

**Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

Parameter des Energiestoffwechsels und Immunglobulin G im Blut von Milchkühen im
peripartalen Zeitraum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Mösch
Tierärztin aus München

Berlin 2010
Journal-Nr.: 3459

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Martens
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. K. Müller
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. W. Heuwieser

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, energy balance, energy metabolism, immune system,
immunoglobulins, fatty acids, correlation, postpartum period, milk yield

Tag der Promotion: 13.04.2011

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: 978-3-86387-062-1

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2011

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.

Coverbild vorne © Edler von Rabenstein - Fotolia.com

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2011

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für Mama und Papa

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1 Transitperiode	3
2.1.1 Futteraufnahme vor der Abkalbung	3
2.1.2 Körperkondition zu Beginn der Transitperiode	4
2.1.3 Futteraufnahme nach der Abkalbung	5
2.2 Regulationsmechanismen im peripartalen Zeitraum	5
2.2.1 Somatotropin, Insulin	6
2.2.2 Leptin	8
2.3 Non esterified fatty acids (NEFA) und β -Hydroxybuttersäure (BHBS)	9
2.3.1 NEFA-Metabolismus	9
2.4 Negative Energiebilanz (NEB)	10
2.4.1 Ursachen der negativen Energiebilanz	11
2.4.1.1 Milchleistung	11
2.4.1.2 Fütterung	13
2.4.2 Folgen der negativen Energiebilanz	14
2.4.2.1 Fettleber	14
2.4.2.2 Hyperketonämie	16
2.4.2.3 Insulinresistenz	16
2.4.2.4 Disposition für weitere Erkrankungen	17
2.5 Immunsystem	19
2.5.1 Immunglobuline	19
2.5.1.1 Bovines Immunglobulin G	20
2.5.2 Immunsystem im peripartalen Zeitraum	21
2.5.3 Auswirkungen der negativen Energiebilanz (NEB) auf das Immunsystem	22
2.5.3.1 Einfluss von NEFA und BHBS auf Zellen des Immunsystems	23
2.5.3.2 Einfluss von Leptin auf Zellen des Immunsystems	25
3. Material und Methoden	27
3.1 Versuchstiere	27
3.1.1 Haltung und Fütterung	27
3.1.2 Gruppeneinteilung	29
3.2 Datenerhebung	30
3.2.1 Blutprobenentnahme, Aufbereitung und Lagerung	30
3.2.2 Messung der Rückenfettdicke	30
3.2.3 Erfassung des Gesundheitsstatus	31
3.2.4 Bestimmung der Milchmenge und Milchzusammensetzung	31
3.3 Laboruntersuchungen	31
3.3.1 Bestimmung von NEFA, BHBS, Leptin und IGF-1	31
3.3.2 Bestimmung von Immunglobulin G	31
3.3.2.1 Durchführung des ELISA	32

3.4	Datenverarbeitung	34
3.4.1	Statistische Testverfahren	34
3.4.2	Graphische Darstellung	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Auswahl der Tiere	36
4.1.1	Non esterified fatty acids (NEFA)	36
4.1.2	Rückenfettdicke.....	38
4.1.3	β -Hydroxybuttersäure (BHBS)	41
4.1.4	Korrelationen zwischen NEFA und BHBS	42
4.1.5	Milchleistung (FCM).....	44
4.1.6	Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse.....	45
4.2	Immunglobulin G	45
4.2.1	Immunglobulin G Konzentrationsverlauf	45
4.3	Leptin	50
4.3.1	Korrelationen zwischen Leptin und NEFA	53
4.3.2	Korrelationen zwischen Leptin und BHBS	54
4.4	IGF-1	55
4.4.1	Korrelationen zwischen IGF-1 und NEFA.....	57
4.4.2	Korrelationen zwischen IGF-1 und BHBS.....	60
4.4.3	Korrelationen zwischen IGF-1 und Leptin.....	62
4.5	Beziehung zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und Immunglobulin G	63
4.5.1	Beziehung zwischen NEFA und IgG	63
4.5.1.1	Area under the curve	67
4.5.1.2	Anstieg der NEFA-Konzentration.....	69
4.5.2	Beziehung zwischen β -Hydroxybuttersäure und IgG	72
4.5.3	Beziehung zwischen Leptin und IgG	73
4.5.4	Beziehung zwischen IGF-1 und IgG.....	74
4.5.5	Beziehung zwischen Entwicklung der Rückenfettdicke und IgG.....	75
4.6	Erkrankungen	77
4.6.1	Nachgeburtshaltung (NGV)	78
4.6.2	Mastitis	80
4.7	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.....	82
5.	Diskussion	84
5.1	Die negative Energiebilanz der Milchkuh.....	84
5.2	Auswirkungen der negativen Energiebilanz auf das Immunsystem	86
5.3	Parameter des Energiestoffwechsels	88
5.3.1	NEFA	88
5.3.1.1	Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration.....	88
5.3.2	β -Hydroxybuttersäure.....	91
5.3.2.1	Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration.....	91
5.3.3	Rückenfettdicke.....	92

5.3.3.1	Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration	92
5.3.4	Leptin	93
5.3.4.1	Indikator des Energiestatus	93
5.3.4.2	Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration	94
5.3.5	IGF-1	95
5.3.5.1	Indikator des Energiestatus	95
5.3.5.2	Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration	97
5.4	Erkrankungen	98
5.5	Weitere Einflussfaktoren auf die Immunglobulin G Konzentration	98
6.	Zusammenfassung.....	100
7.	Summary	102
8.	Abbildungsverzeichnis	104
9.	Tabellenverzeichnis	107
10.	Literaturverzeichnis.....	108
11.	Danksagungen.....	126
12.	Selbständigkeitserklärung	128

Abkürzungsverzeichnis:

ADR	Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter e.V.
a.p.	ante partum [lat.]; vor der Abkalbung
AUC	Area under the curve
BCS	Body Condition Score
BHBS	β -Hydroxybuttersäure
BHV-1	Bovines Herpersvirus Typ 1
CPT1	Carnitin-Palmitoyltransferase 1
d	Tag
d.h.	das heißt
DM	Trockensubstanz
DNA	Desoxyribonucleinsäure
et al.	et alii, et aliae [lat.]; und andere
Fa.	Firma
FCM	Fat corrected milk
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GHR	Growth Hormone Rezeptor
GLUT1	Glucosetransporter 1
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
h	Stunde
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IgG	Immunglobulin G
IgG1	Immunglobulin G1
IgG2	Immunglobulin G2
IgM	Immunglobulin M
kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
LMV	Labmagenverlagerung
m	Steigung

mEq	MilliEquivalent; Stoffmengeneinheit
mEq/l	MilliEquivalent pro Liter
mg	Milligramm; Maßeinheit für die Masse [1×10^{-3} g]
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
MJ/d	MegaJoule pro Tag
ml	Milliliter; Volumeneinheit [1×10^{-3} l]
mm	Millimeter; Längenmaßeinheit [1×10^{-3} m]
mmol	Millimol; Stoffmengeneinheit [1×10^{-3} mol]
mmol/l	Millimol pro Liter
μ mol	Mikromol; Stoffmengeneinheit [1×10^{-6} mol]
μ mol/l	Mikromol pro Liter
n	Stichprobenumfang
NEB	Negative Energiebilanz
NEFA	Non esterified fatty acids (nicht veresterte freie Fettsäuren)
NEL	Netto-Energie-Laktation
ng	Nanogramm; Maßeinheit für die Masse [1×10^{-9} g]
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NGV	Nachgeburtsverhaltung
nm	Nanometer
N.S.	nicht signifikant
p.p.	post partum [lat.]; nach der Abkalbung
OB-R	Leptinrezeptor
RFD	Rückenfettdicke
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
r_s	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
S.	signifikant
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
TNF- α	Tumor-Nekrosefaktor α
TS	Trockensubstanz
U/min	Umdrehungen pro Minute
v.a.	vor allem

VLDL

z. B.

Very low density lipoproteine

zum Beispiel

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten fand eine starke Intensivierung der Milchviehhaltung statt, die durch eine deutliche Zunahme der Milchleistung charakterisiert ist. So stieg die durchschnittliche Milchleistung pro Milchkuh und Laktation in den letzten 60 Jahren in Westdeutschland von ca. 2500 kg auf bis zu 8000 kg an; im Jahr 2009 produzierte eine Schwarz-Bunte Milchkuh in Deutschland durchschnittlich 8573 kg Milch pro Laktation* (Quelle: Jahrbuch der Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter (ADR), 2009). Im Gegensatz dazu ist die Nutzungsdauer einer Milchkuh aber auf 2,5 Laktationen gesunken, d.h. die Lebensleistung einer Milchkuh, errechnet aus der Milchleistung (kg) und der Nutzungsdauer, ist in den letzten Jahrzehnten nahezu konstant geblieben.

Die Ursachen für die reduzierte Nutzungsdauer bzw. die erhöhte Abgangsrate sind vielfältig; eine wesentliche Position nimmt die negative Energiebilanz (NEB) zu Beginn der Laktation ein. In den ersten Laktationswochen kann der Energiebedarf für die Milchleistung nicht adäquat durch die Futteraufnahme gedeckt werden. Die benötigte Energie für die Milchbildung und den Erhaltungsbedarf übersteigt die Energieaufnahme über das Futter; die Energiebilanz, d.h. die Differenz zwischen Energieaufnahme und Energiebedarf ist negativ. Dieses entstandene Energiedefizit wird von der Milchkuh durch die Mobilisierung körpereigener Energiedepots, insbesondere Fettgewebe, ausgeglichen.

Durch die forcierte Züchtung auf eine gesteigerte Milchleistung, die nicht mit einer adäquaten Zunahme der Futteraufnahme und Futtermittelverwertung verbunden ist, werden Ausmaß und Dauer der negativen Energiebilanz verstärkt. Die Folgen sind eine exzessive Mobilisierung von körpereigenem Fettgewebe und Muskeleiweiß; die Konzentration der Non esterified fatty acids (NEFA; nicht veresterte, freie Fettsäuren) im Blut steigt zu Beginn der Laktation stark an.

Eine ausgeglichene Energiebilanz wird rechnerisch häufig erst nach dem 100. Laktationstag erreicht; die Tiere verlieren in den ersten vier Laktationswochen bis zu 114 kg Körpergewicht (Van den Top, Van Tol et al., 2005).

In diesem Zeitraum manifestieren sich auch 75 % aller Erkrankungen bei Milchkühen, v.a. Mastitiden, Ketosen, Erkrankungen des Verdauungsapparates und Lahmheiten (Goff and Horst, 1997; Drackley, 1999; Ingvarsen und Andersen, 2000; LeBlanc, Lissemore et al., 2006; Mulligan, O'Grady et al., 2006; Mulligan and Doherty, 2008).

Diese erhöhte Erkrankungsrate während der Phase der stärksten negativen Energiebilanz (NEB) deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Energiehaushalt und Immunsystem hin. Neuere Untersuchungen belegen, dass die Konzentration der nicht veresterten, freien Fettsäuren (NEFA) vor der Abkalbung mit der Erkrankungsrate zu Beginn der Laktation korreliert (LeBlanc, Leslie et al., 2005; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007; Melendez, Marin et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010).

* 305-Tageleistung aller Milchleistungsprüfungskühe

Das Ziel dieser Untersuchung ist, mögliche Beziehungen zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels und des Immunsystems, dargestellt durch die Immunglobulin G Konzentration, aufzuzeigen und zu bewerten.

In diesem Zusammenhang sollen folgende Aspekte betrachtet und untersucht werden:

1. Erfassung des Immunglobulin G Konzentrationsverlaufes bei Tieren mit niedriger bzw. hoher NEFA-Konzentration im Blut vor der Abkalbung
2. Darstellung von Beziehungen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und der Immunglobulin G Konzentration
3. Prüfung von Zusammenhängen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels

2. Literaturübersicht

2.1 Transitperiode

In der Transitperiode, definiert als der Zeitraum von der dritten Woche a.p. bis zur dritten Woche p.p. (Grummer, 1995), wird der Stoffwechsel der Milchkuh durch die Abkalbung und die einsetzende Lactogenese stark belastet.

Der Wechsel aus einem nicht-laktierenden, trächtigen zu einem nicht-trächtigen, laktierenden Zustand (Goff and Horst, 1997; Drackley, 1999) erfordert große metabolische und endokrinologische Veränderungen.

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass 75% der Erkrankungen bei Milchkühen, v.a. Mastitiden, Ketosen, Nachgeburtsverhaltungen, Labmagenverlagerungen, Lahmheiten und Metritiden in den ersten Wochen nach der Abkalbung auftreten (Goff and Horst, 1997; Drackley, 1999; Ingvarsen und Andersen, 2000; LeBlanc, Lissemore et al., 2006; Mulligan and Doherty, 2008).

Eine komplikationsfreie peripartale Periode ist demnach entscheidend für die Gewährleistung einer hohen Produktivität und guten Gesundheit der Milchkuh (Roche, Mackey et al., 2000).

2.1.1 Futteraufnahme vor der Abkalbung

Die Fütterung und Futteraufnahme der trockenstehenden Milchkuh sind seit Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

In den letzten drei Wochen der Trächtigkeit nimmt die freiwillige Futteraufnahme der Milchkuh um bis zu 40 % ab (Hayirli, Grummer et al., 2002), obwohl für das Wachstum des Fötus und die einsetzende Lactogenese Energie benötigt wird (Grummer, 1995). Der stärkste Rückgang der Futteraufnahme findet in der letzten Woche vor der Abkalbung bzw. am Tag der Abkalbung statt (Grummer, 1995).

Durch die Abnahme der freiwilligen Trockensubstanzaufnahme gerät die Milchkuh bereits in den letzten Tagen der Trächtigkeit in ein Energiedefizit; die Anpassung des Stoffwechsels an die physiologischen Veränderungen durch die Abkalbung werden dadurch möglicherweise zusätzlich erschwert (Grummer, 1995; Hayirli, Grummer et al., 2002).

Untersuchungen belegen, dass der Rückgang der freiwilligen Trockenmasseaufnahme bei tragenden Kühen und Färsen unterschiedlich ist (Hayirli, Grummer et al., 2002). Färsen nehmen zwar schon ab der 26. Trächtigkeitswoche geringfügig weniger Trockenmasse auf (Ingvarsen und Andersen, 2000), in der Transitperiode nimmt die Futteraufnahme aber im Vergleich zu den Kühen langsamer ab (Zamet, Colenbrander et al., 1979; Hayirli, Grummer et al., 2002).

2.1.2 Körperkondition zu Beginn der Transitperiode

Neben der Parität beeinflusst auch die Körperkondition der trockenstehenden Milchkuh zu Beginn der Transitperiode den Rückgang der Trockensubstanzaufnahme vor der Abkalbung und die Entwicklung der Reproduktion und Gesundheit der Milchkuh während der Laktation (Dann, Morin et al., 2005).

Bei überkonditionierten Kühen mit einem BCS > 4 zu Beginn der Transitperiode nimmt der Appetit vor der Abkalbung deutlich stärker ab als bei Kühen mit einem BCS ≤ 3.5 (Grummer, 1995; Rukkwamsuk, Kruijff et al., 1999; Hayirli, Grummer et al., 2002; Agenas, Burstedt et al., 2003; Mulligan and Doherty, 2008).

Auch zu Beginn der Laktation fressen Kühe, die zum Ende der Trächtigkeit überkonditioniert waren, weniger als normal konditionierte Tiere und geraten in ein größeres Energiedefizit (Grummer, 1995; Jorritsma, Wensing et al., 2003; Murondoti, Jorritsma et al., 2004; Drackley, Dann et al., 2005; Roche, Friggens et al., 2009).

In den ersten vier Wochen der Laktation verlieren überkonditionierte Kühe deshalb deutlich mehr Körpergewicht als normal konditionierte Tiere (Rukkwamsuk, Wensing et al., 1999; Roche, Friggens et al., 2009).

Zur Deckung des Energiebedarfes müssen diese Tiere verstärkt Körperfett mobilisieren; die Konzentration an Non esterified fatty acids (NEFA) ist bereits vor der Abkalbung deutlich erhöht (Murondoti, Jorritsma et al., 2004; Dann, Morin et al., 2005; Drackley, Dann et al., 2005).

Verschiedene Untersuchungen belegen darüber hinaus, dass bei Tieren mit erhöhtem BCS während der Trächtigkeit und verstärktem Körperfettabbau in der Laktation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Erkrankungen, v.a. Endometritiden, Ketosen, Labmagenverlagerungen und Milchfieber besteht (Gearhart, Curtis et al., 1990; Grummer, 1995; Heuer, Schukken et al., 1999; Dann, Morin et al., 2005; Drackley, Dann et al., 2005; Mulligan, O'Grady et al., 2006; Schröder and Staufienbiel, 2006; Roche, Friggens et al., 2009). Zamet et al. (1979) konnten nachweisen, dass bei Kühen mit postpartalen Erkrankungen die Futteraufnahme vor der Abkalbung stärker zurückgegangen war als bei Tieren ohne Komplikationen im Puerperium .

Somit hat die Körperkondition der trockenstehenden Kuh einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Produktivität und die Gesundheit der Tiere nach der Abkalbung. Interessant erscheint, dass Tiere, die keine optimale Körperkondition aufweisen, also über- bzw. unterkonditioniert sind, im Verlauf der Laktation versuchen diese zu erreichen (Friggens, 2003; Drackley, Dann et al., 2005; Douglas, Overton et al., 2006).

2.1.3 Futteraufnahme nach der Abkalbung

Zu Beginn der Laktation nimmt die Trockenmasseaufnahme wieder zu. Das Fassungsvermögen des Pansens beträgt ca. 25 kg an Trockenmasse (Knaus, 2008). Für die Produktion von 40 kg Milch pro Tag ist eine Trockenmasseaufnahme von 25 kg (6.8 MJ NEL/kg TS) nötig. Kühe, die 60 kg Milch pro Tag produzieren, müssten zur Deckung des Energiebedarfs 35 kg Trockenmasse (6.8 MJ NEL/kg TS) pro Tag fressen (Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE), 2001).

Die Energieaufnahme über das Futter reicht somit nicht aus, um den Energiebedarf der Milchkuh zu Beginn der Laktation zu decken. Demzufolge müssen die Tiere verstärkt Körpersubstanz, insbesondere Körperfett, mobilisieren (Staufenbiel, Langhans et al., 1989; Rossow, Staufenbiel et al., 1991).

Ingvarsen et al. (2000) zeigen darüber hinaus auf, dass der Zeitpunkt der maximalen Milchleistung und Futteraufnahme stark divergiert. Während die maximale Milchleistung der Kühe bereits nach fünf bis sieben Wochen erreicht wird, liegt das Maximum der Trockenmasseaufnahme zwischen der 8. und 22. Woche nach der Abkalbung.

2.2 Regulationsmechanismen im peripartalen Zeitraum

Zur Gewährleistung einer optimalen Versorgung ihrer Nachkommen mobilisieren alle Säugetiere zum Ende der Gestation und Beginn der Laktation körpereigene Fettreserven (Drackley, Dann et al., 2005; Ingvarsen, 2006).

Da die Futteraufnahme zum Ende der Trächtigkeit wie o. a. reduziert ist, kann der Energiebedarf für das Wachstum des Fötus und die Bildung des Kolostrum nur über den zusätzlichen Abbau von Fett- und Proteinreserven gedeckt werden (Bell, 1995).

Um den Wechsel von einem anabolen zu einem katabolen Stoffwechsel zum Ende der Trächtigkeit vollziehen zu können, sind verschiedene Anpassungsmechanismen erforderlich, die am besten mit dem Homeostase-Homeorhese-Modell von Bauman und Currie (Bauman und Currie, 1980) beschrieben werden können:

Demnach versteht man unter Homeorhese eine Stoffwechselreaktion, die notwendig ist um den physiologischen Zustand, der oberste Priorität hat zu erhalten bzw. herzustellen (Bauman und Currie, 1980).

Im Unterschied zur Homeostase soll durch homeorhetische Stoffwechselreaktionen langfristig bzw. dauerhaft der dominante physiologische Zustand, z. B. die Milchproduktion, bestehen bleiben.

Die genauen homeorhetischen Regulationsmechanismen zur Anpassung des Organismus an den Beginn der Milchproduktion sind sehr komplex und erfordern ein Zusammenspiel von Hormon-, Nerven- und Immunsystem (Bauman, 2000; Ingvarsen, 2006).

Die Tabelle 1 zeigt einen Ausschnitt der notwendigen Regulationsmechanismen, die eine optimale Versorgung des Fötus während der Spätträchtigkeit und eine maximale Milchproduktion zu Beginn der Laktation ermöglichen.

Tabelle 1: Homeorhetische Regulationsmechanismen (nach Ingvarsen, 2001, 2006; Bauman, 2000)

	Spätträchtigkeit	Frühlaktation
Hormone		
Prolaktin	↑	↑
Estradiol	↑	↓
Somatotropin	↑	↑
Insulin	↓	↓
Leptin	↓	↓
Gewebesensitivität (außer Euter)		
auf Insulin	↓	↓
auf Catecholamine	↑	↑
Gewebereaktion (außer Euter)		
auf Insulin	↓	↓
auf Catecholamine	↑	↑
Fettgewebe		
De novo Fettsynthese	↓	↓
Lipolyse	↑	↑

2.2.1 Somatotropin, Insulin

Somatotropin (synonym: Growth Hormone) nimmt eine zentrale Position bei den Adaptationsprozessen im peripartalen Zeitraum ein (Bell, 1995; Lucy, 2001). Das Ziel dieser Vorgänge ist eine Umverteilung von Energie und Nährstoffen aus dem Fettgewebe zur Milchdrüse (Partitioning) (Lucy, 2001; Roche, Friggens et al., 2009).

Die Ausschüttung von Somatotropin aus dem Hypophysenvorderlappen wird durch Growth-hormon-releasing-hormone (GhRH), Somatostatin und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) gesteuert (Butler, Marr et al., 2003; Roche, Friggens et al., 2009). Die entscheidenden Zielorgane von Somatotropin im peripartalen Zeitraum sind Leber und Fettgewebe; die höchste Konzentration an Growth-Hormone-Rezeptoren (GHR) befindet sich in der Leber (Lucy, 2001; Butler, Marr et al., 2003; Roche, Friggens et al., 2009).

Die Somatotropinkonzentration im Blut steigt kurz vor der Abkalbung kontinuierlich an und erreicht am Tag der Abkalbung ihren Maximalwert; nach der Abkalbung sinkt die

Konzentration langsam wieder ab und nimmt nach einigen Wochen wieder ihren Ausgangswert an (Bell, 1995).

Im Fettgewebe wirkt Somatotropin aktivierend auf die Lipolyse (Bauman, Peel et al., 1988; Herdt, 2000; Lucy, 2001; McCarthy, Butler et al., 2009), da es eine gesteigerte Empfindlichkeit der Adipozyten für β -adrenerge Signale und eine erhöhte Aktivität der Hormon-sensitiven Lipase bewirkt (Bell, 1995; Butler, Marr et al., 2003; Rhoads, Kim et al., 2004; McCarthy, Butler et al., 2009; Roche, Friggens et al., 2009).

Die Reaktionen der Fettzellen auf eine adrenerge Stimulation werden im peripartalen Zeitraum demnach durch einen Anstieg der Somatotropinkonzentration im Blut verstärkt.

In der Leber fördert Somatotropin die Synthese und Freisetzung von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (Butler, Marr et al., 2003; Roche, Friggens et al., 2009) und stimuliert die Gluconeogenese (Lucy, 2001).

Im peripartalen Zeitraum sinkt die IGF-1 Konzentration im Plasma um bis zu 70% ab, obwohl die Somatotropinkonzentration im Blut ansteigt. Die Ursachen dafür liegen in einer verringerten Konzentration und Empfänglichkeit der Somatotropinrezeptoren (GHR) für Somatotropin in der Leber (Kim, 2004; Rhoads, Kim et al., 2004; Roche, Friggens et al., 2009). Dieser Vorgang wird als „Abkopplung der somatotropen Achse“ (Lucy, 2001; Butler, Marr et al., 2003; Rhoads, Kim et al., 2004; McCarthy, Butler et al., 2009; Roche, Friggens et al., 2009) bzw. „Somatotropin-Resistenz“ (Butler, Marr et al., 2003) bezeichnet.

Untersuchungen belegen, dass Insulin ein wichtiges Signal für die somatotrope Achse darstellt (Butler, Marr et al., 2003). Durch eine Infusion mit Insulin wird sowohl die IGF-1 als auch die GH-Rezeptor Konzentration gesteigert (Butler, Marr et al., 2003; Rhoads, Kim et al., 2004). Butler et al. (2003) nehmen an, dass sowohl die Genexpression des GHR-Rezeptors in der Leber als auch von IGF-1 durch Insulin gefördert wird.

Kurz vor der Abkalbung nimmt die Insulinkonzentration im Blut stark ab (Grum, Drackley et al., 1996). Butler et al. (2003) spekulieren, dass die verminderte Insulinkonzentration peripartal zu einer verminderten Expression des GHR in der Leber und zur „Abkopplung der somatotropen Achse“ beiträgt. Die genaueren Ursachen und Mechanismen sind bisher aber noch unbekannt.

Zusätzlich zu einer erniedrigten Insulinkonzentration ist auch die zelluläre Reaktion der Gewebe auf Insulin und die Gewebeempfindlichkeit (v. a. Fett-, Muskel- und Lebergewebe) gegenüber Insulin peripartal stark vermindert. Die verminderte Reaktion der Gewebe wird durch Somatotropin mit hervorgerufen (Bell, 1995). Dies wird durch in vivo und in vitro Untersuchungen belegt. Bei beiden Versuchsansätzen nimmt die Gewebereaktion auf Insulin nach Behandlungen mit Somatotropin deutlich ab (Bell, 1995).

Es besteht somit eine physiologische Insulinresistenz (Bell, 1995; Agenas, Burstedt et al., 2003) mit Auswirkungen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel:

Die Insulin induzierte Glucoseaufnahme in die Zellen der peripheren Gewebe ist reduziert; es steht vermehrt Glucose für die Milchdrüse zur Verfügung.

Die Aufnahme von Glucose in Zellen der Milchdrüse wird durch GLUT-1, einen insulinunabhängigen Glucosetransporter, kontrolliert (Bauman and Elliot, 1983; Butler, Marr et al., 2003; Svennersten-Sjaunja and Olsson, 2005; Chagas, Lucy et al., 2009).

Die hemmende Wirkung von Insulin auf die Lipolyse und die Aktivierung der Lipogenese sind stark abgeschwächt; die Folge ist eine verstärkte Lipolyse und somit ein starker Anstieg der NEFA-Konzentration bereits vor der Abkalbung (McNamara, 1991; Bell, 1995). Die Lipogenese wird nahezu komplett unterdrückt (Bell, 1995; Reynolds, Aikman et al., 2003).

Der Anstieg der Somatotropinkonzentration und der Abfall der Insulinkonzentration peripartal fördern demnach den Abbau von körpereigenen Fettreserven zu Glycerin und freien Fettsäuren, welche als NEFA (Non esterified fatty acids) in den Blutkreislauf abgegeben werden. Die dargestellten Veränderungen des Fettstoffwechsel zur Energiebereitstellung für den Fötus und die Milchproduktion konnten auch bei anderen Säugetieren, z. B. Schaf und Mensch, nachgewiesen werden (Bauman und Currie, 1980; Mulligan and Doherty, 2008).

2.2.2 Leptin

Leptin ist ein Peptidhormon, das vornehmlich im Fettgewebe exprimiert wird und zur Gruppe der Adipokine (Cytokine, die in Fettzellen gebildet werden) zählt (Matarese, Moschos et al., 2005). Die Zunahme von Fettgewebe geht mit einer gesteigerten Synthese von Leptin einher (Block, Butler et al., 2001). Eine wichtige Funktion besteht in der Regulation des Körpergewichts sowie der Ausprägung eines Sättigungsgefühls (Ingvarsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003).

Die Leptinkonzentration im Blut korreliert positiv mit der Insulinkonzentration (Block, Butler et al., 2001; Ingvarsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003; Leury, Baumgard et al., 2003). Peripartal sinkt die Leptinkonzentration um bis zu 50% ab und steigt erst drei bis vier Wochen postpartal langsam wieder an (Block, Butler et al., 2001; Liefers, Veerkamp et al., 2003; Chilliard, Delavaud et al., 2005; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007). Die niedrigste Leptinkonzentration wird in der ersten Woche nach der Abkalbung gemessen (Chilliard, Delavaud et al., 2005); während der Laktation bleibt der Leptinspiegel niedrig und erreicht erst bei trockenstehenden Kühen seinen Maximalwert (Ingvarsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003; Chilliard, Delavaud et al., 2005).

Die Leptinkonzentration im Blut gibt den Energiestatus während der Laktation wieder. Das Energiedefizit nach der Abkalbung bewirkt eine reduzierte Synthese von Leptin im Fettgewebe (Block, Butler et al., 2001)

Bei Tieren mit einem starken Energiedefizit ist die Leptinkonzentration niedriger und steigt nach der Abkalbung langsamer wieder an als bei Tieren mit einer positiveren Energiebilanz (Block, Butler et al., 2001; Leury, Baumgard et al., 2003; Liefers, Veerkamp et al., 2003).

