O. Sonne, H.-J. Hoffmann, A. Law und S. K. Moestrup (2001). "Identification of the haemoglobin scavenger receptor." *Nature* **409**: 198-201.
- Krupp, P. J., R. Menassé Gdynia, A. Sallmann, G. Wilhelmi, R. Ziel und R. Jaques (1973). "Sodium [o-[(2,6-dichlorophenyl)-amino]-phenyl]-acetate (GP 45 840), A New Non-Steroidal AntiInflammatory Agent." *Experientia* **29**: 450-452.
- Ku, E. C., J. M. Wasvary und W. D. Cash (1975). "Diclofenac sodium (GP 45840, Voltaren), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase." *Biochem Pharmacol* **24**: 641-643.
- Kulka, M., J. Kolodziejska-Lesisz und W. Klucinski (2016). "Serum paraoxonase 1 (PON1) activity and lipid metabolism parameters changes in different production cycle periods of Holstein-Friesian, Polish Red and Norwegian breeds." *Pol J Vet Sci* **19**: 165-173.
- Kushibiki, S., K. Hodate, H. Shingu, Y. Obara, E. Touno, M. Shinoda und Y. Yokomizo (2003). "Metabolic and Lactational Responses during Recombinant Bovine Tumor Necrosis Factor- α Treatment in Lactating Cows." *J Dairy Sci* **86**: 819-827.
- Lai, I. H., J. H. Tsao, Y. P. Lu, J. W. Lee, X. Zhao, F. L. Chien und S. J. Mao (2009). "Neutrophils as one of the major haptoglobin sources in mastitis affected milk." *Vet Res* **40**: 17.
- Lambertz, C., D. Volker, U. Janowitz und M. Gauly (2014). "Evaluation of vaginal discharge with the Metriceck device and the relationship to reproductive performance in postpartum dairy cows." *Anim Sci J* **85**: 848-852.
- Landoni, F. M., M. F. Cunningham und P. Lees (1996). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves." *Res Vet Sci* **61**: 26-32.
- Landoni, M. F. und P. Lees (1995). "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ketoprofen Enantiomers in Calves." *Chirality* **7**: 586-597.
- Larsen, R., R. Gozzelino, V. Jeney, L. Tokaji, F. A. Bozza, A. M. Japiassú, D. Bonaparte, M. M. Cavalcante, A. Chora, A. Ferreira, I. Marguti, S. Cardoso, N. Sepúlveda, A. Smith und M. P. Soares (2010). "A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis." *Sci Transl Med* **2**: 51-71.
- Laven, R. A., K. E. Lawrence und C. T. Livesey (2007). "The assessment of blood copper status in cattle: a comparison of measurements of caeruloplasmin and elemental copper in serum and plasma." *N Z Vet J* **55**: 171-176.
- Lean, I. J., R. V. Saun und P. J. Degaris (2013). "Mineral and antioxidant management of transition dairy cows." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **29**: 367-386.
- LeBlanc, S. (2010). "Monitoring Metabolic Health of Dairy Cattle in the Transition Period." *J Reprod Dev* **56**: 29-35.
- LeBlanc, S. J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, K. G. Bateman, G. P. Keefe, J. S. Walton und W. H. Johnson (2002). "Defining and Diagnosing Postpartum Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Dairy Cows." *J Dairy Sci* **85**: 2223-2236.
- Lecchi, C., F. Cecilian, S. Bernasconi, F. Franciosi, V. Bronzo und P. Sartorelli (2008). "Bovine alpha-1 acid glycoprotein can reduce the chemotaxis of bovine monocytes and modulate CD18 expression." *Vet Res* **39**: 50.

- Lee, W. C., H. C. Hsiao, Y. L. Wu, J. H. Lin, Y. P. Lee, H. P. Fung, H.-H. Chen, Y.-H. Chen und R.-M. Chu (2003). "Serum C-reactive protein in dairy herds." *Can J Vet Res* **67**: 102-107.
- Lees, P., P. Delatour, A. P. Foster, R. Foot und D. Baggot (1996). "Evaluation of Carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation." *Br Vet J* **152**: 199-211.
- Lees, P., M. F. Landoni, J. Giraudel und P. L. Toutain (2004). "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest." *J Vet Pharmacol Ther* **27**: 479-490.
- Lees, P., Q. A. McKellar, R. Foot und G. Gettinby (1998). "Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Tolfenamic Acid in Ruminating Calves: Evaluation in Models of Acute Inflammation." *Vet J* **155**: 275-288.
- Leroy, J. L., P. Bossaert, G. Opsomer und P. E. Bols (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.
- Levin, M., M. Pras und E. C. Franklin (1973). "Immunologic studies of the major nonimmunoglobulin protein of Amyloid 1. Identification and partial characterization of a related serum component." *J Exp Med* **138**: 373-380.
- Lim, S.-K., H. Kim, S. K. Lim, A. bin Ali, Y. K. Lim, Y. Wang, S. M. Chong, F. Costantini und H. Baumman (1998). "Increased Susceptibility in Hp Knockout Mice During Acute Hemolysis." *Blood* **92**: 1870-1877.
- Lohuis, J. A. C. M., T. Van Werven, A. Brand, A. S. J. P. A. M. Van Miert, E. Rohde, B. Ludwig, P. Heizmann und W. F. Rehm (1991). "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis." *J Vet Pharm Ther* **14**: 219-229.
- Lomborg, S. R., L. R. Nielsen, P. M. Heegaard und S. Jacobsen (2008). "Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress." *Vet Res Commun* **32**: 575-582.
- Lopez-Alonso, M. und M. Miranda (2020). "Copper Supplementation, A Challenge in Cattle." *Animals (Basel)* **10**: 1890.
- Löscher, W., F. R. Ungemach und R. Kroker (2006). "Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren." 7. Auflage, Stuttgart: Parey Verlag. ISBN: 978-3-8304-4160-1.
- Lowe, G. D., A. Rumley und I. J. Mackie (2004). "Plasma fibrinogen." *Ann Clin Biochem* **41**: 430-440.
- Lucas, G. N. C., A. C. C. Leitao, R. L. Alencar, R. M. F. Xavier, E. F. Daher und G. B. D. Silva Junior (2018). "Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *J Bras Nefrol* **41**:124-130.
- Ludwig, B., J. C. Jordan, W. F. Rehm und R. Thun (1989). "Carprofen in veterinary medicine. I. Plasma disposition, milk excretion and tolerance in milk-producing cows." *Schweiz Arch Tierheilkd* **131**: 99-106.
- Luger, P., K. Daneck, W. Engel, G. Trummelitz und K. Wagner (1996). "Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID." *Eur J Pharm Sci* **4**: 175-187.

- Mackness, M. I., S. Arrol, C. Abbott und P. N. Durrington (1993). "Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase." *Atherosclerosis* **104**: 129-135
- Mackness, M. I., S. Arrol und P. N. Durrington (1991). "Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein." *FEBS Letter* **286**: 152-154.
- Mackness, M. I. und C. H. Walker (1988). "Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein." *Biochem J* **250**: 539-545.
- Maden, M., A. S. Ozturk, A. Bulbul, G. E. Avci und E. Yazar (2012). "Acute-Phase Proteins, Oxidative Stress, and Enzyme Activities of Blood Serum and Peritoneal Fluid in Cattle with Abomasal Displacement." *J Vet Int Med* **26**: 1470-1475.
- Mainau, E., A. Cuevas, J. L. Ruiz-de-la-Torre, E. Abbeloos und X. Manteca (2014). "Effect of meloxicam administration after calving on milk production, acute phase proteins, and behavior in dairy cows." *Journal of Veterinary Behavior: Clin Appl Res* **9**: 357-363.
- Makimura, S. und H. Suzuki (1982). "Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory diseases." *Jap J Vet Sci* **44**: 15-21.
- Malamy, J., J. P. Carr, D. F. Klessig und I. Raskin (1990). "Salicylic Acid: a likely endogenous signal in the resistance response of tobacco to viral infection." *Science* **250**: 1002-1004.
- Manimaran, A., A. Kumaresan, S. Jeyakumar, T. K. Mohanty, V. Sejian, N. Kumar, L. Sreela, M. A. Prakash, P. Mooventhan, A. Anantharaj und D. N. Das (2016). "Potential of acute phase proteins as predictor of postpartum uterine infections during transition period and its regulatory mechanism in dairy cattle." *Vet World* **9**: 91-100.
- Martinez, M. und S. Modric (2010). "Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states." *J Vet Pharmacol Ther* **33**: 213-226.
- Matsumoto, K., K. Nishi, Y. Tokutomi, T. Irie, A. Suenaga und M. Otagiri (2003). "Effects of α 1-Acid Glycoprotein on Erythrocyte Deformability and Membrane Stabilization." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **26**: 123-126.
- Maudsley, F., I. F. Rowe, F. C. De Beer, E. A. Munn, J. Herbert, A. Feinstein und M. B. Pepys (1987). "Identification and isolation of two pentraxins from bovine serum." *Clinical and Experimental Immunology* **67**: 662-673.
- McArt, J. A. A., D. V. Nydam und G. R. Oetzel (2012). "Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle." *J Dairy Sci* **95**: 5056-5066.
- McCarthy, M. M., S. Mann, D. V. Nydam, T. R. Overton und J. A. McArt (2015). "Short communication: concentrations of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in dairy cows are not well correlated during the transition period." *J Dairy Sci* **98**: 6284-6290.
- McDonald, T. L., M. A. Larson, D. R. Mack und A. Weber (2001). "Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum." *Vet Immunol Immunopathol* **83**: 203-211.
- McDougall, S., E. Abbeloos, S. Piepers, A. S. Rao, S. Astiz, T. van Werven, J. Statham und N. Perez-Villalobos (2016). "Addition of meloxicam to the treatment of clinical mastitis improves subsequent reproductive performance." *J Dairy Sci* **99**: 2026-2042.

- McDougall, S., R. Macaulay und C. Compton (2007). "Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle." *Anim Reprod Sci* **99**: 9-23.
- McGavin, M. D. und J. F. Zachary (2007). "Pathologic basis of veterinary disease." 4th Edition, St. Louis, Missouri: MOSBY ELSEVIER Inc. ISBN: 978-0-323-02870-7.
- Medzhitov, R. (2008). "Origin and physiological roles of inflammation." *Nature* **454**: 428-435.
- Meek, R. L., J. S. Hoffman und E. P. Benditt (1986). "AMYLOIDOGENESIS One Serum Amyloid A Isotype is Selectively Removed from the Circulation." *J Exp Med* **163**: 499-510.
- Meier, S., N. V. Priest, C. R. Burke, J. K. Kay, S. McDougall, M. D. Mitchell, C. G. Walker, A. Heiser, J. J. Looer und J. R. Roche (2014). "Treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug after calving did not improve milk production, health, or reproduction parameters in pasture-grazed dairy cows." *J Dairy Sci* **97**: 2932-2943.
- Melendez, D. M., S. Marti, E. A. Pajor, P. K. Sidhu, D. Gellatly, E. D. Janzen, T. D. Schwinghamer, J. F. Coetzee und K. S. Schwartzkopf-Genswein (2019). "Pharmacokinetics of oral and subcutaneous meloxicam: Effect on indicators of pain and inflammation after knife castration in weaned beef calves." *PLoS One* **14**: e0217518.
- Melendez, D. M., S. Marti, E. A. Pajor, P. K. Sidhu, D. Gellatly, D. Moya, E. D. Janzen, J. F. Coetzee und K. S. Schwartzkopf-Genswein (2018). "Effect of meloxicam and lidocaine administered alone or in combination on indicators of pain and distress during and after knife castration in weaned beef calves." *PLoS One* **13**: e0207289.
- Miciletta, M., B. Cuniberti, R. Barbero und G. Re (2014). "In vitro enantioselective pharmacodynamics of Carprofen and Flunixin-meglumine in feedlot cattle." *J Vet Pharmacol Ther* **37**: 43-52.
- Millman, S. T. (2013). "Behavioral responses of cattle to pain and implications for diagnosis, management, and animal welfare." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **29**: 47-58.
- Minnecci, P. C., K. J. Deans, H. Zhi, P. S. Yuen, R. A. Star, S. M. Banks, A. N. Schechter, C. Natanson, M. T. Gladwin und S. B. Solomon (2005). "Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin." *J Clin Invest* **115**: 3409-3417.
- Miranda-Ribera, A., C. Lecchi, V. Bronzo, L. Scaccabarozzi, P. Sartorelli, F. Franciosi und F. Cecilianani (2010). "Down-regulatory effect of alpha 1-acid glycoprotein on bovine neutrophil degranulation." *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* **33**: 291-306.
- Mitchell, J. A., P. Akarasereenont, C. Thiemermann, R. J. Flower und J. R. Vane (1993). "Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase." *Proc Natl Acad Sci* **90**: 11693-11697.
- Moilanen, E. und H. Kankaanranta (1994). "Tolfenamic Acid and Leukotriene Synthesis Inhibition." *PharmacolToxicol* **75**: 60-63.
- Molenaar, A. J., D. P. Harris, G. H. Rajan, M. L. Pearson, M. R. Callaghan und L. Sommer (2009). "The acute-phase protein serum amyloid A3 is expressed in the bovine mammary gland and plays a role in host defence." *Biomarkers* **14**: 26-37.

