

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

Untersuchung von Einflussfaktoren auf die postpartale Konzentration
an Beta-Hydroxybutyrat im Blutserum von Milchkühen und deren
Beziehung zur Milchleistung und Tiergesundheit in der Folgelaktation

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Susann Richter

Tierärztin aus Hoyerswerda

Berlin 2017

Journal-Nr.: 3924

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows; animal health; milk yield; lactation; ketosis; 3-hydroxybutyric acid;
fatty acids; monitoring; impact; blood sampling

Tag der Promotion: 10.03.2017

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

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

ISBN: 978-3-86387-804-7

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2017

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

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 2017

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Ketose.....	2
2.1.1	Wesen und Einteilung.....	2
2.1.2	Vorkommen	2
2.1.3	Bedeutung	4
2.1.3.1	Eutergesundheit	4
2.1.3.2	Fruchtbarkeit	5
2.1.3.3	Ökonomie	6
2.1.3.4	Auswirkungen	7
2.1.4	Ätiologie	8
2.1.4.1	Endogene Faktoren	8
2.1.4.1.1	Genetische Disposition	8
2.1.4.1.2	Laktationszahl und Milchleistung	8
2.1.4.1.3	Antepartaler Fettansatz	9
2.1.4.1.4	Körperkondition	10
2.1.4.1.5	Kritische biologische Phase	11
2.1.4.1.6	Negative Energiebilanz.....	12
2.1.4.1.7	Fettmobilisationssyndrom.....	14
2.1.4.2	Exogene Faktoren.....	14
2.1.4.2.1	Haltungsform	14
2.1.4.2.2	Jahreszeit.....	15
2.1.4.2.3	Ketogene Futtermittel.....	15
2.1.4.2.4	Ernährungsmängel	16
2.1.5	Pathogenese.....	17
2.1.5.1	Hepatogene Ketogenese	17
2.1.5.2	Ruminogene Ketogenese	19
2.1.5.3	Mammäre Ketogenese	20
2.1.5.4	Hormonelle Regulation.....	20
2.1.5.4.1	Insulin und Glukagon	20
2.1.5.4.2	Insulin und Somatotropin.....	21
2.1.5.4.3	Insulin und Milchleistung	21

2.1.5.5	Immunkompetenz.....	22
2.1.6	Klinik.....	22
2.1.7	Diagnostik.....	23
2.1.7.1	Ketonkörper.....	23
2.1.7.1.1	Ketonkörper im Harn	23
2.1.7.1.2	Ketonkörper in der Milch.....	24
2.1.7.1.3	Ketonkörper im Blut.....	25
2.1.7.2	Freie Fettsäuren (NEFA).....	26
2.1.7.3	Einflüsse auf die Konzentration	27
2.1.7.3.1	Diurnaler Rhythmus.....	28
2.1.7.3.2	Blutentnahmeort.....	29
2.1.7.4	Referenzwerte	29
2.1.7.5	Milchinhaltsstoffe.....	32
2.1.7.5.1	Milchfett.....	32
2.1.7.5.2	Milcheiweiß	32
2.1.7.5.3	Milchfett/Milcheiweiß-Quotient.....	33
2.1.7.6	Leberfettgehalt.....	33
2.1.8	Prognose	34
2.1.9	Therapie.....	35
2.1.10	Prophylaxe	35
2.1.11	Kexxtone®.....	36
2.1.11.1	Art und Anwendung	37
2.1.11.2	Wirkstoff.....	37
2.1.11.3	Risiko-Nutzen-Verhältnis.....	37
2.1.11.4	Blutparameter	38
2.1.11.5	Prävalenzreduktion	399
2.1.11.6	Futtereffizienz	39
2.1.11.7	Milchleistung	39
3	Material und Methoden.....	41
3.1	Allgemeines.....	41
3.1.1	Betriebsdaten.....	41
3.1.2	Aufstallung.....	41
3.1.2.1	Produktionsstall	41
3.1.2.2	TMF-Stall (Transition Management Facility).....	42

3.1.2.3	Trockensteher.....	43
3.1.2.4	Kalbung.....	43
3.1.2.5	Frischmelker.....	44
3.1.3	Fütterung.....	44
3.1.4	Fruchtbarkeit.....	44
3.1.4.1	Erstlaktierende Tiere.....	45
3.1.4.2	Mehrlaktierende Tiere.....	45
3.2	Probengewinnung und Probenbehandlung.....	46
3.2.1	Probenplan.....	46
3.2.2	Probenentnahme.....	46
3.2.3	Probenaufbereitung.....	47
3.3	Probenanalyse.....	47
3.3.1	Bestimmungsmethode.....	47
3.3.2	Messkontrolle.....	48
3.4	Erhebung der Herdendaten und Erkrankungen.....	48
3.5.	Biostatistische Auswertung.....	50
4	Ergebnisse.....	52
4.1	Deskriptive Statistik des Datensatzes.....	52
4.1.1	Nominale und ordinale Variablen.....	52
4.1.2	Kontinuierliche Variablen.....	54
4.2	Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration im Blut.....	57
4.2.1	Laktationszahl.....	57
4.2.2	Färse/Kuh.....	59
4.2.3	Trockenstehdauer.....	62
4.2.4	RFD.....	63
4.2.5	Kexxtone®.....	68
4.2.6	Kalbemonat.....	71
4.2.7	Kalbeverlauf.....	73
4.2.8	Kalbanzahl.....	74
4.2.9	Kalbgeschlecht.....	76
4.2.10	Kälbergewicht.....	78
4.2.11	Stoffwechselfparameter.....	80
4.2.11.1	BHB.....	80
4.2.11.2	NEFA.....	82

4.3	Einfluss der BHB auf die Tiergesundheit.....	87
4.3.1	Gesundheitsstatus	87
4.3.2	Krankheitsfälle	90
4.3.3	Ersterkrankung	91
4.3.4	Erkrankungen.....	92
4.3.4.1	Ketose	93
4.3.4.2	Labmagenverlagerung	98
4.3.4.3	Gebärparese	101
4.3.4.4	Nachgeburtsverhaltung	103
4.3.4.5	Metritis.....	105
4.3.4.6	Mastitis	107
4.3.4.7	Lahmheit.....	108
4.3.5	Fruchtbarkeitsparameter	108
4.4	Einfluss der BHB auf die Milchleistung.....	113
4.4.1	Milchmenge Woche eins	114
4.4.2	Tagesmilchmaximum Woche drei bis sieben	115
4.4.3	Wochenmilchmaximum Woche drei bis sieben.....	117
4.4.4	305-Tage-Leistung.....	118
4.5	Multiplres Modell.....	120
4.5.1	Modell Erstlaktierende	120
4.5.2	Modell Mehrlaktierende	122
4.6	Multiple logistische Regressionsanalyse	125
4.6.1	Modell Ketose	125
5	Diskussion	131
5.1	Bewertung der Daten.....	131
5.2	Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration im Blut	132
5.2.1	Laktationszahl.....	132
5.2.2	Färse/Kuh	133
5.2.3	Trockenstehdauer	134
5.2.4	RFD	135
5.2.5	Kexxtone®.....	136
5.2.6	Kalbemonat	136
5.2.7	Kalbeverlauf	137
5.2.8	Kalbanzahl.....	137

5.2.9	Kalbgeschlecht	138
5.2.10	Kalbgewicht.....	138
5.2.11	BHB	139
5.2.12	NEFA.....	139
5.3	Einfluss der BHB auf die Tiergesundheit.....	140
5.3.1	Gesundheitsstatus	141
5.3.2	Krankheitsfälle	141
5.3.3	Ersterkrankung	142
5.3.4	Erkrankungen.....	142
5.3.4.1	Ketose	142
5.3.4.2	Labmagenverlagerung	144
5.3.4.3	Gebärparese	144
5.3.4.4	Nachgeburtshaltung	145
5.3.4.5	Metritis.....	145
5.3.4.6	Mastitis.....	145
5.3.4.7	Lahmheit.....	146
5.3.5	Fruchtbarkeitsparameter	146
5.4	Einfluss der BHB auf die Milchleistung	147
5.4.1	Milchmenge erste Woche	148
5.4.2	Tagesmilchmaximum dritte bis siebente Woche.....	148
5.4.3	Wochenmilchmaximum dritte bis siebente Woche	148
5.4.4	305-Tage-Leistung	149
5.5	Multiples Modell.....	149
5.5.1	Modell Erstlaktierende	149
5.5.2	Modell Mehrlaktierende	150
5.6	Multiple logistische Regressionsanalyse	151
5.6.1	Modell Ketose	151
6	Schlussfolgerungen.....	153
7	Zusammenfassung	156
8	Summary.....	158
9	Literaturverzeichnis.....	160

Abkürzungsverzeichnis

AcAc	Acetoacetat
Ac	Aceton
a.p.	ante partum
BCS	Body Condition Score
BHB	β -Hydroxybutyrat
BI	Besamungsindex
d	Tag
EKA	Erstkalbealter
FWZ	Freiwillige Wartezeit
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	reduzierte Form von NAD
NEB	negative Energiebilanz
NEFA	nonesterified fatty acids; Freie Fettsäuren
NEL	Netto-Energie-Laktation
NGV	Nachgeburtsverhaltung
p.p.	post partum
RFD	Rückenfettdicke
Sig.	Signifikanz
STH	Somatotrophes Hormon
TAG	Triacylglyceride
TMR	Totalmischration
ZKZ	Zwischenkalbezeit
ZTZ	Zwischentragezeit

1 Einleitung

In den letzten zehn Jahren verringerte sich in Deutschland die Zahl der Milchviehbetriebe um ein Drittel, wobei die Zahl der Milchkühe und deren Milchleistung anstieg. In den größer werdenden Herden steht das Zusammenspiel zwischen Management, Umwelt, Fütterung und Tiergesundheit im Vordergrund, um das genetische Milchleistungspotential auszuschöpfen. Bislang ist keine Obergrenze für die Milchleistung pro Kuh sichtbar. Mit steigender Leistung nimmt jedoch die Stoffwechselbelastung der Milchkuh zu. In den ersten Laktationswochen entsteht ein Konflikt zwischen dem begrenzten Vermögen, Trockensubstanz aufzunehmen und dem sprunghaften Anstieg des Energiebedarfes für die Milchleistung. Es entwickeln sich Produktionskrankheiten, die durch die sehr hohe metabolische Belastung und der negativen Energiebilanz entstehen. Eine der bedeutsamsten Stoffwechselerkrankungen ist die Ketose.

Die Krankheit Ketose ist schon seit über einem Jahrhundert bekannt, wobei die steigenden Herdenleistungen die Erkrankungshäufigkeit nicht wesentlich beeinflusst, entscheidend ist das Niveau des Herdenmanagements. Die Prävalenz der klinischen Ketose wird mit circa 4% angegeben (Ingvarsen et al., 2003). Die durchschnittliche subklinische Ketoserate beträgt in Europa 21,8% (Suthar et al., 2013). Die subklinische Erkrankung verursacht keine sichtbaren Symptome, wirkt sich aber auf Leistung, Gesundheit, Lebensdauer und Fruchtbarkeit aus. Um die Stoffwechselsituation der Milchkuh zu beurteilen und die Diagnose Ketose zu stellen, wird die Ketonkörpermenge bestimmt. Im besonderen Maße hat sich die postpartale β -Hydroxybutyrat (BHB)-Bestimmung im Blut etabliert.

In der vorliegenden Arbeit wird die seit über hundert Jahren bekannte Krankheit Ketose dargestellt und eine Aktualisierung der Literatur vorgenommen. Besonderes Augenmerk liegt auf der Verwendung von „Cutpoints“ für die subklinische Ketose, um das Risiko für Folgeerkrankungen und Leistungseinbußen abzuschätzen. Unter Verwendung des BHB zur Beurteilung des Energiestoffwechsels soll geklärt werden, welche Faktoren die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration vierzehn Tage ante partum bis sieben Tage post partum beeinflussen und welcher Zusammenhang zwischen der BHB-Konzentration eine Woche post partum und der Milchleistung sowie der Tiergesundheit besteht. Abschließend soll ein multiples Modell für erstlaktierende und mehrlaktierende Tiere erstellt werden, das den Zusammenhang zwischen BHB und den Prädiktoren darstellt. Außerdem soll durch eine Regressionsanalyse geklärt werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, an Ketose zu erkranken haben.

2 Literaturübersicht

2.1 Ketose

2.1.1 Wesen und Einteilung

Die Ketose stellt eine subakute bis chronische Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels dar. Durch eine verminderte Blutzuckerkonzentration und den damit verbundenem niedrigen Insulinspiegel reichern sich Ketonkörper in Blut, Harn und Milch an (Baird, 1982). Die Lipolyse setzt ein und die Konzentration der Freien Fettsäuren im Blutplasma steigt an. Trotz fließender Übergänge der Stadien wird zwischen nichtpathologisch erhöhter Ketogenese, subklinischer und klinischer Ketose unterschieden (Rossow et al., 1991).

Die Ketose kann in vier verschiedene Formen eingeteilt werden (Kronfeld, 1982).

- a) Primäre Ketose (entsteht, wenn die Leistungs- und Erhaltungsenergieanforderungen nicht durch den Energiegehalt der Nahrung gedeckt werden können, z.B. durch Futtermangel, schnellem Futterwechsel, unzureichender Futterqualität, Missverhältnissen des Energie- und Proteinanteils in der Futtermittelration)
- b) Sekundäre Ketose (entwickelt sich bei einer eingeschränkten Futteraufnahme durch eine Grunderkrankung)
- c) Alimentäre Ketose (entsteht durch die ruminogene Ketogenese bei ketogen wirkenden Substanzen im Futter)
- d) Spontane Ketose (Entstehungsweise nicht vollständig geklärt; individuelle Disposition hinsichtlich der Insulinproduktion oder Ansprechbarkeit der Insulinrezeptoren)

2.1.2 Vorkommen

Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz der klinischen Ketose schwanken stark (Tab. 1). Einerseits wird das Auftreten der Erkrankung in der Literatur mit unter fünf Prozent angegeben, andererseits gibt es Quellen, die von einer viel größeren Häufigkeit sprechen.

Tabelle 1: Prävalenz der klinischen Ketose

Autor, Jahr	Prävalenz
Emery et al., 1969	12% Kühe, 2% Färsen
Baird, 1982	2-15% (USA, Europa)
Kauppinen, 1983	17,9%
Andersson u. Emanuelson, 1985	3,6%
Bendixen et al., 1987	4,4%,
Klug et al., 1989	3,5-13,5%
Gröhn et al., 1998	Durchschnittlich 5,0% 1. Laktation 4,2% 2. Laktation 3,9% 3. Laktation 6,0% 4. Laktation 8,3% 5. Laktation 6,1% ≥6. Laktation 7,7%
Cook, 1999	7,6%
Ingvartsen et al., 2003	4,1%
Ingvartsen et al., 2006	2-20% in 3.-6. Woche p.p.
Berge und Vertenten, 2014	Maximum 23%

Die Prävalenz der subklinischen Ketose ist abhängig vom gewählten „Cutoff“ der BHB-Konzentration. Der Cutpoint ist der Wert, bei dem eine höhere Empfänglichkeit gegenüber Erkrankungen sichtbar wird oder es zu einer Futter- oder Leistungsdepression kommt. Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz der subklinischen Ketose bewegen sich zwischen 8,9 % und 80 % (Tab. 2).

Tabelle 2: Prävalenz subklinische Ketose

Autor, Jahr	Prävalenz
Schäfer u. Bethe, 1976	16,3 %; Alter > zehn Jahre 37 %
Berglund u. Larsson, 1983	Durchschnittlich 26,1 % erste Laktation 12,4 % zweite Laktation 31,7 % dritte Laktation 30 % vierte Laktation 36 %
Kauppinen, 1983	31,8 %
Dohoo u. Martin, 1984	12,1 % in Studie; bis 34 % untersuchte Herden
Andersson u. Emanuelson, 1985	8,9 %
Markusfeld, 1987	30,4 %

Autor, Jahr	Prävalenz
Rossow u. Bolduan, 1994	30 %
Duffield et al., 1997	12-14 %
Geishauser et al., 1998	25 %
Jorritsma et al., 1998	14 % (Niederlande)
Duffield et al., 2009	59 % (Cutpoint 1,2 mmol/l) 43 % (Cutpoint 1,4 mmol/l) (Kanada)
McArt et al., 2012	43,2 %; höchste Inzidenz 5 d p.p.
Suthar et al., 2013	Durchschnittlich 21,8 % 11,2-36,6 % (Europa)
Ospina et al., 2013	18 % (Cutpoint 1,2 mmol/l)
Berge und Vertenten, 2014	Insgesamt 39 % (Europa) 31 % Italien, UK 43 % Deutschland 46 % Niederlande 53 % Frankreich
Raboisson et al., 2015	25 % in Europa

Bei Hochleistungskühen tritt die Ketose in der zweiten bis siebten Laktationswoche auf (Baird, 1982). Gürtler (1988) spricht von einem Zeitraum von wenigen Tagen nach der Kalbung bis zur sechsten Laktationswoche. Es zeigt sich ein sprunghafter Anstieg der Häufigkeit von der zweiten Laktationswoche von 22,8 % auf 34,5 % in der dritten Laktationswoche (Schäfer und Bethe, 1976). Der Peak der Ketoseprävalenz liegt zwischen dem 21. und 25. Laktationstag (Dohoo und Martin, 1984). Die Erkrankung tritt im zweiten Laktationsmonat wenig und nur sehr selten in höheren Laktationsmonaten auf (Ingvarlsen et al., 2006).

2.1.3 Bedeutung

2.1.3.1 Eutergesundheit

Es besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Ketose und dem Anstieg von Eutererkrankungen (Vagts, 2000). Außerdem ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Ketonkörperkonzentration und dem Vorliegen positiver Befunde der bakteriologischen Untersuchung der Milch bewiesen (Emmert und Wendt 1991). Die Zellzahlen in der Milch steigen bei subklinisch an Ketose erkrankten

Kühen an (Vagts, 2000). Auch die Leitfähigkeit der Milch ist durch die Schädigung der Blut-Euter-Schranke erhöht (Emmert und Wendt, 1991). Fütterungsbedingte Stoffwechselstörungen begünstigen die Entstehung von Mastitiden (Müller und Schäfer, 1979). Überkonditionierte Trockensteher sind im besonderen Maße von Ketose betroffen, gleichzeitig treten bei diesen Tieren vermehrt erhöhte Zellzahlen und Euterentzündungen auf (Freitag, 1995). Erhöhte NEFA-Konzentrationen wurden antepartal bei den Tieren nachgewiesen, die in der ersten Woche post partum an einer subklinischen oder klinischen Mastitis erkrankten. Neuerkrankte Tiere in den darauffolgenden Wochen besaßen zwei Wochen vor einer Erkrankung an Mastitis erhöhte NEFA-Werte (Moyes et al., 2009).

2.1.3.2 Fruchtbarkeit

Je länger der ketotische Zustand anhält und je später er einsetzt, umso ungünstiger wirkt sich die Ketose auf die Reproduktionsergebnisse aus (Miettinen, 1990; Haraszti, 1990).

Die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit werden häufig mit verzögerter Uterusinvolution, erhöhter Neigung zu Endometritiden, NGV, Ovarialzysten, verlängerter Wiederaufnahme der Ovaraktivität, undeutlicher Brunst, Güst- und Rastzeitverlängerung sowie einer erhöhten ZKZ beschrieben (Andersson, 1988; Dohoo und Martin, 1984; Haraszti, 1990; Miettinen, 1990; Saloniemi et al., 1986; Butler und Smith, 1989).

Kühe mit erhöhten Ketonkörperkonzentrationen weisen eine hohe Zahl an Gebärmutterentzündungen sowie eine verzögerte Uterusinvolution auf (Huszenicza und Haraszti, 1990). Subklinisch an Ketose erkrankte Kühe besitzen eine höhere Rate an Nachgeburtsverhaltungen und ovariellen Dysfunktionen als gesunde Kühe (Haraszti et al., 1982). Je größer die NEB in den ersten zwanzig Tagen post partum ist, umso stärker verzögert sich die erste Ovulation (Butler et al., 1981). Kühe mit mehreren positiven Ketolac-Tests zeigen eine verzögerte Normalisierung der Ovarfunktion und besitzen vermehrt Ovarzysten (Berglund und Larsson, 1983).

Die Zeitspanne der erhöhten NEFA-Werte hat einen direkten negativen Einfluss auf die azyklische Periode (Haraszti, 1990). Bei in vitro Untersuchungen von bovinen Oocyten konnte ein negativer Effekt auf die Entwicklung und Funktion der Granulosa- und Thekazellen bei erhöhten NEFA-Werten nachgewiesen werden (Jorritsma et al., 2004). Bei Kühen mit einer antepartalen NEFA-Konzentration $\geq 0,27$ mmol/l verringerte sich die Chance, nach der FWZ tragend zu sein, um zwanzig Prozent (Ospina et al., 2010).

Der Besamungserfolg nach einer Besamung beträgt bei den gesunden Tieren 44,7 %, bei den subklinisch an Ketose erkrankten nur 16,7 % (Haraszti et al., 1982). Kühe, die in den ersten Wochen p.p. eine höhere BHB-Konzentration von $\geq 1,0$ mmol/l aufweisen, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit nach der Erstbesamung tragend zu sein, als Tiere mit einer BHB-Konzentration $< 1,0$ mmol/l. Bei einer BHB-Konzentration $\geq 1,4$ mmol/l in der zweiten Woche p.p. verringerte sich der Erstbesamungserfolg um zwanzig Prozent. Wenn die erhöhte Ketonkörperkonzentration über zwei Wochen besteht, verringert sich der Erstbesamungserfolg sogar um 50 %. Dies zeigt sich in einer erhöhten ZTZ von 124 d und 130 d gegenüber den ketonkörperunbelasteten Tieren von 108 d (Walsh et al., 2007).

Andere Autoren konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhten Ketonkörperkonzentrationen und Fruchtbarkeitsparametern finden (Andersson, 1985; Diekmann et al., 1986). Auf Herdenbasis ist eine signifikante Korrelation zwischen Hyperketonämie und erhöhter ZKZ erwiesen, nicht jedoch eine Korrelation zwischen dem Acetonwert der Milch und Fruchtbarkeit bei der Einzeltierbetrachtung (Andersson, 1985). Bei Management- und Ernährungsanpassung hat eine hohe Milchleistung keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit (Baird, 1982; Goff und Horst, 1997).

2.1.3.3 Ökonomie

Je höher die Prävalenz der subklinischen Ketose im Bestand ist, umso höher sind die Kosten pro erkrankte Kuh. In einer Herde mit einer Prävalenz > 40 % belaufen sich die finanziellen Aufwendungen durch Milchrückgang, Merzung, Untersuchungs- und Behandlungskosten auf 386-451 Euro pro Kuh (Raboisson et al., 2015). Die Merzungsrate der an Ketose erkrankten Kühe liegt bei 33 % (Grohn et al., 1998). Ein bestandsweiser Milchrückgang von 4 % weist auf das vermehrte Vorliegen von subklinischer Ketose in der Herde hin (Fürl und Hoops, 2001). Bei subklinisch an Ketose erkrankten Kühen kommt es zur Milchmengeneinbuße von zwei bis neun Prozent und bei klinischen Fällen zu einem Verlust von bis zu 26 % (Miettinen, 1994). Dadurch ergibt sich ein durchschnittlicher Milchmengenverlust von 353,4 kg pro an Ketose erkrankter Kuh (Rajala-Schultz, 1999). Rossow und Bolduan (1994) ermittelten einen Milchmengenverlust von 100-450 kg. Eine antepartale NEFA-Konzentration $\geq 0,33$ mmol/l oder eine postpartale NEFA-Konzentration $\geq 0,72$ mmol/l führt zu einem Milchverlust von 683 kg auf die 305-Tage-Leistung gerechnet (Ospina et al., 2010).

Trotz Therapie erreichen die Tiere in Bezug auf Körperkondition und Milchleistung in der laufenden Laktation nur selten ihr Ausgangsniveau (Schäfer, 1988).

2.1.3.4 Auswirkungen

Tiere, die in der vorangegangenen Laktation an einer klinischen Ketose erkrankten, besitzen ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko (Klug et al., 1989). Diese Chance ist 12,3-fach höher gegenüber nicht an Ketose erkrankten Tieren (Bendixen et al., 1987). Laut Rossow und Bolduan (1994) liegt die Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit in der Folgelaktation bei 45-50 %.

Die Ketose ist eine Auslöse- wie auch Begleiterkrankung (Stöber und Dirksen, 1982). Die Beziehungen sind als bidirektional anzusehen (Curtis et al., 1985). 82,4 % aller an Ketose erkrankten Kühe hatten mindestens eine weitere Erkrankung (Markusfeld, 1985). Es besteht eine positive Korrelation zwischen Ketose und Mastitis, Puerperalstörungen (Rossow und Bolduan, 1994) und Lahmheiten (Michel, 2002). Laut dieser Beziehung sollte eine Einteilung in primäre und sekundäre Ketose vorgenommen werden (Shaw, 1956). Ein erhöhtes Risiko an Ketose zu erkranken liegt vor, wenn die Kuh eine Retentio secundinarium oder eine Metritis hatte (Curtis et al., 1985; Markusfeld, 1985; Bendixen et al., 1987). Desweiteren ist eine erhöhte Ketoserate nach einer Gebärparese zu finden (Bendixen et al., 1987).

Eine antepartale NEFA-Konzentration von 0,3 mmol/l erhöht die Chance auf eine NGV und eine Metritis um 80 % (Ospina et al., 2013). Auch Duffield et al. (2009) und McArt et al. (2012) bestätigen eine positive Korrelation von Ketose und Labmagenverlagerung bzw. Metritis. Bei einem Schwellenwert von $\geq 1,2$ mmol/l BHB im Blut in der ersten Woche post partum erkrankten die Tiere an Labmagenverlagerung und Metritiden. In der zweiten Laktationswoche betrug der Schwellenwert $\geq 1,8$ mmol/l für Labmagenverlagerungen und $> 1,4$ mmol/l für klinische Ketosen (Duffield et al., 2009). Es lagen schon bei Werten $\geq 1,0$ mmol/l BHB in der ersten Laktationswoche Labmagenverlagerungen vor. Zu klinischen Ketosen kam es in der ersten Woche post partum ab einem Schwellenwert von $\geq 1,2$ mmol/l BHB und $\geq 1,0$ mmol/l NEFA (Seifi et al., 2011). Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l in der ersten Woche post partum haben ein achtfach höheres Risiko, in den ersten 30 Laktationstagen an einer Labmagenverlagerung zu erkranken (LeBlanc et al., 2005).

2.1.4 Ätiologie

2.1.4.1 Endogene Faktoren

2.1.4.1.1 Genetische Disposition

Eine genetische Disposition für Ketose liegt bei Bullen mit hohem Milchzuchtwert und dabei niedrigem Eiweißzuchtwert (Rossow und Bolduan, 1994), verminderten Nierentalg und geringer Nutzungsdauer vor (Klug et al., 1989). Die genetisch determinierte Milchleistungsveranlagerung ist positiv mit der Ketoserate assoziiert. Nachkommen, die ihr Fett schlechter mobilisieren und so weniger Milch geben, haben eine geringere Chance an Ketose zu erkranken; ebenso Nachkommen mit einem hohen Milcheiweißgehalt (Franz und Klug, 1989).

Die Heritabilitätswerte für Ketose liegen zwischen 0,0016 und 0,17 (Rossow und Bolduan, 1994) bzw. bei 0,18 (Klug et al., 1989). Die Heritabilität von Stoffwechselerkrankungen beträgt 0,02, die Vererbarkeit der BHB-Konzentration 0,07 und vom Fett-Eiweiß-Quotient 0,16. Der BCS weist einen Heritabilitätswert von 0,28 auf (Jamrozik et al., 2016).

Als angeborene Prädispositionen kann der niedrige Blutzuckerspiegel der Wiederkäuer gesehen werden. Dieser fördert die Lipolyse (Berger, 1995). Außerdem besitzen einige Kühe eine genetische Veranlagung zur Übersteuerung der energiestoffwechselsteuernden Hormone, diese führen zu nichtpathologisch erhöhten Ketonkörperkonzentrationen (Rossow et al., 1991).

2.1.4.1.2 Laktationszahl und Milchleistung

Durchschnittlich weisen 26,1 % der Kühe eine erhöhte Blutketonkörperkonzentration auf. Das Risiko, an Ketose zu erkranken, steigt mit der Laktationszahl (Bendixen et al. 1987; Markusfeld, 1987; Rossow und Bolduan, 1994; Schäfer und Bethe, 1976). Der prozentuale Anteil steigt von der ersten Laktation von 12,4 % auf 31,7 % in der zweiten Laktation. In der dritten Laktation haben 30,0 % der Kühe eine erhöhte Ketonkörperkonzentration. Diese steigt weiter in der vierten Laktation auf 36,0 % an (Berglund und Larsson, 1983).

Auch in den Untersuchungen von Klug et al. (1989) erhöht sich die Ketoseinzidenz von Laktation zu Laktation. Durchschnittlich erkrankten 3,5 % der Tiere an einer klinischen Ketose. In der Gruppe mit der höchsten Milchleistung fällt eine höhere Ketoserate von 13,5 % auf. Die Nachkommengruppe mit erhöhter klinischer Inzidenz (>5 %) zeigt über drei Laktationen einen stetigen Anstieg der Ketosefälle. In der dritten Laktation beträgt die klinische Ketoserate fast 50 %.

Es existiert ein wechselseitiger Mechanismus zwischen Milchleistung und Ketonkörperkonzentration (Andersson, 1988). Einerseits erhöht eine hohe Milchleistung das Risiko einer Hyperketonämie (Andersson, 1985; Diekmann et al., 1986; Grohn et al., 1986). Andererseits verringert eine hohe Ketonkörperkonzentration eine hohe Milchleistung (Andersson, 1988; Müller und Schäfer, 1979).

Hohe Milchleistung muss keine Disposition für eine Erkrankung an Ketose sein. Es ist nur für die Leistungsveranlagung eine passende Umwelt erforderlich (FürlI und Hoops, 2001; Staufenbiel, 2001). Bestände mit einer mittleren Herdenmilchleistung von 6000-6500 kg/Jahr haben eine höhere Ketoseprävalenz als Herden mit höheren Leistungen, was auf das bessere Management zurück zu führen ist (Staufenbiel, 2001). Hochleistungen definieren sich über den Populationsdurchschnitt. Noch steht die Milchkuhpopulation in einer Leistungssteigerungsphase und es können noch keine Grenzen der Leistungsfähigkeit festgelegt werden. Wenn alle metabolischen Bedingungen optimiert sind und die leistungsbegrenzenden Faktoren in den Hintergrund rücken, können Höchstleistungen von über 20000 kg Milch/Jahr erreicht werden (Giesecke, 1990). Stangassinger (2011) hält aus physiologischer Sicht eine Milchleistung von über 22000kg Milch/ 305Tage für möglich.

2.1.4.1.3 Antepartaler Fettansatz

Eine konzentratreiche Ration in der Trockenstehphase führt zur Überkonditionierung. Diese reduziert erheblich die peripartale Futteraufnahme (Lachmann et al., 1990; Grummer, 1993) und erhöht dadurch das Vorkommen von postpartalen Störungen (Morrow, 1976) sowie die Anfälligkeit für Infektionen (Staufenbiel, 1981). Die überkonditionierten Tiere zeigen die größte antepartale Körpermassezunahme und die größte postpartale Abnahme, wobei sich die Energie der umgesetzten Körpermasse nicht in der 100-Tage-Leistung widerspiegelt (FürlI, 1988). Der Appetit muss durch eine optimale Trockensteherkondition gesteigert werden (Bertics et al., 1992). Erhöhte NEFA-Werte reduzieren zusätzlich den Appetit (Dale et al., 1979).

Die energetische Überversorgung in der Trockenstehphase führt zu einem Anstieg der Ketonkörperkonzentration und so zu einem Anstieg subklinischer und klinischer Ketosen (Fürll, 1988; Gardner, 1969; Klug et al., 2004; Markusfeld, 1985; Schäfer, 1988; Staufenbiel et al., 1991). Die Überkonditionierung stellt insgesamt einen produktivitätsmindernden Faktor dar (Rossow et al., 1989; Staufenbiel, 1981).

Die Entwicklung in der Trockenstehphase hat somit wesentliche Auswirkungen auf die ersten Wochen der Laktation. Es sollten am Ende der Laktation mäßig bis gute Fettdepots angelegt sein, um zum Partus die Phase der negativen Energiebilanz besser abfangen zu können (Rossow und Bolduan, 1994). Eine RFD >30 mm erhöht das Risiko einer Hyperketonämie (Staufenbiel et al., 1991). Die beste Milchleistung liefern die Tiere, die zur Zeit des Trockenstellens gut konditioniert sind (Domecq et al., 1997; Pedron et al., 1993), antepartal weiter an Körpermasse zulegen und postpartal viel Körpermasse einschmelzen, was sich an hohen Ketonkörper- und NEFA-Konzentrationen in der zweiten bis achten Woche p.p. zeigt (Fürll, 1988). Aber die steigende Milchleistung führt zu einer stärkeren RFD-Abnahme und gleichzeitig zu einem späteren Wechsel in die anabole Stoffwechsellage (Pedron et al., 1993). Verschiedene Autoren (Emery et al., 1969; Schmidt und Schultz, 1959) konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen.

2.1.4.1.4 Körperkondition

Die Messung der RFD erweist sich als einfache Methode zur Beurteilung der Energiebilanz und der Risiken von Stoffwechselstörungen (Staufenbiel et al., 1990), da der Körperfettgehalt eng mit der RFD korreliert (Klawuhn, 1992). Die Intensität der Lipolyse zeigt sich in der Abnahme der RFD (Rossow et al., 1989). Maximale Ketonkörperkonzentrationen zeigten Kühe mit enormer RFD-Abnahme. Besonders in den ersten 100 Laktationstagen konnte eine starke Lipomobilisation gezeigt werden (Staufenbiel, 1989). Die Lipolyse sollte in den ersten Laktationswochen langsam einsetzen, so dass in den ersten zwei Laktationswochen die RFD um weniger als 3 mm/Woche sinkt (Staufenbiel et al., 1990). Die Abnahme eines Millimeters RFD entspricht circa 5 kg mobilisierten Körperfettes (Klawuhn 1992). Die gewünschten Werte im Puerperium liegen bei einem BSC von 2-2,5 und einer RFD von 10-15 mm in der vierten Laktationswoche. Im weiteren Verlauf der Laktation soll ab der achten Laktationswoche keine weitere RFD-Abnahme zu verzeichnen sein und ab der sechzehnten Woche eine deutliche Konditionsverbesserung sichtbar werden (Rossow et al., 1989).

2.1.4.1.5 Kritische biologische Phase

Die "kritische biologische Phase" wird als die Zeitspanne von 60 Tagen vor und 90 Tagen nach der Kalbung angegeben, in der fast alle Erkrankungen und Störungen der Milchkuh auftreten. Sie ist leistungsgebunden und besitzt eine zunehmende Bedeutung (Slanina und Hlinka, 1990). Die Transitperiode (Abb. 1) ist durch einen engeren Zeitraum von drei Wochen ante partum und drei Wochen post partum definiert. In diesen Zeitraum fallen die größten metabolischen Veränderungen und Belastungen für den Stoffwechsel der Milchkuh (Grummer, 1993; Gerloff, 2000).

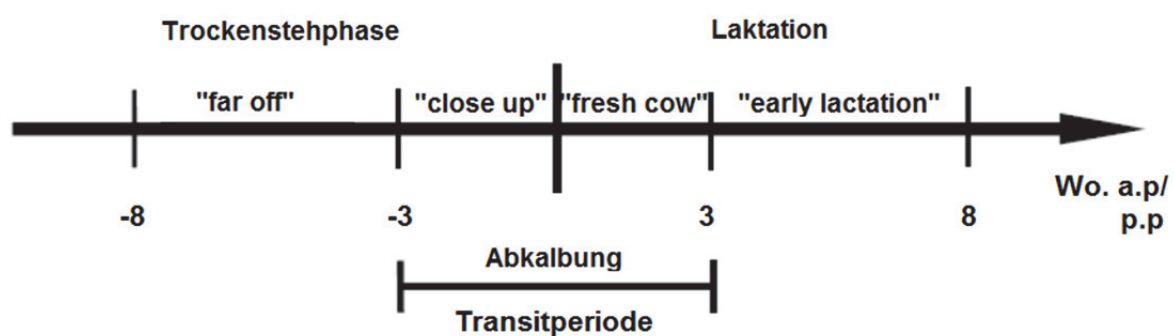


Abbildung 1: Transitperiode (mod. nach Drackley 1999; Grummer 1995)

In der Hochträchtigkeit nimmt das Fetuswachstum den Großteil der Nährstoffe in Anspruch, damit steigt der Bedarf und gleichzeitig sinkt die Futteraufnahme (Bertics et al., 1992). Die Stoffwechsellage in der Hochträchtigkeit auf den Fetus spielt eine große Rolle als Vorbereitung auf die metabolischen Herausforderungen in der Früh-laktation (Bell, 1995). Die Trockensubstanzaufnahme erreicht nur ein Niveau von ca. 70% in der letzten Woche vor dem Abkalben, dadurch steigt die NEFA-Konzentration an (Bertics et al., 1992; Grummer et al., 1995). Teilweise führt der Appetitverlust schon drei Wochen a.p. zu einer um 30-35 % erniedrigten Futteraufnahme. Die antepartale und postpartale Futteraufnahme korrelieren positiv miteinander. Deshalb sollten Bemühungen getroffen werden, vor dem Kalben die Futteraufnahme zu erhöhen (Grummer, 1993). Schon 30 d vor der Kalbung findet eine metabolische Anpassung in Vorbereitung auf die Früh-laktation statt und es stellt sich eine katabole Stoffwechsellage ein, die ab der Kalbung drastisch ansteigt (McNamara, 1991). In der Folge kommt es zum dreifachen Energiebedarf in der Früh-laktation gegenüber der Spätträchtigkeit (280 d) (Bell, 1995; Drackley et al., 2001).

Die Milchdrüse kann als einziges Gewebe insulinunabhängig Glukose aufnehmen (Hove, 1978). Durch die hohe Milchleistung ergibt sich eine vorrangige Stellung der bereitstehenden Glukose zur Milchproduktion. Es entsteht ein Problem zwischen Glukoseverbrauch und -verfügbarkeit (Baird, 1982; Goff und Horst, 1997; Hove, 1978). Um das Milchleistungspotential voll auszuschöpfen, ist eine perfekte Regulation der einzelnen Gewebe und Stoffwechselebenen nötig, die gleichzeitig die Homöostase erhalten (Bauman und Currie, 1980; Bell, 1995).

2.1.4.1.6 Negative Energiebilanz

Die Fütterung der Hochleistungsmilchkuh fordert hinsichtlich der begrenzten Trockensubstanzaufnahme, besonders in der Früh-laktation, große Aufmerksamkeit. Das postpartale Energiedefizit kann nur durch Einschmelzen von Depotfett ausgeglichen werden (Miettinen, 1992). Es können bis zu 60 kg Körperfett in der Früh-laktation eingeschmolzen werden (Broster und Broster, 1984). Die übersteigerte postpartale Lipolysereaktion ist für die Entstehung von Stoffwechselproblemen, wie der Fettleber und der Ketose, verantwortlich (Butler und Smith, 1989; Rossow und Staufenbiel, 1983).

Im ersten Laktationsdrittel übersteigt der Energieaufwand für die Milchproduktion die Energieaufnahme durch das Futter (Abb. 2). Das genetisch fixierte Maximum der Milchleistung in der Früh-laktation bei Hochleistungskühen verstärkt das Energiedefizit enorm. Es können 33 % der Milchleistung im ersten Monat der Laktation durch Mobilisieren von Körperreserven abgedeckt werden (Bauman und Currie, 1980). In der dritten Laktationswoche beträgt das Energiedefizit -48 MJ NEL/d (Kronschnabl, 2010). In Abbildung 2 ist weiter dargestellt, dass in der vierten bis siebten Laktationswoche (Rossow und Bolduan, 1994) bzw. fünften bis achten Laktationswoche (Coppock, 1985) der Gipfel der Milchproduktion erreicht ist. Hingegen findet die maximale Futterraufnahme erst in der achten bis elften Woche post partum statt (Rossow und Bolduan, 1994) bzw. in der zwölften bis fünfzehnten Woche post partum (Coppock, 1985).

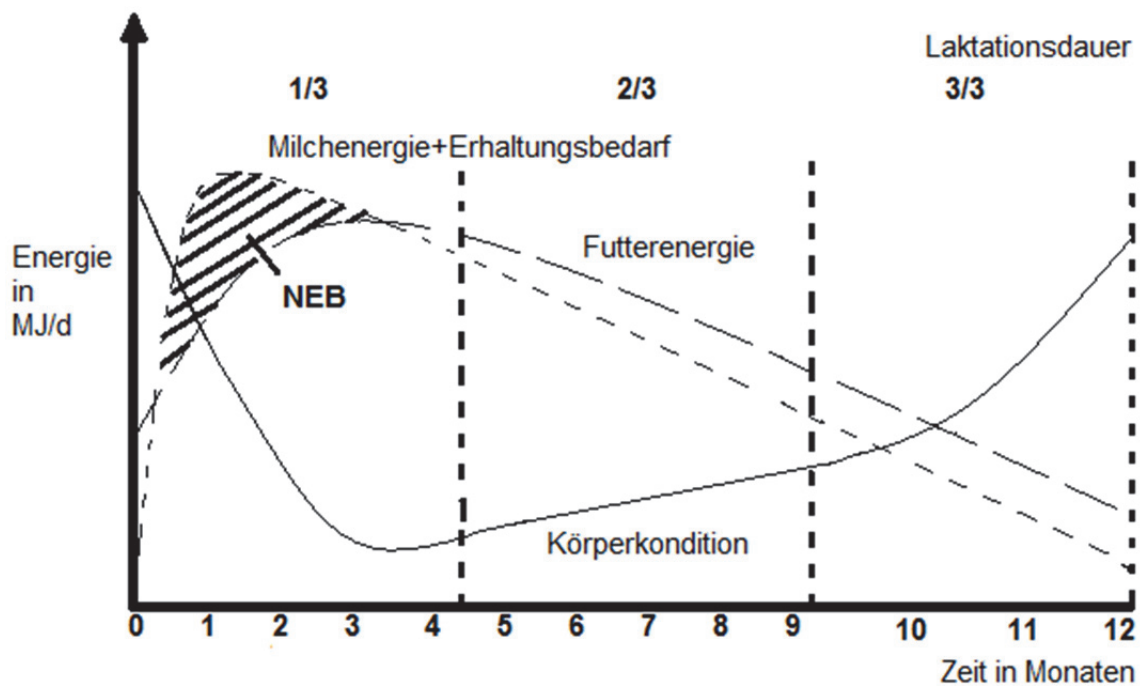


Abbildung 2: Schema einer Laktationskurve (mod. nach Coppock, 1985; Stöber, 2006)

Die NEB wird in der fünften bis zehnten Laktationswoche durch das Einschmelzen von Depotfett ausgeglichen (Rossow und Bolduan, 1994). Das zeigt sich im Konzentrationsanstieg der NEFA und Ketonkörper im Blut (Fürl, 1988). Die NEFA steigen um 227 % im Zeitraum 17 d ante partum bis 1 d post partum an, bei den zwangsernährten Tieren nur um 75 %. Somit können die zwangsernährten Tiere auch einen höheren Milchfettgehalt von 4,22% erreichen, gegenüber der Kontrollgruppe mit 3,88% (Bertics et al., 1992).

Das alleinige Vorliegen eines Energiedefizites ist kein Auslöser klinischer Ketosen. Erst im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren, wie antepartaler Fettansatz, kann es zur Entstehung einer klinischen Ketose kommen (Schäfer, 1988; Shaw, 1956; de Boer et al., 1985). Eine hohe Milchleistung mit stabiler Gesundheit und ungestörter Fruchtbarkeit kann nur durch eine gelungene Adaptation an die NEB erreicht werden. Die Manifestation der Vielzahl an Erkrankungen in der Transitperiode zeigt die nicht erreichte Anpassung der Milchkuh an diese Belastung (Ingvarsen et al., 2006).

2.1.4.1.7 Fettmobilisationssyndrom

Eine moderate fettige Infiltration der Hepatozyten zum Partus ist physiologisch und reversibel (Ingvarsen et al., 2006). Übersteigt aber die Lebendmasseabnahme zehn Prozent des Ausgangskörpergewichtes, entgleist dieser physiologische Vorgang (Rossow und Bolduan, 1994). Eine energetische Überversorgung in der Trockenstehphase lässt die Insulin- und Glukosekonzentrationen ante partum im Blut ansteigen. Nach der Kalbung verfällt der Stoffwechsel in eine Stresssituation. Die Insulin- und Glukosewerte sind in diesem katabolen Stoffwechselzustand sehr niedrig (Holtenius und Holtenius, 1996). Dadurch steht eine geringere Menge Glukose zur Verfügung (Baird, 1982) und die Lipolyse setzt kompensatorisch ein. Die gesteigerte Milchleistung und die reduzierte Futteraufnahme steigern zusätzlich die exzessive Fettmobilisation. Die NEFA-Konzentration im Blut steigt rapide an. Die Aufnahme der NEFA in die Hepatozyten unterliegt keiner Regulation (Grummer, 1993). Sobald die Verwertungskapazität der NEFA in der Leber überschritten wird, steigen die Ketonkörperkonzentrationen im Blut und die Fetteinlagerung in der Leber rapide an (Fürl, 1988). Weiter erhöhen die durch den Geburtsstress ausgeschütteten Hormone die TAG-Synthese und deren Speicherung in der Leber. Hauptfaktor der Leberverfettung ist der langsame Export der TAG aus der Leber durch „very low density lipoprotein“ (VLDL) (Grummer, 1993). Vor allem fette Milchkühe leiden unter einer stark überschießenden Lipolyse. Die ausgeprägte Lipomobilisation der überkonditionierten Kühe zieht eine stark verminderte Futteraufnahme nach sich und verschlimmert das Geschehen. Sie verlieren mehr Körpermasse als Kühe mittlerer Kondition und decken die geringere Milchleistung mit ihren Fettreserven (Rossow und Bolduan, 1994). Die Stärke des Mobilisierens von Depotfett entscheidet maßgeblich über das Auftreten von Ketose und Fettleber. Auch die negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeitsparameter hängen davon ab (Fürl, 1988). Die Leberverfettung ist eine Folge der Ketose und keine Ursache (Saarinen und Shaw, 1950).

2.1.4.2 Exogene Faktoren

2.1.4.2.1 Haltungsform

Erhöhte Ketoseraten kommen in der Anbindehaltung gegenüber der Laufstall- und Weidehaltung vor, da die anfallenden Ketonkörper in bewegungsarmer Haltung schlechter

durch die Muskulatur abgebaut werden können (Bendixen et al., 1987; Rossow und Staufenbiel, 1983). Die Ketoseinzidenz fällt in der Laufstallhaltung gegenüber der in Anbindehaltung um mehr als die Hälfte geringer aus (Bendixen et al., 1987).

2.1.4.2.2 Jahreszeit

Das Auftreten der Ketose ist abhängig von der Jahreszeit. Die Erkrankungen häufen sich im Winter und im Frühjahr (Gürtler, 1988; Haraszti, 1990; Vanholder et al., 2015). Die Konzentration an Ketonkörpern ist im Fütterungsexperiment im September und Februar am höchsten (Fürl, 1988). Bei anderen Fütterungsversuchen wird der höchste Ketonkörperspiegel im Juli und November bestimmt (Schafer und Sharov, 1975). Die Milchacetonwerte fallen im Spätsommer am höchsten aus (Cook, 1999). Im April und Juni ist die Ketoserate am höchsten und die Ketonkörperkonzentration doppelt so hoch, wie im Juli und September (Berge und Vertenten, 2014). Schäfer und Bethe (1976) konnten keine jahreszeitlich bedingte Häufigkeit feststellen. In der Anbindehaltung häufen sich die Ketoseerkrankungen von November bis Mai. In der Laufstallhaltung tritt keine Saisonalität auf (Bendixen et al., 1987).

2.1.4.2.3 Ketogene Futtermittel

In fehlgegorener Silage erhöht sich die Buttersäurekonzentration. Diese kann bis zu vier Prozent der Trockensubstanz ausmachen. Im Pansen wird aus dem stark angereicherten Butyrat vermehrt BHB gebildet. Außerdem verliert das Futter durch die Fehlgärung Energie und Eiweiß. Die Schmackhaftigkeit ist ebenfalls herabgesetzt und führt zu einer verminderten Futteraufnahme, was die Lipolyse weiter vorantreibt (Dirksen, 1974). Silage schlechter Qualität lässt das Milchaceton ansteigen. Bei Buttersäuregehalten von >1 g/kg Grassilage war der Acetongehalt in der Milch gegenüber buttersäurefreier Silage um das Drei- bis Vierfache höher (Gravert, 1991).

Die Aufnahme ketogener Futtermittel wie Gras-, Maissilage, Haferschrot und Futterfette kann zu einer vermehrten Bildung von Ketonkörpern führen (Dirksen, 1994). Im Fütterungsexperiment kann ein ketogener Effekt bei der Verfütterung von Maissilage nachgewiesen werden (Belyea et al., 1975). Bei leicht verdaulichen Kohlenhydraten mit hohem Eiweißanteil und wenig Rohfaseranteil, wie jungem Gras, kommt es ebenfalls zum

ketogenen Fermentationszustand (Piatkowski et al., 1977). Eine ketogene Wirkung kann bei einer stark eiweißreichen und energiearmen Ration durch den Einsatz von Schlempe, Treber oder Extraktionsschrot provoziert werden (Schafer und Sharov, 1975).

Eine Ketose kann durch den Einsatz von ketogenen Futtermitteln und einer restriktiven Fütterung von Milchkühen ausgelöst werden. Beide Hauptsymptome, sinkende Futteraufnahme um den zehnten Tag post partum und Abnahme der Milchmenge um den zwanzigsten Tag post partum, können hervorgerufen werden (Veenhuizen et al., 1991). Bei einer Buttersäurezugabe von 1 g/kg Lebendmasse über eine Pansenfistel kann eine Milchreduktion von 50 % verursacht werden. Außerdem war die Futteraufnahme stark vermindert und die Pansenmotorik gestört. Auch das Wiederkauen ging stark zurück. Hinzu kamen erhöhte BHB-Werte, die den klinischen Bereich aber nicht erreichten. Die gemessenen Glukose- und NEFA-Konzentrationen lagen im physiologischen Bereich und es konnte keine Leberschädigung nachgewiesen werden. Kühe können sich zeitweilig an hohe Buttersäuremengen anpassen (Schäfer und Fürrl, 1988).

2.1.4.2.4 Ernährungsmängel

Ein weites Protein-Energie-Verhältnis des Futters führt zu dreifach höheren Ketonkörperkonzentrationen. Es erhöht sich nicht nur die Milchmenge und der Milchfettanteil, sondern auch die subklinische Ketoserate (Schafer und Sharov, 1975.) Eine unausgewogene Nährstoffversorgung mit einem Überangebot an Protein zieht eine Energiestoffwechselbelastung nach sich (Fürll und Hopps, 2001).

Nicht nur ein Proteinüberangebot kann zu einer ketotischen Stoffwechselbelastung führen, sondern auch ein Energiemangel (Rossow et al., 1991). Die nicht adäquate Energieversorgung führt zur gesteigerten Mobilisierung von Fettsäuren und kann zur Leberverfettung führen (Schäfer, 1988; Schäfer und Bethe, 1976). Kühe mit einer proteinarmen Ration haben einen höheren Leberfettgehalt als Kühe mit einer hohen Proteinversorgung (Saarinen und Shaw, 1950). Energetisch unterversorgte Trockensteher haben zwei Wochen ante partum die höchsten Ketonkörper- und NEFA-Konzentrationen. Diese bleiben noch vier bis acht Wochen post partum im pathologischen Bereich. Der hohe antepartale Körpermasseverlust führt schon zum Partus zur Leberverfettung, verminderten KälbergeburtsGewichten und zu einer um 180 kg verringerten 100-Tage-Leistung gegenüber der bedarfsgerecht gefütterten Trockenstehergruppe (Fürll, 1988). Ein hoher Rohproteinanteil in der Ration (Klug et al., 2004; Staufenbiel et al., 1991), eine

energetische Unterversorgung und Futter schlechter Qualität begünstigen das Auftreten einer Ketose (Schäfer, 1988).

2.1.5 Pathogenese

Eine unzureichende Energiezufuhr führt zu einem Glukosemangel, der den Energiestoffwechsel stark beeinträchtigt. Es sinkt der Insulinspiegel und die lipolytischen Hormone (Catecholamine, Glukagon, Wachstumshormone) können wirken. Das führt zu einem starken Anstieg der NEFA im Blutplasma. Hauptbildungsorte der Ketonkörper sind das Pansen-Hauben-Psalterepithel und die Leber, im geringen Maße werden auch in der Milchdrüse Ketonkörper produziert (Kronfeld, 1971). In Tabelle 3 sind die verschiedenen Gewebe mit den Ketonkörpervorläufern und den zugehörigen Ketonkörpern dargestellt.

Tabelle 3: Vorläufer und Produkte der Ketogenese beim Wiederkäuer (mod. nach Kronfeld, 1971)

Gewebe	Vorläufer	Produkt
Pansenepithel	Butyrat	3-OH-Butyrat
Leber	Freie Fettsäuren	3-OH-Butyrat Acetoacetat
Milchdrüse	Acetat	Acetoacetat
	3-OH-Butyrat	Acetoacetat

2.1.5.1 Hepatogene Ketogenese

In den Mitochondrien der Hepatozyten werden die Ketonkörper gebildet, dies geschieht auch bei einer vollwertigen Ernährung im geringen Umfang. Die Ketonkörper können von der Herz- und Skelettmuskulatur, vom Magen-Darm-Gewebe sowie von der Niere verwertet werden. Wiederkäuer können jedoch keine Ketonkörper als Energiequelle für das Gehirn nutzen, bei ihnen schädigt sogar eine hohe Ketonkörperkonzentration die Nervenzellen (Kolb, 1981).

Die Abbildung 3 veranschaulicht die Metabolisierung der Freien Fettsäuren. Die angefluteten NEFA werden durch die Carnitin-Acyl-Transferase I+II als Acetyl-CoA in das Mitochondrium eingespeist, dort findet die eigentliche β -Oxidation statt. Das gebildete Acetyl-CoA kann durch NADH-Verbrauch mit Hilfe des Metaboliten Oxalacetat vollständig

zu CO_2 über den Citratzyklus unter ATP-Produktion verbraucht werden oder es wird unvollständig zu Ketonkörpern oxidiert (Bergman, 1971). Außerdem können sie zu TAG oder Phospholipiden reverestert werden (Vernon, 2005). Überschreitet die TAG-Synthese aus den vermehrt angefluteten NEFA die Kapazität des Abtransportes, kommt es zur Akkumulation im Lebergewebe (Bertics et al., 1992).

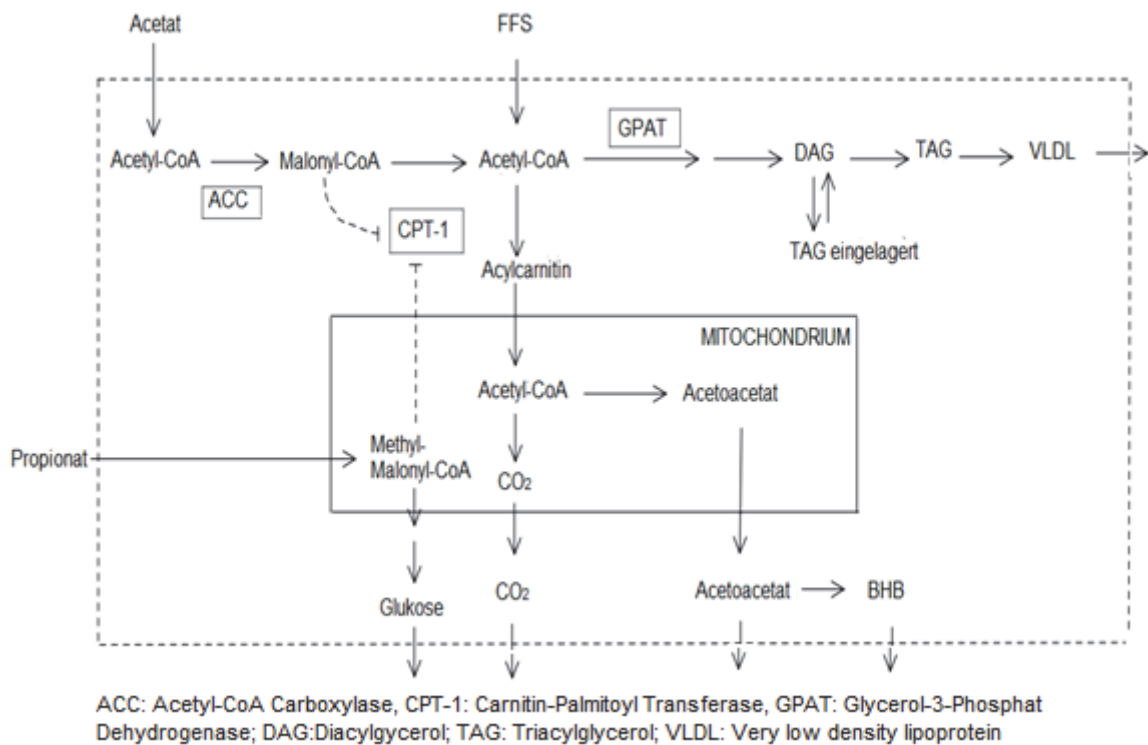


Abbildung 3: Leber-Fettsäuren-Metabolismus (mod. nach Vernon, 2005)

Wenn zu wenig Glukose als Substrat vorhanden ist, kommt es zu einer Anstauung von Acetyl-CoA als Produkt des gesteigerten Fettsäureabbaues in den Hepatozyten. Da es durch die gesteigerte Laktose-Synthese und angeregte Glukoneogenese gleichzeitig zu einem Mangel an Oxalacetat kommt, beginnt die Ketoneogenese (Ingvarsen et al., 2006; Kolb, 1981; Vernon, 2005). Oxalacetat ist der wesentliche regulierende Faktor in der Glukoneogenese und Ketogenese (Baird, 1982).

Bei der Ketogenese werden aus 3 Acetyl-CoA durch Kondensation 1 Acetoacetyl-CoA und 1 Acetyl-CoA gebildet. Das Acetoacetyl-CoA wird unter Katalyse der β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA-Synthetase mit dem übrigen Acetyl-CoA zu β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA verbunden. Dieses wird in AcAc und Acetyl-CoA durch eine Lyase gespalten. Durch spontane Decarboxilierung entsteht aus AcAc das Aceton oder mit Hilfe

einer NAD/NADH-abhängige β -Hydroxydehydrogenase wird AcAc zu β -Hydroxybutyrat reduziert (Kolb, 1981). Die durch die Lipolyse freigewordenen Fettsäuren sind nun als wasserlösliche somit transportierbare und oxidierbare Ketonkörper im Blut (Herdt und Emery et al., 1992). Im Stoffwechselgeschehen spielt das direkt freigesetzte AcAc nur eine untergeordnete Rolle (Kolb, 1981). Das physiologische Verhältnis zwischen BHB und AcAc liegt beim Wiederkäuer bei 10:1 (Herdt und Emery, 1992). Ein erhöhter Ketonkörperspiegel senkt den Glukoseverbrauch und dient der Aufrechterhaltung der energetischen Homöostase (Gürtler, 1988). Aber für die Laktosesynthese in der Milchdrüse ist Glukose eine unersetzbare Ausgangssubstanz, die nur durch die bereitgestellte Glukose der Glukoneogenese realisierbar ist (Herdt und Emery, 1992). Bei steigendem Glukosemangel bricht die Homöostase zusammen und der Körper bildet ungehemmt und unkontrolliert Ketonkörper, dadurch kann eine pathologische Ketonkörperkonzentration erreicht werden (de Boer et al., 1985).