2.3 Non esterified fatty acids (NEFA) und β -Hydroxybuttersäure (BHBS)

Durch den verstärkten Abbau von Körperfett steigt die Konzentration der Non esterified fatty acids (NEFA) im Plasma ab dem 14. Tag a.p. bis zum Zeitpunkt der Abkalbung stark an (Grummer, 1995; Reynolds, Aikman et al., 2003).

Inwieweit die reduzierte Futtermittelaufnahme a.p. neben den beschriebenen hormonellen Veränderungen den Anstieg der NEFA-Konzentration verursacht, muss noch genauer untersucht werden (Grummer, 1995). Grummer et al. (1993) ordnen den starken NEFA-Anstieg in den letzten Tagen vor der Abkalbung der hormonellen Regulation zu, während der Anstieg der NEFA-Konzentration an den Tagen davor auf die reduzierte Futtermittelaufnahme zurückzuführen ist (Doepel, Lapierre et al., 2002).

Mehrere Autoren spekulieren, dass die erhöhte NEFA-Konzentration a.p. die freiwillige Futtermittelaufnahme negativ beeinflusst (Emery, Liesman et al., 1992; Ingvarsen und Andersen, 2000). Demnach wird durch die Oxidation der NEFA in der Leber ein Sättigungssignal zum Gehirn entsandt, welches zu einer Abnahme der freiwilligen Futtermittelaufnahme führt. Diese Theorie würde auch erklären, warum Tiere mit einem hohen Fettanteil und einer höheren NEFA-Konzentration a.p. weniger fressen.

2.3.1 NEFA-Metabolismus

Die NEFA-Konzentration im Blut spiegelt das Ausmaß der Fettmobilisierung wider (Staufenbiel, Lachmann et al., 1993; Drackley, 2000).

Je größer die negative Energiebilanz (NEB) in der Frühlaktation ist und je mehr Fett demzufolge zur Energiedeckung mobilisiert werden muss, desto höher ist die NEFA-Konzentration im Blut (Pullen, Palmquist et al., 1989). Die höchste NEFA-Konzentration im Blut wird zum Zeitpunkt der Abkalbung gemessen. Mit dem Einsetzen der Milchproduktion nimmt die Konzentration zwar wieder ab; Beever et al. (2006) konnten aber nachweisen, dass die NEFA-Konzentration am 86. Laktationstag immer noch zweifach über dem Basalwert am Ende der Trächtigkeit liegt (Beever, 2006).

Die zirkulierenden NEFA können in der Muskulatur und peripheren Geweben als Energiequelle genutzt werden oder dienen, nach Verpackung in Transporteiweiß in der Leber, als Substrat zur Milchfettsynthese in der Milchdrüse (Drackley, Dann et al., 2005; Roche, Friggens et al., 2009).

Darüber hinaus können sie in der Leber folgendermaßen metabolisiert werden (Reynolds, Aikman et al., 2003; Adewuyi, Gruys et al., 2005; Drackley, Dann et al., 2005; Beever, 2006):

- NEFA werden vollständig oxidiert (in den Mitochondrien)
- NEFA werden vollständig oxidiert (in den Peroxisomen)
- NEFA werden nur unvollständig oxidiert; es entstehen Ketonkörper
- Umbau der NEFA zu Triglyceriden

Die Oxidation der NEFA in den Peroxisomen findet nur bei erhöhten NEFA-Konzentrationen im Blut, d.h. im peripartalen Zeitraum statt (Drackley, 1999; Drackley, Dann et al., 2005; Roche, Friggens et al., 2009).

In diesem Zeitraum wird auch ein Teil des bei der β -Oxidation entstehenden Acetyl-CoA in Ketonkörper (β -Hydroxybuttersäure, Aceton, Acetoacetat) (Roche, Friggens et al., 2009) umgewandelt. Der Transport von kurzkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien wird durch die Carnitin-Palmitoyltransferase 1 (CPT1) gesteuert (Herdt, 2000). Die CPT1 wird durch Malonyl-CoA, einem Umwandlungsprodukt von Citrat aus dem Citratcyclus, gehemmt (Herdt, 2000). Die Aufnahme der NEFA in die Mitochondrien wird somit durch die Malonyl-CoA Konzentration sowie die Aktivität und Sensitivität der CPT1 kontrolliert (Drackley, Dann et al., 2005).

Die entstandenen Ketonkörper dienen den peripheren Geweben als Energiequelle (Roche, Friggens et al., 2009), da 80% der verfügbaren Glucose zur Bildung von Lactose in der Milchdrüse genutzt wird (Bell, 1995; Roche, Friggens et al., 2009).

NEFA, die nicht oxidiert oder zu Ketonkörpern umgebaut wurden, werden in der Leber zu Triglyceriden aufgebaut und über Very low density lipoproteine (VLDL) wieder in die Zirkulation entlassen (Grummer, 2008) oder akkumulieren und bedingen so das Risiko der Fettleber.

2.4 Negative Energiebilanz (NEB)

Zu Beginn der Laktation ist die Energieabgabe über die Milch größer als die Energieaufnahme über das Futter. Die Energiebilanz, d.h. die Differenz zwischen Energieaufnahme und -bedarf ist negativ (Staufenbiel, Langhans et al., 1989; Schröder and Staufenbiel, 2006).

Der Energiebedarf der Milchkuh setzt sich aus dem Erhaltungs- und dem Leistungsbedarf zusammen. Der Leistungsbedarf für die Gravidität beträgt kurz vor der Abkalbung ca. 10-13 MJ NEL/d (Ingvartsen und Andersen, 2000; Drackley, Dann et al., 2005); nach der Abkalbung müssen für die Produktion von 25 kg Milch ca. 78 MJ NEL/d bereitgestellt werden (Drackley, Dann et al., 2005). Innerhalb weniger Tage hat sich somit der Energiebedarf der Milchkuh von insgesamt 60 MJ NEL/d auf 120 MJ NEL/d verdoppelt (Drackley, Dann et al., 2005).

Da der Energiebedarf nicht vollständig über die Futteraufnahme gedeckt werden kann mobilisieren die Tiere verstärkt Körpersubstanz, insbesondere Körperfett; die entstandenen NEFA werden in den Blutkreislauf abgegeben (Staufenbiel, Langhans et al., 1989; Rossow, Staufenbiel et al., 1991; Staufenbiel, Meier et al., 1992; Herdt, 2000).

Untersuchungen belegen, dass Säugetiere auch bei überschüssigem Nahrungsangebot zu Beginn der Laktation immer Körperfett mobilisieren, um eine optimale Versorgung des Neugeborenen zu gewährleisten (Friggens, 2003; Ingvartsen, Dewhurst et al., 2003).

Ingvartsen et al. (2003) unterscheiden daher zwischen einer Gesundheit und Produktivität beeinträchtigenden und einer nicht-beeinträchtigenden Fettmobilisation.

Sobald Faktoren auftreten, die das vorhandene Defizit zwischen Energieaufnahme und Energiebedarf, d.h. die negative Energiebilanz, verstärken, muss die Lipidmobilisation gesteigert werden (Ingvarsen, Dewhurst et al., 2003).

Aus der physiologischen Fettmobilisation in der Frühlaktation wird eine Gesundheit und Produktivität gefährdende Lipidfreisetzung (Ingvarsen, Dewhurst et al., 2003). Der Übergang zwischen diesen Zuständen ist fließend, sodass eine genaue Abgrenzung erschwert wird (Hachenberg, Weinkauf et al., 2007).

Dabei spielen sowohl Faktoren, die den Energiebedarf steigern, also eine gesteigerte Milchleistung als auch Faktoren, die die Energieaufnahme senken, also Fütterung oder Stress, eine Rolle.

Eine ausgeglichene Energiebilanz wird dann häufig erst nach dem 100. Laktationstag erreicht (Rossow, 2003; Bulang, Kluth et al., 2006). Während eine Milchkuh vor 15 Jahren zur Deckung des Energiebedarfs noch durchschnittlich 41.7 kg Körperfett in den ersten zwei Laktationsmonaten mobilisieren musste (Tamminga, Luteijn et al., 1997), verlieren Milchkuhe aktuell, auf Grund der gesteigerten Milchleistung, bis zu 114 kg Körpergewicht in den ersten vier Laktationswochen (Van den Top, Van Tol et al., 2005).

2.4.1 Ursachen der negativen Energiebilanz

In den folgenden Abschnitten werden die zwei wichtigsten Faktoren, die die Ausprägung und Dauer der negativen Energiebilanz in der Frühlaktation beeinflussen, d.h. die Milchleistung und die Fütterung der Milchkuh, vorgestellt.

2.4.1.1 Milchleistung

In den letzten 25 Jahren ist die durchschnittliche Milchleistung pro Kuh jährlich um 2% gestiegen (Eastridge, 2006).

Die Milchproduktion pro Laktation nahm somit in den letzten 50 Jahren von durchschnittlich 2500 kg auf bis zu 10000 kg pro Kuh zu. Im Jahr 2009 produzierte eine Schwarz-Bunte Milchkuh in Deutschland durchschnittlich 8573 kg Milch pro Laktation* (Jahrbuch der Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter (ADR), 2009).

Die Zunahme der Milchproduktion geht aber nicht mit einer adäquaten Steigerung der Futteraufnahme einher (Rossow, Staufenbiel et al., 1991; Eastridge, 2006) (Abbildung 1).

* 305-Tageleistung aller Milchleistungsprüfungskühe

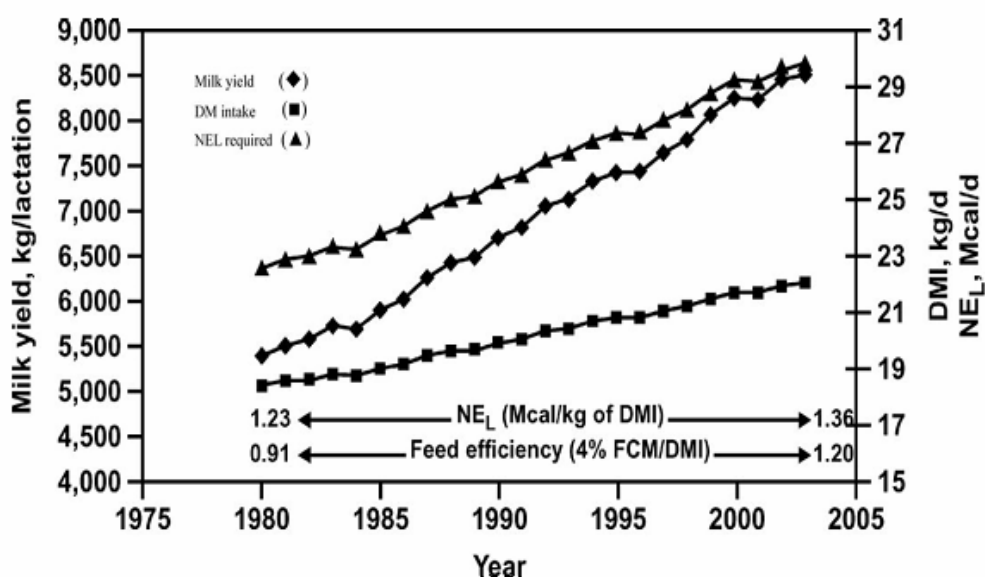


Abbildung 1: Entwicklung von Milchleistung (kg) und Trockenmasseaufnahme (kg) von 1980 bis 2005 (nach Eastridge, 2006)

Der Energiebedarf für die gesteigerte Milchproduktion steigt stärker an als die Futteraufnahme. Während die Milchleistung von 1980 bis 2005 um 55% von 5400 kg auf 8400 kg pro Laktation zunahm, stieg die Trockenmasseaufnahme in diesem Zeitraum nur um 15% von 19 auf 22 kg (Abbildung 1).

Die Ergebnisse von Eastridge et al (2006) stimmen mit Untersuchungen von Veerkamp et al. (1998) überein. Demnach steigt durch Züchtung auf eine erhöhte Milchproduktion zwar auch die Trockenmasseaufnahme an, diese kann aber nur zu 40-48% den erhöhten Energiebedarf für die Milchproduktion decken (Veerkamp, 1998; Buckley, Dillon et al., 2000). Veerkamp et al. (1998) deuten zudem an, dass die genetische Veranlagung für eine hohe Milchleistung mit einem größeren Defizit zwischen Energieaufnahme und -bedarf, also einer stärker negativen Energiebilanz, verbunden ist (Veerkamp, 1998; Veerkamp, Oldenbroek et al., 2000).

Durch die Zunahme der Milchproduktion pro Laktation wird demnach das Energiedefizit in der Früh-laktation und damit die Lipidfreisetzung aus Körperfett verstärkt (Patton, McNamara et al., 2007; Chagas, Lucy et al., 2009). Der gesteigerte Abbau von Körperfett wird vermutlich durch eine Zunahme der Insulinresistenz in den peripheren Geweben begünstigt (Chagas, Lucy et al., 2009).

Neben einer erhöhten Freisetzung von Fettsäuren hat eine gesteigerte Milchleistung auch Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit. Welche Erkrankungen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Milchleistung stehen, wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Die Beziehung zwischen einer gesteigerten Milchleistung und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Mastitiden wird allgemein bestätigt (Gröhn, Eicker et al., 1995; Gröhn and Rajala-Schultz, 2000; Fleischer, Metzner et al., 2001; Ingvarsen, Dewhurst et al., 2003). Einige Autoren vermuten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen einer gesteigerten

Milchleistung in der vorangegangenen Laktation und dem erhöhten Auftreten von Nachgeburtsverhaltungen und Ovarzysten (Gröhn and Rajala-Schultz, 2000; Fleischer, Metzner et al., 2001). Fleischer et al. (2001) gehen zudem von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Milchfieber, Ketose, Labmagenverlagerung und Klauenerkrankung mit gesteigerter Milchleistung aus, sehen aber im Gegensatz zu Gröhn et al. (2000) keine Auswirkungen auf das Auftreten von Metritiden in der Früh-laktation.

2.4.1.2 Fütterung

Die leistungsgerechte Fütterung der Milchkuh ist in den letzten Jahrzehnten vielfach untersucht worden. Nur durch eine optimale Fütterung der Hochleistungsmilchkuh kann die angestrebte Milchproduktion von über 10000 kg Milch pro Kuh und Laktation bei gleichzeitigem Erhalt der Gesundheit der Tiere gewährleistet werden.

Die negativen Auswirkungen bei Überkonditionierung der Milchkuh zu Beginn des Trockenstellens auf die Futteraufnahme vor und nach der Abkalbung wurden in Abschnitt 2.1 bereits kurz erläutert.

Neuere Untersuchungen belegen, dass die Fütterung a.p. die Expression von Genen des Leberstoffwechsels beeinflusst. Demnach wird bei ad libitum Fütterung a.p. die Expression von Genen, die für die Triglyceridsynthese essentiell sind, verstärkt. Bei restriktiv gefütterten Tieren konnten dagegen vermehrt Gene, die an der β -Oxidation beteiligt sind, nachgewiesen werden (Loor, Dann et al., 2006). Das Risiko für die Entstehung einer Fettleber ist demnach bei Kühen, die zu Beginn des Trockenstellens überkonditioniert sind, deutlich erhöht (Rukkwamsuk, Wensing et al., 1999; Loor, Dann et al., 2006).

Zusätzlich zu einer optimalen Körperkondition mit Beginn des Trockenstellens muss der Rückgang in der Trockensubstanzaufnahme kurz vor bzw. am Tag der Abkalbung soweit wie möglich vermieden werden. Ein geringfügigerer Rückgang der Futteraufnahme a.p. bewirkt eine verbesserte Energiebilanz in der Laktation (Grummer, 1995).

Neuere Untersuchungen legen dar, dass durch eine Reduzierung der Länge bzw. kompletten Eliminierung der Trockenstehphase eine nahezu konstante Futteraufnahme im peripartalen Zeitraum erreicht werden kann (de Feu, Evans et al., 2009). Dies führt zu einer verbesserten Energiebilanz; das Energiedefizit ist geringer, da die Futteraufnahme verbessert wird und die Milchleistung gleichzeitig nur langsam ansteigt (Grummer, 2008; de Feu, Evans et al., 2009). Eine Regeneration des Euters und Bildung von Kolostrum ist nach dieser Methode allerdings nicht möglich und die Milchleistung nach der Abkalbung ist niedriger.

Ein optimales Fütterungsregime in der Trockenstehphase wurde bisher aber noch nicht gefunden. In der Literatur finden sich auch Untersuchungen, in denen durch eine restriktive Fütterung a.p. gute Ergebnisse erzielt wurden. Letztendlich sind die genauen Einflussfaktoren auf die Futteraufnahme vor der Abkalbung noch nicht ausreichend erforscht; die optimale Fütterung der Milchkuh a.p. erfordert weitere Untersuchungen (Goff, 2006).

Nach der Abkalbung nimmt die Futteraufnahme wieder zu und erreicht zwischen der 8. und 22. Woche in der Laktation ihr Maximum (Ingvarsen und Andersen, 2000). Die Steigerung der Futteraufnahme ist neben der Milchleistung auch abhängig von Qualität und Energiedichte des Futters (Ingvarsen und Andersen, 2000). Zur Anpassung an die gesteigerte Milchleistung in den letzten Jahrzehnten wurden die Energiedichte im Futter und die Futterwirksamkeit verbessert. Die Netto-Energie-Laktation (NEL) in Futtermitteln stieg innerhalb von 20 Jahren von 1.23 auf 1.36 Mcal/kg TS; im gleichen Zeitraum wurde die Futterwirksamkeit von 0.91 auf 1.20 kg 4% FCM/ kg TS verbessert (Eastridge, 2006). Grummer et al. (2003) behaupten, dass die Energiebilanz der Milchkuh sowie Länge und Tiefe der negativen Energiebilanz stärker von der Energiedichte der Fütterung als von einer gesteigerten Milchleistung abhängt. Durch eine hohe Energiedichte im Futter und eine hohe Futteraufnahme kann die negative Energiebilanz demnach besser vermieden werden als durch eine Verringerung der Milchleistung (Grummer and Rastani, 2003).

Neben der Energiedichte wirkt sich auch die Futterzusammensetzung auf die Energiebilanz aus. Eine rohfaser- oder futterfettreiche, d.h. lipogene Fütterung bewirkt eine vermehrte Bildung von Acetat und Butyrat im Pansen, welche vermehrt zu Milchfett umgebaut werden. Durch eine glucogene Fütterung, d.h. vermehrte Synthese von Propionat, sinkt der Milchfettgehalt; es wird vermehrt Körperfett aufgebaut (van Knegsel, van den Brand et al., 2005; van Knegsel, van den Brand et al., 2007; van Knegsel, van den Brand et al., 2007; van Knegsel, van den Brand et al., 2007). Kühe, die mit einer lipogenen Diät gefüttert wurden, mobilisierten in den ersten neun Wochen der Laktation knapp doppelt so viel Fett wie Tiere, die mit einer glucogenen Diät versorgt wurden (van Knegsel, van den Brand et al., 2007). Die NEFA-Konzentration im Plasma ist bei glucogener Fütterung somit niedriger. Ursächlich dafür erscheint eine erhöhte Insulin-Konzentration im Plasma bei diesen Tieren. Insulin reguliert die Verteilung von Nährstoffen und Energie zwischen den peripheren Geweben und der Milchdrüse. Bei einer erhöhten Konzentration wird die Lipolyse gehemmt und vermehrt Körperfett aufgebaut. Die Nährstoff- und Energieumverteilung zu Beginn der Laktation kann also durch die Fütterung mit beeinflusst werden.

2.4.2 Folgen der negativen Energiebilanz

Eine länger andauernde negative Energiebilanz, verbunden mit exzessiver Freisetzung von NEFA aus dem Fettgewebe, belastet den Stoffwechsel der Milchkuh und kann die Entstehung der nachfolgend aufgeführten Erkrankungen begünstigen.

2.4.2.1 Fettleber

Eine Verfettung der Leber tritt meistens in den ersten vier Wochen der Laktation auf (Bobe, Young et al., 2004). Nach der Abkalbung liegt bei bis zu 50% aller Milchkuhe eine Leberverfettung vor (Bradford, Mamedova et al., 2009); bei 5-10% dieser Tiere tritt die Erkrankung klinisch auf (Bobe, Young et al., 2004).

Die Ursache für eine Verfettung der Leber liegt in einer gesteigerten NEFA-Konzentration im Blut (Wensing, Kruijff et al., 1997; Strang, Bertics et al., 1998; Bobe, Young et al., 2004; Grummer, 2008). Zwischen dem 9. Tag vor der Abkalbung und dem 11. Tag in der Laktation verdoppelt sie sich nahezu (Reynolds, Aikman et al., 2003); der Maximalwert wird am 1. Tag nach der Abkalbung erreicht (Vazquezanon, Bertics et al., 1994; Drackley, 2000). In diesem Zeitraum steigt auch der Blutfluss in der Leber um das zweifache an; folglich gelangen vermehrt NEFA zur Leber und müssen dort metabolisiert werden. Die Aktivität der CPT1 wird zu diesem Zeitpunkt durch eine hohe Glucose- bzw. Malonyl-CoA Konzentration gehemmt, sodass die NEFA verstärkt zu Triglyceriden reesterifiziert werden. Sobald die Aufnahme von freien Fettsäuren stärker ansteigt als die Abgabe der Triglyceride, akkumulieren diese in der Leber; es entsteht eine Fettleber (Bremmer, Bertics et al., 2000; Bremmer, Trower et al., 2000; Bobe, Young et al., 2004). Die Kapazität der Leber, die Triglyceride in Form von Very low density lipoproteins (VLDL) ins Blut abzugeben, ist bei der Kuh begrenzt, sodass eine gesteigerte Lipolyse schnell zu einer Anhäufung von Fetten in der Leber führt (Grum, Drackley et al., 1996; Hippen, She et al., 1999; Rukkwamsuk, Kruijff et al., 1999; Rukkwamsuk, Wensing et al., 1999; Bremmer, Bertics et al., 2000). Sobald Einflussfaktoren auftreten, die eine deutliche Steigerung der NEFA-Konzentration im Blut bewirken, z. B. eine Überkonditionierung der Kühe in der Trockenstehphase oder ein starkes Energiedefizit zu Beginn der Laktation, ist das Risiko für die Entstehung einer Fettleber deutlich erhöht.

Neuere Untersuchungen weisen zudem auf eine Beteiligung von Entzündungsmediatoren an der Entstehung der Fettleber hin. Nach subkutaner Injektion von TNF- α bei Milchkühen wurden vermehrt Triglyceride in der Leber akkumuliert; bei einer deutlichen Dosiserhöhung konnte außerdem eine verstärkte Lipolyse nachgewiesen werden (Kushibiki, Hodate et al., 2000; Bradford, Mamedova et al., 2009). Bradford et al. (2009) vermuten, dass die verstärkte Freisetzung von Entzündungsmediatoren im Puerperium verursacht durch z. B. Geburtsinfektionen, Stress oder Futterumstellung mit Freisetzung von Endotoxinen im Pansen (Bertoni, Trevisi et al., 2008) einen größeren Anteil an der Entstehung einer Fettleber hat. Untersuchungen von Ohtsuka et al. (2001) belegen, dass die TNF- α Konzentration bei Kühen mit einer Fettleber deutlich höher ist als bei Kühen, die nicht an einer Fettleber erkrankt sind.

Man unterscheidet zwischen einer leichten (1-5% Triglyceride der Lebermasse), einer mittleren (5-10% Triglyceride der Lebermasse) sowie einer starken (> 10 % Triglyceride der Lebermasse) Form der Leberverfettung (Bobe, Young et al., 2004). Mit zunehmender Einlagerung von Lipiden vergrößert sich die Leber; die Leberränder runden sich ab und die Organfläche wird gelb. Neben pathologischen Veränderungen an der Leber sind bei einer starken Leberverfettung auch andere Organe betroffen. In Niere, Nebenniere sowie Herz- und Skelettmuskulatur lagern sich ebenfalls Triglyceride ab oder verursachen Nekrosen (Dahme and Weiss, 1999; Bobe, Young et al., 2004).

Durch die Triglyceridablagerungen wird die Leber in ihrer Funktionalität stark eingeschränkt. Die Bildung von Entzündungsmediatoren und Immunglobulinen ist reduziert (Wentink, Rutten et al., 1997) und die Clearance von Hormonen, z. B. Insulin ist stark vermindert (Strang, Bertics et al., 1998). Die Disposition für die Entstehung von weiteren Erkrankungen

ist deutlich erhöht (Emery, Liesman et al., 1992; Strang, Bertics et al., 1998; Bremmer, Bertics et al., 2000; Bremmer, Trower et al., 2000).

2.4.2.2 Hyperketonämie

Im peripartalen Zeitraum bewirkt die erhöhte NEFA-Konzentration in Blut und Leber neben einer erhöhten Triglyceridsynthese auch eine verstärkte Bildung von Ketonkörpern (Goff, 2006). Die Aktivität der CPT1 ist erhöht, sodass vermehrt NEFA in die Mitochondrien gelangen und dort metabolisiert werden (Herdt, 2000). Eine erhöhte Ketonkörperkonzentration im Blut nach der Abkalbung ist physiologisch und dient der Energiebereitstellung in den peripheren Geweben (Rossow, Staufenbiel et al., 1991; Drackley, Overton et al., 2001); eine stark gesteigerte Ketonkörperkonzentration muss allerdings als pathologisch beurteilt werden (Duffield, Lissemore et al., 2009). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben für den Beginn einer subklinischen Ketose, die durch eine erhöhte Anzahl an Ketonkörpern im Blut sowie einer überdurchschnittlich hohen Lebendmasseabnahme ohne klinische Anzeichen einer Ketose charakterisiert wird (Rossow, Staufenbiel et al., 1991). Nach Nielen et al. (1994) deuten β -Hydroxybuttersäurewerte im Blut von über 1200 $\mu\text{mol/l}$ auf das Vorliegen einer subklinischen Ketose hin, während neuere Untersuchungen von Duffield (2009) diese Erkrankung bereits bei Serumwerten von 1000 $\mu\text{mol/l}$ diagnostizieren. Eine subklinische Ketose tritt im 1. und 2. Laktationsmonat bei ca. 34% der Milchkühe auf (Ingvarsen, 2006).

Die genaue Festlegung eines Schwellenwertes erscheint schwierig; entscheidend sind letztendlich die Auswirkungen einer erhöhten Ketonkörperkonzentration im Blut auf Gesundheit und Produktivität der Milchkuh. Demnach ist bei β -Hydroxybuttersäurewerten über 1200 $\mu\text{mol/l}$ (Duffield, Lissemore et al., 2009) bzw. 1000 $\mu\text{mol/l}$ (Ospina, Nydam et al., 2010) in der 1. Woche p.p. das Risiko für die Entstehung von Metritiden (Duffield, Lissemore et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010), Labmagenverlagerungen (LeBlanc, Leslie et al., 2005; Duffield, Lissemore et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010) sowie klinischen Ketosen (Ospina, Nydam et al., 2010) deutlich erhöht. Kühe mit β -Hydroxybuttersäurewerten über 1000 $\mu\text{mol/l}$ in der 1. Woche p.p. bzw. 1400 $\mu\text{mol/l}$ in der 2. Woche p.p. werden nach der Erstbesamung signifikant seltener tragend (Walsh, Walton et al., 2007). Eine mögliche Ursache dafür liegt in einer verminderten Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein „fuel-detector“ im Hypothalamus eine verringerte Glucosekonzentration registriert und eine verminderte Freisetzung von GnRH bewirkt. Dadurch sinkt die LH- und FSH-Freisetzung; Follikelreifung und Ovulation sind gestört (Ohkura, Tanaka et al., 2000; Schneider, 2004; Wade and Jones, 2004).

2.4.2.3 Insulinresistenz

Eine weitere mögliche Beeinträchtigung der Gesundheit, die in engem Zusammenhang mit der Fettleberentstehung und erhöhten NEFA-Konzentrationen im Blut steht, ist die Insulinresistenz. Darunter versteht man eine reduzierte Reaktion von Insulin auf Glucose

(Responsiveness) und / oder eine verminderte Gewebeantwort auf Insulin (Sensitivity) (Kahn, 1978).

Eine Ursache dafür ist die erhöhte NEFA-Konzentration peripartal. Untersuchungen an Kühen, denen vier Tage lang Futter entzogen (Oikawa and Oetzel, 2006) bzw. intravenös Triglyceride verabreicht wurden (Pires, Souza et al., 2007), wiesen eine reduzierte Insulinreaktion auf Glucose bei erhöhten NEFA-Konzentrationen im Blut auf.

Da die NEFA-Konzentration zum Zeitpunkt der Abkalbung immer erhöht ist, besteht peripartal eine physiologische Insulinresistenz. Der Glucoseverbrauch in den peripheren Geweben soll reduziert werden und die Fettmobilisation gesteigert werden, damit genügend Energie für das Neugeborene zur Verfügung steht. Neuere Studien belegen, dass die forcierte Züchtung auf eine höhere Milchleistung mit einer gesteigerten Insulinresistenz der peripheren Gewebe einhergeht (Chagas, Lucy et al., 2009). Die hemmende Wirkung von Insulin auf die Hormonsensitive Lipase entfällt (Lewis, Carpentier et al., 2002); die Fettmobilisation nimmt zu.