- Montgomery, S. R., L. K. Mamedova, M. Zachut, G. Kra, S. Haussler, M. Vaughn, J. Gonzalez und B. J. Bradford (2019). "Effects of sodium salicylate on glucose kinetics and insulin signaling in postpartum dairy cows." *J Dairy Sci* **102**: 1617-1629.
- Moretti, P., S. Paltrinieri, E. Trevisi, M. Probo, A. Ferrari, A. Minuti und A. Giordano (2017). "Reference intervals for hematological and biochemical parameters, acute phase proteins and markers of oxidation in Holstein dairy cows around 3 and 30 days after calving." *Res Vet Sci* **114**: 322-331.
- Morimatsu, M., B. Syuto, N. Shimada, T. Fujinaga, S. Yamamoto, M. Saito und M. Naiki (1991). "Isolation and Characterization of Bovine Haptoglobin from Acute Phase Sera." *J Biol Chem* **266**: 11833-11837.
- Mukhopadhyay, C. K., E. Ehrenwald und P. L. Fox (1996). "Ceruloplasmin Enhances Smooth Muscle Cell- and Endothelial Cell-mediated Low Density Lipoprotein Oxidation by a Superoxide-dependent Mechanism." *J Biol Chem* **271**: 14773-14778.
- Nagel, C., L. Trenk, C. Aurich, N. Ille, M. Pichler, M. Drillich, W. Pohl und J. Aurich (2016). "Sympathoadrenal balance and physiological stress response in cattle at spontaneous and PGF α -induced calving." *Theriogenology* **85**: 979-985.
- Nagel, R. L. und Q. H. Gibson (1967). "Kinetics and Mechanism of Complex Formation between Hemoglobin and Haptoglobin." *J Biol Chem* **242**: 3428-3434.
- Nagel, R. L. und Q. H. Gibson (1971). "The Binding of Hemoglobin to Haptoglobin and Its Relation to Subunit Dissociation of Hemoglobin." *J Biol Chem* **246**: 69-73.
- Nakajima, Y., E. Momotani, T. Murakami, Y. Ishikawa, M. Morimatsu, M. Saito, H. Suzuki und K. Yasukawa (1993). "Induction of acute phase protein by recombinant human interleukin-6 (IL-6) in calves." *Vet Immunol Immunopathol* **35**: 385-391.
- Nazifi, S., Z. Esmailnezhad, M. Haghkhah, S. Ghadirian und A. Mirzaei (2012). "Acute phase response in lame cattle with interdigital dermatitis." *World J Microbiol Biotechnol* **28**: 1791-1796.
- Nazifi, S., S. M. Razavi, Z. Esmailnejad und H. Gheisari (2009). "Study on acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen, and ceruloplasmin) changes and their diagnostic values in bovine tropical theileriosis." *Parasitol Res* **105**: 41-46.
- Neave, H. W., J. Lomb, M. A. G. von Keyserlingk, A. Behnam-Shabahang und D. M. Weary (2017). "Parity differences in the behavior of transition dairy cows." *J Dairy Sci* **100**: 548-561.
- Newby, N. C., K. E. Leslie, H. D. P. Dingwell, D. F. Kelton, D. M. Weary, L. Neuder, S. T. Millman und T. F. Duffield (2017). "The effects of periparturient administration of flunixin meglumine on the health and production of dairy cattle." *J Dairy Sci* **100**: 582-587.
- Newby, N. C., D. L. Pearl, S. J. LeBlanc, K. E. Leslie, M. A. von Keyserlingk und T. F. Duffield (2013a). "The effect of administering ketoprofen on the physiology and behavior of dairy cows following surgery to correct a left displaced abomasum." *J Dairy Sci* **96**: 1511-1520.
- Newby, N. C., D. L. Pearl, S. J. Leblanc, K. E. Leslie, M. A. von Keyserlingk und T. F. Duffield (2013b). "Effects of meloxicam on milk production, behavior, and feed intake in dairy cows following assisted calving." *J Dairy Sci* **96**: 3682-3688.

Nielsen, B. H., S. Jacobsen, P. H. Andersen, T. A. Niewold und P. M. H. Heegaard (2004). "Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis and cows with extramammary inflammatory conditions." *Vet Rec* **154**: 361-365.

Nielsen, M. J., S. V. Petersen, C. Jacobsen, S. Thirup, J. J. Enghild, J. H. Graversen und S. K. Moestrup (2007). "A unique loop extension in the serine protease domain of haptoglobin is essential for CD163 recognition of the haptoglobin-hemoglobin complex." *J Biol Chem* **282**: 1072-1079.

Nielsen, V. G., J. B. Cohen, S. N. Malayaman, M. Nowak und K. Vosseller (2011). "Fibrinogen is a heme-associated, carbon monoxide sensing molecule: a preliminary report." *Blood Coagul Fibrinolysis* **22**: 443-447.

Nightingale, C. R., M. D. Sellers und M. A. Ballou (2015). "Elevated plasma haptoglobin concentrations following parturition are associated with elevated leukocyte responses and decreased subsequent reproductive efficiency in multiparous Holstein dairy cows." *Vet Immunol Immunopathol* **164**: 16-23.

Nikunen, S., H. Hartel, T. Orro, E. Neuvonen, R. Tanskanen, S. L. Kivela, S. Sankari, P. Aho, S. Pyorala, H. Saloniemi und T. Soveri (2007). "Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves." *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* **30**: 143-151.

O'Driscoll, K., M. McCabe und B. Earley (2017). "Leukocyte profile, gene expression, acute phase response, and metabolite status of cows with sole hemorrhages." *J Dairy Sci* **100**: 9382-9391.

Oaks, J. L., M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. A. Rideout, H. L. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali und A. A. Khan (2004). "Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan." *Nature* **427**: 630-633.

Odensvik, K. (1995). "Pharmacokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F2a metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers." *J Vet Pharmacol Ther* **18**: 254-259.

Oetzel, G. R. (2004). "Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **20**: 651-674.

Ohtsuka, H., K. Kudo, K. Mori, F. Nagai, A. Hatsugaya, M. Tajima, K. Tamura, F. Hoshi, M. Koiwa und S. Kawamura (2001). "Acute Phase Response in Naturally Occurring Coliform Mastitis." *J Vet Med Sci* **63**: 675-678.

Okada, A., Y. Yoshikawa, K. Watanabe und K. Orino (2015). "Analysis of the binding of bovine and human fibrinogen to ferritin: evidence that fibrinogen is a common ferritin-binding protein in mammals." *Biometals* **28**: 679-685.

Orino, K. (2013). "Functional binding analysis of human fibrinogen as an iron- and heme-binding protein." *Biometals* **26**: 789-794.

Orro, T., T. Pohjanvirta, U. Rikula, A. Huovilainen, S. Alasuutari, L. Sihvonen, S. Pelkonen und T. Soveri (2011). "Acute phase protein changes in calves during an outbreak of respiratory disease caused by bovine respiratory syncytial virus." *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* **34**: 23-29.

- Ospina, P. A., J. A. McArt, T. R. Overton, T. Stokol und D. V. Nydam (2013). "Using nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **29**: 387-412.
- Ospina, P. A., D. V. Nydam, T. Stokol und T. R. Overton (2010). "Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases." *J Dairy Sci* **93**: 546-554.
- Owen, J. A., F. C. Better und J. Hoban (1960). "A simple Method for the Determination of Serum Haptoglobins." *J Clin Pathol* **13**: 163-164.
- Pascottini, O. B., S. J. Van Schyndel, J. F. W. Spricigo, M. R. Carvalho, B. Mion, E. S. Ribeiro und S. J. LeBlanc (2020). "Effect of anti-inflammatory treatment on systemic inflammation, immune function, and endometrial health in postpartum dairy cows." *Sci Rep* **10**: 5236.
- Paynter (1982). "Differences between Serum and Plasma Ceruloplasmin Activities and Copper Concentrations: Investigation of Possible Contributing Factors." *Aust J Biol Sci* **35**: 353-361.
- Peters, T. (1977). "Serum albumin: Recent Progress in the Understanding of its Structure and Biosynthesis." *Clin Chem* **23**: 5-12.
- Petersen, H. H., J. P. Nielsen und P. M. Heegaard (2004). "Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry." *Vet Res* **35**: 163-187.
- Plessers, E., A. Watteyn, H. Wyns, B. Pardon, S. De Baere, P. De Backer und S. Croubels (2015). "Enantioselective pharmacokinetics of ketoprofen in calves after intramuscular administration of a racemic mixture." *J Vet Pharmacol Ther* **38**: 410-413.
- Pohl, A., O. Burfeind und W. Heuwieser (2015). "The associations between postpartum serum haptoglobin concentration and metabolic status, calving difficulties, retained fetal membranes, and metritis." *J Dairy Sci* **98**: 4544-4551.
- Polonovski, M. und M. F. Jayle (1938). "Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxydasique de l'hémoglobine." *C.R. Acad Sci (Paris)* **129**: 457.
- Pyörälä, S. (2003). "Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis." *Vet Res* **34**: 565-578.
- Rahman, M. M., A. Miranda-Ribera, C. Lecchi, V. Bronzo, P. Sartorelli, F. Franciosi und F. Cecilian (2008). "Alpha(1)-acid glycoprotein is contained in bovine neutrophil granules and released after activation." *Vet Immunol Immunopathol* **125**: 71-81.
- Raskin, I. (1992). "Salicylate, A New Plant Hormone." *Plant Physiol* **99**: 799-803.
- Redman, C. M. und M. G. Cherian (1972). "The Secretory Pathways of Rat Serum Glycoproteins and Albumin. Localization of Newly Formed Proteins within the Endoplasmic Reticulum." *J Cell Biol* **52**: 231-245.
- Richards, B. D., D. H. Black, R. M. Christley, M. D. Royal, R. F. Smith und H. Dobson (2009). "Effects of the administration of ketoprofen at parturition on the milk yield and fertility of Holstein-Friesian cattle." *Vet Rec* **165**: 102-106.
- Roche, J. R., A. W. Bell, T. R. Overton und J. J. Loo (2013). "Nutritional management of the transition cow in the 21st century – a paradigm shift in thinking." *Anim Prod Sci* **53**: 1000-1023.