2.1.5.2 Ruminogene Ketogenese

Der Großteil der Ketonkörper wird im physiologischen Zustand in der Pansenmukosa aus den Nahrungskohlenhydraten (Zellulose, Stärke, Zucker) gebildet (Kolb, 1981). Die mikrobiellen Fermentationsprozesse im Pansen lassen aus den Nahrungskohlenhydraten die drei kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Propionat und Butyrat entstehen. Sie decken ca. 70 % des Energiebedarfes und kommen im Verhältnis 70:20:10 (Acetat:Propionat:Butyrat) im Pansen vor. Das Acetat wird zur Neusynthese von langkettigen Fettsäuren bzw. TAG benutzt. Die Propionsäure dient als Glukosevorläufer. Sie wird in der Leber in den Citratcyclus eingespeist (Bergman, 1971). Das Butyrat wird weiter zu BHB umgewandelt und kann im Organismus zur Energiegewinnung in der Herz- und Skelettmuskulatur, im Magen-Darm-Gewebe, in der Niere und in der Milchdrüse verwendet werden. Anders als die meisten Säugetiere können Wiederkäuer keine Ketonkörper im Gehirn verwerten und es kommt während der klinischen Ketose zu zentralnervösen Funktionsstörungen (Kolb, 1981). Im Vergleich zur hepatogenen Ketogenese wird in der Pansenschleimhaut hauptsächlich BHB gebildet (Rossow et al., 1991). Das Butyrat ist konstant verfügbar und es fehlt ein Konkurrent für diesen Vorläufer des BHB (Giesecke et al., 1985). Auch Oxalacetat wird nicht verbraucht, da in der Pansenschleimhaut keine nennenswerte Fettsäuresynthese stattfindet. Die Bildung von BHB aus Butyrat in der Pansenschleimhaut setzt die periphere Glukoseverwertung und die Lipolyse herab (Giesecke et al., 1985).

2.1.5.3 Mammäre Ketogenese

In Momenten der Stoffwechsellage werden auch in der laktierenden Milchdrüse Ketonkörper gebildet. Hierbei steht die im Blut vorhandene Ketonkörperkonzentration im positiven linearen Zusammenhang mit der Bildung von AcAc in der Milchdrüse, des Weiteren kann die laktierende Milchdrüse aus BHB AcAc bilden. Der Anteil der gebildeten Ketonkörper durch die Milchdrüse kann vernachlässigt werden (Kronfeld, 1971).

2.1.5.4 Hormonelle Regulation

Drei Hormone sind essentiell mit dem Energiestoffwechsel verknüpft. Diese sind Insulin, Glukagon und das somatotrope Hormon (Brockman, 1979).

2.1.5.4.1 Insulin und Glukagon

Insulin fördert die Glukoseaufnahme und die Glukoseverwertung in den Geweben. Es hemmt die Glykogenolyse, die Proteolyse und die Lipolyse, somit die Ketogenese. Im Gegensatz dazu treibt Glukagon die genannten Prozesse an (Brockman, 1979). Insulin ist Hauptregulator des anabolen Stoffwechsels und führt zur Körpermassenzunahme. Glukagon spielt die Hauptrolle im katabolen Stoffwechsel. Das Insulin hemmt den Transport der NEFA in die Leberzelle und in die Mitochondrien der Hepatozyten. Somit nimmt es Einfluss auf die verfügbaren Ausgangssubstanzen für die Ketogenese (Bassett, 1978). Das Glukagon hemmt die Verwertung der Glukose in den peripheren Geweben und fördert die Lipolyse. Die Insulinkonzentration fällt mit der Kalbung. Die Glukagonkonzentration steigt zum Partus an (Ingvarsen et al., 2006). Es sind nicht die absoluten Konzentrationen der beiden Hormone von Bedeutung, sondern ihr Verhältnis zueinander (Bines und Hart, 1978). Herrscht ein niedriges Insulin-Glukagon-Verhältnis, wird durch die gegensätzliche Wirkung beider Hormone die Lipolyse und die Ketogenese angetrieben (de Boer et al., 1985; Herdt und Emery, 1992; Holtenius und Holtenius, 1996).

2.1.5.4.2 Insulin und Somatotropin

Insulin und Somatotropin weisen eine antagonistische Wirkung auf, da das Somatotropin den Blutzuckerspiegel erhöht und der Lipogenesewirkung des Insulins entgegenwirkt. Das STH erhöht die hepato gene Gluconeogenese, verstärkt den Glukosetransport und treibt die Glukoseaufnahme in der Milchdrüse voran, um die Milchmenge zu steigern (Hove und Halse, 1983). Ein Anstieg des STH ist wenige Tage vor dem Partus zu verzeichnen, mit einem Peak zur Kalbung. In den ersten Tagen nach der Kalbung sinkt der STH-Wert auf ein moderates Level ab (Bell, 1995). Bei an Ketose erkrankten Kühen ist ein signifikanter Anstieg der Somatotropinkonzentration zu verzeichnen (de Boer et al., 1985). Die Selektion des Milchrindes auf hohe Milchleistung zieht eine Konzentrationserhöhung des STH nach sich. Das führt zu einer Erhöhung der NEFA-Konzentration im Blut (Kazmer et al., 1986), einer Steigerung des Milchfettgehaltes und einem erhöhten Ketoserisiko (Kronfeld, 1982).

2.1.5.4.3 Insulin und Milchleistung

Im Vergleich zur Durchschnittspopulation weisen auf hohe Milchleistung selektierte Rinder eine niedrigere Insulinkonzentration auf (Barnes et al., 1985). Das Plasmainsulinlevel ist negativ mit hoher Milchleistung korreliert (Giesecke et al., 1983). An Ketose erkrankte Kühe besitzen eine signifikant geringere Insulinkonzentration im Blut als gesunde Tiere (de Boer et al., 1985; Hove und Halse, 1983). Die Zucht der Milchkühe auf hohe Milchleistung führt somit zu einer Selektion eines leichten Diabetes (Giesecke et al., 1983). Auf Grund der Glukose-Transporter 1-Expression in der Milchdrüse während der Laktation kommt es zu einer Insulin-unabhängigen Glukoseaufnahme im Euter (Komatsu et al., 2005). Dieser Zustand wird als eingeschränkte Ansprechbarkeit des Gewebes auf Insulin in der Früh-laktation (2.-4. Laktationswoche) beschrieben (Bell, 1995). Zusätzlich zieht die starke Anpassung an die hohe Einstiegsleistung eine träge Hormonsekretion (Hove und Halse, 1983) und eine niedrige Seruminsulinkonzentration nach sich (Hove und Halse, 1983; Holtenius et al., 2003; Ingvarsten et al., 2006). Hinzu kommt, dass die Rezeptoraffinität sinkt und die Hypoinsulinämie zum Fettmobilisationssyndrom prädisponiert (Butler und Smith, 1989). Bei Tieren mit einer hohen Energiestoffwechselbelastung fällt die Insulinkonzentration noch eine Woche nach der Kalbung weiter ab (Fürl, 1988). Danach steigt die Seruminsulinkonzentration bis zur Laktationsmitte langsam wieder an (Butler und Smith, 1989). Der niedrige Insulinspiegel

kurbelt die Lipolyse an und vermindert den Glukoseverbrauch in den extramammären Geweben und aktiviert die Gluconeogenese (Hove und Halse, 1983).

2.1.5.5 Immunkompetenz

Die Phagozytoseaktivität der Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten (Granulozyten) im Blut, und besonders in der Milch, werden durch erhöhte Ketonkörperkonzentrationen gehemmt (Klucinski et al., 1988). Auch erhöhte NEFA-Werte schränken die Funktion der polymorphkernigen Leukozyten ein (Hammon et al., 2006). Dies führt zu einer verminderten bakteriziden Wirkung (Fukatsu et al., 1996). Außerdem wirken sich die Ketonkörper hemmend auf die Lymphozytenfunktion aus (Franklin et al., 1991). Hinzu kommen Stresshormone, die bei der Geburt ausgeschüttet werden und die Granulozytenfunktion beeinträchtigen bzw. immunsuppressiv wirken. Bei ketotischen Zuständen und subklinischen Leberschäden können, insbesondere in den ersten 6 Laktationswochen, erhöhte Zellgehalte und Mastitiden auftreten, da die Abwehrfähigkeit der emigrierenden neutrophilen Granulozyten und Makrophagen durch den geringeren Glukosegehalt im Blut vermindert ist (Lotthammer et al., 1988). Milchkühe sind anfällig für Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten im peripartalen Zeitraum. Auslösender Faktor ist die Veränderung des Immunmechanismus. Der Ernährungszustand und der Mineralstoffstoffwechsel beeinflussen die Homöostase und Regulation der Immunzellen. Verminderter Appetit, steigende NEFA-Konzentrationen und die geringe Glukoseverfügbarkeit in der Transitperiode schränken das Immunsystem ein (Sordillo, 2016). Glukose ist der primäre Energieträger der Leukozyten. Ihr Bedarf steht in Konkurrenz zur benötigten Glukose für die Milchleistung (Moyes, 2015).

2.1.6 Klinik

Die subklinische Ketose kann als Vorstadium der klinisch manifesten Ketose gesehen werden. Sie ist charakterisiert durch Hyperketonämie, damit zusammenhängender verminderter Futteraufnahme, erhöhter Lebendmasseabnahme, Fertilitätsstörungen (Rossow et al., 1991), mäßigem Milchrückgang und festem Kot (Dirksen, 1974).

Die digestive Form der klinischen Ketose ist gekennzeichnet durch nachlassende Milchleistung und Fresslust, bei der zuerst die Aufnahme von Konzentratfutter verweigert wird. Später fällt die überdurchschnittliche Lebendmasseabnahme auf. Die Indigestion

zeigt sich in vermindertem Wiederkauen, Pansenhypotonie bis Pansenatonie und herabgesetzter Darmtätigkeit. Der Kot ist trocken, geformt und meistens schleimüberzogen (Dirksen, 1974). Es fallen ein obstartiger Geruch des Kotes und der Ausatemluft sowie eine perkussionsempfindliche Leber durch Verfettung auf (Schäfer, 1988).

Außerdem kann es zur nervösen Form der klinischen Ketose kommen. Diese zeigt sich zusätzlich durch Apathie, Tremor, Schwanken, Nachhandparese, Speicheln, anhaltendes Belecken und Tobsuchtsanfällen (Schäfer, 1988).

2.1.7 Diagnostik

2.1.7.1 Ketonkörper

Eine Erhöhung der Ketonkörper im nicht-pathologischen Bereich ist eine regelmäßig vorkommende Anpassung an die NEB bei Hochleistungskühen. Um sämtliche Glukose für die Milchproduktion nutzen zu können, werden die Ketonkörper als Energiequelle in den extrahepatischen Geweben verwendet. Diese nicht-pathologische Ketogenese kann schnell in einen pathologischen Zustand wechseln (Rossow und Bolduan, 1994).

BHB, AcAc und Ac kommen im Harn, Milch, Blut, Schweiß und Ausatemluft vor. Die relative Verteilung der Ketonkörper im Blut ist abhängig vom Gesundheitsstatus (Stöber, 1978).

2.1.7.1.1 Ketonkörper im Harn

Der Nachweis von Ketonkörpern wird mit Hilfe von Natriumnitroprussid durchgeführt (Rothera, 1908). Dieser Test ist in Streifen-, Pulver- oder Tablettenform erhältlich und gehört zu den semiquantitativen Nachweisverfahren. Dieses Nachweisverfahren eignet sich nicht zum Nachweis aller Ketonkörper. Der Schwerpunkt liegt bei AcAc. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,5 mmol/l AcAc im Harn. Der Test ist erst positiv, wenn eine starke Hyperketonämie vorliegt, d.h. eine starke Violett-färbung auftritt. Der Farbumschlag soll nach 15 Sekunden beurteilt werden. Das zeitlich genaue Ablesen der Farbreaktion ist einzuhalten (Dirksen et al., 1997).

Liegt der Cutpoint für subklinische Ketose bei 1,2 mmol/l BHB im Blut, beträgt die Sensitivität des Natriumnitroprussid-Teststreifens 91 % und die Spezifität 61 %. Eine Erhöhung der Sensitivität auf 100 % wird durch die Cutpoint-Erhöhung auf 1,4 mmol/l für subklinische Ketose erreicht. Die Spezifität beträgt dann noch 59 % (Nielen et al., 1994). Die Teststreifen sind für die Herdendiagnostik geeignet. Liegt eine subklinische Ketoseprävalenz des Bestandes von 5-30 % vor, eignet sich der Teststreifen für das Einzeltier-Screening (Carrier et al., 2004). Der Natriumnitroprussid-Tablettentest ist für eine Ersteinschätzung der Herde geeignet. Um exakte Werte zu erhalten, wird die Bestimmung der Ketonkörper über das Blut empfohlen (Bethe und Schäfer, 1973), da es nur zu einer Übereinstimmung von 64 % mit den Blutwerten kommt (Bethe und Schäfer, 1973).

Zu beachten ist, dass es bei einem ein bis zwei Tage andauernden Hunger bereits zu einer Ketonurie kommt. Die Ketonurie sollte nur als Parameter eines vorübergehenden Energiedefizits bewertet werden, solange keine weiteren klinischen Symptome das Vorliegen einer Ketose bestätigen (Toth et al., 1989).

2.1.7.1.2 Ketonkörper in der Milch

Die ständige Verfügbarkeit des Mediums Milch macht es für die Ketonkörperbestimmung attraktiv. Der Nachweis kann quantitativ oder semiquantitativ durchgeführt werden. Die quantitative Bestimmung des Acetons mittels Fließ-Injektions-Analyse (FIA) ermöglicht es 100 Proben pro Stunde zu untersuchen. Dabei wird AcAc in Ac überführt und durch Diffusion von der Milch getrennt. Das Aceton reagiert mit Hydroxylamin. Die freiwerdenden H⁺-Ionen verfärben mengenabhängig den Indikator Methylorange. Vorteil der FIA ist, dass anteilmäßig am meisten Aceton in der Milch vorhanden ist und gleichzeitig Aceton den niedrigsten tageszeitlichen Schwankungen ausgesetzt ist (Andersson und Lundstrom, 1984). Trotzdem sollte der Einfluss der Fütterung auf die Milchacetonkonzentration beachtet werden (Gravert, 1991) und die tageszeitlichen Schwankungen der Milchketonkörperkonzentration (Andersson und Lundstrom, 1984). Die FIA wird zur Routineuntersuchung der Milchproben beim Landeskontrollverband genutzt. Bei der FIA kommt es zu großen Variationen der Grenzwerte. Ein maximaler Acetongehalt von 2,2 mmol/l konnte bei symptomfreien Kühen ermittelt werden und ein minimaler Gehalt von 1,03 mmol/l bei erkrankten Kühen (Andersson, 1984).

Das zweite Testverfahren ist eine semiquantitative Bestimmung des BHB auf Basis der enzymatischen Reaktion der BHB-Dehydrogenase. Dieser Test ist als Ketolac®-

Teststreifen auf dem Markt. Der Farbindikator Nitrotetrazoliumblau lässt den Teststreifen in Abhängigkeit der BHB-Dehydrogenase blau verfärben. Der Hersteller liefert eine vierstufige Farbskala mit. Der Normalbereich wird mit $\leq 0,1$ mmol/l angegeben. Der Bereich 0,1-0,19 mmol/l markiert den fraglichen Bereich. Die Entscheidung, ob eine Ketose vorliegt, soll vom Auftreten klinischer Symptome und dem Vorliegen ketogener Futtermittel abhängig gemacht werden. Der positive Bereich liegt bei 0,2-0,49 mmol/l. Der Test fällt stark positiv bei Werten über $\geq 0,5$ mmol/l aus. Nachteilig ist, dass subklinisch an Ketose erkrankte Tiere nicht erkannt werden (Dirksen et al., 1995). Der Ketolac®-Teststreifen besitzt eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 98 % bei einem Cutpoint von 1,2 mmol/l für die subklinische Ketose. Die Sensitivität erhöht sich auf 90 % beim Anheben des Cutpoint um 0,2 mmol/l. Die Spezifität beträgt noch 96 % (Nielen et al., 1994). Die Ketolac®-Teststreifen eignen sich für die Herdendiagnostik. Liegt die subklinische Ketoseprävalenz des Bestandes zwischen 5-30 %, eignet sich die Untersuchung der Milch als Einzeltier-Screening (Carrier et al., 2004).

2.1.7.1.3 Ketonkörper im Blut

Die enzymatische BHB-Bestimmung im Blut gilt als Goldstandard (Oetzel, 2004). Diese quantitative Bestimmungsmethode über die BHB-Dehydrogenase-Reaktion kann mit Vollblut über ein mobiles Handgerät im Stall durchgeführt werden oder im Labor durch die Untersuchung von Blutserum. BHB-Werte unter 1,0 mmol/l werden als physiologisch angesehen. Liegen die Werte zwischen $\geq 1,0$ und $\leq 3,0$ mmol/l BHB liegt eine subklinische Ketose vor. Bei Werten über 3,0 mmol/l ist das Tier an einer klinischen Ketose erkrankt. Die Precision Xtra™-Teststreifen (Abbott Laboratories) besitzen eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 94 % (Townsend, 2011).

Die Prävalenz der positiven Testergebnisse (offensichtliche Prävalenz) kann nicht als die wahre Prävalenz angenommen werden. Die wahre Prävalenz berechnet sich aus der Formel:

$$\text{wahre Prävalenz} = \frac{\text{scheinbare Prävalenz} + \text{Spezifität des Tests} - 1}{\text{Sensitivität} + \text{Spezifität des Tests} - 1}$$

Des Weiteren beeinflusst die Wahl des Cutpoints die Höhe der Sensitivität und Spezifität. Wird der Cutpoint niedriger gewählt, steigt die Sensitivität und es verringern sich die falsch negativen Testergebnisse. Die Spezifität aber sinkt und es steigen die falsch positiven Testergebnisse. Falsch positive Ergebnisse sind kostspielig, aber wirken sich

nicht negativ auf das Tier aus. Die Auswirkung falsch negativer Ergebnisse sind nicht abschätzbar. Negativ getestete Tiere sollten daher an einem zweiten Tag nochmals überprüft werden (Dohoo et al., 2003).

Die Bestimmung der Blutketonkörper ist die am häufigsten angewandte Methode zur Einschätzung des peripartalen Energiestoffwechsels. Es empfiehlt sich als strategische Stoffwechseluntersuchung im Bestand eine Einzelmessung der NEFA-Konzentration im Blut in der letzten Woche antepartal und der BHB-Konzentration im Blut in der ersten Woche postpartal (LeBlanc et al., 2005). Die BHB-Konzentration im Blut zeigt die Anpassung des Stoffwechsels an die Nutzung der durch die Lipolyse freigesetzten Fettsäuren an und kann somit als Beurteilungskriterium für die Stoffwechselbelastung angesehen werden (Staufenbiel et al., 1989). Für das Herdenmonitoring werden mindestens zwölf Tiere der frischlaktierenden Gruppe mit den Teststreifen Precision Xtra™ (Abbott Laboratories) beprobt. Der gewählte Cutpoint liegt bei $\geq 1,4$ mmol/l BHB. Liegen mehr als 10 % der Tiere über diesen Wert, können mit subklinischer Ketose assoziierte Erkrankungen bzw. Einbußen auftreten (Oetzel, 2004).

2.1.7.2 Freie Fettsäuren (NEFA)

Freie Fettsäuren sind unveresterte Monocarbonsäuren mit zehn oder mehr Kohlenstoffatomen. Sie werden im Blut an Albumin gebunden (Fürll, 1988). Die Intensität der Depotfettmobilisierung spiegelt sich in der Höhe der NEFA-Konzentration im Blut wider (Drackley et al., 1991). Die antepartale Konzentration an Freien Fettsäuren kann Aufschluss darüber geben, wie hoch das Risiko für das Einzeltier an einem peripartalen Leiden ist, das im Zusammenhang mit der unzureichenden Anpassung des Energiestoffwechsels steht (Moyes et al., 2009). Da die NEFAs früher als BHB ansteigen, können diese auch früher einen Hinweis auf einen gestörten Energiestoffwechsel durch Managementfehler und Fütterungsstörungen geben. Die Aussageschwerpunkte der Freien Fettsäuren liegen in der antepartalen Transitperiode und die der BHB in der postpartalen Transitphase (Staufenbiel et al., 2008).

2.1.7.2.1 NEFA im Blut

Die Konzentrationsbestimmung der NEFA erfolgt quantitativ. Das Handmessgerät DVM NEFA® ist nicht mehr im Handel erhältlich. Weiterhin kann eine kolorimetrische Bestimmung im Labor erfolgen. Beide Tests werden mit Blutserum durchgeführt.

Die NEFA-Konzentrationen im Blut steigen ein bis zwei Wochen vor der Kalbung an und erreichen ihr Maximum in den ersten beiden Laktationswochen (Grummer, 1995; Haraszti et al., 1982; Kauppinen, 1983; Plaizier et al., 2005; Schäfer, 1988). Der antepartale Anstieg der Freien Fettsäuren führt zu einer Verdopplung der Werte im Zeitraum siebzehn bis zwei Tage vor der Kalbung. Nach der Kalbung kommt es nochmals zu einer Verdopplung der Werte (Grummer, 1993). Das Maximum der NEFA-Konzentration im Blut wird im Zeitraum null bis vier Tage post partum erreicht. Bei gesunden Kühen steigt der NEFA-Wert auf 0,4 mmol/l, bei subklinisch an Ketose erkrankten Kühen auf 0,8-0,9 mmol/l und bei klinisch Erkrankten auf über 1,5 mmol/l an. Selbst vierzehn Tage nach der Kalbung zeigen die am Fettmobilisationssyndrom erkrankten Tiere immer noch Werte über dem Referenzbereich von >1,1 mmol/l (Haraszti et al., 1982). In der zweiten bis vierten Laktationswoche bildet sich ein Plateau der NEFA-Konzentration im Blut aus, mit einem stetigen Abfall bis zur dritten bis achten Laktationswoche (Harrison et al., 1990)

Als Herdenmonitoring werden in den letzten zwei Wochen ante partum mindestens zwölf Tiere beprobt. Der gewählte Cutpoint liegt bei $\geq 0,4$ mmol/l. Wenn 10 % der Tiere über diesen Wert liegen, besteht ein exzessives Energiedefizit mit einer starken Fettmobilisation und es kann zu Erkrankungen kommen, die mit subklinischer Ketose assoziiert sind (Townsend, 2011). Werden Proben vor dem vierzehnten Tag antepartal genommen, ist der Cutpoint auf 0,325 mmol/l zu senken (Oetzel, 2004).

2.1.7.3 Einflüsse auf die Konzentration

Den einzelnen Ketonkörpern werden bei der Bestimmung verschiedene Vor- und Nachteile zugeschrieben (Dirksen et al., 1995). Die Konzentration von BHB ist in der Blutprobe stabiler (Dirksen et al., 1995; Työppönen und Kauppinen, 1980) und einfacher zu analysieren, aber es müssen die tageszeitlichen Schwankungen und die Abhängigkeit zur Fütterung bei diesem Ketonkörper beachtet werden (Työppönen und Kauppinen, 1980).

2.1.7.3.1 Diurnaler Rhythmus

Die Ketonkörper- und NEFA-Werte unterliegen einem tageszeitlichen Rhythmus (Diekmann et al., 1986; Langner, 1985) und sind zudem fütterungsabhängig (Andersson, 1982; Eicher et al., 1999; Nikkhah et al., 2008; Oetzel, 2004; Plaizier et al., 2005; Quiroz-Rocha et al., 2010; Sutton et al., 1988). Der Ketonkörperspiegel ist in der zweiten Tageshälfte höher (Diekmann et al., 1986; Langner, 1985). Gesunde hochlaktierende Kühe weisen vormittags minimale Tageswerte und spät abends die höchsten Werte auf (Gravert et al., 1986). Die höchsten NEFA-Konzentrationen liegen nachts vor, diese fallen nach der ersten Fütterung ab (Nikkhah et al., 2008; Sutton et al., 1988).

Die BHB-Konzentration im Blut steigt nach der Fütterung an (Nikkhah et al., 2008; Sutton et al., 1988). Sie unterliegt am stärksten der fütterungsbedingten Ketonkörperproduktion der Pansenwand. Vier bis fünf Stunden nach Fütterungsbeginn ist die höchste Ketonkörperkonzentration im Blut vorhanden (Andersson und Lundstrom, 1984; Nikkhah et al., 2008; Oetzel, 2004; Odensten et al., 2005; Rossow et al., 1991). Der niedrigste Ketonkörperspiegel im Blut ist kurz vor der Fütterung oder zu Beginn des Melkens nachzuweisen (Dargel, 1987). In der Milch liegt die geringste Konzentration erst während oder kurz nach dem Melken vor (Flux et al., 1984). Die niedrigste NEFA-Konzentration ist vier bis fünf Stunden nach der Fütterung zu finden (Eicher et al., 1999). Die höchsten NEFA-Werte liegen vor der Fütterung vor (Quiroz-Rocha et al., 2010).

Die Tagesdynamik der BHB-Werte wird erheblich von dem Anteil an leichtverdaulichen Kohlenhydraten in der Ration bestimmt (Nikkhah et al., 2008; Odensten et al., 2005). Eine deutliche Tagesrhythmik der BHB-Konzentration ergibt sich bei zweimaliger Konzentratfütterung. Die NEFA-Werte scheinen demgegenüber unempfindlicher zu sein (Eicher et al., 1999). Die TMR ermöglicht eine weitestgehend gleichwertige Nährstoffaufnahme. Zu beachten ist, dass die Futteraufnahme über den Tag stark schwankt (Nikkhah et al., 2008; Odensten et al., 2005). Konstante Spiegel der NEFA und BHB werden bei 6-maliger Fütterung erreicht (Sutton et al., 1988). Die Fütterungsfrequenz und Futterzusammensetzung haben einen großen Einfluss auf die Blutkonzentration der bestimmten Messwerte. Um falsch interpretierte Ergebnisse zu vermeiden, sollte die Entnahmezeit der Blutproben immer gleich sein (Oetzel, 2003; Quiroz-Rocha et al., 2010). Der beste Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme ist kurz vor der Fütterung (Oetzel, 2003).

Wird der Cutpoint für eine subklinische Ketose bei einer Konzentration von $\geq 1,4$ mmol/l BHB im Blut gewählt, werden zu jedem Entnahmezeitpunkt alle subklinisch an Ketose erkrankten Tiere erkannt (Quiroz-Rocha et al., 2010). Bei einer kontinuierlichen Fütterung

über die TMR ist eine Einzelmessung von BHB zu einem zufälligen Zeitpunkt des Tages zu 90 % (Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l) oder 89 % (Cutpoint $\geq 1,4$ mmol/l) für die Klassifizierung einer an subklinischer Ketose erkrankten Kuh sensitiv. Die Spezifität beträgt 88 % ($\geq 1,2$ mmol/l) und 90 % ($\geq 1,4$ mmol/l) (Mahrt et al., 2014).

2.1.7.3.2 Blutentnahmeort

Es wird Blut aus der Vena jugularis, aus der Vena subcutanea abdominis und aus der Vena et Arteria coccygea entnommen. Die Ketonkörperkonzentration aus der Vena subcutanea abdominis und Vena jugularis unterscheiden sich (Bauer et al., 1991). Die Werte aus der Jugular- und Schwanzvene sind gleich. Die Blutprobenwerte aus der Eutervene sind besonders bei AcAc erhöht, da AcAc verstärkt im Euter gebildet wird (Gravert et al., 1986). Mahrt et al. (2014) bezieht sich auf Redetzky et al. (2003) und spricht von einer um 0,3 mmol/l geringeren Ketonkörperkonzentration in der Eutervene gegenüber der Jugularvene und von einer um 0,4 mmol/l geringeren Konzentration in der Eutervene gegenüber der Schwanzvene. Daraus ist zu schlussfolgern, dass die V. subcutanea abdominis als Blutentnahmeort ungeeignet ist (Mahrt et al., 2014).

2.1.7.4 Referenzwerte

In der Literatur werden verschiedene Referenzbereiche und Grenzwerte angegeben. Das hängt damit zusammen, dass sich ein subklinisches Geschehen nur schwer definieren lässt, die Untersuchungsmethoden variieren, die Ketonkörper einer Dynamik unterliegen (Tageszeit, Jahreszeit, Art und Zeitpunkt der Fütterung), Stress einen großen Einfluss hat und es rassespezifische Unterschiede gibt (Rossow et al., 1991). Des Weiteren fehlen genügend große Stichproben, die unter gleichen Bedingungen genommen und untersucht werden. Außerdem fehlt zumeist eine genaue Einteilung der Gruppen, bezogen auf Laktationszahl und Laktationstag (Andersson, 1988).

Es ist entscheidend, ob ein Einzeltier oder eine Gruppe von Tieren betrachtet wird. Der Referenzbereich eines Einzeltieres ist breiter als der einer Tiergruppe. In Tabelle 4 sind physiologische Referenzwerte im Blut für BHB, AcAc und NEFA aufgeführt.

Tabelle 4: Physiologische Referenzwerte im Blutserum

Autor, Jahr	Parameter	in mmol/l	
	BHB	AcAc	NEFA
Filar, 1979	0,43 ±0,08	0,03 ±0,01	
Työppönen und Kauppinen, 1980	<1,0	0,22 ±0,07	
Gröhn et al., 1983	≤1,0	≤0,35	
Kauppinen, 1983		0,06-0,35	
Dargel, 1987	0,2-1,0	0,01-0,06	
Haraszti, 1990			≤0,8 1 Wo. p.p. ≤0,4 >1 Wo. p.p.
Miettinen, 1990	0,33 ±0,07	0,01-0,07	
Rossow et al., 1991	<0,84	0,13	
Miettinen, 1992	≤0,49	≤0,07	
Rossow und Bolduan, 1994	0,83-1,5		0,22-0,34
Vagts, 2000	≤0,7	≤0,1	
Staufenbiel et al., 2008	<1,0 1-2 Wo. p.p.		<0,5 a.p. <1,0 p.p. 1 Wo. p.p.
Ospina et al., 2010	0,7-1,2		0,27-0,37 a.p. 0,36-0,72 p.p.
Ospina et al., 2013	≤1,2		

Bei der Einzeltierdiagnostik stehen die klinischen Befunde im Vordergrund. Die Laborwerte sichern die Diagnose ab. In Tabelle 5 sind verschiedene Referenzwerte für die klinische Form der Ketose aufgeführt.

Tabelle 5: Referenzwerte für die klinisch manifeste Ketose im Blutserum

Autor, Jahr	Parameter	in mmol/l	
	BHB	AcAc	NEFA
Filar, 1979	3,27 ±0,53	0,78 ±0,11	
Työppönen und Kauppinen, 1980	>3,0	2,14 ±0,89	
Haraszti et al., 1982			1,5
Kauppinen, 1983		≥1,05	
Fürri, 1989	>2,0		
Miettinen, 1990	1,34 ±1,14	0,35 ±0,5	
McArt et al., 2012	≥3,0		

Bei der Bestandsdiagnostik betrachtet man eine scheinbar gesunde Tiergruppe. Die Probenentnahme geschieht zufällig. Diese Maßnahmen dienen der Kontrolle des Managements bzw. der Einschätzung der Prophylaxewirkung. Als Grenzwert zur Wahrscheinlichkeitsaussage wird die niedrigste Ketonkörperkonzentration vorgeschlagen, bei der eine höhere Empfänglichkeit gegenüber anderen Erkrankungen sichtbar wird und negative Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Milchleistung erkennbar werden (Andersson, 1988). Dieser Schwellenwert, auch als „Cutpoint“ bezeichnet, entspricht der größten Summe von Sensitivität und Spezifität für die Krankheitsvorhersage (Mahrt et al., 2014).

Die postpartalen BHB-Grenzwerte für eine subklinische Ketose liegen bei der Mehrzahl der Autoren zwischen $\geq 1,2$ mmol/l (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013) und $\geq 1,4$ mmol/l BHB (Geishauser et al., 2000; Oetzel, 2004; Quiroz-Rocha et al., 2010) im Blutserum (Tab. 6).

Tabelle 6: Schwellenwert für die subklinische Ketose im Blutserum

Autor, Jahr	Parameter in mmol/l	
	BHB	NEFA
Fürri, 1989	>1,0	
Cameron, 1998		$\leq 0,3$ 35-3d a.p.
Duffield et al., 1998	1,2	
Geishauser et al., 2000	>1,4	
Enjalbert et al., 2001	1,2	
Oetzel, 2004	>1,4	
LeBlanc et al., 2005	$\geq 1,2$ p.p.	$\geq 0,5$ 6-0d a.p.
Walsh et al., 2007	$\geq 1,0$ 1. Wo. p.p. $\geq 1,4$ 2. Wo. p.p.	
Staufenbiel et al., 2008	>1,2	
Duffield et al., 2009	$\geq 1,2$ 1. Wo. p.p. $\geq 1,4$ 2. Wo. p.p. $\geq 1,8$ ab 2. Wo. p.p.	
Quiroz-Rocha et al., 2010	>1,4	
Chapinal et al., 2011	$\geq 0,8$ a.p. $\geq 1,2$ p.p.	$\geq 0,3$ a.p. $\geq 1,0$ p.p.
Seifi et al., 2011	>1,0 1. Wo. p.p.	>1,0 1. Wo. p.p.
McArt et al., 2012	$\geq 0,8$ a.p. $\geq 1,2$ 1. Wo. p.p.	0,3-0,5 a.p. $\geq 0,7$ p.p.

Autor, Jahr	Parameter in mmol/l	
	BHB	NEFA
Roberts et al., 2012	≥0,7 a.p.	≥0,4 a.p.
	≥1,2 1. Wo. p.p.	≥0,8 1-2. Wo.
	≥1,6 2. Wo. p.p.	p.p.
Suthar et al., 2013	>1,21.-2. Wo. p.p.	

2.1.7.5 *Milchinhaltsstoffe*

2.1.7.5.1 Milchfett

Das Energiedefizit in der Hochlaktation lässt die Lipomobilisation ansteigen. Es erhöht sich die Konzentration an Freien Fettsäuren und Acetyl-CoA im Blut. Durch die erhöhten Mengen an zur Verfügung stehenden Ausgangsstoffen steigt die Fettsynthese im Euter und der Milchfettgehalt (Dirksen, 1994). Subklinisch an Ketose erkrankte Kühe bilden mehr Milchfett (Kauppinen, 1983). Eine Erhöhung des Milchfettgehaltes um 1 % verdoppelt das Risiko, an einer subklinischen Ketose zu erkranken. Der Cutpoint für Ketose von 4,1 % Milchfett besitzt eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 72 % (Duffield et al., 1997). Dennoch darf der Milchfettgehalt nicht unabhängig vom Laktationsstadium beurteilt werden (Dirksen et al., 1997). Eine starke NEB führt lediglich zu Beginn der Laktation zu erhöhten Milchfettgehalten. Wenige Wochen später sinkt der Milchfettgehalt auf unterdurchschnittliche Werte ab. Es kann so der Rückgang des Milchfettgehaltes in der Früh-laktation zur Beurteilung der Energieversorgung der Milchkuh genutzt werden (De Vries und Veerkamp, 2000).

2.1.7.5.2 Milcheiweiß

Eine unzureichende Aufnahmemenge von Kohlenhydraten kann zu Energiemangel führen. Dieser lässt die Proteinsynthese im Pansen sinken, so dass weniger Aminosäuren im Euter für die Proteinsynthese zur Verfügung stehen und die Milchproteinkonzentration sinkt (Dirksen, 1994). Leistungsgerecht gefütterte Tiere besitzen einen Milchproteingehalt von >3,2 % (Rossow et al., 1989). Ab einem Milchproteingehalt von <3,2 % kann von einer energetischen Unterversorgung gesprochen werden (Kümel-Möllering und Rossow,

1994), die sich in einer langen und intensiven Einschmelzung von Rückenfett zeigt (Staufenbiel et al., 2003). Steigt der Milcheiweißgehalt um 1 %, halbiert sich das Risiko an einer subklinischen Ketose zu erkranken. Der Cutpoint für Ketose von 3,1 % Milcheiweiß besitzt eine Sensitivität von 46 % und eine Spezifität von 80 % (Duffield et al., 1997).

2.1.7.5.3 Milchfett/Milcheiweiß-Quotient

Der Fett-Eiweiß-Quotient (FEQ) ist der bessere Indikator zur Beurteilung der Energiebilanz gegenüber der Einzelbetrachtung von Milchfett- und Milcheiweißgehalt (Duffield et al., 1997). Die Bestimmung des FEQ ist nur in der Früh-laktation sinnvoll (Vagts, 2000). Der obere Referenzbereich des FEQ liegt im ersten Laktationsmonat bei 1,3 (Kümel-Möllering und Rossow, 1994). Steigt der Fett-Eiweiß-Quotient über 1,4, spricht man von einer Energiemangelsituation (Dirksen, 1994). An Ketose erkrankte Kühe haben einen FEQ von >1,5 (Heuer et al., 1999; Vagts, 2000). Der FEQ-Cutpoint von 1,5 für die Krankheit Ketose besitzt eine Sensitivität von 58 % und eine Spezifität von 69 % bei einem vorgegebenen BHB-Gehalt im Blutserum von $\geq 1,2$ mmol/l (Duffield et al., 1997). Werden die Ergebnisse des FEQ mit denen des BHB-Urinteststreifens Ketostix® kombiniert, steigt die Sensitivität von 63 % auf 92 % an. Somit werden die Zahl der falsch negativen Ergebnisse reduziert und Kosten gesenkt (Krogh et al., 2011). Es besteht eine negative Korrelation zwischen Milchmenge, -protein und -laktose zur Milch-Aceton-Konzentration bei subklinisch erkrankten Kühen und eine positive Korrelation zu Milchfett, Zellzahl und Harnstoffausscheidung (Miettinen, 1994).

2.1.7.6 Leberfettgehalt

Die physiologische TAG-Konzentration in der Leber beträgt <1 % (Bobe et al., 2004; Jorritsma et al., 2001). Bei einem TAG-Gehalt von 5 % spricht man von einer geringgradigen Fettleber, bei der Ketonkörper im Urin nachweisbar sind und es zur Verschlechterung der Reproduktionsergebnisse kommen kann. Eine mittelgradige Fettleber liegt bei einem TAG-Gehalt von 5 %-10 % in der Leber vor. Die Menge an Ketonkörpern im Harn steigt an und der Gesundheitsstatus wie auch die Fruchtbarkeit verschlechtern sich. Ab einer TAG-Konzentration von >10 % (hochgradige Fettleber) geht die Futteraufnahme und die Milchleistung stark zurück (Bobe et al., 2004). Insgesamt erkranken 50-55 % der Kühe im ersten Laktationsmonat an einer mittelgradigen bis

hochgradigen Fettleber (Bobe et al., 2004; Jorritsma et al., 2001). Davon haben 5-10 % (Bobe et al., 2004) bzw. 14 % (in den ersten zwei Wochen post partum) (Jorritsma et al., 2001) der Kühe eine hochgradige Fettleber. Reid (1980) spricht von einer Prävalenz von 48 % der mittelgradigen Fettleber und von 15 % der hochgradigen Fettleber bei Holstein Friesian. Die TAG-Konzentration des entnommenen Lebergewebes wird durch Verseifung mit Kalilauge bestimmt (Kalaitzakis et al., 2010).

Außerhalb der Hochleistung ist ein Gesamtleberfettgehalt von 3-6 % physiologisch (Reid, 1980). Ein Leberfettgehalt zwischen 6-12 % ist die Folge der Adaption an das postpartale Energiedefizit (Reid und Collins, 1980). Die Auswirkungen der Leberfettgehalte auf den Gesundheitsstatus der Kuh sind sehr verschieden. Teilweise zeigen Kühe mit Leberfettgehalten >15 % keine Krankheitssymptome oder Fruchtbarkeitsmängel (Jezie et al., 2005). Eine Leberverfettung bis zu 25 % kann bei entsprechender Therapie reversibel sein. Bei Leberfettgehalten zwischen 25-33 % ist zwischen Schlachtung und Therapieversuch abzuwägen. Werte über 33 % stellen eine sehr schlechte bis infauste Prognose dar (Staufenbiel et al., 1993).

Die Bestimmung des Leberfettgehaltes findet durch eine Leberbiopsie statt (Baird, 1982). Die transcutane Biopsie erfolgt mit einer Biopsienadel (Berlin Model, 2,5mm x 25cm) auf der rechten Körperseite auf Höhe des zehnten Intercostalraumes (Herdt et al., 1983) unterhalb einer gedachten Linie zum Tuber coxae. Die Entnahmestelle wird mit einem Lokalanästhetikum betäubt. Die Biopsienadel wird zwei- bis dreimal in Richtung des gegenüberliegenden Ellenbogens in das Lebergewebe vorgestoßen. Das gewonnene Probenmaterial kann histologisch untersucht werden (Kalaitzakis et al., 2010) oder für die Leberschwimmprobe in einer aufsteigenden Kupfersulfatlösung benutzt werden. Dafür werden 10 mg Probenmaterial als erstes in die Kupfersulfatlösung mit einer Dichte von 1080 mg/ml (entspricht einem Fettgehalt von 5 %) gegeben. Schwimmt das Probenmaterial, wird es in die nächst niedrigere Dichte überführt. Sobald das Probenmaterial in der Lösung sinkt, kann der Leberfettgehalt entsprechend der Lösungsdichte geschätzt werden. Die angefertigte Konzentrationsreihe kann luftdicht verschlossen aufbewahrt werden (Herdt et al., 1983).

2.1.8 Prognose

Eine gute Prognose ist für die alimentäre Ketose und primäre Ketose (durch Energiemangel) nach der Fütterungsanpassung zu stellen. Die spontane Ketose tritt trotz ausreichender Energieversorgung durch eine Regulationsstörung auf (Meylan, 2004). Die

Prognose ist abhängig vom Verfettungsgrad der Leber (Gasteiner, 2000) mit gut (12-25 %) bis sehr schlecht (>35 %) zu stellen (Herdt et al., 1988). Bei der sekundären Ketose hängt die Prognose von der jeweiligen Grunderkrankung ab (Meylan, 2004).

2.1.9 Therapie

Zuerst sind eventuelle Grunderkrankungen zu behandeln und ketogene Futtermittel zu entfernen. Danach folgt eine intravenöse Applikation von Glukose oder Invertzucker. Die Glukoseinfusion führt nur zu einer zweistündigen Normo- bzw. Hyperglykämie, dabei fällt die Ketonkörperkonzentration ab. Um den Ketonkörperspiegel länger niedrig zu halten, sind weitere Infusionen nötig. Dabei ist die relativ niedrige Nierenschwelle für Glukose beim Rind zu beachten (Schillinger, 1979).

Zusätzlich werden Glukokortikoide eingesetzt (Baird, 1982). Diese stimulieren die Glukoneogenese, senken die Milchleistung und fördern den Appetit. Da sie auch die Lipolyse anregen, ist dem mit der Gabe der antilipolytischen Substanz Niazin entgegenzuwirken. Weiter kann eine Gabe von B-Vitaminen und aminosäurehaltigen Präparaten förderlich auf die gesamte Stoffwechselsituation wirken und die Leber unterstützen (Gasteiner, 2000).

Zur unterstützenden Therapie sollten glukoplastische Substanzen oral verabreicht werden. Es empfiehlt sich zweimal täglich 150-250 ml Propylenglykol oder zweimal täglich 75-150 ml Natrium-Propionat einzugeben, bis keine Ketonkörper mehr in Milch oder Harn nachweisbar sind. Der Appetit ist durch mehrfache Vorlage schmackhaften Futters und Drenchen anzuregen. Die parenterale Gabe eines orexigenen Mittels fördert weiter die Fresslust. Das Pansenmilieu der erkrankten Tiere kann durch Ruminativa, bei schweren Fällen durch Übertragung von Pansensaft stabilisiert werden. Regelmäßige Bewegung fördert den Abbau der Ketonkörper durch die Muskulatur und die Abatmung (Gasteiner, 2000).

2.1.10 Prophylaxe

Die sechs bis acht Wochen lange Trockenstehphase sollte mindestens in zwei Phasen eingeteilt werden. Die erste Phase beginnt mit dem Trockenstellen und reicht bis zur zweiten oder dritten Woche vor der Kalbung. In dieser Phase wird restriktiv gefüttert, was

über eine reine Raufuttergabe geschehen kann. Der Energiebedarf wird nach der Richtlinie „Erhaltung + 4 kg Milch“ berechnet. In der zweiten Phase wird die Ration langsam an die energie- und rohproteinreichere Laktationsration angepasst (Gasteiner, 2000). Spätestens ab der zweiten Woche ante partum muss mit der Getreidefütterung begonnen werden (Goff und Horst, 1997), damit sich das während der Hochträchtigkeit stark zurückgebildete Panseneepithel wieder aufbaut (Dirksen et al., 1984).

Es ist darauf zu achten, dass kein übermäßiger Fettansatz bei den Tieren entsteht (Schultz, 1971). Die Vorbereitungsphase für Färsen kann daher auf eine bis zwei Wochen verkürzt werden. Die Körperkondition soll optimiert und nicht maximiert werden (Gasteiner, 2000). Die idealen Konditionswerte im zweiten Laktationsabschnitt werden mit einer RFD von 16-24 mm und einem BSC von 3-3,5 benannt (Rossow et al., 1989). Um eine hohe Milchleistung, eine stabile Gesundheit und eine ungestörte Fruchtbarkeit zu erreichen, muss die Minimalkondition im Herdenmittel circa 13 mm RFD betragen. Mittlere Werte unter 10 mm RFD führen zu gestörter Fruchtbarkeit und erhöht die Merzungsraten (Staufenbiel et al., 2003). Im Puerperium ist darauf zu achten, dass die Abnahme der RFD 0,14 mm/Tag nicht überschreitet (Schröder, 2000). Vier Wochen post partum wird eine RFD von 10-15 mm angestrebt (Rossow et al., 1989).

Grundsätzlich muss ein Drittel der Ration aus hochwertigem Raufutter bestehen. Es dürfen keine abrupten Futterwechsel stattfinden. Außerdem sollte Wert auf Kuhkomfort gelegt und eine möglichst stressfreie Haltung geschaffen werden (Gasteiner, 2000).

In Problembeständen bietet sich eine Zufütterung von Propylenglykol zwei Wochen vor der Kalbung bis vier Woche nach dem Kalben an. Das Propylenglykol kann über die TMR verabreicht werden (Schultz, 1971). Ab dem Partus können pansengeschützte Futterfette eingesetzt werden (Gasteiner, 2000). Bei verfetteten Kühen oder Kühen mit Vorerkrankungen empfiehlt sich vier Wochen antepartal die Eingabe eines Monensinpräparates (Duffield et al., 1998).

2.1.11 Kexxtone®

Im Januar 2013 wurde durch die Europäische Kommission nach entsprechender Prüfung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Monensin als verschreibungspflichtiges Tierarzneimittel Kexxtone® der Firma Elanco zugelassen.

2.1.11.1 Art und Anwendung

Ein Kexxtone®-Bolus enthält 32,4 g Monensin und wird in der peripartalen Phase (drei bis vier Wochen vor der Kalbung) über eine Applikator in den Pansen des Milchrindes eingegeben. Das Tierarzneimittel dient der Verringerung der Häufigkeit von Ketosen bei Milchkühen und Färsen. Anzuwenden ist Kexxtone® nur bei Tieren, bei denen eine Erkrankung an Ketose zu erwarten ist. Elanco nennt folgende Risikofaktoren: erhöhter BCS ($\geq 3,5$ BCS) oder Abnahme des BCS während der Trockenstehzeit, Trockenstehperiode über zwei Monate, Zwillingsträchtigkeit, Laktationszahl >3 , Erstkalbung >27 Lebensmonate, Milch-Fett-Quotient $>1,5$ in der vorangegangenen Laktation und vorherige energiebezogene Erkrankungen. Der Kexxtone®-Bolus wirkt über 95 d mit einer täglichen freiwerdenden Dosis von 335 mg Monensin antibiotisch auf die Pansenflora ein und beeinflusst dadurch positiv die Energiebilanz (European Commission, 2013).

2.1.11.2 Wirkstoff

Der Wirkstoff Monensin gehört zu den ionophoren Antibiotika. Monensin führt bei grampositiven Bakterien zu einem Kationeneinstrom in die Zelle. Die Verschiebung des natürlichen transmembranen Ionengradienten führt zum Zelltod. Das Wachstum der grampositiven Bakterien im Pansen wird gehemmt, dadurch steigt die gramnegative Bakterienpopulation stark an (Bergen und Bates, 1984). Die Acetat- und Butyrat-Produktion wird gehemmt und die Propionsäure-Produktion durch die gramnegativen Bakterien gesteigert. Propionat verbessert die Glukoseverfügbarkeit (Bergen und Bates, 1984; Duffield et al., 1998).

2.1.11.3 Risiko-Nutzen-Verhältnis

Der Einsatz von Monensin als Leistungs- bzw. Wachstumsförderer in der Bullenmast wurde 2006 EU-weit verboten (Verordnung (EG) Nr. 1831/2003). Bis dahin wurde es als Futterzusatzstoff deklariert und in Pulverform in das Futter eingemischt. Die Wiedezulassung dieses Wirkstoffes als Tierarzneimittel wird mit der Einzeltierbehandlung zur Vorbeugung einer Krankheit und durch das Vorliegen eines positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses nach Einschätzung des CVMP (Committee for Veterinary Medicinal

Products) begründet. Durch die Anwendung des Präparates wird kein Risiko für die Umwelt abgeleitet. Es kommt zu keinen Rückständen in Fleisch und Milch, deswegen ergibt sich eine Wartezeit des Tierarzneimittels von null Tagen. Trotz des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses sollte in Hinblick auf die 16. AMG-Novelle zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes in Nutztierbeständen die Verwendung von Kexxtone® kritisch abgewogen werden. Das Tierarzneimittel soll nicht zum Kaschieren von Managementfehlern dienen. Aus den Zulassungsunterlagen sind höhere Milchleistungen nach der Anwendung von Kexxtone® nicht ersichtlich. Die etwaigen Unterschiede in der Milchleistung ergeben sich durch die geringere Häufigkeit der Erkrankung Ketose. Die krankheitsbedingt verringerte Milchleistung wird durch das Tierarzneimittel kompensiert (Bundesregierung K(2013)529).

2.1.11.4 Blutparameter

Durch den Einsatz von Monensin kommt es zu einer Erhöhung der postpartalen Plasmaglukosekonzentration um 3 % (Arieli et al., 2008; Duffield et al., 2008a) bzw. 15 % (Green et al., 1999). Ein erhöhter Glukosespiegel im Blutplasma nach der Kalbung konnte bei mit Monensin gefütterten Erstkalbinnen gegenüber Kühen der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die reduzierte postpartale Konzentration der BHB ist nur zwischen Erstkalbinnen mit Monensin im Vergleich zu Kühen der Kontrollgruppe ohne Monensin aufgetreten (McCarthy et al., 2015). Monensin hat einen reduzierenden Effekt auf die postpartale BHB-Konzentration, wobei die Angaben zur Reduktion in der Literatur zwischen 35 % (Green et al., 1999) und 13 % (Duffield et al., 2008a) schwanken. Die mittlere Plasmakonzentration von BHB vier Tage post partum sinkt unter Anwendung von Monensin von 0,73 mmol/l auf $0,62 \pm 0,04$ mmol/l ab. Auch eine Verringerung der Extremwerte ist sichtbar ($1,1$ mmol/l zu $0,78 \pm 0,07$) (Mullins et al., 2012). Die postpartale NEFA-Konzentration bleibt durch die Anwendung von Monensin unbeeinflusst (McCarthy et al., 2015; Mullins et al., 2012). Im Gegensatz dazu präsentieren Arieli et al. (2008) und Duffield et al. (2008a) in ihren Untersuchungen eine um 7 % bzw. 17 % geringere postpartale NEFA-Konzentration.

2.1.11.5 Prävalenzreduktion

Die Prävalenz der subklinischen Ketose bei Tieren mit einem BCS >3,8 konnte durch den Einsatz von Kexxtone® um 4 % und der klinischen Ketose um 39 % gesenkt werden (Drong et al., 2015). Der Einsatz von Kexxtone® kann in den ersten zwölf Laktationstagen die absolute kumulative Inzidenz der subklinischen Ketose um 17,9 % senken (Compton et al., 2015). Die Ketoserate kann durch Monensin um 60 % gesenkt werden (Ketoserate: 8 % Monensin-Gruppe, 21 % Kontrollgruppe) (Arieli et al., 2008).

Kexxtone® verringert die Chance auf Ketose, Labmagenverlagerung und Mastitis. Keinen Effekt besitzt Monensin hingegen auf die Erstbesamungsrate und die Konzeptionsrate (Duffield et al., 1999; Duffield et al., 2008c).

2.1.11.6 Futtereffizienz

Die Trockensubstanzaufnahme ist bei Tieren mit einem Kexxtone®-Bolus um 0,3 kg geringer als bei Tieren ohne Bolus. Gleichzeitig geben die Tiere mit dem Bolus 0,7 kg mehr Milch. Tiere mit Monensin haben eine um 2,5 % höhere Futtereffizienz (Duffield et al., 2008b). Eine höhere Futtereffizienz stellten auch Akins et al. (2014) und Drong et al. (2015) fest.

Des Weiteren wurden höhere Anteile von Propionat im Pansen nachgewiesen, somit verringerte sich das Acetat-Propionat-Verhältnis (Drong et al., 2015, Green et al., 1999). Methan ist ein energieraubendes Nebenprodukt der Pansenfermentation. Durch die Fütterung von Monensin kommt es zu einer Reduzierung der Methanproduktion (Sauer, 1998). Außerdem verkürzt sich durch die Anwendung von Monensin die Zeit zwischen letzter Futteraufnahme vor der Geburt und erster Futteraufnahme nach der Geburt, was zu einem stabileren Pansen-pH führt (Mullins et al., 2012).

2.1.11.7 Milchleistung

Die Milchproduktion unterscheidet sich nicht signifikant von Kühen mit täglicher Monensinaufnahme von 200 mg und Kühen ohne Monensin (Linneen et al., 2015). Auf die Milchleistung hat die Anwendung von Kexxtone® keinen Einfluss (Drong et al., 2015; Fairfield et al., 2007; Green et al., 1999; Mullins et al., 2012). Es kam nur zu einem

signifikanten Anstieg der Milchleistung bei Tieren mit einem BCS >4 unter Verwendung eines Kexxtone®-Bolus (Duffield, 1999). Bei mehrlaktierenden Kühen bewirkt Kexxtone® im Zeitraum der ersten fünf Laktationsmonate einen Milchleistungsanstieg von 7 % ($37,6 \pm 0,6$ kg/d im Vergleich zu $35,2 \pm 0,6$ kg/d), wobei sich der Anstieg aus der erhöhten Leistung von 1,5 kg/d aus der dritten und fünften Laktationswoche ergibt (Arieli et al., 2008).

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeines

3.1.1 Betriebsdaten

Der Milchviehbetrieb liegt in Mecklenburg Vorpommern und besitzt 2200 Milchkühe und circa 1500 Jungrinder der Rasse Holstein-Schwarzbunt. Die 305-Tage-Milchleistung beläuft sich bei den Erstlaktierenden auf 8493 kg/Tier mit einem Fettgehalt von 3,70 % und einem Eiweißgehalt von 3,16 %. Bei den mehrlaktierenden Kühen entsprechen die 305-Tage-Milchleistungen 10864 kg/Kuh mit einem Fettgehalt von 3,53 % und einem Eiweißgehalt von 3,12 %. Die durchschnittliche Zellzahl der Tankmilch entspricht 160 000 Zellen/ml (MLP-Bericht 2013).

3.1.2 Aufstallung

3.1.2.1 Produktionsstall

Es gibt zwei Hochleistungsgruppen, die dreimal am Tag im Side-by-Side (2x20) Melkstand gemolken werden. Des Weiteren gibt es eine Staphylococcus aureus-Gruppe, eine Altmelkergruppe, eine Sondermilchgruppe und weitere Leistungsgruppen, die nur zweimal täglich gemolken werden. Die Staphylococcus aureus-Gruppe bildet die letzte melkende Gruppe und die Mastitisgruppe wird auf dem separaten Melkstand im TMF-Stall als letzte Einheit gemolken. Die Melkroutine besteht aus Vordippen, Vormelken, Trockenwischen und Nachdippen.

Insgesamt werden die zehn Gruppen in zwei Laufställen von 220 m Länge gehalten. Das Tier-Fressplatzverhältnis beträgt in allen Gruppen 2:1. Alle Liegeboxen sind mit getrocknetem Gülleseparat eingestreut. Die Gänge werden während des Melkens maschinell vom anfallenden Kot befreit.

3.1.2.2 *TMF-Stall (Transition Management Facility)*

Im TMF-Stall (Transition Management Facility) befinden sich alle Kühe ab sechs bis acht Wochen vor der Kalbung. Färsen werden zwei Wochen ante partum dorthin verbracht. Alle Tiere verbleiben bis zu ihrer Ausstallung in den verschiedenen Leistungsgruppen, ungefähr bis vierzehn Tage nach der Kalbung, in diesem Stall. Es befindet sich ein separater Side-by-Side Melkstand (2x12) im TMF-Stall. Die Liegeboxen sind mit Sand eingestreut, der Faltschieber reinigt alle 2 h die Laufgänge. Das Konzept dieses Stalls ist die Prophylaxe von Erkrankungen und die Früherkennung und Behandlung von Krankheiten.

In Tabelle 7 sind die Futterrationen für die Tiere des TMF-Stalls (Transition Management Facility) dargestellt.

Tabelle 7: Zusammensetzung der Futterrationen (März 2013)

	Trockensteher	Vorbereiter	Frischmelker
Futteraufnahme in kg TS/d	14,51	13,59	19,70
Maissilage in kg	5,67	5,83	7,24
% der TS	39,08	42,91	37,77
Anwelksilage (Ackergras) in kg	5,01	1,57	4,58
% der TS	34,53	11,55	23,89
Häckselstroh in kg	3,53	1,58	0,7
% der TS	24,33	11,63	3,65
Lischkolbenschrot in kg		0,73	0,64
% der TS		5,37	3,34
Rapsschrot in kg		1,87	2,00
% der TS		13,76	10,43
Rapsschrot (beständig) in kg			0,17
% der TS			0,89
Sojaschrot (high-protein) in kg			1,48
% der TS			7,72
Maismehl in kg			0,87
% der Ts			4,54
Trockenschnitzel in kg		0,18	0,27
% der TS		1,32	1,41
Mineralfutter in kg	0,15	0,12	0,33
% der TS	1,03	0,88	1,72

	Trockensteher	Vorbereiter	Frischmelker
SoyChlor (anionische Salze) in kg		1,07	
% der TS		7,87	
Propylenglykol in kg		0,3	0,35
% der TS		2,21	1,83
Fett in kg			0,34
% der TS			1,77
Kreidekalk in kg		0,34	0,2
% der TS		2,5	1,04
Futterharnstoff in kg	0,15		
% der TS	1,03		

TS= Trockensubstanz

3.1.2.3 *Trockensteher*

Alle Kühe werden sechs bis acht Wochen vor der Kalbung antibiotisch trockengestellt. Die trockengestellten Kühe wechseln ab dem 265. Tag der Trächtigkeit in die Vorbereitergruppe. Die Vorbereitergruppe ist zweigeteilt, dadurch entsteht eine separate Färsen-Close-Up-Gruppe. Die Gruppe der Vorbereiter wird ständig beobachtet. Ein- bis zweimal in der Stunde findet ein Kontrollgang statt, bei dem auf Geburtsanzeichen, wie rötlichen Schleim, geplatzte Fruchtblase oder Fruchthüllen/-teile geachtet wird.

3.1.2.4 *Kalbung*

Zur Kalbung werden die Tiere in frisch eingestreute, desinfizierte Einzelboxen separiert. Die Einzelboxen der Erstkalbenden sind räumlich getrennt von denen der Kühe. Nach dem Verbringen in die Einzelbox werden die Kühe zunächst gewaschen. Dann wird die Lage, Stellung und Haltung des Kalbes überprüft. Nach der Geburt wird der Nabel des Kalbes desinfiziert und das Kalb mit vier Liter Kolostrum gedrencht. Das Muttertier wird im Head-Lock gemolken. Kühe ab der zweiten Laktation erhalten einen Calciumbolus. Zusätzlich werden 500ml Propylenglykol oral verabreicht. Alle Tiere werden nach der Geburt auf Verletzungen vaginal kontrolliert.