Die Wirkung von NEFA auf Insulin wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. TNF- α , ein Zytokin, ist bei Kühen mit Fettleber erhöht und scheint auch an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt zu sein (Kushibiki, Hodate et al., 2000; Ohtsuka, Koiwa et al., 2001). Shi et al. (2006) vermuten nach Versuchen mit Mäusen, dass NEFA den Toll-like-receptor 4 in Adipozyten aktivieren, sodass verstärkt TNF- α ausgeschüttet wird. TNF- α gelangt auto- oder parakrin zur Muskulatur und verursacht dort eine Insulinresistenz. Der genaue Mechanismus ist aber bisher noch ungeklärt.

Es gibt verschiedene Parallelen zwischen der Entstehung der Insulinresistenz bei Milchkühen und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 beim Menschen. So tritt diese Erkrankung überwiegend bei fettleibigen Menschen auf; auch hier führen erhöhte NEFA-Konzentrationen zu einer vermehrten Freisetzung von Cytokinen. Inwieweit auch die weitergehenden Pathomechanismen direkt auf die Milchkuh übertragbar sind muss noch untersucht werden.

2.4.2.4 Disposition für weitere Erkrankungen

Zusätzlich zu den aufgeführten Auswirkungen einer gesteigerten Ketonkörperkonzentration im Blut konnten auch stark erhöhte NEFA-Konzentrationen vor und am Tag der Abkalbung mit dem Auftreten verschiedener Erkrankungen in den ersten Laktationsmonaten in Verbindung gebracht werden. Milchkühe mit einer NEFA-Konzentration ≥ 1.2 mEq/l am Tag der Abkalbung erkranken häufiger an Mastitiden und Milchfieber als Kühe mit NEFA-Konzentrationen ≤ 1.2 mEq/l (Melendez, Marin et al., 2009). Weitere Studien (Cameron, Dyk et al., 1998; LeBlanc, Leslie et al., 2005) weisen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten NEFA-Konzentration a.p. und der Inzidenz von Labmagenverlagerungen nach. Demnach steigt das Risiko für Labmagenverlagerungen bei einer NEFA-Konzentration ≥ 0.5 mEq/l a.p. um das 3.6 fache an (LeBlanc, Leslie et al., 2005; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007). Ospina et al. (2010) konnten demgegenüber bereits bei NEFA-Konzentrationen von 0.29 mEq/l a.p. bzw. 0.57 mEq/l p.p. ein erhöhtes Risiko für die

Entstehung von Labmagenverlagerungen, Ketosen, Metritiden und Nachgeburtsverhaltungen belegen.

Die Bestimmung der NEFA-Konzentration a.p. und p.p. kann somit wichtige Hinweise über die Gesundheit und damit auch Produktivität der Milchkuh in den ersten Laktationsmonaten geben (Kaneene, Miller et al., 1997; Nyman, Emanuelson et al., 2008).

Die Auswirkungen einer erhöhten Ketonkörper- bzw. NEFA-Konzentration im Blut auf die Funktionalität von Zellen des Immunsystems werden in Kapitel 2.5.3.1 besprochen.

In Abbildung 2 werden einige Ursachen und Auswirkungen der negativen Energiebilanz der Milchkuh in der Frühlaktation schematisch dargestellt. Die Folgen der negativen Energiebilanz auf Parameter des Stoffwechsels werden nur für die Parameter NEFA, BHBS, Leptin und IGF-1 wiedergegeben, da nur diese in der vorliegenden Arbeit bestimmt wurden.

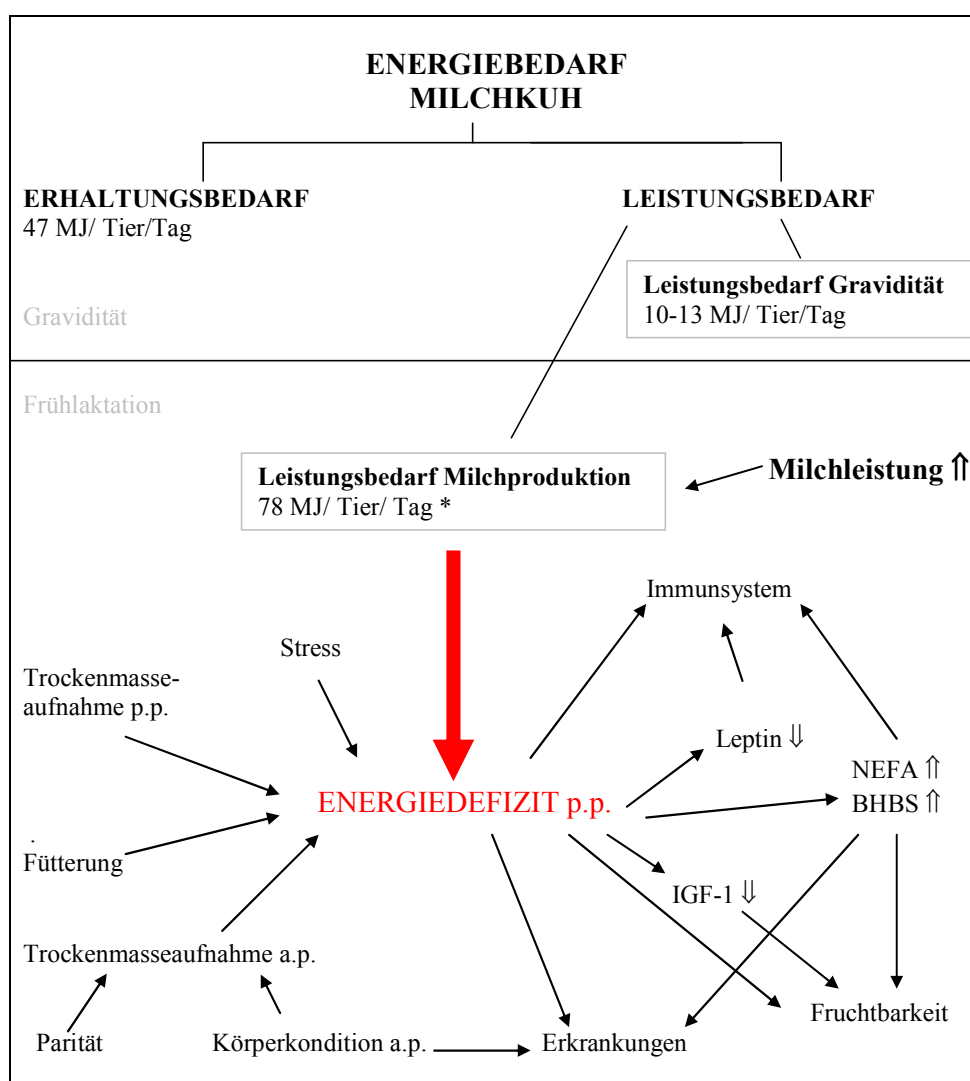


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ursachen und Auswirkungen der negativen Energiebilanz der Milchkuh in der Frühlaktation; * für eine Milchkuh mit 725 kg Körpergewicht und einer Milchleistung von 25 kg/d (nach Drackley, Dann et al., 2005)

2.5 Immunsystem

2.5.1 Immunglobuline

Das Immunsystem der Säugetiere setzt sich aus einem unspezifischen bzw. angeborenen sowie einem spezifischen bzw. erworbenen Abwehrsystem zusammen. Die unspezifische Abwehr wird durch humorale Faktoren, d.h. Komplementsystem, Akute-Phase-Protein, Interferonsystem und zelluläre Komponenten wie Granulozyten, Monozyten und natürliche Killerzellen gewährleistet.

Das spezifische bzw. erworbene Abwehrsystem beinhaltet die Aktivierung von B- und T-Lymphozyten, welche aus pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks hervorgehen.

B-Lymphozyten besitzen auf ihrer Oberfläche B-Zell-Rezeptoren mit denen fremde, immunogene Strukturen gebunden und erkannt werden. Diese Rezeptoren bestehen aus membranverankerten Antikörpern. Jeder B-Lymphozyt entwickelt im Laufe seines Reifungsprozesses einen eigenen antigenspezifischen Rezeptor aus. Die Reifungsorgane sind tierartsspezifisch: die B-Lymphozyten von Vögeln reifen in der Bursa fabricii, bei Mäusen findet der Reifungsprozess im Knochenmark und beim Wiederkäuer in den Peyerschen Platten des Ileums statt. Der reife B-Lymphozyt wird fortan als Plasmazelle bezeichnet und sezerniert nach Kontakt und Bindung mit dem entsprechenden Antigen im rauen endoplasmatischen Retikulum produzierte Antikörper (Immunglobuline).

Immunglobuline sind Glykoproteine, die sich aus vier Polypeptidketten, d.h. jeweils zwei identischen schweren sowie zwei identischen leichten Ketten, zusammensetzen. Die leichten Ketten können in zwei verschiedenen Varianten, der lambda (λ)- und der kappa (κ)-Form vorliegen. Die schweren Ketten treten in der γ -, α -, ϵ -, δ - oder μ -Form auf. Anhand der Form der schweren Ketten können die Immunglobuline in die fünf Antikörperklassen IgA, IgE, IgD, IgM und IgG unterteilt werden. Die Ketten sind miteinander durch kovalente (Disulfidbrücken) und nicht-kovalente Bindungen verbunden. Dadurch ergibt sich eine symmetrische Y-Struktur, die bei allen Immunglobulinklassen gleich ist (Abbildung 3).

Der Fab (Fragment antigen binding)-Teil bindet mit seiner NH_2 -Gruppe an das entsprechende Antigen; das Fc-Stück bindet an verschiedene Zellen des Immunsystems und aktiviert das Komplementsystem.

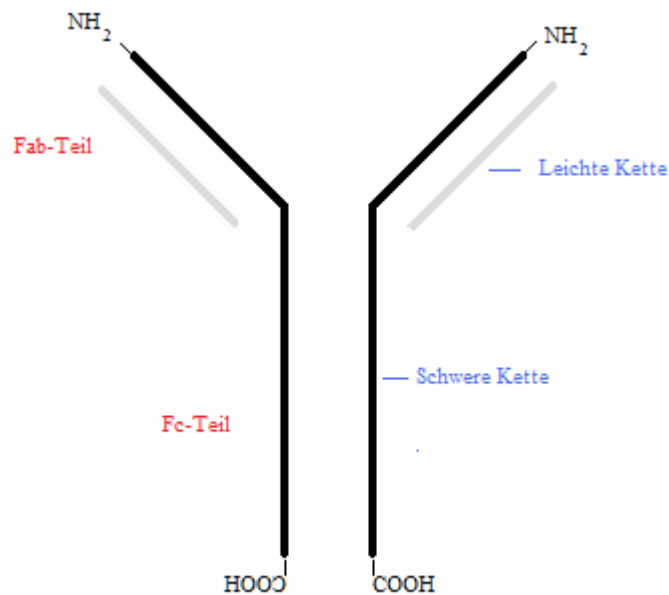


Abbildung 3: Struktur von Immunglobulin G

2.5.1.1 Bovines Immunglobulin G

Bei Wiederkäuern unterscheidet man die vier Immunglobulinklassen IgA, IgE, IgG und IgM; IgD fehlt bei Wiederkäuern, ebenso wie bei Schweinen (Tizard, 2000). Die Immunglobuline G werden weiter unterteilt in die Subklassen IgG1 und IgG2a und IgG2b (nach neuerer Nomenklatur IgG3 (Heyermann, Butler et al., 1992; Bianchi and Butler, 1996)). Die Unterscheidung zwischen IgG1 und IgG2 gelingt mithilfe der Elektrophorese; IgG1 wandert schneller zur Anode als IgG2 (Butler, Winter et al., 1971). Eine Unterscheidung zwischen diesen Subklassen ist durch den hier verwendeten ELISA nicht möglich.

Immunglobulin G kommt im Serum am häufigsten vor; über 80% der totalen Immunglobulinkonzentration besteht aus Immunglobulin G (Butler, 1969; Halliwell and Gorman, 1989).

Die Subklassen IgG1 und IgG2 liegen im Serum in ähnlichen Konzentrationen vor; im Kolostrum findet sich dagegen nur IgG1 (Butler, Winter et al., 1971; Baumrucker, Burkett et al., 2010).

IgG1 ist das dominierende Immunglobulin im Kolostrum (Butler, 1983; Butler, 1995; Butler, 1998). Der Transport von IgG1 aus dem Serum in die Kolostralmilch übersteigt die lokale Bildung von IgA in der Milchdrüse (Butler, 1998). Eine Synthese von IgG1 in der Milchdrüse oder dazugehörigen Lymphknoten wird diskutiert (Butler, 1998). IgG2 ist nur im Serum vorhanden und dort entscheidend an der Bekämpfung von bakteriellen Infektionserregern, v.a. *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus somnus* beteiligt (Bastida-Corcuera, Butler et al., 1999).

Tabelle 2: Charakterisierung von Immunglobulin G des Rindes

Kriterium	IgG1	IgG2	Quelle
Molekulargewicht (kDa)	161-163	150-154	Halliwel (1989)
Schwere Kette	γ 1	γ 2	Halliwel (1989)
Struktur	Monomer	Monomer	Jungi (2001)
Sedimentationskonstante (S)	6.5-7.2	6.5-7.2	Halliwel (1989)
Halbwertszeit (d)	9.6	17.7	Butler (1969)
Elektrophoretische Position	β 2 ; γ	γ	Butler (1971)
Konzentration im Serum * (mg/ml)	11.2 [6.0-15.1]	9.2 [5.0-13.5]	Butler (1983,1995)
Konzentration im Kolostrum (mg/ml)	46.4 [30.0-75.0] [60.0-100.0]	2.87 [1.9-4.0]	Butler (1983) Butler (1998)

*Der Immunglobulin G-Gehalt im Serum variiert sehr stark und ist abhängig von Alter und Immunstatus der Tiere (Butler, 1995).

2.5.2 Immunsystem im peripartalen Zeitraum

Im peripartalen Zeitraum ist das Immunsystem der Milchkühe geschwächt (Detilleux, Koehler et al., 1994; Goff and Horst, 1997; Kehrli, Kimura et al., 1998). Zwischen der dritten Woche a.p. und der dritten Woche p.p. sind Komponenten des angeborenen sowie des erworbenen Immunsystems in ihrer Funktionalität und Anzahl deutlich reduziert (Kehrli, Kimura et al., 1998; Mallard, Dekkers et al., 1998; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007). Die Reaktion von B-Lymphozyten auf Mitogene (Proteine, die Zellteilungen in B- und T-Lymphozyten anregen) sowie die Produktion von Antikörpern sind stark vermindert (Kehrli, Nonnecke et al., 1989; Goff and Horst, 1997; Mallard, Dekkers et al., 1998). Dementsprechend sinkt die Immunglobulin G Konzentration im Blut am Ende der Trächtigkeit bis zum Zeitpunkt der Abkalbung ab und steigt danach erst langsam wieder an (Ishikawa, 1987; Kehrli, Nonnecke et al., 1989; Detilleux, Kehrli et al., 1995; Mallard, Dekkers et al., 1998; Franklin, Newman et al., 2005; Herr, Bostedt et al., 2010). Eine genauere Unterscheidung zwischen den Subklassen IgG1 und IgG2 ergibt, dass die IgG1 Konzentration zur Abkalbung hin sinkt, die IgG2 Konzentration dagegen kaum abfällt und bereits früher wieder ansteigt (Detilleux, Kehrli et al., 1995).

Die Ursachen für die peripartale Immunsuppression werden in der Literatur seit Jahren diskutiert.

Verschiedene Autoren vermuten, dass die Stärke der Immunantwort und der Abnahme der Immunglobulinkonzentration im peripartalen Zeitraum genetisch determiniert sind und somit durch Züchtung eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Milchkuh gegenüber Krankheitserregern erreicht werden kann (Kehrli, Weigel et al., 1991; Detilleux, Koehler et al., 1994; Detilleux, Kehrli et al., 1995; Mallard, Dekkers et al., 1998).

Darüber hinaus wird auch der Einfluss humoraler Faktoren auf das Immunsystem der Milchkuh, insbesondere im peripartalen Zeitraum, untersucht. Im Zentrum der Diskussion stehen dabei die Steroidhormone Estradiol und Cortisol, deren Serumkonzentrationen ab dem 5. Tag a.p. bis zur Abkalbung stark zunehmen (Goff and Horst, 1997; Ingvarlsen und Andersen, 2000).

Der Rückgang der IgG1 Konzentration im Serum kann darüber hinaus auch teilweise durch den Transport von IgG1 in die Kolostralmilch erklärt werden. Die Anreicherung von IgG1 im Kolostrum liefert aber nur eine unzureichende Erklärung für die peripartale Abnahme der IgG-Konzentration im Serum. Bei Untersuchungen von Mallard et al. (1997) weisen Kühe mit einer erhöhten Immunglobulinkonzentration im Serum auch erhöhte Antikörperkonzentrationen im Kolostrum auf.

Darüber hinaus trägt auch der Stress, der durch Spätträchtigkeit und Abkalbung entsteht sowie der Beginn der Milchproduktion zur reduzierten Immunantwort bei (Mallard, Dekkers et al., 1998). Studien an mastektomierten sowie milchgebenden Kühen zeigten, dass die Funktionalität der Lymphozyten bei den milchgebenden Kühen zu Beginn der Laktation stärker reduziert ist bzw. nach der Abkalbung langsamer wieder ansteigt (Kehrli, Kimura et al., 1998). Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen von Theodorou et al. (2007) an Schafen, bei denen ein stärkerer Rückgang des Immunsystems bei Tieren mit höherer Milchleistung beobachtet wurde. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtungen liegt nach Kimura et al. (2006) in der einsetzenden Hypocalcämie zu Beginn der Laktation. Calcium ist entscheidend an der Aktivierung von Immunzellen beteiligt; durch die erniedrigte intravasale Calciumkonzentration peripartal steht möglicherweise nicht genügend Calcium im Endoplasmatischen Retikulum der Immunzellen zur Aktivierung der Immunzellfunktionen zur Verfügung (Kimura, Reinhardt et al., 2006).

Neuere Untersuchungen vermuten darüber hinaus, dass die von den Trophoblasten sezernierten pregnancy-associated glycoproteins (PAG), die ihre höchste Konzentration zum Zeitpunkt der Abkalbung erreichen, hemmend auf das maternale Immunsystem wirken (Wooding, Roberts et al., 2005).

Die peripartale Immunsuppression ist somit nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen, sondern entsteht im Zusammenspiel verschiedener physiologischer (Kehrli, Kimura et al., 1998) und pathologischer Faktoren.

2.5.3 Auswirkungen der negativen Energiebilanz (NEB) auf das Immunsystem

Die Beziehungen zwischen Energiehaushalt und Immunsystem sind seit Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Beim Menschen wurde eine verschlechterte Immunreaktion v. a. bei Kindern mit Fehl- bzw. Unterernährung bereits nachgewiesen (Chandra, 1999). Auch bei der Milchkuh lässt die erhöhte Erkrankungsrate während der Phase der stärksten negativen Energiebilanz, d.h. in den ersten Wochen der Laktation, auf einen Zusammenhang zwischen Immunsystem und Energiebilanz schließen. Die häufigsten Erkrankungen sind Mastitiden (14.7%), gefolgt von Lahmheiten (11.6%), Nachgeburtsverhaltungen (7.8%) und Milchfieber

(5.2%) (Goff, 2006). Die Wechselbeziehungen zwischen Fütterung, Energiebilanz, Immunsystem und den verschiedenen Erkrankungen sind sehr komplex (Abbildung 4).

Zur genaueren Bestimmung wurden die Einflüsse von NEFA, β -Hydroxybuttersäure und Leptin auf Zellen des Immunsystems der Milchkuh in verschiedenen Studien untersucht.

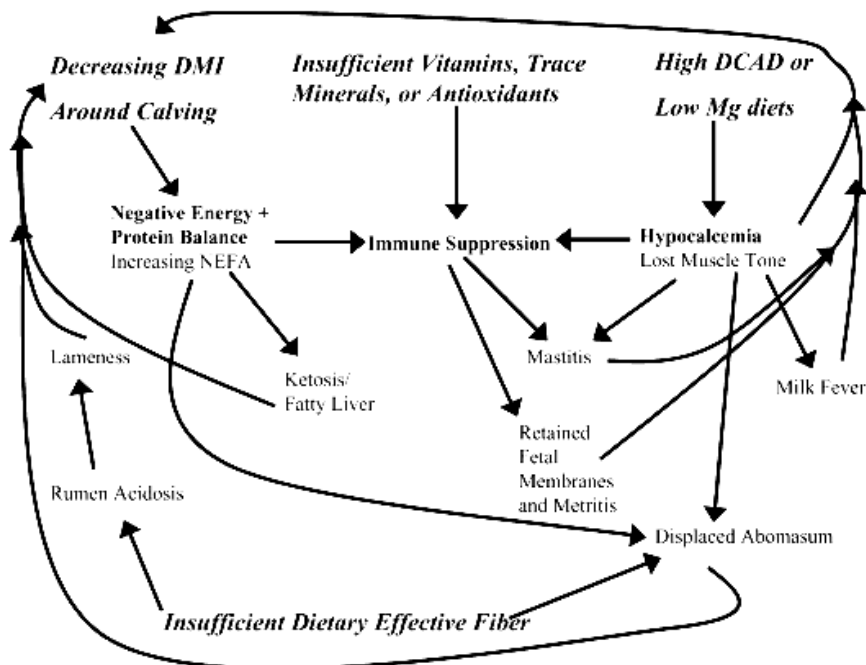


Abbildung 4: Beziehung zwischen gestörtem Immunsystem und Erkrankungen im peripartalen Zeitraum (Goff, 2006)

2.5.3.1 Einfluss von NEFA und BHBS auf Zellen des Immunsystems

Der Einfluss von erhöhten NEFA- bzw. Ketonkörperkonzentrationen auf Zellen des Immunsystems wird seit Jahrzehnten intensiv untersucht. Mononukleäre Zellen werden dazu mit unterschiedlichen NEFA- bzw. Ketonkörperkonzentrationen inkubiert und die DNA-Syntheserate nach Stimulation mit den Mitogenen Concanavalin A (Con A), Phytohemagglutinin- P (PHA) oder Pokeweed mitogene (PWM) gemessen. Dieser Versuchsaufbau ist über die Jahre nahezu konstant geblieben. Während der Focus zunächst überwiegend auf den Auswirkungen von Ketonkörpern auf die Funktionalität von Immunzellen lag, wurde in den letzten Jahren verstärkt die Wirkung von erhöhten NEFA-Konzentrationen untersucht.

Zu Beginn der 80er Jahre stellten Targowski et al. (1983) fest, dass die mitogene Reaktion von Lymphozyten durch β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen von 1, 10 und 50 mg/dl (entspricht 0.1 mmol/l, 1 mmol/l, 4.8 mmol/l) signifikant vermindert wird (Targowski und Klucinski, 1983; Targowski, Klucinski et al., 1985). Dieser Effekt wurde auch bei Acetoacetatkonzentrationen von 10 und 50 mg/dl (entspricht 1 mmol/l bzw. 4.9 mmol/l) erreicht. Während Acetoacetat nur bei toxischen Konzentrationen einen Einfluss auf die

Lymphozytenproliferation hat, wirkt β -Hydroxybuttersäure auch in Konzentrationen, die bei subklinischen und klinischen Ketosen auftreten, nachteilig auf die Lymphozytenfunktion. Targowski et al. (1985) führten die erhöhte Erkrankungsrate bei Tieren mit Ketose nach diesen Studien auf die reduzierte Lymphozytenfunktion durch die erhöhten Ketonkörperkonzentrationen im Blut zurück.

Die Ergebnisse von Targowski et al. (1985) wurden von Sato et al. (1995) teilweise bestätigt. In vivo Studien zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Lymphozyten- und Leukozytenanzahl in trockenstehenden und hyperketonämischen Tieren, aber keine Unterschiede zwischen laktierenden Tieren und Kühen mit Ketose auf. Nach Inkubation der Lymphozyten mit β -Hydroxybuttersäure oder Acetoacetat konnte auch hier nur bei supraphysiologischen bzw. toxischen Konzentrationen ein hemmender Effekt auf die Lymphozytenproliferation nachgewiesen werden. Die Immunglobulin M Sekretion war bei diesen Konzentrationen ebenfalls vermindert. Aceton hat dagegen auch in toxischen Konzentrationen keine Auswirkungen auf Zellen des Immunsystems.

In weiteren Studien wurden die möglichen Effekte von Ketonkörpern auf Funktionen von Leukozyten untersucht. Demnach hat β -Hydroxybuttersäure in Konzentrationen, die bei einer subklinischen Ketose vorliegen, einen geringfügig hemmenden Effekt auf die Oxidative Burst Aktivität polymorphkerniger Leukozyten (Hoeben, Heyneman et al., 1997). Durch die Reaktion des Oxidativen Burst werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) freigesetzt; diese ermöglichen phagozytierenden Zellen die intrazelluläre Verdauung aufgenommener Fremdkörper, z. B. von Bakterien. Die verringerte Freisetzung von ROS durch erhöhte β -Hydroxybuttersäurewerte im Blut kann somit zu der erhöhten Infektionsanfälligkeit von Kühen kurz nach der Abkalbung beitragen (Hoeben, Heyneman et al., 1997). Die reduzierte Funktionalität von polymorphkernigen Leukozyten in hyperketonämischen Tieren wurde auch von Suriyasathaporn et al. (2000) und Sartorelli et al. (2000) nachgewiesen. Demnach ist bei diesen Tieren die Zahl der Leukozyten reduziert, die Chemotaxis von Leukozyten und die Produktion von Zytokinen sind vermindert (Sartorelli, Paltrinieri et al., 2000; Suriyasathaporn, Heuer et al., 2000, Butler, 1995).

Im Gegensatz zu den aufgeführten Studien liegen auch Untersuchungen vor, die keinen Einfluss einer erhöhten Ketonkörperkonzentration auf Zellen des Immunsystems festgestellt haben. Franklin et al. (1991) sehen nur bei pathologischen β -Hydroxybuttersäurewerten im Blut einen möglichen Einfluss auf die Proliferation von Lymphozyten. Nonneke et al. (1992) und Quigley et al. (1994) konnten keinen Effekt von Ketonkörpern auf die Funktion von mononukleären Zellen sowie die IgM-Sekretion nachweisen. Lediglich eine Kombination aus allen Ketonkörpergruppen kann die IgM Sekretion reduzieren. Lacetera et al. (2002) vermuten nach Untersuchungen an Schafen, dass die erhöhte Erkrankungsrate nach der Abkalbung auf die erhöhte NEFA- und nicht die erhöhte Ketonkörperkonzentration zurückzuführen ist.

Demnach ist die DNA-Synthese von ovinen mononukleären Zellen und die IgM-Sekretion bei Inkubation mit NEFA-Konzentrationen zwischen 250 bis 2000 $\mu\text{mol/l}$ signifikant vermindert; bei erhöhten β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen konnten diese Effekte nicht nachgewiesen werden (Lacetera, Franci et al., 2002). Die IgM-Sekretion wurde in diesen Untersuchungen

auch noch bei niedrigeren NEFA-Konzentrationen gehemmt, die keine Auswirkungen mehr auf die DNA-Synthese hatten. Adäquate Untersuchungen an bovinen Lymphozyten kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurde die DNA-Synthese von Lymphozyten bei NEFA-Konzentrationen von 2, 1, sowie 0.5 mmol/l und die IgM-Sekretion bei NEFA-Konzentrationen von 2, 1, 0.5 und 0.25 mmol/l unterdrückt (Lacetera, Scalia et al., 2004). Auch die Interferon γ -Sekretion von mononukleären Zellen war bei diesen NEFA-Konzentrationen herabgesetzt.

Zur genaueren Beurteilung der Wirkung von NEFA wurde die Funktionalität von polymorphkernigen Leukozyten bei gesteigerter Lipomobilisation untersucht (Scalia, Lacetera et al., 2006). Niedrigere NEFA-Konzentrationen bewirken eine reduzierte Bildung von ROS, während hohe Konzentrationen zu einer gesteigerten Oxidative Burst Aktivität und verstärkten Nekrose führen. Demnach können freie Fettsäuren konträre Reaktionen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration hervorrufen (Scalia, Lacetera et al., 2006). Weitere Effekte von NEFA auf Funktionen von Lymphozyten konnten in diesen Untersuchungen nicht beobachtet werden.

Die Auswirkungen einer erhöhten NEFA-Konzentration auf Zellen des Immunsystems konnten auch in Untersuchungen an überkonditionierten Kühen nachgewiesen werden (Lacetera, Scalia et al., 2005). Kühe, die vor der Abkalbung überkonditioniert sind, weisen nach der Abkalbung, wie bereits beschrieben, eine stärkere Lipolyse und höhere NEFA-Konzentrationen auf. Mononukleäre Zellen dieser Tiere sezernieren weniger IgM und Interferon γ (Lacetera, Scalia et al., 2005). Lacetera et al. (2005) vermuten, dass nicht die absolute NEFA-Konzentration in Bezug zur reduzierten Immunantwort steht, sondern die Stärke der Fettmobilisation. Diese Theorie deckt sich mit Untersuchungen am Menschen, die nachweisen, dass die Höhe des Gewichtsverlusts und nicht Fettleibigkeit allgemein, mit einer reduzierten Immunantwort verbunden sind (Nieman, NehlsenCannarella et al., 1996).

Studien über den Zellgehalt der Milch bei Erstkalbinnen ergaben, dass die Höhe der NEFA-Konzentration a.p. sowie des Delta-NEFA positiv mit dem Zellgehalt der Milch korreliert (Nyman, Emanuelson et al., 2008). Kühe mit einer starken Fettmobilisation sind somit möglicherweise anfälliger für Infektionserreger am Euter.