- Rodriguez, E. M., A. Aris und A. Bach (2017). "Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows." *J Dairy Sci* **100**: 7427-7434.
- Rogosch, T., C. Sinning, A. Podlewski, B. Watzler, J. Schlosburg, A. H. Lichtman, M. G. Cascio, T. Bisogno, V. Di Marzo, R. Nusing und P. Imming (2012). "Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol)." *Bioorg Med Chem* **20**: 101-107.
- Rosenthal, C. J., E. C. Franklin, B. Frangione und J. Greenspan (1976). "Isolation and partial characterization of SAA-an amyloid-related protein from human serum." *J Immunol* **116**: 1415-1418.
- Roth, G. J., N. Stanford und P. W. Majerus (1975). "Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin." *Proc Natl Acad Sci* **72**: 3073-3076.
- Rothschild, M. A., M. Oratz und S. S. Schreiber (1975). "Regulation of Albumin metabolism." *Ann Rev Med* **26**: 91-104.
- Roy, O., M. Catala, A. G. Besnard, R. Fournier, J. Thiry und P. Brianceau (2015). "Efficacy of flunixin meglumine pour-on administration in a tissue cage model of inflammation." Oktober 2015, European Buiatric Forum, Rom (Italien): S. 217.
- Saacke, R. G., J. C. Dalton, S. Nadir, R. L. Nebel und J. H. Bame (2000). "Relationship of seminal traits and insemination time to fertilization rate and embryo quality." *Anim Reprod Sci* **60**: 663-677.
- Sabedra, D. A. (2012). "Serum Haptoglobin as an Indicator for Calving Difficulties and Postpartal Diseases in Transition Dairy Cows." Undergraduate Thesis, Oregon State University.
- Sack, G. H., Jr. (2018). "Serum amyloid A - a review." *Mol Med* **24**: 46.
- Sadrzadeh, S. M. H., E. Graf, S. Scott Panter, P. E. Hallaway und J. W. Eaton (1984). "Hemoglobin. A biologic fenton reagent." *J Biol Chem* **259**: 14354-14356.
- Safi, S., A. Khoshvaghti, S. R. Jafarzadeh, M. Bolourchi und I. Nowrouzian (2009). "Acute phase proteins in the diagnosis of bovine subclinical mastitis." *Vet Clin Pathol* **38**: 471-476.
- Santana, A. M., D. G. Silva, F. C. Thomas, P. A. Bernardes, L. J. L. Pizauro, C. H. Santana, R. J. S. Burchmore, P. D. Eckersall und J. J. Fagliari (2018). "Blood serum acute phase proteins and iron dynamics during acute phase response of *Salmonella enterica* serotype Dublin experimentally infected buffalo calves." *Vet Immunol Immunopathol* **203**: 30-39.
- Sarich, V. M. und A. C. Wilson (1967). "Rates of Albumin Evolution in Primates." *Proc Natl Acad Sci* **58**: 142-148.
- Sawaguchi, A., K. Sasaki, K. Miyayama, M. Nakayama, M. Nagasue und M. Shimoda (2016). "Rapid absorption of diclofenac and acetaminophen after their oral administration to cattle." *J Vet Med Sci* **78**: 1481-1485.
- Schaer, C. A., J. W. Deuel, D. Schildknecht, L. Mahmoudi, I. Garcia-Rubio, C. Owczarek, S. Schauer, R. Kissner, U. Banerjee, A. F. Palmer, D. R. Spahn, D. C. Irwin, F. Vallelian, P. W. Buehler und D. J. Schaer (2016). "Haptoglobin Preserves Vascular Nitric Oxide Signaling during Hemolysis." *Am J Respir Crit Care Med* **193**: 1111-1122.

- Schmid, J., U. Busch, G. Trummlitz, A. Prox, S. Kaschke und H. Wachsmuth (2008). "Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat." *Xenobiotica* **25**: 1219-1236.
- Schmid, K. (1975). "α-1 acid Glycoprotein." In: "The Plasma Proteins: Structure, Function and Genetic Control." Putnam, F. W., 2. Auflage: S. 184-222, New York: Academic Press Inc. ISBN: 0-12-568401-0.
- Schneider, A., M. N. Correa und W. R. Butler (2013). "Short communication: acute phase proteins in Holstein cows diagnosed with uterine infection." *Res Vet Sci* **95**: 269-271.
- Schönfelder, A., W. Schrödl, A. Richter und L.-F. Litzke (2009). "Einfluss von Torsio uteri und Sectio caesarea auf den Gehalt des C-reaktiven Proteins im Blutplasma von Rindern." *Tierarztl Prax Großtiere* **5**: 297-304.
- Schuenemann, G. M., I. Nieto, S. Bas, K. N. Galvao und J. Workman (2011). "Assessment of calving progress and reference times for obstetric intervention during dystocia in Holstein dairy cows." *J Dairy Sci* **94**: 5494-5501.
- Senosy, W., M. Uchiza, N. Tameoka, Y. Izaike und T. Osawa (2012). "Evaluation of reproductive tract infection during early post-partum period and its relationship with subsequent reproductive performance in high milk producing dairy cows." *Reprod Domest Anim* **47**: 203-207.
- Sheldon, I. M., J. G. Cronin und J. J. Bromfield (2019). "Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle." *Annu Rev Anim Biosci* **7**: 361-384.
- Sheldon, I. M. und H. Dobson (2004). "Postpartum uterine health in cattle." *Anim Reprod Sci* **82-83**: 295-306.
- Sheldon, I. M., G. S. Lewis, S. LeBlanc und R. O. Gilbert (2006). "Defining postpartum uterine disease in cattle." *Theriogenology* **65**: 1516-1530.
- Sheldon, I. M., D. E. Noakes, A. Rycroft und H. Dobson (2001). "Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving." *Vet Rec* **148**: 172-175.
- Shock, D. A., D. L. Renaud, S. M. Roche, R. Poliquin, R. Thomson und M. E. Olson (2018). "Evaluating the impact of meloxicam oral suspension administered at parturition on subsequent production, health, and culling in dairy cows: A randomized clinical field trial." *PLoS One* **13**: e0209236.
- Shwartz, G., K. L. Hill, M. J. VanBaale und L. H. Baumgard (2009). "Effects of flunixin meglumine on pyrexia and bioenergetic variables in postparturient dairy cows." *J Dairy Sci* **92**: 1963-1970.
- Simoës, P. B. A., M. Campbell, L. Viora, J. Gibbons, T. E. Geraghty, P. D. Eckersall und R. N. Zadoks (2018). "Pilot study into milk haptoglobin as an indicator of udder health in heifers after calving." *Res Vet Sci* **116**: 83-87.
- Smith, B. I., J. Kauffold und L. Sherman (2010). "Serum haptoglobin concentrations in dairy cattle with lameness due to claw disorders." *Vet J* **186**: 162-165.
- Smith, D. J., W. L. Shelver, R. E. Baynes, L. Tell, R. Gehring, M. Li, T. Dutko, J. W. Schroeder, G. Herges und J. E. Riviere (2015). "Excretory, Secretory, and Tissue Residues after Label

and Extra-label Administration of Flunixin Meglumine to Saline- or Lipopolysaccharide-Exposed Dairy Cows." *J Agric Food Chem* **63**: 4893-4901.

Smith, W. L. und D. L. Dewitt (1996). "Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2." *Adv Immunol* **62**: 167-215.

Smith, W. L., D. L. DeWitt und R. M. Garavito (2000). "Cyclooxygenases: Structural, Cellular and Molecular Biology." *Ann Rev Biochem* **69**: 145-182.

Sordillo, L. M., G. A. Contreras und S. L. Aitken (2009). "Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows." *Anim Health Res Rev* **10**: 53-63.

Sordillo, L. M. und W. Raphael (2013). "Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders." *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* **29**: 267-278.

Sprecher, D. J., D. E. Hostetler und J. B. Kaneene (1997). "A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance." *Theriogenology* **47**: 1179-1187.

Stakauskas, R., W. Leibold, J. Pieskus, L. Mironova und H.-J. Schuberth (2005). "Alpha-1-acid Glycoprotein Inhibits Phorbol Ester-induced but not Fc-Receptor-induced Generation of Reactive Oxygen Species in Bovine Peripheral Blood Neutrophils." *J Vet Med Series A* **52**: 213-218.

Stevenson, J. S. (1987). "Periparturient disorders in dairy cows." *Kans Agric Exp Stn Res Rep* **0**: 11-18.

Stilwell, G., H. Schubert und D. M. Broom (2014). "Short communication: Effects of analgesic use postcalving on cow welfare and production." *J Dairy Sci* **97**: 888-891.

Stojkov, J., M. A. von Keyserlingk, J. N. Marchant-Forde und D. M. Weary (2015). "Assessment of visceral pain associated with metritis in dairy cows." *J Dairy Sci* **98**: 5352-5361.

Sun, L., H. Zhou, Z. Zhu, Q. Yan, L. Wang, Q. Liang und R. D. Ye (2015). "Ex vivo and in vitro effect of serum amyloid a in the induction of macrophage M2 markers and efferocytosis of apoptotic neutrophils." *J Immunol* **194**: 4891-4900.

Suthar, V., O. Burfeind, S. Bonk, R. Voigtsberger, C. Keane und W. Heuwieser (2012). "Factors associated with body temperature of healthy Holstein dairy cows during the first 10 days in milk." *J Dairy Res* **79**: 135-142.

Swan, G., V. Naidoo, R. Cuthbert, R. E. Green, D. J. Pain, D. Swarup, V. Prakash, M. Taggart, L. Bekker, D. Das, J. Diekmann, M. Diekmann, E. Killian, A. Meharg, R. C. Patra, M. Saini und K. Wolter (2006). "Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures." *PLoS Biol* **4**: e66.

Swartz, T. H., H. H. Schramm, J. M. Bewley, C. M. Wood, K. E. Leslie und C. S. Petersson-Wolfe (2018). "Meloxicam administration either prior to or after parturition: Effects on behavior, health, and production in dairy cows." *J Dairy Sci* **101**: 10151-10167.

Takahashi, K., T. Kondo, Y. Yoshikawa, K. Watanabe und K. Orino (2013). "The presence of heat-labile factors interfering with binding analysis of fibrinogen with ferritin in horse plasma." *Acta Vet Scand* **55**: 70.

- Tamura, K., T. Yatsu, H. Itoh und Y. Motoi (1989). "Isolation, Characterization and Quantitative Measurement of Serum α 1-Acid-Glycoprotein in Cattle." *Jap J Vet Sci* **51**: 987-994.
- Tan, X., S. Q. Ding, Y. X. Hu, J. J. Li und J. Y. Zhou (2012). "Development of an immunosensor assay for detection of haptoglobin in mastitic milk." *Vet Clin Pathol* **41**: 575-581.
- Tape, C., R. Tan, Nesheim. M. und R. Kisilevsky (1988). "Direct Evidence for Circulating apoSAA as the Precursor of Tissue AA Amyloid Deposits." *Scand J Immunol* **28**: 317-324.
- Thesing, E., C. Ströbel, J. Beisel, D. Lange und C.-C. Gelfert (2016). "Früher Einsatz von NSAID bei Atemwegserkrankungen - eine Anwendungsbeobachtung auf zwei Rindermastbetrieben." *Tierarztl Umschau* **71**: 346-352.
- Thielen, M. A., M. Mielenz, S. Hiss, H. Zerbe, W. Petzl, H. J. Schuberth, H. M. Seyfert und H. Sauerwein (2007). "Short Communication: Cellular Localization of Haptoglobin mRNA in the Experimentally Infected Bovine Mammary Gland." *J Dairy Sci* **90**: 1215-1219.
- Thiry, J., R. Fournier, O. Roy und M. Catala (2017). "Evaluation of flunixin meglumine pour-on administration on prostaglandin E2 concentration in inflammatory exudate after induction of inflammation in cattle." *Res Vet Sci* **114**: 294-296.
- Thomas, F. C., M. Waterston, P. Hastie, H. Haining und P. D. Eckersall (2016). "Early post parturient changes in milk acute phase proteins." *J Dairy Res* **83**: 352-359.
- Tilg, H. und A. R. Moschen (2006). "Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity." *Nat Rev Immunol* **6**: 772-783.
- Todd, C. G., S. T. Millman, D. R. McKnight, T. F. Duffield und K. E. Leslie (2010). "Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance." *J Anim Sci* **88**: 2019-2028.
- Tortorici, V. und H. Vanegas (2000). "Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats." *Eur J Neurosci* **12**: 4074-4080.
- Tothova, C., O. Nagy und G. Kovac (2014). "Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review." *Vet Med (Praha)* **59**: 163-180.
- Trevisi, E., M. Amadori, I. Archetti, N. Lacetera und G. Bertoni (2011). "Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows." In: "Acute Phase Proteins as Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases." Veas, P. F., S. 355-380, Rijeka: In Tech Europe. ISBN: 978-953-307-873-1.
- Trevisi, E. und G. Bertoni (2008). "Attenuation of inflammatory conditions in periparturient dairy cows with acetylsalicylate treatments." In: "Aspirin and Health Research Progress." Quinn, P. I., UK ed Edition: S. 22-37, Lancaster: Gazelle Distribution Trade Gxc. ISBN 978-1-60456-164-7.
- Turk, R., D. Juretic, D. Geres, A. Svetina, N. Turk und Z. Flegar-Mestric (2008). "Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows." *Anim Reprod Sci* **108**: 98-106.
- van Soest, F. J. S., E. Abbeloos, S. McDougall und H. Hogeveen (2018). "Addition of meloxicam to the treatment of bovine clinical mastitis results in a net economic benefit to the dairy farmer." *J Dairy Sci* **101**: 3387-3397.