3.1.2.5 Frischmelker

Nach der Kalbung verbleiben die frischlaktierenden Kühe für zwei weitere Wochen im TMF-Stall. Die Frischmelker befinden sich bis zum negativen Hemmstofftest in einem Stallabteil auf Stroh, danach wechseln die Kühe in den Laufstall. Hier herrscht ein Tierfressplatzverhältnis von 1:1,3. Täglich finden Gesundheitskontrollen statt. Diese schließen die Beurteilung der Milchleistung, des Euters, der Klauen, der Pansenfüllung und des Wiederkauens ein. Bei auffälligen Tieren wird zusätzlich die Temperatur gemessen, der Pansen auskultiert und das Tier rektalisiert. Dreimal wöchentlich (Montag, Mittwoch, Freitag) wird ein Ketosetest bei allen Tieren mit einem Handmessgerät durchgeführt, dazu wird Blut aus der Ohrvene verwendet. Bei Bedarf erhalten alle auffälligen Tiere eine Infusion und werden gedrencht.

3.1.3 Fütterung

Gefüttert wird eine Totale-Mischration (TMR) nach Leistungsgruppen. Diese wird zweimal täglich vorgelegt und alle zwei Stunden herangeschoben. Die Zusammensetzung wird ständig an Leistungsniveau und Laktationsalter angepasst.

Die Trockensteher erhalten einmal täglich eine energiearme und rohfasereiche TMR. Die Vorbereiter werden mit einer energiereicheren TMR gefüttert als die Trockensteher, zusätzlich erhalten sie anionische Salze (SoyChlor) und Propylenglykol zur Vorbeugung von Gebärparese bzw. Ketose. Zur Überprüfung der Ansäuerung wird mehrmals wöchentlich stichprobenartig der Harn-pH-Wert bestimmt.

3.1.4 Fruchtbarkeit

Alle Tiere werden künstlich besamt, dafür sind zwei Besamungstechniker auf dem Betrieb angestellt. Die Brunstbeobachtung wird ihnen erleichtert durch Tail Painting. Der Herdenmanager entscheidet im Vorhinein über die Bullenauswahl und trägt die Anpaarungen in Zusammenarbeit mit der Besamungsorganisation im Herdenmanagersystem DairyCOMP 305 (Valley Agricultural Software, USA) ein. Mit Hilfe dieser Software stehen dem Besamungstechniker immer zwei Bullen je Tier zur

Verfügung. Es werden genomisch getestete Bullen verwendet, teilweise töchtergeprüfte Bullen. Einmal wöchentlich wird die Trächtigkeit mittels Ultraschall bestimmt.

Die Fruchtbarkeitskennzahlen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Hauptgründe der Merzung sind Unfruchtbarkeit (27,4 %), Eutererkrankungen (20,2 %) und sonstige Erkrankungen (15,4 %) (MLP-Bericht 2013).

Tabelle 8: Fruchtbarkeitskennzahlen

Erstkalbealter	22,4 Monate
Freiwillige Wartezeit	50 d
Zwischenkalbezeit	390 d
Besamungsindex	2,4
Totgeburtenrate	5,8 %
Schwergeburtenrate	11 %
Remontierungsrate	30 %
Merzungsrate	28,1 %

3.1.4.1 Erstlaktierende Tiere

Die Erstbesamung erfolgt unter Rücksichtnahme von den drei Kriterien Alter, Größe und Gewicht. Betriebsintern wurden ein Stockmaß von circa 1,40 m und ein Gewicht von circa 400kg als Erstbesamungskriterien festgelegt. Jede Färse, die nach viermaliger Besamung nicht trächtig ist, wird als zuchtuntauglich erklärt.

3.1.4.2 Mehrlaktierende Tiere

Unabhängig von der Laktationszahl werden alle Tiere am 34. Tag und am 48. Tag mit PGF2 α behandelt (Presynch). Alle Tiere, die darauf keine Brunst zeigen, durchlaufen das Ovulationssynchronisationsprogramm.

3.2 Probengewinnung und Probenbehandlung

3.2.1 Probenplan

Die Probenentnahme erstreckte sich über alle abkalbenden Kühe vom 05.04.2013 bis zum 22.02.2014. Das Probenschema umfasst eine Blutprobenentnahme zum Zeitpunkt der Umstallung in die Vorbereitergruppe, eine Blutentnahme bei der Kalbung und drei weitere am Tag 1, 3 und 7 post partum (Tab. 9). Somit wurde jede Kuh von der Vorbereitung bis zur ersten Woche postpartal fünfmal beprobt. Von der Probengewinnung ausgeschlossen wurden die Staphylococcus aureus-positiven Tiere, da sie circa fünf Tage nach der Kalbung ausgestallt werden.

Zusätzlich wurden die RFD der Tiere mittels Ultraschall bestimmt. In Tabelle 9 sind die Messzeitpunkte der RFD-Messung und die Anzahl der untersuchten Tiere aufgeführt.

Insgesamt wurden 1949 Tiere untersucht.

Tabelle 9: Anzahl der Blutproben zu den Entnahmezeitpunkten

	Trockensteher	Vorbereiter	Kalbung	Tag p.p.			TMF-Ausstallung
				1	3	7	
Blutprobe n		1869	1928	1929	1936	1922	
RFD n	1375	1159	1938				1849

n: Anzahl

3.2.2 Probenentnahme

Alle Blutproben werden durch die Punktion der Vena oder Arteria coccygea mediana gewonnen. Dazu werden 18 G Injektionskanülen (Sterican®, Ø 1,20 x 40 mm, B. Braun Melsungen AG, Meisungen) verwendet, die das Auffangen in 9 ml Serum-Röhrchen (Monovette®, 9ml Z, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht) ermöglichen. Die Probenentnahme findet täglich morgens nach der ersten Fütterung statt.

Die Bestimmung der RFD wurde mittels Ultraschall durchgeführt. Der Messpunkt der subkutanen Fettschicht liegt eine Handbreit vom Tuber ischiadicum entfernt auf einer gedachten Linie zwischen dem Tuber coxae und dem Tuber ischiadicum (Staufenbiel, 1992).

3.2.3 Probenaufbereitung

Die Blutprobe wird frühestens nach dreißig Minuten Ruhezeit zur Serumgewinnung bei 4000 U/min für zehn Minuten zentrifugiert. Danach wird das Serum in 5 ml Röhrchen (Tubes, Sarstedt®) abpipettiert und auf dem Betrieb bei -18 °C eingefroren und bis zur Untersuchung im Labor der Klinik für Kleintiere der Freien Universität (FU) Berlin gelagert.

3.3 Probenanalyse

3.3.1 Bestimmungsmethode

Die Probenanalyse findet im Labor der Klinik für Kleintiere der FU Berlin statt. Dazu wird die Probe über 24 h im Kühlschrank bei 7 °C aufgetaut und mit Hilfe eines automatischen Analysegerätes (Cobas-Mira, Hoffmann La-Roche, Schweiz) untersucht.

Dabei wurden Reagenzien für die Bestimmung von Freien Fettsäuren (NEFA) und β -Hydroxybutyrat (BHB) der Firma RANDOX (RANDOX Laboratories LTD., United Kingdom) genutzt. Die Charge war bei allen benutzten Reagenzien gleich.

Die NEFA werden durch eine kolorimetrische Methode bestimmt, diese misst die entstandene purpurne Farbstoffmenge der chemischen Reaktion. Die Menge des Farbstoffes ist proportional zur der Menge der vorliegenden NEFA.

Die BHB wird durch eine enzymatisch-kinetische Methode bestimmt, dabei wird die Zunahme des Reduktionsproduktes NADH optisch gemessen. Die Zunahme von NADH ist proportional zur vorliegenden Menge der BHB. Die Oxidation der BHB ist abhängig von der Verfügbarkeit der Reduktionsäquivalente und vom pH-Wert und findet durch die NADH-abhängige BHB-Dehydrogenase statt. Die Zunahme der NADH-Extinktion wird als Messgröße bei einer Wellenlänge von 340 nm bestimmt.

3.3.2 Messkontrolle

Um die Präzision der Bestimmungsmethode überprüfen zu können, wurde ein Serumpool erstellt und circa alle 50 Proben eine Kontrollmessung eingefügt (Interday-Variationskoeffizient). Insgesamt wurden 195 Kontrollmessungen sowie einmalig eine Mehrfachbestimmung an einem Tag durchgeführt (Intraday-Variationskoeffizient). Die Kontrollmessung ergab einen Interday-Variationskoeffizienten von 7,75 % für NEFA und 9,49 % für BHB. Die Intraday-Variationskoeffizienten der Zehnfachbestimmungen am 13.06.2013 betragen 1,11 % für die Bestimmung der NEFA und 1,22 % für die Bestimmung der BHB.

3.4 Erhebung der Herdendaten und Erkrankungen

Für die Erfassung und Auswertung der Fruchtbarkeits-, Kalbe- und Milchleistungsdaten werden das Herdenmanagementprogramm DairyCOMP305 (Valley Agricultural Software, USA) und die Stall-/Bestandsbücher benutzt. Die Tabelle 10 gibt die Anzahl der Tiere für den jeweilig erfassten Parameter wieder.

Tabelle 10: Erfasste Parameter

Parameter	Anzahl der Tiere
Dauer der Trockenstehzeit TS1 (ohne Färsen)	1440
Dauer der Vorbereitungszeit TS2	1948
Gesamtdauer der Trockenstehzeit	1949
Kalbeverlauf	1877
Kälberanzahl	1949
Kälbergewicht	1864
Kälbergeschlecht	1869
Kalbvater	1949
Anzahl der Besamungen	1604
Zwischentragezeit	1601
Erstkalbealter	1949
305-Tage-Milchleistung	1760
Milchmaximum 3.-7. Laktationswoche	1795
Laktationszahl	1949

Für die Erhebung der Krankheiten wird ebenfalls das Herdenmanagementprogramm DairyCOMP305 (Valley Agricultural Software, USA) verwendet. Treten bei einem Tier innerhalb von 14 Tagen Symptome des gleichen Krankheitskomplexes auf, wird dies als ein Ereignis angesehen. Alle Tiere, die vor ihrem Abgang erkrankt sind, werden ebenfalls ausgewertet. Die Variablen sind binär codiert, wobei 1 für erkrankt und 0 für nicht erkrankt steht. Die Ketosedagnostik findet mit dem Handmessgerät Precision Xceed™ (Abbott Laboratories) statt. Es wird dreimal wöchentlich (Montag, Mittwoch, Freitag) Blut aus der Ohrvene der Frischmelker entnommen. Eine wiederholte Erkrankung an Ketose wurde bei einer Messung $\geq 1,2$ mmol/l BHB im Abstand von 10d festgestellt. Die Tabelle 11 zeigt alle erfassten Krankheiten und deren Erfassungszeitraum auf.

Tabelle 11: Erfasste Krankheiten

Krankheit/Krankheitskomplex	Betriebseigene Erfassungskriterien	Erfassungszeitraum Kalbung bis
Geburtsverletzung		3d p.p.
Gebärparese	Subklinisch: kalte Ohren, reduzierter Appetit, reduziertes Allgemeinbefinden Klinisch: zusätzlich Festliegen	7d p.p.
Nachgeburtsverhaltung	Nachgeburtsabgang > 24 h, RT > 39,5 °C, übelriechender Vaginalausfluss	3d p.p.
Metritis	RT > 39,5 °C, stinkender Lochialausfluss	30d p.p.
Ketose	BHB-Wert Blut (Ohrvene) $\geq 1,2$ mmol/l	150d p.p.
Labmagenverlagerung		Laktationsende
Klauenerkrankungen	Gestörtes aufsetzen/vorführen einer Gliedmaße	Laktationsende
Mastitis	Veränderte Milchbeschaffenheit, Euterveränderung	Laktationsende
Pneumonie		Laktationsende
Indigestion	Verminderter Appetit, vermindertes Wiederkauen, geringe Pansenfüllung	Laktationsende

RT: Rektaltemperatur

3.5. Biostatistische Auswertung

Die Eingabe der Daten erfolgt unter Verwendung von MS Excel (Microsoft® Office Excel 97-2003, USA). Die statistische Auswertung der Daten erfolgt unter Zuhilfenahme von SPSS (Version 22.0). Bei allen Analysen wird ein Unterschied auf dem Niveau $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

Die Normalverteilung der Parameter wird mittels Histogramm beurteilt. Bei einer visuell annähernden Normalverteilung werden Mittelwert, Median, 25Perzentil, 75Perzentil, Minimum- (Min) und Maximumwerte (Max), Standardabweichung, Kurtosis sowie Schiefe angegeben. Bei nicht normalverteilten Parametern werden der Median, Minimum- und Maximumwerte, 25Perzentil und 75Perzentil angegeben.

Die Parameter Laktation, RFD, NEFA, Kälbergewicht und Dauer der Vorbereitungszeit werden in Kategorien eingeteilt. Der Zusammenhang zweier nominalskaliertes Merkmale wird über den Chi²-Test berechnet. Dabei wird überprüft, ob die Verteilung der Merkmale voneinander abhängig ist. Sinkt die erwartete Häufigkeit < 5 in > 25 % der Zellen, wird der Fisher-Exakt-Test angewendet. Die Berechnung der Korrelation von den BHB-Werten und der NEFA-Werte mit- und untereinander erfolgt mit der Rangkorrelation nach Spearman. Des Weiteren wird die Korrelation des Kalbegewichtes, der Fruchtbarkeitsparameter, der Trockenstehzeit und der Milchmenge zu den Stoffwechselfparametern über die Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Bei der Untersuchung der Mittelwertunterschiede der BHB-Werte zu der Kalbanzahl und von Färsen bzw. Kühen wird der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Der Kruskal-Wallis-Test wird für den Vergleich der Medianunterschiede zwischen den BHB-Werten und den Kalbemonaten sowie der Laktationszahl in Kategorien verwendet.

Desweiteren wird ein Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB p.p. (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013) und $\geq 0,8$ mmol/l BHB a.p. (Chapinal et al., 2011; McArt et al., 2012) für die subklinische Ketose eingeführt, um die OddsRatio und den Einfluss der BHB-Werte auf Krankheiten, Fruchtbarkeitsparameter und Milchmenge zu berechnen. Der Vorhersagewert der Erkrankungen wird über die logistische Regression bestimmt. Zur Ermittlung der Eintrittswahrscheinlichkeit der Erkrankung Ketose in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren, wie BHB (Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l), Laktationszahl und Milchmenge, wird eine multiple logistische Regression angewendet.

Der Parameter BHB weicht von der Normalverteilung ab und wird für die Verlaufsmessung durch Logarithmierung transformiert. Um nur positive Werte zu erhalten, wird vorher 1 addiert. Bei der Beschreibung des Verlaufes der BHB-Werte über die Probennahmezeit werden die logarithmierten Werte mit Hilfe der Varianzanalyse (Allgemeines Lineares Modell) mit Messwertwiederholung und anschließendem Post-hoc-Test (Least Square Difference, LSD) verglichen. Dabei werden die Residuendiagramme mit Ausreißern betrachtet und die Varianzhomogenität überprüft. Es werden Verlaufsdiagramme mit den geschätzten Randmitteln erstellt. Um den Einfluss mehrerer Faktoren auf Höhe und Verlauf der BHB-Werte zu testen, wird eine multiple Varianzanalyse (Multiples Lineares Modell) mit manueller schrittweiser Vorwärtsselektion durchgeführt. Die Faktoren werden in der Univariatanalyse auf Signifikanz getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Datensatzes

4.1.1 Nominale und ordinale Variablen

In Tabelle 12 sind die absoluten und relativen Tierzahlen der Variablen BHB und Ketose dargestellt. Alle anderen untersuchten Variablen und die dazu gehörigen absoluten und relativen Tierzahlen sind der Tabelle 86 im Anhang zu entnehmen.

Fast 75 % der Tiere der untersuchten Herde sind mehrlaktierende Kühe. Wobei die Kühe der zweiten Laktation den größten Anteil mit 26,5 % ausmachten. Zwei Tiere befanden sich in der elften Laktation und eine Kuh in der neunten Laktation. 33,8 % der Tiere erhielten nur eine Besamung bis zur Konzeption. Die Monate Januar, August und Oktober waren die geburtenreichsten Monate. 63,8 % der Geburten fanden ohne Geburtshilfe statt. Bei den 1949 Abkalbungen wurden nur fünf Kaiserschnitte durchgeführt. Die Geschlechterverteilung der Kälber wird ohne die Zwillingsgeburten angegeben. Es wurden mehr männliche als weibliche Kälber geboren. Insgesamt gab es 78 Zwillingsgeburten. Bei der Hälfte der Tiere betrug die Vorbereitungszeit 7-14d.

59,2 % aller Tiere erkrankten in den 150 d nach der Kalbung, davon 30,8 % nur einmal. Die häufigste Ersterkrankung war Lahmheit, die zweithäufigste Mastitis und die dritthäufigste Ketose. Nur 1,4 % der Ketosen wurden ab dem 31. Laktationstag diagnostiziert. Der festgelegte BHB-Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l p.p. zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde kaum überschritten (BHB7 4 %).

Einen Kexxtone®-Bolus erhielten 404 Tiere, die eine RFD < 10 mm oder > 25 mm besaßen oder ≥ 4 . Laktation angehörten.

Die Variablen Kälbergewicht, RFD und NEFA wurden in ungefähr gleichgroße Gruppen eingeteilt, die mit gering, mittel und hoch beschrieben werden. Ein geringes Kälbergeburtsgewicht lag bei < 42 kg vor. Ein hohes Kalbgewicht bei > 46 kg. Die größten Schwankungen der RFD sind zum Zeitpunkt des Trockenstellens zu verzeichnen (gering < 12 mm; hoch > 19 mm). Während der Vorbereitungszeit steigen die Werte an (gering < 15 mm; hoch > 20 mm). Bis zur Ausstallung aus dem TMF-Stall sinken die RFD-Werte (gering < 12 mm; hoch > 16 mm). Ein Drittel der NEFA-Werte vor der Kalbung liegt unter 0,12 mmol/l (gering) und ein Drittel liegt über 0,33 mmol/l (hoch). Zur Kalbung ist die

Spannweite der NEFA-Konzentrationen am größten (gering <0,63 mmol/l; hoch >0,92 mmol/l). Nach der Kalbung verschieben sich die Kategorien gering, mittel und hoch kaum.

Tabelle 12: Absolute und relative Tierzahlen

Variable		n	%
Ketose	gesund	1683	86,4
	krank	266	13,6
	Gesamtsumme	1949	100,0
	gesund	1702	87,3
	Ketose 1.-30. Tag	247	12,7
	Gesamtsumme	1949	100,0
	gesund	1921	98,6
	Ketose 31.-150. Tag	28	1,4
	Gesamtsumme	1949	100,0
BHB Vorbereiter (BHBvKat0.8)	<0,8 mmol/l	1836	94,2
	≥0,8 mmol/l	33	5,8
	Gesamtsumme	1869	100,0
BHB Kalbung (BHB0Kat1.2)	<1,2 mmol/l	1914	98,2
	≥1,2 mmol/l	14	1,8
	Gesamtsumme	1928	100,0
BHB 1d p.p. (BHB1Kat1.2)	<1,2 mmol/l	1908	97,9
	≥1,2 mmol/l	21	2,1
	Gesamtsumme	1929	100,0
BHB 3d p.p. (BHB3Kat1.2)	<1,2 mmol/l	1872	96,0
	≥1,2 mmol/l	64	4,0
	Gesamtsumme	1936	100,0
BHB 7d p.p. (BHB7Kat1.2)	<1,2 mmol/l	1844	94,6
	≥1,2 mmol/l	78	5,4
	Gesamtsumme	1922	100,0

n= Stichprobenanzahl

In Tabelle 13 sind die Perzentile, der Minimum- und Maximumwert sowie der Median der ordinalen Variablen aufgeführt.

Die Variable Laktation wurde in Laktation5 umcodiert, um eine genügend große Stichprobenzahl in den höheren Laktationen zu erhalten (≥5 Laktationen n=189). Die Quartile und der Median verschieben sich dadurch nicht.

Tabelle 13: Kenngrößen der ordinalen Variablen

Variable	n	min	max	Quartil		Median
				Q1	Q3	
Laktation	1949	1	11	1,00	4,00	2,00
Laktation5	1949	1	5	1,00	4,00	2,00
Anzahl Besamungen	1604	1	11	1,00	3,00	2,00
Kalbeverlauf	1877	0	4	1,00	2,00	1,00

n: Anzahl; min: Minimum; max: Maximum; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

4.1.2 Kontinuierliche Variablen

Tabelle 14 zeigt die Stichprobenanzahl, den Minimum- und Maximumwert, die Perzentile und den Median der nicht normalverteilten kontinuierlichen BHB-Variablen. Alle weiteren nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen sind im Anhang zu finden (Tab. 87).

Der Parameter RFD zur Umstallung in die Trockenstehergruppe erfasst nur Kühe. Fehlende Daten der RFD zur Umstallung in die Vorbereitergruppe sind durch die erst im Juli einsetzende Messung zu erklären. Es fehlen 100 Messwerte der RFD zur Ausstallung aus dem TMF, da 61 Tiere bis zum siebten Tag postpartal abgegangen sind, drei Tiere mit *Staphylococcus-aureus* infiziert waren (Ausschluss aus der Studie) und am 8.11.2013 eine außerplanmäßige Ausstallung stattgefunden hat. Fehlende Werte bei den Vorbereiterproben der BHB und der NEFA sind durch Kalbungen ohne Vorbereitungsphase zu erklären.

Tabelle 14: Lageparameter der nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen

Variable (Einheit)	n	min	max	x 0,25	\tilde{x}	x 0,75
BHBv (mmol/l)	1869	0,01	3,06	0,37	0,44	0,52
BHB0 (mmol/l)	1928	0,00	2,35	0,30	0,37	0,46
BHB1 (mmol/l)	1929	0,02	2,84	0,39	0,48	0,59
BHB3 (mmol/l)	1936	0,04	3,70	0,45	0,55	0,67
BHB7 (mmol/l)	1922	0,08	4,85	0,47	0,59	0,72

n= Stichprobenanzahl; min= Minimum; max= Maximum; x0,25= ¼ Perzentil; x0,75= ¾ Perzentil; \tilde{x} = Median

In Tabelle 15 sind die Lageparameter der normalverteilten kontinuierlichen Variablen zu finden. Die Lageparameter der normalverteilten Variablen Milch305 und Kalbegewicht sind im Anhang aufgeführt (Tab. 88). Angegeben sind die Stichprobenanzahl, der

Minimum- und Maximumwert, der Mittelwert und die die Standardabweichung. Zusätzlich sind die Perzentile, der Median, die Schiefe und die Kurtosis angegeben, da der Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung ergab. Bei dem Parameter Kalbegewicht fehlen 78 Messwerte, da die Gewichte der Zwillingskälber nicht einbezogen werden.

Tabelle 15: Lageparameter der kontinuierlichen normalverteilten Variablen

Variable (Einheit)	n	min	max	\bar{x}	s	X0,25	\tilde{x}	X0,75	Schiefe	Kurtosis
logBHBv (mmol/l)	1869	0,00	0,61	0,161	0,0405	0,14	0,16	0,18	1,58	12,53
logBHB0 (mmol/l)	1928	0,00	0,53	0,144	0,0505	0,11	0,14	0,16	1,91	8,93
logBHB1 (mmol/l)	1929	0,01	0,58	0,176	0,0541	0,14	0,17	0,20	1,77	8,68
logBHB3 (mmol/l)	1936	0,02	0,67	0,199	0,0618	0,16	0,19	0,22	1,63	5,41
logBHB7 (mmol/l)	1922	0,03	0,77	0,211	0,0705	0,17	0,20	0,24	2,24	9,90

n= Stichprobenanzahl; min= Minimum; max= Maximum; \bar{x} = Mittelwert; s= Standardabweichung; \tilde{x} = Median; x0,25= ¼ Perzentil, x0,75= ¾ Perzentil

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Beobachtungen auf. Die eingezogene Linie stellt die Normalverteilung dar. Für die Anwendung parametrischer Testverfahren ist eine Normalverteilung der Daten Voraussetzung. Alle kontinuierlichen Variablen wurden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test) auf Normalverteilung überprüft. Der K-S-Test ergab keine Normalverteilung für die Variablen, da die Irrtumswahrscheinlichkeit $p= 0,05$ unterschritten wurde. Außerdem wurden zur Beurteilung der Normalverteilung der Daten die Histogramme, der Median, die Schiefe und die Kurtosis herangezogen. Widersprüchlich zum K-S-Test kann eine Normalverteilung des Kälbergewichtes, der Milchmenge305 und der logBHB zu den verschiedenen Messzeitpunkten angenommen werden, da ¾ der Fläche der Histogrammbalken unterhalb der Normalverteilungskurve liegen und sich Median und Mittelwert stark ähneln. Die Verteilungsfunktionen des Kalbegewichtes und der logBHBv, logBHB0, logBHB1 und logBHB7 befinden sich im Anhang (Abbildung 33-37).

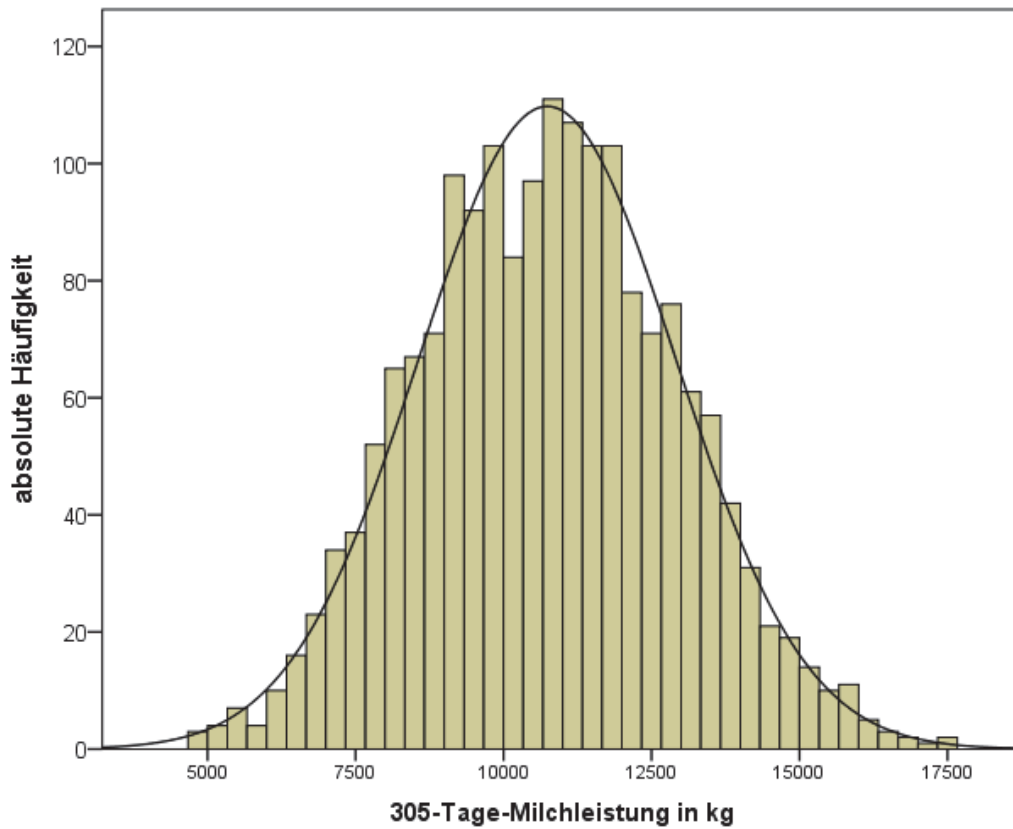


Abbildung 4: Absolute Häufigkeiten der Einzelbeobachtungen der 305-Tage-Milchleistung

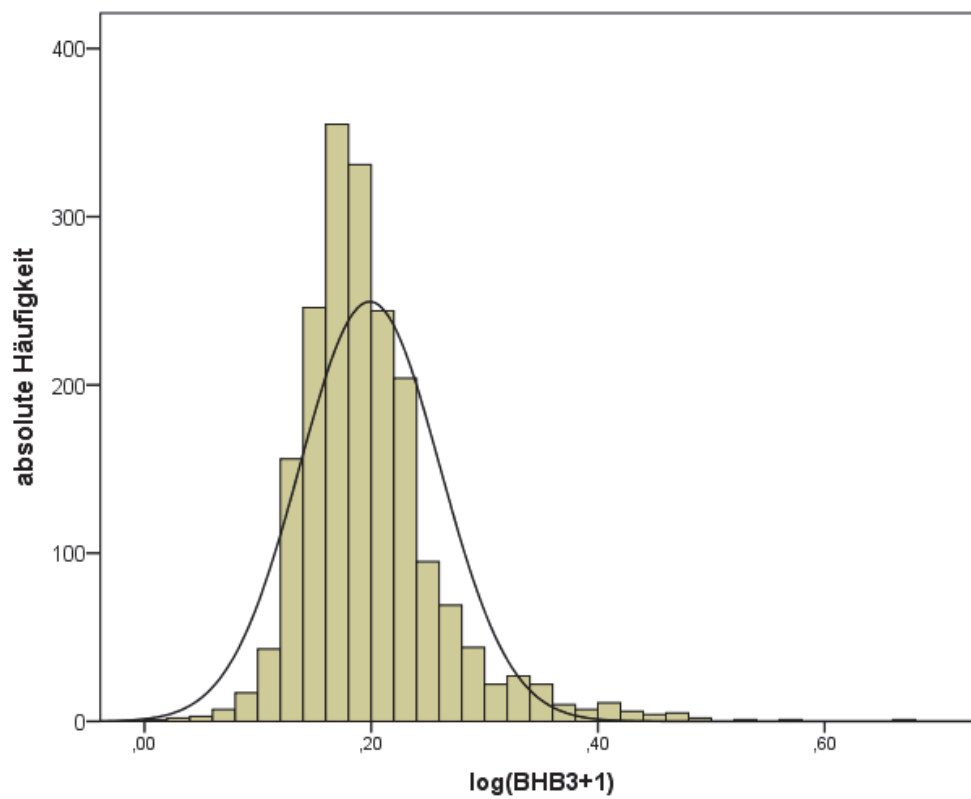


Abbildung 5: Verteilungskurve der logarithmisch transformierten BHB-Werte 3 Tage nach der Kalbung

4.2 Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration im Blut

Die folgenden Variablen wurden bezüglich ihres Einflusses auf die BHB-Konzentration im Blut zu den fünf verschiedenen Messzeitpunkten untersucht. Dabei wurde die BHB-Konzentration als abhängige Variable eingestuft. Um für die Verlaufsuntersuchung eine Normalverteilung zu erhalten, wurde die Variable BHB log transformiert ($\log(\text{BHB}+1)$).

4.2.1 Laktationszahl

Auf dem Milchviehbetrieb wurden Kühe zwischen der ersten und elften Laktation untersucht. Tiere mit einer Laktationszahl ≥ 5 wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, da nur 88 Tiere eine Laktationszahl größer als fünf besaßen und 101 Tiere sich in der fünften Laktation befanden.

Es ist zu allen Messzeitpunkten ein signifikanter Medianunterschied zwischen den BHB-Werten und der Laktationszahl vorhanden ($p= 0,003$). Abbildung 6 zeigt den Medianunterschied zum Messzeitpunkt 3 Tage postpartal. Für die Beurteilung der zentralen Tendenz der BHB-Werte zu der Laktationszahl wird der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Die Verteilung der BHB-Werte ist über alle Laktationen unterschiedlich ($p < 0,001$). Um herauszufinden welcher der Mediane signifikant von den anderen abweicht, wurde ein Post-Hoc-Test durchgeführt. Die Laktationszahlen wurden paarweise untereinander verglichen. Der Median der ersten Laktation unterscheidet sich am stärksten von den Medianen der anderen Laktationen. Bei der Probe BHB1 und BHB3 unterscheidet sich der Median der ersten Laktation von allen anderen, bei der Probe BHB7 liegt ein Unterschied zu allen, außer ≥ 5 . Laktation, vor.

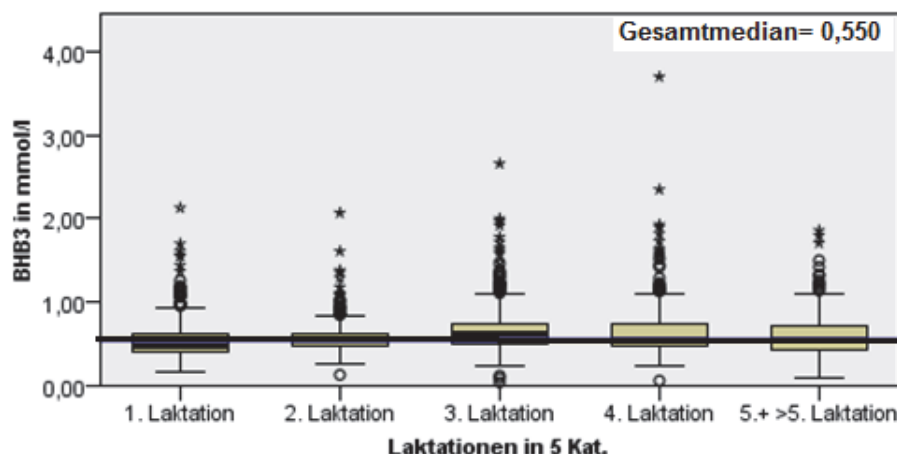


Abbildung 6: Signifikante ($p=0,003$) Medianunterschiede zwischen BHB3 und Laktation5

Bei der Untersuchung des Einflusses der Laktationszahl auf den Verlauf der BHB-Werte stellt die Zeit einen signifikanten Faktor dar, auch die Wechselwirkung zwischen Zeit und Laktationszahl ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede über die Zeit in Abhängigkeit der Laktationszahl (Tab. 16).

Tabelle 16: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Laktation5

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert*	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	569,528	<0,001
Zeit*Laktation5	<0,001	nein	9,673	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

Tiere, die der fünften Laktation oder einer noch höheren Laktation angehören, besitzen den kleinsten Mittelwert (BHBv $\bar{x}= 0,42$ mmol/l) bei der Vorbereiterprobe. Den höchsten Mittelwert (BHBv $\bar{x}= 0,47$ mmol/l) haben die Tiere der zweiten Laktation. Auffallend ist, dass die BHB-Konzentration von den Färsen und den Tieren der zweiten Laktation zur Kalbung stark abfällt. Färsen besitzen ab dem Zeitpunkt der Kalbung die niedrigsten BHB-Werte und den geringsten Anstieg. Den stärksten Anstieg der BHB-Konzentration zeigen die Tiere in der dritten Laktation. Die Kühe ≥ 5 Laktationen zeigen gegenüber den anderen Tieren kaum einen Anstieg der BHB-Werte von Tag 3 auf Tag 7 nach der Kalbung (Abb. 7). Die Mittelwerte der BHB-Konzentrationen bleiben weit unter dem Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l, der als Schwellenwert für die Stoffwechselerkrankung Ketose in der Literatur beschrieben wird (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013).

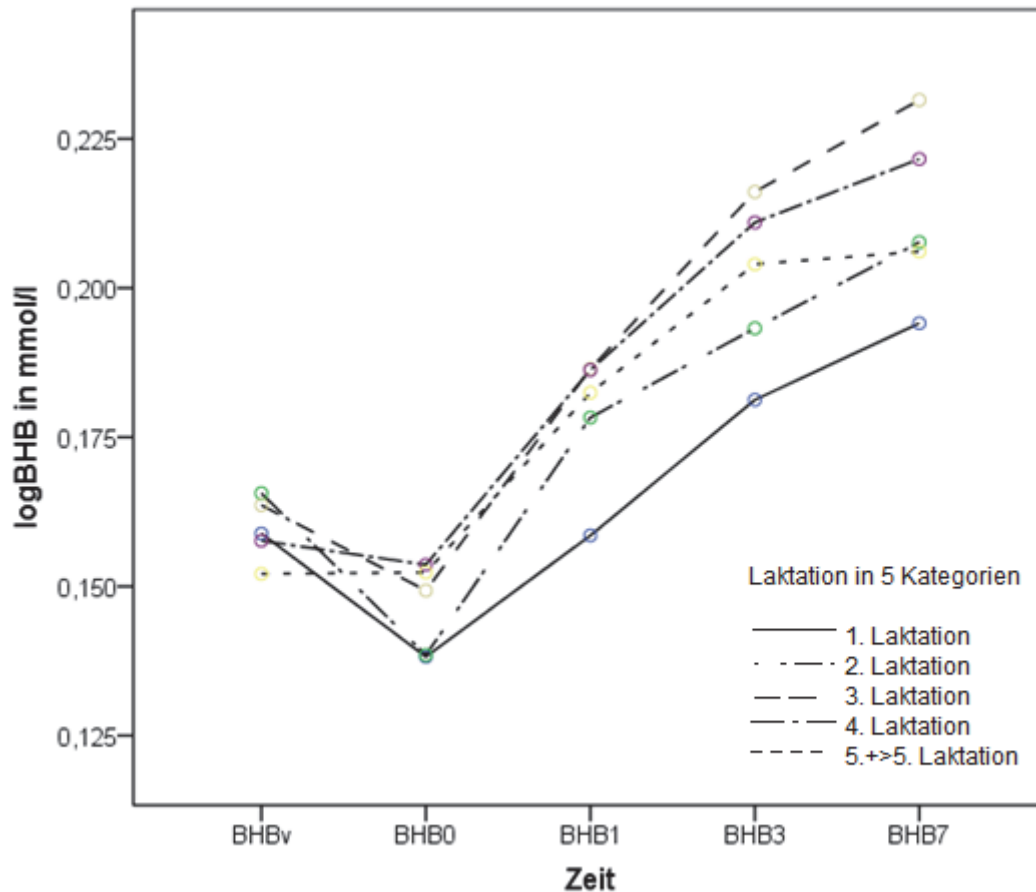


Abbildung 7: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentrationen über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable Laktation5

4.2.2 Färse/Kuh

Um festzustellen, ob sich die zentralen Tendenzen der BHB-Werte hinsichtlich der Einteilung Färse/Kuh unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Mediane von BHBv und BHB0 unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Färsen und Kühen. Die Mediane von BHB1, 3 und 7 unterscheiden sich bei Färsen und Kühen mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (Tab. 17). Die Abbildung 8 zeigt den Medianunterschied von BHB3 bei Färsen und Kühen. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests aufgeführt. Die Verteilung der BHB zu den Zeitpunkten Tag 1, Tag 3 und Tag 7 postpartal unterscheiden sich signifikant von Färsen und Kühen. Der größere mittlere Rang der Kühe zeigt, dass die mehrlaktierenden Tiere höhere BHB-Werte besitzen, als die erstlaktierenden Tiere. Der Medianunterschied zwischen Färsen und Kühen beträgt 0,09 mmol/l einen Tag nach der Kalbung. An Tag 3 und Tag 7 postpartal ist der Median der Kühe um 0,08 mmol/l größer als der der Färsen.

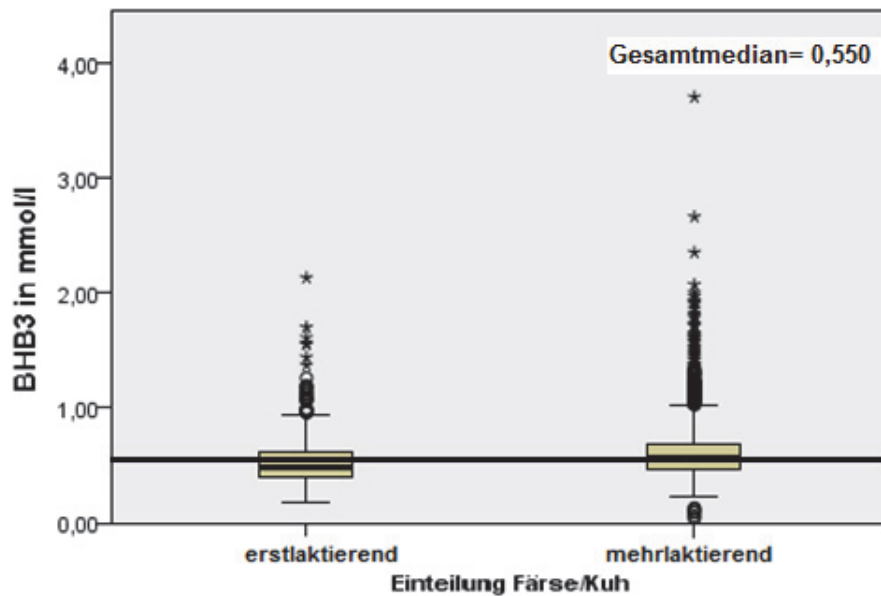


Abbildung 8: Signifikanter ($p < 0,001$) Medianunterschied zwischen BHB3 und Färse/Kuh

Tabelle 17: Statistische Kennzahlen des Mann-Whitney-U-Test der Variablen BHB und Färse/Kuh

	Färse/ Kuh	n	Median	Mittlerer Rang	Mann- Whitney-U	Z	p
BHB1	Färse	507	0,42	732,47	478.368,00	10,951	<0,001
	Kuh	1422	0,51	1047,91			
	Gesamt	1929					
BHB3	Färse	502	0,48	780,39	454.367,50	8,762	<0,001
	Kuh	1434	0,56	1034,35			
	Gesamt	1936					
BHB7	Färse	504	0,53	799,95	438.756,50	7,609	<0,001
	Kuh	1418	0,61	1018,92			
	Gesamt	1922					

n= Anzahl; p=Asymptotische Signifikanz $n > 30$; Z=standardisierte Teststatistik

Bei der Untersuchung des Einflusses der Einteilung Färse/Kuh auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Auch die Wechselwirkung zwischen Zeit und der Variable Färse/Kuh ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede über die Zeit in Abhängigkeit der Einteilung Färse/Kuh (Tab. 18).

Tabelle 18: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Färse/Kuh

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert*	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	424,537	<0,001
Zeit*Färse/Kuh	<0,001	nein	17,464	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

Mehrlaktierende Tiere haben signifikant höhere BHB-Werte als Färsen. Die Mittelwerte der Vorbereiterproben unterscheiden sich am geringsten. Der Mittelwert von BHB₀ bei den Kühen beträgt 0,46 mmol/l und bei den Färsen 0,44 mmol/l. Der Abfall der BHB-Konzentration zur Kalbung ist bei den Kühen etwas geringer als bei den Färsen. Der Anstieg nach der BHB-Konzentration nach der Kalbung ist bei den erstlaktierenden Tieren gleichmäßiger als bei den Kühen. Die Mittelwerte liegen an Tag 7 nach der Kalbung bei 0,66 mmol/l BHB im Blut bei den mehrlaktierenden Tieren und bei 0,56 mmol/l BHB im Blut bei den Färsen (Abb. 9).

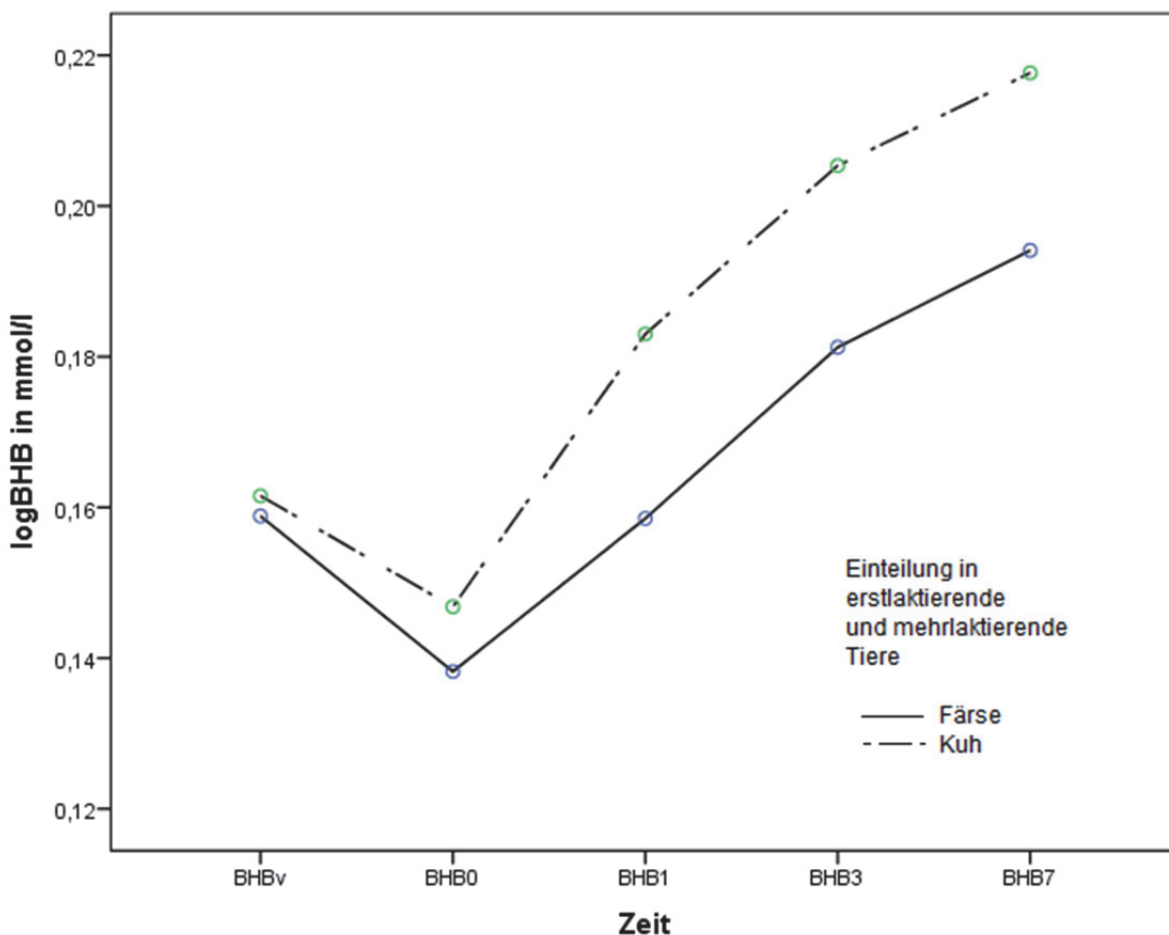


Abbildung 9: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentrationen über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable Färse/Kuh

4.2.3 Trockenstehdauer

Die Trockenstehdauer (DauerTSges) ergibt sich aus der Zeitspanne vom Trockenstellen der Kühe bis zur Umstallung in die Vorbereitergruppe (DauerTS1) und die Dauer der Vorbereitung bis zur Kalbung (DauerTS2). Es befinden sich nur Daten von melkenden Tieren in DauerTS1. DauerTS2Kühe und DauerTSgesKühe enthalten ausschließlich Daten melkender Tiere.

Die verschiedenen Trockenstehzeiten korrelieren nicht mit BHBv (Tab. 19). Die Trockenstehzeit DauerTS1 korreliert sehr schwach bis schwach positiv mit den BHB-Werten 0-7. Die Dauer der Vorbereitungszeit DauerTS2 und DauerTS2Kühe korreliert nur mit BHB1, BHB3 und BHB7. Wird die Gesamtdauer der Trockenstehzeit ohne Färsen betrachtet, ergeben sich geringere Korrelationskoeffizienten zwischen DauerTSgesKühe und BHB0, BHB1, BHB3 und BHB7 im Vergleich zu DauerTSges (Tab. 19). Der stärkste positive Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,30$ und ist zwischen BHB3 und DauerTSges zu finden.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen den Trockenstehzeiten und den BHB-Konzentrationen

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
DauerTS1	1379	-0,051	1424	0,166*	1422	0,085*	1434	0,174*	1418	0,143*
DauerTS2	1868	-0,008	1927	0,007	1928	0,050°	1935	0,104*	1921	0,090*
DauerTSges	1869	-0,009	1928	0,113*	1929	0,279*	1936	0,301*	1922	0,263*
DauerTS2Kühe	1378	0,005	1423	0,019	1421	0,137*	1433	0,187*	1417	0,154*
DauerTSgesKühe	1379	-0,037	1424	0,169*	1422	0,179*	1434	0,289*	1418	0,240*

* Korrelation ist bei Niveau $p=0,01$ signifikant; ° Korrelation ist bei Niveau $p=0,05$ signifikant

r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

10,4 % der Variabilität der BHB-Konzentration an Tag 3 wird über die Länge der Gesamttrockenstehdauer erklärt. Verlängert sich die Gesamttrockenstehdauer um einen Tag, erhöht sich die BHB-Konzentration an Tag 3 um 0,004 mmol/l (Abb. 10).

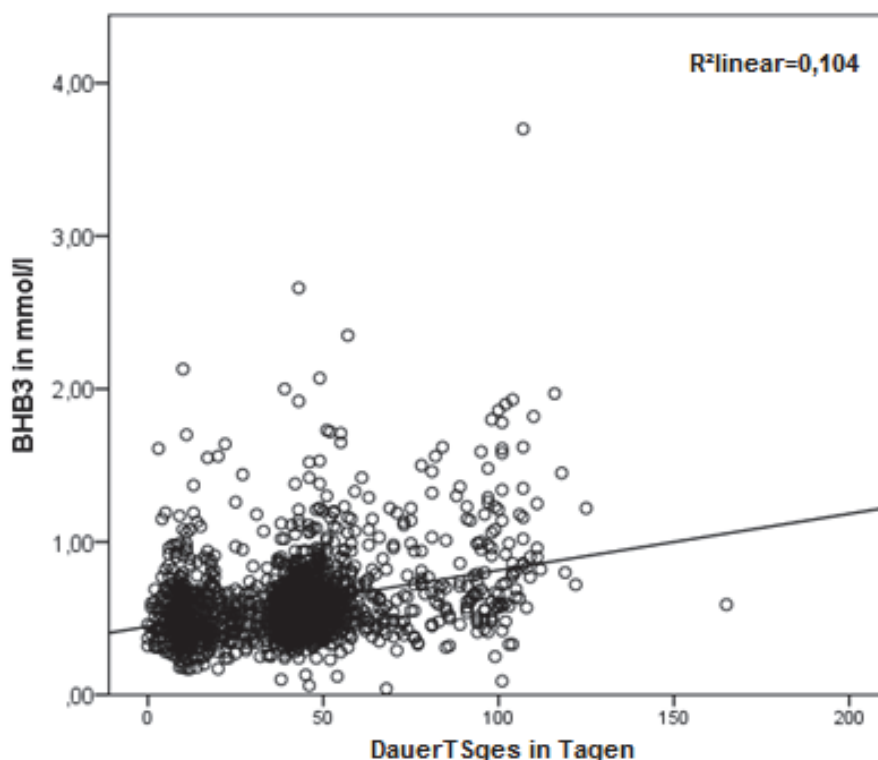


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Gesamttrockenstehdauer und der BHB-Konzentration an Tag3 ($BHB3=0,45+0,004 \cdot \text{DauerTSges}$)

4.2.4 RFD

Zur Beurteilung der Körperkondition der Tiere wurden an vier verschiedenen Zeitpunkten die Rückenfettdicken bestimmt. Zum Zeitpunkt des Trockenstellens der Kühe wurde RFDTS1 gemessen. Bei der Umstallung der Trockensteher zu den Vorbereitern und der Färsen in die Close-Up-Gruppe wurde RFDTS2 bestimmt. Des Weiteren wurde zum Zeitpunkt der Kalbung die RFDfresh ermittelt. Die letzte Rückenfettdickenmessung fand circa zwei Wochen post partum beim Ausstallen aus dem TMF-Stall statt (RFDexit). Es wurde eine neue Variable aus der Differenz zwischen der RFDfresh und der RFDexit berechnet, diese lautet RFDdiff.

Alle RFD korrelieren sehr schwach negativ mit BHBv, wobei RFDdiff nicht signifikant ist ($p=0,509$). BHB0, BHB3, und BHB7 korrelieren sehr schwach positiv mit den RFD (Tab. 20). Die stärkste positive Korrelation zwischen RFD und BHB-Werten ist bei der Differenz der RFD von Kalbung zur Ausstallung mit dem BHB-Werten von Tag 7 ($r=0,184$) zu

finden. Der stärkste negative Korrelationskoeffizient ($r = -0,149$) wurde zwischen RFDTS1 und BHBv berechnet.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen den Rückenfettdicken und den BHB-Konzentrationen

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
RFDTS1	1318	-0,149*	1360	0,169*	1357	0,048	1370	0,166*	1354	0,168*
RFDTS2	1133	-0,144*	1142	0,171*	1140	0,065°	1149	0,149*	1140	0,129*
RFDfresh	1858	-0,112*	1917	0,170*	1919	0,090*	1925	0,151*	1911	0,160*
RFDexit	1777	-0,106*	1830	0,132*	1832	0,023	1840	0,067*	1838	0,077*
RFDdiff	1766	-0,016	1819	0,085*	1822	0,091*	1829	0,164*	1827	0,184*

* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; ° Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant

r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Die Konzentration der BHB7 steigt um 0,02 mmol/l pro Millimeter RFDdiff-Zunahme. 3 % der Variabilität von BHB7 werden über die RFDdiff erklärt (Abb. 11).

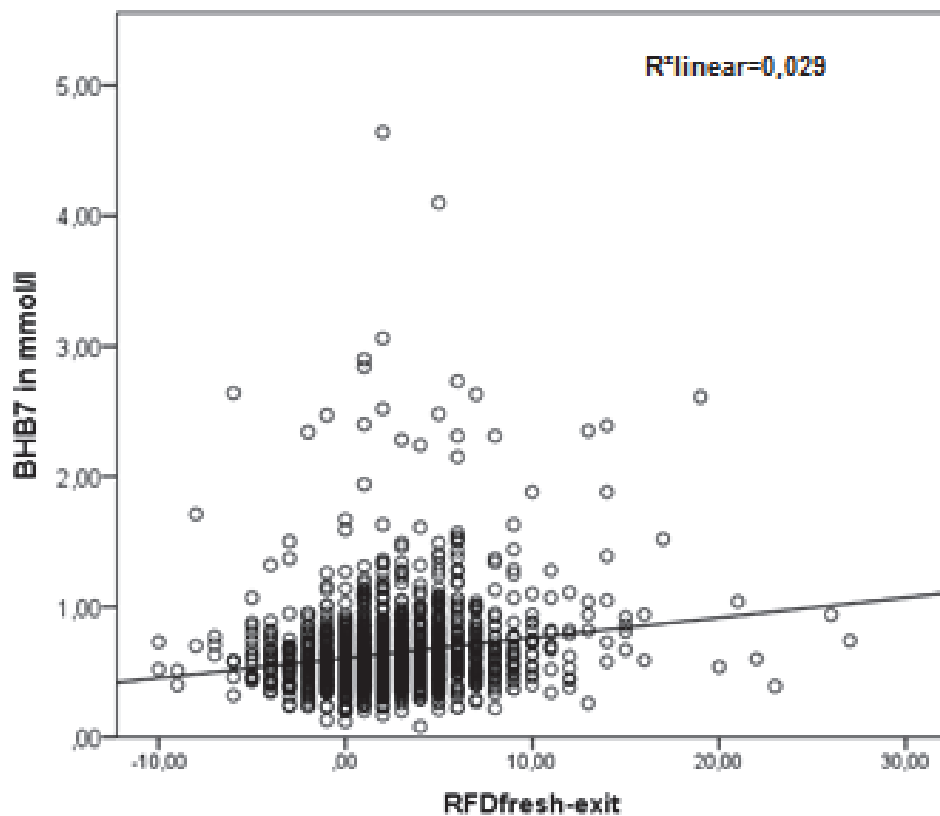


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Differenz der RFD zwischen Kalbung und Ausstallung und der BHB-Konzentration an Tag 7 ($BHB7 = 0,61 + 0,02 \cdot RFDdiff$)

Steigt die RFD vom Trockenstellen bis zum Umstallen in die Vorbereitergruppe um einen Millimeter, so nimmt die BHBv um 0,002 mmol/l ab. Die Variabilität von BHBv wird dadurch zu 1,4 % erklärt (Abb. 12).

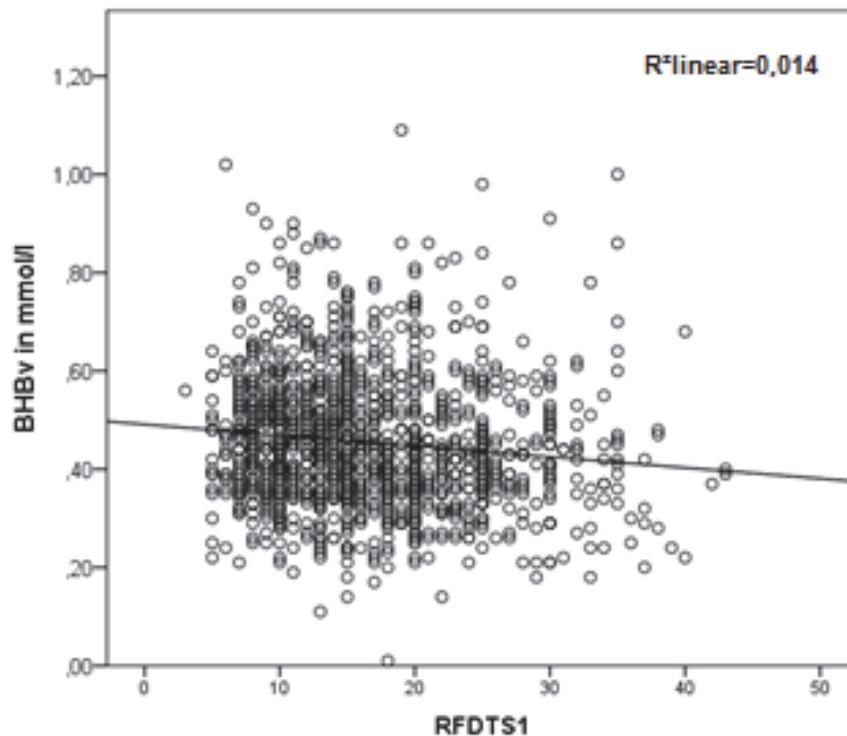


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Rückenfettdicke TS1 und der BHB-Konzentration vor dem Kalben ($BHBv=0,49+0,002 \cdot RFDTS1$)

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Varianzanalyse aufgeführt. Als feste Faktoren wurden BHBKat und Laktation5 verwendet. Hierfür wurde ein Cutpoint eingeführt, dieser liegt bei BHB0-7 bei $\geq 1,2$ mmol/l und bei BHBv bei $\geq 0,8$ mmol/l. Die abhängige Variable ist RFDdiff, die die Differenz der RFD zwischen Kalbung und Ausstallung beschreibt.

Sichtbar wird, dass stärkere RFD-Abnahme zu BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l führen. Die Mittelwerte der Differenz der Tiere mit Werten über dem Cutpoint sind doppelt so groß wie die der Tiere mit Werten unterhalb des Cutpoints. Als Ausnahme erscheint die Variable BHBvKat0.8 bei der BHB-Konzentrationen $\leq 0,8$ mmol/l zu einem höheren Mittelwert der Differenz führt.

Die erste Laktation unterscheidet sich am stärksten von den anderen Laktationen. Hier ist die Differenz der RFD zwischen Kalbung und zwei Wochen nach der Kalbung am

geringsten. Tiere der zweiten Laktation zeigen die höchsten RFD-Differenzen. Ab dem dritten Tag postpartum ist die Laktationszahl nicht mehr signifikant.

Der Einfluss der Kombination der Variablen BHBKat*Laktation5 ist zu den Zeitpunkten BHBv, BHB1 und BHB3 signifikant. Erhöhte BHB-Werte führen auch nach Laktationen aufgedgliedert zu größeren RFD-Differenzen. Am beeindrucksten sind die Unterschiede der zweiten Laktation am ersten Tag nach der Kalbung. BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l gehen bei Tieren der zweiten Laktation mit einer RFDdiff von 10 mm einher. Werte unterhalb des Cutpoints sind assoziiert mit einer geringeren Rückenfettabnahme (RFDdiff= 1,68 mm). Auch in der Gruppe ≥ 5 . Laktation ist ein enormer Unterschied zu verzeichnen. Tiere mit BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l weisen eine RFD-Differenz von 9 mm auf. Dem gegenüber stehen nur 2,64 mm Differenz der Altkühe mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints. Auch an Tag 3 ist die Spanne der RFD-Differenz zwischen den Tieren der zweiten Laktation am größten (BHB $\geq 1,2$ mmmol/l = 8,60 mm; BHB $\leq 1,2$ mmol/l = 1,62 mm). Die höchste Varianzaufklärung ($r^2= 0,044$) für RFDdiff ergibt das Modell BHB3Kat1.2 und Laktation5, wobei der Einfluss der Laktationszahl nicht signifikant ist.