2.5.3.2 Einfluss von Leptin auf Zellen des Immunsystems

Verschiedene Studien belegen, dass Leptin Zellen des erworbenen und Komponenten des angeborenen Immunsystems beeinflussen kann (Batra, Zeitz et al., 2005). Die Struktur von Leptin sowie die Lokalisation der Leptinrezeptoren (OB-R) weisen bereits auf die Funktion von Leptin als Botenstoff im Immunsystem hin: Leptin besitzt eine α -helikale Struktur und gehört zur Gruppe der langkettigen, helikalen Zytokine (Matarese and Lechler, 2004; Batra, Zeitz et al., 2005). Der OB-R wurde zusätzlich zu Hypothalamus und Fettgewebe auch in T-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen (Matarese and Lechler, 2004) sowie B-Lymphozyten nachgewiesen (Batra, Zeitz et al., 2005).

Leptin stimuliert die Proliferation von T-Lymphozyten (Ingvarsen und Boisclair, 2001; Matarese und La Cava, 2004; Batra, Zeitz et al., 2005); bei Mäusen mit Leptindefizit (Ob/ob

Mäuse) liegt eine Lymphopenie vor (Faggioni, Feingold et al., 2001). Darüber hinaus werden die Phagozytoseleistung von Makrophagen sowie die Zytokinfreisetzung durch Leptin gesteigert (Ingvarsen und Boisclair, 2001; Matarese und La Cava, 2004; Batra, Zeitz et al., 2005; Matarese, Moschos et al., 2005).

Die Leptinkonzentration ist bei der Milchkuh peripartal vermindert; der fördernde Effekt auf Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems ist dadurch möglicherweise reduziert.

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die vorliegenden Untersuchungen fanden auf der Milchviehanlage Becker, Jäkel und Seever GbR in Schwabhausen/Thüringen von Januar bis November 2009 statt. Auf dieser Anlage werden ca. 1300 Milchkühe der Rasse „Schwarzbuntes Milchrind“ mit Einkreuzung von Holstein-Friesian und deren Nachzucht gehalten.

Die Milchviehanlage hat den Status eines kontrollierten BHV-1 Impfbetriebes.

Das Probandenkollektiv bestand aus 20 Jungkühen und 30 Kühen mit Abkalbetermin zwischen Januar und Mai 2009.

3.1.1 Haltung und Fütterung

Die Tiere werden in Gruppen zu ca. 80 Tieren im Liegeboxenlaufstall auf Spaltenboden gehalten. Jungkühe und Kühe aus einer Gruppe befinden sich in dem gleichen Laktationsstadium.

Nach der Abkalbung verbleiben die Tiere für mindestens vier Tage in der Frischabkalbergruppe und werden tierärztlich betreut; bei gestörtem Puerperium mit Medikation richtet sich die Länge des Aufenthalts nach Dauer der Erkrankung und der Sperrfrist. Daran anschließend werden die Tiere in die Startergruppe entlassen.

Die Fütterung der totalen Mischration verläuft über eine computergesteuerte Hochbandfütterung und findet abhängig vom Laktationsstadium der jeweiligen Gruppe 2-10 Mal pro Tag statt.

Die untersuchten Tiere wurden über den gesamten Zeitraum der Untersuchung vom 28. Tag vor der Abkalbung bis zum 56. Tag nach der Abkalbung mit zwei verschiedenen Futterrationen gefüttert:

In der Trockenstehperiode bekamen die Tiere die Trockensteherration mit Zufütterung von sauren Salzen und Calcium ab der 4. Woche vor der Abkalbung; nach der Abkalbung wurde die Starterration verfüttert. Heu und Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Zur genaueren Beurteilung der Futterzusammensetzung wurden von jeder Futterrationsration Proben entnommen und zum Analytiklabor für Landwirtschaft und Umwelt, Bgg Deutschland GmbH, Parchim entsandt.

Die Ergebnisse der Analysen sind Tabelle 3 und Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 3: Analyseergebnis der Totalen Mischration Trockensteher (n=2)

Parameter	Probe1	Probe2	Mittel	Methode
Trockensubstanz*	1000	1000		VDLUFA III 3.1
Rohasche (g/kg DM)	80	89	84.5	VDLUFA III 8.1
Rohprotein (g/kg DM)	141	141	141	VDLUFA III 4.1.1
Rohfaser (g/kg DM)	202	200	201	VDLUFA III 6.1.4
Zucker (g/kg DM)	44.7	36.0	40.35	Neocuproine
Stärke (g/kg DM)	155.9	188.5	172.2	VDLUFA III 7.2.1
ADF (g/kg DM)	242	230	236	VDLUFA III 6.5.2
Ca (g/kg DM)	7.09	8.10	7.6	VDLUFA VII 2.2.2.6
P (g/kg DM)	3.80	3.86	3.84	VDLUFA VII 2.2.2.6
Mg (g/kg DM)	3.55	4.85	4.2	VDLUFA VII 2.2.2.6
K (g/kg DM)	17.86	14.81	16.34	VDLUFA VII 2.2.2.6
Na (g/kg DM)	3.93	4.93	4.43	VDLUFA VII 2.2.2.6
Cl (g/kg DM)	14.07	12.83	13.45	DIN 38405 D 1
S (g/kg DM)	1.33	0.93	1.13	VDLUFA VII 2.2.2.6
DCAB (meq/kg DM)	+148	+174	161	
ME (MJ/kg DM)	10.9	10.9	10.9	
NEL (MJ/kg DM)	6.6	6.7	6.65	

*Die Proben wurden im Betrieb vor dem Versand zum Analysenlabor bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Tabelle 4: Analyseergebnis der Totalen Mischration Startergruppe (n=2)

Parameter	Probe1	Probe2	Mittel	Methode
Trockensubstanz*	1000	1000		VDLUFA III 3.1
Rohasche (g/kg DM)	87	68	77.5	VDLUFA III 8.1
Rohprotein (g/kg DM)	136	125	130.5	VDLUFA III 4.1.1
Rohfaser (g/kg DM)	194	222	208	VDLUFA III 6.1.4
Zucker (g/kg DM)	30.7	28.6	29.65	Neocuproine
Stärke (g/kg DM)	187.0	182.7	184.85	VDLUFA III 7.2.1
ADF (g/kg DM)	235	262	248.5	VDLUFA III 6.5.2
Ca (g/kg DM)	7.46	6.8	7.13	VDLUFA VII 2.2.2.6
P (g/kg DM)	3.82	3.5	3.66	VDLUFA VII 2.2.2.6
Mg (g/kg DM)	2.54	2.1	2.32	VDLUFA VII 2.2.2.6
K (g/kg DM)	14.63	14.6	14.62	VDLUFA VII 2.2.2.6
Na (g/kg DM)	3.45	2.4	2.93	VDLUFA VII 2.2.2.6
Cl (g/kg DM)	6.49		6.49	DIN 38405 D 1
S (g/kg DM)	0.99		0.99	VDLUFA VII 2.2.2.6
DCAB (meq/kg DM)	+280		+280	
ME (MJ/kg DM)	11.0	10.4	10.7	
NEL (MJ/kg DM)	6.7	6.2	6.45	

*Die Proben wurden im Betrieb vor dem Versand zum Analysenlabor bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3.1.2 Gruppeneinteilung

Das Probandenkollektiv für die dargestellten Untersuchungen besteht aus zwei Gruppen mit jeweils 25 Tieren.

Die Aufteilung der Tiere in die jeweilige Gruppe erfolgte anhand der gemessenen Non esterified fatty acids (NEFA) Konzentrationen im Blutserum am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und der Stärke des Rückenfettdickenverlustes zwischen dem 3. und 28. Laktationstag.

Im Rahmen eines größeren Projektes standen insgesamt Blutproben und Daten über Rückenfettdickenmessungen von 360 Tieren über einen Zeitraum vom 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 168. Tag nach der Abkalbung zur Verfügung. Alle Blutproben wurden auf die Blutparameter β -Hydroxybuttersäure und Non esterified fatty acids (NEFA) untersucht.

Von den ermittelten NEFA-Werten für den 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin wurden jeweils die 25 Tiere mit einer niedrigen NEFA-Konzentration a.p. und geringer Fettmobilisation zwischen dem 3. und 28. Laktationstag und 25 Tiere mit einer hohen NEFA-Konzentration a.p. und starker Fettmobilisation p.p. herausgesucht.

Demnach ergibt sich folgende Gruppeneinteilung:

Gruppe 1: 25 Tiere mit einer NEFA-Konzentration ≤ 0.08 mmol/l am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und maximal 7 mm Rückenfettdickenverlust zwischen dem 3. und 28. Laktationstag

Gruppe 2: 25 Tiere mit einer NEFA-Konzentration ≥ 0.2 mmol/l am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und maximal 19 mm Rückenfettdickenverlust zwischen dem 3. und 28. Laktationstag

Der tatsächliche Abkalbetermin variierte maximal um +/- fünf Tage von dem errechneten Abkalbedatum.

Der Anteil der Jungkühe und Kühen in den jeweiligen Gruppen stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 5: Aufteilung nach Laktationszahl

Laktationszahl	1	2	3	4	5	6
Gruppe 1	10	5	6	1	2	1
Gruppe 2	10	4	6	3	1	1

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Blutprobenentnahme, Aufbereitung und Lagerung

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag nach der Abkalbung.

Es wurden folgende Beprobungszeitpunkte festgelegt:

- 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin
- 3. Tag, 28. Tag und 56. Tag nach der Abkalbung

Die Blutentnahme erfolgte an der Vena coccygea mit Lithium-Heparin-Röhrchen der Fa. Kabe[®].

Im Anschluss wurden die Blutproben bei 3000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert (Zentrifuge EBA 12, Fa. Hettich[®], Tuttlingen) und das gewonnene Serum in Mikrozentrifugengefäßen (2.0 ml, Fa. Kisker[®], Steinfurt) bei -18°C bis zur Analyse gelagert.

3.2.2 Messung der Rückenfettdicke

Die Messung der Rückenfettdicke erfolgte am 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin sowie am 3., 28. und 56. Tag nach der Abkalbung.

Die Rückenfettdicke wurde mit Hilfe eines akkubetriebenen transportablen Ultraschallgerätes (Linearschallkopf; 5Mhz) nach der Methode von Schröder und Staufienbiel (2006) ermittelt. Nach ihren Angaben liegt der Messpunkt auf der gedachten Linie zwischen Hüftbein- und Sitzbeinhöcker auf Höhe der Schwanzwurzel und wird zur Herstellung des Kontaktes zum Ultraschallkopf mit Alkohollösung befeuchtet.

Das Rückenfett stellt sich im Ultraschallbild als Schicht zwischen der äußeren Haut und der Fascia trunci profunda dar.

Tabelle 6: Zeitpunkte der Blutprobenentnahme und Rückenfettdickenmessung

Zeitpunkt	Beprobung
28. Tag a.p.	RFD
8. Tag a.p.	Blut
3. Tag p.p.	RFD+ Blut
28. Tag p.p.	RFD+ Blut
56. Tag p.p.	RFD+ Blut

3.2.3 Erfassung des Gesundheitsstatus

Alle Erkrankungen, die im Bestand auftreten und von dem betriebseigenen Tierarzt diagnostiziert werden, sind in dem Betriebsmanagementprogramm „Herde ZMS“ Fa. DSP Agrosoft GmbH, Ketzin erfasst.

Es werden folgende Krankheitsbilder unterschieden und zur Bewertung hinzugezogen:

- Hypocalcämie
- Lungenerkrankung
- Labmagenverlagerung
- Mastitis
- Nachgeburtshaltung

3.2.4 Bestimmung der Milchmenge und Milchezusammensetzung

Die Tiere, die sich in der Hochlaktation befinden, werden dreimal pro Tag und alle anderen Jungkühe und Kühe zweimal pro Tag im Melkkarussell gemolken.

Die pro Melkvorgang abgegebene Milchmenge wird im Computer erfasst und in dem Herdenmanagementprogramm „Herde ZMS“ Fa. DSP Agrosoft GmbH, Ketzin gespeichert und verarbeitet.

Zusätzlich führt der Thüringer Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfung in der Tierzucht e.V. (TVL) einmal pro Monat eine Milchleistungsprüfung durch, bei der die Milchmenge, der Milchproteingehalt und Milchfettgehalt, der Harnstoffgehalt, die Zellzahl und der Milchlactosegehalt ermittelt werden.

3.3 Laboruntersuchungen

3.3.1 Bestimmung von NEFA, BHBS, Leptin und IGF-1

Die Blutproben wurden im Labor der Klinik für Kleintiere der Freien Universität Berlin auf die Parameter Non esterified fatty acids (NEFA) und β -Hydroxybuttersäure (BHBS) untersucht (Dr. Hilmert). Die Bestimmungen der Leptin- und IGF-1 Konzentrationen im Serum erfolgten an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Bonn am Institut für Tierwissenschaften (Prof. Dr. Sauerwein).

3.3.2 Bestimmung von Immunglobulin G

Die Analyse auf Immunglobulin G wurde selbständig am Institut für Biochemie und Endokrinologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen

durchgeführt. Der Immunglobulin G Gehalt im Serum wurde mit Hilfe eines kompetitiven ELISA ermittelt (Kooperation Prof. Dr. H. Bostedt und Dr. M. Herr).

3.3.2.1 Durchführung des ELISA

Die aufgeführten Lösungen mussten zur Durchführung des ELISA hergestellt werden.

Tabelle 7: Reagenzien des ELISA

Lösung	Menge	Substanz
Tris-Puffer (pH= 7,4)	3500ml	Destilliertes Wasser
	1.2g	Natriumazid
	36.0g	Tris(hydroxymethyl)-aminomethanpuffer
	26g	Kochsalz
Beschichtungspuffer (pH= 9,6)	1.43g	Natriumcarbonat
	1.47g	Natriumhydrogencarbonat
Blockinglösung		Trispuffer
		1% EIA-Grade Gelatine
Antigenlösung	1:1.000.000	Immunglobulin G (A)
		Beschichtungspuffer
Erstantikörperlösung	1:10.000	Erstantikörper (B)
		Tris- Puffer
		4% Tween 20
		4% EIA-Grade Gelatine
TBST (Tris-buffered saline Tween 20)		Tris-Puffer
		0,1 % Tween 20
Zweitantikörperlösung	1: 2500	Zweitantikörper (C)
		TBS
Streptavidinlösung	1: 500	Streptavidinlösung (D)
		TBS
Enzypufferlösung (pH = 9,5)		Magnesiumchlorid
		Ethanolamin
Substratlösung	0.07g	p-Nitrophenylphosphat
		Enzypufferlösung

A: bovines IgG; whole molecule unconjugated, Rockland; Gilbertsville, USA

B: erstellt aus Affinity purified rabbit Anti-Bovine IgG; Bethyl Laboratories, Montgomery, USA

C: erstellt aus Biotin-SP-conjugated AffiniPure Goat Anti-Rabbit IgG; Jackson Immune Research, USA

D: erstellt aus Alkaline Phosphatase-conjugated Streptavidin; Jackson Immune Research, USA

Die Durchführung des kompetitiven ELISA wird nachfolgend erläutert:

1. Alkalisierung der Mikrotiterplatten

In jedes Well wurden 100 µl Beschichtungspuffer pipettiert. Nach einer halben Stunde wurde der Beschichtungspuffer ausgeschüttet und die Mikrotiterplatten trockengeklopft.

2. Verdünnung der Serumproben

In der Zwischenzeit wurden die Serumproben mit jeweils 5 ml Trispuffer im Verhältnis 1: 5000 verdünnt und nach dem Vermischen auf dem Vortexschüttler (Typ: Reax 2000, Fa. Heidolph, Schwabach) für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

3. Beschichtung mit Antigenlösung und Blockinglösung

Die getrockneten Mikrotiterplatten wurden dann mit jeweils 100 µl Antigenlösung /Well beschichtet und eine Stunde inkubiert. Nach dem Abschütten der Antigenlösung und Trocknung der Mikrotiterplatten wurden 200 µl Blockinglösung in jedes Well pipettiert und wiederum eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Die Blockinglösung besetzt freie Bindungsstellen an der Oberfläche und verhindert dadurch unerwünschte bzw. unspezifische Bindungen der zu untersuchenden Antikörper mit Oberflächenbestandteilen. Nach einer Stunde wurde die Blockinglösung wiederum ausgeschüttet und die Mikrotiterplatten auf Zellstoff trockengeklopft.

4. Inkubation mit Erstantikörper und Serum

75 µl Serum sowie 25 µl Erstantikörper wurden in jedes Well pipettiert und eine Stunde bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler (Heidolph Titramax 100, Fa. Heidolph, Schwabach) inkubiert. Nach einer Stunde konnten die Mikrotiterplatten dreimal für drei Minuten mit Tris-buffered saline Tween 20 (TBST) Lösung ausgewaschen werden. Nach jedem Waschvorgang mussten die Mikrotiterplatten auf Zellstoff trockengeklopft werden.

5. Beschichtung mit Zweitantikörper und Streptavidinlösung

Im Anschluss wurden die Mikrotiterplatten mit 100 µl Zweitantikörperlösung/ Well für eine Stunde beschichtet und anschließend erneut gewaschen und trockengeklopft. Danach wurden 100 µl Streptavidinlösung/Well aufgetragen und wiederum 30 Minuten inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen mit TBST und Trocknung der Mikrotiterplatten konnten jeweils 100 µl Substratlösung/ Well zugegeben werden.

6. Messung der Extinktion

Die Extinktion wurde bei 405nm im Photometer (Fa. LabSystems iEMS Reader MF, Quickborn) bestimmt. Jede Serumprobe wurde zweifach auf die Mikrotiterplatten aufgetragen, sodass aus den ermittelten Extinktionswerten der arithmetische Mittelwert errechnet werden musste. Die ermittelten Extinktionen konnten mit Hilfe des Softwareprogramms Graph Pad Prism, Version 3.02 in die absolute Konzentration der Immunglobuline umgerechnet werden.

7. Erstellen der Verdünnungsreihe

Zur Berechnung der absoluten Konzentration der Immunglobuline musste im Vorfeld eine Verdünnungsreihe der Stammantigenlösung angelegt und in aufsteigender Konzentration auf jede Mikrotiterplatte pipettiert werden. Nach Messung im Photometer lagen dann zu diesen Konzentrationen die entsprechenden Extinktionswerte vor; die Extinktionswerte der untersuchten Serumproben konnten dementsprechend umgerechnet werden.

3.4 Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung wurde mit den Statistikprogrammen SPSS für Windows (Version 18.0) und Sigma Plot (Version 11.0) sowie dem Datenverarbeitungsprogramm Windows Excel (Version 2003) durchgeführt.

3.4.1 Statistische Testverfahren

Die Auswahl der statistischen Tests erfolgte nach Festlegung von Verteilungsform und Stichprobenart:

In der durchgeführten Untersuchung liegen zwei unabhängige Stichproben (Gruppe 1 und 2) vor.

Die Bestimmung der Verteilungsform erfolgte nach Vergleich mit anderen Studien sowie der Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Untersuchung auf Normalverteilung. Demnach sind die Parameter NEFA, BHBS, Leptin, IGF-1, IgG und Rückenfettdicke nicht normalverteilt.

Der Mittelwertvergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wird mit $\alpha = 0.05$ festgelegt, sodass Ergebnisse mit p-Werten < 0.05 als signifikant betrachtet werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests lassen keinen Rückschluss auf die Grundgesamtheit zu, sondern dienen der Ergebnisbewertung.

Die Zusammenhänge zwischen zwei Parametern werden durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s wiedergegeben. Zur Berechnung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten werden die Daten in Ränge konvertiert und danach erst der Korrelationskoeffizient berechnet. Dieses Verfahren liefert bei nicht normalverteilten Parametern aussagekräftigere Ergebnisse.

3.4.2 Graphische Darstellung

In den aufgeführten Diagrammen werden Mittelwert und Standardabweichung SD der einzelnen Parameter dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Auswahl der Tiere

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden Tiere mit hoher NEFA-Konzentration a.p. und starker Fettmobilisation p.p. (Gruppe 2) sowie Tiere mit niedriger NEFA-Konzentration a.p. und geringer Fettmobilisation p.p. (Gruppe 1) bezüglich ihres IgG, Leptin und IGF-1 Gehaltes im Blut miteinander verglichen.

Im folgenden Abschnitt werden der Konzentrationsverlauf von NEFA und β -Hydroxybuttersäure sowie die Entwicklung der Rückenfettdicke für die ausgewählten Tiere kurz dargestellt.

4.1.1 Non esterified fatty acids (NEFA)

Der Verlauf der NEFA-Konzentration wird für Jungkühe (1. Laktation) und Kühe getrennt beschrieben. Die mittlere NEFA-Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 liegt während des gesamten Untersuchungszeitraumes unter der mittleren NEFA-Konzentration der Tiere aus Gruppe 2. Zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 3. Tag p.p. steigt die mittlere NEFA-Konzentration in beiden Gruppen deutlich an (Gruppe 1: $0.04 \text{ mmol/l} \pm 0.02 \text{ mmol/l}$ auf $0.50 \text{ mmol/l} \pm 0.20 \text{ mmol/l}$; Gruppe 2: $0.35 \text{ mmol/l} \pm 0.17 \text{ mmol/l}$ auf $0.96 \text{ mmol/l} \pm 0.36 \text{ mmol/l}$). Die maximale NEFA-Konzentration wird in beiden Gruppen am 3. Tag p.p. erreicht; danach sinkt die NEFA-Konzentration in beiden Gruppen bis zum 56. Tag p.p. ab und unterscheidet sich an diesem Tag nicht mehr (Abbildung 5).

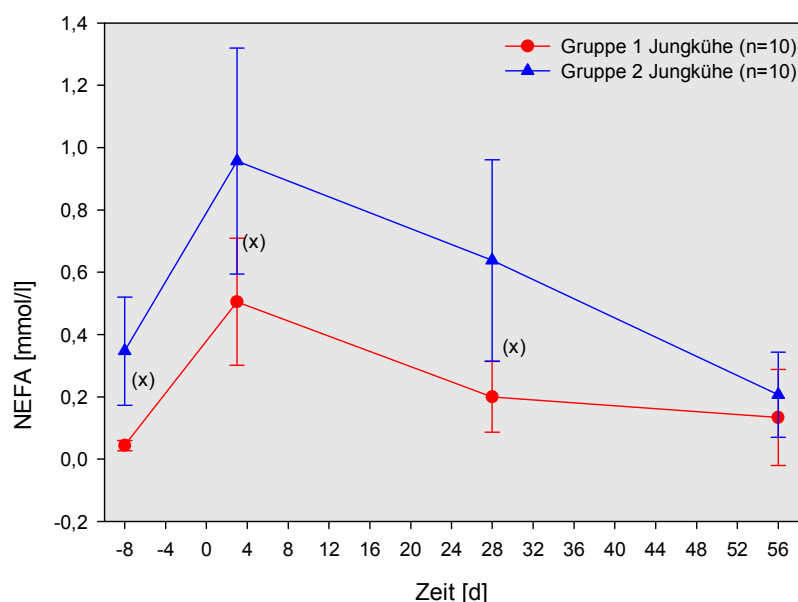


Abbildung 5: Verlauf der NEFA-Konzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = $p < 0.05$

Die NEFA-Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 ist bis zum 28. Tag p.p. signifikant niedriger als die NEFA-Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 2 ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

Auch bei den Kühen ist die mittlere NEFA-Konzentration in Gruppe 1 niedriger als in Gruppe 2 (Abbildung 6).

Zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. steigt die mittlere NEFA-Konzentration in beiden Gruppen stark an (Gruppe 1: $0.05 \text{ mmol/l} \pm 0.03 \text{ mmol/l}$ auf $0.37 \text{ mmol/l} \pm 0.19 \text{ mmol/l}$; Gruppe 2: $0.33 \text{ mmol/l} \pm 0.09 \text{ mmol/l}$ auf $0.76 \text{ mmol/l} \pm 0.39 \text{ mmol/l}$) und fällt danach bis zum 56. Tag p.p. ab (56.d p.p. :Gruppe 1: $0.17 \text{ mmol/l} \pm 0.11 \text{ mmol/l}$; Gruppe 2: $0.24 \text{ mmol/l} \pm 0.19 \text{ mmol/l}$).

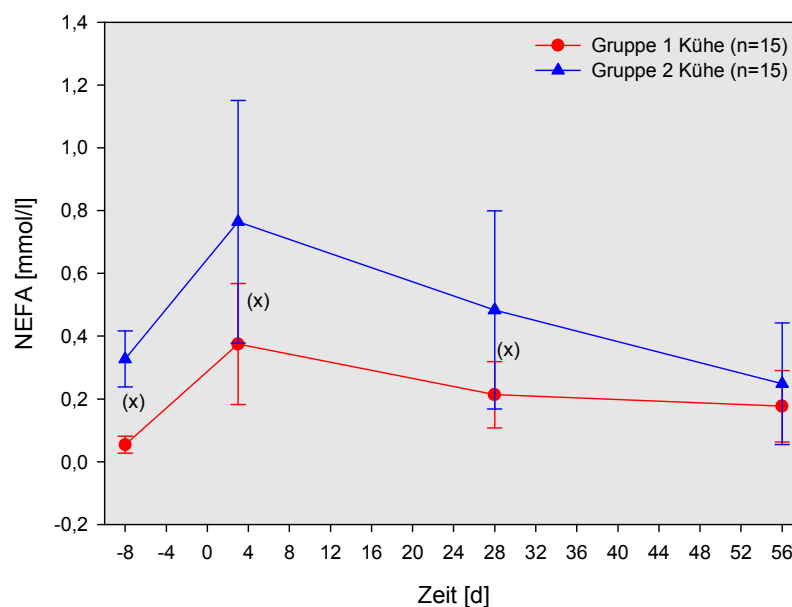


Abbildung 6: Verlauf der NEFA-Konzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = $p < 0.05$

Die Kühe aus Gruppe 1 weisen bis zum 28. Tag p.p. signifikant niedrigere NEFA-Konzentrationen auf als die Kühe aus Gruppe 2 ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

Der Referenzbereich für die NEFA-Konzentration liegt a.p. bei $< 0.15 \text{ mmol/l}$ und peripartal bei $< 0.60 \text{ mmol/l}$ (Fürl, 2005). Im weiteren Verlauf der Laktation sollte die NEFA-Konzentration nicht über 0.35 mmol/l steigen.

In Gruppe 1 liegt die NEFA-Konzentration im Mittel zu jedem Versuchszeitpunkt bei den Jungkühen und Kühen im Referenzbereich; in Gruppe 2 übersteigt sie diesen dagegen bei den Jungkühen und Kühen am 3. und 28. Tag p.p..

4.1.2 Rückenfettdicke

Die Rückenfettdicke (RFD) gibt Auskunft über den Körperfettgehalt der Milchkuh (Staufenbiel, Meier et al., 1992; Staufenbiel, Lachmann et al., 1993; Klawuhn and Staufenbiel, 1997; Staufenbiel, 1997; Schröder and Staufenbiel, 2006). Der Korrelationskoeffizient r zwischen der Rückenfettdicke in mm und dem Körperfettgehalt in % liegt bei 0.9 (Staufenbiel, 1992; Klawuhn and Staufenbiel, 1997; Schröder and Staufenbiel, 2006). Dabei entspricht 1 mm Rückenfettdicke ca. 5 kg Körperfett (Staufenbiel, Staufenbiel et al., 1993; Klawuhn and Staufenbiel, 1997; Staufenbiel, 1997; Staufenbiel, Schröder et al., 2003; Schröder and Staufenbiel, 2006).

Die Abbildung 7 gibt die Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. für die Jungkühe in Gruppe 1 und 2 wieder.

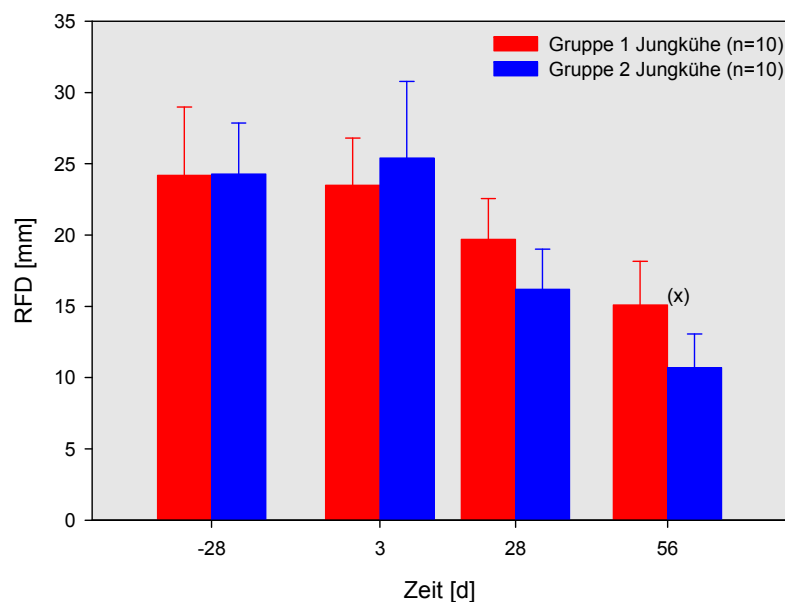


Abbildung 7: Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen in Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x)= $p < 0.05$

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Jungkühen in Gruppe 1 und 2 ist für den 56. Tag p.p. nachweisbar ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

Eine Referenzkurve für den Verlauf der Rückenfettdicke von Staufenbiel et al. (2003) stellt die optimale Körperkondition im Verlauf der Laktation als Mittelwert mit dazugehöriger Streuung dar. Die Entwicklung der Rückenfettdicke bei den Jungkühen in Gruppe 1 liegt im Bereich der Referenzkurve; in Gruppe 2 liegt der Mittelwerte der Rückenfettdicke (mm) am 56. Tag p.p. unter der Referenzkurve.