- Vane, J. R. (1971). "Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs." *Nat New Biol* **231**: 232-235.
- Vannucchi, C. I., J. A. Rodrigues, L. C. Silva, C. F. Lucio, G. A. Veiga, P. V. Furtado, C. A. Oliveira und M. Nichi (2015). "Association between birth conditions and glucose and cortisol profiles of periparturient dairy cows and neonatal calves." *Vet Rec* **176**: 358.
- Vanselow, J., W. Yang, J. Herrmann, H. Zerbe, H. J. Schuberth, W. Petzl, W. Tomek und H. M. Seyfert (2006). "DNA-remethylation around a STAT5-binding enhancer in the alphaS1-casein promoter is associated with abrupt shutdown of alphaS1-casein synthesis during acute mastitis." *J Mol Endocrinol* **37**: 463-477.
- Vasson, M. P., M. Roch-Arveiller, R. Couderc, J. C. Baguet und D. Raichvarg (1994). "Effects of alpha-1 acid glycoprotein on human polymorphonuclear neutrophils: influence of glycan microheterogeneity." *Clin Chim Acta* **224**: 65-71.
- Venjakob, P. L., S. Borchardt und W. Heuwieser (2017). "Hypocalcemia-Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds." *J Dairy Sci* **100**: 9258-9266.
- Venjakob, P. L., R. Staufienbiel, W. Heuwieser und S. Borchardt (2019). "Serum calcium dynamics within the first 3 days in milk and the associated risk of acute puerperal metritis." *J Dairy Sci* **102**: 11428-11438.
- Vieira-Neto, A., F. S. Lima, J. E. P. Santos, R. D. Mingoti, G. S. Vasconcellos, C. A. Risco und K. N. Galvao (2016). "Vulvovaginal laceration as a risk factor for uterine disease in postpartum dairy cows." *J Dairy Sci* **99**: 4629-4637.
- von Engelhardt, W. und G. Breves (2000). "Physiologie der Haustiere." 1. Ausgabe, Stuttgart: Enke Verlag. ISBN: 3-8304-1039-5.
- Waelchli, R. O., R. Thun und H. Stocker (1999). "Effect of flunixin meglumine on placental expulsion in dairy cattle after a cesarean." *Vet Rec* **144**: 702-703.
- Walsh, P., F. R. Carvallo Chaigneau, M. Anderson, N. Behrens, H. McEligot, B. Gunnarson und L. J. Gershwin (2016). "Adverse effects of a 10-day course of ibuprofen in Holstein calves." *J Vet Pharmacol Ther* **39**: 518-521.
- Walsh, S. W., E. J. Williams und A. C. Evans (2011). "A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows." *Anim Reprod Sci* **123**: 127-138.
- Wejman, J. C., D. Hovseplan, J. S. Wall, J. F. Hainfeld und J. Greer (1984). "Structure and Assembly of Haptoglobin Polymers by Electron Microscopy." *J Mol Biol* **174**: 343-368.
- Wenz, J. R., D. A. Moore und R. Kasimanickam (2011). "Factors associated with the rectal temperature of Holstein dairy cows during the first 10 days in milk." *J Dairy Sci* **94**: 1864-1872.
- Whicher, J. und C. Spence (1987). "When is serum albumin worth measuring?" *Ann Clin Biochem* **24**: 572-580.
- Whittem, T., D. A. Freeman, K. Parton und D. W. Hanlon (1996). "The pharmacokinetics of salicylate in dairy cattle are not altered by simultaneous intravenous ceftiofur sodium and DL-lysine-acetyl salicylate (Aspirin)." *J Vet Pharmacol Ther* **19**: 104-108.

- Xu, W., J. Vervoort, E. Saccenti, R. van Hoeij, B. Kemp und A. van Knegsel (2018). "Milk Metabolomics Data Reveal the Energy Balance of Individual Dairy Cows in Early Lactation." *Sci Rep* **8**: 15828.
- Yang, Y. J., X. W. Liu, X. J. Kong, Z. Qin, S. H. Li, Z. H. Jiao und J. Y. Li (2019). "An LC-MS/MS method for the quantification of diclofenac sodium in dairy cow plasma and its application in pharmacokinetics studies." *Biomed Chromatogr* **33**: e4520.
- Ye, R. D. und L. Sun (2015). "Emerging functions of serum amyloid A in inflammation." *J Leukoc Biol* **98**: 923-929.
- Yoo, J.-Y. und S. Desiderio (2003). "Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response." *Proc Natl Acad Sci* **100**: 1157-1162.
- Yu, A., D. Van der Saag, P. Letchford, P. Windsor und P. White (2020). "Preliminary Investigation to Address Pain and Haemorrhage Following the Spaying of Female Cattle." *Animals (Basel)* **10**: 249.
- Yuan, K., J. K. Farney, L. K. Mamedova, L. M. Sordillo und B. J. Bradford (2013). "TNFalpha altered inflammatory responses, impaired health and productivity, but did not affect glucose or lipid metabolism in early-lactation dairy cows." *PLoS One* **8**: e80316.
- Yuan, M., N. Konstantopoulos, J. Lee, L. Hansen, Z.-W. Li, M. Karin und S. E. Shoelson (2001). "Reversal of Obesity- and Diet-Induced Insulin Resistance with Salicylates or Targeted Disruption of IkkB." *Science* **293**: 1673-1677.
- Zaaijer, D. und J. P. T. M. Noordhuizen (2003). "A novel scoring system for monitoring the relationship between nutritional efficiency and fertility in dairy cows." *Ir Vet J* **56**: 145-151.
- Zhang, G., D. Hailemariam, E. Dervishi, Q. Deng, S. A. Goldansaz, S. M. Dunn und B. N. Ametaj (2015). "Alterations of Innate Immunity Reactants in Transition Dairy Cows before Clinical Signs of Lameness." *Animals* **5**: 717-747.

10. Anhang

10.1 Ergänzende deskriptive Statistik Vorstudie

10.1.1 Prüfung der Akute Phase Proteine auf Normalverteilung

Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse der Prüfung der APP auf Normalverteilung.

Tabelle 38: Prüfung der Akute Phase Proteine in Serum auf Normalverteilung

Protein	p^1	Schiefe ²	Kurtosis ²
Haptoglobin (NC)	< 0,001	0,88 ± 0,24	-0,56 ± 0,48
Haptoglobin (ELISA)	< 0,001	1,64 ± 0,24	3,63 ± 0,48
Serum Amyloid A	< 0,001	1,10 ± 0,24	0,31 ± 0,48
C-reaktives Protein	0,055	0,26 ± 0,24	-1,02 ± 0,48
Coeruloplasmin	0,005	0,37 ± 0,24	0,02 ± 0,48
Albumin	0,011	-0,44 ± 0,24	-0,51 ± 0,48
Totalprotein	0,200	0,73 ± 0,24	1,80 ± 0,48

¹Kolmogorov-Smirnov Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

²Angabe von Schiefe und Kurtosis ± Standardfehler

10.2 Erläuterung zum Metrichheck Scoring

Abbildung 37 stellt die 4 Kategorien des Metrichheck Scorings bildlich dar.

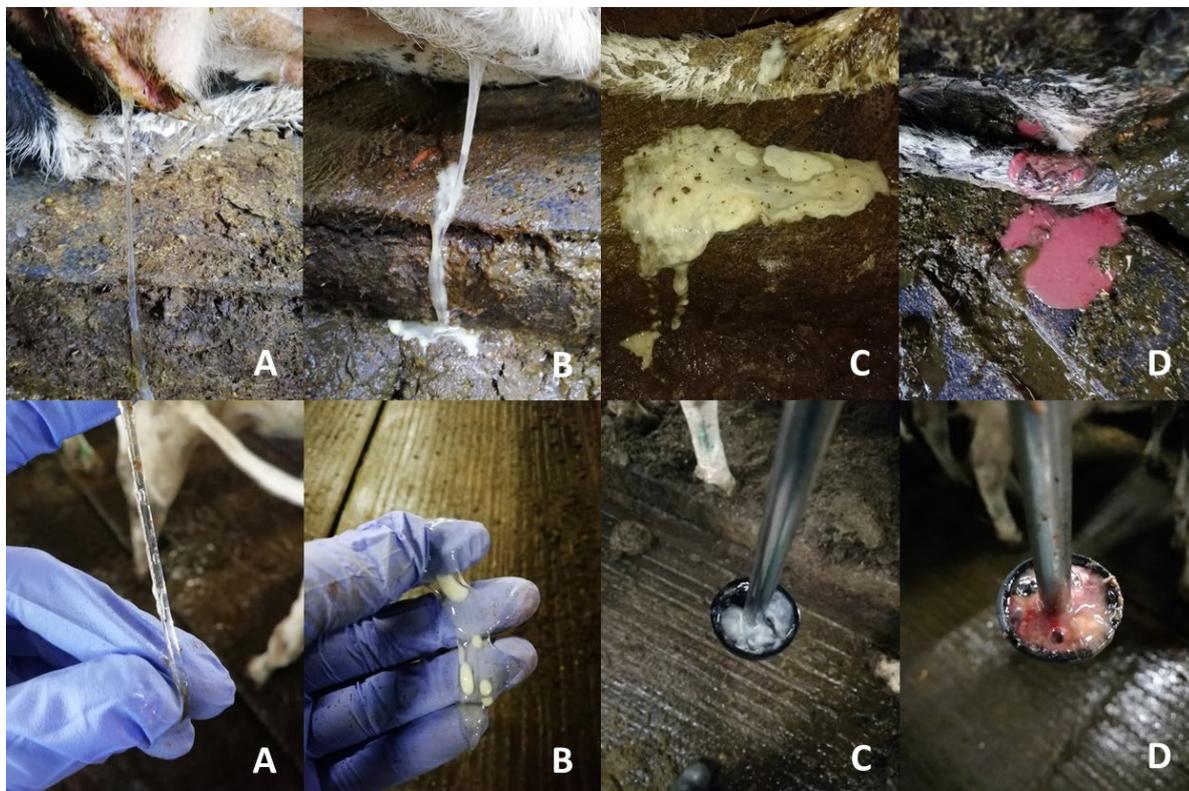


Abbildung 37: Metrichheck Score von 0 – 3 (modifiziert nach McDougall et al., 2007): A: Score 0 = klar, mukös; B: Score 1 = mukopurulent mit < 50 % Eiter; C: Score 2 = mukopurulent mit > 50 % Eiter; D: Score 3 = wässrig, rötlich-bräunlich, stinkend

10.2 Charakteristika der drei Studienbetriebe der Hauptstudie

Tabelle 39 fasst die wichtigsten Betriebseigenschaften der drei Betriebe zusammen. Im darauffolgenden Abschnitt werden die Betriebe detailliert vorgestellt.