Tabelle 21: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse von RFDdiff in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

	Geschätzte Randmittel		Zwischensubjekteffekte			
	n	\bar{x} (RFDdiff in mm)	F	df	p	R ² angepasst
BHBvKat0.8			3,843	1	0,050	0,032
<0,8 mmol/l	1734	2,558				
$\geq 0,8$ mmol/l	32	1,129				
Laktation5			3,228	4	0,012	
1. Laktation	466	1,999				
2. Laktation	466	2,116				
3. Laktation	395	3,818				
4. Laktation	278	-----				
≥ 5 . Laktation	161	1,962				
BHBvKat0.8*Laktation5			3,014	4	0,017	

	Geschätzte Randmittel		Zwischensubjekteffekte			
	n	\bar{x} (RFDdiff in mm)	F	df	p	R ² angepasst
BHB0Kat1.2			8,204	1	0,004	0,035
<1,2 mmol/l	1806	2,486				
≥1,2 mmol/l	13	5,533				
Laktation5			3,576	4	0,007	
1. Laktation	480	1,965				
2. Laktation	486	5,324				
3. Laktation	400	5,232				
4. Laktation	288	3,921				
≥ 5. Laktation	165	3,822				
BHB0Kat1.2*Laktation5			2,430	4	0,064	
BHB1Kat1.2			7,445	1	0,006	0,034
<1,2 mmol/l		2,514				
≥1,2 mmol/l	1803	5,555				
	19					
Laktation5			2,955	4	0,019	
1. Laktation	484	1,606				
2. Laktation	485	5,842				
3. Laktation	404	4,401				
4. Laktation	285	2,502				
≥ 5. Laktation	164	5,819				
BHB1Kat1.2*Laktation5			2,971	4	0,018	
BHB3Kat1.2			24,317	1	<0,001	0,044
<1,2mmol/l	1774	2,440				
≥1,2mmol/l	55	5,141				
Laktation5			1,983	4	0,095	
BHB3Kat1.2*Laktation5			3,098	4	0,015	
BHB7Kat1.2			17,791	1	<0,001	0,038
<1,2mmol/l	1757	2,418				
≥1,2mmol/l	70	4,381				
Laktation5			1,523	4	0,193	
BHB7Kat1.2*Laktation5			0,543	4	0,704	

n: Anzahl; \bar{X} : Mittelwert; df: Freiheitsgrad; p: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; R²: Bestimmtheitsmaß
 ----- geschätztes Randmittel nicht im Konfidenzintervall enthalten

4.2.5 Kexxtone®

Ein Kexxtone®-Bolus wurde ab Mitte Juli 2013 bei Risikotieren eingegeben. Als Risikotier gelten Kühe, die eine RFD > 25 mm oder < 10 mm aufweisen oder die sich ≥ 4 . Laktation befinden. Der Bolus wurde zwischen Tag 249-255 der Trächtigkeit verabreicht. Insgesamt erhielten 404 Kühe einen Kexxtone®-Bolus.

Der Median von BHB0 zu Kexxtone ja/nein ist nicht signifikant unterschiedlich ($p= 0,484$). Die Mediane von BHBv, BHB1, BHB3 und BHB7 unterscheiden sich mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ von Kühen mit Kexxtone®-Bolus gegenüber Kühen ohne Kexxtone®-Bolus. Die Unterschiede der zentralen Tendenzen der BHB-Werte von Kühen mit und ohne Kexxtone®-Bolus wurden durch den Mann-Whitney-U-Test überprüft (Tab. 22). Die Verteilungsunterschiede von BHB0 zu Kexxtone ja/nein waren nicht signifikant ($p= 0,765$). Dafür weisen alle anderen Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung der Werte auf. Die höheren Werte des Mittleren Ranges zeigen, dass die Kühe ohne Kexxtone®-Bolus höhere BHB-Konzentration aufweisen. Die Mediane der Kühe mit Kexxtone®-Bolus ist um 0,04-0,07 mmol/l niedriger als bei den Kühen ohne Bolus. Optisch erscheint der Median der Kühe mit und ohne Bolus gleich, so dass man von einem biologisch irrelevanten Unterschied sprechen kann (Abb. 13). Bei den Kühen ohne Kexxtone®-Bolus sind mehr Ausreißer zu finden als bei den Tieren mit Kexxtone®-Bolus.

Tabelle 22: Statistische Kennzahlen des Mann-Whitney-U-Tests der Variablen BHB und Kexxtone

	Kexxtone	n	Median	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Z	p
BHBv	ja	393	0,40	754,72	219182,50	-7,455	<0,001
	nein	1476	0,45	983,00			
	Gesamt	1869					
BHB1	ja	397	0,45	837,74	253578,50	-5,110	<0,001
	nein	1532	0,49	997,98			
	Gesamt	1929					

	Kexxtone	n	Median	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Z	P
BHB3	ja	402	0,51	865,38	266879,50	-4,156	<0,001
	nein	1534	0,56	995,52			
	Gesamt	1936					
BHB7	ja	395	0,53	819,84	245628,00	-5,692	<0,001
	nein	1527	0,60	998,14			
	Gesamt	1922					

p=Asymptotische Signifikanz n>30; Z= standardisierte Teststatistik; n=Anzahl

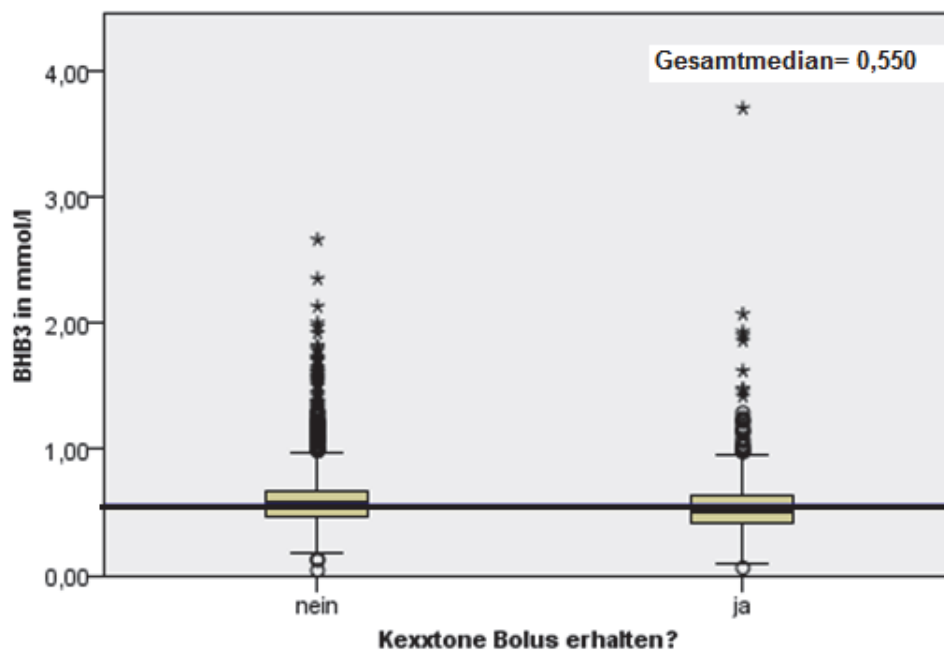


Abbildung 13: Signifikanter ($p < 0,001$) Medianunterschied zwischen BHB und Kexxtone

Bei der Untersuchung des Einflusses der Eingabe eines Kexxtone®-Bolus auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Auch die Interaktion zwischen Zeit und der Variable Kexxtone ja/nein ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede über die Zeit in Abhängigkeit des Erwerbs eines Kexxtone®-Bolus (Tab. 23).

Tabelle 23: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Kexxtone ja /nein

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	366,274	<0,001
Zeit*Kexxtone	<0,001	nein	8,869	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

Kühe mit einem Kexxtone®-Bolus haben zu allen Zeitpunkten, außer zur Kalbung, niedrigere BHB-Werte als Kühe ohne Bolus. Die BHB-Konzentration vor der Kalbung ist bei den Tieren ohne Bolus fast doppelt so hoch, wobei diese Werte bis zur Kalbung sogar bis unter das Niveau der Kühe mit Bolus stark abfallen. Tiere mit Kexxtone®-Bolus zeigen nur noch einen geringen BHB-Anstieg von Tag 3 auf Tag 7 (Abb. 14).

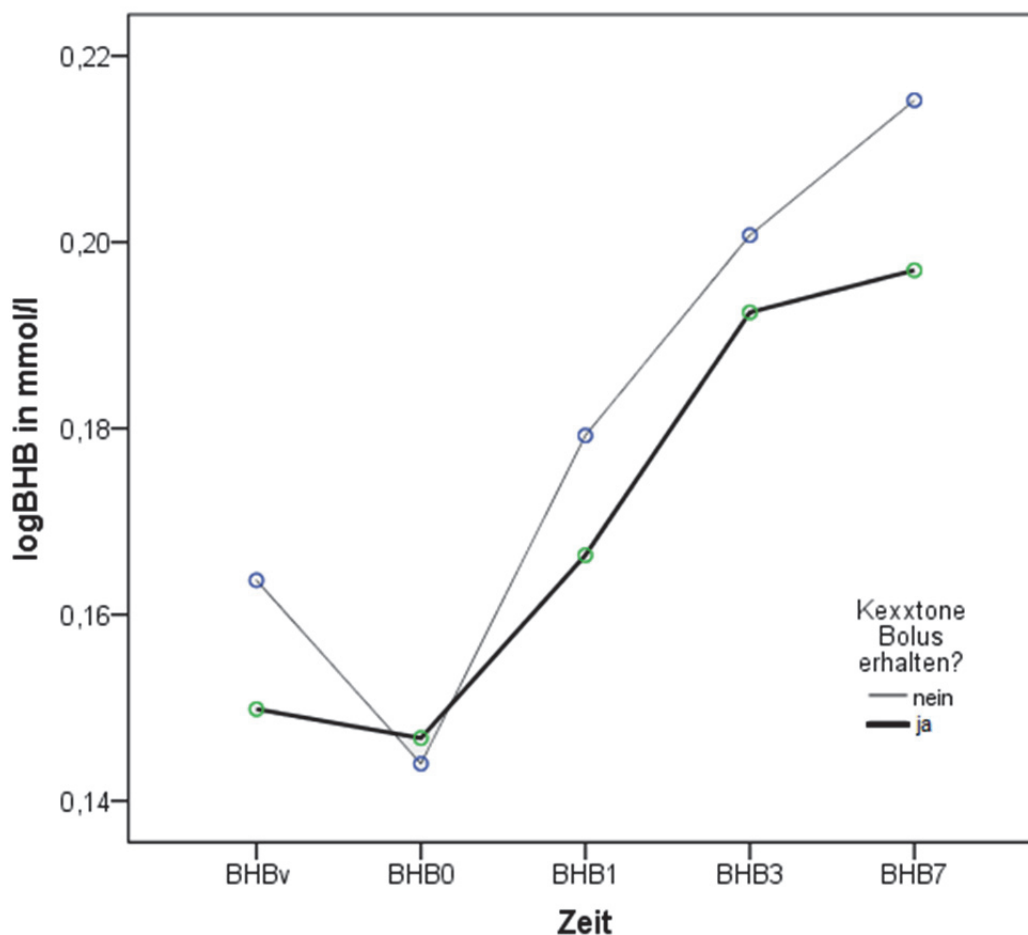


Abbildung 14: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentrationen über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable Kexxtone

4.2.6 Kalbemonat

Die Variable Kalbemonat beschreibt den Monat, in dem die Probanden abgekalbt haben. Der Monat März fehlt in der Statistik, da der Probenzeitraum von April 2013 bis Februar 2014 reichte. BHB7 und Kalbemonat korrelieren nicht miteinander ($\rho = 0,72$). Die BHB-Werte der Messzeitpunkte 0 und 1 zeigen eine schwache Korrelation, wobei der größte Korrelationskoeffizient zwischen BHB und Kalbemonat zur Kalbung zu finden ist ($r = 0,25$). Die BHB-Werte an Tag 3 korrelieren sehr schwach negativ mit dem Kalbemonat, wobei die Signifikanz $p = 0,03$ beträgt (Tab. 24).

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen der Variablen Kalbemonat und den BHB-Konzentrationen

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
Kalbemonat	1869	0,129**	1928	0,250**	1929	0,137**	1936	-	1922	-0,008
								0,049*		

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; * Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant
r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Die Abbildung 15 zeigt die Verteilung der BHB-Konzentrationen in den verschiedenen Kalbemonaten.

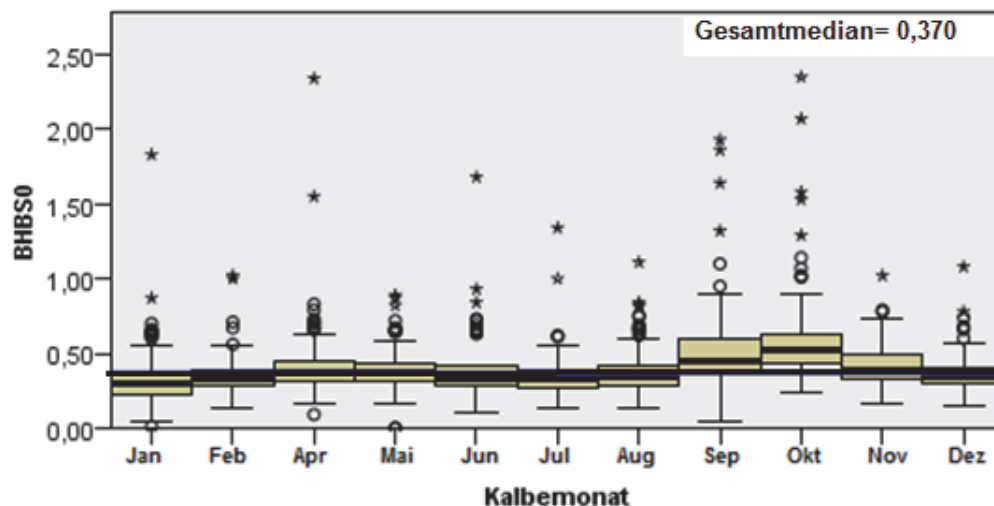


Abbildung 15: Signifikanter ($p < 0,001$) Medianunterschied zwischen BHB0 und Kalbemonat

Bei der Untersuchung des Einflusses von dem Kalbemonat auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Auch die Interaktion zwischen

Zeit und dem Kalbemonat ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede über die Zeit in Abhängigkeit des Monats der Kalbung (Tab. 25).

Tabelle 25: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Kalbemonat

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	699,638	<0,001
Zeit*Kalbemonat	<0,001	nein	16,034	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

Die Kalbemonate September und Oktober heben sich deutlich von den Verläufen der anderen Monate ab (Abb. 16). Bei diesen beiden Monaten ist kein Abfall von der Vorbereiterprobe zur Kalbung zu verzeichnen. Außerdem liegen die BHB-Konzentrationen zur Kalbung weit über dem Level der anderen Monate. Im Oktober und September weisen die Tiere am ersten Tag nach der Kalbung die höchste BHB-Konzentration auf. Bei allen anderen Monaten ist die Spitze der BHB-Konzentration an Tag 7 zu finden.

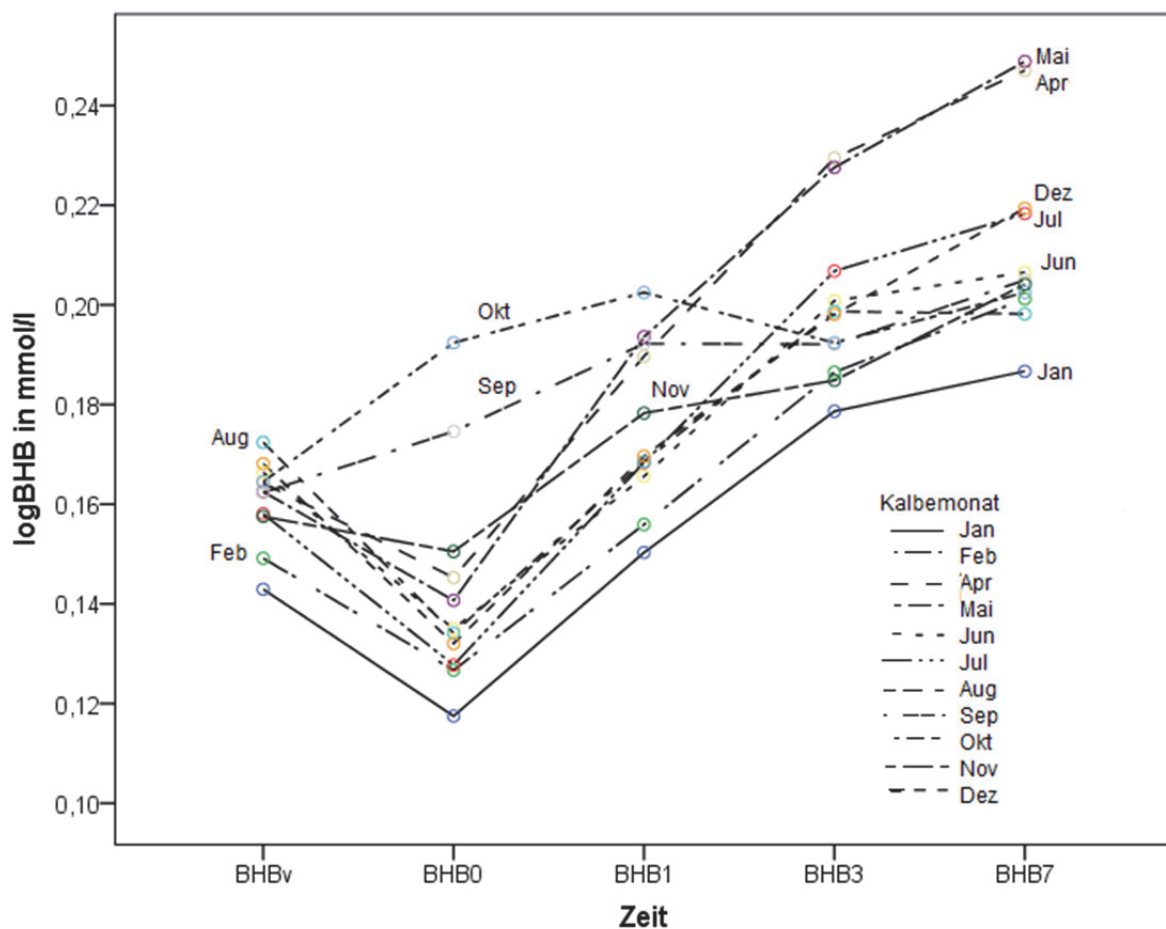


Abbildung 16: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentration über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable Kalbemonat

4.2.7 Kalbeverlauf

Kalbt eine Kuh ohne Beobachtung in der Gruppe, wurde das als „Kalbung unbeobachtet“ gekennzeichnet. Kühe mit Geburtsanzeichen werden in Einzelboxen verbracht. Kalben die Kühe dort unter Beobachtung, aber ohne jegliches Eingreifen, wurde das als „Kalbung beobachtet, ohne Hilfe“ bezeichnet. Wenn doch Geburtshilfe nötig war, wurde unterteilt in „leichte Geburtshilfe“ mit einer Person und „schwerer Geburtshilfe“ mit mehr als zwei Personen oder mechanischer Hilfe. In fünf Fällen wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt, diese sind unter „Kaiserschnitt“ im Datensatz präsentiert.

Die Mediane der BHB-Werte zum Kalbeverlauf unterscheiden sich nur bei BHB7 signifikant voneinander ($p < 0,001$) (Abb. 17). Um die Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen BHB und dem Kalbeverlauf zu beurteilen, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser zeigte nur signifikante Unterschiede für BHB1 ($p = 0,009$), BHB3 ($p = 0,025$) und BHB7 ($p = 0,001$), wobei der Median-Test von BHB1 ($p = 0,050$) und BHB3 ($p = 0,110$) nicht signifikant war. Unterschiede der zentralen Tendenz zwischen BHB7 und dem Kalbeverlauf waren zwischen „schwerer Geburtshilfe“ zu „Kalbung beobachtet, ohne Hilfe“ zu sehen, mit einer standardisierten Teststatistik von $Z = 3,589$ und einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,003$. Außerdem wurde ein Unterschied hinsichtlich „leichter Geburtshilfe“ zu „Kalbung beobachtet, ohne Hilfe“ ersichtlich ($Z = 3,175$; $p = 0,015$).

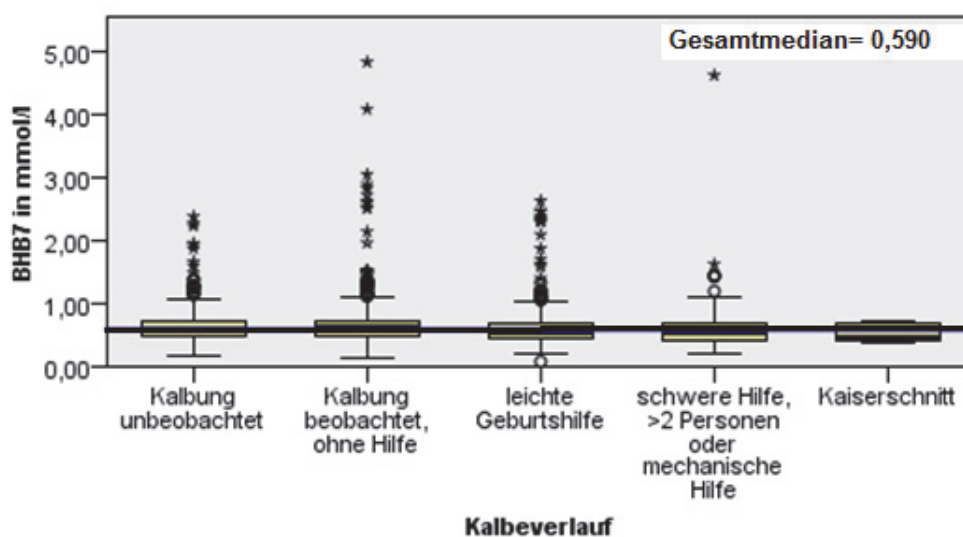


Abbildung 17: Signifikanter ($p < 0,001$) Medianunterschied zwischen BHB7 und Kalbeverlauf

Bei der Untersuchung des Einflusses des Kalbeverlaufes auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Die Interaktion zwischen Zeit und dem Kalbeverlauf ist jedoch nicht signifikant (Tab. 26).

Tabelle 26: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Kalbeverlauf

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	27,766	<0,001
Zeit*Kalbeverlauf	0,091	nein	1,619	0,056

¹Greenhouse-Geisser

4.2.8 Kalbanzahl

Es wurde zwischen Einlings- und Zwillingsgeburten unterschieden. Die Mediane der BHB-Werte zur Kalbanzahl unterscheiden sich nur zum Zeitpunkt vor der Kalbung (Abb. 18). Alle anderen sind nicht signifikant unterschiedlich. Um den Unterschied der zentralen Tendenz zwischen den BHB-Werten und der Anzahl der Kälber zu überprüfen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dieser war nur zwischen BHBv und BHB0 und der Kalbanzahl signifikant (Tab. 27). An der Höhe des Mittleren Ranges ist sichtbar, dass die Zwillingsmütter höhere BHB-Werte aufweisen als die Kühe mit nur einem Kalb. Der Medianunterschied zwischen Kühen mit einem Kalb und Kühen mit Zwillingen beträgt 0,03-0,07 mmol/l.

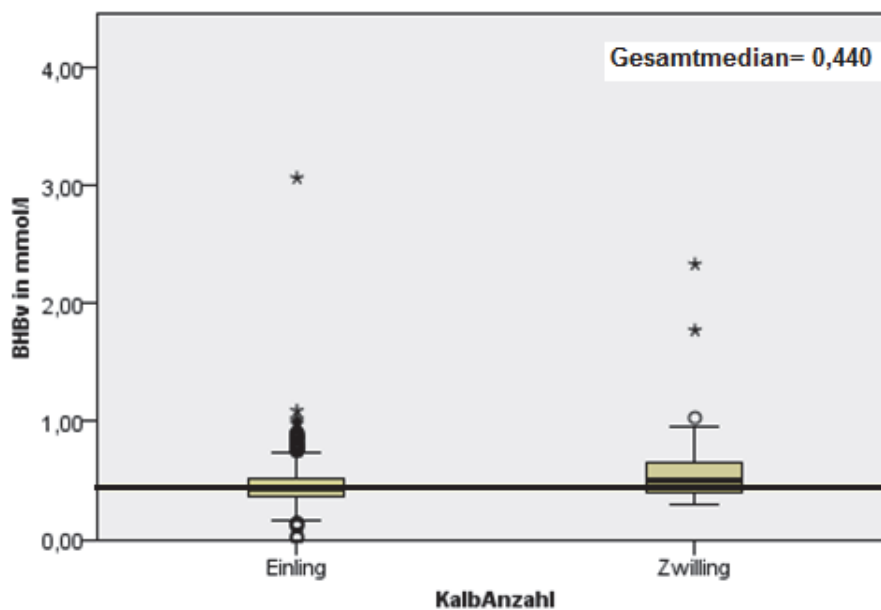


Abbildung 18: Signifikanter (p= 0,021) Medianunterschied zwischen BHBv und Kalbanzahl

Tabelle 27: Statistische Kennzahlen des Mann-Whitney-U-Tests der Variablen BHB und Kalbanzahl

	Kalbanzahl	n	Median	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Z	p
BHBv	Einling	1799	0,44	924,70	814.92,50	4,184	<0,001
	Zwilling	70	0,51	1199,68			
	Gesamt	1896					
BHB0	Einling	1850	0,37	957,53	85042,00	2,678	0,007
	Zwilling	78	0,40	1129,78			
	Gesamt	1928					

p=asymptotische Signifikanz n >30, Z= standardisierte Teststatistik; n=Anzahl

Bei der Untersuchung des Einflusses der Kalbanzahl auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Die Interaktion zwischen Zeit und Kalbanzahl ist ebenfalls signifikant. Es liegen signifikante Mittelwertunterschiede der BHB-Werte über die Zeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Kälber vor (Tab. 28).

Tabelle 28: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und Kalbanzahl

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	56,955	<0,001
Zeit*Kalbanzahl	<0,001	nein	7,923	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

In Abbildung 19 wird sichtbar, dass die Zwillingmütter einen Mittelwert der BHB-Konzentration von 0,58 mmol/l vor der Kalbung haben, die Einlingsmütter hingegen nur von 0,45 mmol/l. Der Abfall der BHB-Konzentration zur Kalbung ist bei den Zwillingmüttern etwas stärker als bei den Einlingsmüttern. Dafür bleibt das BHB-Niveau trotzdem weit über dem der Kühe mit nur einem Kalb. Die Zeitpunkte nach der Kalbung zeigen eine Angleichung der BHB-Konzentrationen von Einlings- und Zwillingmüttern.

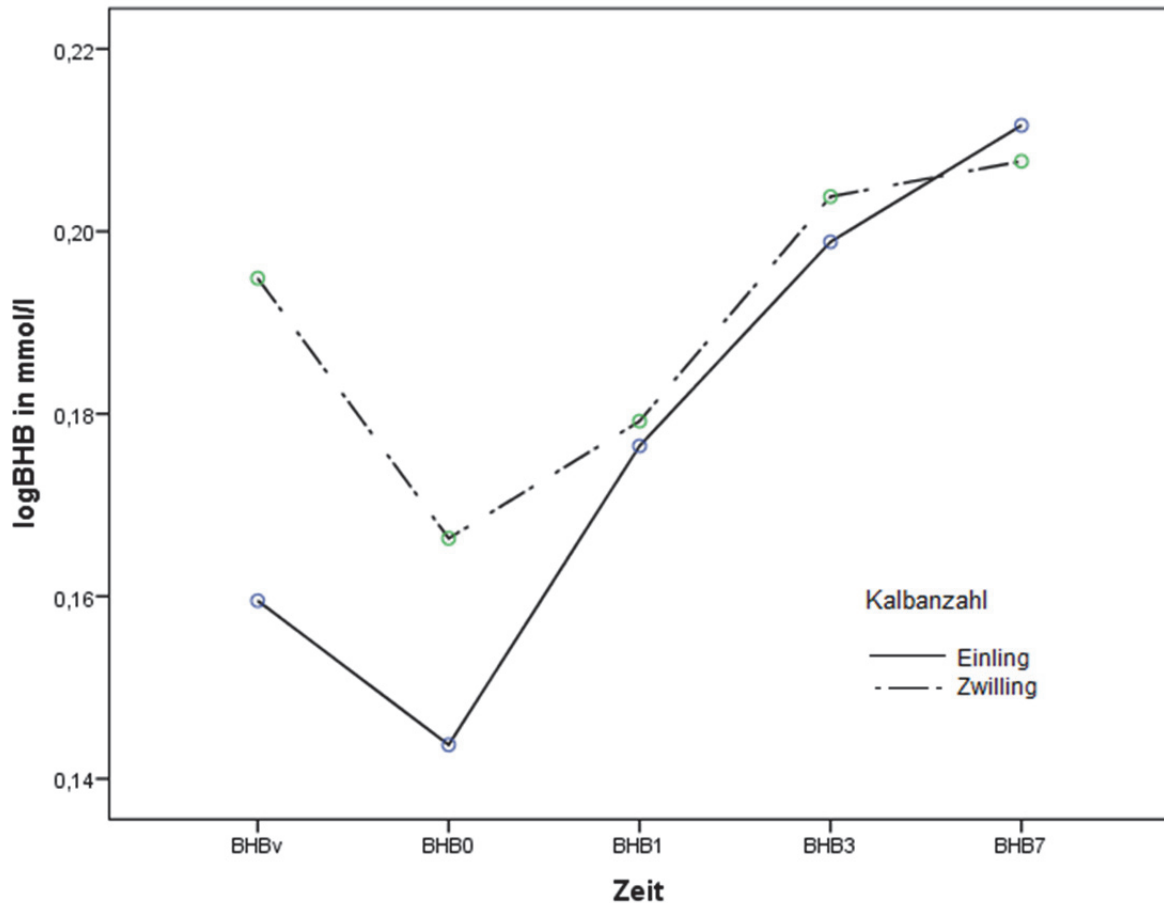


Abbildung 19: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentration über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable Kalbanzahl

4.2.9 Kalbgeschlecht

Ein Medianunterschied zwischen dem Kälbergeschlecht und den BHB-Werten ist zu den Zeitpunkten Tag 0 ($p= 0,023$) und Tag 3 ($p= 0,024$) zu finden. Optisch ist dieser Unterschied fast nicht sichtbar (Abb. 20). Alle anderen Messzeitpunkte unterscheiden sich nicht signifikant von den anderen. Um die Unterschiede in der Verteilung der BHB-Werte und dem Kälbergeschlecht zu untersuchen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es ergab sich nur Unterschied in der Verteilung der BHB-Werte zum Zeitpunkt Tag 3 (Tab. 29). An der Höhe des Mittleren Ranges ist sichtbar, dass die Kühe mit einem männlichen Kalb höhere BHB-Werte haben als Kühe mit einem weiblichen Kalb.

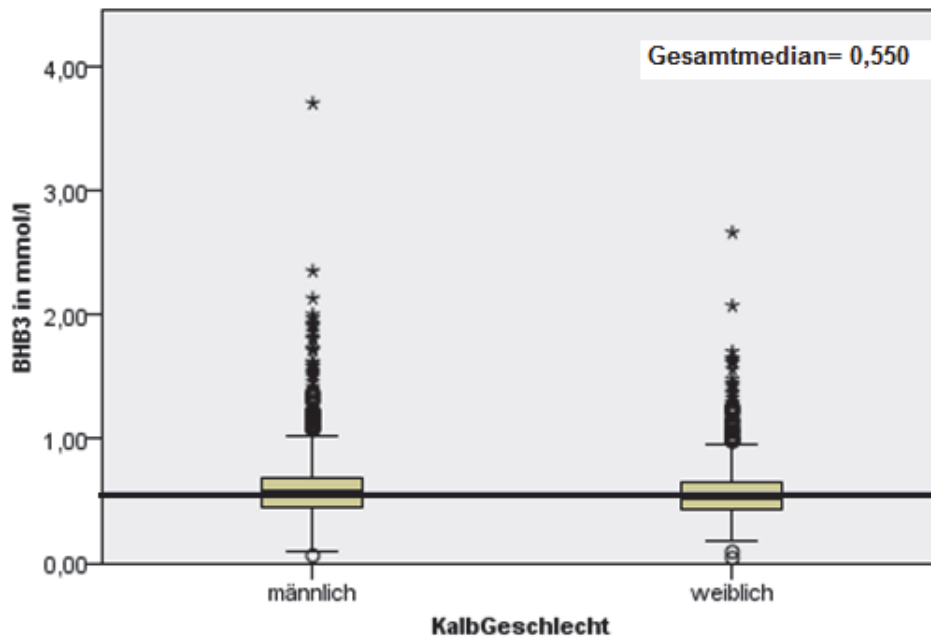


Abbildung 20: Signifikanter ($p=0,024$) Medianunterschied zwischen BHB3 und KalbGeschlecht

Tabelle 29: Statistische Kennzahlen des Mann-Whitney-U-Tests der Variablen BHB und KalbGeschlecht

	KalbGeschlecht	n	Median	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Z	p
BHB3	männlich	971	0,56	959,70	401924,50	-2,486	0,013
	weiblich	887	0,54	897,13			
	Gesamt	1858					

p =asymptotische Signifikanz $n>30$, Z = standardisierte Teststatistik; n =Anzahl

Bei der Untersuchung des Einflusses des Kalbgeschlechtes auf den Verlauf der BHB-Konzentration stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Die Interaktion zwischen Zeit und Kalbgeschlecht ist jedoch nicht signifikant (Tab. 30).

Tabelle 30: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und KalbGeschlecht

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p^1
Zeit	<0,001	nein	640,786	<0,001
Zeit*KalbGeschlecht	0,148	nein	1,628	0,173

¹Greenhouse-Geisser

4.2.10 Kälbergewicht

BHBv korreliert nicht mit dem Kälbergeburtsgewicht ($p = 0,20$). Alle anderen BHB-Werte korrelieren schwach positiv mit dem Kälbergeburtsgewicht ($p < 0,001$). Der höchste Korrelationskoeffizient ist zwischen den Variablen BHB1 und Kalbgewicht zu finden ($r = 0,17$). Die Korrelationstabelle zeigt Tabelle 31.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen der Variablen KalbGewicht und den BHB-Konzentrationen

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
KalbGewicht	1793	0,031	1844	0,096*	1847	0,170*	1853	0,166*	1839	0,147*

* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

2 % der Variabilität der BHB-Konzentration an Tag 1 nach der Kalbung sind über das Kälbergewicht zu erklären. Steigt das Körpergewicht des Kalbes um ein Kilogramm, erhöht sich die BHB-Konzentration um 0,005 mmol/l (Abb. 21).

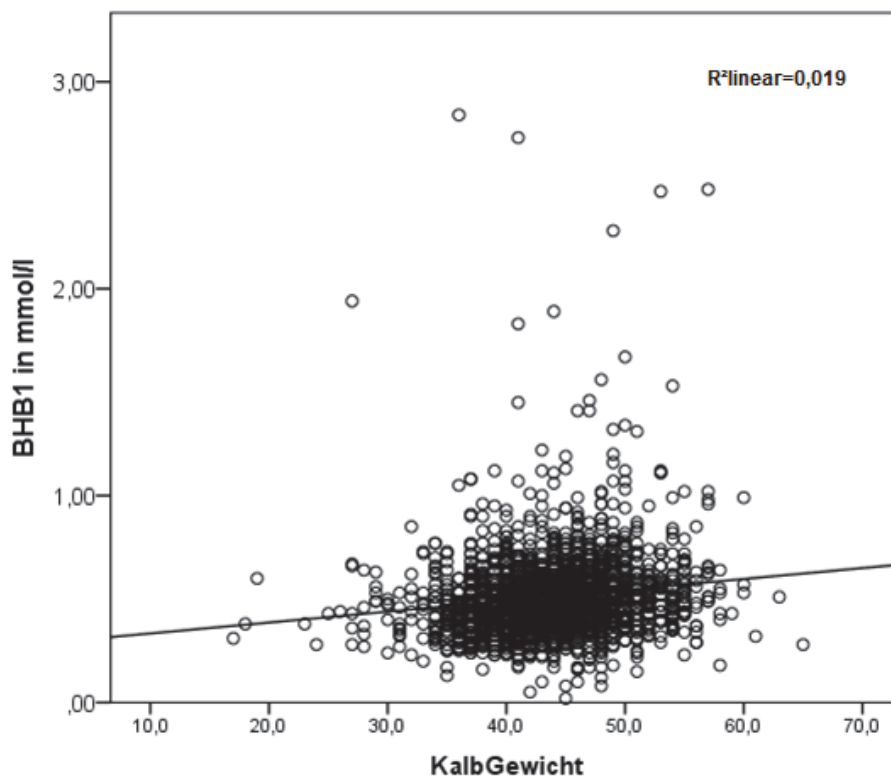


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen BHB1 und dem Kälbergewicht (BHB1=0,28+0,005*KalbGewicht)

Um den Einfluss des Kälbergewichtes auf den Verlauf der BHB-Konzentration zu testen, wurde eine neue Variable berechnet. Diese Variable KalbGewichtKat3 teilt die Kälbergewichte nach Perzentile (P33; P66) in gering (< 42 kgKGW), mittel (> 42 kg-< 46 kg) und hoch (> 46 kgKGW) ein. Bei der Messwiederholung stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar, auch die Interaktion zwischen Zeit und der Variablen KalbGewichtKat3 ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede der BHB-Konzentration über die Zeit in Abhängigkeit des Kälbergewichtes (Tab. 32).

Tabelle 32: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und KalbGewichtKat3

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	610,283	<0,001
Zeit*KalbGewichtKat3	<0,001	nein	5,027	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

In Abbildung 22 zeigt sich, dass Kälber mit einem hohen Kälbergewicht mit höheren maternalen BHB-Werten im Zusammenhang stehen, im Vergleich zu leichteren Kälbern. Die drei BHB-Verläufe sind fast parallel, mit einer Verschiebung der BHB-Konzentration auf der y-Achse um circa 0,03 mmol/l.

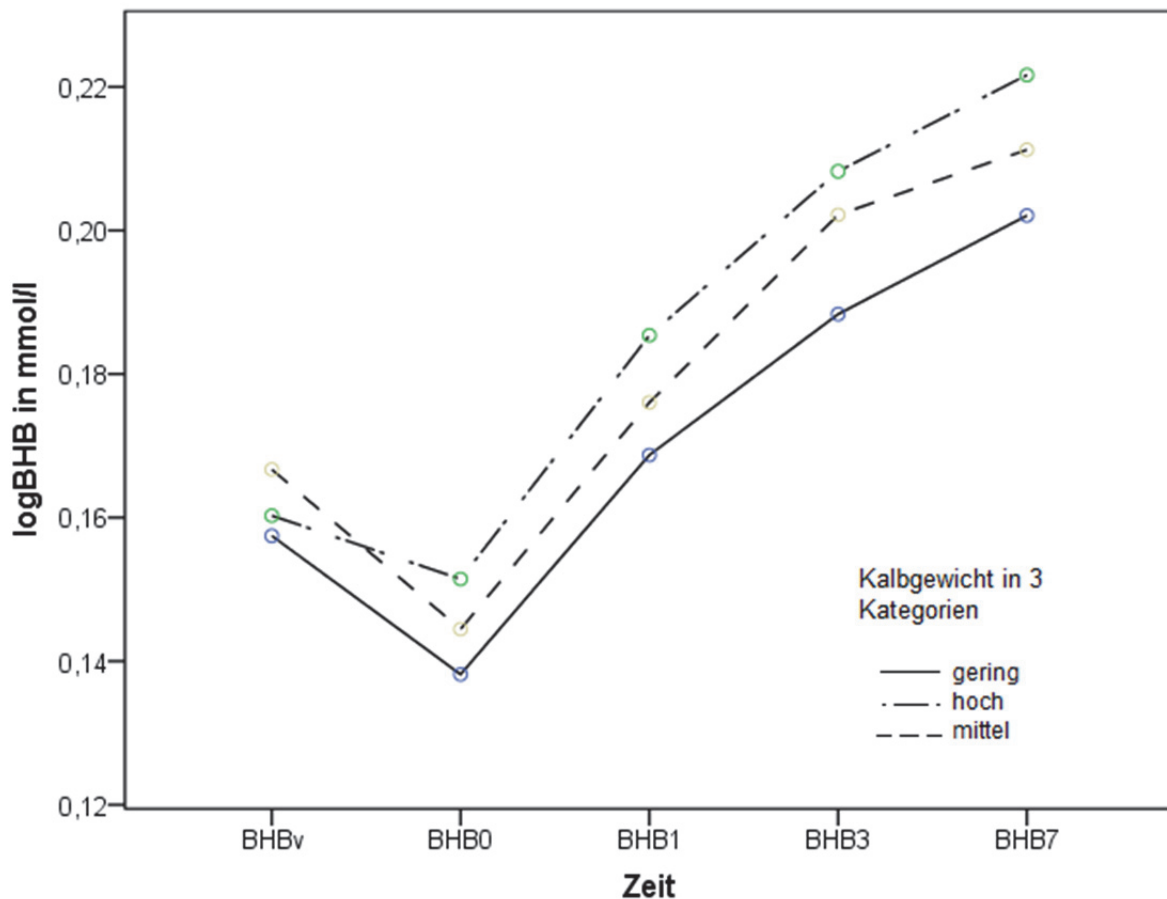


Abbildung 22: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentration über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variable KalbGewichtKat3

4.2.11 Stoffwechselfparameter

4.2.11.1 BHB

Die BHB-Werte korrelieren untereinander schwach bis mittelmäßig positiv mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (Tab. 33). Der Korrelationskoeffizient zwischen BHB3 und BHB7 ist am größten ($r = 0,535$) und der zwischen BHBv und BHB7 am geringsten ($r = 0,141$). Die BHB-Werte der Vorbereiterprobe korrelieren nur sehr gering mit denen der Folgezeitpunkte.

Tabelle 33 Zusammenhang der BHB-Werte untereinander

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3	
	n	r	n	r	n	r	n	r
BHB0	1850	0,142**						
BHB1	1850	0,147**	1909	0,399**				
BHB3	1857	0,165**	1915	0,286**	1916	0,431**		
BHB7	1845	0,141**	1903	0,197**	1905	0,451**	1912	0,535**

** Korrelation ist bei Niveau 0,001 signifikant; n: Anzahl; r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

BHB1 erklärt 20,5 % der Variabilität von BHB7. Steigt der Wert von BHB1 um eine Einheit an, erhöht sich BHB7 um 0,71 mmol/l (Abb. 23).

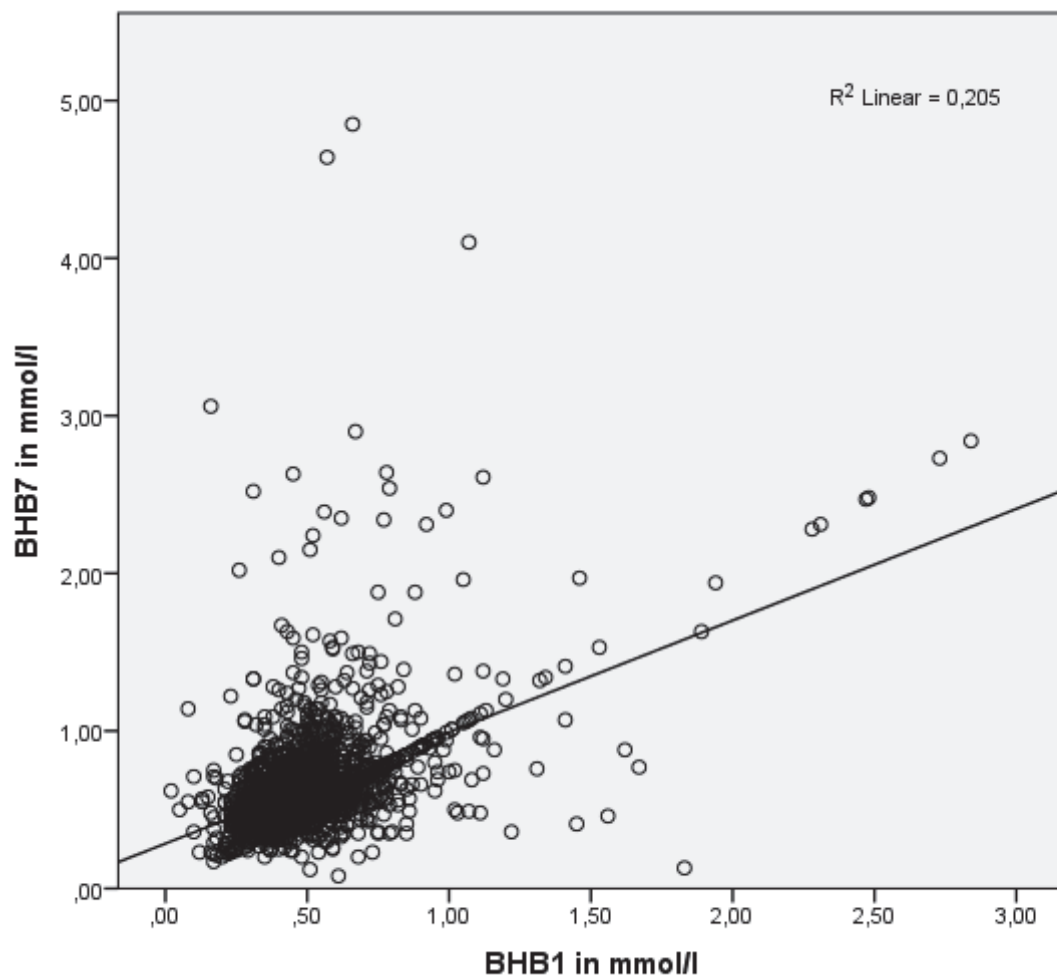


Abbildung 23: Zusammenhang von BHB1 und BHB7 ($BHB7=0,29+0,71 \cdot BHB1$)

27 % der Variabilität von BHB7 wird über BHB3 erklärt. Steigt der Wert von BHB3 um eine Einheit, erhöht sich BHB7 um 0,67 mmol/l (Abb. 24).

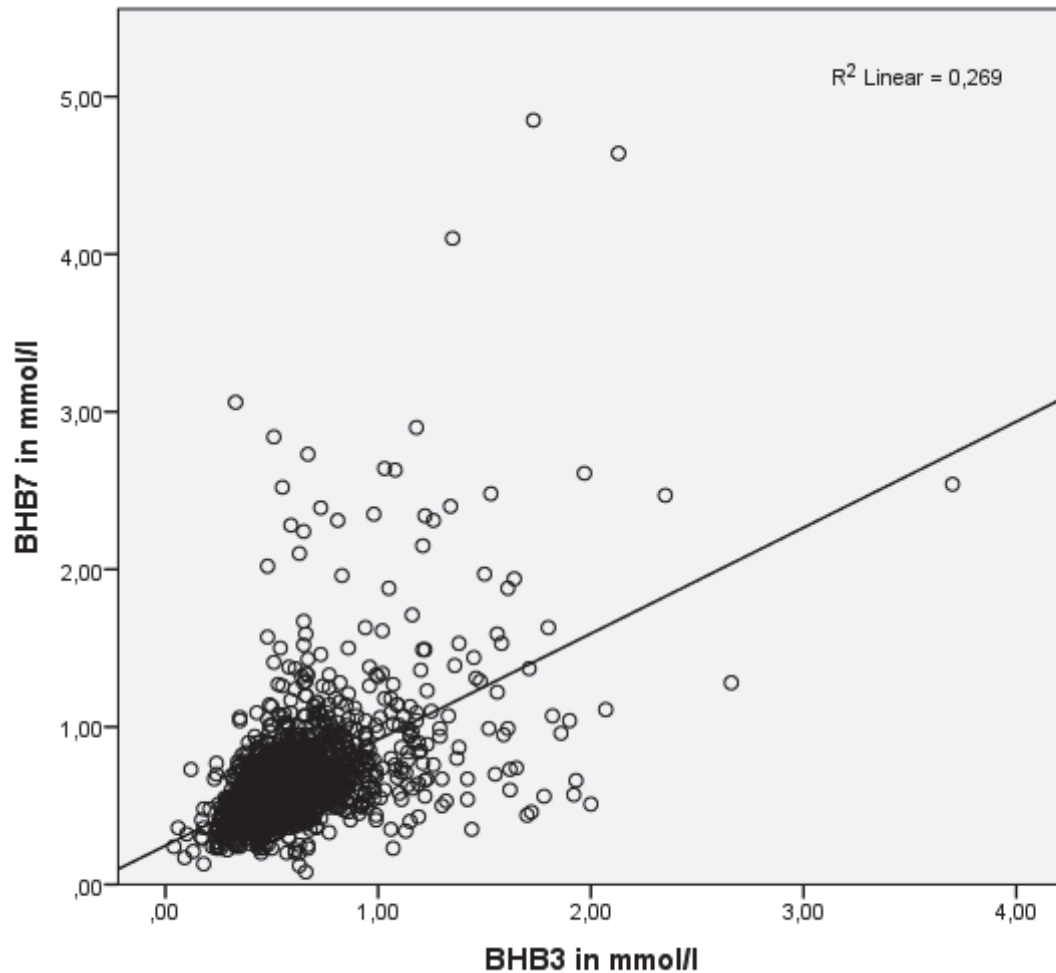


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen BHB3 und BHB7 ($BHB3=0,25+0,67*BHB7$)

4.2.11.2 NEFA

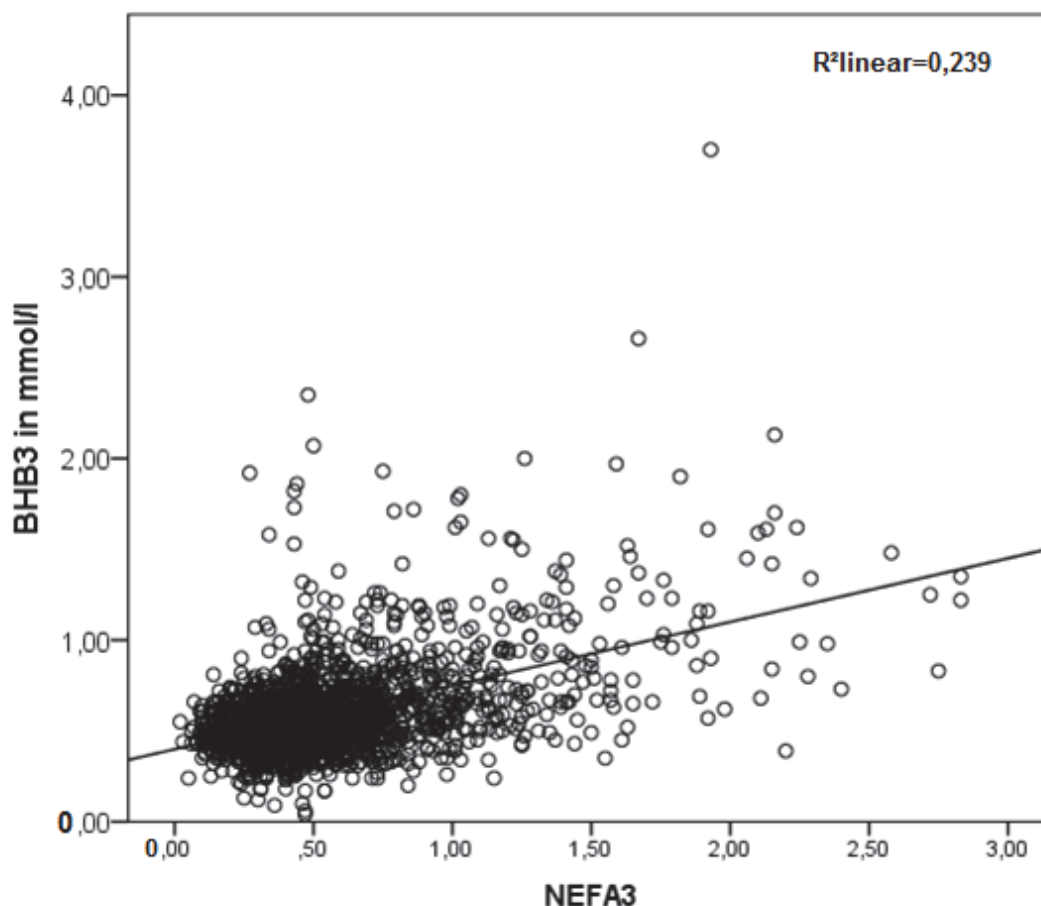
Die Vorbereiterproben der BHB- und der NEFA-Werte korrelieren sehr schwach negativ ($r = -0,06$). Die BHB-Werte von Tag 3 und 7 nach der Kalbung korrelieren ebenfalls sehr schwach negativ mit NEFAv. Der Korrelationskoeffizient von NEFA7 und BHB7 ist am größten ($r = 0,46$). Der zweitstärkste Korrelationskoeffizient ist zwischen BHB3 und NEFA3 zu finden. Zwischen NEFAv und BHB1 besteht kein Zusammenhang, ebenfalls nicht zwischen NEFA7 und BHBv bzw. BHB0 (Tab. 34).

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen der Variablen NEFA und den BHB-Konzentrationen

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
NEFAv	1869	-0,058*	1850	0,337**	1850	0,007	1857	-0,049*	1845	-0,067**
NEFA0	1850	0,056*	1928	0,158**	1909	0,106**	1915	0,270**	1903	0,263**
NEFA1	1850	0,051*	1909	0,314**	1929	0,301**	1916	0,324**	1905	0,294**
NEFA3	1844	0,024	1898	0,181**	1900	0,184**	1919	0,375**	1896	0,326**
NEFA7	1841	<0,001	1899	0,031	1898	0,119**	1908	0,359**	1915	0,461**

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; * Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant
r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

NEFA3 erklärt 24 % der Variabilität von BHB3. Steigt die Konzentration von NEFA3 um eine Einheit, erhöht sich BHB3 um 0,35 mmol/l (Abb. 25).

Abbildung 25: Zusammenhang zwischen BHB3 und NEFA3 ($BHB3=0,4+0,35*NEFA3$)

22,5 % der Variabilität von BHB7 werden durch NEFA 7 erklärt. Steigt die Konzentration von NEFA7 um eine Einheit, erhöht sich BHB7 um 0,45 mmol/l (Abb. 26).

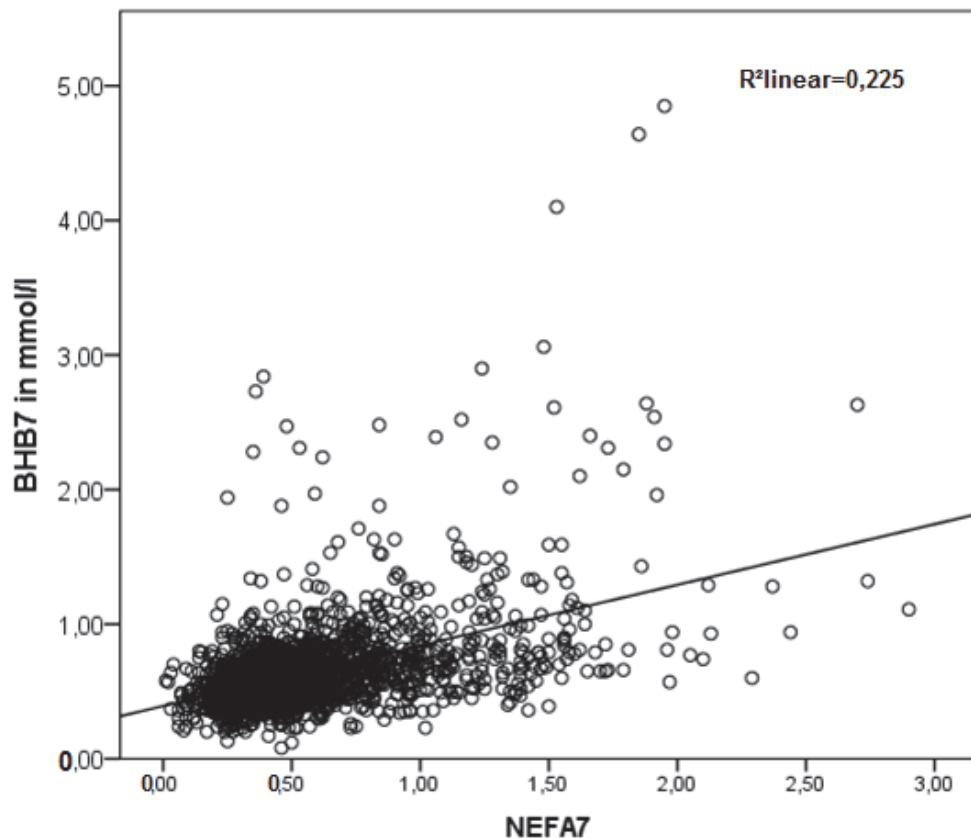


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen BHB7 und NEFA7 ($BHB7=0,39+0,45 \cdot NEFA7$)

Um den Einfluss der Freien Fettsäuren auf den Verlauf der BHB-Werte zu testen, wurden die Variablen NEFA0Kat3 und NEFA1Kat3 gebildet. Es entstehen nach Perzentilen (P33; P66) drei Kategorien (NEFA0= gering < 0,63 mmol/l; mittel > 0,63 - < 0,92 mmol/l; hoch > 0,92 mmol/l; NEFA1= gering < 0,34 mmol/l; mittel > 0,34 - < 0,59 mmol/l; hoch > 0,59 mmol/l). Bei der Messwiederholung stellt sich die Zeit als signifikanter Faktor dar. Auch die Interaktion zwischen der Zeit und den Variablen NEFA0Kat3 bzw. NEFA1Kat3 ist signifikant. Es bestehen signifikante Mittelwertunterschiede der BHB-Konzentration über die Zeit in Abhängigkeit von der Höhe der NEFA-Konzentration (Tab. 35).

Tabelle 35: Statistische Kennzahlen des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung von den Variablen logBHB und NEFA0Kat3, NEFA1Kat3

Effekt	Pillai-Spur Signifikanz p	Sphärizität angenommen	F-Wert ¹	Signifikanz p ¹
Zeit	<0,001	nein	642,817	<0,001
Zeit*NEFA0Kat3	<0,001	nein	21,886	<0,001
Zeit	<0,001	nein	634,631	<0,001
Zeit*NEFA1Kat3	<0,001	nein	22,705	<0,001

¹Greenhouse-Geisser

In der Verlaufsuntersuchung (Abb. 27) gehen hohe NEFA0-Werte mit hohen BHB-Werten einher. Der Verlauf der mittleren NEFA0-Werte kreuzt den Verlauf der BHB-Konzentration der geringen NEFA0-Werte. Kühe mit mittleren NEFA0-Konzentrationen haben zur Kalbung die niedrigsten BHB-Werte gegenüber den anderen Kategorien. Einen Tag nach der Kalbung erscheinen die BHB-Konzentrationen von den geringen und mittleren NEFA0-Werten gleich.