Die Abbildung 8 gibt die Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) für die Kühe in Gruppe 1 und 2 wieder.

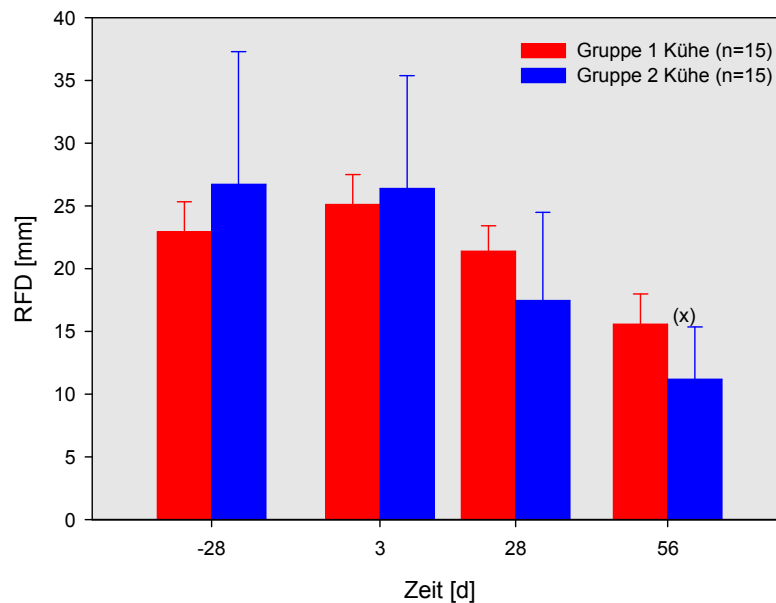


Abbildung 8: Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen in Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x)= p<0.05

Auch bei den Kühen besteht am 56. Tag p.p. ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Gruppe 2 < 1; p<0.05; Mann Whitney U-Test).

Die Entwicklung der Rückenfettdicke liegt bei den Kühen aus Gruppe 1 im Referenzbereich, während sie diesen bei den Kühen aus Gruppe 2 am 3. und 56. Tag p.p. über- bzw. unterschreitet.

Zusätzlich zur Messung der absoluten Konditionswerte kann durch die Ermittlung der Rückenfettdickenänderung (Δ RFD) zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten der Grad der Lipogenese bzw. Lipolyse ermittelt werden (Tabelle 8 und 9). Auch hier entspricht eine Rückenfettdickenänderung von 1 mm einer Ab- bzw. Zunahme von 5 kg Körperfett.

Tabelle 8: Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei den Jungkühen aus Gruppe 1 und 2; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler

	Gruppe	N	Mittelwert (mm)	SD (mm)	SE (mm)
Δ RFD 28.d a.p./ 3.d p.p.	1	10	-0.70	+2.71	+0.86
	2	10	+1.10	+4.51	+1.43
Δ RFD 3.d p.p./ 28.d p.p.	1	10	-3.80 **	+1.14	+0.36
	2	10	-9.20	+4.34	+1.37
Δ RFD 28.d p.p./ 56.d p.p.	1	10	-4.60	+1.58	+0.50
	2	10	-5.50	+1.43	+0.45

** = $p < 0.001$ **Tabelle 9: Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei den Kühen aus Gruppe 1 und 2; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler**

	Gruppe	N	Mittelwert (mm)	SD (mm)	SE (mm)
Δ RFD 28.d a.p./ 3.d p.p.	1	15	+2.20 *	+1.96	+0.50
	2	15	-0.33	+3.13	+0.81
Δ RFD 3.d p.p./ 28.d p.p.	1	15	-3.73 **	+1.83	+0.47
	2	15	-8.93	+4.35	+1.12
Δ RFD 28.d p.p./ 56.d p.p.	1	15	-5.80	+2.78	+0.72
	2	15	-6.27	+4.13	+1.07

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.001$

Die Jungkühe aus Gruppe 2 mobilisieren zwischen dem 3. und 28. Laktationstag signifikant mehr Körperfett als die Jungkühe aus Gruppe 1 ($p < 0.001$; Mann-Whitney U-Test). Bei den Kühen lassen sich signifikante Unterschiede in der Rückenfettdickenänderung zwischen dem 28. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test) sowie dem 3. und 28. Laktationstag nachweisen ($p < 0.001$; Mann-Whitney U-Test).

Durch die Regressionsgleichung von Schröder und Staufienbiel (2003) lassen sich Referenzwerte für Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Rückenfettdickenänderung zu jedem Zeitpunkt in der Laktation bestimmen. Die mittlere Abnahme der Rückenfettdicke zwischen dem 3. und 28. Laktationstag sollte demnach -4.47 mm und bis zum 56. Tag - 7.22 mm betragen. Die Abnahme der Rückenfettdicke überschreitet bei den Jungkühen aus Gruppe 2 zwischen beiden genannten Untersuchungszeitpunkten deutlich die vorgegebenen Referenzbereiche.

Auch bei den Kühen aus Gruppe 2 liegen die mittleren Rückenfettdickenänderungen in beiden postpartalen Untersuchungsabschnitten über dem angegebenen Referenzbereich. Die Rückenfettdickenänderung der Kühe aus Gruppe 1 befindet sich bis zum 28. Laktationstag innerhalb des Referenzbereiches; zwischen dem 28. und 56. Laktationstag mobilisieren die Tiere aber verstärkt Körperfett, sodass die angestrebte mittlere Rückenfettdickenänderung bis zum 56. Tag (-7.22 mm) überschritten wird.

4.1.3 β -Hydroxybuttersäure (BHBS)

β -Hydroxybuttersäure (BHBS) gehört zu den Ketonkörpern und wird bei erhöhter NEFA-Konzentration in der Leber gebildet. In der Diagnostik dient es als Parameter zur Beurteilung der Adaptation des Stoffwechsels an die negative Energiebilanz (Staufenbiel, Langhans et al., 1989; Staufenbiel, Lachmann et al., 1993).

Die Abbildung 9 stellt den Verlauf der β -Hydroxybuttersäurekonzentration zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbedatum und dem 56. Tag p.p. für die Jungkühe aus Gruppe 1 und 2 dar.

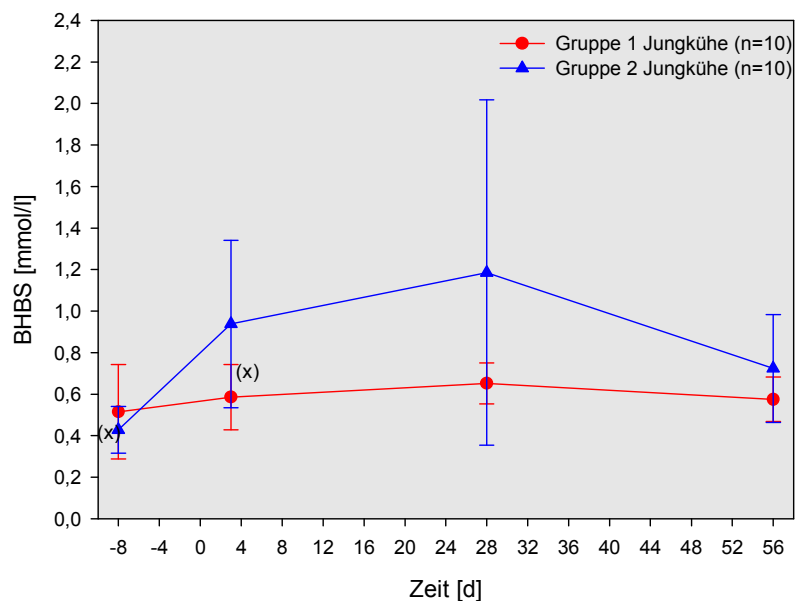


Abbildung 9: Verlauf der β -Hydroxybuttersäurekonzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = $p < 0.05$

Die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraums nahezu konstant und unterschreitet die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration der Tiere aus Gruppe 2 vom 3. bis zum 56. Tag p.p..

Bei den Jungkühen aus Gruppe 2 steigt die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 28. Tag p.p. stark an und fällt zum 56. Tag p.p. wieder ab.

Beim Vergleich von Gruppe 1 und 2 lassen sich für den 8. Tag a.p. sowie den 3. Tag p.p. signifikante Unterschiede zwischen den Jungkühen in beiden Gruppen nachweisen ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

Bei den Kühen liegt die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration in Gruppe 1 ebenfalls vom 3. bis zum 56. Tag p.p. unter der mittleren β -Hydroxybuttersäurekonzentration in Gruppe 2. In Gruppe 2 steigt die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration vom 8. Tag a.p.

bis zum 28. Tag p.p. an und fällt danach wieder ab; in Gruppe 1 nimmt die β -Hydroxybuttersäurekonzentration zum 28. Tag p.p. nur geringgradig zu; sie fällt aber zum 56. Tag p.p. ebenfalls ab (Abbildung 10).

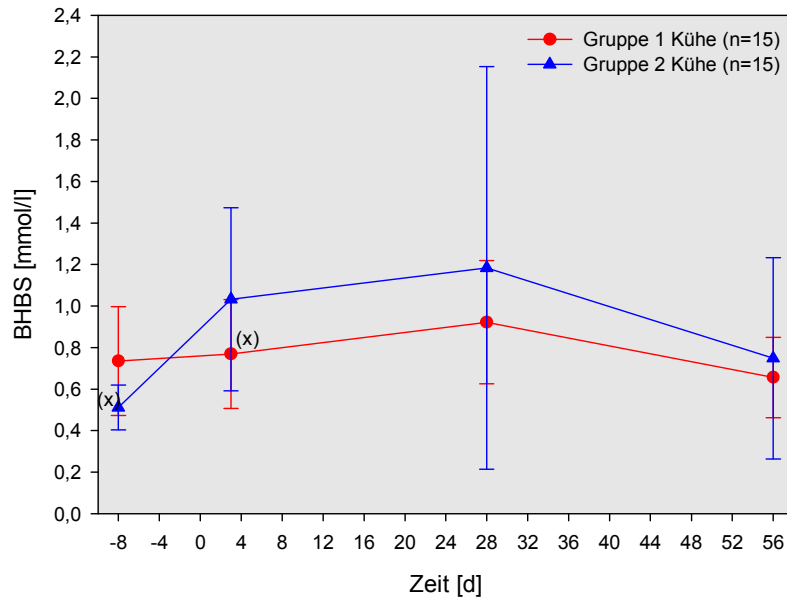


Abbildung 10: Verlauf der β -Hydroxybuttersäurekonzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x)= $p < 0.05$

Zwischen den beiden Gruppen bestehen am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und am 3. Tag p.p. signifikante Unterschiede in der β -Hydroxybuttersäurekonzentration ($p < 0.05$; Mann Whitney U-Test).

Nach Staufenbiel (2008) sollte die β -Hydroxybuttersäurekonzentration nicht über 1.0 mmol/l steigen. In Gruppe 1 liegt die β -Hydroxybuttersäurekonzentration bei den Jungkühen und Kühen innerhalb dieses Referenzbereichs; in Gruppe 2 übersteigt sie am 28. Tag p.p. (Jungkühe) bzw. am 3. und 28. Tag p.p. (Kühe) den Referenzbereich.

4.1.4 Korrelationen zwischen NEFA und BHBS

Bei einer erhöhten NEFA-Konzentration im Blut werden in der Leber verstärkt Ketonkörper gebildet, da die Kapazitäten zur vollständigen Oxidation der NEFA überschritten werden. Die möglichen Zusammenhänge zwischen den Parametern NEFA (mmol/l) und β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) können durch die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s für die Jungkühe und Kühe in Gruppe 1 und 2 an jedem Untersuchungszeitpunkt beurteilt werden (Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10: Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und BHBS (mmol/l) bei Jungkühen in Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10) an den 4 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

	Gruppe	BHBS 8.d a.p. (mmol/l)	BHBS 3. p.p. (mmol/l)	BHBS 28. p.p. (mmol/l)	BHBS 56. p.p. (mmol/l)
NEFA 8.d a.p. (mmol/l)	1	$r_s = +0.27$	$r_s = -0.04$	$r_s = +0.11$	$r_s = +0.21$
	2	$r_s = +0.15$	$r_s = +0.30$	$r_s = -0.04$	$r_s = -0.05$
NEFA 3.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = -0.02$	$r_s = +0.51$	$r_s = -0.34$	$r_s = +0.22$
	2	$r_s = +0.69^*$	$r_s = +0.53$	$r_s = -0.02$	$r_s = +0.06$
NEFA 28.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = -0.78^{**}$	$r_s = -0.13$	$r_s = -0.23$	$r_s = +0.33$
	2	$r_s = +0.43$	$r_s = +0.37$	$r_s = +0.66^*$	$r_s = +0.55$
NEFA 56.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = -0.20$	$r_s = -0.23$	$r_s = +0.39$	$r_s = -0.10$
	2	$r_s = +0.31$	$r_s = -0.01$	$r_s = +0.67^*$	$r_s = +0.14$

* Die Korrelation ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.01$ (2-seitig) signifikant.

Tabelle 11: Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und BHBS (mmol/l) bei Kühen in Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15) an den 4 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

	Gruppe	BHBS 8. a.p. (mmol/l)	BHBS 3. p.p. (mmol/l)	BHBS 28. p.p. (mmol/l)	BHBS 56. p.p. (mmol/l)
NEFA 8.d a.p. (mmol/l)	1	$r_s = -0.59^*$	$r_s = -0.15$	$r_s = -0.39$	$r_s = +0.20$
	2	$r_s = -0.23$	$r_s = -0.77^{**}$	$r_s = -0.55^*$	$r_s = -0.18$
NEFA 3.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = -0.59^*$	$r_s = -0.53^*$	$r_s = -0.56^*$	$r_s = -0.15$
	2	$r_s = -0.11$	$r_s = +0.50$	$r_s = +0.35$	$r_s = +0.32$
NEFA 28.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = +0.40$	$r_s = -0.07$	$r_s = +0.15$	$r_s = +0.18$
	2	$r_s = +0.08$	$r_s = +0.56^*$	$r_s = +0.30$	$r_s = +0.27$
NEFA 56.d p.p. (mmol/l)	1	$r_s = +0.24$	$r_s = +0.09$	$r_s = -0.08$	$r_s = -0.46$
	2	$r_s = -0.36$	$r_s = -0.59^*$	$r_s = +0.70^{**}$	$r_s = +0.26$

* Die Korrelation ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.01$ (2-seitig) signifikant.

Auf Grundlage der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist ein systematischer Zusammenhang zwischen der NEFA- und β -Hydroxybuttersäurekonzentration im Blut nicht ersichtlich.

4.1.5 Milchleistung (FCM)

Der Verlauf der Milchleistung wird in den Abbildung 11 und 12 wiedergegeben. Da der Milchfettgehalt stark variieren kann, ist durch die Berechnung der Fat corrected milk (FCM) ein besserer Vergleich der Milchleistung möglich. Die Formel zur Berechnung der FCM lautet: $Milch (kg) \times (0.4 + (Fett \% \times 0.15))$.

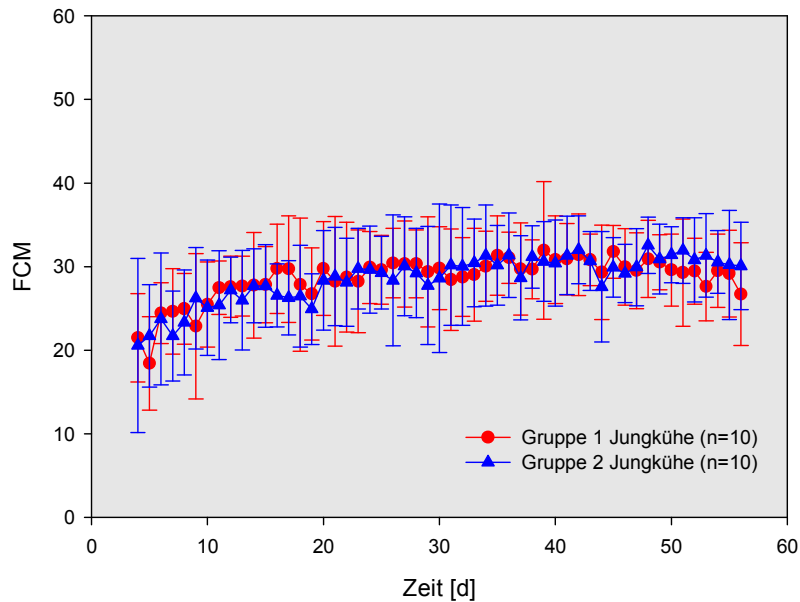


Abbildung 11: Entwicklung der Milchleistung (FCM) vom 4. Tag p.p. bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10)

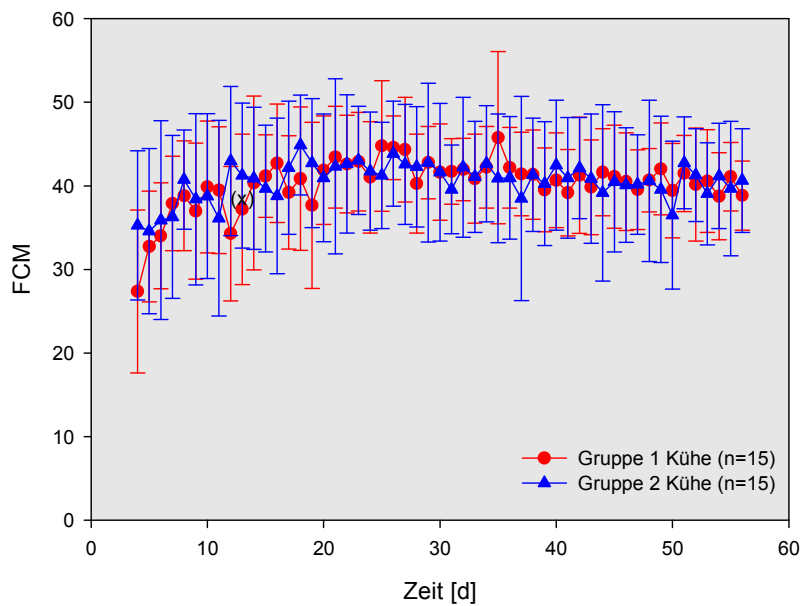


Abbildung 12: Entwicklung der Milchleistung (FCM) vom 4. Tag p.p. bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = p < 0.05

Zwischen den beiden Gruppen lässt sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Milchleistung (FCM) der Jungkühe feststellen. Bei den Kühen ist die Milchleistung in Gruppe 2 am 12. Laktationstag signifikant höher als bei den Kühen aus Gruppe 1 ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

4.1.6 Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse

Die Jungkühe und Kühe, die der Gruppe 1 zugerechnet wurden (NEFA-Konzentration a.p.: < 0.08 mmol/l) weisen bis zum 28. Tag p.p. signifikant niedrigere NEFA-Konzentrationen auf als die Jungkühe und Kühe aus der Gruppe 2 (NEFA-Konzentration a.p.: > 0.2 mmol/l). Die niedrigere NEFA-Konzentration der Tiere aus Gruppe 1 geht auch mit einer niedrigen β -Hydroxybuttersäurekonzentration einher. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lassen sich bei den Jungkühen und Kühen aber nur für den 8. Tag a.p. sowie den 3. Tag p.p. nachweisen.

Die Tiere der Gruppe 1, Jungkühe und Kühe, mobilisieren zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. signifikant weniger Körperfett als die Tiere in der Gruppe 2.

Die mittlere Milchleistung (FCM) ist bei den Jungkühen erwartungsgemäß niedriger als bei den Kühen; zwischen den beiden Gruppen bestehen aber keine Unterschiede in der Milchleistung.

In den folgenden Abschnitten wird der Immunglobulin G Konzentrationsverlauf der Tiere in Gruppe 1 und 2 dargestellt sowie mögliche Zusammenhänge zwischen der Immunglobulin G Konzentration und den Parametern des Energiestoffwechsels NEFA, BHBS, Leptin und IGF-1 überprüft.

4.2 Immunglobulin G

4.2.1 Immunglobulin G Konzentrationsverlauf

Der Verlauf der Immunglobulin G Konzentration wird für Jungkühe und Kühe getrennt dargestellt (Abbildung 13 und Abbildung 14).

Die IgG-Konzentration der Jungkühe in Gruppe 1 bleibt vom 8. Tag a.p. bis zum 28. Tag p.p. nahezu konstant und steigt zum 56. Tag p.p. leicht an (28. d p.p.: 17.47 mg/ml \pm 5.00 mg/ml auf 20.72 mg/ml \pm 4.74 mg/ml am 56. d p.p.).

Bei den Jungkühen in Gruppe 2 sinkt die mittlere Immunglobulin G Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ab (17.26 mg/ml \pm 5.41 mg/ml auf 15.31 mg/ml \pm 4.12 mg/ml). Nach dem 3. Tag p.p. steigt die IgG-Konzentration in der Gruppe 2 auf 19.73 mg/ml \pm 4.63 mg/ml am 28. Tag p.p. an und zeigt dann praktisch keine Veränderungen bis zum 56. Tag p.p. (Abbildung 13, Tabelle 12).

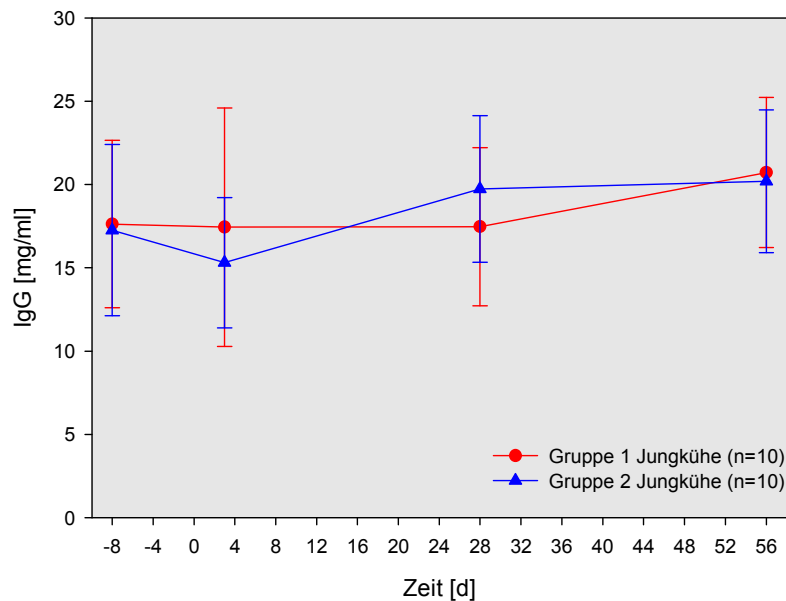


Abbildung 13: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10)

Tabelle 12: Konzentration der Immunglobuline G (mg/ml) im Plasma der Jungkühe; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler

	Gruppe	N	Mittelwert	SD	SE
IgG 8.d a.p. (mg/ml)	1	10	17.63	5.30	1.68
	2	10	17.26	5.41	1.71
IgG 3.d p.p. (mg/ml)	1	10	17.44	7.54	2.38
	2	10	15.31	4.12	1.30
IgG 28.d p.p. (mg/ml)	1	10	17.47	5.00	1.58
	2	10	19.73	4.63	1.46
IgG 56.d p.p. (mg/ml)	1	10	20.72	4.74	1.50
	2	10	20.19	4.50	1.42.

Zwischen den Gruppen 1 und 2 lässt sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied bezüglich des Immunglobulin G Gehalts im Blut nachweisen (Mann-Whitney U-Test).

Jungkühe mit einer hohen bzw. niedrigen NEFA-Konzentration a.p. sowie einer starken bzw. geringen Fettmobilisation weisen keine Unterschiede in der Immunglobulin G Konzentration ante- und postpartal auf.

Bei den Kühen fällt die mittlere Immunglobulin G Konzentration im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 3. Tag p.p. in Gruppe 1 deutlich ab ($24.65 \text{ mg/ml} \pm 11.89 \text{ mg/ml}$ auf $16.94 \text{ mg/ml} \pm 6.56 \text{ mg/ml}$). Sie steigt zum 28. Tag p.p. wieder auf

22.03 mg/ml \pm 10.86 mg/ml an und fällt zum 56. Tag p.p. wieder leicht ab (20.69 mg/ml \pm 3.68 mg/ml).

Die Immunglobulin G Konzentration der Kühe aus Gruppe 2 bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraumes nahezu konstant (Abbildung 14).

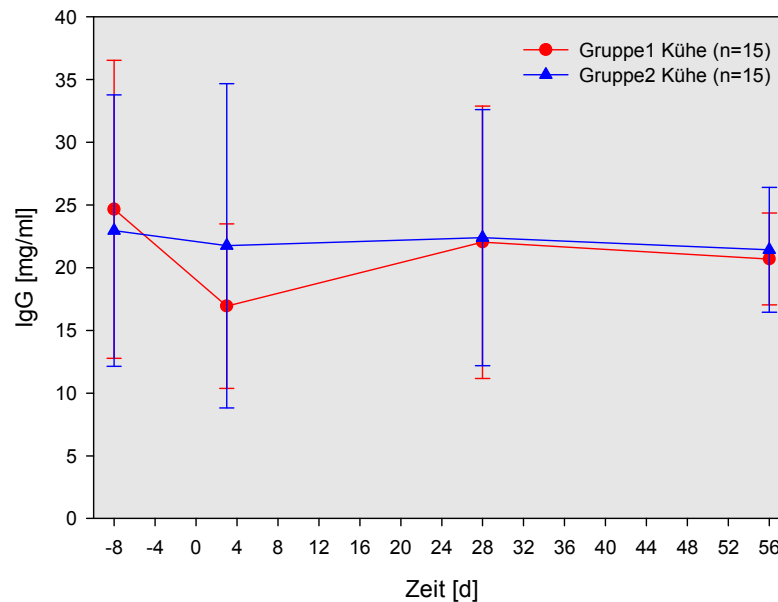


Abbildung 14: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15)

Tabelle 13: Konzentration der Immunglobuline G (mg/ml) im Plasma der Kühe

	Gruppe	N	Mittelwert	SD	SE
IgG 8.d a.p. (mg/ml)	1	15	24.65	11.89	3.07
	2	15	22.95	10.83	2.80
IgG 3.d p.p. (mg/ml)	1	15	16.94	6.56	1.69
	2	15	21.75	12.92	3.34
IgG 28.d p.p. (mg/ml)	1	15	22.03	10.86	2.80
	2	15	22.39	10.21	2.64
IgG 56.d p.p. (mg/ml)	1	15	20.69	3.68	0.95
	2	15	21.42	4.97	1.28

Die Unterschiede in der Immunglobulin G Konzentration zwischen den Kühen der beiden Gruppen sind an keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant (Mann-Whitney U-Test).

Demzufolge hat offensichtlich die NEFA-Konzentration vor der Abkalbung sowie das Ausmaß der Fettmobilisation auch bei den Kühen keinen Einfluss auf den Verlauf der Immunglobulin G Konzentration.

Die Standardabweichung (SD) ist in beiden Gruppen bei Jungkühen und Kühen an jedem Versuchszeitpunkt sehr groß. Zur genaueren Beurteilung wird der IgG-Konzentrationsverlauf für jedes Einzeltier nach Gruppen getrennt dargestellt (Abbildung 15).