Tabelle 39: Übersichtstabelle zu den Charakteristika der drei Studienbetriebe der Hauptstudie

	Betrieb		
	1	2	3
Anzahl Milchkühe	2.630	1.276	1.757
Anzahl Rinder ges.	3.187	1.500	2.468
Ackerland	3.300 ha	770 ha	2.617 ha
Ackerzahl	43	45	33
Grünland	780 ha	270 ha	1.404 ha
Grünlandzahl	38	40	30
Futterpflanzen	Mais, Luzerne, Gras, Weizen, Gerste, Raps, Zuckerrüben	Gras, Mais	Mais, Raps, Getreide, Gras
Biogasanlage	vorhanden	vorhanden	vorhanden
305 Tage Leistung	9.495 kg	10.228 kg	11.251 kg
305 Tage Fett	4,15 %	3,87 %	3,88 %
305 Tage Eiweiß	3,56 %	3,40 %	3,37 %
Stallanlage			
Baujahr	1969 / 2013	1960	1976
Typ	Boxenlaufstall	Boxenlaufstall / Tiefstreu	Boxenlaufstall
Boxentyp	Hochboxen / Tiefboxen	Tiefboxen	Hochboxen
Einstreumaterial	Gummi + Kalk / separierte Gärreste + Kalk	separierte Gärreste + Kalk	Gummi + Stroh + Kalk
Bodentyp	Betonspalten / Betonfläche	Betonfläche / Tiefstreu	Betonspalten
Melkstand	Fischgräte / Melkkarrussell	<i>Side-by-Side</i> / Melkkarrussell	<i>Side-by-Side</i>
Melkfrequenz	2 x / 3 x	3 x	2 x
Futtrationen	7 (FM, HL, ML, AM, TS, VB EK, VB MK)	5 (FM, HL EK, HL MK, TS, VB)	7 (FM, HL, AM, TS (dünn), TS (dick), VB 1, VB 2)
Technik	Bandfütterung	Mischwagen	Bandfütterung / Mischwagen
MF-Prophylaxe	Anionendiät (Vollansäuerung)	Anionendiät (Teilansäuerung)	keine
Abkalbung			
Aufstallung	Strohlaufabteil	Strohlaufabteil	Strohlaufabteil
Überwachung	kontinuierlich	etwa stündlich	etwa stündlich
Geburtshilfe	manuell / Geburtshelfer	manuell / Geburtshelfer	manuell / Geburtshelfer
Erstversorgung	Kalbetrunk, Ca-Boli (2 Stück i. Abst. v. 12 h, nur MK)	Kalbetrunk	Kalbetrunk, Ca- Bolus (1 Stück, ab 3. Lakt.)

FM = Frischmelker, HL = Hochleistung, ML = Mittlere Leistung, AM = Altmelker, TS = Trockensteher, VB = Vorbereiter, EK = Erstkalbskühe, MK = Mehrkalbskühe, MF = Milchfieber, Ca = Calcium, Lakt. = Laktation, i. Abst. v. = im Abstand von

10.2.1 Kerndaten Betrieb 1

10.2.1.1 Tier- und Pflanzenbestand

Betrieb 1 weist zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine durchschnittliche Anzahl von 2.630 laktierenden Milchkühen und eine Gesamtanzahl von 3.187 Rindern auf. Der Betrieb bewirtschaftet ca. 3300 Hektar Ackerland mit einer Ackerzahl von 43 sowie 780 Hektar Grünland mit einer Grünlandzahl von 38. Als Futterpflanzen werden Mais, Luzerne, Futtergras, Winterweizen, Wintergerste, Raps und Zuckerrüben angebaut. Eine Biogasanlage mit zwei Blockheizkraftwerken liefert 9.000 MWh elektrische und 3.143 MWh thermische Energie. Die durchschnittliche 305 Tage Milchleistung des Betriebes beträgt zum Zeitpunkt der Untersuchungen 9.495 kg mit durchschnittlich 4,15 % Fett und 3,56 % Eiweiß.

10.2.1.2 Stallanlage und Melkeinrichtung

Die Stallanlage, bestehend aus zwei Stalleinheiten zuzüglich Kälber- und Jungrinderstallungen, wurde 1969 erbaut. Im Jahr 2013 wurde ein moderner dreireihiger Boxenlaufstall mit Tiefboxen und nichtperforiertem Betonboden angebaut (Stall 3). Die Tiefboxen werden mit getrockneten und mit Kalk vermischten separierten Gärresten aus der Biogasanlage eingestreut. In Stall 1 und 2 stehen alle Tiere auf Vollspaltenboden und können sich auf Hochboxen mit Gummimatten ablegen. Die Kühe und Färsen der Vorbereitergruppe stehen 14 bzw. 10 Tage a.p. in einem Strohlauflastall. Die Kolostrumgruppe der Kühe (bis 3 Tage p.p.) hat ebenfalls noch Zugang zu einem Liegebereich mit Stroh. Die Kolostrumgruppen sowie lahme, kranke, schwer melkbare und euterkranke Kühe werden zweimal täglich an einem Fischgräten-Melkstand mit 2 x 12 Plätzen gemolken. Etwa ab dem 14. Tag werden die gesunden frischmelkenden Tiere in Stall 3 umgruppiert und nun dreimal täglich an einem Melkarussel mit 72 Plätzen gemolken. Färsen und Jungkühe werden stets von Mehrkalbskühen getrennt in separaten Gruppen gehalten.

10.2.1.3 Rationsgestaltung und Fütterungskonzept

Die Rationsgestaltung für die adulten Tiere des Betriebs unterscheidet zwischen 7 Fütterungsgruppen: Frühe Laktation, Hochlaktation, mittlere Laktation, späte Laktation, Trockensteher, Vorbereiter, Vorbereiter Färsen. Eine Übersicht über die Rationsgestaltung der Vorbereiter sowie der Frischmelker zeigen Tabelle 15 und 16. Zur Prophylaxe der akuten Hypocalcämie werden in der Vorbereiterfütterung saure Salze eingesetzt (Transi-fit® komplett, *Dr. Pieper TuP GmbH*) und wöchentliche Harn-pH Kontrollen durchgeführt. Die Fütterung erfolgt in allen Gruppen über Förderbänder, dabei wird den Vorbereitern und Frischmelkern zweimal täglich frisches Futter vorgelegt.

10.2.1.4 Abkalbmanagement

Die Abkalbungen werden von zuständigen Mitarbeitern im Schichtsystem ständig überwacht. Die Tiere kalben in der Gruppe ab. Für etwaige Schweregeburten und die Versorgung der Kuh ist im Abkalbbereich ein Fixierstand vorhanden. Nach erfolgter Kalbung wird das Erstgemelk der Muttertiere dort direkt in eine Kanne gemolken und die Kuh wird mit einem Gemisch aus 40 Litern lauwarmem Wasser, 500 ml Propylenglykol, 500 g Elektrolyttränke (Blattisan®Diät, PROFUMA Spezialfutterwerke GmbH & Co. KG) und 500 g Milchpulver (Blattina®, PROFUMA Spezialfutterwerke GmbH & Co. KG) versorgt. Das Kalb wird gewogen, in eine Einzelbox verbracht und dort mit Kolostralmilch versorgt. Jeder Mehrkalbskuh wird kurz nach der Geburt und weitere 12 Stunden später ein Calcium-Bolus (Bovikal©, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) per Drenchsonde eingegeben. Außerdem erhält jede Kuh nach der Kalbung eine Injektion von 5 ml Depotocin® (Veyx-Pharma, Wirkstoff: Carbetocin, 70 µg/ml) zur Unterstützung der Nachgeburtsablösung und Förderung der Milchejektion.

10.2.2 Kerndaten Betrieb 2

10.2.2.1 Tier- und Pflanzenbestand

Betrieb 2 besitzt zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt 1.276 melkende Kühe und eine Gesamtanzahl von 1.500 Rindern. Auf 770 Hektar Ackerland mit einer Ackerzahl von 45 und 270 Hektar Grünland mit einer Grünlandzahl von 40 werden als Futterpflanzen Gras und Mais angebaut. Der Betrieb betreibt eine Biogasanlage, die 0,774 MWh thermische und 0,760 MWh elektrische Energie liefert. Die durchschnittliche 305 Tage Milchleistung des Betriebs beläuft sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen auf 10.228 kg mit 3,87 % Fett und 3,40 % Eiweiß.

10.2.2.2 Stallanlage und Melkeinrichtung

Bei dem familiär geführten Betrieb handelt es sich um eine im Jahr 1960 erbaute, ursprünglich auf eine Anzahl von 550 Milchkühen ausgelegte Milchviehanlage, die sukzessive vergrößert wurde. Im Jahr 1995 wurde die Grundsubstanz erstmals modernisiert. Letzte umfassende Sanierungsmaßnahmen beinhalteten die Modernisierung der Kälber Einzelboxen sowie des Melkstands im Jahr 2017. Die Hauptanlage besteht aus vier Stalleinheiten, die überwiegend mit Tiefboxen und Betonvollspaltenboden sowie teilweise mit Gummimattenhochboxen und gefrästem planbefestigtem Betonboden mit Schleppschiebersystem ausgestattet sind. Die Tiefboxen werden mit getrockneten, separierten Gärresten aus der hofeigenen Biogasanlage eingestreut und im hinteren Liegebereich zusätzlich gekalkt. Die Kühe werden dreimal täglich an einem 16 x 16 *Side-by-Side* Melkstand gemolken. Ein Teil der hochleistenden Kühe befindet sich nahe gelegen in einem Laufstall mit einer Stroh-Mist-Matte, welche durch Mist, separierte Gärreste und Häckselstroh gebildet wird. Hier werden die Kühe dreimal täglich an

einem Melkkarussell mit 28 Plätzen gemolken. Auch die Trockensteher befinden sich an diesem Standort auf einer Stroh-Mist-Matte.

10.2.2.3 Rationsgestaltung und Fütterungskonzept

Es wird zwischen 5 Fütterungsgruppen unterschieden: frühe Laktation, Hochlaktation Kühe, Hochlaktation Jungkühe, Trockensteher und Vorbereiter. Die Fütterung erfolgt für alle Gruppen in Form einer TMR, welche per Mischwagen zweimal täglich frisch vorgelegt wird.

10.2.2.4 Abkalbemanagement

Die Abkalbung findet in einem Strohlaufabteil statt, in welches die Kühe aus der Vorbereitergruppe zum Zeitpunkt des Aufeuterns eingestallt werden. Gegebenenfalls werden die Kühe unmittelbar vor der Kalbung in eine Einzelstrohbox verbracht und so von der Gruppe separiert. Die Vorbereitergruppe steht in Form von stündlichen Kontrollgängen des Personals ganztägig unter Beobachtung. Für etwaige Schweregeburten oder Kaiserschnitte steht als Fixierhilfe ein Fressfanggitter zur Verfügung. Nach der Kalbung wird das Erstgemelk abgemolken und mit Hilfe eines Brix-Refraktometers die Qualität überprüft. Die Kuh erhält ein Gemisch aus 20 Litern Wasser, 500 g Elektrolyttränke (Quick Fit, *Forfarmers*) und 3.500 g Milchaustauscher (Dairytop® Pro Elite 60, *Dairytop Johan Hoogendorn*). Das Kalb wird gewogen, in eine Einzelbox verbracht und erhält dort innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Geburt mindestens 3 Liter Kolostrum der Mutter mit einem Brix-Wert von mindestens 20 oder gegebenenfalls ein aufgetautes, hochwertigeres Fremdkolostrum.

10.2.3 Kerndaten Betrieb 3

10.2.3.1 Tier- und Pflanzenbestand

Betrieb 3 melkt zum Untersuchungszeitpunkt 1.757 Kühe und besitzt einschließlich der weiblichen Nachzucht 2.468 Milchrinder. In der betriebseigenen Biogasanlage werden 1,810 MWh thermische und 1,748 MWh elektrische Energie produziert. Als Futterpflanzen werden überwiegend Mais, Raps, verschiedene Getreidesorten und Ackergras angebaut. Dafür stehen 2617 Hektar Ackerland mit einer Ackerzahl von 33 Bodenpunkten und 1404 Hektar Grünland mit einer Grünlandzahl von 30 Bodenpunkten zur Verfügung. Das Grünland wird neben der Produktion von Grassilage überwiegend extensiv zur Haltung von Mutterkühen genutzt. Die durchschnittliche Jahresmilchleistung des Betriebs beläuft sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen auf 11.251 kg mit 3,88 % Fett und 3,37 % Eiweiß.

10.2.3.2 Stallanlage und Melkeinrichtung

Die ursprüngliche Stallanlage wurde im Jahr 1976 erbaut. Im Jahr 2002 wurde als größte bauliche Modernisierungsmaßnahme das alte Melkhaus umgebaut. Gemolken werden

seitdem alle Gruppen zweimal täglich an einem 34 x 34 *side-by-side* - Melkstand. Des Weiteren wurden im Jahr 1996 und 2012 jeweils die Gummiliegematten erneuert, alle Laufflächen mit Gummispaltenboden ausgekleidet und Nackenbügel erneuert. Im Jahr 2014 wurden neue Großraumlüfter eingebaut sowie die Grobfutterdosierer erneuert. Die Trockensteher, Vorbereiter, Frischmelker, euterkrankte, lahme und kranke Kühe stehen in mit Stroh eingestreuten Laufställen, zum Teil mit einzelnen, ebenfalls mit Stroh eingestreuten Hochboxen mit Gummiliegematten. Alle weiteren Gruppen stehen auf Gummivollspalten mit Hochboxen mit Gummiliegematten, welche mit einem Stroh-Kalk-Gemisch eingestreut werden.