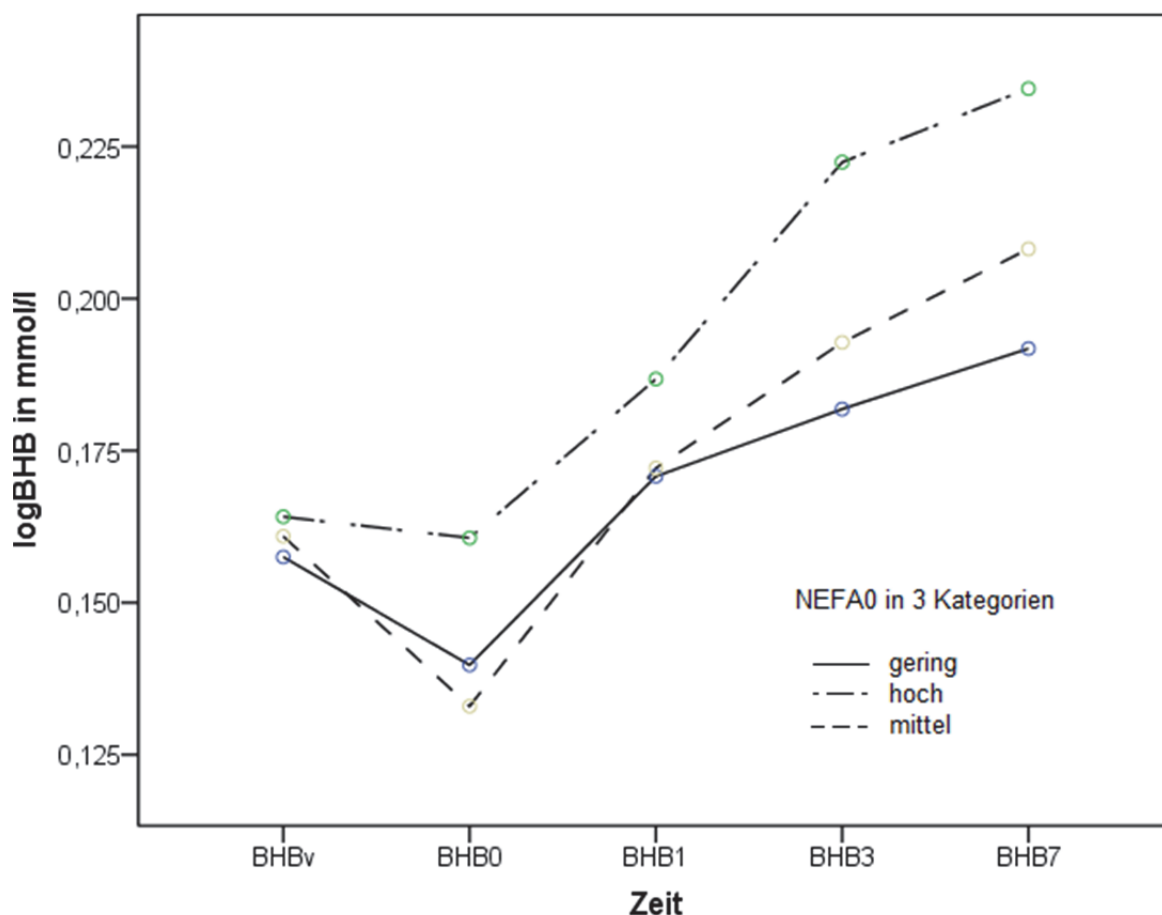


Abbildung 27: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentration über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variablen NEFA0Kat3

In Abbildung 28 kreuzen sich die Verlaufslinien nicht. Hohe NEFA1-Werte gehen zu allen Zeitpunkten mit den höchsten BHB-Konzentrationen einher. Mittlere NEFA1-Werte sind somit mit mittleren BHB-Konzentrationen und geringe NEFA1-Werte mit den niedrigsten BHB-Konzentrationen assoziiert. Die Mittelwerte der BHB-Konzentration an Tag 3 betragen bei geringen NEFA1-Werten 0,5 mmol/l, bei hohen NEFA1-Werten 0,7 mmol/l und bei mittleren NEFA1-Werten 0,54 mmol/l.

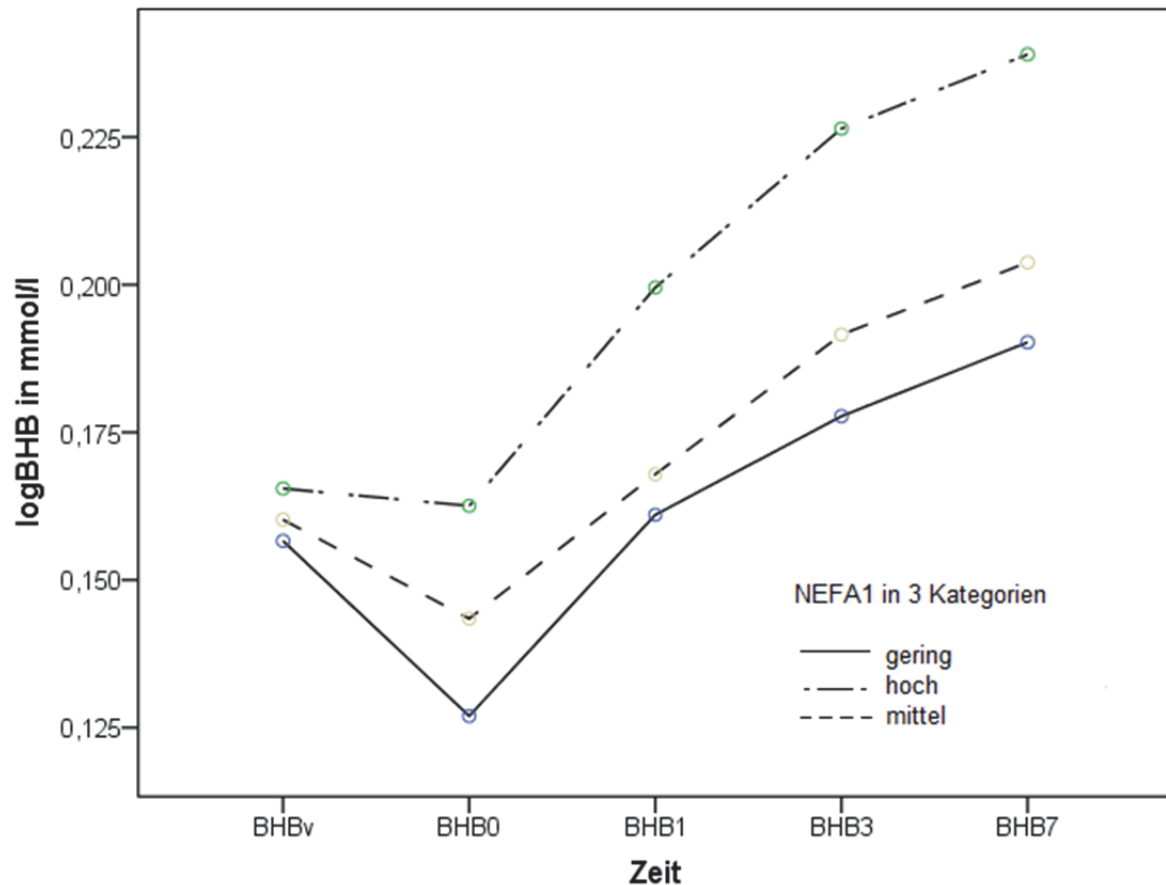


Abbildung 28: Verlaufsuntersuchung der logarithmierten BHB-Konzentration über die Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Variablen NEFA1Kat3

4.3 Einfluss der BHB auf die Tiergesundheit

4.3.1 Gesundheitsstatus

Untersucht wurde, ob es einen Zusammenhang zwischen den BHB-Werten und dem Gesundheitsstatus der Kühe gibt. Die Variable Gesundheitsstatus beschreibt, ob eine Kuh in den ersten 150 Tagen der Laktation erkrankt ist.

Ein signifikanter Zusammenhang ist zu allen Zeitpunkten, außer zum ersten Tag nach der Kalbung, zu erkennen (Tab. 36). Für den Chi-Quadrat-Test wurde die binäre Variable BHBvKat0.8 und für die anderen Zeitpunkte BHBKat1.2 gebildet. Diese Variablen enthalten den Cutpoint $\geq 0,8$ mmol/l BHB a.p. und $\geq 1,2$ mmol/l BHB p.p. im Blut. Diese Werte gelten in der Literatur als Schwellenwert für die Stoffwechselerkrankung Ketose (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013).

Tabelle 36: Zusammenhang zwischen BHB und dem Gesundheitsstatus der Tiere

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	4,275*	1	0,039	0,026
BHB0Kat1.2	6,568*	1	0,010	0,007
BHB1Kat1.2	0,510*	1	0,475	0,316
BHB3Kat1.2	15,043*	1	<0,001	<0,001
BHB7Kat1.2	23,392*	1	<0,001	<0,001

*wenn 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

61,4 % aller Tiere erkrankten in den ersten 150 Laktationstagen. Von den Tieren mit einem BHB-Wert $\geq 0,8$ mmol/l vor der Kalbung erkrankten im Laufe der Laktation 78,8%. Im Gegensatz dazu erkrankten nur 61,1 % der Tiere mit einem BHB-Wert <0,8 mmol/l. Es ergibt sich eine 2,4-fach höhere Chance, bei einem BHBv $\geq 0,8$ mmol/l zu erkranken (Tab. 37)

Tabelle 37: Einfluss der BHBv-Konzentration auf den Gesundheitsstatus

		Gesundheitsstatus 1.-150.d			
		gesund	krank	Gesamtsumme	
BHBv	<0,8 mmol/l	Anzahl	714	1122	1836
		BHBv in %	38,9	61,1	100,0
	≥0,8 mmol/l	Anzahl	7	26	33
		BHBv in %	21,2	78,8	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	721	1148	1869
		BHBv in %	38,6	61,4	100,0

Erhöhte BHB-Werte zur Kalbung wirken sich stärker auf das Auftreten von Erkrankungen in den ersten 150 Laktationstagen aus. 92,9 % der Tiere mit BHB-Werten oberhalb des Cutpoints 1,2 mmol/l erkrankten in den nächsten 150d. Somit steigt die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung um das 9-fache, gegenüber Tieren mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints (Tab. 38).

Tabelle 38: Einfluss der BHB0-Konzentration auf den Gesundheitsstatus

		Gesundheitsstatus 1.-150. d			
		gesund	krank	Gesamtsumme	
BHB0	<1,2 mmol/l	Anzahl	783	1131	1914
		BHB0 in %	40,9	59,1	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	1	13	14
		BHB0 in %	7,1	92,9	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	784	1144	1928
		BHB0 in %	40,7	59,3	100,0

Am 3. Tag nach der Kalbung ist die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung der Tiere mit einem BHB-Wert ≥1,2 mmol/l nur noch 3,4-mal höher, im Vergleich zu den Tieren mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints. 82,8 % der Tiere mit BHB-Werten oberhalb des Cutpoints erkrankten in den ersten 150 Laktationstagen. Das Verhältnis von gesunden und kranken Tieren mit einer BHB-Konzentration <1,2 mmol/l liegt bei 2:3 (Tab. 39).

Tabelle 39: Einfluss der BHB3-Konzentration auf den Gesundheitsstatus

			Gesundheitsstatus 1.-150. d		
			gesund	krank	Gesamtsumme
BHB3	<1,2 mmol/l	Anzahl	775	1097	1872
		BHB3 in %	41,4	58,6	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	11	53	64
		BHB3 in %	17,2	82,8	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		786	1150	1936
	BHB3 in %		40,6	59,4	100,0

Die BHB7-Probe unterscheidet sich unbedeutend von der BHB3-Probe. Die Wahrscheinlichkeit in den ersten 150 Laktationstagen zu erkranken, steigt bei den Tieren mit BHB-Werten $\geq 1,2$ mmol/l auf das 4,3-fache im Vergleich zu den Tieren mit Werten $< 1,2$ mmol/l (Tab. 40).

Tabelle 40: Einfluss der BHB7-Konzentration auf den Gesundheitsstatus

			Gesundheitsstatus 1.-150. d		
			gesund	krank	Gesamtsumme
BHB7	<1,2 mmol/l	Anzahl	766	1078	1844
		BHB7 in %	41,5	58,5	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	11	67	78
		BHB7 in %	14,1	85,9	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		777	1145	1922
	BHB7 in %		40,4	59,6	100,0

4.3.2 Krankheitsfälle

Die Anzahl der Erkrankungen in einer Laktation erstreckt sich von null bis neun Erkrankungen pro Kuh. Jede Erkrankung zählt als ein Ereignis. Liegen mehr als 30 Tage zwischen einer erneuten Erkrankung der vorangegangenen Krankheit, wird diese als neues Ereignis gezählt.

Die Mediane von BHB0 ($p=0,003$) und BHB3 ($p=0,016$) sind signifikant unterschiedlich zu den Krankheitsfällen (Abb. 29). Um die Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen BHB und der Anzahl der Erkrankungen zu untersuchen, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser zeigt signifikante Unterschiede für BHB0 ($p=0,002$), BHB1 ($p=0,048$), BHB3 ($p<0,001$) und BHB7 ($p=0,014$), wobei der Median-Test von BHB1 ($p=0,474$) und BHB7 ($p=0,124$) nicht signifikant ist. Der Median von den gesunden Tieren liegt knapp unter dem Gesamtmedian von $0,55$ mmol/l. Zu dieser Ausprägung zählen 752 Tiere. Viele Ausreißer und Extremwerte sind bei den gesunden Tieren und den Kühen mit ein bis drei Krankheitsfällen zu sehen. Der höchste Median von $1,3$ mmol/l ist bei neun Krankheitsfällen pro Kuh zu finden, wobei nur zwei Kühe zu dieser Ausprägung zählen.

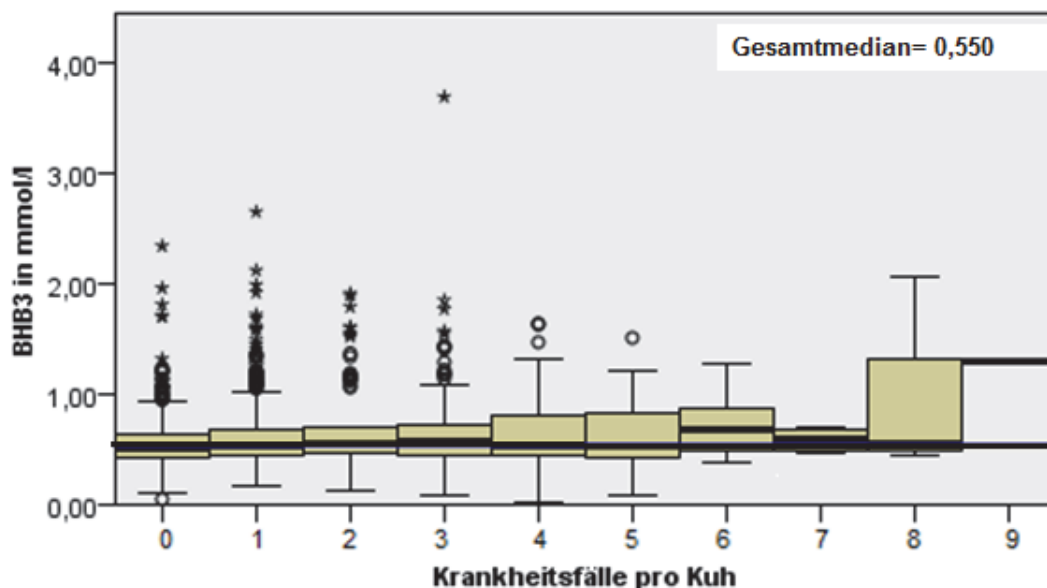


Abbildung 29: Signifikanter ($p=0,016$) Medianunterschied zwischen BHB3 und Krankheitsfälle pro Kuh

Um zu beurteilen, welcher der Mediane von den anderen abweicht, wurde ein Post-Hoc-Test durchgeführt (Tab. 41). Bei diesem paarweisen Vergleich fiel auf, dass sich trotz eines signifikanten Kruskal-Wallis-Tests die Mediane der BHB 0 und BHB1 zu der Anzahl der Erkrankungen nicht signifikant unterscheiden. Dafür liegt ein signifikanter Medianunterschied der BHB7-Werte zwischen keiner Erkrankung und zwei

Krankheitsfällen vor. Am 3. Tag post partum unterscheiden sich die Mediane signifikant von keiner Erkrankung zu Kühen mit einem, zwei bzw. drei Krankheitsfällen.

Tabelle 41: Paarweiser Vergleich der Medianunterschiede

	Stichprobe1- Stichprobe2	Z	p
BHB3	Krankheitsfälle 0-1	-3,271	0,048
	Krankheitsfälle 0-2	-4,707	<0,001
	Krankheitsfälle 0-3	-3,521	0,019
BHB7	Krankheitsfälle 0-2	-3,370	0,034

p= asymptotische Signifikanz $n > 30$; Z= standardisierte Teststatistik

4.3.3 Ersterkrankung

Die Krankheit, die als erstes in der Laktation auftritt, wird als Ersterkrankung bezeichnet. Die Mediane der BHBv und der jeweiligen Ersterkrankung sind nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,988$). Alle anderen Mediane der BHB-Werte zu der Ersterkrankung unterscheiden sich signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 30). Den höchsten Medianwert an BHB-Konzentration erreicht die Erkrankung Labmagenverlagerung. Eine Indigestion führt ebenfalls zu einem höheren BHB-Median im Vergleich zu der Ersterkrankung Ketose. Gesunde Tiere haben einen Median auf Niveau des Gesamtmedians.

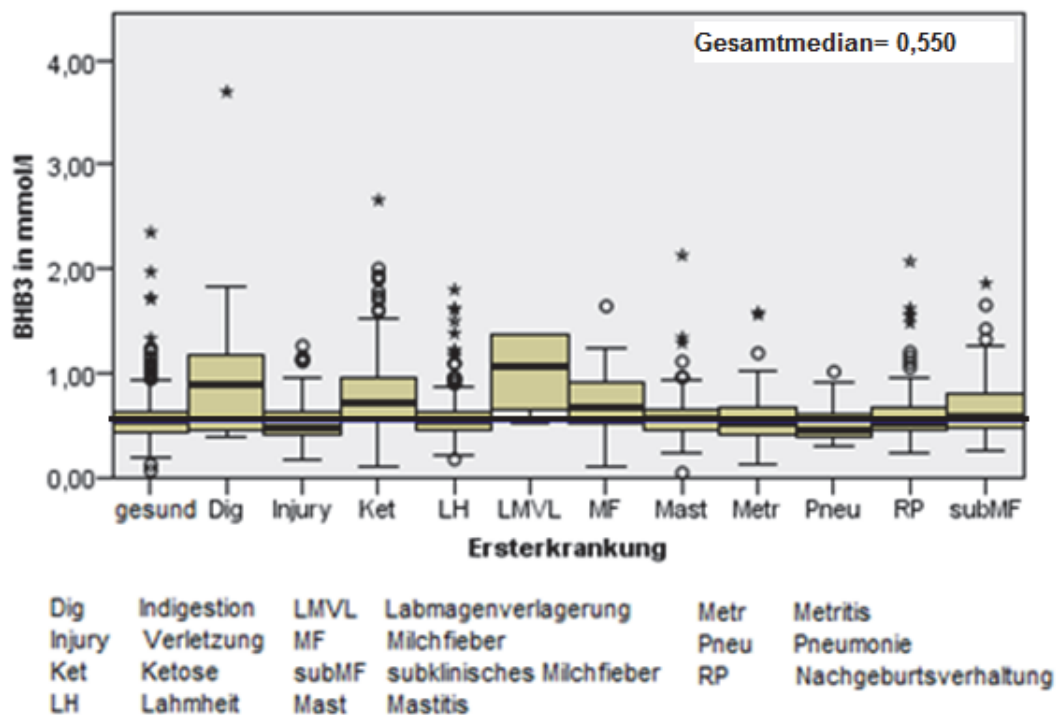


Abbildung 30: Signifikanter ($p < 0,001$) Medianunterschied zwischen BHB3 und Ersterkrankung

Um die zentrale Tendenz zu bestimmen, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die Verteilung der BHB-Werte ist signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich, außer bei BHBv ($p = 0,964$). Um herauszufinden welcher Median sich von den anderen unterscheidet, wurde ein Post-Hoc-Test durchgeführt. Bei diesem paarweisen Vergleich ist die Verteilung der BHB-Werte signifikant unterschiedlich zwischen gesunden und an Ketose erkrankten Tieren. Die paarweisen Vergleiche der signifikanten Medianunterschiede sind im Anhang Tabelle 89 aufgeführt.

4.3.4 Erkrankungen

Der Zusammenhang von den BHB-Konzentrationen und den einzelnen Erkrankungen wurde mit Hilfe von Kreuztabellen untersucht. Dafür wurde ein Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB im Blut (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013) ausgewählt, um in unauffällige ($< 1,2$ mmol/l) und auffällige ($\geq 1,2$ mmol/l) BHB-

Konzentrationen zu unterscheiden. Für die Vorbereiterprobe BHBv wurde ein niedrigerer Cutpoint von $\geq 0,8$ mmol/l (Chapinal et al., 2011; McArt et al., 2012) ausgesucht. Angegeben werden das Zusammenhangsmaß χ^2 , der Freiheitsgrad df und die Asymptotische Signifikanz. Des Weiteren wird die Kausalbeziehung des Zusammenhanges überprüft. Hierbei wird das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben. Als Kovariate wird zusätzlich zu der jeweiligen BHB-Probe die Variable Laktation5 aufgenommen. Dadurch wird die Betrachtung von alters-/laktationszahlabhängigen Krankheiten möglich. Um genügend große Stichproben zu erhalten, wurden einige Krankheiten nach Laktationen gefiltert.

4.3.4.1 Ketose

Untersucht wurde das Zusammenhangsmaß χ^2 zwischen der BHB-Konzentration und der Erkrankung an Ketose (Precision Xceed: BHB $\geq 1,2$ mmol/l) bis zum 30. Laktationstag. Zwischen BHBvKat0.8 und Ketose gibt es keinen Zusammenhang. Zu allen anderen Zeitpunkten ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen den BHB-Werten mit Cutpoint und der Erkrankung Ketose zu erkennen (Tab. 42).

Tabelle 42: Zusammenhang zwischen BHB und Ketose

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	2,208*	1	0,137	0,114
BHB0Kat1.2	55,151*	1	<0,001	<0,001
BHB1Kat1.2	8,082*	1	0,004	0,012
BHB3Kat1.2	120,708	1	<0,001	<0,001
BHB7Kat1.2	108,543	1	<0,001	<0,001

*wenn 25% der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrade

Insgesamt erkrankten nur 12,8 % des Bestandes an Ketose. Die Tabelle 43 zeigt, dass 78,6 % der Tiere, die einen BHB0-Wert $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung haben, an Ketose erkrankten. Die Chance in den ersten 30 Tagen p.p. an Ketose zu erkranken ist bei den Tieren mit BHB0-Werten $\geq 1,2$ mmol/l um das 26,3-fache erhöht, im Vergleich zu Tieren mit BHB0-Werten $< 1,2$ mmol/l. 87,8 % der Tiere mit einem BHB0-Wert $< 1,2$ mmol/l sind gesund.

Tabelle 43: Einfluss der BHB0-Konzentration auf die Erkrankung Ketose

			Ketose bis 30 d p.p.		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB0	<1,2 mmol/l	Anzahl	1680	234	1914
		BHB0 in %	87,8	12,2	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	3	11	14
		BHB0 in %	21,4	78,6	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1683	245	1928
	BHB0 in %		87,3	12,7	100,0

33,3 % der Tiere mit einem BHB1-Wert $\geq 1,2$ mmol/l erkranken in den ersten 30 Tagen post partum an Ketose. Einen BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l am ersten Tag post partum besitzen 66,7 % der Gesunden (Tab. 44). Die Chance an Ketose zu erkranken ist 3,5-fach höher, im Vergleich zu Tieren mit einem BHB-Wert unterhalb des Cutpoints.

Tabelle 44: Einfluss der BHB1-Konzentration auf die Erkrankung Ketose

			Ketose 1.-30. d		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB1	<1,2 mmol/l	Anzahl	1669	239	1908
		BHB1 in %	87,5	12,5	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	14	7	21
		BHB1 in %	66,7	33,3	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1683	246	1929
	BHB1 in %		87,2	12,8	100,0

Die Tiere, die am dritten Tag post partum einen BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l aufweisen, erkranken zu 57,8 % an Ketose. Der Anteil an gesunden Tieren mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l liegt bei 42,2 %. Trotz einer Konzentration von BHB unterhalb des Cutpoints erkranken 11,2 % der Tiere an Ketose. Das Verhältnis zwischen gesunden und kranken Tieren mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints ändert sich über die Zeit nicht. Dafür gleichen sich die Prozentsätze der Tiere mit BHB-Werten $\geq 1,2$ mmol/l immer mehr an. Tiere mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l am dritten Tag post partum haben eine 10,8-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken (Tab. 45).

Tabelle 45: Einfluss der BHB3-Konzentration auf die Erkrankung Ketose

		Ketose 1.-30. d		Gesamtsumme	
		gesund	krank		
BHB3	<1,2 mmol/l	Anzahl	1662	210	1872
		BHB3 in %	88,8	11,2	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	27	37	64
		BHB3 in %	42,2	57,8	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	1689	247	1936
		BHB3 in %	87,2	12,8	100,0

Am siebten Tag nach der Kalbung sind die Anteile der BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l zwischen gesunden und an Ketose erkrankten Tieren fast gleich (gesund 48,7 %: krank 51,3 %). Die Chance erhöht sich um das 8,4-fache mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l an Ketose zu erkranken (Tab. 46).

Tabelle 46: Einfluss der BHB7-Konzentration auf die Erkrankung Ketose

		Ketose 1.-30. d		Gesamtsumme	
		gesund	krank		
BHB7	<1,2 mmol/l	Anzahl	1639	205	1844
		BHB7 in %	88,9	11,1	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	38	40	78
		BHB7 in %	48,7	51,3	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	1677	245	1922
		BHB7 in %	87,3	12,7	100,0

In Tabelle 47 sind die Zusammenhänge zwischen BHB0Kat1.2 und Laktation5 und der Erkrankung Ketose dargestellt. Die Kovariate Laktation5 ist signifikant, wobei sich nur die Laktationszahl größer vier Laktationen zur ersten Laktation und zur zweiten Laktation signifikant unterscheidet. Bei Tieren der ersten Laktation reduziert sich die Ketoserate auf 45 % und bei der zweiten Laktation auf 56 % gegenüber Tieren größer vier Laktationen. BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung erhöhen die Chance an Ketose zu erkranken um das 20-fache.

Tabelle 47: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB0 auf die Erkrankung Ketose

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 1	-0,807	0,260	0,002	0,446	0,268	0,743
Laktation 2	-0,587	0,250	0,019	0,556	0,341	0,908
Laktation 3	0,208	0,235	0,377	1,231	0,776	1,953
Laktation 4	0,227	0,247	0,358	1,255	0,773	2,037
BHB0Kat1.	2,984	0,663	<0,001	19,773	5,390	72,533
Konstante	-1,672	0,200	<0,001	0,188		

eingeegebene Variable(n): Laktation5, BHB1KAT1.2; p= Signifikanz,
 Vorhersagewert Gesamtprozentsatz richtig: 86,8 %
 R² Nagelkerke: 0,067
 Hosmer-Lemeshow-Test p= 1,00

Einen Tag nach der Kalbung fällt der Exponent B von der Kovariaten BHB1Kat1.2 stark ab. Die Chance an Ketose zu erkranken steigt nur noch um das 2,6-fache bei Kühen mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l am ersten Laktationstag (Tab. 48).

Tabelle 48: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB1 auf die Erkrankung Ketose

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 1	-0,867	0,258	0,001	0,420	0,253	0,697
Laktation 2	-0,586	0,247	0,018	0,556	0,343	0,903
Laktation 3	0,193	0,232	0,404	1,213	0,770	1,911
Laktation 4	0,244	0,243	0,316	1,277	0,792	2,057
BHB1Kat1.2	0,945	0,477	0,048	2,572	1,009	6,552
Konstante	-1,629	0,197	<0,001	0,196		

eingeegebene Variable(n): Laktation5, BHB1KAT1.2; p= Signifikanz
 Vorhersagewert Gesamtprozentsatz richtig: 86,3%
 R² Nagelkerke: 0,047
 Hosmer-Lemeshow-Test: 0,987

Die Chance an Ketose zu erkranken ist 8,7-mal höher bei Tieren, die am dritten Tag nach der Kalbung eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l aufweisen, als bei Tieren mit Werten $< 1,2$ mmol/l. Die Kovariante Laktation5 bleibt weiterhin signifikant, wobei sich nur noch die Kühe größer vier Laktationen von den Färsen unterscheiden. In der Tabelle 49 wird auch

das Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke angegeben. Dieses Modell erklärt 10,1 % der Variabilität der Ausprägung Ketose.

Tabelle 49: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB3 auf die Erkrankung Ketose

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 1	-0,738	0,265	0,005	0,478	0,284	0,804
Laktation 2	-0,460	0,254	0,070	0,631	0,384	1,038
Laktation 3	0,223	0,241	0,354	1,250	0,780	2,003
Laktation 4	0,288	0,251	0,252	1,334	0,815	2,183
BHB3Kat1.2	2,167	0,270	<0,001	8,731	5,148	14,808
Konstante	0,355	0,317	0,263	1,425		

eingeegebene Variable(n): Laktation5, BHB3KAT1.2; p= Signifikanz
 Vorhersagewert Gesamtprozentsatz richtig: 86,8 %
 R² Nagelkerke: 0,101
 Hosmer-Lemeshow-Test: 0,981

Am Tag sieben nach der Kalbung erhöht sich die Chance an Ketose zu erkranken um das 7-fache bei Tieren mit BHB-Werten oberhalb des Cutpoints (Tab. 50). Die Ketoseraten verringern sich bei Kühen der ersten und zweiten Laktation auf 44 % bzw. 57 %, im Vergleich zu Kühen größer der vierten Laktation.

Tabelle 50: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB7 auf die Erkrankung Ketose

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 1	-0,833	0,264	0,002	0,435	0,259	0,729
Laktation 2	-0,564	0,253	0,026	0,569	0,346	0,935
Laktation 3	0,143	0,239	0,550	1,154	0,722	1,844
Laktation 4	0,251	0,250	0,316	1,285	0,788	2,096
BHB7Kat1.2	1,954	0,243	<0,001	7,059	4,384	11,365
Konstante	-1,751	0,204	<0,001	0,174		

eingeegebene Variable(n): Laktation5, BHB7KAT1.2; p= Signifikanz
 Vorhersagewert Gesamtprozentsatz richtig: 86,9 %
 R² Nagelkerke: 0,100
 Hosmer-Lemeshow-Test: 0,802

4.3.4.2 Labmagenverlagerung

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den BHB-Werten BHB1, BHB3 und BHB7 und der Erkrankung Labmagenverlagerung nachgewiesen. Die Messzeitpunkte vor dem ersten Laktationstag weisen keinen signifikanten Zusammenhang auf (Tab. 51).

Tabelle 51: Zusammenhang zwischen BHB und Labmagenverlagerung

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	0,585*	1	0,444	0,563
BHB0Kat1.2	2,598*	1	0,107	0,210
BHB1Kat1.2	20,750*	1	<0,001	0,005
BHB3Kat1.2	62,703*	1	<0,001	<0,001
BHB7Kat1.2	111,754*	1	<0,001	<0,001

*wenn 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

14,3 % der Tiere mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l am ersten Tag nach der Kalbung erkranken an einer Labmagenverlagerung. Hingegen erkranken nur 1,5 % der Tiere mit BHB-Werten $< 1,2$ mmol/l. Insgesamt bekamen 1,7 % des Bestandes eine Labmagenverlagerung. Die Chance an einer Labmagenverlagerung zu erkranken erhöht sich um das 10,8-fache, wenn am ersten Laktationstag BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l vorliegen (Tab. 52).

Tabelle 52: Einfluss der BHB1-Konzentration auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

			Labmagenverlagerung		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB1	<1,2 mmol/l	Anzahl	1879	29	1908
		BHB1 in %	98,5	1,5	100,0
	$\geq 1,2$ mmol/l	Anzahl	18	3	21
		BHB1 in %	85,7	14,3	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1897	32	1929
	BHB1 in %		98,3	1,7	100,0

Die Verhältnisse zwischen gesund und krank ändern sich nicht. Auch am dritten Tag nach der Kalbung erkranken 14,1 % der Tiere mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l an einer Labmagenverlagerung. 98,8 % der Tiere mit einem BHB-Wert $< 1,2$ mmol/l sind gesund.

Die Chance an einer Labmagenverlagerung zu erkranken erhöht sich um das 13,5-fache, wenn am dritten Laktationstag BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l vorliegen (Tab. 53).

Tabelle 53: Einfluss der BHB3-Konzentration auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

			Labmagenverlagerung		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB3	<1,2 mmol/l	Anzahl	1849	23	1872
		BHB3 in %	98,8	1,2	100,0
	$\geq 1,2$ mmol/l	Anzahl	55	9	64
		BHB3 in %	85,9	14,1	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1904	32	1936
	BHB3 in %		98,3	1,7	100,0

Eine Woche nach der Kalbung ist die Chance mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l 19-mal so hoch eine Labmagenverlagerung zu bekommen, im Vergleich zu Tieren mit einem BHB-Wert unterhalb des Cutpoints. 16,7 % der Tiere mit einer BHB-Konzentration oberhalb des Cutpoints erkranken an einer Labmagenverlagerung (Tab. 54).

Tabelle 54: Einfluss der BHB7-Konzentration auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

			Labmagenverlagerung		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB7	<1,2 mmol/l	Anzahl	1825	19	1844
		BHB7 in %	99,0	1,0	100,0
	$\geq 1,2$ mmol/l	Anzahl	65	13	78
		BHB7 in %	83,3	16,7	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1890	32	1922
	BHB7 in %		98,3	1,7	100,0

Um eine genügend große Stichprobenzahl der Ausprägung Labmagenverlagerung zu erhalten, wurde der Filter >2. Laktation+ <5. Laktation verwendet. In der Tabelle 55 sind die Zusammenhänge zwischen Labmagenverlagerung und dem Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l BHB im Blut dargestellt. Die Kovariate Laktation5 ist nicht signifikant. Die Laktation hat keinen Einfluss auf das Ereignis Labmagenverlagerung in diesem Modell. Liegen BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l am ersten Tag nach der Kalbung vor, steigt die Chance an einer Labmagenverlagerung zu erkranken um das 9-fache an.

Tabelle 55: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB1 auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation5	-0,197	0,431	0,648	0,822	0,353	1,911
BHB1Kat1.2	2,218	0,693	0,001	9,187	2,363	35,725
Konstante	-2,425	0,345	<0,001	0,088		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB1KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 96,8 %

R² Nagelkerke: 0,041

Hosmer-Lemeshow-Test: nicht signifikant

Die Laktationszahl hat keinen Einfluss auf die Ausprägung Labmagenverlagerung. BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l am dritten Tag nach der Kalbung führen zu einer 8-fach höheren Chance an einer Labmagenverlagerung zu erkranken, im Vergleich zu Tieren mit Werten unterhalb des Cutpoints (Tab. 56).

Tabelle 56: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB3 auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation5	-0,258	0,433	0,552	0,773	0,331	1,805
BHB3Kat1.2		0,487	<0,001	8,695	3,350	22,569
	2,163					
Konstante	-3,598	0,338	<0,001	0,027		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB3KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 96,8 %

R² Nagelkerke: 0,084

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,520

Wieder steht die Laktationszahl in keinem Zusammenhang mit der Erkrankung Labmagenverlagerung. Besitzen Kühe BHB7-Werte $\geq 1,2$ mmol/l, steigt die Chance an einer Labmagenverlagerung zu erkranken um das 14-fache, gegenüber Kühen mit Werten unterhalb des Cutpoints. Dieses Modell erklärt 15,3 % der Variabilität des Ereignisses Labmagenverlagerung (Tab. 57).

Tabelle 57: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB7 auf die Erkrankung Labmagenverlagerung

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation5	-0,321	0,443	0,468	0,725	0,305	1,728
BHB7Kat1.2	2,669	0,456	<0,001	14,419	5,904	35,214
Konstante	-3,761	0,358	<0,001	0,023		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB7KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 98,3 %

R² Nagelkerke: 0,153

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,394

4.3.4.3 Gebärparese

Es wird kein Zusammenhang zwischen den kategorisierten BHB-Werten BHBv und BHB1 und der Erkrankung Gebärparese festgestellt. Eine signifikante Assoziation ergibt sich bei den Messzeitpunkten BHB0 und BHB3 (Tab. 58).

Tabelle 58: Zusammenhang zwischen BHB und Gebärparese

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	0,320*	1	0,571	0,398
BHB0Kat1.2	20,158*	1	<0,001	0,002
BHB1Kat1.2	1,406	1	0,236	0,228
BHB3Kat1.2	7,134*	1	0,081	0,018

*wenn 25% der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 =Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

4,1 % der Tiere mit einem BHB0-Wert <1,2 mmol/l erkranken an Gebärparese. Im Vergleich dazu wird bei 28,6 % der Tiere mit einem BHB0-Wert \geq 1,2 mmol/l Hypocalcämie diagnostiziert (Tab. 59). Die Chance an Gebärparese zu erkranken ist 9,3-fach höher, wenn BHB0 \geq 1,2 mmol/l beträgt.

Tabelle 59: Einfluss der BHB0-Konzentration auf die Erkrankung Gebärparese

		subklin./klin. Gebärparese		Gesamtsumme	
		gesund	krank		
BHB0	<1,2 mmol/l	Anzahl	1835	79	1914
		BHB0 in %	95,9	4,1	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	10	4	14
		BHB0 in %	71,4	28,6	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1845	83	1928
	BHB0 in %		95,7	4,3	100,0

10,9 % der Tiere mit einem BHB3 ≥1,2 mmol/l erkranken an Gebärparese. 95,9 % der Kühe mit einem BHB3-Wert <1,2 mmol/l sind gesund (Tab. 60). Tiere, die am dritten Tag nach der Kalbung einen BHB-Wert ≥1,2 mmol/l besitzen, haben eine 2,9-fach höhere Chance, an Gebärparese zu erkranken. Insgesamt erkranken 4,3 % des Bestandes an Gebärparese.

Tabelle 60: Einfluss der BHB3-Konzentration auf die Erkrankung Gebärparese

		subklin./klin. Gebärparese		Gesamtsumme	
		gesund	krank		
BHB3	<1,2 mmol/l	Anzahl	1796	76	1872
		BHB3 in %	95,9	4,1	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	57	7	64
		BHB3 in %	89,1	10,9	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1853	83	1936
	BHB3 in %		95,7	4,3	100,0

In Tabelle 61 ist der Zusammenhang zwischen BHB0Kat1.2 und Laktation5 und der Krankheit Gebärparese dargestellt. Es wurde ein Filter verwendet, somit wurden nur mehrlaktierende Tiere in die Berechnung einbezogen. Die Kühe mit einer Laktationszahl größer vier unterscheiden sich von allen anderen Laktationszahlen. Im Vergleich zur fünften Laktation sinkt die Chance der Tiere in der zweiten Laktation auf 6,1 %, an Gebärparese zu erkranken. Die Eintrittswahrscheinlichkeit steigt mit der Laktationszahl. Bei Tieren der vierten Laktation verringert sich die Chance auf 27 %, gegenüber Tieren größer vier Laktationen. Dieser Prozentsatz ist höher als bei den Kühen der dritten

Laktation (14 %). Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l haben eine um 7-fach höhere Chance, an Gebärpärese zu erkranken. Dieses Modell erklärt 15,8 % der Variabilität der Erkrankung Gebärpärese.

Tabelle 61: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB0 auf die Erkrankung Gebärpärese

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 2	-2,801	0,400	<0,001	0,061	0,028	0,133
Laktation 3	-1,963	0,320	<0,001	0,140	0,075	0,263
Laktation 4	-1,315	0,293	<0,001	0,268	0,151	0,477
BHB0Kat1.2	1,900	0,651	0,004	6,684	1,867	23,930
Konstante	-1,368	0,181	<0,001	0,255		

eingeegebene Variable(n): Laktation5, BHB0KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 94,3 %

R² Nagelkerke: 0,158

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,927

4.3.4.4 Nachgeburtshaltung

Es wurde das Zusammenhangsmaß von BHBv, BHB0 und BHB1 und der Krankheit Nachgeburtshaltung bestimmt. Ein signifikanter Zusammenhang ist nur mit den BHB-Werten zur Kalbung festzustellen (Tab. 62).

Tabelle 62: Zusammenhang zwischen BHB und Nachgeburtshaltung

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	0,114*	1	0,736	0,478
BHB0Kat1.2	7,216*	1	0,007	0,035
BHB1Kat1.2	0,014*	1	0,906	0,690

*wenn 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

Tiere, die zur Kalbung BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l aufweisen, erkranken zu 21,4 % an Nachgeburtshaltung. Dem gegenüber wird bei nur 5,2 % der Tiere mit Werten unter dem Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l Retentio secundinarium diagnostiziert (Tab. 63). Insgesamt erkranken 5,3 % des Bestandes an dieser Krankheit. Erhöhte BHB-Konzentrationen zur

Kalbung ($\geq 1,2$ mmol/l) lassen die Chance einer Nachgeburtsverhaltung um das 5-fache steigen.

Tabelle 63: Einfluss der BHB0-Konzentration auf die Erkrankung Nachgeburtsverhaltung

		Nachgeburtsverhaltung			
		gesund	krank	Gesamtsumme	
BHB0	<1,2 mmol/l	Anzahl	1814	100	1914
		BHB0 in %	94,8	5,2	100,0
	$\geq 1,2$ mmol/l	Anzahl	11	3	14
		BHB0 in %	78,6	21,4	100,0
Gesamtsumme		Anzahl	1825	103	1928
		BHB0 in %	94,7	5,3	100,0

In Tabelle 64 ist der Zusammenhang zwischen BHB0Kat1.2 und Laktation5 und Nachgeburtsverhaltung dargestellt.

Tabelle 64: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB0 auf die Erkrankung Nachgeburtsverhaltung

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			0,407			
Laktation 1	-0,361	0,357	0,312	0,697	0,346	1,403
Laktation 2	-0,056	0,340	0,870	0,946	0,485	1,843
Laktation 3	-0,337	0,365	0,356	0,714	0,349	1,461
Laktation 4	-0,631	0,414	0,127	0,532	0,236	1,198
BHB0Kat1.2	1,670	0,670	0,013	5,314	1,430	19,744
Konstante	-2,635	0,289	<0,001	0,072		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB0KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 94,7 %

R² Nagelkerke: 0,013

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,981

Die Kovariate Laktation5 ist nicht signifikant. Die Laktationszahl hat keinen Einfluss auf das Ereignis Nachgeburtsverhaltung. BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung erhöhen die Chance an einer Nachgeburtsverhaltung zu erkranken um das 5-fache. Dieses Modell erklärt nur 1,3 % der Variabilität der Ausprägung Nachgeburtsverhaltung.

4.3.4.5 Metritis

Zwischen den BHB-Konzentrationen und der Erkrankung Metritis gibt es nur zur Kalbung und an Tag sieben der Laktation einen signifikanten Zusammenhang (Tab. 65).

Tabelle 65: Zusammenhang zwischen BHB und Metritis

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fish
BHBvKat0.8	1,605*	1	0,205	0,155
BHB0Kat1.2	14,554*	1	<0,001	0,002
BHB1Kat1.2	1,542*	1	0,214	0,173
BHB3Kat1.2	2,989*	1	0,084	0,066
BHB7Kat1.2	6,434*	1	0,011	0,012

*wenn 25% der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

Die Hälfte der Kühe, die zur Kalbung einen BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l besitzen, erkrankten an Metritis. 14,1 % der Kühe mit einer BHB-Konzentration $< 1,2$ mmol/l erkrankten ebenfalls an einer Gebärmutterentzündung (Tab. 66). Insgesamt erkrankten 14,5 % des Bestandes an einer Metritis. Erhöhte BHB-Werte ($\geq 1,2$ mmol/l) zur Kalbung erhöhen die Chance an Metritis zu erkranken um das 6-fache.

Tabelle 66: Einfluss der BHB0-Konzentration auf die Erkrankung Metritis

			Metritis		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB0	<1,2 mmol/l	Anzahl	1644	270	1914
		BHB0 in %	85,9	14,1	100,0
	$\geq 1,2$ mmol/l	Anzahl	7	7	14
		BHB0 in %	50,0	50,0	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1651	277	1928
	BHB0 in %		85,6	14,4	100,0

Ein Viertel der Kühe, die an Tag sieben der Laktation einen BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l haben, erkrankten an Metritis. Das Verhältnis der Tiere mit einem BHB-Wert $< 1,2$ mmol/l hat sich bis eine Woche nach der Kalbung nicht verändert (Tab. 67). Ein BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l an Tag sieben der Laktation verdoppelt die Chance an Metritis zu erkranken.

Tabelle 67: Einfluss der BHB7-Konzentration auf die Erkrankung Metritis

			Metritis		Gesamtsumme
			gesund	krank	
BHB7	<1,2 mmol/l	Anzahl	1585	259	1844
		BHB7 in %	86,0	14,0	100,0
	≥1,2 mmol/l	Anzahl	59	19	78
		BHB7 in %	75,6	24,4	100,0
Gesamtsumme	Anzahl		1644	278	1922
	BHB7 in %		85,5	14,5	100,0

In Tabelle 68 ist der Zusammenhang zwischen BHB0Kat1.2 und Laktation5 und Metritis dargestellt.

Tabelle 68: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB0 auf die Erkrankung Metritis

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥5			<0,001			
Laktation 1	1,227	0,254	<0,001	3,410	2,072	5,614
Laktation 2	-0,103	0,277	0,711	0,902	0,524	1,554
Laktation 3	-0,348	0,296	0,240	0,706	0,396	1,261
Laktation 4	-0,400	0,317	0,208	0,671	0,360	1,249
BHB0Kat1.2	2,392	0,548	<0,001	10,932	3,737	31,984
Konstante	-2,124	0,235	<0,001	0,120		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB0KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 85,6 %

R² Nagelkerke: 0,111

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,994

Im Vergleich zu den Färsen haben Altkühe eine 3,4-fach höhere Chance an Metritis zu erkranken. Vergleicht man die anderen Laktationen mit der Gruppe größer vier Laktationen, fällt das negative Vorzeichen von dem Regressionskoeffizient Beta auf. Kühe größer der vierten Laktation haben eine geringere Chance an Metritis zu erkranken als Kühe der zweiten, dritten und vierten Laktation. Dieser Zusammenhang ist aber nicht signifikant. Beträgt die BHB-Konzentration ≥1,2 mmol/l zur Kalbung, erhöht sich die Chance auf eine Gebärmutterentzündung um das 11-fache. Dieses Modell erklärt 11,1 % der Variabilität von der Erkrankung Metritis.

Auch eine Woche nach der Kalbung ist nur der Vergleich zwischen Färsen und Kühen größer der vierten Laktation signifikant. Tiere, die sich mindestens in der fünften Laktation befinden, haben eine 3,3-fach höhere Chance an Metritis zu erkranken als Tiere der ersten Laktation. Erhöhte BHB-Werte ($\geq 1,2$ mmol/l) führen zu einem Anstieg der Eintrittswahrscheinlichkeit. Die Chance an Metritis zu erkranken ist 2,6-mal so hoch im Vergleich zu Kühen, die BHB-Konzentrationen unterhalb des Cutpoints aufweisen (Tab. 69).

Tabelle 69: Logistische Regression des Einflussfaktors BHB7 auf die Erkrankung Metritis

	B	Standardfehler	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
					Unterer	Oberer
Laktation ≥ 5			<0,001			
Laktation 1	1,195	0,253	<0,001	3,304	2,011	5,426
Laktation 2	-0,080	0,275	0,771	0,923	0,538	1,584
Laktation 3	-0,403	0,294	0,170	0,668	0,375	1,189
Laktation 4	-0,370	0,313	0,237	0,690	0,374	1,276
BHB7Kat1.2	0,956	0,287	0,001	2,601	1,481	4,568
Konstante	-2,120	0,234	<0,001	0,120		

eingeebene Variable(n): Laktation5, BHB7KAT1.2

Vorhersagewert Prozentsatz richtig: 85,3 %

R² Nagelkerke: 0,104

Hosmer-Lemeshow-Test: 0,862

4.3.4.6 Mastitis

Getestet wurde der Zusammenhang zwischen den BHB-Konzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten und der Erkrankung Mastitis in den ersten 30 Tagen der Laktation. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den BHB-Werten und dem Auftreten von Euterentzündungen kann nicht festgestellt werden (Tab. 70).

Tabelle 70: Zusammenhang zwischen BHB und Mastitis

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	0,390*	1	0,532	0,379
BHB0Kat1.2	0,579*	1	0,447	0,428
BHB1Kat1.2	0,871*	1	0,351	0,568
BHB3Kat1.2	0,102*	1	0,750	0,464
BHB7Kat1.2	1,291*	1	0,256	0,192

*wenn 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

4.3.4.7 Lahmheit

Es wurde das Zusammenhangsmaß zwischen den BHB-Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten und der Erkrankung Lahmheit bestimmt. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der BHB-Konzentration und dem Auftreten einer Lahmheit in den ersten 30 Tagen der Laktation (Tab. 71).

Tabelle 71: Zusammenhang zwischen BHB und Lahmheit

	χ^2	df	Asymptotische Signifikanz	Exakte Signifikanz nach Fisher
BHBvKat0.8	3,487*	1	0,062	0,074
BHB0Kat1.2	1,224*	1	0,269	0,248
BHB1Kat1.2	1,560*	1	0,212	0,224
BHB3Kat1.2	0,618*	1	0,432	0,280
BHB7Kat1.2	0,405*	1	0,524	0,361

*wenn 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 besitzen, dann Signifikanz von exakter Test nach Fisher. χ^2 : Pearson-Chi-Quadrat; df: Freiheitsgrad

4.3.5 Fruchtbarkeitsparameter

In Tabelle 72 sind die Korrelationskoeffizienten von den BHB-Konzentrationen mit den Fruchtbarkeitsparametern dargestellt. Es besteht kein Zusammenhang zwischen BHBv und der Zwischentragezeit (ZTZ). Zwischen den anderen BHB-Werten und der ZTZ

besteht ein sehr schwach positiver Zusammenhang mit einer Signifikanz von $p < 0,012$. Der größte Korrelationskoeffizient ist zwischen BHB0 bzw. BHB1 und der ZTZ zu finden.

Die Besamungsanzahl steht in keinem Zusammenhang mit den BHB-Werten der Vorbereiterproben und BHB7. Die anderen BHB-Werte sind schwach positiv korreliert, wobei BHB3 den höchsten Korrelationskoeffizienten aufweist ($r = 0,09$).

Tabelle 72: Zusammenhang zwischen der Zwischentragezeit und der Anzahl an Besamungen und BHB

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
ZTZ	1536	-0,023	1585	0,074**	1587	0,074**	1593	0,071**	1592	0,063*
AnzBes	1539	-0,045	1588	0,083**	1590	0,069**	1596	0,089**	1593	0,044

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; * Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant
n: Anzahl ; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman Rho

Die BHB3-Konzentration erklärt 0,5 % der Variabilität der ZTZ. Erhöht sich die BHB3-Konzentration um eine Einheit, steigt die ZTZ um 17,32 d an (Abb. 31).

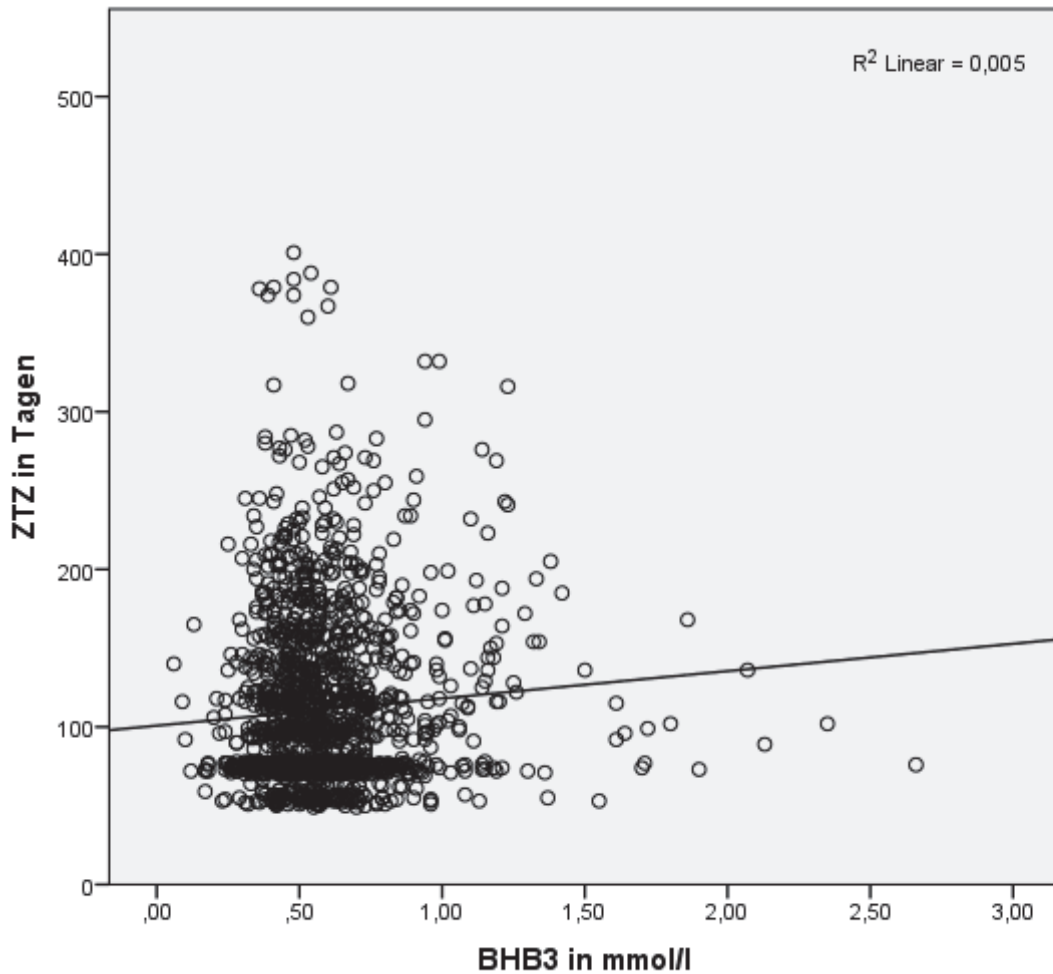


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen der Zwischentragezeit und der BHB-Konzentration an Tag3 ($ZTZ=0,01+17,32*BHB3$)

In Tabelle 73 und 74 sind die Ergebnisse der Varianzanalyse der Fruchtbarkeitsparameter aufgeführt. Als feste Faktoren wurden BHBKat und Laktation5 verwendet. Hierfür wurde ein Cutpoint eingeführt, dieses liegt für die Variablen BHB0-7 bei $\geq 1,2$ mmol/l und für BHBv bei $\geq 0,8$ mmol/l.

Zu keinem Zeitpunkt besitzt die BHB-Konzentration mit Cutpoint einen Zusammenhang mit der ZTZ. Die Zwischentragezeiten variieren zur Kalbung und eine Wochen post partum in Abhängigkeit der Laktationszahl. Die Kombination der festen Faktoren BHBKat und Laktation5 ist nicht signifikant (Tab. 73).

Tabelle 73: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse der Zwischentragezeit in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	n	Geschätzte Randmittel \bar{x} (in Tagen)	Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
			F	df	p	
BHB0			0,217	1	0,641	
<1,2 mmol/l	1578					
≥1,2 mmol/l	7					
Laktation5			5,623	4	<0,001	
1. Laktation	446	102				0,014
2. Laktation	439	129				
3. Laktation	338	106				
4. Laktation	230	109				
5. Laktation	132	142				
BHB0*Laktation5			0,701	3	0,551	
BHB1			0,326	1	0,568	
<1,2 mmol/l	1570					
≥1,2 mmol/l	17					0,014
Laktation5			2,368	4	0,051	
BHB1*Laktation5			0,108	3	0,956	
BHB3			2,953	1	0,086	
<1,2 mmol/l	1561					
≥1,2 mmol/l	32					0,017
Laktation5			2,291	4	0,058	
BHB3*Laktation5			0,967	4	0,424	
BHB7			0,325	1	0,569	
<1,2 mmol/l	1538					
≥1,2 mmol/l	54					
Laktation5			3,507	4	0,007	
1. Laktation	447	94				0,017
2. Laktation	443	105				
3. Laktation	340	130				
4. Laktation	230	124				
5. Laktation	132	126				
BHB7*Laktation5			1,411	4	0,228	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert; df: Freiheitsgrad; p: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; R²: Bestimmtheitsmaß

Auch zwischen der Anzahl an Besamungen und der kategorisierten BHB-Konzentration besteht kein Zusammenhang. Tabelle 74 zeigt, dass nur die Laktationszahl zum Zeitpunkt

Tag null und Tag eins nach der Kalbung einen signifikanten Einfluss auf die Besamungsanzahl hat. Färsen benötigen im Mittel nur 2,1 bzw. 1,8 Besamungen bis zur erfolgreichen Konzeption. Die K besitzen die höchste Besamungsanzahl von 3,7 bzw. 2,7 Besamungen bis zur Trächtigkeit. Die Kombination der festen Faktoren BHBKat und Laktation5 ist zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Tabelle 74: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse der Anzahl an Besamungen in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	n (Besamungsanzahl)	Geschätzte Randmittel \bar{x}	Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
			F	df	p	
BHB0			0,094	1	0,760	
<1,2 mmol/l	1582					
≥1,2 mmol/l	6					
Laktation5			7,333	4	<0,001	
1. Laktation	436	2,1				0,021
2. Laktation	441	2,7				
3. Laktation	341	2,3				
4. Laktation	235	2,4				
5. Laktation	135	3,7				
BHB0Kat1.2*Laktation5			0,623	3	0,600	
BHB1			1,618	1	0,204	
<1,2 mmol/l	1576					
≥1,2 mmol/l	14					
Laktation5			2,444	4	0,045	
1. Laktation	439	1,8				0,020
2. Laktation	441	2,3				
3. Laktation	344	2,1				
4. Laktation	232	2,5				
5. Laktation	134	2,7				
BHB1Kat1.2*Laktation5			0,041	3	0,989	
BHB3			1,178	1	0,278	
<1,2 mmol/l	1562					
≥1,2 mmol/l	34					0,022
Laktation5			2,230	4	0,064	
BHB3Kat1.2*Laktation5			0,904	4	0,461	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert; df: Freiheitsgrad; p: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; R²: Bestimmtheitsmaß

4.4 Einfluss der BHB auf die Milchleistung

Untersucht wurden die Milchmengen der ersten Woche (Milchwo1), die Tagesmilchmaxima in Woche drei bis sieben (Maxmilch) und die Wochenmilchmaxima in Woche drei bis sieben (Maxwoche), außerdem die 305-Tage-Leistung (Milch305) der Tiere.

Die durchschnittliche Milchmenge der ersten Laktationswoche korreliert mit den BHB-Werten 1, 3 und 7 schwach positiv mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (Tab. 75). Die stärkste Korrelation liegt zwischen BHB7 und Milchwo1 vor ($r = 0,299$). Zwischen den BHB-Werten 1, 3 und 7 und dem Tagesmilchmaximum der Dritten bis siebten Laktationswoche besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). Sie korrelieren schwach positiv miteinander, wobei der Korrelationskoeffizient von BHB7 und Maxmilch am größten ist ($r = 0,177$). Auch bei der 305-Tage-Leistung ist nur ein Zusammenhang zwischen BHB1, BHB3 und BHB7 zu finden. Der höchste Korrelationskoeffizient wird wieder zwischen BHB7 und Milch305 berechnet ($r = 0,174$).

BHBv und BHB0 korrelieren nicht mit den verschiedenen Milchmengen.

Tabelle 75: Zusammenhang zwischen den Milchmengen und BHB

	BHBv		BHB0		BHB1		BHB3		BHB7	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	r
Milchwo1	1823	0,039	1881	0,023	1883	0,261*	1891	0,230*	1888	0,299*
Maxmilch	1783	-0,021	1838	-0,036	1840	0,175*	1847	0,141*	1845	0,177*
Maxwo.	1783	-0,048°	1838	-0,026	1840	-0,065*	1847	-0,070*	1845	-0,072*
Milch305	1724	-0,017	1778	-0,040	1778	0,145*	1787	0,132*	1783	0,174*

* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant; ** Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant
n: Anzahl; r= Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Die Varianz wird durch das Vergleichen der Mittelwerte der abhängigen Variable Milchmenge in den durch die unabhängige Variable BHB definierten Gruppen berechnet. Für die Varianzanalyse wurde ein Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB festgelegt. Die umcodierte Variable heißt BHBKat1.2. Als weiterer Faktor wurde Laktation5 in das Modell aufgenommen.

4.4.1 Milchmenge Woche eins

In Tabelle 76 sind die Ergebnisse der Varianzanalyse der durchschnittlichen Milchmenge pro Tag in der ersten Laktationswoche zusammengefasst. Der Faktor BHBKat ist zu den Zeitpunkten Tag drei und Tag sieben signifikant. Kühe mit BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l haben eine um 1,9-2,6 kg geringere durchschnittliche Tagesmilchleistung in der ersten Laktationswoche.