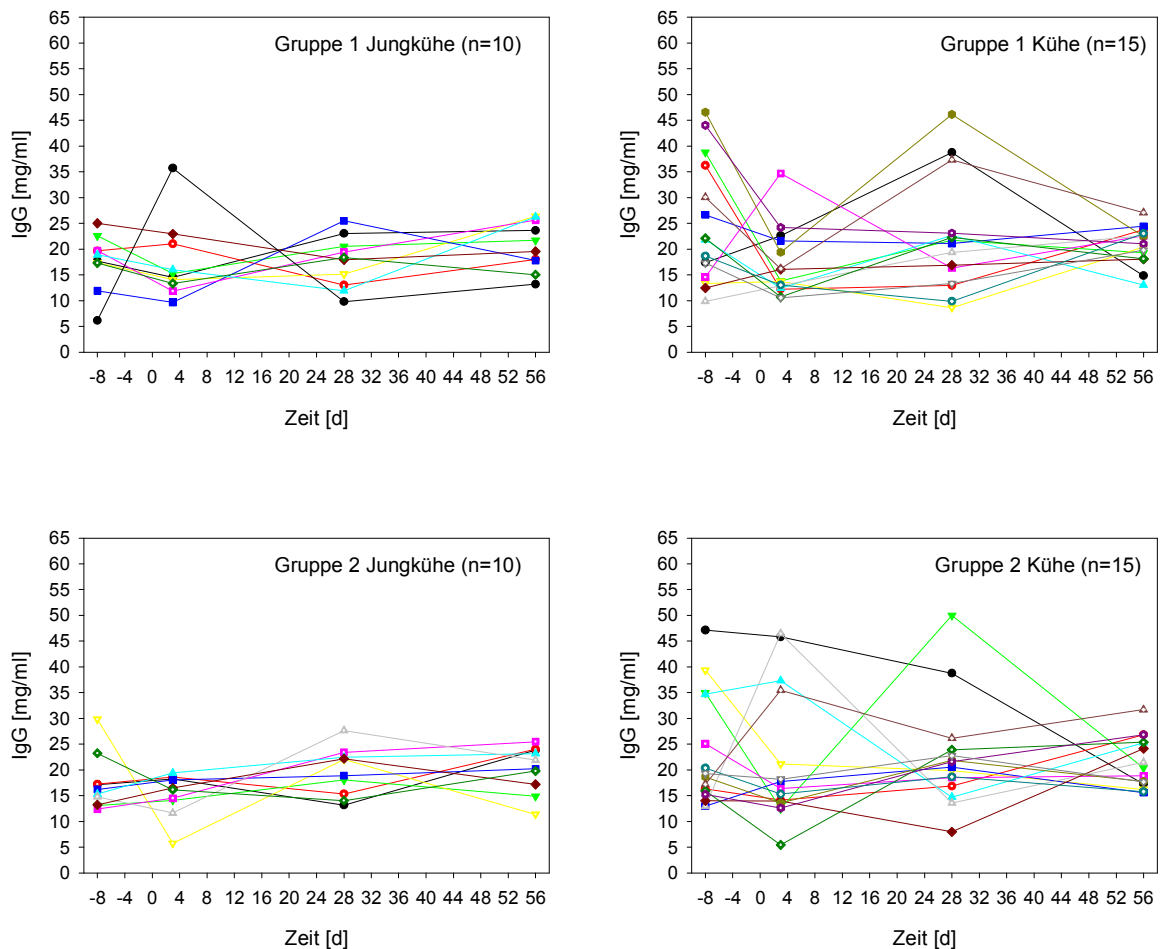


Abbildung 15: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma als Einzelwerte bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Der Abbildung 15 ist zu entnehmen, dass die IgG-Konzentration bei den Jungkühen in Gruppe 1 bei 8 von 10 Tieren zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. abfällt, während die Konzentration in dieser Zeit bei der Mittelwertdarstellung fast konstant bleibt (Abbildung 13), weil sich bei 2 Jungkühen ein starker Anstieg ergibt. Bei den Jungkühen der Gruppe 2 fällt die IgG-Konzentration nur bei 3 von 10 Tieren in dem genannten Zeitraum ab; bei 7 Tieren steigt die Konzentration bereits wieder an. Die IgG-Konzentration der Kühe fällt in Gruppe 1 und 2 bei 10 bzw. 11 von 15 Tieren zur Abkalbung ab.

Die IgG-Konzentrationsänderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten variieren sehr stark bei den einzelnen Tieren. Die Tabelle 14 gibt die Konzentrationsänderungen für jedes Tier zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. sowie dem 3. Tag und 28. Tag p.p. nach Gruppen getrennt wieder.

Tabelle 14: IgG-Konzentrationsänderung (mg/ml) zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. sowie zwischen dem 3. Tag und 28. Tag p.p. in Gruppe 1 und 2 bei Kühen und Jungkühen

Jungkühe Gruppe 1	Δ IgG		Jungkühe Gruppe 2	Δ IgG	
	8.d a.p. – 3.d p.p.	3.d p.p. – 28.d p.p.		8.d a.p. – 3.d p.p.	3.d p.p. – 28.d p.p.
A1	-7.85	+7.59	A2	-24.1	+16.27
B1	-7.31	+5.27	B2	-7.09	-2.11
C1	-3.98	+5.05	C2	-3.15	+15.99
D1	-3.28	+1.07	D2	+1.04	+3.97
E1	-3.19	+8.53	E2	+1.11	-5.08
F1	-2.87	-4.11	F2	+1.40	-3.29
G1	-2.24	+15.82	G2	+1.85	+0.83
H1	-2.05	-5.01	H2	+2.08	+8.92
I1	+1.37	-8.03	I2	+3.27	+5.69
J1	+29.55	-25.90	J2	+4.11	+3.03
Kühe Gruppe 1	8.d a.p. – 3.d p.p.	3.d p.p. – 28.d p.p.	Kühe Gruppe 2	8.d a.p. – 3.d p.p.	3.d p.p. – 28.d p.p.
K1	-27.21	+26.77	K2	-22.46	+37.51
L1	-24.94	+7.89	L2	-18.20	-1.31
M1	-24.03	+0.73	M2	-10.51	+18.48
N1	-19.82	-1.10	N2	-8.69	+2.14
O1	-13.85	+21.12	O2	-5.07	+3.36
P1	-11.36	+11.53	P2	-4.99	+8.23
Q1	-9.38	+10.22	Q2	-2.65	+9.0
R1	-6.74	+2.77	R2	-2.19	+2.73
S1	-5.66	-3.14	S2	-1.31	-7.06
T1	-5.05	-0.50	T2	-1.12	+4.58
U1	+0.37	-5.07	U2	-0.04	-6.01
V1	+3.0	+6.50	V2	+2.63	-22.61
W1	+3.61	+0.81	W2	+4.77	+2.80
X1	+5.20	+16.18	X2	+18.25	-9.31
Y1	+20.13	-18.39	Y2	+33.52	-32.88

Die Konzentrationsänderungen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. sind in Gruppe 1 bei den Jungkühen wesentlich geringer als bei den Kühen. Mit Ausnahme von Tier J1 (+29.55 mg/ml) variiert die Konzentrationsänderung bei den Jungkühen zwischen -7.85 mg/ml und +1.37 mg/ml in dem genannten Zeitraum. Bei den Kühen liegt der Minimalwert dagegen bei -27.21 mg/ml und der Maximalwert bei +20.13 mg/ml. 50% der Kühe in der Gruppe 1 zeigen einen stärkeren Abfall in der IgG-Konzentration als die Jungkühe (Abbildung 16).

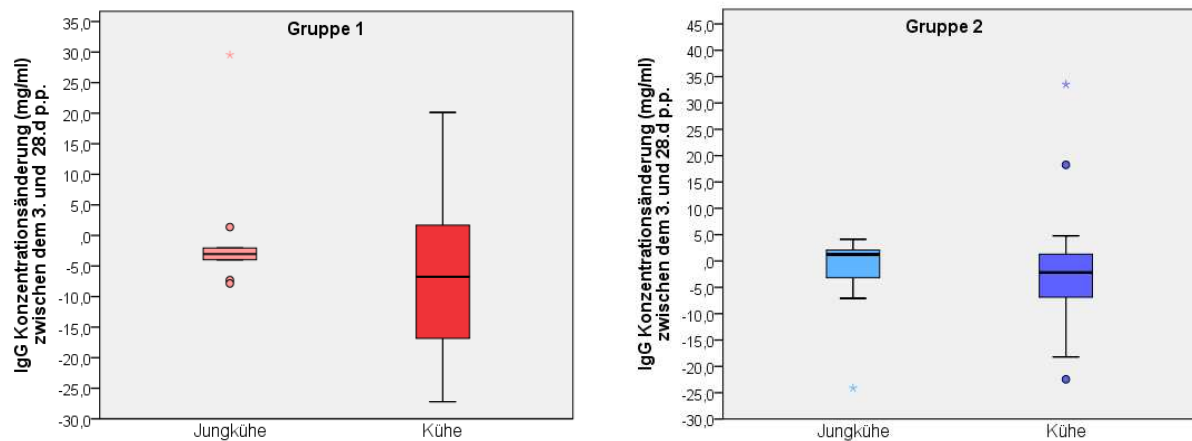


Abbildung 16: Boxplotdarstellung der IgG-Konzentrationsänderung zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. für Jungkühe und Kühe in Gruppe 1 und 2 ; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer

Aus Abbildung 16 und Tabelle 14 geht hervor, dass die Konzentrationsänderungen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. auch in Gruppe 2 bei den Jungkühen weniger stark ausgeprägter ist. Sie variieren bei den Jungkühen mit Ausnahme von Tier A2 (-24.1 mg/ml) von -7.09 mg/ml bis +4.11 mg/ml und bei den Kühen von -22.46 mg/ml bis +33.52 mg/ml.

4.3 Leptin

Leptin ist ein Peptidhormon, das vornehmlich im Fettgewebe exprimiert wird. Eine Zu- bzw. Abnahme der Fettdepots ist mit einer erhöhten bzw. verringerten Leptinkonzentration im Blut verbunden (Block, Butler et al., 2001).

Der Verlauf der Leptinkonzentration wird für Jungkühe und Kühe in Gruppe 1 und 2 getrennt dargestellt (Abbildung 17 und Abbildung 18).

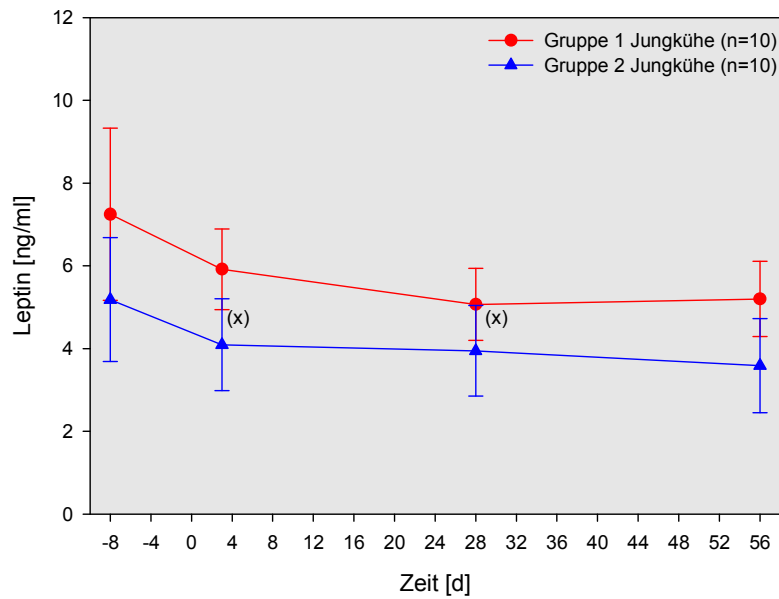


Abbildung 17: Verlauf der Leptinkonzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x)= p<0.05

Bei den Jungkühen aus Gruppe 1 fällt die Leptinkonzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 28. Tag p.p. deutlich ab und bleibt danach nahezu konstant, während sie bei den Jungkühen aus Gruppe 2 zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. abnimmt und danach bereits nahezu unverändert bleibt.

Die Leptinkonzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 ist über den gesamten Untersuchungszeitraum höher als die Leptinkonzentration der Jungkühe aus Gruppe 2; die Unterschiede sind am 3. und 28. Laktationstag signifikant ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

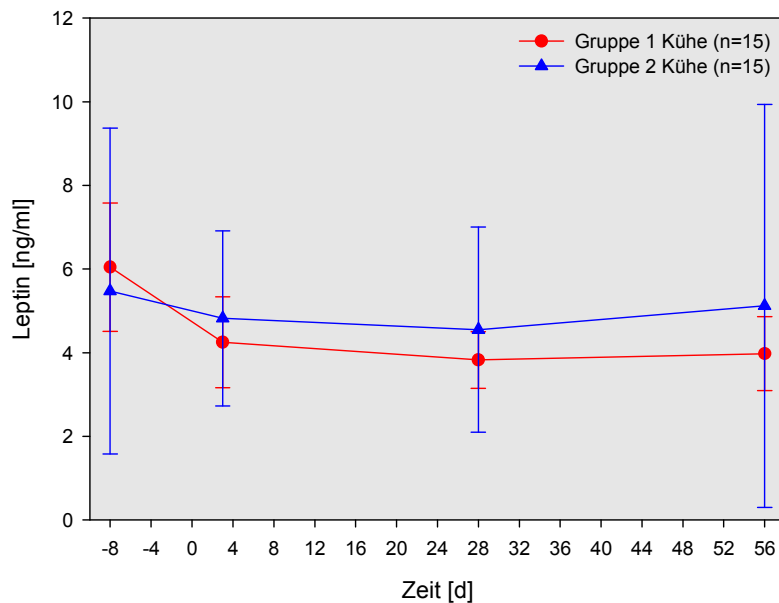


Abbildung 18: Verlauf der Leptinkonzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15)

Die Leptinkonzentration der Kühe sinkt in Gruppe 1 zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. deutlich ab und bleibt danach nahezu konstant; bei den Kühen in Gruppe 2 sinkt die Leptinkonzentration vom 8. Tag a.p. bis zum 28. Tag p.p. geringfügig ab und steigt danach wieder leicht an.

Bei den Kühen besteht zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Leptinkonzentration zwischen den beiden Gruppen. Die Leptinkonzentration der Kühe aus Gruppe 1 unterschreitet ab dem 3. Tag p.p. die Leptinkonzentration der Kühe aus Gruppe 2.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2) werden mögliche Zusammenhänge zwischen der Leptinkonzentration (ng/ml) und der NEFA- (mmol/l) bzw. β -Hydroxybuttersäurekonzentration (mmol/l) im Plasma überprüft. Dazu werden die Wertepaare von Leptin und NEFA bzw. Leptin und BHBS als Punktwolken für Jungkühe und Kühe getrennt in den jeweiligen Gruppen graphisch dargestellt. Zusätzlich wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s gebildet, wenn die graphische Darstellung Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den genannten Parametern liefert.

4.3.1 Korrelationen zwischen Leptin und NEFA

In Abbildung 19 werden die Wertepaare von NEFA (mmol/l) und Leptin (ng/ml) für Jungkühe und Kühe nach Gruppen getrennt für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

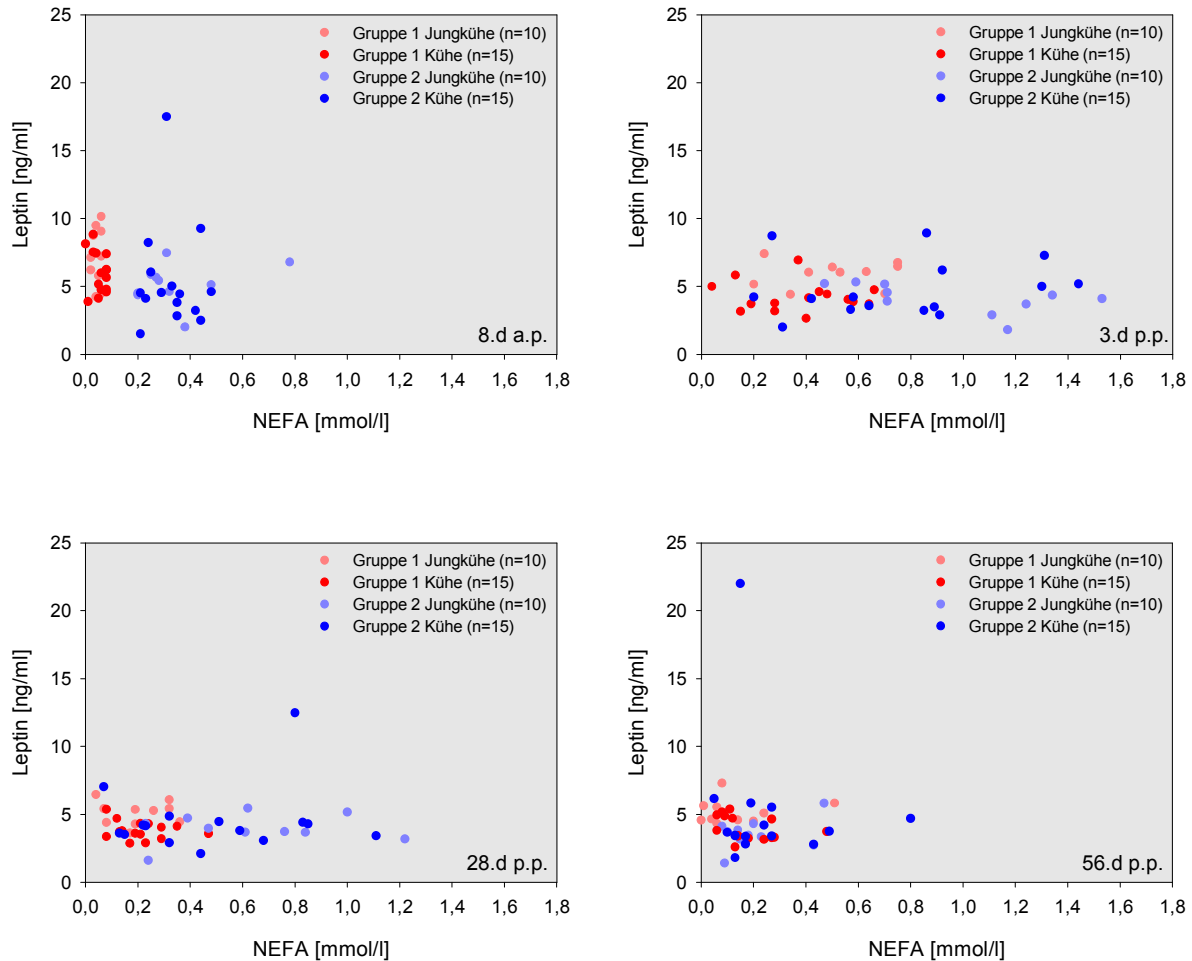


Abbildung 19: Korrelationen zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und Leptin (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Der Abbildung 19 ist zu entnehmen, dass bei den untersuchten Tieren kein Zusammenhang zwischen der NEFA- und Leptinkonzentration im Blut vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Tag p.p. besteht.

4.3.2 Korrelationen zwischen Leptin und BHBS

Die Wertepaare von β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) und Leptin (ng/ml) werden ebenfalls nach Gruppen getrennt für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt (Abbildung 20).

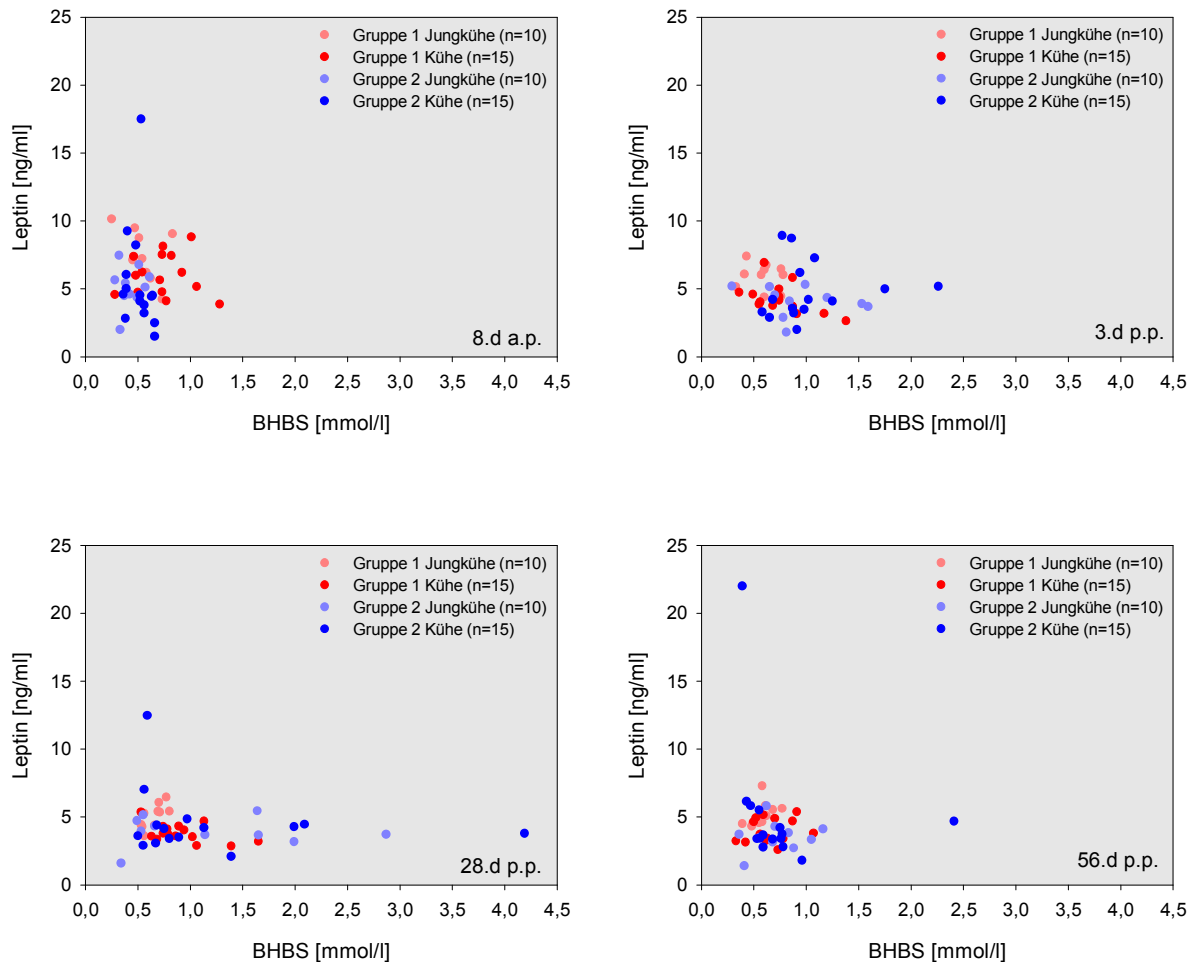


Abbildung 20: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und Leptin (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Aus Abbildung 20 geht hervor, dass kein Zusammenhang zwischen β -Hydroxybuttersäure und Leptin bei den untersuchten Tieren in dem genannten Untersuchungszeitraum besteht. Lediglich für den 3. Tag p.p. kann in Gruppe 1 eine Abnahme der Leptinkonzentration mit zunehmender BHBS-Konzentration beobachtet werden. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s nimmt an diesem Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 1 für alle 25 Tiere den Wert -0.50 (Jungkühe: -0.03 ; Kühe: -0.61^*) an und ist auf dem Signifikanzniveau von 0.05 zweiseitig signifikant.

4.4 IGF-1

IGF-1 (synonym: Somatomedin C) wird hauptsächlich in der Leber nach Stimulation durch Somatotropin gebildet und vermittelt die wichtigsten wachstumsfördernden Wirkungen von Somatotropin. Im peripartalen Zeitraum nimmt die IGF-1 Konzentration im Blut um bis zu 70% ab, obwohl die Somatotropinkonzentration ansteigt. Dieser Vorgang wird als „Abkopplung der somatotropen Achse“ bezeichnet.

Der Verlauf der IGF-1 Konzentration wird ebenfalls für Jungkühe und Kühe in den jeweiligen Gruppen getrennt dargestellt (Abbildung 21, Abbildung 22).

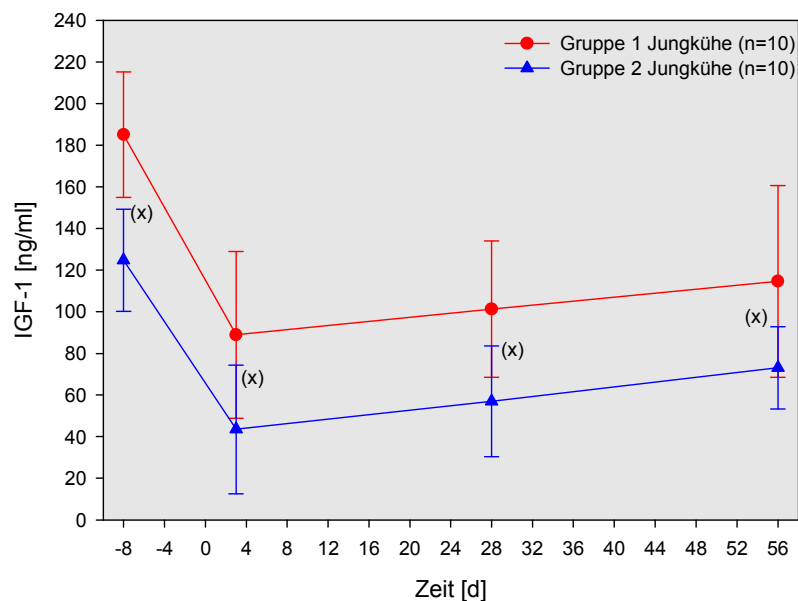


Abbildung 21: Verlauf der IGF-1 Konzentration im Plasma (ng/ml) zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = $p < 0.05$

In beiden Gruppen fällt die IGF-1 Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. stark ab und steigt danach bis zum 56. Tag p.p. wieder an.

Die mittlere IGF-1 Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 überschreitet während des gesamten Untersuchungszeitraumes signifikant die mittlere IGF-1 Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 2 ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

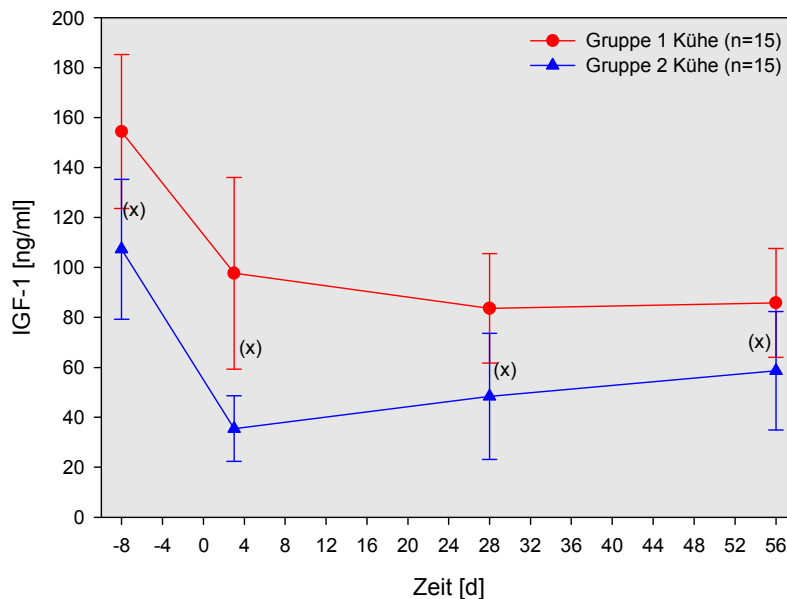


Abbildung 22: Verlauf der IGF-1 Konzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = $p < 0.05$

Auch bei den Kühen nimmt die IGF-1 Konzentration in beiden Gruppen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. deutlich ab und steigt danach bei den Kühen in Gruppe 2 wieder an, während sie bei den Kühen in Gruppe 1 bis zum 28. Tag p.p. weiter abfällt und danach nahezu konstant bleibt.

Die IGF-1 Konzentration ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei den Kühen in Gruppe 1 signifikant höher als bei den Kühen in Gruppe 2 ($p < 0.05$; Mann-Whitney U-Test).

In den folgenden Abschnitten werden, analog zu Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2, mögliche Zusammenhänge zwischen der IGF-1 Konzentration und der NEFA-, BHBS- und Leptinkonzentration im Plasma untersucht. Zusätzlich wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient zur besseren Beurteilung der Ergebnisse aus der graphischen Darstellung gebildet.

4.4.1 Korrelationen zwischen IGF-1 und NEFA

In Abbildung 23 werden die Wertepaare von IGF-1 (ng/ml) und NEFA (mmol/l) nach Gruppen und Jungkühen und Kühen getrennt dargestellt.

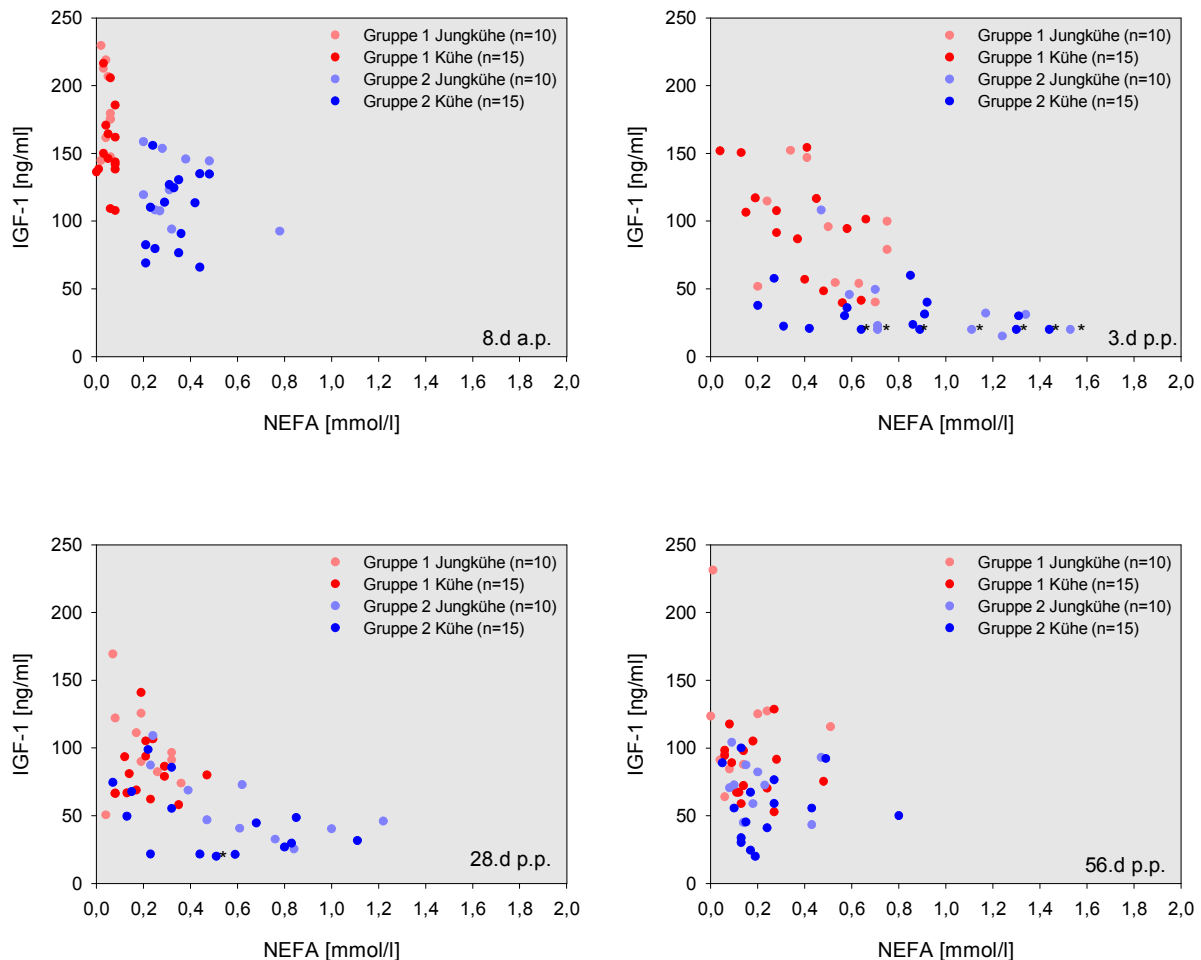


Abbildung 23: Korrelationen zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2; * = IGF-1 Konzentration nicht ermittelbar (da < 20 ng/ml); zur Darstellung auf 20 ng/ml festgelegt

Die Abbildung 23 zeigt, dass am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und am 56. Tag p.p. kein Zusammenhang zwischen NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) besteht.