10.2.3.3 Rationsgestaltung und Fütterungskonzept

Insgesamt werden im Betrieb 7 Rationen unterschieden: frühe Laktation, Hochlaktation, späte Laktation, Trockensteher mit überdurchschnittlicher Körperkondition, Trockensteher mit unterdurchschnittlicher Körperkondition, Vorbereiter ab 14 Tage a. p. und Vorbereiter mit äußeren Anzeichen einer in absehbarer Zeit bevorstehenden Kalbung. Für die hochleistenden Gruppen erfolgt die Fütterung über Förderbänder. Die Vorbereiter, Trockensteher, Frischmelker, Lahme und kranke Kühe werden per Mischwagen zweimal täglich gefüttert.

10.2.3.4 Abkalbmanagement

Die Vorbereiter befinden sich in einem mit Stroh eingestreuten Laufstall. Kühe, die bereits äußerliche Signale einer bevorstehenden Geburt zeigen oder sich laut Betriebsdokumentation kurz vor dem erwarteten Kalbetermin befinden, werden in eine kleinere zusätzliche Gruppe verbracht. Die Beobachtung der Abkalbung folgt keinem festen Prinzip. Eine Person, die für verschiedene Abläufe im Stall verantwortlich ist sowie die Kälberfrau arbeiten gemeinsam an der Beobachtung und sehen die Kühe etwa einmal pro Stunde. Für etwaige Schweregeburten mit Zughilfe steht eine kleine Separationsbucht zur Verfügung. Sollte ein Kaiserschnitt notwendig sein, wird die Kuh in eine frisch eingestreute Krankenbox mit Fressfanggitter verbracht. Jeder frisch abgekalbten Kuh wird ein Trunk aus 100 Litern verdünntem Milchaustauscher (Pulvermenge für 20 Liter) auf freiwilliger Basis angeboten. Zur Milchfieberprophylaxe wird jeder Kuh ab der dritten Kalbung ein Calcium-Bolus per os eingegeben. Das Erstgemelk wird in eine Kanne abgemolken und vor dem Vertränken mit Hilfe einer Kolostrumspindel auf die Qualität hin untersucht. Nur Kolostrum mit einem spezifischen Gewicht von 1.035 – 1.045 g/cm³ wird vertränkt.

Für den Notfall stehen auf Qualität überprüfte, eingefrorene Reserven zur Verfügung. Die Kälber werden gewogen, in Einzelboxen verbracht und mit mindestens 2 Litern Kolostrum innerhalb der ersten zwei Lebensstunden versorgt.

10.3 Medikament Finadyne Transdermal

Abbildung 38 zeigt das Medikament Finadyne® Transdermal nach der Applikation.



Abbildung 38: Medikament Finadyne® Transdermal unmittelbar nach Applikation auf der Rückenlinie von zwei Kühen

10.4 Ergänzende deskriptive Statistik der Hauptstudie

10.4.1 Prüfung aller kontinuierlich skalierten Variablen auf Normalverteilung

Alle kontinuierlich skalierten Zielvariablen der Hauptstudie wurden auf Normalverteilung geprüft. Tabelle 40 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 40: Prüfung aller kontinuierlich skalierten Variablen der Hauptstudie auf Normalverteilung

Parameter	p^1	Schiefe	Kurtosis
Hp [g/l]	< 0,001	1,21 ± 0,046	0,61 ± 0,091
NEFA [mmol/l]	< 0,001	1,49 ± 0,046	3,42 ± 0,091
BHB [mmol/l]	< 0,001	4,68 ± 0,046	39,24 ± 0,091
TP [g/l]	0,014	0,08 ± 0,046	0,37 ± 0,091
Alb [g/l]	< 0,001	-0,89 ± 0,046	2,64 ± 0,091
Ca [mmol/l]	< 0,001	-0,66 ± 0,046	0,92 ± 0,091
P [mmol/l]	< 0,001	-0,13 ± 0,046	-0,01 ± 0,091
RKT [°C]	< 0,001	1,20 ± 0,046	3,29 ± 0,091
Milch [kg]	< 0,001	0,06 ± 0,046	0,11 ± 0,091
ECM ¹ [kg]	< 0,001	0,06 ± 0,046	0,55 ± 0,091
Milchfett [kg]	< 0,001	0,56 ± 0,046	1,83 ± 0,091
Milchfett [%]	< 0,001	0,69 ± 0,046	2,54 ± 0,091
Milcheiweiß [kg]	< 0,001	-0,18 ± 0,046	0,42 ± 0,091
Milcheiweiß [%]	< 0,001	0,44 ± 0,046	0,29 ± 0,091
Harnstoff [mmol/l]	< 0,001	0,21 ± 0,046	1,82 ± 0,091
ZZ [x 10 ³ /ml]	< 0,001	107,8 ± 0,046	2,28 ± 0,091
ZZ [LinS]	< 0,001	0,91 ± 0,046	0,69 ± 0,091
100 T Leistung	< 0,001	-0,41 ± 0,046	-0,22 ± 0,091
305 T Leistung	< 0,001	-0,14 ± 0,046	0,12 ± 0,091

¹Kolmogorov-Smirnov Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

²Angabe von Schiefe und Kurtosis ± Standardfehler

10.4.2 Deskriptive Statistik der klinischen Parameter

In den Tabelle 41 – 45 werden die wichtigsten statistischen Lagemaße aller in der Hauptstudie erhobenen klinischen Parameter an den jeweiligen Untersuchungstagen nach der Behandlungsgruppe und dem Betrieb aufgeteilt dargestellt.

Tabelle 41: Deskriptive Statistik von Metrichcek Score und *Body Condition Score* an den Tagen 2, 8 und 15 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		MC Score				BCS			
		Tag 8		Tag 15		Tag 2		Tag 15	
		P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	1,3	1,1	1,1	1,1	3,13	3,27	3,05	3,16
	min	0	0	0	0	1,75	1,75	1,50	1,50
	max	3	3	3	3	4,50	4,50	4,50	4,50
2	\bar{x}	1,7	1,5	1,4	1,1	3,53	3,49	3,22	3,24
	min	0	0	0	0	2,50	2,00	2,50	2,00
	max	3	3	3	3	4,75	4,75	4,25	4,50
3	\bar{x}	1,4	1,3	1,2	1,1	3,31	3,28	3,15	3,13
	min	0	0	0	0	2,50	2,25	2,25	2,25
	max	3	3	3	3	4,50	4,50	4,50	4,25
Gesamt	\bar{x}	1,5	1,3	1,2	1,1	3,32	3,35	3,14	3,18
	s	1,1	1,0	1,0	0,9	0,55	0,50	0,52	0,51

BCS = *Body Condition Score*, MC = Metrichcek, P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Tabelle 42: Deskriptive Statistik der Rektaltemperatur an den Untersuchungstagen 2 – 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Rektaltemperatur (°C)									
		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	38,7	38,7	38,8	38,8	38,9	38,9	38,8	38,8	38,9	38,8
	min	38,0	38,0	37,7	38,1	38,0	37,8	38,0	38,1	37,8	38,0
	max	39,8	39,8	41,1	41,4	40,1	41,2	41,3	40,0	41,0	39,5
2	\bar{x}	38,9	38,8	39,2	39,0	39,3	39,1	39,2	39,2	39,2	39,1
	min	38,2	38,0	38,4	38,3	38,2	38,2	38,1	38,1	38,4	38,1
	max	40,5	39,9	41,4	40,7	41,2	40,7	40,7	41,1	41,0	41,0
3	\bar{x}	38,9	38,9	39,1	39,0	39,1	39,1	39,1	39,0	39,0	39,0
	min	38,2	38,3	38,2	38,1	38,4	38,0	38,2	38,1	37,8	38,1
	max	39,9	40,0	40,7	41,2	41,3	41,6	41,3	41,8	41,4	40,3
Gesamt	\bar{x}	38,9	38,8	39,0	38,9	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,0
	s	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Anhang

Tabelle 43: Deskriptive Statistik von Pansenfüllung und Verhalten an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Pansenfüllung						Verhalten					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	1,8	1,9	2,3	2,3	2,4	2,5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3
	min	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	max	3	3	4	4	4	4	1	2	2	1	1	1
2	\bar{x}	2,2	2,3	2,5	2,5	2,7	2,7	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
	min	1	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	max	4	3	4	4	4	4	2	2	2	1	3	2
3	\bar{x}	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	2,8	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3
	min	1	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0
	max	3	4	4	4	4	4	2	1	2	1	3	2
Gesamt	\bar{x}	2,2	2,2	2,5	2,5	2,7	2,7	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3
	s	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Tabelle 44: Deskriptive Statistik von Körperhaltung und Lahmheit an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Körperhaltung						Lahmheit					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	0,4	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5	1,7	1,9	1,8	1,8	1,8	1,9
	min	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	max	2	3	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4
2	\bar{x}	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5	1,8	1,8	1,8	1,9	1,8	1,8
	min	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	max	2	2	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4
3	\bar{x}	0,6	0,5	0,7	0,6	0,7	0,5	1,8	1,6	1,9	1,7	1,9	1,8
	min	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	max	2	2	2	2	2	2	5	4	5	4	5	4
Gesamt	\bar{x}	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6	0,5	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	s	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	0,9

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Tabelle 45: Deskriptive Statistik von Rückenkrümmung und Schwanzhaltung an den Untersuchungstagen 2, 3 und 4 p.p. in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500.

Betrieb		Rückenkrümmung						Schwanzhaltung					
		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	0,35	0,43	0,49	0,25	0,53	0,38	0,05	0,18	0,15	0,07	0,08	0,12
	min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	max	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	\bar{x}	0,32	0,33	0,29	0,25	0,27	0,34	0,22	0,21	0,29	0,20	0,29	0,24
	min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	max	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	\bar{x}	0,35	0,38	0,42	0,34	0,44	0,41	0,12	0,13	0,26	0,16	0,21	0,24
	min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	max	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt	\bar{x}	0,34	0,38	0,40^a	0,28^b	0,41	0,38	0,13	0,17	0,24^a	0,14^b	0,20	0,20
	s	0,48	0,49	0,50	0,45	0,50	0,49	0,33	0,38	0,43	0,35	0,40	0,40

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe, ^{ab} = signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p < 0,01, Einfaktorielle Varianzanalyse)

10.4.3 Deskriptive Statistik der Laborparameter

In den Tabellen 46 – 49 finden sich die deskriptiven Lagemaße der erhobenen Laborparameter. Die Abbildungen 39 – 41 zeigen zudem grafisch die Dynamik der Hp Konzentrationen im Serum der behandelten und unbehandelten Kühe auf den drei Betrieben an den Tagen 2 (vor der Behandlung), 4 und 6 p.p.