Der Faktor Laktation5 ist zu allen Zeitpunkten signifikant. Die Auswertung ergibt ein ähnliches Ergebnis der Milchmengen der ersten Woche und der Milchmaxima der Woche drei bis sieben. Die durchschnittlichen Milchmengen steigen von der ersten bis zur dritten Laktation stetig an. Ab der vierten Laktation fallen sie auf das Niveau zwischen der zweiten und dritten Laktation ab.

In Abhängigkeit von Laktation5 produzieren alle Tiere mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l weniger Milch als Tiere mit einem BHB-Wert $< 1,2$ mmol/l. Eine Ausnahme bilden die Kühe der zweiten Laktation. Zweitlaktierende mit erhöhten BHB-Konzentrationen geben 36,0 kg Milch/Tag, gegenüber Tieren mit einer unauffälligen BHB-Konzentration sind das 2,6 kg Milch mehr.

Dieses Modell erklärt 50 % der Varianz der durchschnittlichen Milchmenge der ersten Laktationswoche.

Tabelle 76: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse der Milchmenge der ersten Laktationswoche in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	n	Geschätzte Randmittel \bar{x} (Tagesgemelk/d in kg)	Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
			F	df	p	
BHB1Kat1.2			1,802	1	0,180	
<1,2 mmol/l	1862					0,499
$\geq 1,2$ mmol/l	21					
Laktation5			11,994	4	<0,001	
1. Laktation	490	22,6				
2. Laktation	496	28,0				
3. Laktation	419	35,6				
4. Laktation	296	35,0				
≥ 5 . Laktation	182	34,2				
BHB1Kat1.2*Laktation5			1,632	4	0,164	

Faktor	n	Geschätzte Randmittel \bar{x} (Tagesgemelk/d in kg)	Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
			F	df	p	
BHB3Kat1.2			6,742	1	0,009	
<1,2 mmol/l	1829	32,5				0,500
≥1,2 mmol/l	62	29,9				
Laktation5			38,627	4	<0,001	
1. Laktation	485	19,3				
2. Laktation	503	34,7				
3. Laktation	418	35,9				
4. Laktation	301	33,3				
≥5. Laktation	184	32,9				
BHB3Kat1.2*Laktation5			2,480	4	0,042	
BHB7Kat1.2			5,375	1	0,021	
<1,2 mmol/l	1811	32,4				0,501
≥1,2 mmol/l	77	30,5				
Laktation5			51,893	4	<0,001	
1. Laktation	488	20,3				
2. Laktation	500	33,4				
3. Laktation	418	35,4				
4. Laktation	300	35,1				
≥5. Laktation	182	33,2				
BHB7Kat1.2*Laktation5			2,235	4	0,063	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert, df: Freiheitsgrad; p= Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß

4.4.2 Tagesmilchmaximum Woche drei bis sieben

Das Modell erklärt 64 % der Varianz der Tagesmilchmaxima der dritten bis siebten Woche (Tab. 77). Die BHB-Konzentration und die Laktationszahl sind an den drei Zeitpunkten signifikant. Erhöhte BHB-Werte führen zu geringeren Tagesmilchmaxima. Die Differenz zwischen Kühen mit BHB-Konzentrationen über dem Cutpoint, im Vergleich zu Kühen mit Werten unterhalb des Cutpoints, liegt bei circa 6 kg.

Färsen haben mit Abstand das geringste Tagesgemelk. Sie geben mindestens 10 kg weniger Milch als Tiere der zweiten Laktation. Von der ersten Laktation bis zur dritten Laktation steigt das Maximum des Tagesgemelkes in den ersten drei bis sieben

Laktationswochen stetig an. Ab größer vier Laktationen pendelt sich das Maximum des Tagesgemelks in der dritten bis siebten Laktationswoche auf das Leistungsniveau zwischen der zweiten und dritten Laktation ein.

Die Kombination der Faktoren BHBKat und Laktation5 ist nur zum Zeitpunkt Tag drei signifikant. In Abhängigkeit von der Laktation geben Tiere mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l weniger Milch als Tiere mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints. Die größte Spanne ist zwischen den BHB-Konzentrationen und der vierten Laktation zu verzeichnen. Kühe mit erhöhten Werten erreichen nur ein Tagesmilchmaximum von 41,2 kg, Kühe mit nicht auffälligen Werten hingegen 52,5 kg.

Tabelle 77: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse des Tagesmilchmaxima der dritten bis siebten Woche in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	Geschätztes Randmittel		Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
	n	\bar{x} (Tagesgemelk/d in kg)	F	df	p	
BHB1Kat1.2			5,444	1	0,020	
<1,2 mmol/l	1821	46,1				
$\geq 1,2$ mmol/l	19	41,6				
Laktation5			19,075	4	<0,001	
1. Laktation	493	32,1				0,638
2. Laktation	490	42,5				
3. Laktation	404	48,6				
4. Laktation	284	48,6				
≥ 5 . Laktation	169	47,3				
BHB1Kat1.2*Laktation5			1,958	4	0,098	
BHB3Kat1.2			38,108	1	<0,001	
<1,2 mmol/l	1792	46,2				
$\geq 1,2$ mmol/l	55	40,2				
Laktation5			58,956	4	<0,001	
1. Laktation	487	28,4				0,649
2. Laktation	497	45,0				
3. Laktation	403	48,0				
4. Laktation	289	46,9				
≥ 5 . Laktation	171	47,8				
BHB3Kat1.2*Laktation5			3,637	4	0,006	

Faktor	Geschätztes Randmittel		Zwischensubjekteffekte			
	n	\bar{x} (Tagesgemelk/d in kg)	F	df	p	R ² angepasst
BHB7Kat1.2			52,185	1	<0,001	
<1,2 mmol/l	1775	46,2				
≥1,2 mmol/l	70	40,2				
Laktation5			83,749	4	<0,001	0,649
1. Laktation	491	29,3				
2. Laktation	495	43,5				
3. Laktation	402	48,4				
4. Laktation	288	48,3				
≥5. Laktation	169	46,6				
BHB7Kat1.2*Laktation5			1,780	4	0,130	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert, df: Freiheitsgrad; p= Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß

4.4.3 Wochenmilchmaximum Woche drei bis sieben

Die Varianzanalyse des Wochenmilchmaximums ergab nur einen signifikanten Einfluss der BHB an Tag sieben (Tab. 78). Die Laktationszahl hat keinen Einfluss auf das Wochenmilchmaximum. Tiere mit BHB-Konzentrationen ≥1,2 mmol/l erreichen circa drei Tage früher ihr Milchmaximum als Tiere mit einem BHB-Wert <1,2 mmol/l.

Tabelle 78: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse des Wochenmilchmaxima in der dritten bis siebten Woche in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	Geschätzte Randmittel		Zwischensubjekteffekte			
	n	\bar{x} (in Wochen)	F	df	p	R ² angepasst
BHBvKat0.8						
<1,2 mmol/l			0,426	1	0,514	
≥1,2 mmol/l	1751					0,004
Laktation5	32		2,041	4	0,086	
BHBvKat0.8*Laktation5			1,849	4	0,117	

Faktor	Geschätztes Randmittel \bar{x}		Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
	n	(in Wochen)	F	df	p	
BHB1Kat1.2						
<1,2 mmol/l			2,697	1	0,101	
1,2 mmol/l	1821					0,003
Laktation5	19		0,809	4	0,519	
BHB1Kat1.2*Laktation5			1,063	4	0,373	
BHB3Kat1.2						
<1,2 mmol/l			1,369	1	0,242	
≥1,2 mmol/l	1792					0,004
Laktation5	55		0,394	4	0,813	
BHB3Kat1.2*Laktation5			0,824	4	0,510	
BHB7Kat1.2						
<1,2 mmol/l		5,6	4,122	1	0,042	
≥1,2 mmol/l	1775	5,2				0,003
Laktation5	70		0,805	4	0,522	
BHB7Kat1.2*Laktation5			0,339	4	0,852	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert, df: Freiheitsgrad; p= Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß

4.4.4 305-Tage-Leistung

Der Faktor BHBKat ist am ersten Tag nach der Kalbung und eine Woche nach der Kalbung bei der Varianzanalyse der 305-Tage-Leistung signifikant (Tab. 79). Tiere mit unauffälligen BHB-Werten am ersten Tag nach der Kalbung haben eine um 1390 kg höhere 305-Tage-Leistung im Vergleich zu Tieren mit BHB-Werten ≥1,2 mmol/l an Tag eins. An Tag sieben sind es im Vergleich noch 813 kg mehr Milch bei Tieren mit einer BHB-Konzentration <1,2 mmol/l.

Mit steigender Laktationszahl steigt die 305-Tage-Leistung, ab der fünften Laktation fällt die Milchleistung wieder ab. Am ersten Tag nach der Kalbung haben die Tiere der zweiten Laktation die geringste Leistung. Zu den anderen Zeitpunkten besitzen die Färsen mit einem Abstand zu mehrlaktierenden Kühen von mindestens 2068 kg die geringste 305-Tage-Leistung.

Die Varianzaufklärung der 305-Tage-Leistung für dieses Modell liegt bei 35 %. Rechnet man ein Modell mit Laktation5 als einzigen festen Faktor, liegt die Varianzaufklärung ebenfalls bei 35 %. Das bedeutet, dass die Varianz der Milchmenge im Modell nicht über

die BHB-Konzentration mit dem Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l, sondern über die Laktationszahl erklärt wird.

Tabelle 79: Statistische Kennzahlen der Varianzanalyse der 305-Tage-Leistung in Abhängigkeit der Variablen BHB mit Cutpoint und Laktation5

Faktor	n	Geschätzte Randmittel \bar{x} (305-Tage- Leistung in kg)	Zwischensubjekteffekte			R ² angepasst
			F	df	p	
BHB1Kat1.2			7,362	1	0,007	
<1,2 mmol/l	1760	10957				0,350
$\geq 1,2$ mmol/l	18	9567				
Laktation5			7,562	4	<0,001	
1. Laktation	482	9003				
2. Laktation	478	8598				
3. Laktation	390	11458				
4. Laktation	270	11585				
≥ 5 . Laktation	158	10669				
BHB1Kat1.2*Laktation5			1,858	4	0,115	
BHB3Kat1.2			2,616	1	0,106	
<1,2 mmol/l	1742					0,348
$\geq 1,2$ mmol/l	45					
Laktation5			13,666	4	<0,001	
1. Laktation	477	8625				
2. Laktation	486	11160				
3. Laktation	389	11399				
4. Laktation	275	11334				
≥ 5 . Laktation	160	11169				
BHB3Kat1.2*Laktation5			1,485	4	0,204	
BHB7Kat1.2			11,857	1	0,001	
<1,2 mmol/l	1720	10978				0,354
$\geq 1,2$ mmol/l	63	10166				
Laktation5			21,743	4	<0,001	
1. Laktation	480	8591				
2. Laktation	483	10659				
3. Laktation	388	11346				
4. Laktation	274	11434				
≥ 5 . Laktation	158	10833				
BHB7Kat1.2*Laktation5			0,769	4	0,545	

n: Anzahl; \bar{x} : Mittelwert, df: Freiheitsgrad; p= Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß

4.5 Multiples Modell

Es wurde ein Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholung mit mehreren Faktoren gleichzeitig gerechnet, um die Einflüsse auf die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentrationen über die Zeit zu ermitteln. Die Vermutung eines relevanten Effektes von Autokorrelation zwischen den untersuchten Einflussfaktoren wurde durch die manuelle schrittweise Vorwärtsselektion bestätigt.

4.5.1 Modell Erstlaktierende

Um den Einfluss der verschiedenen Faktoren auf den Verlauf und die Höhe der BHB-Konzentrationen der Färsen zu testen, wurde ein Filter (≤ 1 . Laktation) benutzt. Es fallen sieben Extremwerte auf, die nicht von der Berechnung ausgeschlossen werden, weil sie zu den sieben Zwillingskalbinnen gehören.

Die manuell schrittweise durchgeführte Vorwärtsselektion ergab drei signifikante Untersuchungsgrößen (Tab. 80).

Tabelle 80: Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholung der Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration erstlaktierender Tiere

Effekt	Innersubjekteffekte			Zwischensubjekteffekte	
	Pillai-Spur Sig.	F (Greenhouse-Geisser*)	Sig. (Greenhouse-Geisser*)	F	Sig.
Zeit	<0,001	16,115	<0,001		
Zeit*NEFA0	<0,001	6,629	<0,001	51,242	<0,001
Zeit*Kalbanzahl	<0,001	5,446	0,001	5,776	0,017
Zeit*Kalbemonat	<0,001	3,842	<0,001	5,058	<0,001

Abhängige Variable: logBHB

signifikante Einflussvariablen: NEFA0, Kalbanzahl, Kalbemonat

nicht signifikante Einflussvariablen: Kalbeverlauf, Kalbgewicht, Kalbgeschlecht, Kalbvater, RFDfresh, RFDdiff, DauerTS2Kat, NEFA1, NEFA3, NEFA7, NEFAvKat

*Sphärizität nicht angenommen

Dieses Modell zeigt, dass der Verlauf der BHB-Konzentrationen von den drei Faktoren NEFA0, Kalbanzahl und Kalbemonat abhängig ist, da bei diesen Faktoren die Innersubjekteffekte signifikant sind. Der Einfluss der Faktoren NEFA0 und Kalbemonat auf die Höhe der BHB-Werte wird durch die signifikanten Zwischensubjekteffekte bewiesen.

Die Parameterschätzer sind nur für NEFA0 zu allen Zeitpunkten signifikant, nicht jedoch für die anderen NEFA-Proben. Aus diesem Grund ist nur NEFA0 als signifikante Untersuchungsgröße aufgeführt. Die Untersuchungsgrößen Kalbanzahl und Kalbemonat weisen nicht zu allen Zeitpunkten signifikante Parameterschätzer auf.

Ändert sich der Faktor NEFA0 um eine Einheit vor der Kalbung, steigt die abhängige Variable $\log\text{BHBv}$ um 0,020 Einheiten. Antepartal ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kalbemonaten Januar, April, Mai, Juli und August im Vergleich zu Dezember. Die Änderungsrate ist bei allen positiv, was heißt, dass in den genannten Monaten im Vergleich zum Dezember höhere BHB-Konzentrationen nachweisbar sind. Der Faktor Kalbanzahl ist zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Wird die Kombination der Faktoren Kalbemonat1 und Kalbemonat7 und Kalbanzahl1 betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Abfall der BHB-Konzentration zur Kalbung (Kalbemonat1*Kalbanzahl1 $B = -0,145$; Kalbemonat7*Kalbanzahl1 $B = -0,130$) im Vergleich zu den Zwillingsmüttern.

Zur Kalbung steigt die abhängige Variable $\log\text{BHB0}$ um 0,071 Einheiten je Einheitserhöhung des Faktors NEFA0. Eine signifikante Änderungsrate der abhängigen Variable $\log\text{BHB0}$ ist bei den Kalbemonaten Juli ($B = 0,093$) und August ($B = 0,047$) im Vergleich zum Dezember zu finden. In der Kombination Kalbemonat7 und Kalbanzahl1 wird der Faktor Kalbanzahl signifikant (Kalbemonat7*Kalbanzahl1 $B = -0,115$). Färsen mit nur einem Kalb weisen signifikant geringere BHB-Werte im Monat Juli gegenüber dem Kalbemonat Dezember auf.

Am ersten Tag nach der Kalbung erhöht sich die abhängige Variable $\log\text{BHB1}$ um 0,033 Einheiten pro gestiegene Einheit des Faktors NEFA0. Zu diesem Zeitpunkt ist der Faktor Kalbanzahl signifikant (Kalbanzahl1 $B = -0,112$). Färsen mit einem Kalb haben eine geringere BHB-Konzentration am ersten Tag nach der Kalbung gegenüber Zwillingsmüttern. Ein signifikanter Unterschied der BHB1-Konzentration besteht zwischen den Kalbemonaten Januar, Februar und Oktober im Vergleich zum Dezember. Im Januar ($B = -0,149$) und Februar ($B = -0,141$) sind geringere BHB-Werte nachweisbar als im Dezember. Im Gegensatz dazu sind im Oktober ($B = 0,045$) höhere BHB-Konzentrationen als im Dezember zu finden.

Steigt der Faktor NEFA0 um eine Einheit, erhöht sich die abhängige Variable $\log\text{BHB3}$ um 0,027 Einheiten. Eine niedrigere BHB-Konzentration ist im Kalbemonat November ($B = -0,034$) gegenüber dem Kalbemonat Dezember zu messen.

Eine Woche nach der Kalbung steigt die abhängige Variable $\log\text{BHB7}$ um 0,032 Einheiten je Einheitserhöhung des Faktors NEFA0. Färsen, die in den Monaten Januar ($B = -0,210$),

Juni (B= -0,052), Juli (B= -0,196), August (B= -0,0197) und November (B= -0,034) abkalben, besitzen signifikant höhere BHB-Konzentrationen als Färsen des Kalbemonats Dezember. Wieder ist der Faktor Kalbanzahl nur in Kombination mit dem Kalbemonat Juli (B= 0,179) signifikant, diesmal aber erhöht sich die BHB-Konzentration der Einlingsmütter im Vergleich zu den Zwillingmüttern.

4.5.2 Modell Mehrlaktierende

Für die Berechnung des Multiplen Allgemeinen Linearen Modells der mehrlaktierenden Tiere wurde ein Filter benutzt (> 1. Laktation). Des Weiteren wurden fünfzehn Extremwerte von der Berechnung ausgeschlossen. Die manuell schrittweise durchgeführte Vorwärtsselektion ergab acht signifikante Untersuchungsgrößen (Tab. 81).

Tabelle 81: Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholung der Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration mehrlaktierender Tiere

Effekt	Pillai-Spur Sig.	Innersubjekt- effekte		Zwischensubjekt- effekte	
		F (Greenhouse- Geisser*)	Sig. (Greenhouse -Geisser*)	F	Sig.
Zeit	<0,001	11,642	<0,001		
Zeit*Kexxtone	<0,001	17,263	<0,001	118,005	<0,001
Zeit*NEFAvKat3	<0,001	17,475	<0,001	8,843	<0,001
Zeit*DauerTS1	<0,001	22,003	<0,001	92,981	<0,001
Zeit*DauerTS2Kat3	0,003	3,210	0,002	15,084	<0,001
Zeit*RFDfreshKat3	<0,001	5,869	<0,001	8,350	<0,001
Kalbemonat	<0,001	9,005	<0,001	5,290	<0,001
Zeit*Kalbanzahl	0,001	5,430	<0,001	0,705	0,401
Zeit*Laktation5	0,006	2,266	0,010	3,765	0,010

Abhängige Variable: logBHB

signifikante Einflussvariablen: Laktation5, Kexxtone, NEFAvKat3, DauerTS1, DauerTS2Kat3, RFDfreshKat3, Kalbemonat, Kalbanzahl

nicht signifikante Einflussvariablen: RFDTS1, RFDTS2, Kalbemonat, Kalbanzahl, Kalbgewicht, Kalbgeschlecht, Kalbeverlauf

*Sphärizität nicht angenommen

Der Verlauf und die Höhe des Parameters BHB sind abhängig von den Faktoren Kexxtone®, NEFAvKat3, DauerTS1, DauerTS2Kat3, RFDfreshKat3, Kalbemonat und Laktation⁵. Die Signifikanz der Innersubjekteffekte bestätigt den Einfluss der Faktoren auf den Verlauf der BHB-Konzentrationen über die Zeit. Der Einfluss des Faktors auf die Höhe des Parameters wird durch die Signifikanz der Zwischensubjekteffekte bewiesen. Der Zwischensubjekteffekt von Kalbanzahl ist nicht signifikant, somit nimmt dieser Faktor keinen Einfluss auf die Höhe des Parameters.

Die Parameterschätzer zu den Zeitpunkten sind nicht immer signifikant. Zum Zeitpunkt vor der Kalbung ist ein signifikanter Unterschied der BHBv-Konzentrationen zwischen geringen ($B= 0,026$) und hohen ($B= 0,016$) NEFAv-Werten im Vergleich zu den mittleren Werten auszumachen. Beide Abweichungen sind assoziiert mit höheren BHBv-Werten als bei Tieren mit mittleren NEFAv-Konzentrationen. Einlingsgeburten stehen im Zusammenhang mit einer niedrigeren BHBv-Konzentration ($B= -0,021$) im Vergleich zu Zwillingsgeburten. Hat eine Kuh keinen Kexxtone®-Bolus erhalten, steht das im Zusammenhang mit höheren BHBv-Werte ($B= 0,012$) im Vergleich zu den Tieren mit Bolus. Die Kalbemonate Januar, Februar, April, Mai und Juli führen im Vergleich zu Geburten im Dezember zu geringeren BHB-Werten ($B= -0,024$ bis $-0,005$).

Zur Kalbung ergibt sich nur ein signifikanter Unterschied der BHB0-Konzentration zwischen den NEFAvKat3-Werten der Kategorie hoch ($B= 0,018$) und der Vergleichskategorie mittel. Erhielten Kühe nur null bis sieben Tage Vorbereitungszeit für die Kalbung, ergeben sich um 0,015 Einheiten geringere logBHB0-Konzentrationen gegenüber Tieren mit einer Vorbereitungszeit größer vierzehn Tagen. Zweitlaktierende besitzen geringere BHB0-Werte ($B= -0,010$) im Vergleich zu Tieren größer der vierten Laktation. In den Kalbemonaten Januar ($B= -0,018$), Juni ($B= -0,013$) und Juli ($B= -0,012$) treten im Vergleich zum Kalbemonat Dezember geringere BHB0-Konzentrationen auf. Die Monate September ($B= 0,022$), Oktober ($B= 0,042$) und November ($B= 0,013$) gehen mit Anstiegen der BHB0-Werte gegenüber dem Dezember einher. Kühe die keinen Kexxtone®-Bolus erhalten haben, zeigen höhere BHB0-Werte ($B= 0,015$) als Tiere mit Bolus. Steigt der Faktor DauerTS1 um eine Einheit, erhöht sich die abhängige Variable logBHB0 um 0,001 Einheiten.

Am ersten Tag nach der Kalbung zeigen Tiere der zweiten ($B= -0,013$) und dritten ($B= -0,010$) Laktation im Vergleich zu Tieren größer der vierten Laktation geringere BHB1-Werte. Tiere, die null bis sieben Tage und sieben bis vierzehn Tage in der Vorbereitergruppe waren, haben niedrigere BHB1-Konzentrationen als Tiere, die über vierzehn Tage Vorbereitungszeit hatten. Kalbungen in den Monaten Januar ($B= -0,013$)

und Juni ($B = -0,021$) gehen mit niedrigeren BHB1-Werten gegenüber dem Dezember einher. Abkalbungen im Oktober ($B = 0,013$) zeigen im Vergleich höhere BHB1-Werte. Tiere ohne Kexxtone®-Bolus ($B = 0,035$) besitzen höhere BHB1-Konzentrationen als Tiere mit Bolus.

Kühe, die am dritten Tag post partum NEFAvKat3-Werte der Kategorien gering ($B = -0,017$) und hoch ($B = -0,022$) aufweisen, haben im Vergleich zur mittleren Gruppe geringere BHB3-Konzentrationen. Im Vergleich zur Vorbereitungsdauer über vierzehn Tage, zeigen Tiere der Kategorie 1 ($B = -0,040$) und 2 ($B = -0,019$) geringere BHB3-Konzentrationen. Gehören Tiere der RFDfresh Kategorie hoch ($B = 0,015$) an, besitzen sie im Vergleich zur Kategorie Mittel höhere BHB3-Werte. Wie zu den anderen Zeitpunkten, zeigen Kühe auch an Tag drei ohne Kexxtone®-Bolus ($B = 0,034$) höhere BHB-Werte als Tiere mit Bolus. Geringere BHB3-Konzentrationen waren in den Kalbemonaten September ($B = -0,018$) und November ($B = -0,014$) im Vergleich zum Dezember zu finden.

Eine Woche nach der Kalbung steigt die abhängige Variable $\log BHB7$ um 0,001 je Einheitserhöhung des Faktors DauerTS1. Wieder führt eine Aufenthaltsdauer von null bis sieben Tagen ($B = -0,036$) und sieben bis vierzehn Tagen ($B = -0,017$) in der Vorbereitergruppe zu niedrigeren BHB-Konzentrationen als bei Tieren mit über vierzehn Tagen Vorbereitungsdauer. Genauso wie an Tag drei führen beide Abweichungen des Faktors NEFAvKa3t von der Kategorie Mittel zu geringeren BHB-Werten (Kategorie hoch $B = -0,035$; Kategorie Gering $B = -0,020$). Tiere mit einer geringen RFD ($B = -0,015$) zur Kalbung besitzen geringere BHB7-Konzentrationen im Vergleich zu Tieren der mittleren Kategorie. Höhere BHB7-Werte zeigen Tiere ohne Kexxtone®-Bolus ($B = 0,042$). Die Kalbemonate Januar, Juni, August, September, Oktober und November führen im Vergleich zum Dezember zu geringeren BHB7-Konzentrationen ($B = -0,017$ - $-0,030$).

4.6 Multiple logistische Regressionsanalyse

Es wurde eine logistische Regressionsanalyse mit der abhängigen binären Variable Ketose durchgeführt. Mit Hilfe dieser Analyse lässt sich der Einfluss der erklärenden Variablen auf die binäre Zielvariable Ketose untersuchen. Ziel ist es, eine Eintrittswahrscheinlichkeit zu bestimmen und gleichzeitig eine hohe Varianzaufklärung des Modells zu erhalten.

4.6.1 Modell Ketose

Bei der multiplen logistischen Regression mit der abhängigen binären Variable Ketose wurden die Kovariaten Laktation5, BHB3Kat1.2, RFDfresh, RFDexit, RFDdiff, Kexxtone, DauerTS1, DauerTS2, DauerTSges, NEFAv, Kalbanzahl, Kalbemonat, MilchWo1, Milch305 und MaxMilch3-7Wo verwendet. Durch die schrittweise manuelle Vorwärtsselektion ergeben sich sechs signifikante Untersuchungsgrößen für das Modell Ketose (Tab. 84).

Die ersten eingefügten Kovariaten in das Modell sind Laktation5 und BHB3Kat1.2. Diese binäre BHB-Variable mit dem Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l besitzt eine genügend große Stichprobenzahl der an Ketose erkrankten Tiere. Bei Schritt 1 bleibt die erklärende Variable BHB3Kat1.2 signifikant. Tiere, die einen BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l am dritten Tag post partum aufweisen, haben eine um 8,7-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken. Die Variable Laktation5 zeigt nur einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten Laktation und größer vier Laktationen. Die Chance in der ersten Laktation an Ketose zu erkranken, verringert sich um 47,8 % gegenüber der fünften Laktation. Eine Umkehr der Tendenz ist in der dritten und vierten Laktation im Vergleich zur fünften Laktation zu sehen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ($B= 0,223/B= 0,288$).

Dieses Modell klärt 10,1 % der Variabilität der Erkrankung Ketose. 98,8 % der Tiere werden als richtig negativ bestimmt, dafür werden nur 11,7 % der kranken Kühe richtig erkannt.

Tabelle 82: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Erkrankung Ketose- Modell 1

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer	Oberer
Laktation5≥5			33,518	4	<0,001			
Laktation 1	-0,738	0,265	7,755	1	0,005	0,478	0,284	0,804
Laktation 2	-0,460	0,254	3,286	1	0,070	0,631	0,384	1,038
Laktation 3	0,223	0,241	0,861	1	0,354	1,250	0,780	2,003
Laktation 4	0,288	0,251	1,313	1	0,252	1,334	0,815	2,183
BHB3Kat1.2	2,167	0,270	64,636	1	0,000	8,731	5,148	14,808
Konstante	-1,812	0,206	77,522	1	0,000	0,163		

eingefügte Variable(n): Laktation5, BHB3Kat1.2

df: Freiheitsgrade, Sig: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Exp(B): Effektkoeffizient;

B:Regressionskoeffizient

Hosmer-Lemeshow-Anpassungsstatistik $p = 0,981$; Vorhersage= Gesamtprozentsatz richtig 86,8 %; R^2 Nagelkerke $r^2 = 0,101$

Die Variable Laktation5 wird aus dem Modell entfernt, da es nur einen signifikanten Unterschied zwischen Färsen und mehrlaktierenden Kühen gibt. Im Vergleich zu Tieren mit einem BHB-Wert $< 1,2$ mmol/l, steigt die Chance der Tiere mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l an Ketose zu erkranken, auf das 7,7-fache. Erhöht sich die RFD zur Kalbung um einen Millimeter, steigt die Chance an Ketose zu erkranken um 10,9 %. Nimmt die RFD zur Ausstallung um einen Millimeter zu, fällt die Chance an Ketose zu erkranken auf 92,8 %.

Da beide Variablen der RFD signifikant sind, wird im Sinne der Modelloptimierung als neue erklärende Variable RFDdiff eingeführt. Auch die Höhe der Differenz zwischen RFD zur Kalbung und Ausstallung hat einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung Ketose. Steigt die RFD-Differenz um einen Millimeter, steigt die Chance an Ketose zu erkranken um 10,6 %. Eine 8,5-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken haben Kühe, die am dritten Tag post partum BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l haben (Tab. 83).

Dieses Modell erklärt 9,1 % der Variabilität der Erkrankung Ketose.

Tabelle 83: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Erkrankung Ketose- Modell 2

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer	Oberer	
Schritt 1	BHB3Kat1.2	2,147	0,270	63,257	1	<0,0001	8,562	5,044	14,534
	RFDfresh	0,048	0,010	23,852	1	<0,0001	1,049	1,029	1,069
	Konstante	-	0,241	53,672	1	<0,0001	0,171		
		1,769							
Schritt 2	BHB3Kat1.2	2,044	0,292	49,070	1	<0,0001	7,725	4,360	13,687
	RFDfresh	0,103	0,018	32,646	1	<0,0001	1,109	1,070	1,149
	RFDexit	-	0,021	12,675	1	<0,0001	0,928	0,891	0,967
		0,075							
	Konstante	-	0,261	42,193	1	<0,0001	0,184		
		1,694							
Schritt 3	BHB3Kat1.2	2,139	0,290	54,531	1	<0,0001	8,493	4,814	14,984
	RFDdiff	0,101	0,018	30,476	1	<0,0001	1,106	1,067	1,147
	Konstante	-	0,160	56,031	1	<0,0001	0,302		
		1,198							

In Schritt 1 eingegebene Variable(n): BHB3KAT1.2, RFDfresh

In Schritt 2 eingegebene Variable(n): BHB3Kat1.2, RFDfresh, RFDexit

In Schritt 3 eingegebene Variable(n): BHB3Kat1.2, RFDdiff

df: Freiheitsgrade, Sig: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Exp(B): Effektkoeffizient;

B: Regressionskoeffizient

Für Schritt 4: Hosmer-Lemeshow-Anpassungsstatistik $p = 0,038$; Vorhersage Gesamtprozentsatz richtig 86,9 %; R^2 Nagelkerke $r^2 = 0,091$

In Tabelle 84 ist das Ergebnis der logistischen Regression der Einflussfaktoren auf die Erkrankung Ketose dargestellt. Die erklärende Variable mit dem stärksten Einfluss ist BHB3Kat1.2. Im Vergleich zu Kühen mit einer BHB-Konzentration unter dem Cutpoint, haben Kühe mit einem BHB $\geq 1,2$ mmol/l eine 10-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken. Die zweitwichtigste Größe stellt die Kalbanzahl dar. Im Vergleich zu Kühen mit nur einem Kalb, steigt die Chance von Zwillingsmüttern an Ketose zu erkranken, um das 2,8-fache. Eine Zunahme um einen Millimeter der Differenz der RFD zwischen Kalbung und Ausstallung erhöht die Chance auf Ketose um 13,2 %. Pro zusätzlichen Tag in der Trockenstehergruppe steigt die Chance an Ketose zu erkranken um 2,9 %. Ein weiterer

Einfluss auf die Ausprägung Ketose ist der Monat der Abkalbung. Hier unterscheiden sich signifikant die Monate Februar, April, Mai und Juni vom Januar. In diesen Monaten fällt die Chance an Ketose zu erkranken. Besonders im Mai und im Juni ist der Effektkoeffizient sehr gering. In den Monaten Juli und September steigen die Chancen, an Ketose zu erkranken, gegenüber dem Monat Januar. Kühe, die im Monat Juli abkalben, haben eine 2,9-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken, als Tiere die im Januar kalben. Steigt die maximale Milchmenge in den Laktationswochen 3-7 um eine Einheit, sinkt die Chance auf 97,3 % an Ketose zu erkranken.

Dieses Modell erklärt 28,1 % der Variabilität der Erkrankung Ketose. Der Gesamtprozentsatz an richtig erkannter Merkmalsausprägung beträgt 86,7 %. Wobei 98 % der Kühe als richtig negativ erkannt werden und 21,2 % als richtig krank.

Tabelle 84: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Erkrankung Ketose- Modell 3

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer	Oberer
BHB3Kat1.2	2,309	0,425	29,477	1	<0,001	10,06	4,372	23,149
RFDdiff	0,124	0,024	27,838	1	<0,001	1,132	1,081	1,186
DauerTS1	0,028	0,005	36,584	1	<0,001	1,029	1,019	1,038
Kalbanzahl	1,017	0,343	8,775	1	0,003	2,765	1,411	5,418
Kalbemonat			84,770	10	<0,001			
Jan								
Kalbemonat	-1,239	0,526	5,552	1	0,018	0,290	0,103	0,812
Feb								
Kalbemonat	-2,954	0,652	20,521	1	<0,001	0,052	0,015	0,187
Apr								
Kalbemonat	-3,079	0,618	24,818	1	<0,001	0,046	0,014	0,154
Mai								
Kalbemonat	-1,222	0,424	8,308	1	0,004	0,295	0,128	0,676
Jun								
Kalbemonat	1,064	0,324	10,804	1	0,001	2,899	1,537	5,469
Jul								
Kalbemonat	-0,278	0,326	0,727	1	0,394	0,757	0,400	1,435
Aug								

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall EXP(B)	
							Unterer	Oberer
Kalbemonat Sep	-1,048	0,411	6,497	1	0,011	0,351	0,157	0,785
Kalbemonat Okt	-0,415	0,356	1,354	1	0,245	0,660	0,328	1,328
Kalbemonat Nov	-0,099	0,337	0,086	1	0,769	0,906	0,468	1,753
Kalbemonat Dez	-0,333	0,353	0,889	1	0,346	0,717	0,359	1,432
Maxmilch	-0,027	0,013	4,595	1	0,032	0,973	0,949	0,998
Konstante	-0,867	0,705	1,512	1	0,219	0,420		

eingeebene Variable(n): BHB3Kat1.2, RFDdiff, Kalbanzahl, Kalbemonat, Maxmilch3-7Wo, DauerTS1

df: Freiheitsgrade, Sig: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Exp(B): Effektkoeffizient;

B: Regressionskoeffizient

Hosmer-Lemeshow-Anpassungsstatistik $p = 0,658$; Vorhersage Gesamtprozentsatz richtig 86,7 %; R^2 Nagelkerke $r^2 = 0,281$

Ein weiteres Modell (Tab. 85) wurde zur Veranschaulichung des Einflusses der erklärenden Variable Kexxtone® auf die abhängige Variable Ketose gerechnet. Es zeigt sich, dass die Tiere mit Kexxtone®-Bolus eine um 54,5 % höhere Chance besitzen, an Ketose zu erkranken als Tiere ohne Bolus. Dieser Einfluss ist im zweiten Schritt des Modells nicht mehr signifikant. Kexxtone® hat keinen Einfluss auf die Erkrankung Ketose, wenn die Laktationszahl als feste Konstante gilt.

**Tabelle 85: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Erkrankung
Ketose- Modell 4**

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer	Oberer	
Schritt 1	Kexxtone	0,435	0,150	8,357	1	0,004	1,545	1,150	2,075
	Konstante	- 1,729	0,075	528,246	1	<0,001	0,177		
Schritt 2	Laktation5≥5		39,613	4	<0,001				
	Laktation 1	- 0,852	0,280	9,266	1	0,002	0,427	0,247	0,738
	Laktation 2	- 0,598	0,264	5,121	1	0,024	0,550	0,328	0,923
	Laktation 3	0,212	0,242	0,771	1	0,380	1,237	0,770	1,987
	Laktation 4	0,277	0,243	1,293	1	0,256	1,319	0,819	2,124
	Kexxtone	0,014	0,173	0,006	1	0,936	1,014	0,722	1,423
	Konstante	- 1,637	0,225	53,049	1	<0,001	0,194		

In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Kexxtone

In Schritt 2 eingegebene Variable(n): Kexxtone, Laktation5

df: Freiheitsgrade, Sig: Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Exp(B): Effektkoeffizient;

B: Regressionskoeffizient

Für Schritt 2: Hosmer-Lemeshow-Anpassungsstatistik $p = 0,764$; Vorhersage Gesamtprozentsatz richtig 86,4 %; R^2 Nagelkerke $r^2 = 0,045$

5 Diskussion

5.1 Bewertung der Daten

Um die Ergebnisse der untersuchten Stichprobe auf die Grundgesamtheit übertragen zu können, muss eine zufällige Auswahl der getesteten Individuen aus der Population vorliegen (Bortz und Lienert, 2008). Die Auswahl der untersuchten Objekte war in dieser Studie eingeschränkt, da alle Beobachtungen und Untersuchungen auf einem Betrieb durchgeführt wurden. Dieser Milchviehbetrieb besitzt eine große Anzahl an Tieren unterschiedlichen Alters und genetischer Abstammung. Das Untersuchungsintervall umfasst alle Abkalbungen innerhalb eines Jahres, so dass von einer repräsentativen Stichprobe gesprochen werden kann. Der Begriff Population kann genereller oder spezifischer gefasst werden, das kommt auf den angestrebten Allgemeinheitsgrad an für den die Schlussfolgerungen gelten (Bortz und Lienert, 2008). Die Ergebnisse dieser Studie können nur auf Milchkuhbetriebe mit ähnlicher Betriebsstruktur übertragen werden.

Die BHB- und NEFA-Konzentrationen im Blut sind stark von der Fütterungsfrequenz und der Futterzusammensetzung abhängig. Der Entnahmezeitpunkt der Blutproben sollte immer gleich sein. Der beste Zeitpunkt ist hierfür die Blutentnahme kurz vor der Fütterung (Oetzel, 2003). Bei der Gewinnung der Blutproben wurde auf einen gleichbleibenden Entnahmezeitpunkt geachtet. Alle Blutproben wurden vormittags zum Zeitpunkt der Fütterung entnommen. Dadurch kann ein Einfluss der Tagesdynamik der NEFA- und BHB-Werte ausgeschlossen werden. Zudem wird auf dem Milchviehbetrieb eine TMR zu festen Zeiten gefüttert, die alle zwei Stunden vorgelegt wird, dadurch können fütterungsbedingte Schwankungen der BHB- und NEFA-Konzentrationen weitestgehend verhindert werden. Borhardt (2010) zeigte, dass eine diskontinuierliche Fütterung zu den größten Schwankungen der Werte führte. Außerdem wurde auf dem Blutentnahmeort wertgelegt. Alle Blutproben wurden aus der Vena oder Arteria coccygea mediana gewonnen. Eine Blutentnahme aus der Eutervene ist durch die erhöhte Ketonkörperkonzentration zu vermeiden (Borhardt, 2010; Mahrt et al., 2014).

Die höchste Inzidenz der Ketose ist in der ersten bis dritten Laktationswoche zu finden (Dohoo und Martin, 1984; Goff und Horst, 1997; Schäfer und Bethe, 1976; Schultz, 1971). Das Probenschema umfasst nur die erste Laktationswoche. Es ist zu überlegen, ob eine weitere Probe zwischen dem vierzehnten und einundzwanzigsten Tag post partum sinnvoll gewesen wäre, um die wahre Prävalenz der subklinischen und klinischen Ketose zu berechnen oder ob die nochmalige Beprobung von auffälligen Tieren ausreicht. Im

TMF-Stall wurde dreimal wöchentlich, unabhängig von den Blutproben an Tag eins, drei und sieben, die BHB-Konzentration mit dem Stallmessgerät Precision Xceed® bestimmt. An Ketose erkrankte Kühe wurden beprobt bis die BHB-Werte 1,2 mmol/l nicht mehr überstiegen. Alle Erkrankungen wurden im DairyComp eingetragen und standen zur Auswertung zur Verfügung.

Die erhobenen Daten entsprechen weitestgehend nicht der Normalverteilung. Dadurch kommen vermehrt nichtparametrische Testverfahren zum Einsatz, die eine geringere Teststärke besitzen und weniger scharfe Hypothesen testen (Brosius, 2012). Die BHB-Variablen wurden log transformiert, um eine Normalverteilung zu erhalten, damit eine hohe Teststärke durch das Verwenden parametrischer Testverfahren erreicht werden kann.

5.2 Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration im Blut

Die Spanne der BHB-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten ist groß. Maximale Konzentrationen von 3,06 mmol/l werden schon bei den Vorbereiterproben beobachtet. Sieben Tage nach der Kalbung wird der höchste Wert von 4,85 mmol/l bestimmt. Der Minimalwert nach der Kalbung beträgt 0,02 mmol/l. Nach der log Transformation der BHB-Messwerte liegt der Mittelwert an Tag sieben post partum bei 0,63 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,18 mmol/l. Die geringste Standardabweichung weisen die Vorbereiterproben auf ($s=0,10$). Der Mittelwert beträgt 0,45 mmol/l und fällt zur Kalbung auf durchschnittlich 0,39 mmol/l ab. Nach der Einführung der Cutpoints für die Erkrankung Ketose beträgt der prozentuale Anteil der Tiere mit einem BHB-Wert über oder gleich des Cutpoints maximal 5,8 % (Vorbereiterprobe) bzw. 5,4 % (sieben Tage post partum).

Eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst die BHB-Konzentration der Milchkuh. Folgend werden alle untersuchten Variablen besprochen, denen ein signifikanter statistischer Zusammenhang nachgewiesen wurde.

5.2.1 Laktationszahl

Im untersuchten Betrieb waren Kühe der ersten bis elften Laktation vorhanden. Tiere mit einer Laktationszahl größer vier wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Hälfte

der Tiere des Bestandes zählte zu der ersten und zweiten Laktation. Ein Viertel der Tiere gehörte der vierten bis elften Laktation an.

Die Laktationszahl beeinflusst signifikant ($p < 0,001$) die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration über die Zeit. Das Ketoserisiko erhöht sich mit steigender Laktationszahl (Bendixen et al., 1987; Duffield et al., 1997; Markusfeld, 1987; Rossow und Bolduan, 1994; Schäfer und Bethe, 1976). Im Untersuchungsbetrieb unterscheiden sich besonders stark die BHB-Werte der Erstlaktierenden von den anderen Laktationen. Färsen besitzen ab der Kalbung die niedrigsten BHB-Werte mit dem geringsten Anstieg. Ein großer Faktor dafür könnte die geringe Stoffwechselbelastung durch die niedrige Einstiegsleistung sein. Den stärksten Anstieg der BHB-Konzentration zeigen die Kühe der dritten Laktation, dicht gefolgt von den Kühen der vierten Laktation. Auch hier ist die Milchleistung als entscheidender Faktor zu vermuten. Hinzu kommen eventuelle Vorerkrankungen, die sich auf das Fressverhalten und damit auf die BHB-Konzentration auswirken können. Berglund und Larsson (1983) und Gröhn et al. (1998) ermittelten die höchste Ketoseprävalenz in der dritten und vierten Laktation. Die BHB-Konzentration der Kühe größer vier Laktationen im Studienbetrieb steigt, gegenüber den anderen Tieren, von Tag drei auf Tag sieben post partum kaum an und findet sich im Bezug auf Höhe und Verlauf der Werte zwischen der zweiten und vierten Laktation wieder. Die Kühe größer vier Laktationen besitzen ein weniger ausgeprägtes Energiedefizit als Jungkühe, da nicht nur die Milchleistung, sondern auch das Körperwachstum Energie beanspruchen. Die Kühe größer der vierten Laktation besitzen die geringste antepartale BHB-Konzentration, dies ist auf den Einsatz von Kexxtone® ab der vierten Laktation zurückzuführen. Die mittlere BHB-Konzentration bleibt zu allen Zeitpunkten weit unter dem Schwellenwert von $\geq 1,2$ mmol/l für die Stoffwechselerkrankung Ketose.

5.2.2 Färsen/Kuh

Bei der Einteilung nach erstlaktierenden und mehrlaktierenden Tieren entstand ein Verhältnis von 1:3.

Die Zugehörigkeit zu den erst- oder mehrlaktierenden Tieren beeinflusst signifikant ($p < 0,001$) die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration über die Zeit. Die mehrlaktierenden Tiere besitzen zu allen Zeitpunkten die höchste Konzentration an BHB, was größtenteils der höheren Milchleistung zuzuschreiben ist. Die Ketoseprävalenz fällt bei Färsen um mehr als die Hälfte geringer aus als bei mehrlaktierenden Kühen (Berglund und Larsson, 1983). Zur Kalbung weisen die mehrlaktierende Studentiere einen um 0,04

mmol/l höheren Mittelwert der BHB-Konzentration als Färsen auf. An Tag sieben post partum beträgt der Mittelwertunterschied zwischen Kühen und Färsen 0,1 mmol/l. Die BHB-Mittelwerte erreichen zu keinem Zeitpunkt den Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l, sondern schwanken zwischen 0,44-0,66 mmol/l in der ersten Woche post partum.

5.2.3 Trockenstehdauer

Die sechs bis acht Wochen lange Trockenstehdauer setzt sich aus zwei Phasen zusammen. Die erste vierwöchige Phase des Trockenstehens und die zweite circa zwei- bis dreiwöchige Phase der Vorbereitung (Gasteiner, 2000). Die Phase eins der Trockenstehzeit besitzt einen Median von 35 Tagen, mit einem Maximumwert von 157 Tagen und einem Minimumwert von 0. 49,8 % der untersuchten Tiere haben eine Vorbereitungszeit zwischen sieben und vierzehn Tagen, die andere Hälfte teilt sich gleichmäßig auf null bis sieben Tage und über vierzehn Tage auf. Das Maximum der Vorbereitungszeit beträgt 73 Tage und das Minimum null Tage. Die Gesamttrockenstehdauer ohne Färsen besitzt einen Median von 46 Tagen, wobei die Minimum- und Maximumwerte eins bzw. 165 Tage betragen. Die Minimumwerte von null Tagen ergeben sich aus Verkaltungen im letzten Trächtigkeitsdrittel. Die hohen Maximumwerte sind durch verfrühtes Trockenstellen auf Grund einer Erkrankung (Lahmheit, chronische Mastitis) zurückzuführen.

Die Trockenstehzeiten besitzen keinen signifikanten Zusammenhang zu den BHB-Werten der Vorbereiter-Blutproben. Es ist eine Tendenz der Konzentrationsabnahme der BHBv bei einer Verlängerung der Trockenstehzeit sichtbar. Die Dauer der Phase eins wie auch die Gesamtdauer der Trockenstehzeit korrelieren positiv mit den BHB-Werten der Messzeitpunkte zur und nach der Kalbung. Die Dauer der Vorbereitungszeit (Phase zwei) steht positiv mit den BHB-Konzentrationen von Tag eins, drei und sieben im Zusammenhang. Der stärkste Zusammenhang ist zwischen BHB3 und der Gesamttrockenstehdauer zu finden. Verlängert sich die Gesamttrockenstehdauer um einen Tag, erhöht sich die BHB-Konzentration an Tag drei post partum um 0,004 mmol/l. In der Trockenstehphase soll die Körperkondition optimiert und nicht maximiert werden (Gasteiner, 2000). Eine Verlängerung der Trockenstehzeit kann zu vermehrten Fettansatz führen und hemmt die Futteraufnahme in der peripartalen Phase (Bertics et al., 1992; Lachmann et al., 1990), was zu erhöhten Ketonkörperkonzentrationen in den ersten Tagen nach der Kalbung führt. Durch eine mögliche energetische Überversorgung in der Trockenstehperiode kommt es zu einem Anstieg der Ketonkörperkonzentration

(Fürl, 1988; Gardner, 1969; Markusfeld, 1985; Schäfer, 1988), die durch eine Verlängerung dieser Phase zusätzlich gesteigert wird.

5.2.4 RFD

Eine optimale Kondition der Tiere in der Trockenstehzeit begünstigt niedrige BHB-Konzentrationen im peripartalen Zeitraum. Schröder (2000) empfiehlt eine Rückenfettdicke von 22-24 mm in der Trockenstehphase. In der untersuchten Herde wird bei den mehrlaktierenden Tieren ein Median von 15 mm zum Trockenstellen und 18 mm RFD bei der Umstallung in die Vorbereitergruppe erreicht. Die empfohlenen Werte werden nicht erlangt, aber die Tiere konnten ihre Kondition verbessern und bis zur Kalbung halten. Der Median der Abnahme in den ersten zwei Wochen post partum beträgt bei den mehrlaktierenden Tieren 2 mm. Das liegt im empfohlenen Bereich von einer täglichen Abnahme von 0,14 mm/d (Schröder, 2000).

Die verschiedenen RFD besitzen einen signifikanten Zusammenhang zu den BHB-Werten. Eine Zunahme der RFD vom Trockenstellen zum Umstall in die Vorbereitergruppe führt zu einer Abnahme der BHBv-Konzentration, da eine gute Konditionierung trotz des erhöhten Energiebedarfs in der Hochträchtigkeit eine katabole Stoffwechsellage verhindert. Alle anderen BHB-Werte sind positiv mit der RFD korreliert. Die Studie von Daetz (2009) zeigt, dass höhere BCS zum Trockenstellen und zur Kalbung höhere BHB-Werte nach der Kalbung verursachen. Steigt die RFD-Differenz zwischen Kalbung und Ausstallung, steigen auch die BHB-Konzentrationen vom Tag der Kalbung bis zum siebten Tag p.p., da das Einschmelzen von Körperfett zur Erhöhung der Ketonkörperkonzentration führt (Fürl, 1988; Klawuhn, 1992; Rossow et al., 1989). Die Varianzanalyse ergab, dass auch unter Berücksichtigung der Laktationszahl stärkere RFD-Abnahmen BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l provozieren. Tiere mit BHB-Konzentrationen über dem Cutpoint zeigen doppelt so hohe Konditionsverluste in den ersten zwei Wochen post partum als Tiere mit Werten unterhalb des Cutpoints. Tiere mit einer hohen Milchleistung schmelzen mehr Körperfett ein und haben demnach auch höhere BHB-Werte. Ein weiterer Grund für eine RFD-Abnahme und einen Anstieg der BHB-Konzentration kann eine verminderte Futteraufnahme durch eine Schweregeburt oder eine Erkrankung wie Milchfieber/NVG sein. Die durchschnittliche Abnahme der RFD beträgt bei den Tieren mit BHB-Werten unterhalb des Cutpoints 2,46 mm in den ersten zwei bis drei Wochen post partum. Das entspricht den gewünschten Werten im Herdenmittel (Staufenbiel et al., 1990; Schröder, 2000). Die Erstlaktierenden unterscheiden sich am

stärksten von den anderen Laktationszahlen. Grund für die geringere RFD-Abnahme ist die geringere Einstiegsleistung und damit die geringere Stoffwechselbelastung der erstlaktierenden Tiere.

5.2.5 Kexxtone®

21 % der Tiere erhielten einen Kexxtone®-Bolus. Die Anwendung des Kexxtone®-Bolus wurde fünf Monate nach Studienbeginn eingeführt. Die Kriterien zur Auswahl von Risikotieren wurde auf eine RFD >25 mm oder <10 mm festgesetzt, außerdem erhielten alle Tiere ab der vierten Laktation einen Kexxtone®-Bolus.

Es gibt einen signifikanten Unterschied der Mediane der Konzentration von BHBv, BHB1, BHB3 und BHB7 zwischen den Tieren mit und ohne Kexxtone®-Bolus. Tiere, die einen Kexxtone®-Bolus erhalten haben, weisen einen niedrigeren BHB-Median auf. In Abbildung 13, Seite 73 ist optisch kein Unterschied des Medianes zu erkennen. Aus der Abbildung wird aber ersichtlich, dass die Kühe ohne Bolus mehr Ausreißer und Extremwerte aufweisen als die Tiere mit Kexxtone®. Das Präparat führt demnach zu einer Stabilisierung der BHB-Konzentration (Mullins et al., 2012). Trotzdem kann es eine Erkrankung an Ketose nicht verhindern. 25 % der Tiere mit Kexxtone-Bolus erkrankten an Ketose. Zu beachten ist dabei aber, dass es sich bei allen Tieren mit Monensin-Präparat um Risikotiere handelt. Die Eingabe von Kexxtone® beeinflusst signifikant die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration über die Zeit. Es werden vor der Kalbung nur halb so hohe BHB-Werte erreicht als bei den Tieren ohne Bolus. Die BHB-Konzentration zeigt einen stabileren Verlauf und das Präparat führt zu einer Reduktion der postpartalen BHB-Konzentration. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur (Bergen und Bates, 1984; Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2008a; Green et al., 1999).

5.2.6 Kalbemonat

Jeden Monat kalbten circa 178 Tiere im Probenzeitraum von April 2013 bis Februar 2014.

Der Kalbemonat besitzt einen signifikanten Zusammenhang zur BHBv-, BHB1- und BHB3-Konzentration. Auffallend ist die Verteilung der Werte in den Monaten September und Oktober. Hier sind mehr Extremwerte und Ausreißer als in den anderen Monaten zu finden. In diesen beiden Kalbemonaten gibt es keinen Abfall von der Vorbereiterprobe zur Kalbung, sondern einen starken Anstieg. Die höchsten Werte sind an Tag eins nach der

Kalbung zu finden. Eine höhere BHB-Konzentration wird im Frühjahr und Winter erwartet (Gürtler, 1988; Haraszti, 1990). Der Einfluss des Kalbemonats ist schwierig zu beurteilen, weil er keinen eindeutigen Faktor darstellt. Der Anstieg der BHB-Konzentrationen in den Monaten September und Oktober muss durch eine Veränderung des Futters aufgetreten sein, besonders in der Vorbereitungsphase, da die Ketonkörper nach Tag eins wieder fallen. Ansonsten können Witterungseinflüsse, wie Außentemperatur und Luftfeuchtigkeit, verantwortlich für eine Veränderung der BHB-Werte sein. Eventuell führt auch eine Überbelegung der Vorbereitergruppe zu verminderten Futteraufnahmen und erhöhten BHB-Werten.

5.2.7 Kalbeverlauf

Bei 64 % der Geburten war keine Geburtshilfe nötig. In 11 % der Fälle kam es zu einer Schweregeburt, wovon bei fünf Tieren ein Kaiserschnitt durchgeführt wurde.

Der Kalbeverlauf zeigte nur einen signifikanten Medianunterschied bei den BHB7-Proben, wobei sich eine Kalbung ohne Hilfe von Kalbungen mit Geburtshilfe unterscheiden. Der BHB-Median ist bei einer Kalbung mit Geburtshilfe niedriger als bei einer Kalbung ohne Hilfe. Dieser Unterschied kommt durch das gehäufte Auftreten von Geburtshilfen bei Färsen zustande (Dhakal et al., 2013; Olson et al., 2009), die wiederum eine niedrigere Milchleistung und damit eine geringere BHB-Konzentration aufweisen. Berge und Vertenten (2014) sowie Bendixen et al. (1987) ermitteln keinen Anstieg der Eintrittswahrscheinlichkeit einer Ketose beim Vorliegen einer Dystokie.

5.2.8 Kalbanzahl

Von den 1949 untersuchten Kühen waren 78 Tiere (4 % von der Gesamtsumme) Zwillingsmütter.

Zwischen der Kalbanzahl und der BHB-Konzentration gab es nur zur Kalbung einen signifikanten Medianunterschied. Die Verteilung der BHB-Werte unterscheidet sich auch bei der Vorbereiterprobe. Die Zwillingsmütter besitzen höhere BHB-Konzentrationen als die Einlingsmütter. Zu diesem Ergebnis kommt ebenfalls Silva-del-Rio et al. (2010). In der letzten Phase der Trächtigkeit nimmt das Fetuswachstum den Großteil der Nährstoffe in Anspruch, gleichzeitig sinkt die Futteraufnahme zum Ende der Trächtigkeit (Bertics et al.,

1992). Zwillingsmütter besitzen höhere BHB-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt, da durch das Fetuswachstum von zwei Kälbern eine höhere Stoffwechselbelastung entsteht. Außerdem wird die Futteraufnahme durch die Kompression des Pansens durch das Mehrvolumen des Uterus noch stärker eingeschränkt (Forbes, 1969). Hinzukommt der höhere Estradiolspiegel der Zwillingsmütter, der die Futteraufnahme weiter dämpft (Green et al., 1994).

5.2.9 Kalbgeschlecht

Aus der Tabelle 86 im Anhang ist ersichtlich, dass es einen leichten Überhang von männlichen Kälbern gibt. Zu beachten ist dabei, dass nur 95,9 % der Daten für die Ausprägung des Kälbergeschlechtes für die Auswertung zur Verfügung standen.

Ein geringer Medianunterschied ($p= 0,024$) kann zwischen dem Kälbergeschlecht und der BHB3-Probe ausgemacht werden. Optisch ist kein Unterschied in Abbildung 20, Seite 77 sichtbar. Dafür fällt ein Verteilungsunterschied auf. Die Mütter mit männlichen Kälbern zeigen eine größere Spannweite der BHB-Werte und mehr Extremwerte im Bereich $>1,0$ mmol/l, was auf das höhere Gewicht männlicher Kälber (Dhakal et al., 2013; Mee, 2008) und damit verbunden das höhere Risiko für eine Dystokie (Olson et al., 2009) mit reduzierter Futteraufnahme und Anfälligkeit für Erkrankungen zurückzuführen ist.

5.2.10 Kalbgewicht

Der am häufigsten bestimmte Wert für das Kalbegewicht lag bei 45kg. Ein Drittel der Kälber besaßen ein Gewicht zwischen 42 und 46 kg. Das höchste gemessene Gewicht lag bei 65 kg.

Das Kälbergewicht korreliert nicht mit den BHB-Werten in der Vorbereitungszeit. Alle anderen BHB-Konzentrationen sind positiv mit dem Gewicht des Kalbes korreliert. Steigt das Gewicht des Kalbes, erhöht sich die BHB-Konzentration. Schwerere Kälber sind mit einer längeren Trockenstehzeit (Olson et al., 2009) und einer höheren Kondition der Mutter (Mee, 2008) verbunden. Die steigenden BHB-Werte nach der Kalbung können mit den schwereren Geburtsverläufen begründet werden.

5.2.11 BHB

In der Trockenstehphase bildet sich ein Plateau der BHB-Konzentration aus (Borchardt, 2010). Der Mittelwert der BHB_v liegt im Studienbetrieb bei 0,45 mmol/l. Die Vorbereiterproben besitzen die geringste Standardabweichung. Zur Kalbung fällt die BHB-Konzentration auf $\bar{x}=0,39$ mmol/l. Da die Trockensubstanzaufnahme zwei Tage vor der Kalbung auf 40 % der Trockensubstanzaufnahme des Vortages abfällt (Vazquez-Anon et al., 1994), sinken demzufolge die im physiologischen Zustand aus den Nahrungskohlenhydraten gebildeten Ketonkörper (Kolb, 1981). Nach der Kalbung steigen die BHB-Werte kontinuierlich an. Der Verlauf der BHB entspricht den Darstellungen in der Literatur (Bergman, 1971; Borchardt, 2010; Drackley et al., 1991; Vazquez-Anon et al., 1994). Der Mittelwert der BHB₇ liegt bei 0,63 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,18 mmol/l. Die höchste Prävalenz der subklinischen Ketose (BHB $\geq 1,2$ mmol/l) ist wenige Tage nach der Kalbung (Gürtler, 1988; McArt et al., 2012) bzw. in der ersten Laktationswoche zu erwarten (Duffield et al., 1998). Anhand des stetigen Anstieges bis zum siebten Tag post partum ist das Maximum der BHB-Konzentration noch nicht erreicht und es empfiehlt sich eine Überwachung der BHB über die erste Laktationswoche hinaus (Borchardt, 2010).