Die IGF-1 Werte der Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 sind am 3. Tag p.p. deutlich höher als die IGF-1 Werte der Tiere in Gruppe 2. Dies entspricht der Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung in Abbildung 21 und 22.

Am 3. Tag p.p. nimmt die IGF-1 Konzentration bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 mit steigender NEFA-Konzentration im Plasma ab. Bei den Tieren in Gruppe 2 ist die IGF-1 Konzentration bereits sehr niedrig. Eine gesteigerte NEFA-Konzentration geht nur mit einer geringfügig verringerten IGF-1 Konzentration im Blut einher.

Zur besseren Beurteilung der Erkenntnisse aus der graphischen Darstellung der Wertepaare von NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s für die genannten Parameter bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 für den 3. und 28. Laktationstag gebildet (Tabelle 15).

Tabelle 15: Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 am 3. und 28. Tag p.p.

		Spearman Rangkorrelationskoeffizient (NEFA/IGF-1) 3. Tag p.p.		Spearman Rangkorrelationskoeffizient (NEFA/IGF-1) 28. Tag p.p.	
Gruppe 1	Jungkühe	$r_s = -0.26$	$r_s = -0.53^{**}$	$r_s = -0.29$	$r_s = -0.06$
	Kühe	$r_s = -0.58^*$		$r_s = -0.08$	
Gruppe 2	Jungkühe	$r_s = -0.79^*$	$r_s = -0.23$	$r_s = -0.75^*$	$r_s = -0.53^{**}$
	Kühe	$r_s = -0.02$		$r_s = -0.52$	

*Die Korrelation ist mit $\alpha = 0.05$ (zweiseitig) signifikant.

** Die Korrelation ist mit $\alpha = 0.01$ (zweiseitig) signifikant.

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s zwischen NEFA und IGF-1 beträgt am 3. Tag p.p. in Gruppe 1 -0.53 für alle 25 Tiere und ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.01$ zweiseitig signifikant. In Gruppe 2 nimmt der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s zu diesem Zeitpunkt einen Wert von -0.23 für alle 25 Tiere an. Sowohl bei der Einbeziehung aller 25 Tiere einer Gruppe, als auch bei der separaten Betrachtung der Jungkühe oder Kühe nimmt der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ein negatives Vorzeichen an, d.h. mit zunehmender NEFA-Konzentration im Plasma nimmt die IGF-1 Konzentration ab.

Betrachtet man den Punkteschwarm in Abbildung 23 nicht nach Gruppen getrennt, sondern alle Tiere zusammen, so deutet er auf eine exponentielle Abnahme der IGF-1 Konzentration bei steigender NEFA-Konzentration am 3.Tag p.p. hin.

Auch am 28. Tag p.p. liegen die Wertepaare der Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 überwiegend über den Wertepaaren der Tiere aus Gruppe 2.

Zu diesem Zeitpunkt lässt die Verteilung der Wertepaare in Gruppe 1 keine eindeutige Abnahme der IGF-1 Konzentration mit steigender NEFA-Konzentration erkennen. Die NEFA-Konzentration ist zu diesem Zeitpunkt allerdings bei allen Tieren sehr gering; der Maximalwert liegt bei 0.47 mmol/l. Eine niedrige NEFA-Konzentration scheint demzufolge keinen Einfluss auf die IGF-1 Konzentration am 28. Tag p.p. zu haben. Demgegenüber ist in Gruppe 2 eine Abnahme der IGF-1 Konzentration mit steigender NEFA-Konzentration erkennbar. Die NEFA-Konzentration liegt bei 15 Tieren deutlich über der Maximalkonzentration in Gruppe 1. Diese 15 Tiere weisen gleichzeitig eine niedrigere IGF-1 Konzentration als die Tiere aus Gruppe 1 auf. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s

zwischen NEFA und IGF-1 am 28. Tag p.p. nimmt in Gruppe 1 einen Wert von -0.06 für alle 25 Tiere und in Gruppe 2 einen Wert von -0.53 für alle 25 Tiere an. Dieser Wert ist auf dem Signifikanzniveau von 0.01 zweiseitig signifikant. Auch an diesem Zeitpunkt hat der Spearman Rangkorrelationskoeffizient bei getrennter Berechnung für die Jungkühe bzw. Kühe und auch bei Einbeziehung aller 25 Tiere einer Gruppe ein negatives Vorzeichen, d.h. eine gesteigerte NEFA-Konzentration am 28. Tag p.p. ist mit einer verringerten IGF-1 Konzentration im Plasma verbunden. Diese Beobachtung kann v.a. bei stark erhöhten NEFA-Konzentrationen an diesem Zeitpunkt gemacht werden.

4.4.2 Korrelationen zwischen IGF-1 und BHBS

In Abbildung 24 werden die Wertepaare von IGF-1 (ng/ml) und β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) nach Gruppen sowie Jungkühen und Kühen getrennt für jeden Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

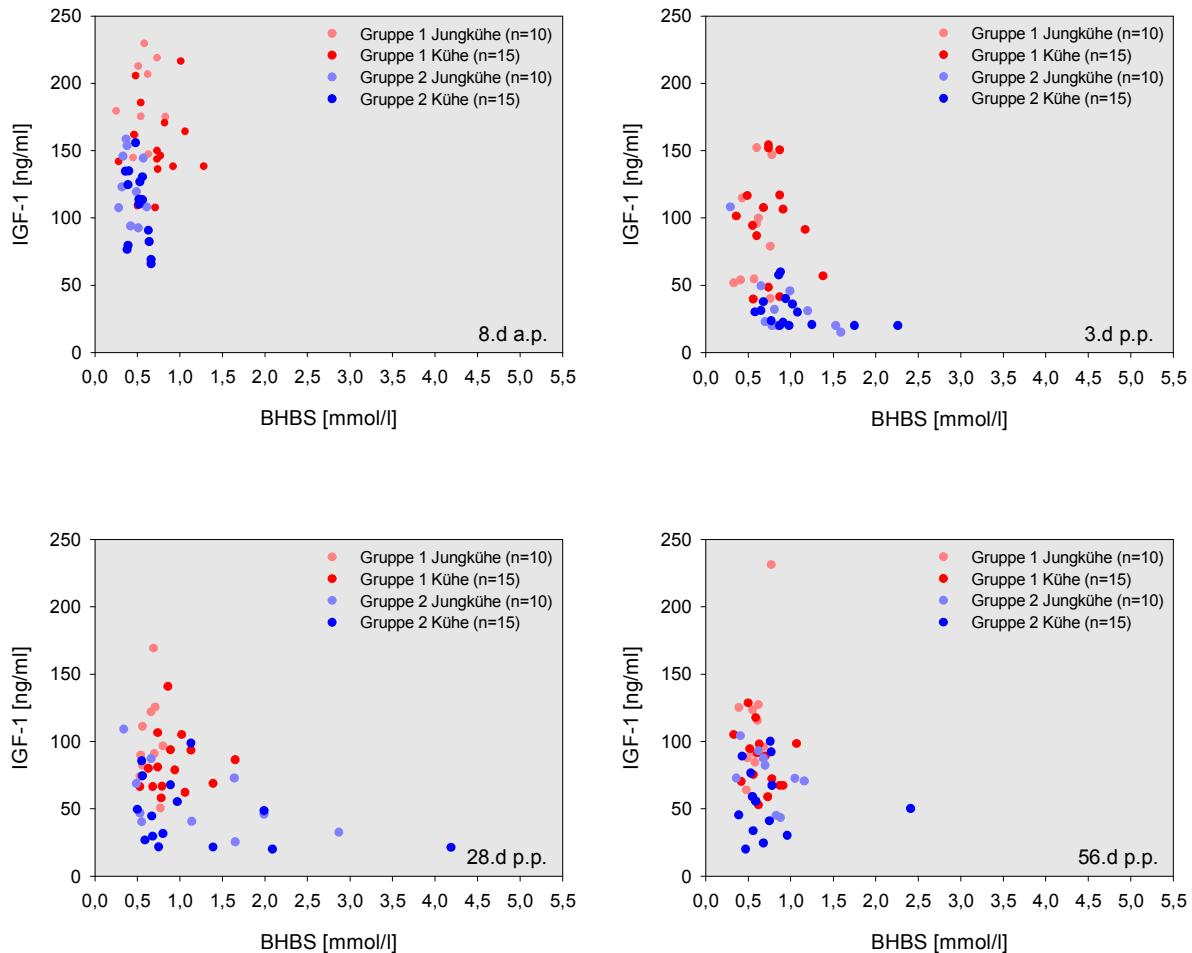


Abbildung 24: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Der Abbildung 24 ist zu entnehmen, dass am 8. Tag a.p. kein Zusammenhang zwischen BHBS (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 besteht. In Gruppe 2 nimmt die IGF-1 Konzentration dagegen mit steigender BHBS- Konzentration am 8.Tag a.p. ab. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s beträgt zu diesem Zeitpunkt -0.43 für alle 25 Tiere (Jungkühe: -0.25; Kühe: -0.44) und ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ zweiseitig signifikant.

Am 3. Tag p.p. ist die Verteilung der Wertepaare in Gruppe 1 diffus; in Gruppe 2 deutet die Verteilung der Punktelcke dagegen auf eine Abnahme der IGF-1 Konzentration mit

steigender BHBS-Konzentration hin. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s nimmt an diesem Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 2 einen Wert von -0.41 für alle 25 Tiere (Jungkühe: - 0.75; Kühe: - 0.25) an.

Die Verteilung der Punktwolke am 28. Tag p.p. lässt in Gruppe 2 ebenfalls eine Abnahme der IGF-1 Konzentration bei zunehmender BHBS-Konzentration erkennen. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient beträgt zu diesem Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 2 -0.42 für alle 25 Tiere (Jungkühe: - 0.61; Kühe: - 0.31) und ist auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ zweiseitig signifikant. In Gruppe 1 besteht dagegen kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern.

Die BHBS Konzentration ist in Gruppe 1 sehr gering; eine niedrige BHBS-Konzentration hat demzufolge keinen Einfluss auf die IGF-1 Konzentration. In Gruppe 2 werden dagegen sowohl am 3. als auch am 28. Tag p.p. hohe BHBS-Konzentrationen erreicht; eine BHBS-Konzentration über 1.5 mmol/l ist in dieser Gruppe an beiden Untersuchungszeitpunkten mit einer sehr niedrigen IGF-1 Konzentration verbunden.

Am 56. Tag p.p. besteht in beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen den genannten Parametern.

4.4.3 Korrelationen zwischen IGF-1 und Leptin

Die Abbildung 25 gibt die Wertepaare von Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) für Jungkühe und Kühe nach Gruppen getrennt an jedem Untersuchungszeitpunkt wieder.

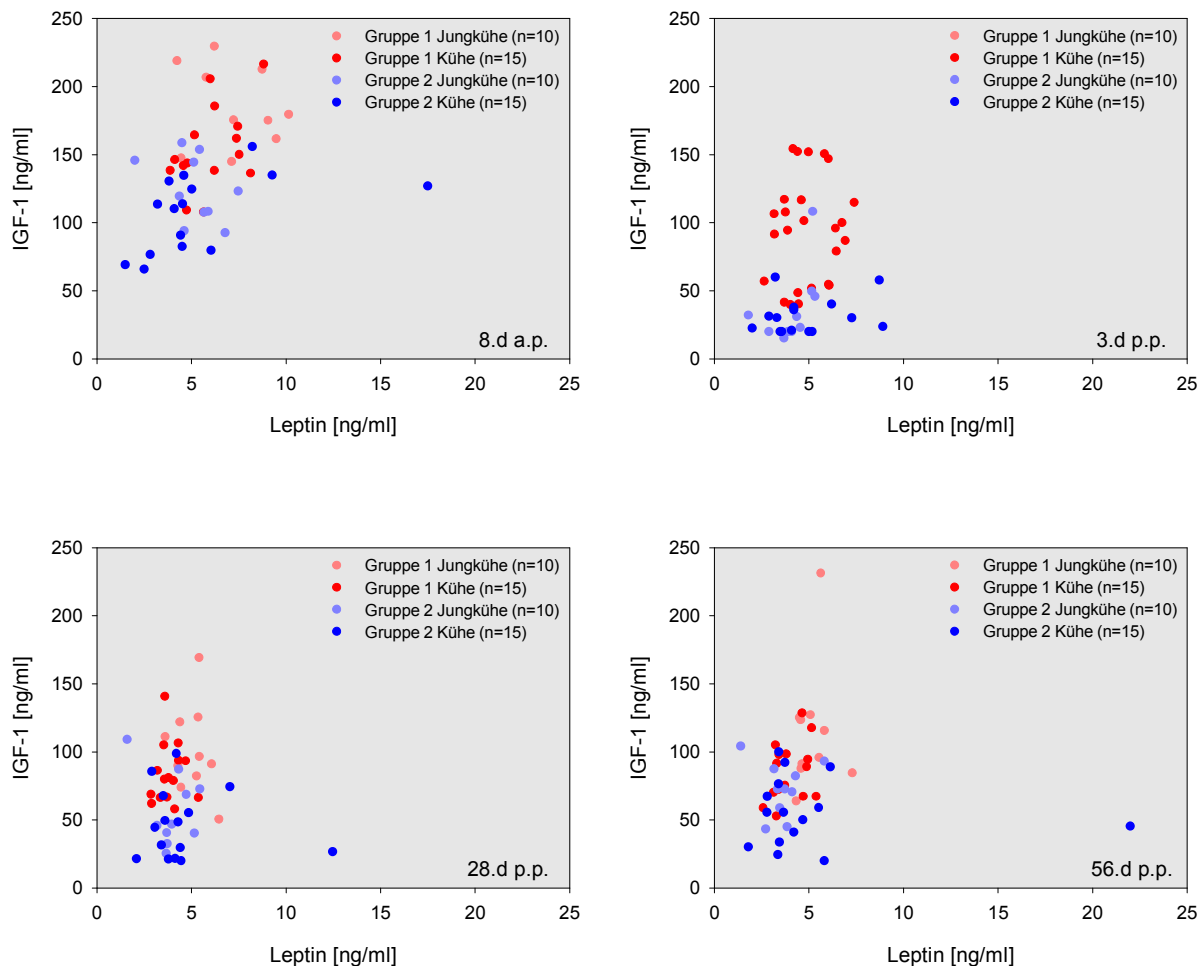


Abbildung 25: Korrelationen zwischen der Konzentration von Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Aus der Abbildung 25 geht hervor, dass die IGF-1 Konzentration am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin mit steigender Leptinkonzentration in beiden Gruppen leicht zunimmt. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s beträgt zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 1 + 0.31 (Jungkühe: - 0.22; Kühe: + 0.40) und in Gruppe 2 + 0.31 (Jungkühe: - 0.43; Kühe: + 0.69*).

An den postpartalen Untersuchungszeitpunkten besteht kein Zusammenhang zwischen der IGF-1 und Leptinkonzentration bei den untersuchten Tieren.

4.5 Beziehung zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und Immunglobulin G

In den vorangegangenen Abschnitten wurde der Energiestoffwechsel der ausgewählten Tiere anhand der Parameter NEFA, BHBS, Leptin und IGF-1 charakterisiert. Die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 haben bis zum 28. Laktationstag signifikant niedrigere NEFA-Konzentrationen im Blut als die Tiere aus Gruppe 2 sowie signifikant niedrigere BHBS-Konzentrationen bis zum 3. Laktationstag. Darüber hinaus mobilisieren die Tiere, Jungkühe und Kühe, aus Gruppe 1 zwischen dem 3. und 28. Laktationstag signifikant weniger Körperfett als die Tiere aus Gruppe 2. Die Leptinkonzentration der Jungkühe aus Gruppe 1 überschreitet bis zum 28. Laktationstag signifikant die Leptinkonzentration der Jungkühe aus Gruppe 2; bei den Kühen bestehen keine Unterschiede. Die IGF-1 Konzentration liegt bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 während des gesamten Untersuchungszeitraums signifikant über der IGF-1 Konzentration der Tiere aus Gruppe 2.

Die Konzentrationsverläufe der beschriebenen Parameter verdeutlichen, dass die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 ein moderates Energiedefizit und die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 2 ein starkes Energiedefizit aufweisen.

Der Immunglobulin G Konzentrationsverlauf, dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren mit moderatem bzw. starkem Energiedefizit (Abschnitt 4.2).

In den folgenden Abschnitten werden die Zusammenhänge zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels und der Immunglobulin G Konzentration im Plasma näher untersucht. Zu diesem Zweck werden die Wertepaare für jedes Einzeltier zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels und der Immunglobulin G Konzentration gebildet. Zusätzlich wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient gebildet, wenn die graphische Darstellung auf einen Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern hindeutet.

4.5.1 Beziehung zwischen NEFA und IgG

Aus Abschnitt 4.2 geht hervor, dass eine erhöhte NEFA-Konzentration vor der Abkalbung keine Auswirkungen auf die Immunglobulin G Konzentration im Blut hat. Der IgG-Konzentrationsverlauf weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

In diesem Abschnitt werden die NEFA- und IgG-Konzentrationen im Plasma getrennt für jeden Untersuchungszeitpunkt miteinander verglichen. Die Abbildung 26 stellt die Wertepaare von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) nach Gruppen sowie Jungkühen und Kühen getrennt für jeden Untersuchungszeitpunkt dar.

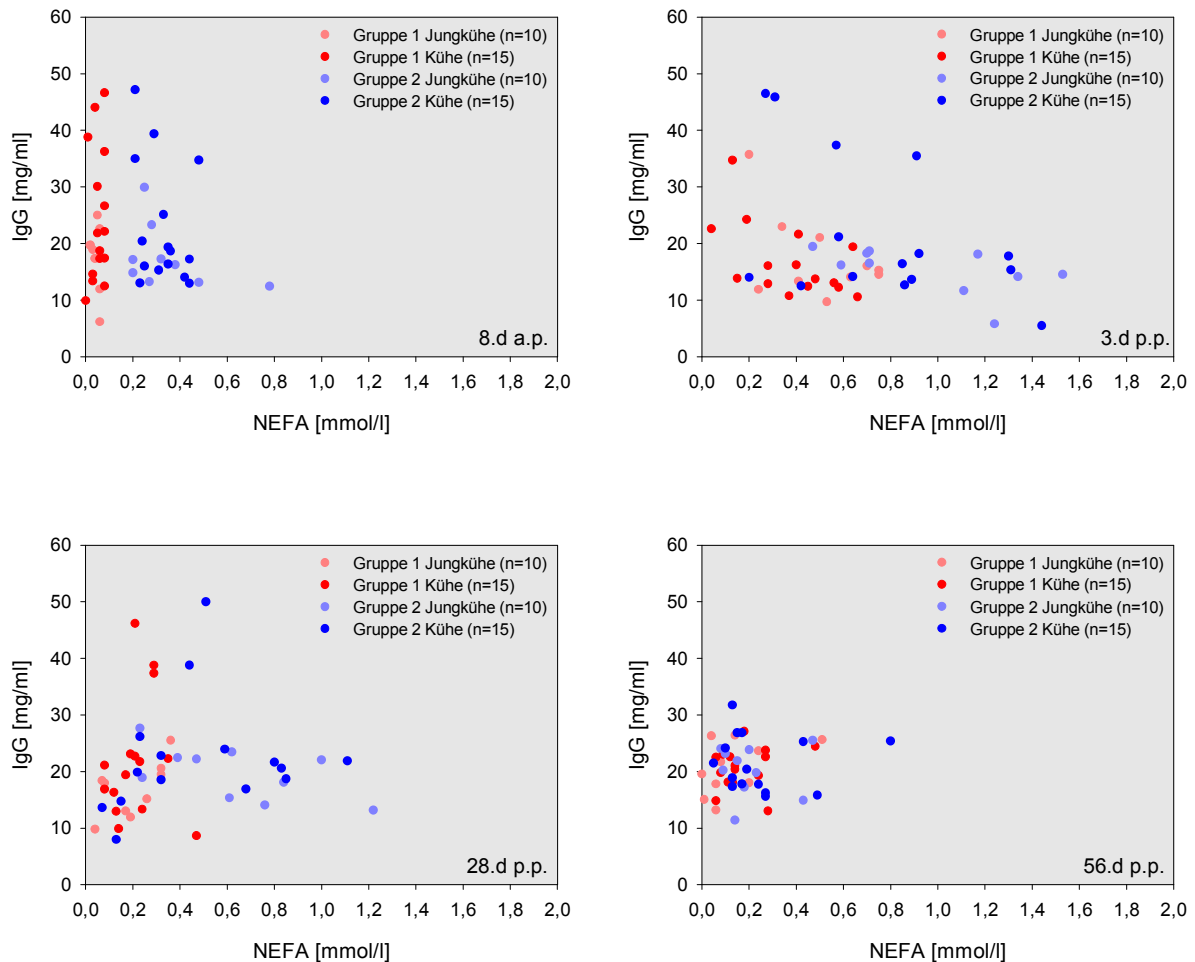


Abbildung 26: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Der Abbildung 26 ist zu entnehmen, dass am 8. Tag a.p. sowie am 28. und 56. Tag p.p. kein Zusammenhang zwischen NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 besteht. Die Verteilungen der Punktwolken sind diffus; zwischen Jungkühen und Kühen besteht in den jeweiligen Gruppen kein Unterschied.

Am 3. Tag p.p. deutet die Verteilung der Punktwolke dagegen eine Abnahme der IgG-Konzentration mit steigender NEFA-Konzentration an.

Zur genaueren Beurteilung wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s zwischen NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 gebildet (Tabelle 16).

Tabelle 16: Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 am 3. Tag p.p.

		Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s (NEFA/IgG) 3. Tag p.p.	
Gruppe 1	Jungkühe (n=10)	$r_s = -0.18$	$r_s = -0.36$
	Kühe (n=15)	$r_s = -0.57^*$	
Gruppe 2	Jungkühe (n=10)	$r_s = -0.67^*$	$r_s = -0.44^*$
	Kühe (n=15)	$r_s = -0.32$	

* Die Korrelation ist mit $\alpha = 0.05$ (zweiseitig) signifikant

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient beträgt in Gruppe 1 -0.36 für alle 25 Tiere zusammen bzw. -0.18 bei den Jungkühen und -0.57 bei den Kühen. In Gruppe 2 nimmt der Spearman Rangkorrelationskoeffizient einen Wert von -0.44 für alle 25 Tiere bzw. -0.67 für die Jungkühe und -0.32 für die Kühe an. Die Korrelationen sind für alle 25 Tiere in Gruppe 2 sowie für die Kühe in Gruppe 1 und Jungkühe in Gruppe 2 signifikant ($p < 0.05$). Sowohl bei der Einbeziehung aller 25 Tiere einer Gruppe in die Berechnung als auch bei der Aufteilung in Jungkühe und Kühe nimmt der Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s einen negativen Wert an, d.h. mit steigender NEFA-Konzentration im Plasma nimmt die Immunglobulin G Konzentration ab.

Zusätzlich zur Berechnung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten werden die Wertepaare von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) für Jungkühe und Kühe nach Gruppen getrennt dargestellt (Abbildung 27 und 28).

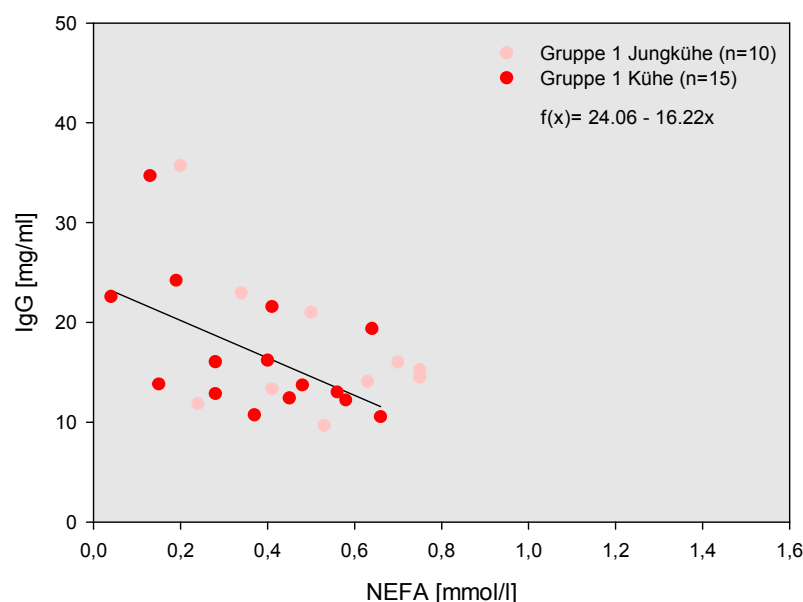


Abbildung 27: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 3. Tag p.p. in Gruppe 1 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt; r_s : siehe Tabelle 16

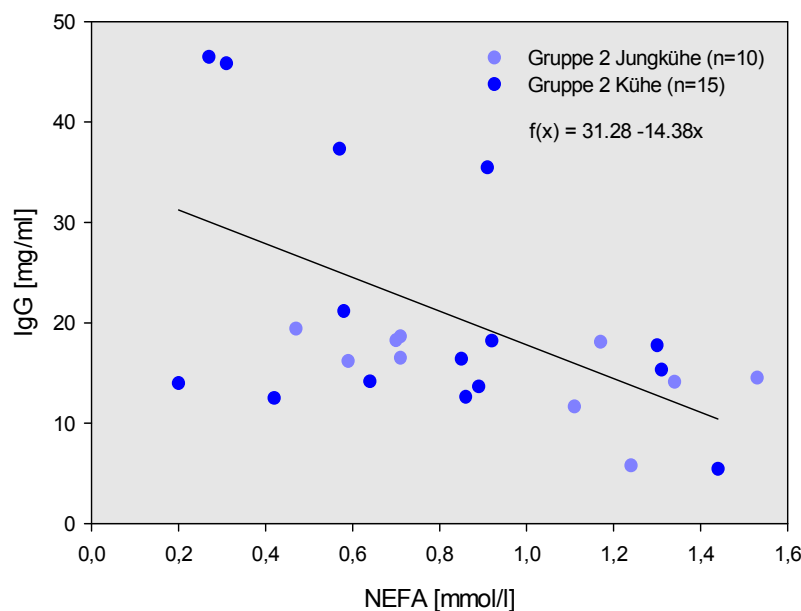


Abbildung 28: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 3. Tag p.p. in Gruppe 2 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt; r_s : siehe Tabelle 16

In beiden Gruppen ist der Korrelationskoeffizient r_s zwischen der NEFA-Konzentration (mmol/l) und der IgG-Konzentration (mg/ml) am 3. Tag p.p. negativ. Der Betrag des Korrelationskoeffizienten ist in Gruppe 1 gering ($r_s = -0.36$); trotzdem ist in Abbildung 27 die Tendenz zu erkennen, dass eine gesteigerte NEFA-Konzentration am 3. Tag p.p. mit einer erniedrigten IgG-Konzentration zum selben Zeitpunkt verbunden ist. Die beiden Tiere mit der höchsten IgG-Konzentration weisen die 2. bzw. 5. niedrigste NEFA-Konzentration zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 1 auf.

Auch in Gruppe 2 sinkt die IgG-Konzentration bei steigender NEFA-Konzentration am 3. Tag p.p. ab (Abbildung 28). Das Tier mit der niedrigsten IgG-Konzentration hat die 2. höchste NEFA-Konzentration von allen Tieren zu diesem Zeitpunkt.

Die NEFA-Konzentration ist am 3. Tag p.p. bei einigen Tieren in Gruppe 2 deutlich höher, als in Gruppe 1, da die Tiere bereits vor der Abkalbung eine höhere NEFA-Konzentration aufgewiesen haben. Die Verteilung der Wertepaare ist in beiden Gruppen zwischen Jungkühen und Kühen weitestgehend gleich.