Tabelle 46: Deskriptive Statistik der Serum Haptoglobinkonzentration an den Untersuchungstagen 2, 4 und 6 p.p. auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Haptoglobin (g/l)					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	0,50	0,44	0,83	0,83	0,74	0,80
	min	0,12	0,08	0,09	0,10	0,09	0,12
	max	2,21	1,17	2,56	2,55	2,45	2,63
	s	0,39	0,23	0,69	0,67	0,71	0,64
2	\bar{x}	0,71	0,72	1,04	0,91	1,06	0,81
	min	0,19	0,20	0,29	0,15	0,14	0,14
	max	1,91	2,23	2,58	2,37	2,69	2,41
	s	0,34	0,45	0,65	0,68	0,69	0,66
3	\bar{x}	0,50	0,46	0,85	0,73	0,77	0,70
	min	0,21	0,16	0,17	0,16	0,16	0,15
	max	1,69	1,43	1,85	2,02	1,91	1,95
	s	0,26	0,24	0,51	0,50	0,56	0,59
Gesamt	\bar{x}	0,57	0,54	0,90	0,82	0,85	0,77
	s	0,35	0,34	0,63	0,62	0,67	0,63

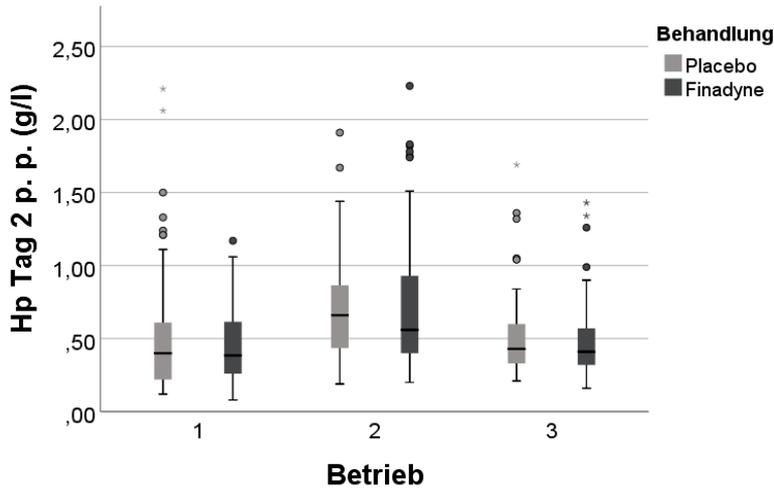


Abbildung 39: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 2 p.p. (vor der Behandlung)

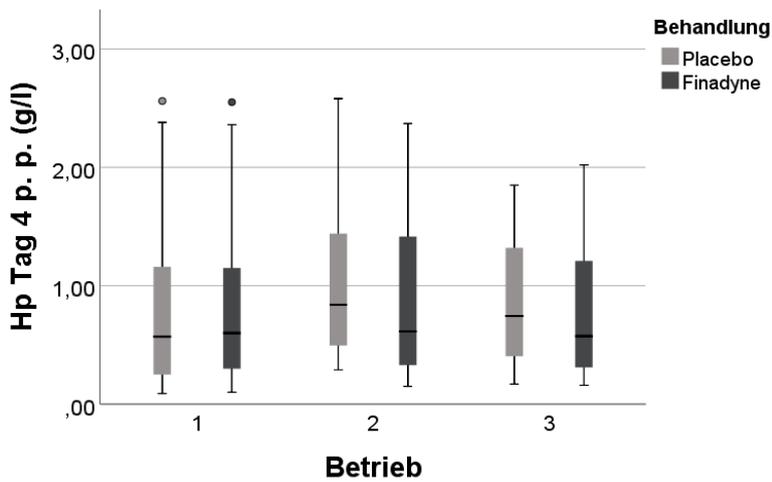


Abbildung 40: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 4 p.p

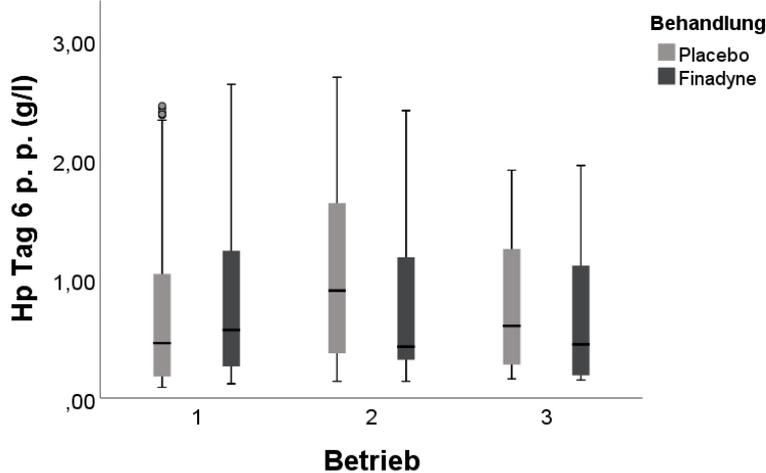


Abbildung 41: Boxplots der Serum Haptoglobinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Studienbetrieben an Tag 6 p.p.

Anhang

Tabelle 47: Deskriptive Statistik der Serum NEFA- und BHB Konzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf drei Betrieben. N = 500

Betrieb		NEFA (mmol/l)						BHB (mmol/l)					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	0,28	0,37	0,29	0,31	0,31	0,33	0,62	0,68	0,65	0,67	0,65	0,68
	min	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,32	0,35	0,31	0,39	0,35
	max	0,96	2,08	0,94	1,20	1,28	0,89	1,11	1,70	1,07	3,70	1,35	3,55
2	\bar{x}	0,53	0,54	0,60	0,55	0,62	0,63	0,76	0,76	0,85	0,84	0,94	0,88
	min	0,15	0,11	0,19	0,16	0,12	0,10	0,49	0,40	0,45	0,40	0,50	0,38
	max	2,18	1,81	2,01	1,34	2,18	1,87	1,22	1,22	3,00	3,57	2,85	4,39
3	\bar{x}	0,57	0,52	0,63	0,58	0,66	0,61	0,62	0,61	0,70	0,66	0,74	0,68
	min	0,02	0,06	0,19	0,12	0,11	0,15	0,24	0,08	0,17	0,02	0,09	0,03
	max	1,77	1,70	1,89	2,09	1,64	1,73	1,13	1,07	1,32	1,17	1,74	1,74
Gesamt	\bar{x}	0,46	0,48	0,50	0,49	0,53	0,52	0,66	0,68	0,73	0,74	0,77	0,74
	s	0,32	0,35	0,32	0,30	0,35	0,34	0,17	0,22	0,29	0,40	0,33	0,39

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Tabelle 48: Deskriptive Statistik der Serum Albumin- und Totalproteinkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Albumin (g/l)						Totalprotein (g/l)					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	35,3	36,2	35,0	35,8	35,1	35,6	68,2	69,1	69,8	69,6	71,2	71,1
	min	26,9	30,3	21,5	30,8	23,9	30,2	51,3	54,7	54,4	60,1	56,2	60,6
	max	39,5	41,1	40,1	39,6	40,2	39,7	82,9	89,4	86,3	82,2	87,4	84,3
2	\bar{x}	36,9	36,6	36,5	36,4	36,3	36,5	65,7	66,5	67,8	68,3	69,4	70,3
	min	30,9	28,7	27,0	31,1	28,6	29,7	55,2	54,4	49,7	57,9	56,1	56,5
	max	41,2	40,7	43,8	40,9	43,3	42,6	84,0	78,8	82,0	79,7	82,0	80,4
3	\bar{x}	35,8	35,9	35,1	35,5	35,2	35,3	68,7	67,6	69,2	68,2	69,9	68,9
	min	22,9	29,8	24,1	23,4	28,5	20,7	50,7	53,8	47,7	50,2	56,1	50,1
	max	42,9	40,4	41,7	43,1	41,6	40,2	85,3	80,3	86,3	84,8	82,4	81,1
Gesamt	\bar{x}	36,0	36,2	35,5	35,9	35,5	35,8	67,5	67,8	68,9	68,7	70,2	70,1
	s	2,3	2,2	3,0	2,4	2,9	2,6	6,0	5,4	6,1	5,1	5,6	5,4

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

Tabelle 49: Deskriptive Statistik der Serum Calcium- und Phosphorkonzentrationen in der Placebo- bzw. Finadyne® Transdermal Gruppe auf den drei Betrieben. N = 500

Betrieb		Calcium (mmol/l)						Phosphor (mmol/l)					
		Tag 2		Tag 4		Tag 6		Tag 2		Tag 4		Tag 6	
		P	F	P	F	P	F	P	F	P	F	P	F
1	\bar{x}	1,72	1,76	2,11	2,07	2,15	2,18	1,30	1,33	1,50	1,50	1,69	1,70
	min	0,96	1,01	1,04	1,30	1,68	1,47	0,49	0,63	0,16	0,39	0,44	0,82
	max	2,23	2,31	2,89	2,73	2,59	2,81	2,16	2,39	2,62	2,40	2,50	2,72
2	\bar{x}	1,87	1,78	2,03	2,06	2,11	2,14	1,60	1,52	1,65	1,72	1,78	1,81
	min	0,97	1,08	0,96	1,38	1,58	1,16	0,69	0,70	0,64	0,84	1,19	1,08
	max	2,59	2,25	2,67	2,53	2,67	2,78	2,83	2,36	2,72	2,39	2,58	2,70
3	\bar{x}	1,85	1,91	2,10	2,12	2,15	2,19	1,40	1,46	1,52	1,62	1,62	1,70
	min	1,15	1,10	1,68	1,28	1,62	1,62	0,16	0,54	0,82	0,69	0,97	0,99
	max	2,57	2,37	2,60	2,54	2,67	2,54	2,62	2,12	2,28	2,77	2,37	2,63
Gesamt	\bar{x}	1,81	1,82	2,08	2,08	2,14	2,17	1,43	1,44	1,58	1,61	1,70	1,73
	s	0,28	0,28	0,27	0,23	0,20	0,21	0,42	0,40	0,38	0,38	0,31	0,33

P = Placebo Gruppe, F = Finadyne® Transdermal Gruppe

10.4.4 Deskriptive Statistik der Erkrankungsfälle und Abgänge innerhalb der ersten 30 Tage post partum

Tabelle 50 zeigt die Anzahl der im Betrieb dokumentierten Erkrankungsfälle und Abgänge innerhalb der ersten 30 Tage p.p.

Tabelle 50: Deskriptive Statistik der vom Betriebspersonal dokumentierten Erkrankungsfälle sowie Abgänge innerhalb der ersten 30 Tage p.p. auf den drei Betrieben

Betrieb		MF	MET	MAST	LMV	KET	ABG		
							Schl.	Verend.	Ges.
1	N	1	13	15	1	5	5	-	5
	Tag (\bar{x})	9	12	13	8	8	27	-	27
2	N	-	4	6	3	1	1	2	3
	Tag (\bar{x})	-	7	14	8	12	28	14	19
3	N	1	8	17	-	2	6	1	7
	Tag (\bar{x})	28	11	11	-	17	19	4	17

MF = Milchfieber, MET = Metritis, MAST = Mastitis, LMV = Labmagenverlagerung, KET = Ketose, ABG = Abgänge, Schl. = Schlachtung, Verend. = Verendung, Ges. = Gesamt

10.4.5 Deskriptive Statistik der Milchleistung und Milch Inhaltsstoffe

Tabelle 51 erläutert den jeweiligen Stichprobenumfang sowie den durchschnittlichen Melktag der Herde bei der Milchleistungsprüfung (MLP) in den drei Studienbetrieben der Hauptstudie. Während der Probennahme setzte jeder Betrieb einmal die monatliche MLP aus, sodass nicht für jede Studienkuh aus jedem Monat Daten vorliegen. Der resultierende Stichprobenumfang je MLP hing zudem vom zeitlichen Abstand zwischen den beiden MLP und von der Anzahl an Studienkühen in der Kolostrumphase (nicht geprüft) ab. Tabelle 52 zeigt die Ergebnisse der ersten 8 monatlichen MLP sowie die 305 Tage Leistungsdaten.

Tabelle 51: Deskriptive Statistik des Stichprobenumfanges und des durchschnittlichen Melktagess der jeweiligen Milchleistungsprüfung auf den drei Betrieben

MLP	Betrieb 1		Betrieb 2		Betrieb 3		Gesamt	
	N	MT (\bar{x})	N	MT (\bar{x})	N	MT (\bar{x})	N	MT (\bar{x})
1	131	25	142	27	132	32	405	28 ± 19
2	133	66	144	61	146	67	423	65 ± 20
3	132	94	137	95	138	106	407	98 ± 20
4	126	120	132	136	128	142	386	134 ± 17
5	123	151	124	169	123	174	370	165 ± 17
6	122	183	119	200	119	205	360	196 ± 16
7	120	214	116	232	113	234	349	227 ± 16
8	116	247	109	262	107	273	332	260 ± 19

MLP = Milchleistungsprüfung, N = Stichprobenumfang, MT = Melktag, \bar{x} = arithmetisches Mittel, Streubreite der Standardabweichung für die Melktage in den Betrieben: 18 - 22 Tage .