Anhand der Korrelationskoeffizienten ist abzulesen, dass die BHB-Konzentration der Vorbereiterblutproben nur sehr gering mit den BHB-Werten der Folgezeitpunkte zusammenhängt. Da die antepartale BHB-Konzentration ein Plateau bis zur Kalbung ausbildet, besitzt diese keine Aussagekraft (Borchardt, 2010). Eine strategische Stoffwechseluntersuchung im Bestand durch die Bestimmung der BHB-Konzentration ist in der ersten Woche nach der Kalbung durchzuführen (LeBlanc et al., 2005), denn die BHB-Konzentration spiegelt die Anpassung des postpartalen Stoffwechsels an die Nutzung der durch die Lipolyse freigesetzten Fettsäuren wieder (Staufenbiel et al., 1989). Anhand der Tabelle 6, Seite 30 wird sichtbar, dass sich fast alle BHB-Referenzwerte aus der Literatur auf den postpartalen Zeitraum beziehen. Der höchste positive Zusammenhang besteht zwischen BHB₃ und BHB₇. Die Variabilität von BHB₇ wird zu 27 % durch BHB₃ erklärt.

5.2.12 NEFA

Die NEFA-Konzentration erhöht sich in der letzten antepartalen Woche allmählich (NEFA_v $\bar{x}= 0,21$ mmol/l) und steigt zum Partus exponentiell an (NEFA₀ $\bar{x}= 0,77$ mmol/l). Nach der

Kalbung bildet sich ein Plateau mit einem Median von 0,47 mmol/l aus. Dieser Verlauf stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein (Borchardt, 2010; Nielsen et al., 2003; Shin et al., 2015; Vazquez-Anon et al., 1994).

Die NEFAv-Konzentration korreliert sehr schwach negativ mit BHBv, BHB3 und BHB7. Eine negative Korrelation wurde nicht erwartet, da die anfallenden NEFA zu Ketonkörpern metabolisiert werden (Bergman, 1971) und besonders die antepartale NEFA-Konzentration für die Beurteilung des Stoffwechsels und der Anfälligkeit für eine Ketose genutzt wird (Oetzel, 2004). Das kann am Entnahmezeitpunkt liegen, da kurz vor der Fütterung die höchste NEFA-Konzentration vorliegt (Quiroz-Rocha et al., 2010). Ein alleiniger Anstieg von BHB kann durch die Fütterung induziert sein. Beide Parameter stellen Indikatoren für die subklinische Ketose dar und sind für die Bewertung der NEB essentiell (Raboisson et al., 2014). Hingegen ist eine starke mittlere positive Korrelation zwischen NEFAv und BHB0 zu finden. Dieser um zwei Tage verschobene Anstieg der BHB wird in der Arbeit von Nielsen et al. (2003) beschrieben. Die NEFAv steigt fünf Tage vor dem Partus, somit drei Tage vor dem Abfall der Trockensubstanzaufnahme, durch den Anstieg lipolytischer Hormone an. Vor der Geburt sinkt das Insulin-Glucagon-Verhältnis und es wird vermehrt Prolaktin und Plazenta-Laktogen ausgeschüttet (Vazquez-Anon et al., 1994).

Kein Zusammenhang ließ sich zwischen NEFA7 und BHBv und BHB0 nachweisen, da sich ein Plateau der NEFA-Konzentration ausbildet. In der Verlaufsuntersuchung führen hohe NEFA0- und NEFA1-Konzentrationen zu hohen BHB-Werten, da die BHB-Konzentration im Blut die Anpassung des Stoffwechsels an die Nutzung der freigesetzten NEFA durch die Lipolyse anzeigt (Staufenbiel et al., 1989). In der Arbeit von Shin et al. (2015) wurde der Zusammenhang zwischen einem hohem BCS und damit erhöhten NEFA-Werten gestellt, die dann erhöhte BHB-Werte und eine Ketoseanfälligkeit nach sich ziehen.

5.3 Einfluss der BHB auf die Tiergesundheit

Im untersuchten Bestand erkrankten in den ersten 150 Tagen post partum 59,2 % der Tiere. 601 Tiere der Herde erkrankten nur einmal in der Laktation und 305 Tiere besaßen zwei Erkrankungen von insgesamt 1154 Kühen mit einer Krankheit. Die häufigste Ersterkrankung war Lahmheit, gefolgt von Mastitis. Die Ketose macht 10,6 % der Ersterkrankungen aus und insgesamt erkrankten 13,6 % Tiere des Bestandes an Ketose

($\geq 1,2$ mmol/l). Um den Einfluss der BHB-Konzentration auf den Gesundheitsstatus und die Erkrankungen zu testen, wurde der Cutpoint $\geq 0,8$ mmol/l (Chapinal et al., 2011; McArt et al., 2012) für die BHBv-Probe und $\geq 1,2$ mmol/l (Duffield et al., 1998; Duffield et al., 2009; Enjalbert et al., 2001; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Roberts et al., 2012; Seifi et al., 2011; Suthar et al., 2013) für die anderen BHB-Proben eingeführt. Die gewählten Cutpoints stellen den Schwellenwert für die Erkrankung Ketose dar.

5.3.1 Gesundheitsstatus

Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesundheitsstatus der Kuh und den BHBKat-Proben. Die BHB1Kat1.2 war als einziger Zeitpunkt nicht signifikant. Die höchste Odds Ratio wurde zwischen BHB0Kat1.2 und dem Gesundheitsstatus der Kühe berechnet. Die Chance in den ersten 150. Laktationstagen zu erkranken steigt bei einem BHB0-Wert $\geq 1,2$ mmol/l um das 9-fache. Es erkrankten 92,9 % der Tiere mit einer BHB-Konzentration zur Kalbung oberhalb des Cutpoints.

Die BHB-Konzentration dient zur Einschätzung der negativen Energiebilanz im postpartalen Zeitraum (LeBlanc et al., 2005). Eine hohe NEB führt zu einer erhöhten Ketonkörperkonzentration, die die Phagozytoseaktivität der Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten (Granulozyten) im Blut hemmt (Kluncinski et al., 1988). Die bakterizide Wirkung der polymorphkernigen Leukozyten ist dadurch eingeschränkt (Hammon et al., 2006). Das Immunsystem ist anfälliger für Krankheiten. Die Ketose ist eine Auslöse- wie auch Begleiterkrankung (Stöber und Dirksen, 1982).

5.3.2 Krankheitsfälle

Der Median von gesunden Tieren liegt unterhalb des Gesamtmedians (BHB3= 0,55 mmol/l). Gesunde Tiere haben demzufolge niedrigere BHB-Werte, wobei sich die Spannweite, die Menge der Ausreißer und Extremwerte der BHB-Konzentrationen zu Tieren mit ein bis drei Erkrankungen nicht unterscheiden. Es scheint durch widersprüchliche Kruskal-Wallis-Test-Ergebnisse nur einen signifikanten Unterschied zwischen Krankheitsfällen und BHB3 zu geben, wobei sich gesunde Tiere von Tieren mit ein bis drei Erkrankungen unterscheiden. Tiere, die an Ketose erkranken, haben meistens mindestens eine weitere Erkrankung (Markusfeld, 1985).

5.3.3 Ersterkrankung

Die BHB-Proben nach der Kalbung besitzen einen signifikanten Zusammenhang zu der Ersterkrankung. Den höchsten Medianwert der BHB besitzen die Tiere mit der Ausprägung Labmagenverlagerung, dicht gefolgt von Indigestion. Danach folgt die Ersterkrankung Ketose. Die Ketose wird als Auslöse-, aber auch als Begleiterkrankung angesehen (Stöber und Dirksen, 1982). Im paarweisen Vergleich zeigt sich der bidirektionale Zusammenhang zwischen Ketose, Indigestion und Labmagenverlagerung dadurch, dass zu keinem Zeitpunkt ein Medianunterschied der BHB-Werte zwischen diesen drei Krankheiten besteht. Die Indigestion gehört zum klinischen Bild der Ketose (Dirksen, 1974). Eine verminderte Futteraufnahme führt zu einer gestörten Verdauung, die eine Labmagenverlagerung begünstigt.

5.3.4 Erkrankungen

Zusätzlich zu der Einführung der Cutpoints wurde bei der Analyse der BHB-Konzentration auf die Erkrankungen die Abhängigkeit von der Laktationszahl überprüft. Für einige Erkrankungen musste nach Laktationen gefiltert werden, damit eine genügend große Stichprobe entsteht.

5.3.4.1 Ketose

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BHBvKat0.8 und der Erkrankung Ketose. Ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen allen anderen BHBKat-Proben. In der Literatur wird fast ausschließlich nur die postpartale BHB-Konzentration für eine Beurteilung der Energiebilanz oder Krankheitsanfälligkeit der Milchkuh herangezogen.

12,8 % des Bestandes erkranken an Ketose ($\geq 1,2$ mmol/l). In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die Prävalenzen der klinischen und subklinischen Ketose aufgeführt. Die durchschnittliche Prävalenz in Europa beträgt 21,8 %. Die Spanne der einzeln untersuchten Herden liegt zwischen 11,2 bis 36,6 % (Suthar et al., 2013). Die Prävalenz in der untersuchten Herde ist demnach als gering einzuschätzen.

Es besteht eine 26,3-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken bei einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l. Die Odds Ratio nimmt zum ersten Tag nach der Kalbung stark ab. Es besteht nur noch eine 3,5-fach höhere Chance, mit einem BHB-Wert $\geq 1,2$ mmol/l an Ketose zu erkranken, gegenüber Tieren mit einer BHB-Konzentration $< 1,2$ mmol/l. Allgemein ist bei der Angabe der Odds Ratio die Sensitivität und Spezifität zu beachten. In fast allen Studien findet man hierzu keine Aussagen. Die hohe Odds Ratio zur Kalbung besitzt nur eine Sensitivität von 4,5 % und eine Spezifität von 99,8 %. Somit werden tatsächlich gesunde Tiere sehr gut als Gesund erkannt, aber tatsächlich Kranke nur zu 4,5 % als krank erfasst. Demnach ist der Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB im Blut zur Kalbung kein geeignetes Kriterium zur Beurteilung einer Erkrankung an Ketose in den ersten 30 Tagen post partum. Wird der Cutpoint niedriger gewählt, steigt die Sensitivität und es werden mehr tatsächlich Kranke als krank erkannt. Dabei sinkt die Spezifität und es werden mehr tatsächlich Gesunde als krank erfasst. Falsch positive Ergebnisse sind kostspielig, aber wirken sich nicht negativ auf das Tier aus. Bei falsch negativen Ergebnissen sind die Auswirkungen nicht abschätzbar (Dohoo et al., 2003). Ein höherer Cutpoint führt zu einem Anstieg der Odds Ratio für eine Ketose. Die verschiedenen in der Literatur genannten Cutpoints zwischen 1,0-1,4 mmol/l führen zu Über- und Unterdiagnosen (Rabiosson et al., 2014). Die höchste Sensitivität für den Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l wird bei der Untersuchung am Tag sieben erreicht. Die Sensitivität beträgt 16,3 % und die Spezifität ist mit 97,7 % immer noch sehr hoch. Die Chance an Ketose zu erkranken erhöht sich bei einem Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB um das 8,4-fache. Rabiosson et al. (2014) fasst aus vielen Studien eine Odds Ratio für die Erkrankung Ketose von $8,9 \pm 7,54$ zusammen.

Bezieht man bei der Betrachtung die Laktationszahl mit ein, ergibt sich ein siebenfach höheres Risiko für Ketose bei Tieren mit BHB-Werten oberhalb des Cutpoints. Das Modell erklärt 10 % der Variabilität der Ausprägung Ketose. Die Gruppe größer vier Laktationen unterscheidet sich signifikant von der ersten und zweiten Laktation. Die Ketoseraten verringern sich bei Färsen auf 44 % und bei zweitlaktierenden Tieren auf 57 % gegenüber den Kühen der Gruppe größer vier Laktationen. Das Risiko, an Ketose zu erkranken, steigt mit der Laktationszahl (Markusfeld, 1987; Bendixen et al., 1987; Rossow und Bolduan, 1994; Schäfer und Bethe, 1976).

5.3.4.2 Labmagenverlagerung

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der BHBKat-Konzentration ab dem ersten Laktationstag nachgewiesen werden. Die Proben vor diesem Zeitpunkt besitzen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankung Labmagenverlagerung. Die höchste Odds Ratio wurde an Tag sieben errechnet. Liegt eine BHB7-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l vor, erhöht sich die Chance, an einer Labmagenverlagerung zu erkranken, um das 19-fache. Zu beachten ist, dass der Test mit dem Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l nur eine Sensitivität von 16,7 % und eine hohe Spezifität von 99 % besitzt. Würde man den Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l auf $\geq 1,4$ mmol/l erhöhen, käme es zu einem Anstieg der Odds Ratio (Duffield et al., 2009). Ospina et al. (2013) und LeBlanc et al. (2005) gaben eine 8-fach höhere Chance für Tiere mit BHB-Werten $\geq 1,2$ mmol/l für das Vorliegen einer Labmagenverlagerung an. Im gerechneten Modell hat die Laktationszahl keinen Einfluss auf die Ausprägung Labmagenverlagerung. Es besteht eine um das 14-fache höhere Chance einer Labmagenverlagerung bei Tieren mit einem BHB7-Wert $\geq 1,2$ mmol/l. Das Modell erklärt 15,3 % der Variabilität des Ereignisses Labmagenverlagerung. Einen Zusammenhang zwischen Labmagenverlagerung und erhöhten BHB-Konzentrationen wiesen verschiedene andere Autoren nach (Duffield et al., 2009; LeBlanc et al., 2005; McArt et al., 2012; Ospina et al., 2013; Seifi et al., 2011).

5.3.4.3 Gebärparese

Ein signifikanter Zusammenhang wurde nur zwischen BHB0Kat1.2 und BHB3Kat1.2 festgestellt. Eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung erhöht die Chance auf das Erkranken an Gebärparese um das 9,3-fache. Der Test mit dem Cutpoint $\geq 1,2$ mmol/l besitzt eine Sensitivität von 28,5 % und eine hohe Spezifität von 95,9 %. Bei der Berechnung des Modells BHB*Laktation5 wurden alle Tiere größer der ersten Laktation betrachtet. Die Eintrittswahrscheinlichkeit steigt mit der Laktationszahl (Curtis et al., 1985). Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l haben eine um 7-fach höhere Chance, an Gebärparese zu erkranken. Curtis et al. (1985) gab eine 8-fach höhere Chance an. Das Modell erklärt 15,8 % der Variabilität der Erkrankung Gebärparese. Einen Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Werten und Gebärparese ermittelten auch Bendixen et al. (1987) und Berge und Vertenten (2014).

5.3.4.4 Nachgeburtshaltung

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Retentio Secundinarium und der BHB-Konzentration besteht nur zur Kalbung. BHB-Werte oberhalb des Cutpoints von $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung erhöhen die Chance einer Nachgeburtshaltung um das 5-fache. Dieser Test besitzt eine Sensitivität von 21,4 % und eine Spezifität von 94,8 %. Die Laktationszahl besitzt keinen Einfluss auf die Ausprägung. Raboisson et al. (2014) spricht nur von einer 1,6-fach höheren Chance. Dohoo und Martin (1984) und Markusfeld (1985) berichten von einer 1,9- fach bzw. 3,1-fach höheren Chance an Ketose zu erkranken, wenn eine Nachgeburtshaltung vorliegt. Curtis et al. (1985) gibt eine erstaunlich hohe Odds Ratio von 23,6 für die Entstehung einer Ketose nach dem Vorliegen einer Nachgeburtshaltung an.

5.3.4.5 Metritis

Zwischen der BHB-Konzentration zur Kalbung und einer Woche post partum und der Erkrankung Metritis gibt es einen signifikanten Zusammenhang. Der Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Konzentrationen und Metritis wird in der Literatur vielfältig untersucht und bestätigt (Bendixen et al., 1987; Chapinal et al., 2011; Curtis et al., 1985; Duffield et al., 2009; Markusfeld, 1985; McArt et al., 2012; Ospina et al., 2010; Rossow und Bolduan, 1994; Suthar et al., 2013). Es besteht eine sechsmal so hohe Chance, an Ketose zu erkranken, wenn zur Kalbung BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l vorliegen. Die bessere Spezifität (24,4 %) ist an Tag sieben zu finden, hier besitzen Kühe eine doppelt so hohe Chance, an Ketose zu erkranken, im Vergleich zu Tieren mit Werten unterhalb des Cutpoints.

Wird die Laktationszahl mit einbezogen, ist zur Kalbung nur der Unterschied zwischen Kühen größer vier Laktationen und Färsen signifikant. Diese Kühe haben eine 3,4-fach höhere Chance, an Ketose zu erkranken, gegenüber den Färsen. In diesem Modell erhöht sich die Odds Ratio auf 11,0.

5.3.4.6 Mastitis

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den BHB-Konzentrationen und einer Erkrankung an Mastitis in den ersten 30 Laktationstagen festgestellt. Suthar et al.

(2013) und Duffield et al. (2009) fanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Werten und Mastitis. In den älteren Arbeiten von Emmert und Wendt (1991) und Freitag (1995) wurde ein Zusammenhang zwischen an Ketose erkrankten Kühen und Mastitiden bewiesen. Die Kausalität ist infrage zu stellen. Eine Beziehung zwischen diesen beiden Krankheiten ist wohl eher durch das Vorliegen von Managementfehlern und hygienischen Problemen entstanden, da die Entstehung einer klinischen Mastitis von den Umwelteinflüssen und Hygienemaßnahmen im Betrieb abhängig ist (Ruegg, 2003).

5.3.4.7 Lahmheit

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperketonämie und Lahmheit gezeigt werden. In multivariablen Modellen von Suthar et al. (2013) und Raboisson et al. (2014) stieg die Eintrittswahrscheinlichkeit bei BHB-Konzentrationen $\geq 1,1$ mmol/l auf 1,8-2,0. In der Studie von Calderon und Cook (2011) zeigten stark lahme Kühe erhöhte BHB-Konzentrationen von 1,17 mmol/l (1,04-1,29 mmol/l) gegenüber nicht lahmen Kühen mit einer BHB-Konzentration von 0,69 mmol/l (0,55-0,82 mmol/l). Es ist vorstellbar, dass durch die geringe Prävalenz von subklinischer Ketose im Betrieb kein Zusammenhang zwischen einer Hyperketonämie und Lahmheit berechnet werden konnte.

5.3.5 Fruchtbarkeitsparameter

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der BHBv-Probe und der Zwischentragezeit sowie der Anzahl an Besamungen. In der Varianzanalyse wird die schwach positive Korrelation zwischen ZTZ und BHB nicht bestätigt. Die Dauer der ZTZ ist von der Laktationszahl abhängig. Die geringste ZTZ ist zwischen der ersten und zweiten Laktation zu finden. Die höchste ZTZ besitzen Kühe größer vier Laktationen. Die Varianzanalyse zeigt ebenfalls, dass die BHB-Konzentration keinen Einfluss auf die Anzahl an Besamungen hat. Es ist eine Abhängigkeit von der Laktationszahl sichtbar. So haben Färsen den niedrigsten und Kühe größer vier Laktationen den höchsten Besamungsindex. Färsen werden im untersuchten Betrieb maximal viermal besamt, Kühe mit einer sehr guten Leistung erhalten bis zu zehn Besamungen, bevor sie als zuchtuntauglich eingestuft werden. Ebenfalls fanden Andersson (1985) und Diekmann et al. (1986) in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen Fruchtbarkeit und Hyperketonämie.

Viele Autoren (Andersson, 1988; Butler und Smith, 1989; Dohoo und Martin, 1984; Haraszti, 1990; Miettinen, 1990; Saloniemi et al., 1986) benennen die Auswirkungen von erhöhten BHB-Konzentrationen auf die Fruchtbarkeit mit verzögerter Uterusinvolution, erhöhter Neigung zu Endometritiden, NGV, Ovarialzysten, verlängerter Wiederaufnahme der Ovaraktivität, undeutlicher Brunst, Güst- und Rastzeitverlängerung sowie einer erhöhten ZKZ. Da der Datensatz keine Auswertung der Ovarfunktion und Brunstbeobachtung ermöglicht, kann ein Einfluss der Hyperketonämie auf diese Fruchtbarkeitsparameter nicht überprüft werden. Betrachtet man die freiwillige Wartezeit von 50 Tagen, eine 305-Tageleistung von 10750 kg und den Besamungsindex von 2,4 liegt in der untersuchten Herde keine gestörte Fruchtbarkeit vor. Eine ZTZ von durchschnittlich nur 93 Tagen ist bei der hohen Milchleistung sehr gering. Nimmt man eine durchschnittliche Erkrankungsrate an Metritis von 7,8 % (Curtis et al. 1985) an, ist die Prävalenz in der untersuchten Herde erhöht (16,6 %). In die Beurteilung der Prävalenz muss das Management des Betriebes mit einbezogen werden. In den ersten zwei bis drei Laktationswochen wird jedes Tier täglich untersucht und selbst geringgradige Endometritiden dokumentiert. Durch dieses gründliche Vorgehen werden mehr Tiere als in anderen Betrieben als verdächtig bzw. krank eingestuft.

5.4 Einfluss der BHB auf die Milchleistung

Die Milchleistungen stehen nur mit den BHB-Konzentrationen von Tag eins bis sieben in Zusammenhang. Die stärkste Korrelation ist jeweils bei der BHB7-Probe zu finden. Das durchschnittliche Tagesgemelk der ersten Laktationswoche beträgt 33 kg und das der dritten bis siebten Laktationswoche 47 kg. Die 305-Tage-Leistung für die untersuchte Herde wird mit 10750 kg angegeben.

Eine subklinische Ketose kann sich negativ und positiv auf die Milchleistung auswirken. Die Auswirkungen sind abhängig vom Zeitpunkt der Hyperketonämie (Raboisson et al., 2014). Die Studien von Dohoo und Martin (1984), Duffield et al. (2009), Ospina et al. (2010) und McArt et al. (2013) untersuchen den Zusammenhang zwischen Milchleistung und subklinischer Ketose. Erkrankten Kühe in der ersten Woche post partum an subklinischer Ketose, ist die Wahrscheinlichkeit einer negativen Auswirkung auf die Milchleistung viel höher als bei Tieren, die erst in der zweiten Laktationswoche an subklinischer Ketose erkranken (McArt et al., 2013). Aber eine moderate Konzentration an Ketonkörpern kann die Milchleistung auch steigern (Duffield et al., 2009).

5.4.1 Milchmenge erste Woche

Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l haben eine um 1,9 bis 2,6 kg geringere durchschnittliche Milchleistung der ersten Laktationswoche. Wird der Faktor Laktationszahl hinzugezogen, ergibt sich eine Veränderung bei den Tieren der zweiten Laktation. Diese Tiere zeigen als einzige eine gesteigerte Milchleistung von 2,6 kg/d bei erhöhten BHB-Konzentrationen von $\geq 1,2$ mmol/l. Dohoo und Martin (1984) stellten eine verminderte Milchleistung von 1 bis 1,4 kg pro Tag bei den subklinisch kranken Tieren fest. Die Milchmengenverluste pro Tag belaufen sich auf 1,88 kg bei einer BHB-Konzentration $\geq 1,4$ mmol/l in der ersten Laktationswoche (Duffield et al., 2009). Vanholder et al. (2015) ermittelt eine um 1,2 l höhere Milchmenge bei subklinisch an Ketose erkrankten Tieren ($\geq 1,2$ mmol/l).

5.4.2 Tagesmilchmaximum dritte bis siebente Woche

Eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l führt zu einem geringeren Tagesmilchmaximum, die Differenz beträgt 6 kg. In der Varianzanalyse war die Kombination zwischen den Faktoren BHBKat und Laktation5 nur zum Zeitpunkt Tag drei signifikant. Die Milchleistungsverluste der subklinisch kranken Tiere steigen mit der Laktationszahl an. Kühe der vierten Laktation mit BHB-Werten $\geq 1,2$ mmol/l erreichen nur ein Tagesgemelkmaximum von durchschnittlich 41,2 kg, die gesunden Tiere hingegen einen Durchschnitt von 52,5 kg.

5.4.3 Wochenmilchmaximum dritte bis siebente Woche

Die Laktationszahl hat keinen Einfluss darauf, in welcher Laktationswoche das Milchleistungsmaximum erreicht wird. In der Varianzanalyse zeigte sich aber, dass Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l drei Tage früher ihr Milchleistungsmaximum erreichen als gesunde Tiere. Da eine geringere Milchleistung bei subklinisch an Ketose erkrankten Tieren in den vorherigen Berechnungen bestätigt wird, ist davon auszugehen, dass das früher erreichte Maximum keine Ausschöpfung des Leistungsvermögens darstellt.

5.4.4 305-Tage-Leistung

Erreichen Kühe an Tag eins schon BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l, ist deren Milchleistungsverlust viel größer als bei Tieren, die erst an Tag sieben erhöhte BHB-Konzentrationen zeigen. Die Differenz der 305-Tage-Leistung zwischen gesunden und subklinisch kranken Tieren am ersten Tag nach der Kalbung liegt bei 1390 kg. Liegen erst eine Woche nach der Kalbung erhöhte BHB-Konzentrationen vor, beläuft sich der Milchleistungsverlust auf 813 kg pro subklinisch erkrankter Kuh. Dieser berechnete Verlust ist höher als bei der Untersuchung von Ospina et al. (2010) und Duffield et al. (2009). In Bezug auf die 305-Tage-Leistung errechnet Ospina et al. (2010) einen Verlust von 393 kg pro Kuh bei einer BHB-Konzentration von $\geq 1,0$ mmol/l post partum und Duffield et al. (2009) bei einer BHB-Konzentration von $\geq 1,4$ mmol/l 573 kg pro Kuh.

5.5 Multiples Modell

5.5.1 Modell Erstlaktierende

Im Allgemeinen Linearen Modell der Erstlaktierenden wurden die Variablen NEFAvKat, NEFA0, NEFA1, NEFA3, NEFA7, Kalbanzahl, Kalbemonat, Kalbeverlauf, Kalbgewicht, Kalbgeschlecht, Kalbvater, RFDfresh, RFDDiff und DauerTS2Kat auf ihren Einfluss auf die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration überprüft.

Die schrittweise durchgeführte Vorwärtsselektion bestätigt NEFA0, Kalbanzahl und Kalbemonat als signifikante Einflussvariablen auf BHB.

Den stärksten Einfluss besitzt NEFA0. Ein Anstieg der NEFA0 um eine Einheit führt zu einem Anstieg der BHB-Werte um 0,05-0,17 mmol/l. Zweitstärkster Faktor ist der Kalbemonat. Hier unterscheidet sich der Dezember am stärksten von den Monaten Januar, Februar, April und Mai. In diesen Monaten liegen höhere BHB-Werte vor (BHBv, BHB0, BHB7) als im Dezember. Vanholder et al. (2015) zeigt ebenfalls eine Erhöhung der Ketoserate im ersten und zweiten Quartal im Vergleich zum vierten Quartal. An Tag drei unterscheidet sich ebenfalls der Dezember von den Wintermonaten, aber diesmal kommt es zu niedrigeren BHB-Konzentrationen gegenüber dem Dezember. Diese Widersprüchlichkeit zeigt, dass eine Vorhersage der BHB-Konzentration nicht durch den Kalbemonat getroffen werden kann. Die moderne Tierhaltung dämpft die Saisonalität von Erkrankungen ein. Der dritte Einflussfaktor Kalbanzahl ist, außer an Tag eins, nur in

Kombination mit dem Kalbemonat Juli signifikant. In diesem Monat kalbten die meisten Zwillingsmütter und diese Tiere besitzen höhere BHB-Werte als Einlingsmütter.

5.5.2 Modell Mehrlaktierende

Im Allgemeinen Linearen Modell Mehrlaktierende wurden die Variablen Laktation5, Kexxtone®, DauerTS1, DauerTS2Kat3, RFDfreshKat3, RFDTS1, RFDTS2, Kalbemonat, Kalbanzahl, Kalbgewicht, Kalbgeschlecht, Kalbeverlauf und NEFAvKat auf ihren Einfluss auf die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration untersucht.

Die schrittweise durchgeführte Vorwärtsselektion ergab folgende acht signifikante Untersuchungsgrößen: Laktation5, Kexxtone®, DauerTS1, DauerTSKat3, RFDfreshKat3, Kalbemonat, Kalbanzahl und NEFAvKat3.

Der Einflussfaktor Kexxtone® führt bei allen Tieren ohne Kexxtone®-Bolus zu höheren BHB-Konzentrationen. Durch die Betrachtung einer Verlaufsuntersuchung wird gezeigt, dass nicht zu jedem Zeitpunkt alle Parameterschätzer der verschiedenen Einflussfaktoren signifikant sind.

Die Vorbereitungszeit von null bis sieben führt zur Kalbung zu geringeren BHB-Werten als bei Tieren mit einer Vorbereitungszeit über vierzehn Tage. Ab der Kalbung besitzen Tiere mit einer Vorbereitungszeit von weniger als vierzehn Tagen geringere BHB-Konzentrationen als Kühe mit einer verlängerten Vorbereitungszeit von über vierzehn Tagen. Eine Verlängerung der Trockenstehdauer um eine Einheit führt zum Zeitpunkt der Kalbung und sieben Tage post partum zu einem Anstieg der BHB-Werte von 0,002 mmol/l. Eine hohe RFD führt an Tag drei und Tag sieben nach der Kalbung zu einem Anstieg der BHB-Konzentration. Hohe NEFA-Konzentrationen an Tag drei und Tag sieben führen zu geringeren BHB-Konzentrationen als mittlere NEFA-Werte. Vor und zur Kalbung führen hohe und niedrige NEFAv-Konzentrationen zu erhöhten BHB-Werten im Vergleich zu der NEFA-Kategorie mittel. An Tag drei und Tag sieben nach der Kalbung führen beide Abweichungen der NEFAv-Konzentration zu geringeren BHB-Werten.

Die Variable Laktation5 ergibt am Tag null und Tag eins signifikant niedrigere BHB-Konzentrationen bei Kühen der zweiten Laktation und am Tag eins bei Kühen der dritten Laktation gegenüber Tieren ≥ 5 Laktationen. Nur zum Zeitpunkt der Vorbereiterprobe ist die Kalbanzahl signifikant. Zwillingsmütter haben höhere BHB-Werte vor der Kalbung als Kühe mit nur einem Kalb. Der Einfluss des Kalbemonats ist schwierig auszuwerten. Wieder führen die Wintermonate vor der Kalbung zu Konzentrationserhöhungen und zur

Kalbung zu niedrigeren BHB-Konzentrationen als im Vergleichsmonat Dezember. Höhere BHB-Werte sind an Tag null und Tag eins im September, Oktober und November im Vergleich zum Dezember zu finden. An Tag drei und Tag sieben führt eine Kalbung in diesen Monaten zu geringeren Werten.

5.6 Multiple logistische Regressionsanalyse

5.6.1 Modell Ketose

Bei der multiplen logistischen Regression wurden die Kovariaten Laktation5, BHB3Kat1.2, RFDfresh, RFDexit, RFDDiff, Kexxtone®, DauerTS1, DauerTS2, DauerTSges, NEFAv, Kalbanzahl, Kalbemonat, Milchwo1, MaxMilch3-7Wo und Milch305 untersucht.

Die Untersuchungsgrößen BHB3Kat1.2, RFDDiff, DauerTS1, Kalbanzahl, Kalbemonat und Maxmilch sind die sechs signifikanten Untersuchungsgrößen für das Modell Ketose.

Die Kovariate BHB3Kat1.2 ist die stärkste erklärende Variable. Mit ihr werden 10 % der Variabilität der Erkrankung erklärt. Tiere, die eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l an Tag drei haben, besitzen eine 8,7-fach höhere Chance an Ketose zu erkranken als Tiere mit einer BHB-Konzentration $< 1,2$ mmol/l. Die Kovariate Laktation5 wird aus dem Modell entfernt, weil sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen Färsen und mehrlaktierenden Kühen ergibt. Als nächste Kovariate wird die RFD-Differenz zwischen Abkalbung und Ausstallung aus dem TMF ins Modell hinzugefügt. Steigt die RFD-Differenz um einen Millimeter, steigt die Chance an Ketose zu erkranken um 10,6 %.

Im Ergebnis erklärt das Modell mit den sechs signifikanten Untersuchungsgrößen 28,1 % der Variabilität der Erkrankung Ketose. Dieses Modell besitzt eine Spezifität von 98 % (richtig negativ) und eine Sensitivität von 21,2 % (richtig positiv). Den stärksten Einfluss besitzt die BHB-Konzentration. Kühe mit einer BHB-Konzentration von $\geq 1,2$ mmol/l haben eine zehnfach höhere Chance, an Ketose zu erkranken, als Tiere mit BHB-Werten $< 1,2$ mmol/l. Die zweitwichtigste Größe stellt die Variable Kalbanzahl dar. Zwillingsmütter haben eine 2,8-fach höhere Chance, an Ketose zu erkranken. Eine Erhöhung der RFD-Differenz um einen Millimeter zwischen Kalbung und Ausstallung führt zu einer Erhöhung der Chance, an Ketose zu erkranken, um 13,2 %. Eine Verlängerung der Trockenstehdauer um einen Tag lässt die Chance auf eine Erkrankung an Ketose um 2,9 % steigen. Kühe, die im Juli und September abkalben, besitzen eine höhere Chance, an Ketose zu erkranken, als Kühe im Januar. Die Kovariate Maxmilch zeigt, dass an Ketose

erkrankte Tiere weniger Milch geben. Steigt die maximale Milchmenge in der Laktationswoche drei bis sieben um eine Einheit, sinkt die Chance, an Ketose zu erkranken, auf 97,3 % ab.

Da im oben beschriebenen Modell mit BHB3Kat1.2 als stärkste erklärende Variable die Kovariate Kexxtone nicht signifikant war, wurde ein weiteres Modell angefertigt, um den Einfluss von Kexxtone® auf die Ausprägung Ketose zu untersuchen. Kexxtone wurde als erste Kovariate in das Modell eingefügt. Dabei ergab sich bei Tieren mit einem Kexxtone®-Bolus eine um 54,4 % höhere Chance an Ketose zu erkranken. Das ist dadurch zu erklären, dass nur Risikotiere einen Kexxtone®-Bolus erhielten und zeigt gleichzeitig, dass eine Erkrankung an Ketose durch die Verwendung von Kexxtone® nicht verhindert werden kann. Im zweiten Schritt des Modells hat Kexxtone® keinen Einfluss mehr, wenn die Laktationszahl als feste Konstante gilt.

6 Schlussfolgerungen

Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration:

- Die Laktationszahl stellt einen beeinflussenden Faktor auf die BHB-Konzentration dar. Färsen haben die geringsten und Kühe der dritten und vierten Laktation die höchsten BHB-Werte. Kühe in der fünften Laktation oder höher zeigen einen anderen Verlauf der BHB-Konzentration. Antepartal weisen diese Tiere die geringste Ketonkörperkonzentration auf und zeigen demnach zur Kalbung keinen Abfall, sondern einen geringgradigen Anstieg der Werte. Außerdem scheint es, dass der BHB-Peak am dritten Tag post partum erreicht ist und sich danach ein Plateau der Werte ausbildet. Bei den Tieren der anderen Laktationen ist in der ersten Laktationswoche noch kein Maximum der BHB-Konzentration sichtbar.
- Zwischen der Trockenstehdauer und der BHB-Konzentration besteht ein Zusammenhang. Die erste Phase des Trockenstellens besitzt einen stärkeren Einfluss auf die BHB-Konzentration als die Vorbereitungszeit. Die Gesamttrockenstehdauer weist den höchsten Korrelationskoeffizienten auf. Eine Verlängerung der Gesamttrockenstehdauer führt zu einem Anstieg der postpartalen BHB-Konzentration.
- Die RFD zu den verschiedenen Messzeitpunkten hat einen Einfluss auf die BHB-Konzentration. Steigt die RFD von der ersten Phase des Trockenstellens bis zum Umstallen in die Vorbereitergruppe, sinkt die antepartale BHB-Konzentration. Eine Zunahme der RFD in der Trockenstehzeit führt gleichzeitig zu einem Anstieg der postpartalen BHB-Konzentration. Eine starke Abnahme der RFD in den ersten drei Laktationswochen führt zu einem starken Anstieg der BHB-Konzentration.
- Kexxtone® ist ein Einflussfaktor auf die BHB-Konzentration. Tiere bei denen ein Kexxtone®-Bolus eingegeben wurde, weisen im Vergleich zu Tieren ohne Bolus nur halb so hohe antepartale BHB-Konzentrationen auf. Es stabilisiert den Verlauf der BHB-Werte und verringert die postpartale BHB-Konzentration. Das Präparat kann eine Erkrankung an Ketose nicht verhindern.
- Die Kalbanzahl steht im Zusammenhang mit der BHB-Konzentration. Zwillingmütter besitzen zur Kalbung höhere BHB-Konzentrationen als Kühe mit nur einem Kalb.
- Das Kälbergewicht stellt einen beeinflussenden Faktor auf die BHB-Konzentration dar. Ein Anstieg des Kälbergewichtes führt zu einem Anstieg der postpartalen BHB-Konzentration.

- Die antepartale BHB-Konzentration steht kaum im Zusammenhang mit den postpartalen BHB-Werten. Demzufolge ist eine Beurteilung der Stoffwechselsituation der Milchkuh durch eine postpartale BHB-Messung vorzunehmen.
- Die NEFA-Konzentration hat einen Einfluss auf die BHB-Konzentration. Hohe und niedrige postpartale NEFA-Konzentrationen stehen im Zusammenhang mit hohen und niedrigen postpartalen BHB-Konzentrationen. Ein schwacher, negativer Zusammenhang besteht zwischen der antepartalen NEFA-Konzentration und der postpartalen BHB-Konzentration
- Im errechneten multiplen Modell für die erstlaktierenden Tiere beeinflussen die drei Faktoren NEFA-Konzentration zur Kalbung, die Kalbanzahl und der Kalbemonat die Höhe und den Verlauf der BHB-Konzentration signifikant. Der Verlauf und die Höhe des Parameters BHB sind im multiplen Modell für mehrlaktierenden Tiere abhängig von den Faktoren Kexxtone®, NEFA-Konzentration ante partum, Dauer der Trockenstehzeit, Dauer der Vorbereitungszeit, RFD zur Kalbung, Kalbemonat und Laktationszahl.

Einfluss der BHB-Konzentration auf Tiergesundheit und Milchleistung:

- Gesunde Kühe haben geringere BHB-Konzentrationen als Tiere mit einer oder mehreren Erkrankungen.
- Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Konzentrationen, Ketose, Indigestion und Labmagenverlagerung.
- Der gewählte Cutpoint von $\geq 0,8$ mmol/l BHB ante partum ist nicht geeignet, um eine Erkrankung an Ketose in den ersten 30. Laktationstagen vorherzusagen. Die stärkste Aussagekraft besitzt der Messzeitpunkt der BHB an Tag 7 post partum. In Abhängigkeit von der Laktation erhöht sich die Chance, in den ersten 30 Laktationstagen an einer Ketose zu erkranken, bei Tieren mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l um das 7-fache.
- Im errechneten multiplen Modell für die Erkrankung Ketose ergeben sich sechs signifikante Faktoren BHB-Konzentration, Höhe der RFD-Abnahme nach der Kalbung, Dauer der Trockenstehzeit, Kalbanzahl, Kalbemonat und die Milchmenge in der dritten bis siebten Laktationswoche.
- BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l eine Woche nach der Kalbung erhöhen die Chance, an einer Labmagenverlagerung zu erkranken, um das 19-fache. Wird die

Laktationszahl in die Berechnung einbezogen, verringert sich die Chance, an einer Labmagenverlagerung zu erkranken, auf das 14-fache.

- Eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung erhöht die Chance, an Gebärparese zu erkranken, um das 9,3-fache.
- Die Chance an einer Retentio secundinarum zu erkranken, ist 5-mal so groß bei einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l zur Kalbung als bei Kühen mit geringeren BHB-Werten.
- Kühe, die an Tag 7 post partum BHB-Werte $\geq 1,2$ mmol/l besitzen, haben eine doppelt so hohe Chance an einer Metritis zu erkranken, als Tiere mit BHB-Konzentrationen unterhalb des Cutpoints. Steigen die BHB-Werte schon zur Kalbung über den Cutpoint, erhöht sich die Chance auf das 6-fache. In Bezug auf die Laktationszahl unterscheiden sich nur Kühe größer vier Laktationen zu den Färsen mit einer 4,3-fach so hohen Chancen, an einer Metritis zu erkranken.
- Kühe mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l zeigten eine um 1,9 bis 2,6 kg/d geringere Milchleistung in der ersten Laktationswoche. Wird die Laktationszahl mit einbezogen, ergab eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l bei den zweitlaktierenden Tieren eine um 2,6 kg/d höhere Milchleistung.
- Das durchschnittliche Tagesgemelk in der dritten bis siebten Laktationswoche verringert sich um 6 kg Milch bei Kühen mit einer BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l. Mit steigender Laktationszahl steigt auch der durchschnittliche Milchverlust.
- Die Differenz der 305-Tage-Leistung zwischen Kühen mit BHB-Konzentrationen $\geq 1,2$ mmol/l und unauffälligen Tieren beträgt 1390 kg, wenn zur Kalbung BHB-Werte oberhalb des Cutpoints vorliegen. Auffällige BHB-Konzentrationen eine Woche post partum führen noch zu einem Milchleistungsverlust von 813 kg.
- Es konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Konzentrationen ($\geq 1,2$ mmol/l) und den Erkrankungen Lahmheit und Mastitis nachgewiesen werden.
- Es wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen erhöhten BHB-Konzentrationen und der Zwischentragezeit sowie der Anzahl an Besamungen gezeigt.

7 Zusammenfassung

Untersuchung von Einflussfaktoren auf die postpartale Konzentration an Beta-Hydroxybutyrat im Blutserum von Milchkühen und deren Beziehung zur Milchleistung und Tiergesundheit in der Folgelaktation

Die Stoffwechselüberwachung von Milchkühen in der Transitperiode ist ein elementarer Teil der Bestandsbetreuung. Es gilt subklinische Stoffwechselstörungen zu erkennen und zu vermeiden. Die subklinische Ketose stellt eine der häufigsten und wirtschaftlich bedeutsamsten Stoffwechselerkrankung der Transitperiode dar. Diese Erkrankung führt zu Milchmengenverlusten und erhöht das Risiko für klinische Erkrankungen. Die β -Hydroxybutyrat-Konzentration (BHB) ist ein geeigneter diagnostischer Parameter für die subklinische Ketose. Außerdem findet die Bestimmung der nonesterified fatty acids (NEFA) Verwendung für das Identifizieren von subklinisch an Ketose erkrankten Tieren.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration. Desweiteren wurde die Auswirkung der BHB-Konzentration auf die Tiergesundheit und die Milchleistung untersucht. Dafür wurden 1949 Kühe (Holstein-Schwarzbunt) auf einem Betrieb untersucht. Die Probenentnahme bezog sich auf alle abkalbenden Kühe vom 05.04.2013 bis zum 22.02.2014. Die durchschnittliche 305-Tage-Leistung der Herde betrug 10750 kg. Der Fettgehalt belief sich auf 3,61 % und der Eiweißgehalt auf 3,15 %. Es befanden sich Kühe der ersten bis elften Laktation in der Herde. Das Probenschema umfasste eine Blutprobenentnahme aus der Vena oder Arteria coccygea mediana zum Zeitpunkt der Umstallung in die Vorbereitergruppe, eine Blutentnahme bei der Kalbung und drei weitere an Tag eins, drei und sieben post partum morgens zur Fütterung. Die Parameter BHB und NEFA wurden aus den Blutproben bestimmt. Zusätzlich wurden die Rückenfettdicke mittels Ultraschall zum Trockenstellen, zum Umstallen in die Vorbereitergruppe, einen Tag post partum und zum Ausstallen in die Leistungsgruppen (circa zwei Wochen post partum) eingeführt. Die Trockensteh- und Vorbereitungszeit und alle Daten zur Abkalbung, wie Kalbanzahl, Kalbgewicht, Kalbgeschlecht, Kalbeverlauf wurden gesammelt. Darüber hinaus wurde jede Erkrankung, die Milchleistung (Tages-, Wochen-, 305-Tage-Leistung) sowie die Fruchtbarkeitsparameter Zwischentragezeit und Besamungsanzahl erfasst.

Die durchschnittliche postpartale BHB-Konzentration in der ersten Laktationswoche betrug 0,50 mmol/l. Die Prävalenz der subklinischen Ketose belief sich auf 12,7 %. Die

Auswertung ergab eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf die BHB-Konzentration. Bei den erstlaktierenden Tieren ergeben sich die Einflussfaktoren NEFA-Konzentration zur Kalbung, Kalbanzahl und Kalbemonat, wobei die NEFA-Konzentration zur Kalbung den weitaus stärksten Faktor bildet. Im Modell der mehrlaktierenden Kühe sind die signifikanten Einflussfaktoren: Laktationszahl, Kexxtone®-Bolus, Dauer der Trockenstehzeit, Dauer der Vorbereitungszeit, RFD zur Kalbung, Kalbemonat, Kalbanzahl und die antepartale NEFA-Konzentration. Davon ist Kexxtone der stärkste Einflussfaktor, gefolgt von der Dauer der Trockenstehphase. Die NEFA-Konzentration vor der Kalbung und die RFD zur Kalbung besitzen die gleiche Effektstärke. Einen nur geringen Einfluss auf die BHB-Konzentration haben der Kalbemonat, die Laktationszahl und die Kalbanzahl, wobei die Effektstärke der Laktationszahl durch den Faktor Kexxtone reduziert wird. Stärkster Einflussfaktor für die Erkrankung Ketose ist eine BHB-Konzentration am dritten Tag nach der Kalbung $\geq 1,2$ mmol/l. Die BHB-Konzentration erklärt 10,1 % der Variabilität der Ketose. Die weiteren Einflussfaktoren sind Kalbanzahl, Kalbemonat, RFD-Abnahme in den ersten drei Laktationswochen, Dauer der ersten Phase der Trockenstehzeit und Höhe der Milchleistung in Woche drei bis sieben. Zusammen erklären diese Faktoren 28,1 % der Variabilität der Ketose. Die Laktationszahl ergibt keinen weiteren aufklärenden Effekt. Nicht untersuchte Faktoren, wie Genetik, Milchleistung in der Vorlaktation oder Vorerkrankungen könnten die Modellaufklärung erhöhen.

Eine Auswirkung der BHB-Konzentration auf die Fruchtbarkeit konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden. Ebenfalls ergab sich kein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen Mastitis und Lahmheit und der Höhe der BHB-Konzentration. Die BHB-Konzentration steht im Zusammenhang mit der Milchleistung. Tiere, die eine BHB-Konzentration $\geq 1,2$ mmol/l besitzen, haben eine geringere Milchleistung als Kühe mit BHB-Werten $< 1,2$ mmol/l. Je früher eine erhöhte BHB-Konzentration vorliegt, desto größer ist der Milchleistungsverlust. Eine BHB-Konzentration zur Kalbung $\geq 1,2$ mmol/l führt zu einer um 1390 kg geringeren 305-Tage-Leistung. Gesunde Kühe haben eine geringere BHB-Konzentration als kranke Kühe. Der Cutpoint von $\geq 1,2$ mmol/l BHB post partum ist für die Vorhersage von Stoffwechselerkrankungen geeignet. Die Odds Ratio betragen: Labmagenverlagerung OR=19,0 (BHB7), Gebärparese OR=9,3 (BHB0), Retentio secundinarum OR=5,0 (BHB0) und Metritis OR=6,0/2,0 (BHB0/BHB7).

8 Summary

Examination of influencing factors on postpartal concentration of beta-hydroxybutyrate in blood serum of dairy cows and the relationship to animal health and milk production

The supervision of the animals metabolism is a key factor in herd health monitoring during transit period. It is regarded to recognize and prevent subclinical metabolic disorders. Subclinical ketosis is one of the most frequent and economically harmful metabolic disease during transit period. This disease causes losses in milk yield and increases the risk of clinical diseases. The β - hydroxybutyrate concentration (BHB) is an appropriate diagnostic parameter for subclinical ketosis. Furthermore, nonesterified fatty acids (NEFA) are used to identify animals suffering from subclinical ketosis.

The objective of this paper was to examine influencing factors on BHB concentration and the impact of BHB concentration, regarding animal health and milk production. For that purpose, 1,949 cows (Holstein-Friesian) were examined. Specimen collection from 5th April 2013 to 22nd February 2014 compromised calving cows with an average 305-day milk yield of up to 10,750 kg. Milk fat yield reached a total of 3.61 % and milk protein yield 3.15 %. Cows between 1.-11. lactation were found in the dairy herd. Blood samples were taken from the Vena or Arteria coccygea mediana at the time of transition in the close up group, at calving time and three additional samples on day one, three and seven post partum during feeding time in the morning. The parameters BHB and NEFA were determined from blood samples. Additionally, backfat thickness was identified by ultrasound during dry period, at transition in the close up group as well as one day post partum and at exit of the transition-cowshed. The transition period and dates as calving, calf number, weight, gender, calving process were recorded. Moreover, any disease, milk productivity (daily-, weekly-, 305-day milk yield) and fertility parameters were monitored.

Postpartum BHB concentration at the first week averages 0,50 mmol/l. Subclinical ketosis was found with a prevalence of 12.7%. Analysis revealed a variety of influencing factors on BHB concentration. NEFA concentration during calving, calf number and time of calving were determined as influencing factors for heifers. However, NEFA concentration at calving time is the major factor. In the model of multiparous cows most significant influencing factors are: lactation number, Kexxtone®-Bolus, length of transition period, backfat thickness at calving time, month of calving, calf number and antepartum NEFA

concentration. Kexxtone® is the strongest influencing factor, subsequent is the transition period. NEFA concentration before calving and backfat thickness at calving time have the same impact. Calving month, lactation number and calf number just have a small influence on BHB concentration. The impact of the animals lactation number is getting reduced by Kexxtone®. Strongest influencing factor on getting ketosis is a BHB concentration on day 3 after calving ≥ 1.2 mmol/l. Variability of ketosis can be explained by BHB concentration in 10.1 % of cases. Other factors are: calf number, month of calving, difference of backfat thickness in the first three weeks of lactation, time of the dry period and milk yield in week 3-7. Together these factors sum up 28.1 % of the variability of ketosis. The number of lactation does not give a further informative effect. Not considered factors like genetics, milk productivity before lactation or pre-existing illnesses could clarify the model.

There was no shown effect of the BHB concentration on the fertility in this study. Additionally there was no correlation between mastitis and lameness and the BHB concentration level. BHB concentration is related with milk yield. Cows with a BHB concentration of ≥ 1.2 mmol/l have a lower milk productivity as cows with a BHB concentration < 1.2 mmol/l. The earlier there is an increased BHB concentration the bigger is the loss of milk productivity. A BHB concentration of ≥ 1.2 mmol/l during calving leads to a reduction of 305-day milk yield of 1,390 kg. Healthy cows have a lower BHB concentration than sick cows. The cut-off of ≥ 1.2 mmol/l postpartum BHB is suitable to forecast metabolic diseases. Odds ratio are: abomasal displacement OR=19.0 (BHB7), hypocalcaemia OR=9.3 (BHB0), retentio secundinarum OR=5.0 (BHB0) and metritis OR=6.0/2.0 (BHB0/BHB7).

9 Literaturverzeichnis

AKINS, M. S., PERFIELD, K. L., GREEN, H. B., BERTICS, S. J. & SHAVER, R. D. (2014):
Effect of monensin in lactating dairy cow diets at 2 starch concentrations
J Dairy Sci 97: 917-929

ANDERSSON, L. (1982):
Quantitative measurements of ketone bodies in blood and milk as indicators of subclinical ketosis
12. World congress on diseases of cattle. Amsterdam, Netherland: 430-434

ANDERSSON, L. (1984):
Concentrations of blood and milk ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows in relation to the degree of hyperketonaemia and clinical signs
Zentralbl Veterinarmed A 31: 683-693

ANDERSSON, L. (1988):
Subclinical ketosis in dairy-cows
Vet Clin North Am Food Anim Pract 4, 233-251

ANDERSSON, L. & LUNDSTROM, K. (1984):
Milk and blood ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows; methodological studies and diurnal variations
Zentralbl Veterinarmed A 31: 340-349

ANDERSSON, L. & EMANUELSON, U. (1985):
An epidemiological study of hyperketonaemia in Swedish dairy cows
Prev Vet Med 3: 449

ARIELI, A., DICKEN, U., DAGONI, I., SPIRER, Y. & ZAMWEL, S. (2008):
Production and health of cows given monensin prepartum and a high-energy diet postpartum
J Dairy Sci 91: 1845-1851

BAIRD, G. D. (1982):
Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook
J Dairy Sci 65: 1-10

BARNES, M. A., KAZMER, G. W., AKERS, R. M. & PEARSON, R. E. (1985):
Influence of selection for milk yield on endogenous hormones and metabolites in Holstein heifers and cows
J Anim Sci 60: 271-284

BASSETT, J. M. (1978):
Endocrine factors in the control of nutrient utilization: ruminants
Proc Nutr Soc 37: 273-280

BAUER, J., STAUFENBIEL, R., STAUFENBIEL, B., DARGEL, D. & PRIEM, F. (1991):
Vergleichende Bestimmungen ausgewählter Parameter in Blutproben aus der Vena jugularis und der Vena subcutanea abdominis der Milchkuh
Mh vet med 46: 56-60

- BAUMAN, D. E. & CURRIE, W. B. (1980):
Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis
J Dairy Sci 63: 1514-1529
- BELL, A. W. (1995):
Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation
J Anim Sci 73: 2804-2819
- BELYEA, R. L., COPPOCK, C. E. & LAKE, G. B. (1975):
Effects of silage diets on health, reproduction, and blood metabolites of dairy-cattle
J Dairy Sci 58: 1336-1346
- BENDIXEN, P. H., VILSON, B., EKESBO, I. & ASTRAND, D. B. (1987):
Disease frequencies in dairy-cows in Sweden. 3. Parturient Paresis.
Prev Vet Med 5: 87-97
- BERGE, A. C. & VERTENTEN, G. (2014):
A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in Western European dairy herds
J Dairy Sci 97: 2145-2154
- BERGEN, W. G. & BATES, D. B. (1984):
Ionophores: their effect on production efficiency and mode of action
J Anim Sci 58: 1465-1483
- BERGER, A. (1995):
Untersuchungen über die Brauchbarkeit eines Schnelltestes zur semiquantitativen Bestimmung von Beta-Hydroxybuttersäure in Kuhmilch
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, LMU München
- BERGLUND, B. & LARSSON, K. (1983):
Milk ketone-bodies and reproduction performance in post partum dairy cows
International Conference on Production Disease in Farm Animal Proceedings, Uppsala: 153-157
- BERGMAN, E. N. (1971):
Hyperketonemia-ketogenesis and ketone body metabolism
J Dairy Sci 54: 936-948
- BERTICS, S. J., GRUMMER, R. R., CADORNIGA-VALINO, C. & STODDARD, E. E. (1992):
Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation
J Dairy Sci 75: 1914-1922
- BETHE, W. & SCHÄFER, M. (1973):
Zur Brauchbarkeit einiger diagnostischer Methoden zum Nachweis subklinischer Ketose in Milchviehherden
Mh vetmed 28: 541
- BINES, J. A. & HART, I. C. (1978):
Hormonal regulation of the partition of energy between milk and body tissue in adult cattle
Proc Nutr Soc 37: 281-287

- BOBE, G., YOUNG, J. W. & BEITZ, D. C. (2004):
Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows
J Dairy Sci 87: 3105-3124
- BOBE, G., AMIN, V. R., HIPPEN A. R., SHE, P., YOUNG J. W. & BEITZ, D. C. (2008):
Non-invasive detection of fatty liver in dairy cows by digital analyses of hepatic
ultrasonograms
J Dairy Res 75: 84-89
- BORCHARDT, S. (2010):
Untersuchungen zum Einsatz der NEFA und der BHB zur Stoffwechselüberwachung von
Transitkühen unter besonderer Berücksichtigung von gepoolten Serumproben
Dissertation, Klinik für Klauentiere, FU Berlin
- BROCKMAN, R. P. (1979):
Roles for insulin and glucagon in the development of ruminant ketosis - a review
Can Vet J 20: 121-126
- BROSTER, W. H. & BROSTER, V. J. (1984):
Reviews of the progress of dairy science: long term effects of plane of nutrition on the
performance of the dairy cow
J Dairy Res 51: 149-196
- BUTLER, W. R., EVERETT, R. W. & COPPOCK, C. E. (1981):
The relationships between energy balance, milk production and ovulation in postpartum
Holstein cows
J Anim Sci 53: 742-748
- BUTLER, W. R. & SMITH, R. D. (1989):
Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy
cattle
J Dairy Sci 72: 767-783
- CALDERON, D. F. & COOK, N. B. (2011):
The effect of lameness on the resting behavior and metabolic status of dairy cattle during
the transition period in a freestall-housed dairy herd
J Dairy Sci 94, 2883-2894
- CARRIER, J., STEWART, S., GODDEN, S., FETROW, J. & RAPNICKI, P. (2004):
Evaluation and use of three cow-side tests for detection of subclinical ketosis in early
postpartum cows
J Dairy Sci 87: 3725-3735
- CHAPINAL, N., CARSON, M., DUFFIELD, T. F., CAPEL, M., GODDEN, S., OVERTON,
M., SANTOS, J. E. & LEBLANC, S. J. (2011):
The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period
J Dairy Sci 94: 4897-4903
- COMPTON, C. W., YOUNG, L. & MCDOUGALL, S. (2015):
Efficacy of controlled-release capsules containing monensin for the prevention of
subclinical ketosis in pasture-fed dairy cows
N Z Vet J 63: 249-253
- COPPOCK, C. E. (1985):
Energy nutrition and metabolism of the lactating dairy cow

J Dairy Sci 68: 3403-3410

CURTIS, C. R., ERB, H. N., SNIFFEN, C. J., SMITH, R. D. & KRONFELD, D. S. (1985):
Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders,
and mastitis in Holstein cows
J Dairy Sci 68: 2347-2360

DAETZ, C. (2009):
Untersuchungen zur Konditionsentwicklung bei Milchkühen in der Trockenstehperiode
mittels ultrasonographischer Messung der Rückenfettdicke und deren Einfluss auf
Leistung, Fruchtbarkeit und Tiergesundheit in der Früh lactation
Dissertation, Klinik für Klauentiere, FU Berlin

DALE, H., VIK-MO, L. & FJELLHEIM, P. (1979):
A field survey of fat mobilization and liver function of dairy cows during early lactation.
Relationship to energy balance, appetite and ketosis
Nordisk Veterinaermedicin 31: 97-105

DARGEL, D. (1987):
Enzymatic determination of acetate and d-3-Hydroxybutyrate in blood and milk of
cows
Mh vetmed 42: 244-247

DE BOER, G., TRENKLE, A. & YOUNG, J. W. (1985):
Glucagon, insulin, growth hormone, and some blood metabolites during energy restriction
ketonemia of lactating cows
J Dairy Sci 68: 326-337

DE VRIES, M. J. & VEERKAMP, R. F. (2000):
Energy balance of dairy cattle in relation to milk production variables and fertility
J Dairy Sci 83: 62-69

DEUTSCHER BUNDESTAG (2013):
K (2013) 529 vom Jan 2013
Anhang I: Zulassung und Anwendung des Tierarzneimittels Kexxtone, Drucksache
17/14702

DHAKAL, K., MALTECCA, C., CASSADY, J. P., BALOCHE, G., WILLIAMS, C. M. &
WASHBURN, S. P. (2013):
Calf birth weight, gestation length, calving ease, and neonatal calf mortality in Holstein,
Jersey, and crossbred cows in a pasture system
J Dairy Sci 96: 690-698

DIEKMANN, L. (1986):
Variation des Acetons in der Milch und seine Brauchbarkeit als Indikator für die
Energiebilanz bei Milchkühen
Dissertation, Agrarwissenschaftliche Fakultät der Christian-Albechts-Universität zu Kiel

DIEKMANN, L., PABST, K. & GRAVERT, H. O. (1986):
Routine analysis of acetone in milk by flow-injection analysis.
Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte 38: 205-213

DIRKSEN, G. (1974):
Ketose des Rindes- Klinische Beobachtungen über Ätiologie und Prophylaxe

VIII. International Meeting on Diseases of Cattle. VI. Congresso della Societa' Italiana Di Buiatria, Mailand, Italien: 345-355

DIRKSEN, G. (1994):
Kontrolle von Stoffwechselstörungen bei Milchkühen an Hand von Milchparametern
XVII. World Buiatrics Congress, Bologna: 35-45

DIRKSEN, G., BREITNER, W. & BERGER, A. (1995):
Diagnosis of ketosis - semiquantitative determination of beta-hydroxybutyric acid in milk
by means of a new test strip
Tierarztl Umsch 50: 239-244

DIRKSEN, G., HAGERTTHEEN, C., ALEXANDERKATZ, M. & BERGER, A. (1997):
Monitoring of dairy cows for metabolic imbalances during high lactation by means of milk
parameters. 2. Milk acetone, acetoacetate and beta-hydroxybutyrate
Tierarztl Umsch 52: 476

DIRKSEN, G., LIEBICH, H. G., BROSI, G., HAGEMMEISTER, H. & MAYER, E. (1984):
Morphology of the rumen mucosa and fatty acid absorption in cattle--important factors for
health and production
Zentralbl Veterinarmed A 31: 414-430

DOHOO, I. R. & MARTIN, S. W. (1984):
Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease
Can J Comp Med 48: 1-5

DOHOO, I. R., MARTIN, S. W. & STRYHN, H. (2003):
Screening and diagnostic tests
Buch: Veterinary epidemiologic research, University of Prince Edward Island, 1. Auflage
Charlottetown, Canada: 85-120

DOMECQ, J. J., SKIDMORE, A. L., LLOYD, J. W. & KANEENE, J. B. (1997):
Relationship between body condition scores and conception at first artificial insemination
in a large dairy herd of high yielding holstein cows
J. Dairy Sci. 80: 113-120

DRACKLEY, J. K. (1999):
ADSA Foundation Scholar Award. Biology of dairy cows during the transition period: the
final frontier?
J Dairy Sci 82: 2259-2273

DRACKLEY, J. K., OVERTON, T. R. & DOUGLAS, G. N. (2001):
Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during
the periparturient period
J Dairy Sci 84 (E: Suppl.): E100-E112

DRACKLEY, J. K., VEENHUIZEN, J. J., RICHARD, M. J. & YOUNG, J. W. (1991):
Metabolic changes in blood and liver of dairy cows during either feed restriction or
administration of 1,3-butanediol
J Dairy Sci 74: 4254-4264

DRONG, C., MEYER, U., VON SOOSTEN, D., FRAHM, J., REHAGE, J., BREVES, G. &
DANICKE, S. (2015):
Effect of monensin and essential oils on performance and energy metabolism of transition
dairy cows

J Anim Physiol Anim Nutr: 1-15

DUFFIELD, T. F., KELTON, D. F., LESLIE, K. E., LISSEMORE, K. D. & LUMSDEN, J. H. (1997):

Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario

Can Vet J 38: 713-718

DUFFIELD, T. F., LESLIE, K. E., SANDALS D., LISSEMORE K., MCBRIDGE B. W., LUMSDEN J. H., DICK, P. & BAGG, R. (1999):

Effect of a monensin-controlled release capsule on cow health and reproductive performance

J Dairy Sci 82: 2377-2384

DUFFIELD, T. F., LISSEMORE, K. D., MCBRIDE, B. W. & LESLIE, K. E. (2009):

Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production

J Dairy Sci 92: 571-580

DUFFIELD, T. F., RABIEE, A. R. & LEAN, I. J. (2008):

A meta-analysis of the impact of monensin in lactating dairy cattle. Part 1. Metabolic effects

J Dairy Sci 91: 1334-1346

DUFFIELD, T. F., SANDALS, D., LESLIE, K. E., LISSEMORE, K., MCBRIDE, B. W., LUMSDEN, J. H., DICK, P. & BAGG, R. (1998):

Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows

J Dairy Sci 81: 2866-2873

EICHER, R., LIESEGANG, A., BOUCHARD, E. & TREMBLAY, A. (1999):

Effect of cow-specific factors and feeding frequency of concentrate on diurnal variations of blood metabolites in dairy cows

Am J Vet Res 60: 1493-1499

EMERY, R. S., HAFS, H. D., ARMSTRONG & SNYDER, W. W. (1969):

Prepartum grain feeding effects on milk production mammary edema and incidence of diseases

J Dairy Sci 52: 345-351

EMERY, R. S., LIESMAN, J. S. & HERDT, T. H. (1992):

Metabolism of long chain fatty acids by ruminant liver

J Nutr 122: 832-837

EMMERT, M. & WENDT, K. (1991):

Studies into correlations between feeding-related metabolic disorders and damage to udder health of dairy-cattle

Mh vetmed 46: 538-542

ENJALBERT, F., NICOT, M. C., BAYOURTHE, C. & MONCOULON, R. (2001):

Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis

J Dairy Sci 84: 583-589

EUROPÄISCHE KOMMISSION (2013):

Verordnung (EG) Nr 726/2004

Kexxtone, Monensin, Anhang1: Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

FAIRFIELD, A. M., PLAIZIER, J. C., DUFFIELD, T. F., LINDINGER, M. I., BAGG, R., DICK, P. & MCBRIDE, B. W. (2007)
Effects of prepartum administration of a monensin controlled release capsule on rumen pH, feed intake, and milk production of transition dairy cows
J Dairy Sci 90, 937-945

FLUX, D. S., MACKENZIE, D. D. S. & WILSON, G. F. (1984):
Plasma metabolite and hormone concentrations in Friesian cows of differing genetic merit measured at 2 feeding levels
Anim Prod 38: 377-384

FORBES, J. M. (1969):
Effect of pregnancy and fatness on volume of rumen contents in ewe
J Agri Sci 72: 119

FRANKLIN, S. T., YOUNG, J. W. & NONNECKE, B. J. (1991):
Effects of ketones, acetate, butyrate, and glucose on bovine lymphocyte proliferation
J Dairy Sci 74: 2507-2514

FRANZ, H. & KLUG, F. (1989):
Relationship between performance potential and ketosis of dairy-cows under loose housing conditions
Mh vetmed 44: 335-337

FREITAG, M. (1995):
Stoffwechselstörungen frühzeitig erkennen
Milchpraxis 33: 166-167

FUKATSU, A., SATO, N., S. & SHIMIZU, H. (1996):
Fifty-mile walking race suppresses neutrophil bactericidal function by inducing increases in cortisol and ketone bodies
Life Sci 58: 2337-2343

FÜRLL, M. (1988):
Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, KMU Leipzig

FÜRLL, M. DABBAG'H., M. N. & HOOPS, M. (2001):
Ketose bei Kühen
Grosstierpraxis 4: 28-39

GARDNER, R. W. (1969):
Interactions of energy levels offered to Holstein cows prepartum and postpartum. I. Production responses and blood composition changes
J Dairy Sci 52: 1973-1984

GEISHAUSER, T., LESLIE, K., KELTON, D. & DUFFIELD, T. (1998):
Evaluation of five cow-side tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows
J Dairy Sci 81(2): 438-443

GEISHAUSER, T., LESLIE, K., TENHAG, J. & BASHIRI, A. (2000):

Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows

J Dairy Sci 83: 296-299

GERLOFF, B. J. (2000):

Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows

Vet Clin North Am Food Anim Pract 16: 283-292

GIESECKE, D. (1990):

Metabolische Leistungsgrenzen bei Milchkühen

Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh

HU Berlin:3

GIESECKE, D., BECK, U. & EMMANUEL, B. (1985):

Ketogenic regulation by certain metabolites in rumen epithelium

Comp Biochem Physio Part B 81: 863-867

GIESECKE, D., MEYER, J. & VEITTINGER, W. (1983):

Plasma insulin level and insulin response in high-yielding dairy cows at the onset of lactation

V. International Conference on Production Disease in Farm Animal Proceedings, Uppsala

GOFF, J. P. & HORST, R. L. (1997):

Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders

J Dairy Sci 80, 1260-1268

GRAVERT, H. O. (1991):

Indicators for assessment of energy-balance in high-yielding cows

Mh vetmed 46: 536-537

GRAVERT, H. O., LANGNER, R., DIEKMANN, L., PABST, K. & SCHULTECOERNE, H. (1986):

Ketone-bodies in milk as indicators for energy-balance in dairy cows

Züchtungskunde 58: 309-318

GREEN, D. A., BRINK D. R. & BAUER M. L. (1994):

Characterization of feed-intake and estradiol-17-beta during gestation and lactation in twin-bearing ewes

Small Ruminant Res 13: 153-158

GREEN, B. L., MCBRIDE, B. W., SANDALS, D., LESLIE, K. E., BAGG, R. & DICK, P. (1999):

The impact of a monensin controlled-release capsule on subclinical ketosis in the transition dairy cow

J Dairy Sci 82: 333-342

GROHN, Y., LINDBERG, L. A., BRUSS, M. L. & FARVER, T. B. (1983):

Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy cows

J Dairy Sci 66: 2320-2328

GROHN, Y., SALONIEMI, H. & SYVAJARVI, J. (1986):

An epidemiological and genetic study on registered diseases in Finnish Ayrshire cattle. I.