Anhang

Tabelle 52: Deskriptive Statistik der Milchleistungen und Milchinhaltsstoffe als Durchschnittswerte der ersten 8 Milchleistungsprüfungen sowie der 305 Tage Leistung von Erst- und Mehrkalbskühen auf den drei Studienbetrieben der Hauptstudie

	Laktationsgruppe	Betrieb 1		Betrieb 2		Betrieb 3	
		1.	≥ 2.	1.	≥ 2.	1.	≥ 2.
MLP	N	30	86	53	56	27	80
(8 Monate)	Tage in Milch	163 ± 87	157 ± 87	163 ± 89	153 ± 88	155 ± 85	155 ± 84
	Milch [kg]	28 ± 6	37 ± 9	33 ± 6	40 ± 9	31 ± 5	37 ± 8
	ECM [kg]	28 ± 5	37 ± 8	33 ± 6	39 ± 9	30 ± 4	36 ± 6
	Milchfett [%]	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,6	3,8 ± 0,7	4,0 ± 0,9	3,8 ± 0,5	3,9 ± 0,6
	Milchfett [kg]	1,1 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,4	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3
	Milcheiweiß [%]	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3
	Milcheiweiß [kg]	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,2
	Harnstoff [mmol/l]	233 ± 41	222 ± 40	230 ± 38	235 ± 40	233 ± 58	250 ± 64
	ZZ [x1.000/ml]	95 ± 172	249 ± 751	269 ± 859	261 ± 695	127 ± 452	204 ± 613
	ZZ [LinS]	2,0 ± 1,4	2,6 ± 1,9	2,4 ± 2,0	2,9 ± 1,9	1,5 ± 1,6	2,1 ± 2,1
305 T Leistung	N	34	106	54	56	42	112
	Milch [kg]	8.638 ± 1.352	11.403 ± 1.525	10.069 ± 1.181	11.983 ± 2.230	7.409 ± 3.372	9.650 ± 3.096
	ECM [kg]	8.663 ± 1.246	11.341 ± 1.298	9.733 ± 1.087	11.611 ± 2.146	7.141 ± 3.132	9.364 ± 2.987
	Milchfett [%]	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,5
	Milchfett [kg]	342 ± 50	450 ± 54	380 ± 52	456 ± 97	276 ± 120	363 ± 118
	Milcheiweiß [%]	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2
	Milcheiweiß [kg]	302 ± 46	387 ± 47	330 ± 34	389 ± 72	246 ± 112	323 ± 105

MLP = Milchleistungsprüfung, T = Tage, N = Stichprobenumfang (oben: Anzahl Kühe, die in allen 8 MLPs geprüft wurden; unten: Anzahl Kühe, deren 305 Tage Leistung vorlag), ECM = Energiekorrigierte Milchmenge (engl.: *Energy-Corrected Milk*, ECM) (Formel: $ECM [kg] = (Milch [kg] * ((0.38 * Milchfett [%]) + (0.21 * Milcheiweiß [%]) + 1.05) / 3.28)$, ZZ = Zellzahl, LinS = *Linear Score* (nach ALI und SHOOK (1980)). Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung.

10.4.6 Deskriptive Statistik der Fruchtbarkeit

Die deskriptive Statistik der wichtigsten Fruchtbarkeitskennzahlen von Erst- und Mehrkalbskühen auf den drei Betrieben kann Tabelle 53 entnommen werden.

Tabelle 53: Deskriptive Statistik der Fruchtbarkeitskennzahlen von Erst- und Mehrkalbskühen auf den drei Studienbetrieben der Hauptstudie

Laktationsgruppe	Betrieb 1		Betrieb 2		Betrieb 3		Gesamt	
	1.	≥ 2.	1.	≥ 2.	1.	≥ 2.	1.	≥ 2.
N	27	82	54	70	28	80	109	232
EBE [%]	40	37	42	14	36	44	40	33
Rastzeit [Tage]	82 ± 20	82 ± 26	75 ± 17	71 ± 16	85 ± 12	86 ± 20	79 ± 17	80 ± 22
Güstzeit [Tage]	118 ± 60	115 ± 61	127 ± 67	137 ± 56	132 ± 66	119 ± 50	126 ± 65	123 ± 57
Besamungsindex	2,1 ± 1,4	1,9 ± 1,3	2,6 ± 2,2	3,1 ± 1,8	2,4 ± 1,7	1,9 ± 1,2	2,4 ± 1,9	2,3 ±

EBE = Erstbesamungserfolg, Besamungsindex = Anzahl Besamungen bis zur erfolgreichen Konzeption.

Publikationsverzeichnis

Schmitt, R. (2018)

Vortrag „Vergleich der Reaktion und Aussage verschiedener im Blut bestimmter Parameter zur Beurteilung der Akute Phase Reaktion bei Milchkühen“

43. Leipziger Fortbildungsveranstaltung Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung

Leipzig, 22.06.2018

Schmitt, R. (2019)

Vortrag „Eignung der Haptoglobinkonzentration im Serum von frischlaktierenden Milchkühen als Frühindikator zur Bewertung der Tiergesundheit von Einzelkühen und des Bestandes in der Folgelaktation“

44. Leipziger Fortbildungsveranstaltung Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung

Leipzig, 21.06.2019

Schmitt, R. (2019)

Vortrag „Correlation of Serum Haptoglobin Level of Fresh Dairy Cows to Clinical and Laboratory Health Parameters“

European Buiatrics Congress

's-Hertogenbosch, 12.09.2019

Schmitt, R. (2019)

Vortrag „Correlation of Serum Haptoglobin Level of Fresh Dairy Cows to Clinical and Laboratory Health Parameters“

12. Doktorandensymposium, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Berlin, 27.09.2019

Schmitt, R., Pieper, L., Gonzalez-Grajales, L. A., Swinkels, J., Gelfert, C.-C., Staufenbiel, R. (2021)

Wissenschaftlicher Artikel „Evaluation of different acute-phase proteins for herd health diagnostics in early postpartum Holstein Friesian dairy cows“

Journal of Dairy Research, Vol. 88, Issue 6, Pages 33 – 37

Online Veröffentlichung: 17.02.2021

Schmitt, R., Pieper, L., Staufenbiel, R. (2021)

Wissenschaftlicher Artikel „Comparison of two different measurement techniques and three sample materials for bovine haptoglobin in early postpartum Holstein Friesian dairy cows”

EC Veterinary Science, Vol. 6, Issue 6, Pages 10 – 21

Online Veröffentlichung: 27.05.2021

Schmitt, R., Pieper, L., Borchardt, S., Swinkels, J., Gelfert, C.-C., Staufenbiel, R. (2022)

Wissenschaftlicher Artikel „Effects of a single transdermal administration of Flunixin Meglumine in early postpartum Holstein Friesian dairy cows: Part 1. Inflammatory and metabolic markers, uterine health and indicators of pain”

Journal of Dairy Science, Vol. 106, Issue 1, Pages 624 – 640

Online Veröffentlichung: 13.01.2022

Schmitt, R., Pieper, L., Borchardt, S., Swinkels, J., Gelfert, C.-C., Staufenbiel, R. (2022)

Wissenschaftlicher Artikel: „Effects of a single transdermal administration of Flunixin Meglumine in early postpartum Holstein Friesian dairy cows: Part 2. Milk yield, culling risk and reproductive performance”

Journal of Dairy Science, Vol. 106, Issue 1, Pages 641 – 652

Online Veröffentlichung: 01.11.2022

Schmitt, R. (2022)

Vortrag “Effects of a single postpartum Flunixin Meglumine treatment on health, milk yield and fertility of Holstein Friesian dairy cows in Northeast Germany”

World Buiatrics Congress

Madrid, 04.09.2022

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. R. Staufenbiel für die Vergabe dieses interessanten und vielseitigen Dissertationsprojektes sowie die stets beeindruckend zielführende und zugleich neue Perspektiven eröffnende Unterstützung auf dem Weg zu der nun vorliegenden Arbeit bedanken. Ich hätte mir keine bessere Betreuung vorstellen können und bin stolz und dankbar, nicht nur Ihre Doktorandin, sondern auch Ihre Mitarbeiterin zu sein. Bei meiner Familie bedanke ich mich vielmals für die emotionale Unterstützung während der Studie und dem Schreibprozess sowie bei meinen Eltern insbesondere für die Ermöglichung des Studiums, welches ich mir gewünscht habe, seit ich denken kann.

Für die vielen gut gemeinten Ratschläge und die Unterstützung bei der Statistik bedanke ich mich herzlich bei Laura Pieper und Stefan Borchardt.

Ein tiefgreifender Dank geht an die jeweilige Leitung und Belegschaft der Betriebe, welche an den Studien beteiligt waren. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Dr. Edgar Coym, Familie Wolters und Hellmuth Riestock und mich dabei für das Vertrauen in meine Arbeit und die Teilnahme an meiner Studie bedanken. Zudem kann ich nicht oft genug betonen, mit welcher Offenheit und Warmherzigkeit ich von meinen Studienbetrieben aufgenommen und unterstützt wurde. Thomas und Steffi, danke, für alles, was ich bei Euch lernen und mitnehmen durfte und für den bis heute bestehenden guten Kontakt. Andries und Mary, Eckhardt und Wiebke, danke für die großartige Unterstützung.

Ein großer Dank gilt außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Tierarztpraxis Dr. Brand, Tierarztpraxis Dr. Urzynecok und Tierarztpraxis Dr. Bergmann, insbesondere seien Volker, Nadin, Lutz, Janine, Nicol und Uwe genannt. Ihr habt einen großen Teil dazu beigetragen, dass ich während der langwierigen Probennahme nicht die Nerven verloren, sondern sogar noch praktische Fertigkeiten dazugewonnen und den fachlichen Dialog geübt habe. Für diese Möglichkeit bin ich Euch für immer dankbar.

Norbert, Jana, Mario, vielen Dank für die unglaublich humorvolle und herzliche Begleitung meiner Studie. Roger, Max, Philipp, Herr und Frau Pansegrau, vielen Dank für die täglichen (und nächtlichen) Gespräche, das Beisammensein und meinen Lieblingspullover. Ralf, Christian, Stephan und Ulf, vielen Dank für die privaten Klauenfortbildungen und Besamungslehrgänge. Moni, Gabi und Melanie, danke für alles! Dominik, vielen Dank für das (überwiegend nächtliche) gute Entertainment! Liane, Ilona, Madeleine, danke für Eure Unterstützung. Familie Pieper, vielen Dank für die sichere Unterbringung in den letzten drei Monaten der Studie.

Ein großer Dank geht nicht zuletzt an Jacqueline Baeumer und Dr. Corinna Weber für die scheinbar nicht enden wollenden Analysen meiner Proben im Labor sowie an Lisa für die herausragende Unterstützung in der Bestandsbetreuung.

Finanzierungsquellen

Die Firma *Intervet Deutschland GmbH (Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim)* hat die in dieser Arbeit beschriebenen Studien finanziell unterstützt. Die Firma vertreibt das getestete Produkt *Finadyne® Transdermal* auf dem Deutschen Tierarzneimittelmarkt.

Interessenskonflikte

Es liegen keine Interessenskonflikte vor, die den Inhalt der vorliegenden Arbeit unangemessen beeinflusst haben könnten. Die beschriebenen Ergebnisse entstammen einer ausführlichen Datenerhebung und -auswertung nach korrekter wissenschaftlicher Vorgehensweise der Hypothesenprüfung.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich diese Arbeit selbstständig angefertigt und dabei ausschließlich auf die genannten Quellen und Hilfen zurückgegriffen habe.

Berlin, den 14.03.2023

Ruth Schmitt

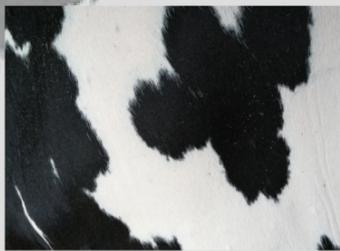
Deklaration des eigenen Arbeitsanteils an den vorliegenden Studien

	Vorstudie	Hauptstudie
Studienplanung	++	++
praktische Versuchsdurchführung	+++	+++
Datenacquire und -aufbereitung	+++	+++
Datenanalyse	+++	+++
Verfassen des Manuskripts	+++	+++
Editieren des Manuskripts	++	++

Erläuterung: +++: > 70 %, ++: 50 – 70 %, +: < 50 %



9 783967 292046



mbvberlin | mensch und buch verlag
49,90 Euro | ISBN 978-3-96729-204-6