The data, disease occurrence and culling

Acta Vet Scand 27: 182-195

- GROHN, Y. T., EICKER, S. W., DUCROCQ, V. & HERTL, J. A. (1998):
Effect of diseases on the culling of Holstein dairy cows in New York State
J Dairy Sci 81: 966-978
- GRUMMER, R. R. (1993):
Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows
J Dairy Sci 76: 3882-3896
- GRUMMER, R. R. (1995):
Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow
J Anim Sci 73: 2820-2833
- GRUMMER, R. R., HOFFMAN, P. C., LUCK, M. L. & BERTICS, S. J. (1995):
Effect of prepartum and postpartum dietary energy on growth and lactation of primiparous cows
J Dairy Sci 78: 172-180
- GÜRTLER, H. (1988):
Fettmobilisation des Rindes
Buch: Krankheiten des Rindes. Rosenberger, G., 3. Auflage, Kapitel:
Kohlenhydratstoffwechsel: 1051
- HAMMON, D. S., EVJEN, I. M., DHIMAN, T. R., GOFF, J. P. & WALTERS, J. L. (2006):
Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders
Vet Immunol Immunopathol 113: 21-29
- HARASZTI, J. (1990):
The diagnostic and prognostic significance of ketonuria for the prognosis of reproductive disorders in dairy cows
Dtsch Tierarztl Wochenschr 97: 407
- HARASZTI, J., HUSZENICZA, G., MOLNAR, L. & HORKAI, B. (1982):
Ante partum changes of various metabolic blood parameters and their significance for the prediction of postpartum reproduction chances
Dtsch Tierarztl Wochenschr 89: 357-361
- HARRISON, R. O., FORD, S. P., YOUNG, J. W., CONLEY, A. J. & FREEMAN, A. E. (1990):
Increased milk production versus reproductive and energy status of high producing dairy cows
J Dairy Sci 73: 2749-2758
- HERDT, T. H. & EMERY, R. S. (1992):
Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism
Vet Clin North Am Food Anim Pract 8: 91-106
- HERDT, T. H., GOEDERS, L., LIESMAN, J. S. & EMERY, R. S. (1983):
Test for estimation of bovine hepatic lipid content
J Am Vet Med Assoc 182: 953-955
- HERDT, T. H., WENSING, T., HAAGSMAN, H. P., VANGOLDE, L. M. G. & BREUKINK, H. J. (1988):
Hepatic triacylglycerol synthesis during a period of fatty liver development in sheep
J Anim Sci 66: 1997-2013

- HEUER, C., SCHUKKEN, Y. H. & DOBBELAAR, P. (1999):
Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds
J Dairy Sci 82: 295-304
- HOLTENIUS, K., AGENAS, S., DELAVALD, C. & CHILLIARD, Y. (2003):
Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses
J Dairy Sci 86: 883-891
- HOLTENIUS, P. & HOLTENIUS, K. (1996):
New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review
Zentralbl Veterinarmed A 43: 579-587
- HOVE, K. (1978):
Maintenance of lactose secretion during acute insulin deficiency in lactating goats
Acta Physiol Scand 103: 173-179
- HOVE, K. & HALSE, K. (1983):
Energy metabolism in ruminants with special emphasis on ketosis and fertility
International Conference on Production Disease in Farm Animal Proceedings, Uppsala:
115-123
- HUSZENICZA, G. & HARASZTI, J. (1990):
Die diagnostische Bedeutung der Ketonurie für die Vorhersage von Fortpflanzungsstörungen bei Kühen
Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkühe, HU Berlin: 175
- INGVARTSEN, K. L. (2006):
Feeding- and management-related diseases in the transition cow physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases
Anim Feed Sci Tech. 126: 277-308
- INGVARTSEN, K. L., DEWHURST, R. J. & FRIGGENS, N. C. (2003):
On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper
Livest Prod Sci 83: 277-308
- JEZIE, A., MAGR, H. Y. & SEYED, M. G. (2005):
Evaluation of fatty infiltration of the liver in dairy cattle through digital analysis of hepatic ultrasonograms
Vet Radiol Ultrasound 35: 120-123
- JORRITSMA, R., BALDEE, S. J. C., SCHUKKEN, Y. H., WENSING, T. & WENTINK, G. H. (1998):
Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis
Vet Quart 20: 108-110
- JORRITSMA, R., CESAR, M. L., HERMANS, J. T., KRUITWAGEN, C. L. J. J. & KRUIP, T. A. M. (2004):
Effects of non-esterified fatty acids on bovine granulosa cells and developmental potential of oocytes in vitro
Anim Reprod Sci. 81: 225-235
- JORRITSMA R., JORRITSMA H., SCHUKKEN Y. H., BARTLETT P. C., WENSING T. & WENTINK, G. H. (2001):

Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the netherlands
Livest Prod Sci 68: 53-60

KALAITZAKIS, E., PANOUSIS, N., ROUBIES, N., GIADINIS, N., KALDRYMIDOU, E., GEORGIADIS, M. & KARATZIAS, H. (2010):
Clinicopathological evaluation of downer dairy cows with fatty liver
Can Vet J 51: 615-622

KAUPPINEN, K. (1983):
Influence of bovine ketosis and liver damage on reproductive performance and annual milk yield
International conference on production disease in farm animal proceedings, Uppsala: 124-128

KAZMER, G. W., BARNES, M. A., AKERS, R. M. & PEARSON, R. E. (1986):
Effect of genetic selection for milk yield and increased milking frequency on plasma growth hormone and prolactin concentration in Holstein cows
J Anim Sci 63: 1220-1227

KLAWUHN, D. (1992):
Vergleich der Rückenfettdicke mit dem über die Gesamtkörperwasserbestimmung ermittelten Körperfettgehalt bei Rindern
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, HU Berlin

KLUCINSKI, W., DEGORSKI, A., MIERNIK-DEGORSKA, E., TARGOWSKI, S. & WINNICKA, A. (1988):
Effect of ketone bodies on the phagocytic activity of bovine milk macrophages and polymorphonuclear leukocytes
Zentralbl Veterinarmed A 35: 632-639

KLUG, F., FRANZ, H., REHBOCK, F. & Bethge, B. (1989):
Tierzüchterische Gesichtspunkte zum Auftreten der Ketose bei Milchkühen
Mh vetmed 44: 332-335

KLUG, F., REHBOCK, F. & WANGLER, A. (2004):
Aktuelle Probleme bei der Milchkuh. Ketose- Ovarialzyste- Nutzungsdauer. Züchterische Möglichkeiten zur Stabilisierung der Gesundheit
Lehmanns Media GmbH, 1. Auflage, Kapitel Ketose

KOLB, E. (1981):
Recent biochemical findings on mechanism underlying genesis and utilization of ketone-bodies
Mh vetmed 36: 625-629

KOMATSU, T., ITOH, F., KUSHIBIKI, S. & HODATE, K. (2005):
Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows
J Anim Sci 83: 57-564

KROGH, M. A., TOFT, N. & ENEVOLDSEN, C. (2011):
Latent class evaluation of a milk test, a urine test, and the fat-to-protein percentage ratio in milk to diagnose ketosis in dairy cows
J Dairy Sci 94: 2360-2367

KRONFELD, D. S. (1971):

Hypoglycemia in ketotic cows
J Dairy Sci 54: 949-961

KRONFELD, D. S. (1982):
Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency, and spontaneous ketosis in dairy cows
J Dairy Sci 65: 2204-2212

KRONSCHNABL, C. (2010):
Ermittlung von laktationsspezifischen Prognosebereichen zur Beurteilung der Konzentration von Blutparametern beprobter Milchkühe
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, LMU München

KÜMEL-MÖLLERING, M. & ROSSOW, N. (1994):
Einsatz von Daten der Milchleistungsprüfung zur indirekten Beurteilung des Stoffwechselstatus von Milchkühen
Mh vetmed 49: 115-119

LACHMANN, I., JURCZYK, K. & STAUFENBIEL, R. (1990):
Untersuchungen zum Energiestoffwechsel von Milchkühen in der Trockenstehperiode und bis zum 100. Laktationstag der Folgelaktation
Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh, Berlin, HU Berlin: 143

LANGNER, R. (1985):
Ketonkörper in der Milch als Indikator für die Energiebilanz von Milchkühen
Dissertation, Agrarwissenschaftliche Fakultät CAU Kiel

LEBLANC, S. J., LESLIE, K. E. & DUFFIELD, T. F. (2005):
Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle
J Dairy Sci 88: 159-170

LEFFEL, E. C. & SHAW, J. C. (1957):
Studies on ketosis in dairy cattle XXI. Effect of different levels of protein and energy intake
J Dairy Sci 40: 981-988

LINNEEN, S. K., MCGEE, A. L., COLE, J. R., JENNINGS, J. S., STEIN, D. R., HORN, G. W. & LALMAN, D. L. (2015):
Supplementation of monensin and optimase to beef cows consuming low-quality forage during late gestation and early lactation
J Anim Sci 93: 3076-3083

LOTTHAMMER, K. H., BOEHNKE, H. J. & MORAWIETZ, M. (1988):
The relationship between different blood parameters as criteria for metabolic disorders and the milk cell count in dairy cows
Dtsch Tierarztl Wochenschr 95: 379-384

MAHRT, A., BURFEIND, O. & HEUWIESER, W. (2014):
Effects of time and sampling location on concentrations of beta-hydroxybutyric acid in dairy cows
J Dairy Sci 97: 291-298

MARKUSFELD, O. (1985): Relationship between overfeeding, metritis and ketosis in high yielding dairy cows
Vet Rec 116: 489-491

- MARKUSFELD, O. (1987):
Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits
J Dairy Sci 70: 158-166
- M CART, J. A., NYDAM, D. V. & OETZEL, G. R. (2012):
Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle
J Dairy Sci 95: 5056-5066
- MCCARTHY, M. M., YASUI, T., RYAN, C. M., PELTON, S. H., MECHOR, G. D. & OVERTON, T. R. (2015):
Metabolism of early-lactation dairy cows as affected by dietary starch and monensin supplementation
J Dairy Sci 98: 3351-3365
- MCNAMARA, J. P. (1991):
Regulation of adipose tissue metabolism in support of lactation
J Dairy Sci 74: 706-719
- MEE, J. F. (2008):
Prevalence and risk factors for dystocia in dairy cattle: a review
Vet J 176: 93-101
- MEYLAN, M. (2004):
Die wichtigsten Stoffwechselstörungen der Wiederkäuer
Fortbildungsskript, Wiederkäuerklinik, Vetsuisse Fakultät Bern
- MICHEL, G. (2002):
Untersuchung von Hochleistungsmilchviehherden mit der Milchacetonbestimmung
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, FU Berlin
- MIETTINEN, P. V. (1992):
Effect of feeding on the energy balance and fertility in dairy cows
Tierarztl Prax 20: 149-152
- MIETTINEN, P. V. (1994):
Relationship between milk acetone and milk yield in individual cows
Zentralbl Veterinarmed A 41: 102-109
- MIETTINEN, P. V. A. (1990):
Metabolic balance and reproductive performance in finnish dairy cows
Zentralbl Veterinarmed A 37: 417-424
- MORROW, D. A. (1976):
Fat cow syndrome
J Dairy Sci 59: 1625-1629
- MOYES, K. M. (2015):
Nutrient partitioning during intramammary inflammation: A key to severity of mastitis and risk of subsequent diseases?
J Anim Sci 93: 5586-5593
- MOYES, K. M., LARSEN, T., FRIGGENS, N. C., DRACKLEY, J. K. & INGVARTSEN, K. L. (2009):

Identification of potential markers in blood for the development of subclinical and clinical mastitis in dairy cattle at parturition and during early lactation
J Dairy Sci 92: 5419-5424

MÜLLER, K.-H. & SCHÄFER, M. (1979): Untersuchungen zur Häufigkeit und Dauer der Ketonurie bei Milchkühen
Mh Vet Med 34: 481-484

MULLINS, C. R., MAMEDOVA, L. K., BROUK, M. J., MOORE, C. E., GREEN, H. B., PERFIELD, K. L., SMITH, J. F., HARNER, J. P. & BRADFORD, B. J. (2012):
Effects of monensin on metabolic parameters, feeding behavior, and productivity of transition dairy cows
J Dairy Sci 95: 1323-1336

NIELEN, M., AARTS, M. G., JONKERS, A. G., WENSING, T. & SCHUKKEN, Y. H. (1994):
Evaluation of two cow-side tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows
Can Vet J 35: 229-232

NIELSEN, N. I., INGVARTESEN, K. L. & LARSEN, T. (2003):
Diurnal variation and the effect of feed restriction on plasma and milk metabolites in TMR-fed dairy cows
Zentralbl Veterinarmed A 50: 88-97

NIKKHAH, A., FUREDI, J. C., KENNEDY, A. D., CROW, G. H. & PLAIZIER, J. C. (2008):
Effects of feed delivery time on feed intake, milk production, and blood metabolites of dairy cows
J Dairy Sci 91: 4249-4260

ODENSTEN, M. O., CHILLIARD, Y. & HOLTENSIUS, K. (2005):
Effects of two different feeding strategies during dry-off on metabolism in high-yielding dairy cow
J Dairy Sci 88: 2072-2082

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

OLSON, K. M., CASSELL, B. G., MCALLISTER, A. J. & WASHBURN, S. P. (2009):
Dystocia, stillbirth, gestation length, and birth weight in Holstein, Jersey, and reciprocal crosses from a planned experiment
J Dairy Sci 92: 6167-6175

OSPINA, P. A., MCART, J. A., OVERTON, T. R., STOKOL, T. & NYDAM, D. V. (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., NYDAM, D. V., STOKOL, T. & OVERTON, T. R. (2010):
Associations of elevated nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States
J Dairy Sci 93: 1596-1603

- PEDRON, O., CHELI, F., SENATORE, E., BAROLI, D. & RIZZI, R. (1993):
Effect of body condition score at calving on performance, some blood parameters, and milk fatty acid composition in dairy cows
J Dairy Sci 76: 2528-2535
- PIATKOWSKI, B., VOIGT, J. & GIRSCHEWSKI, H. (1977):
Effect of high-carbohydrate diets in form of sugar-beet on glucose and ketone body levels in blood-serum of highly pregnant and freshly lactating cows
Arch of Anim Nutr 27: 731-735
- PLAIZIER, J. C., FAIRFIELD, A. M., AZEVEDO, P. A., NIKKHAH, A., DUFFIELD, T. F., CROW, G. H., BAGG, R., DICK, P. & MCBRIDE, B. W. (2005):
Effects of monensin and stage of lactation on variation of blood metabolites within twenty-four hours in dairy cows
J Dairy Sci 88: 3595-3602
- QUIROZ-ROCHA, G. F., LEBLANC, S. J., DUFFIELD, T. F., JEFFERSON, B., WOOD, D., LESLIE, K. E. & JACOBS, R. M. (2010):
Effect of sampling time relative to the first daily feeding on interpretation of serum fatty acid and beta-hydroxybutyrate concentrations in dairy cattle
J Dairy Sci 93: 2030-2033
- RABOISSON, D., MOUNIE, M., KHENIFAR, E. & MAIGNE, E. (2015):
The economic impact of subclinical ketosis at the farm level: Tackling the challenge of over-estimation due to multiple interactions
Prev Vet Med 122: 417-425
- RABOISSON, D., MOUNIE, M. & MAIGNE, E. (2014):
Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review
J Dairy Sci 97: 7547-7563
- REDETZKY, R., HAMANN, J. & KROMKER, V. (2003):
Influence of the sampling site on blood constituents of high-yielding dairy cows
Tierarztl Prax G 31: 308-313
- REID, I. M. (1980):
Incidence and severity of fatty liver in dairy cows
Vet Rec 107: 281-284
- REID, I. M. & COLLINS, R. A. (1980):
The pathology of post-parturient fatty liver in high-yielding dairy cows
Invest Cell Pathol 3: 237-249
- ROBERTS, T., CHAPINAL, N., LEBLANC, S. J., KELTON, D. F., DUBUC, J. & DUFFIELD, T. F. (2012);
Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk
J Dairy Sci 95: 3057-3063
- ROSSOW, N. & BOLDUAN, G. (1994):
Fettmobilisation der Milchkuh
Buch: Stoffwechselstörungen bei Haustieren
Gustav-Fischer Verlag, Jena; Stuttgart: 51-64
- ROSSOW, N., STAUFENBIEL, B., STAUFENBIEL, R. & BAUER, J. (1989):

Monitoring of metabolism of dairy-cows by rating and correction of body-fat development
Mh vetmed 44: 590-594

ROSSOW, N., STAUFENBIEL, B., STAUFENBIEL, R., GURTLER, H., DARGEL, D. & NEUER, R. (1991):
Evaluation of increased ketone-body concentrations in dairy-cows
Mh vetmed 46: 11-17

ROSSOW, N. & STAUFENBIEL, R. (1983):
Disorders of lipid-metabolism in dairy-cow, with particular reference to lipolysis
Mh vetmed 38: 404-409

ROTHERA, A. C. H. (1908):
Note on the sodium nitro-prusside reaction for acetone
J Physiol 37: 491-494

RUEGG, P. L. (2003):
Investigation of mastitis problems on farms
Vet Clin North Am Food Anim Pract 19: 47-73

SAARINEN, P. & SHAW, J. C. (1950):
Studies on ketosis in dairy cattle. XIII: Lipids and ascorbic acid in the liver and adrenals of cows with spontaneous and fasting ketosis
J Dairy Sci 33: 515-525

SALONIEMI, H., GROHN, Y. & SYVAJARVI, J. (1986):
An epidemiological and genetic study on registered diseases in Finnish Ayrshire cattle. II. Reproductive disorders
Acta Vet Scand 27: 196-208

SAUER, F. D., FELLNER, V., KINSMAN, R., KRAMER, J. K., JACKSON, H. A., LEE, A. J. & CHEN, S. (1998):
Methane output and lactation response in Holstein cattle with monensin or unsaturated fat added to the diet
J Anim Sci 76: 906-914

SCHÄFER, M. (1988):
Ketose des Rindes
Buch: Innere Krankheiten der Haustiere Band II: Funktionelle Störungen, ROSSOW, N. & HORVATH, Z., Gustav-Fischer Verlag, Jena, Stuttgart: 231

SCHÄFER, M. & BETHE, W. (1976):
Zum Vorkommen der Ketose in unseren Milchviehbeständen
Mh vetmed 31: 505-508

SCHÄFER, M. & FÜRLI, M. (1988):
Auswirkungen des Einsatzes qualitätsgeminderter Silagen auf den Stoffwechsel und die Leistung von Rindern
Tierzucht 42: 460-462

SCHILLINGER, D. (1979):
Untersuchungen über die spontane und durch Glukokortikoidapplikation induzierte Glukosurie beim Rind
Tierarztl Umsch 34: 489-496

- SCHMIDT, G. H. & SCHULTZ, L. H. (1959):
Effect of 3 levels of grain feeding during the dry period on the incidence of ketosis, severity of udder edema, and subsequent milk production of dairy cows
J Dairy Sci 42: 170-179
- SCHRÖDER, U. J. (2000):
Untersuchungen zur Konditionsbeurteilung mittels ultrasonografischer Messung der Rückenfettdicke als Grundlage zur Anwendung in der Bestandsbetreuung von Milchviehherden
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, FU Berlin
- SCHULTZ, L. H. (1971):
Management and nutritional aspects of ketosis
J Dairy Sci 54: 962-973
- SEIFI, H. A., LEBLANC, S. J., LESLIE, K. E. & DUFFIELD, T. F. (2011):
Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle
Vet J 188: 216-220
- SHAW, J. C. (1956):
Ketosis in dairy cattle - a review
J Dairy Sci 39: 402-434
- SHIN, E. K., JEONG, J. K., CHOI, I. S., KANG, H. G., HUR, T. Y., JUNG, Y. H. & KIM, I. H. (2015):
Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows
Theriogenology 84: 252-260
- SILVA-DEL-RIO, N., FRICKE, P. M. & GRUMMER, R. R. (2010):
Effects of twin pregnancy and dry period feeding strategy on milk production, energy balance, and metabolic profiles in dairy cows
J Anim Sci 88: 1048-1060
- SLANINA, L. & HLINKA, D. (1990):
Zur kritischen biologischen Phase (KBP) der Milchkuh
Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkühe, Berlin, HU Berlin: 233
- SORDILLO, L. M. (2016):
Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity
J Dairy Sci 99: 1-16
- STANGASSINGER, M. (2011):
Gibt es für Milchkühe eine Leistungsgrenze? Anmerkungen aus physiologischer Sicht
Tierarztl Prax G 39: 253-261
- STAUFENBIEL, B. (1989):
Experimentelle Untersuchungen zur Beurteilung der Energiebilanz der Milchkuh
Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät,
- STAUFENBIEL, R. (1981):
Zur Lipogenese des Rindes
Diplomarbeit, Humboldt-Universität Berlin
- STAUFENBIEL, R. (1992b):

- Energie- und Fettstoffwechsel des Rindes Untersuchungskonzept und Messung der Rückenfettdicke
Mh vetmed 47: 467-474
- STAUFENBIEL, R. (2001):
Sind unsere Hochleistungskühe noch gesund?
Milchrind 2: 46-49
- STAUFENBIEL, R., BORCHARDT, S., ZECHNER, G. & MARTENS, H. (2008):
Untersuchungen zur diagnostischen Aussagekraft der NEFA im Vergleich zu anderen Parametern bei der Bewertung des Energiestoffwechsels der Milchkuh im peripartalen Zeitraum
7. Berlin-Brandenburgischer Rindertag, Klinik für Klauentiere, FU Berlin
- STAUFENBIEL, R., LANGHANS, J., BAUER, J., DARGEL, D., ROSSOW, N. & LEUTHOLD, G. (1989):
Untersuchungen zur Beurteilung der postpartalen Energiebilanz der Milchkuh
Mh vetmed 44: 594-598
- STAUFENBIEL, R., LUGNER, D., LUGNER, E., DARGEL, D. & ROSSOW, N. (1991):
Assessment of liver fat levels in dairy-cow
Mh vetmed 46: 798-805
- STAUFENBIEL, R., ROSSOW, N., STAUFENBIEL, B. & BAUER, J. (1990):
Untersuchungsgrößen des Energie- und Fettstoffwechsels beim Rind
Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh, Berlin, HU Berlin: 26
- STAUFENBIEL, R., SCHRÖDER, U., GELFERT, C.-C. & PANICKE, L. (2003):
Körperkondition und Stoffwechselstabilität als Grundlage für eine hohe Milchleistung bei ungestörter Fruchtbarkeit und allgemeiner Gesundheit von Milchkühen
Arch Tierz 46: 513-526
- STAUFENBIEL, R., STAUFENBIEL, B., ROSSOW, N., KLUKAS, H. & JOHANNSEN, U. (1993):
Diagnosis of fatty liver in dairy cows
Dtsch Tierarztl Wochenschr 100: 225-230
- STÖBER, M. (1978):
Azetonämie, Azetonurie (Ketose)
Buch: Krankheiten des Rindes, ROSENBERGER, G., Paul Parey Verlag 2. Auflage, Berlin: 1051-1067
- STÖBER, M. (2006):
Fütterungs- und stoffwechselbedingte Krankheiten der Leber
Buch: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, ROSENBERGER, G., Paul Parey Verlag, 5. Auflage, Stuttgart: 648-652
- STÖBER, M. & DIRKSEN, G. (1982):
Lipid mobilization syndrome (fattening syndrome) of the dairy cow
Prakt Tierarzt 63: 79-88
- SUTHAR, V. S., CANELAS-RAPOSO, J., DENIZ, A. & HEUWIESER, W. (2013):
Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows
J Dairy Sci 96: 2925-2938

SUTTON, J. D., HART, I. C., MORANT, S. V., SCHULLER, E. & SIMMONDS, A. D. (1988):

Feeding frequency for lactating cows: diurnal patterns of hormones and metabolites in peripheral blood in relation to milk-fat concentration

Br J Nutr 60: 265-274

TOTH, L., CSENDES, P. & GAAL, T. (1989):

The significance of ketonuria in lactating cows

Dtsch Tierarztl Wochenschr 96: 10-14

TOWNSEND, J. (2011):

Cowside tests for monitoring metabolic disease

20th Tri-State Dairy Nutrition Conference, Ohio State, Purdue & Michigan Universities: 55-60

TYÖPÖNEN, J. & KAUPPINEN, K. (1980):

The stability and automatic determination of ketone bodies in blood samples taken in field conditions

Acta Vet Scand 21: 55-61

VAGTS, H. (2000):

Der Einfluss der Ketose auf die Eutergesundheit und Milchqualität

Dissertation, Veterinärmedizinische Fakultät, FU Berlin

VANHOLDER, T., PAPAN, J., BEMERS, R., VERTENTEN, G. & BERGE, A. C. (2015):

Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands

J Dairy Sci 98: 880-888

VAZQUEZ-ANON, M., BERTICS, S., LUCK, M., GRUMMER, R. R. & PINHEIRO, J. (1994):

Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows

J Dairy Sci 77: 1521-1528

VEENHUIZEN, J. J., DRACKLEY, J. K., RICHARD, M. J., SANDERSON, T. P., MILLER, L. D. & YOUNG, J. W. (1991):

Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows

J Dairy Sci 74: 4238-4253

VERNON, R. G. (2005):

Lipid metabolism during lactation: a review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver

J Dairy Res 72: 460-469

WALSH, R. B., WALTON, J. S., KELTON, D. F., LEBLANC, S. J., LESLIE, K. E. & DUFFIELD, T. F. (2007):

The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows

J Dairy Sci 90: 2788-2796

Anhang

Deskriptive Statistik des Datensatzes

Nominale und ordinale Variablen

Tabelle 86: Absolute und relative Tierzahlen

Variable		n	%
Färse/Kuh	Färse	509	26,1
	Kuh	1440	73,9
	Gesamtsumme	1949	100,0
DauerTS2	0-7d	529	27,1
	7-14d	971	49,8
	>14d	448	23,0
	Gesamtsumme	1949	100,0
KalbAnzahl	Einling	1871	96,0
	Zwilling	78	4,0
	Gesamtsumme	1949	100,0
KalbGeschlecht	Männlich	976	50,1
	Weiblich	893	45,8
	Gesamtsumme	1869	95,9
Krankheit bis 150d p.p.	gesund	795	40,8
	krank	1154	59,2
	Gesamtsumme	1949	100,0
Anzahl Erkrankungen/Kuh	0	795	40,8
	1	601	30,8
	2	305	15,6
	3	137	7,0
	4	75	3,8
	5	15	0,8
	6	12	0,6
	7	4	0,2
	8	4	0,2
	9	1	0,1
	Gesamtsumme	1949	100,0
Ersterkrankung	Gesund	752	38,6
	Indigestion	12	0,6
	Verletzung	74	3,8
	Ketose	207	10,6

	Lahmheit	296	15,2
	Labmagenverlagerung	6	0,3
	Mastitis	264	13,5
	Metritis	169	8,7
	Festliegen	28	1,4
	Pneumonie	16	0,8
	Nachgeburtsverhaltung	80	4,1
	Gebärparese (subklinisch)	45	2,3
	Gesamtsumme	1949	100,0
Gebärparese	gesund	1895	97,2
	subklinisch	54	2,8
	Gesamtsumme	1949	100,0
	gesund	1918	98,4
	klinisch	31	1,6
	Gesamtsumme	1949	100,0
Indigestion	gesund	1872	96,0
	krank	77	4,0
	Gesamtsumme	1949	100,0
Lahmheit	gesund	1484	76,1
	krank	465	23,9
	Gesamtsumme	1949	100,0
Mastitis	gesund	1542	79,1
	krank	407	20,9
	Gesamtsumme	1949	100,0
Nachgeburtsverhaltung	gesund	1844	94,6
	krank	105	5,4
	Gesamtsumme	1949	100,0
Metritis	gesund	1626	83,4
	krank	323	16,6
	Gesamtsumme	1949	100,0
Pneumonie	gesund	1911	98,1
	krank	38	1,9
	Gesamtsumme	1949	100,0
Labmagenverlagerung	gesund	1917	98,4
	krank	32	1,6
	Gesamtsumme	1949	100,0
Kexxtone Bolus	ja	404	20,7
	nein	1545	79,3
	Gesamtsumme	1949	100,0

Abgänge	kein Abgang bis 100d p.p.	1805	92,6
	Abgang bis 100d p.p.	144	7,4
	Gesamtsumme	1949	100,0
	kein Abgang 101-300d p.p.	1830	93,9
	Abgang 101- 305d p.p.	119	6,1
	Gesamtsumme	1949	100,0
Laktation	1. Laktation	509	26,1
	2. Laktation	517	26,5
	3. Laktation	427	21,9
	4. Laktation	307	15,8
	5. Laktation	101	5,2
	6. Laktation	62	3,2
	7. Laktation	16	0,8
	8. Laktation	7	0,4
	9. Laktation	1	0,1
	11. Laktation	2	0,1
	Gesamtsumme	1949	100,0
Laktationen5	1. Laktation	509	26,1
	2. Laktation	517	26,5
	3. Laktation	427	21,9
	4. Laktation	307	15,8
	5.+ >5. Laktation	189	9,7
	Gesamtsumme	1949	100,0
Anzahl Besamungen	1	658	33,8
	2	369	18,9
	3	238	12,2
	4	134	6,9
	5	85	4,4
	6	52	2,7
	7	33	1,7
	8	25	1,3
	9	7	0,4
	10	2	0,1
	11	1	0,1
Gesamtsumme	1604	82,3	
Kalbeverlauf	Kalbung unbeobachtet	252	12,9
	Kalbung beobachtet,	992	50,9

	ohne Hilfe		
	leichte Geburtshilfe	425	21,8
	schwere Hilfe, >2 Personen/mechanische Hilfe	203	10,4
	Kaiserschnitt	5	0,3
	Gesamtsumme	1877	96,3
Kalbmemonat	1	214	11,0
	2	129	6,6
	4	160	8,2
	5	190	9,7
	6	150	7,7
	7	144	7,4
	8	219	11,2
	9	176	9,0
	10	197	10,1
	11	188	9,6
	12	182	9,3
	Gesamtsumme	1949	100,0
Kalb Gewicht	gering <42kg	757	38,8
	hoch >46kg	693	35,6
	mittel	414	21,2
	Gesamtsumme	1864	95,6
RFD Trockensteher (RFDTS1)	gering <12mm	479	24,6
	hoch >19mm	476	24,4
	mittel	420	21,5
	Gesamtsumme	1375	70,5
RFD Vorbereiter (RFDTS2)	gering <15mm	497	25,5
	hoch >20mm	453	23,2
	mittel	209	10,7
	Gesamtsumme	1159	59,5
RFD Kalbung (RFDfresh)	gering <14mm	708	36,3
	hoch >20mm	672	34,5
	mittel	558	28,6
	Gesamtsumme	1938	99,4
RFD Ausstallung (RFDTMFExit)	gering <12mm	660	33,9
	hoch >16mm	674	34,6
	mittel	515	26,4
	Gesamtsumme	1849	94,9
NEFA Vorbereiter	gering <0,12mmol/l	635	32,6

(NEFAv)	hoch >0,33mmol/l	644	33,0
	mittel	590	30,3
	Gesamtsumme	1869	95,9
NEFA Kalbung	gering <0,63mmol/l	654	33,6
(NEFA0)	hoch >0,92mmol/l	665	34,1
	mittel	609	31,2
	Gesamtsumme	1929	98,3
NEFA 1d p.p.	gering <0,34mmol/l	639	32,8
(NEFA1)	hoch >0,59mmol/l	664	34,1
	mittel	626	32,1
	Gesamtsumme	1929	99,0
NEFA 3d p.p.	gering <0,39mmol/l	647	33,2
(NEFA3)	hoch >0,58mmol/l	667	34,2
	mittel	605	31,0
	Gesamtsumme	1919	98,5
NEFA 7d p.p.	gering <0,37mmol/l	650	33,4
(NEFA7)	hoch >0,60mmol/l	655	33,6
	mittel	613	31,5
	Gesamtsumme	1918	98,4

n= Stichprobenanzahl

Kontinuierliche Variablen

Tabelle 87: Lageparameter der nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen

Variable (Einheit)	n	min	max	x 0,25	\tilde{x}	x 0,75
DauerTS1 (d)	1440	0	157	34	35	41
DauerTS2 (d)	1948	0	73	7	10	14
DauerTSgesamt (d)	1949	0	165	24	43	49
RFDTS1 (mm)	1375	3	43	10	15	20
RFDTS2 (mm)	1159	5	53	13	17	22
RFDfresh (mm)	1938	5	50	13	16	21
RFDexit (mm)	1849	5	45	11	14	18
RFDdiff (mm)	1838	-10	27	0	2	4
Milch Wo. 1 (kg)	1900	4,0	55,5	24,3	33,0	38,7
Milch Wo. 3-7 (kg)	1857	6,0	76,0	35,0	47,0	53,0
NEFAv (mmol/l)	1869	0,01	2,80	0,10	0,21	0,43
NEFA0 (mmol/l)	1928	0,00	3,02	0,55	0,77	1,02
NEFA1 (mmol/l)	1929	0,01	2,88	0,30	0,46	0,69
NEFA3 (mmol/l)	1919	0,02	2,83	0,34	0,47	0,67

NEFA7 (mmol/l)	1918	0,01	2,90	0,34	0,47	0,69
ZTZ (d)	1601	49	401	74	93	135

n= Stichprobenanzahl; min= Minimum; max= Maximum; x_{0,25}= ¼ Perzentil; x_{0,75}= ¾ Perzentil; \tilde{x} = Median

Tabelle 88: Lageparameter der normalverteilten kontinuierlichen Variablen

Variable (Einheit)	n	min	max	\bar{x}	s	x _{0,25}	\tilde{x}	x _{0,75}	Schiefe	Kurtosis
Milchmen ge 305d (kg)	1795	484	1760	10738,	2174,	9170	1075	1221	0,08	-0,26
KalbGewic ht (kg)	1864	17	65	43,8	5,66	40	44	47	-0,17	0,92

n= Stichprobenanzahl; min= Minimum; max= Maximum; \bar{x} = Mittelwert; s= Standardabweichung; \tilde{x} = Median; x_{0,25}= ¼ Perzentil, x_{0,75}= ¾ Perzentil

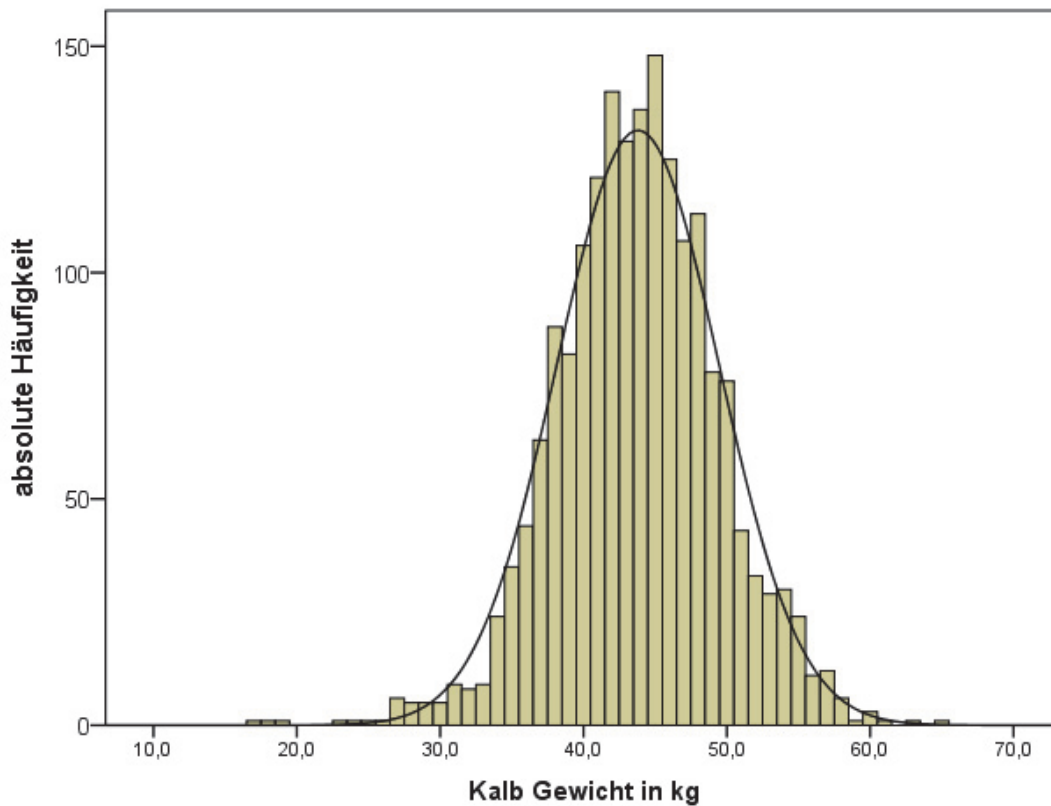


Abbildung 32: Absolute Häufigkeiten der Einzelbeobachtungen des Kälbergeburtsgewichtes

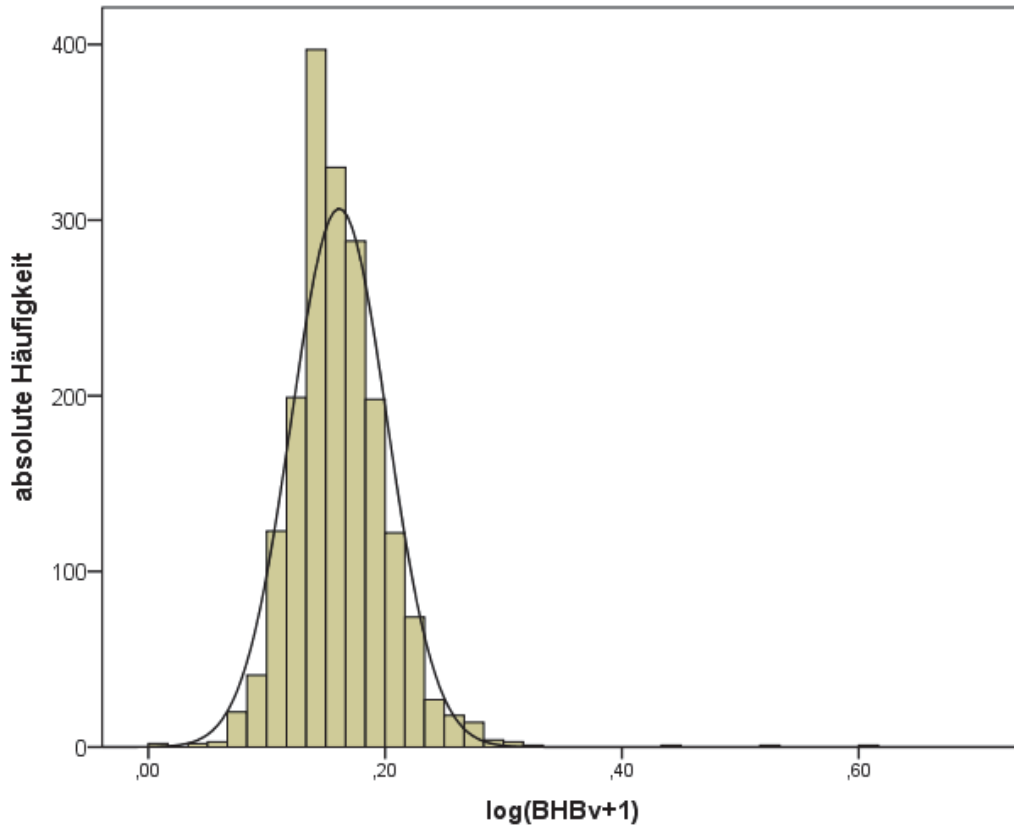


Abbildung 33: Verteilungsfunktion der logarithmisch transformierten BHB-Werte der Vorbereiterprobe

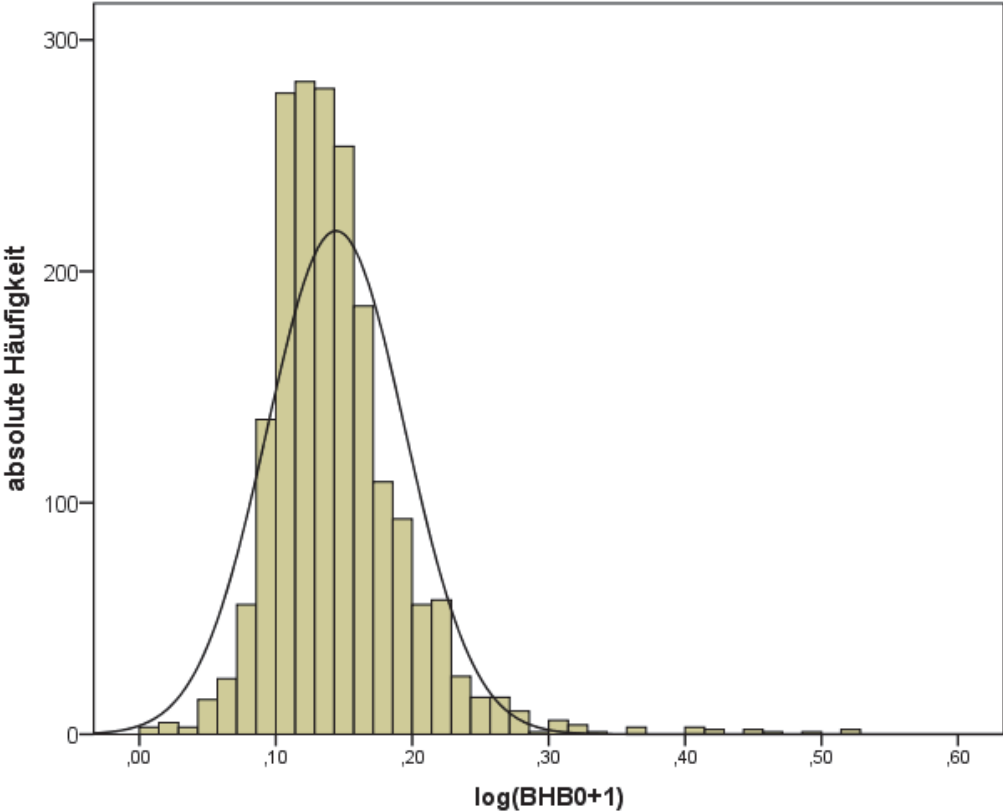


Abbildung 34: Verteilungsfunktion der logarithmisch transformierten BHB-Werte der Blutproben zur Kalbung

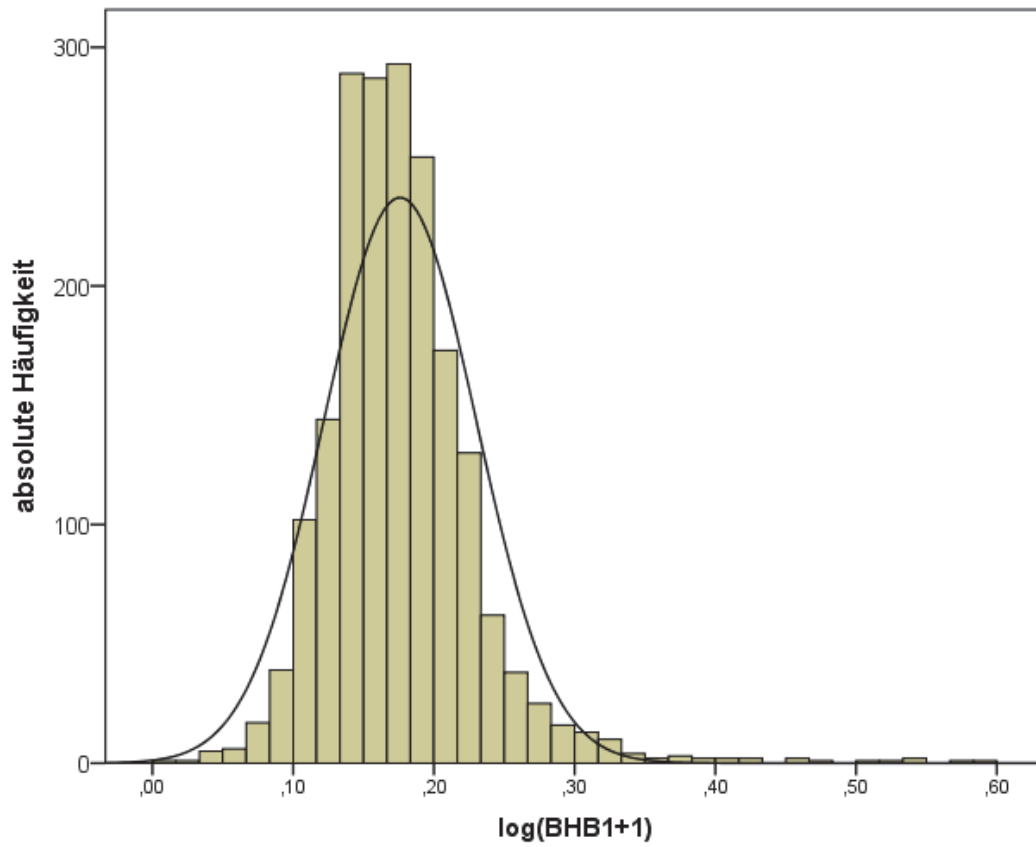


Abbildung 35: Verteilungskurve der logarithmisch transformierten BHB-Werte einen Tag nach der Kalbung

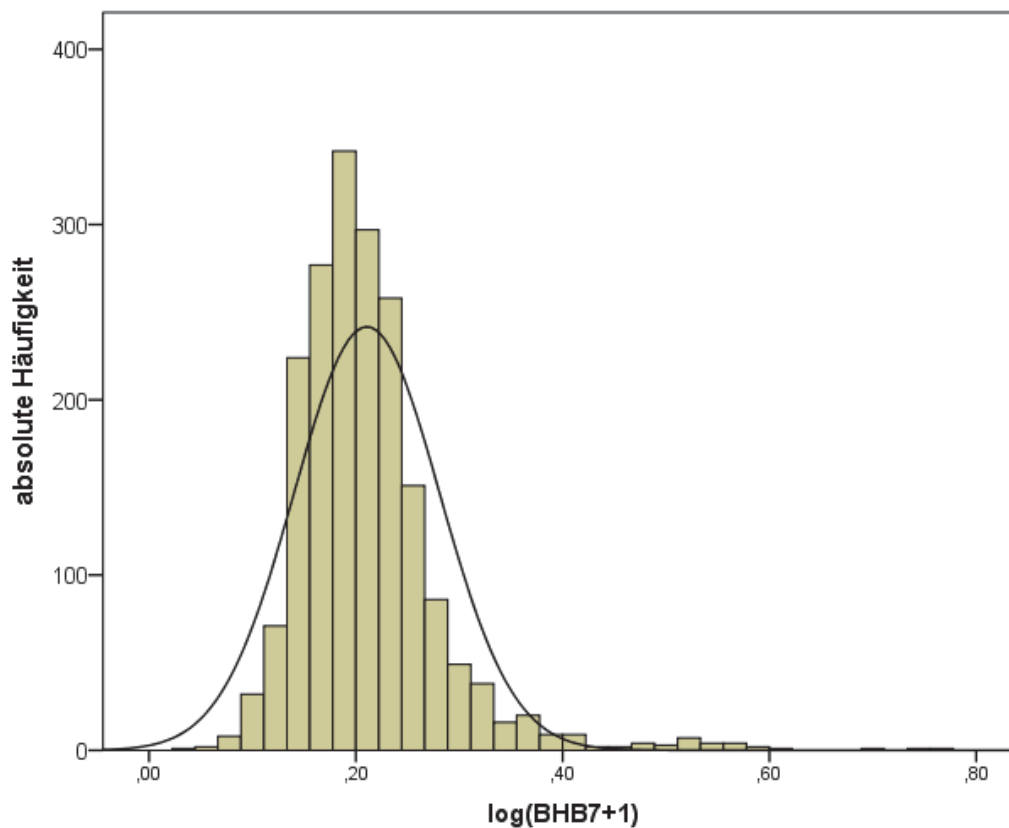


Abbildung 36: Verteilungskurve der logarithmisch transformierten BHB-Werte 7 Tage nach der Kalbung

Einfluss der BHB auf die Tiergesundheit

Ersterkrankung

Tabelle 89: Paarweiser Vergleich der signifikanten Medianunterschiede

	Stichprobe1-Stichprobe2	Z	p
BHB0	Mastitis-Ketose	5,259	<0,001
	Gesund-Ketose	-6,183	<0,001
	Metritis-Ketose	4,069	0,003
BHB1	Verletzung-Lahmheit	-4,174	0,002
	Verletzung-Ketose	-5,926	<0,001
	Verletzung-Milchfieber	-3,832	0,008
	Verletzung-Labmagenverlagerung	-3,437	0,039
	Metritis-Lahmheit	3,891	0,007
	Metritis-Ketose	0,135	<0,001
	Nachgeburtshaltung-Ketose	4,348	0,001
	Gesund-Ketose	-6,131	<0,001
	Mastitis-Ketose	4,596	<0,001

BHB3	Pneumonie-Ketose	4,578	<0,001
	Verletzung-Ketose	-7,488	<0,001
	Verletzung-Labmagenverlagerung	-3,369	0,050
	Metritis-Milchfieber	3,487	0,032
	Metritis-Ketose	8,322	<0,001
	Gesund-Milchfieber	-3,690	0,015
	Gesund-Ketose	-10,964	<0,001
	Lahmheit-Ketose	8,226	0,036
	Nachgeburtshaltung-Ketose	5,440	<0,001
	Mastitis-Ketose	7,597	<0,001
BHB7	Verletzung-Metritis	-3,457	0,036
	Verletzung-gesund	4,137	0,002
	Verletzung-Mastitis	-4,472	0,001
	Verletzung-Nachgeburtshaltung	-3,639	0,018
	Verletzung- Lahmheit	-4,817	<0,001
	Verletzung-Milchfieber	-4,379	0,001
	Verletzung-Indigestion	3,693	0,015
	Verletzung-Ketose	-8,924	<0,001
	Verletzung-Labmagenverlagerung	-3,676	0,016
	Pneumonie-Ketose	3,519	0,029
	Subklinisches Milchfieber-Ketose	4,957	<0,001
	Metritis-Ketose	7,010	<0,001
	Gesund-Ketose	-8,939	<0,001
	Mastitis-Ketose	6,666	<0,001
	Nachgeburtshaltung-Ketose	4,656	<0,001
Lahmheit-Ketose	6,416	<0,001	

Z= standardisierte Teststatistik; p= asymptotische Signifikanz n > 30

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel für die Überlassung des sehr interessanten Themas und das Vertrauen in meine Fähigkeiten.

Bei Dr. Karin Holland und Herrn Jochen Walther, sowie den Mitarbeitern des Gut Hohen Luckow, bedanke ich mich herzlich dafür, dass sie die Probensammlung ermöglicht und uns dabei bestens unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Michaela Waberowski und Herrn Dr. Horst Hilmert für die Einarbeitung und Zusammenarbeit im Labor der Klautentierklinik bedanken.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich an meine Mitstreiter/-innen Nancy Maschurek, Julia Bachstein und Robert Gey aussprechen. Alleine wäre es unmöglich gewesen, einen solch großen Probenumfang zu gewinnen und zu analysieren.

Frau Dr. Laura Pieper danke ich für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und die aufmunternden Gespräche in den Pausen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und meinem Hund bedanken, die stets für die nötige Abwechslung sorgten, mich immer motivierten und unterstützten. Bei Franz bedanke ich mich besonders für sein entgegengebrachtes geduldiges Verständnis und positives Denken.

Darüber hinaus bedanke ich mich auch bei meinen Arbeitgebern Dr. Lutz Urzynecok und Dres. Henriette und Ute Brauer für die Rücksichtnahme während der gesamten Zeit.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 10.03.2017

Susann Richter