Durch die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten sowie die graphische Darstellung der Wertepaare kann nur eine punktuelle Beziehung an einem bestimmten Zeitpunkt zwischen den zwei Parametern hergestellt werden. Der Verlauf der IgG-Konzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum wird dabei nicht berücksichtigt.

4.5.1.1 Area under the curve

Die IgG-Konzentration variiert sehr stark zwischen den einzelnen Tieren (Abbildung 15). Durch die Bestimmung der Area under the curve (AUC) kann der Konzentrationsverlauf über den kompletten Zeitraum der Untersuchung für jedes Tier zusammengefasst werden. Mit Hilfe der Integralrechnung kann somit der Flächeninhalt unter jeder Kurve (AUC) aus der Abbildung 15 errechnet werden.

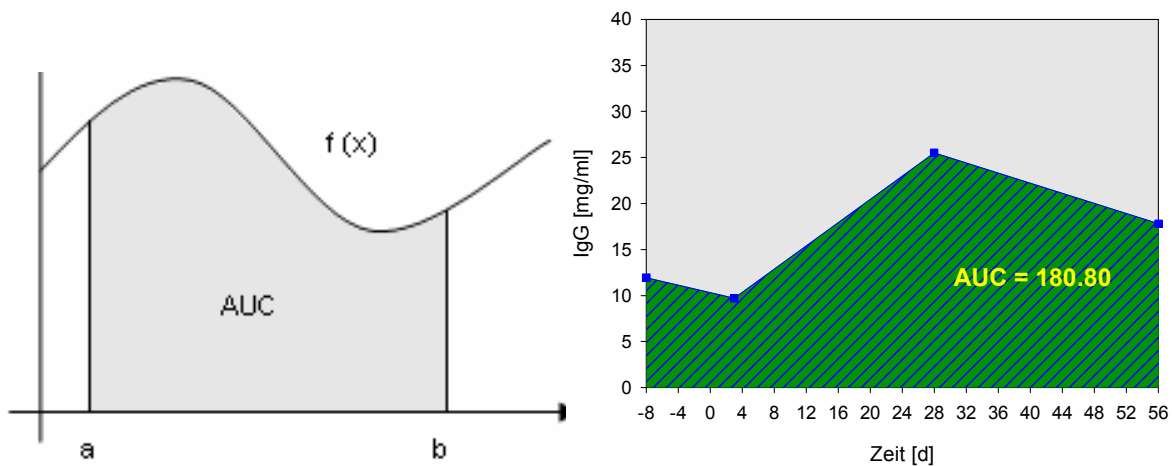


Abbildung 29: Darstellung der Area under the curve (AUC) als Modell und am Beispiel von einer Jungkuh aus Gruppe 1

Die Abbildung 29 gibt beispielhaft die Darstellung der Area under the curve (AUC) für eine Jungkuh aus Gruppe 1 wieder. Die Bestimmung der AUC wurde für alle Tiere aus den beiden Gruppen durchgeführt. Zusätzlich zur Berechnung der AUC-Werte von IgG wurden auch die AUC-Werte von NEFA für jedes Tier über den Zeitraum vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Tag p.p. ermittelt.

Durch die Ermittlung der AUC-Werte können die einzelnen Tiere trotz stark unterschiedlicher IgG-Konzentrationsverläufe miteinander verglichen werden. Ein Tier mit einem hohen AUC-Wert von IgG hat über den Zeitraum vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Tag p.p. einen höheren IgG-Gehalt im Blut als ein Tier mit einem niedrigeren AUC-Wert.

Das gleiche gilt für die AUC-Werte von NEFA: ein hoher AUC-Wert von NEFA bedeutet, dass das Tier über den gesamten Untersuchungszeitraum mehr Fett mobilisiert hat als ein Tier mit einem niedrigeren AUC-Wert.

Die AUC-Werte von NEFA und IgG werden ebenfalls durch die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s miteinander in Beziehung gesetzt.

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient zwischen den AUC-Werten von NEFA sowie den AUC-Werten von IgG liefert für Gruppe 1 einen Wert von -0.24 (Jungkühe: -0.20; Kühe: -0.20) und für Gruppe 2 einen Wert von -0.49 (Jungkühe: -0.55; Kühe: -0.45). Die Korrelation für alle 25 Tiere in Gruppe 2 ist mit $\alpha = 0.05$ (2-seitig) signifikant.

Zur genaueren Beurteilung werden die Wertepaare der AUC-Werte von NEFA und IgG nach Gruppen getrennt graphisch dargestellt (Abbildung 30 und Abbildung 31).

Der Abbildung 30 ist zu entnehmen, dass kein Zusammenhang zwischen den AUC-Werten von NEFA und IgG in Gruppe 1 besteht.

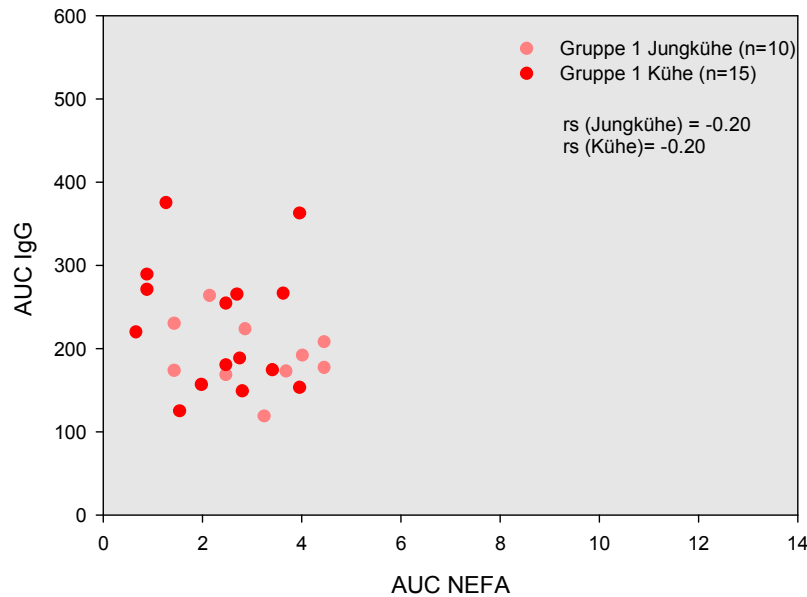


Abbildung 30: Korrelation zwischen den AUC-Werten von NEFA und den AUC-Werten von IgG vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. in Gruppe 1 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt

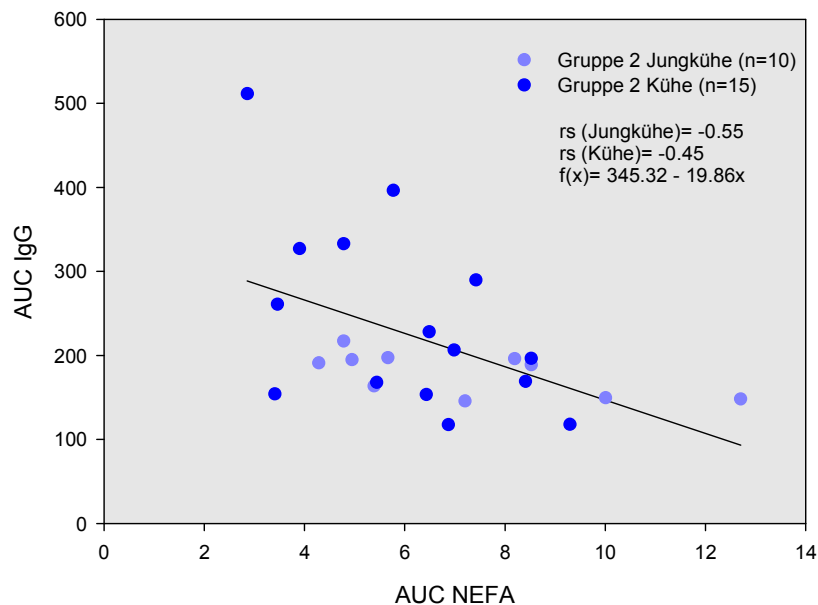


Abbildung 31: Korrelation zwischen den AUC-Werten von NEFA und den AUC-Werten von IgG vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. in Gruppe 2 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt

In Gruppe 2 nehmen die AUC-Werte von IgG mit steigenden AUC-Werten von NEFA ab (Abbildung 31). Eine stark erhöhte Fettmobilisation vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Tag p.p. ist demnach mit einer erniedrigten IgG-Gesamtkonzentration in diesem Zeitraum verbunden.

4.5.1.2 Anstieg der NEFA-Konzentration

Der Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. wird für jedes Tier mit folgender Formel berechnet:

$$m = \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}$$

$$d.h. \frac{(NEFA - \text{Konzentration am 3.dp.p.}) - (NEFA - \text{Konzentration am 8.da.p.})}{3.d - (-8.d)}$$

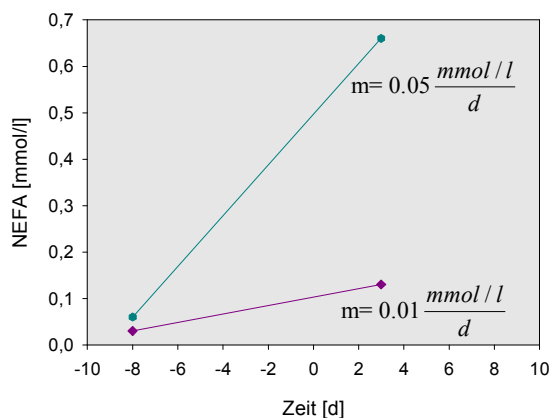


Abbildung 32: Darstellung der Steigung am Beispiel von zwei Kühen aus Gruppe 1

Der Wert der Steigung wird anschließend mit der IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. für jedes Tier in Beziehung gesetzt.

Die Abbildung 33 gibt die Wertepaare für die Steigung der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. für Kühe und Jungkühe der Gruppe 1 wieder. Ein hoher Wert für die Steigung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten bedeutet, dass die NEFA-Konzentration in diesem Zeitraum sehr steil ansteigt; bei einem niedrigen Wert nimmt sie in diesem Zeitraum langsamer zu.

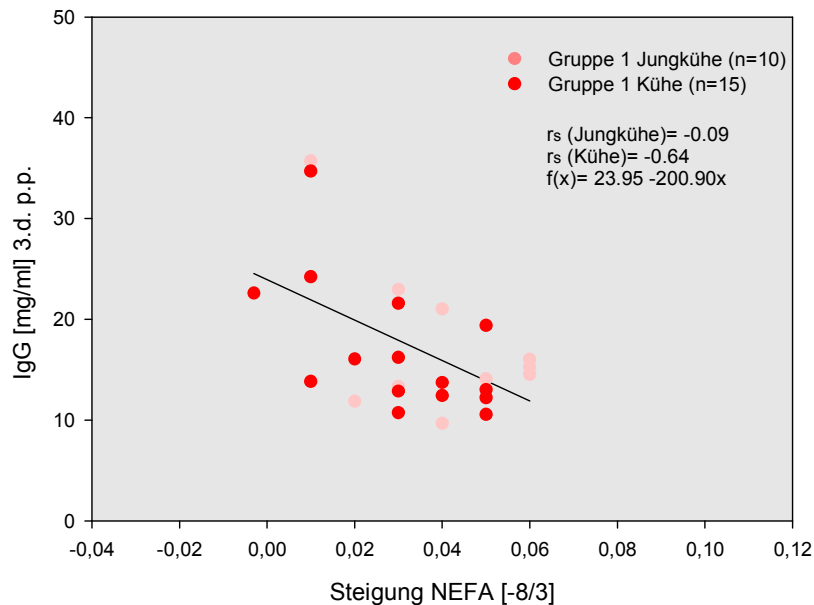


Abbildung 33: Korrelation zwischen Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. für Jungkühe (n=10) und Kühe (n=15) in Gruppe 1

In Abbildung 33 ist die Tendenz zu erkennen, dass in Gruppe 1 ein starker Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. mit einer niedrigeren IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. verbunden ist. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s beträgt -0.39 für alle Tiere und ist nicht signifikant sowie -0.09 für die Jungkühe und -0.64 für die Kühe. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient für die Kühe ist signifikant ($p < 0.05$). Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient nimmt sowohl für alle 25 Tiere, als auch bei der getrennten Betrachtung der Jungkühe bzw. Kühe einen negativen Wert an, d.h. die IgG-Konzentration am 3. Laktationstag nimmt mit zunehmendem Wert für die Steigung ab.

Die Abbildung 34 zeigt die Wertepaare für die Steigung der NEFA-Konzentration sowie die IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. für Kühe und Jungkühe in Gruppe 2.

In Gruppe 2 ist die Abnahme der IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. mit zunehmender Steigung der NEFA-Konzentration deutlicher zu erkennen als in Gruppe 1. Das Tier mit dem höchsten Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. weist die niedrigste IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. auf. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s nimmt in Gruppe 2 den Wert -0.52 für alle Tiere an und ist auf dem Signifikanzniveau von 0.01 zweiseitig signifikant. Die getrennte Betrachtung der Jungkühe und Kühe ergibt einen Spearman Rangkorrelationskoeffizienten von -0.81 für die Jungkühe und -0.45 für die Kühe. Der Wert für die Jungkühe ist signifikant ($p < 0.01$).

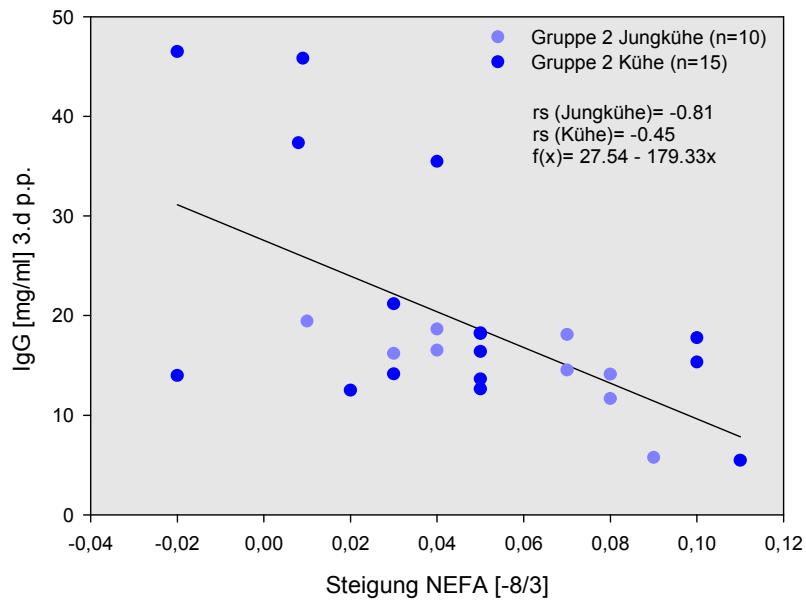


Abbildung 34: Korrelation zwischen Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der IgG-Konzentration am 3.Tag p.p. für Jungkühe (n=10) und Kühe (n=15) in Gruppe 2

4.5.2 Beziehung zwischen β -Hydroxybuttersäure und IgG

Die Abbildung 35 stellt die Wertepaare von β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) und IgG (mg/ml) nach Jungkühen und Kühen sowie Gruppen getrennt dar.

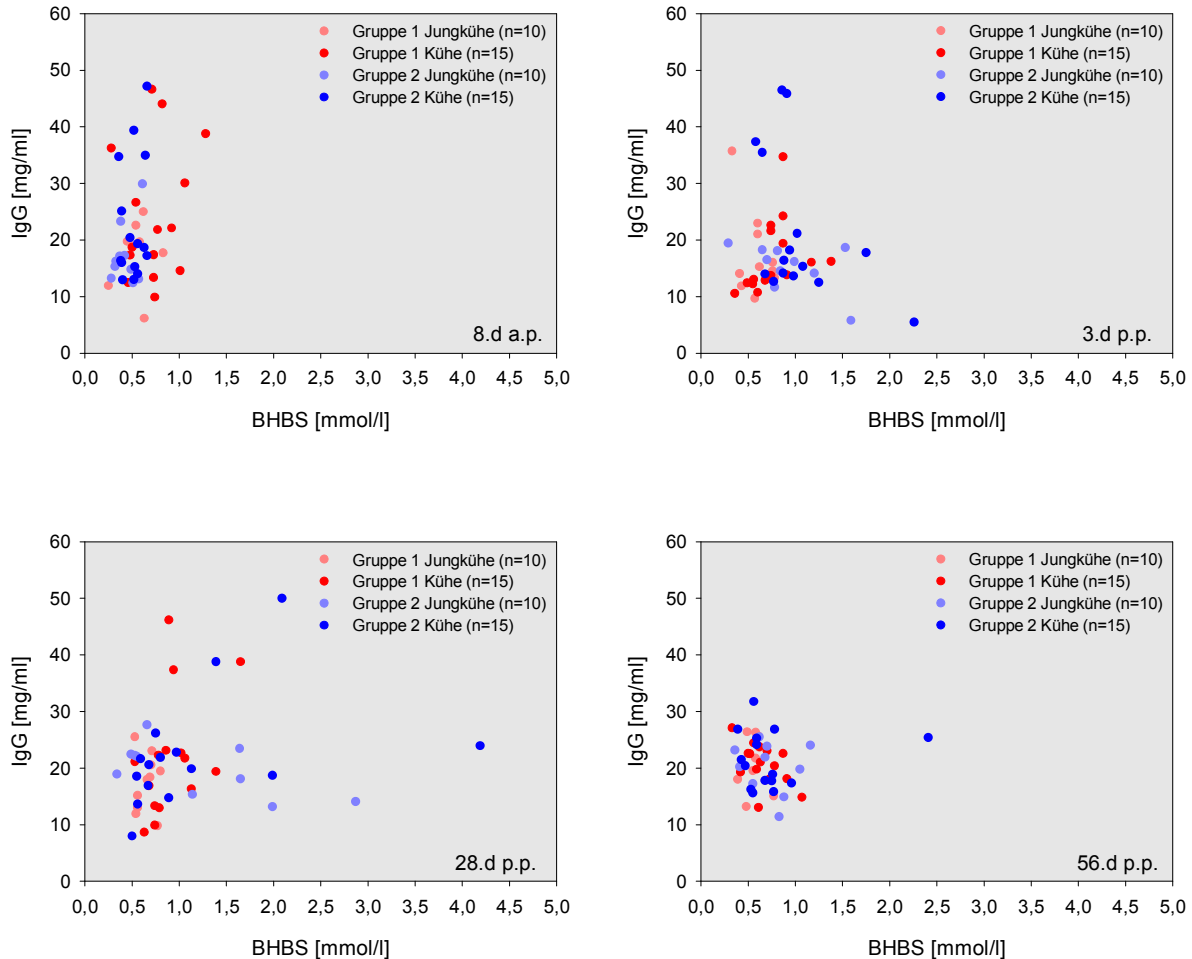


Abbildung 35: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Der Abbildung 35 ist zu entnehmen, dass kein Zusammenhang zwischen der BHBS- und IgG-Konzentration bei den untersuchten Tieren im genannten Untersuchungszeitraum besteht.

4.5.3 Beziehung zwischen Leptin und IgG

In Abbildung 36 werden die Wertepaare von Leptin (ng/ml) und IgG (mg/ml) für jeden Untersuchungszeitpunkt nach Gruppen sowie Jungkühen und Kühen getrennt dargestellt.

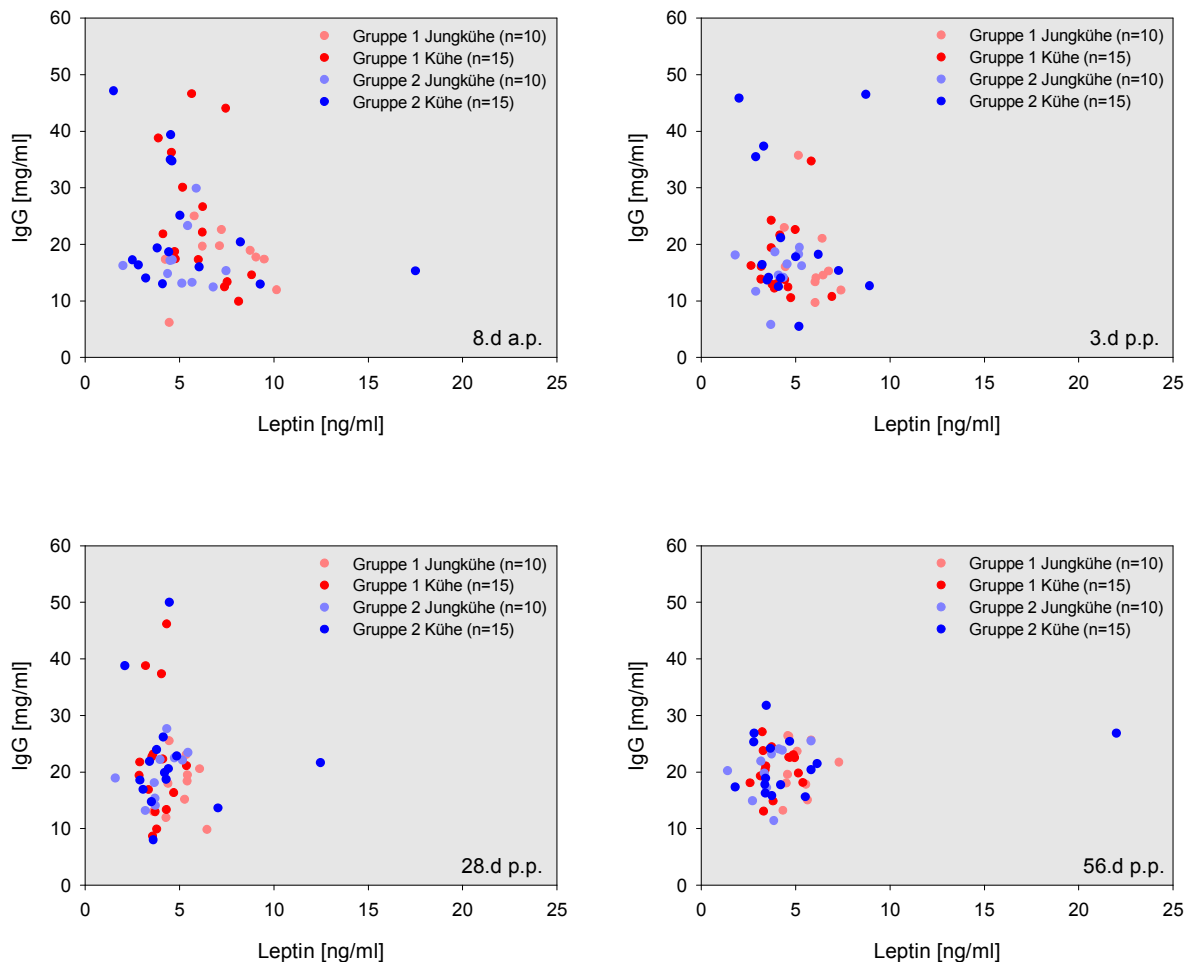


Abbildung 36: Korrelationen zwischen der Konzentration von Leptin (ng/ml) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

Die dargestellten Korrelationen in Abbildung 36 lassen keinen Zusammenhang zwischen der Leptin- und IgG-Konzentration bei den untersuchten Tieren vom 3. bis zum 56. Tag p.p. erkennen. Lediglich am 8. Tag a.p. deutet die Punktwolke auf eine Abnahme der IgG-Konzentration mit ansteigender Leptinkonzentration hin. Die Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s nehmen Werte von -0.36 (Jungkühe: -0.09; Kühe: -0.51) in Gruppe 1 und -0.24 (Jungkühe: -0.14; Kühe: -0.19) in Gruppe 2 an. Die Korrelationen sind nicht signifikant.

4.5.4 Beziehung zwischen IGF-1 und IgG

Die Wertepaare von IGF-1 (ng/ml) und IgG (mg/ml) werden nach Gruppen sowie Jungkühen und Kühen getrennt dargestellt (Abbildung 37).

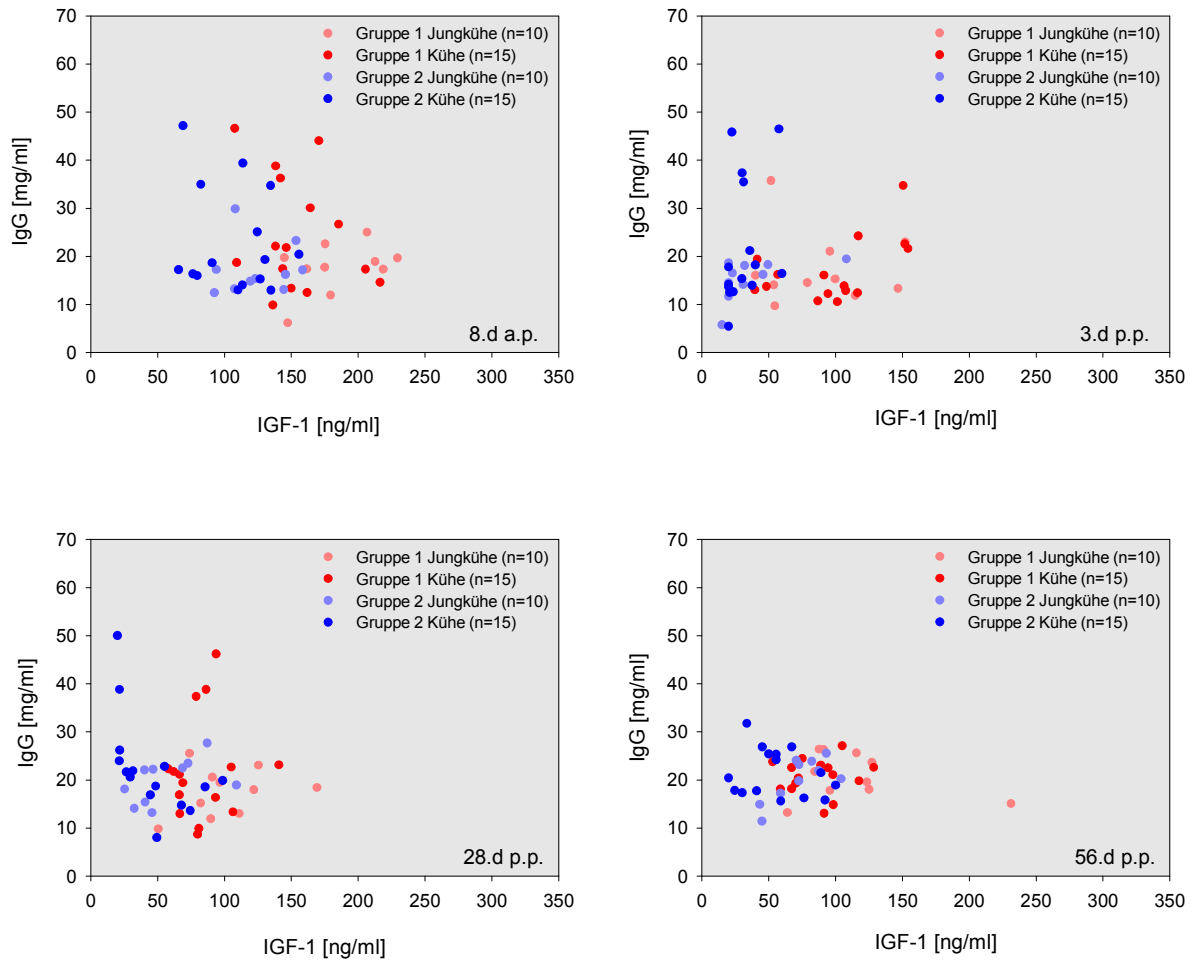


Abbildung 37: Korrelationen zwischen der Konzentration von IGF-1 (ng/ml) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2

An den vier Untersuchungszeitpunkten besteht kein Zusammenhang zwischen der IGF-1- und der IgG-Konzentration bei den untersuchten Tieren.

4.5.5 Beziehung zwischen Entwicklung der Rückenfettdicke und IgG

Die Entwicklung der Rückenfettdicke (RFD) (mm) sowie die Rückenfettdickenänderung (Δ RFD) (mm) werden in Abschnitt 4.1.2 durch die Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung in beiden Gruppen für Jungkühe und Kühe wiedergegeben. Die Standardabweichung (SD) ist in beiden Gruppen sowohl bei Messung der absoluten Rückenfettdicken als auch bei Ermittlung der Rückenfettdickenänderung groß. Der Maximalwert der Rückenfettdickenänderung zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. beträgt in Gruppe 1 -7 mm; der Minimalwert 0 mm. In Gruppe 2 werden in dem genannten Zeitraum zwischen 19 mm und 4 mm Rückenfett mobilisiert. Zwischen dem 3. und 56. Laktationstag liegt die Rückenfettdickenänderung (mm) in Gruppe 1 zwischen -14 mm und -4 mm und in Gruppe 2 zwischen -29 mm und -3 mm.

Diese Erkenntnisse lassen sich durch die Darstellung der Rückenfettdickenänderung (mm) als Boxplot (Abbildung 38) näher verifizieren. Die Jungkühe und Kühe werden in dieser Abbildung zusammengefasst, da keine Unterschiede bezüglich der Fettmobilisation in diesem Zeitraum zwischen ihnen bestehen (siehe 4.1.2).

Die Abbildung 38 zeigt, dass die Spannweite der Rückenfettdickenänderung v.a. in Gruppe 2 sowohl zwischen dem 3. und 28. als auch zwischen dem 3. und 56. Laktationstag groß ist. Die Box (enthält die mittleren 50 % der Daten) ist in Gruppe 2 größer und auch die Whisker (\perp) sind länger.

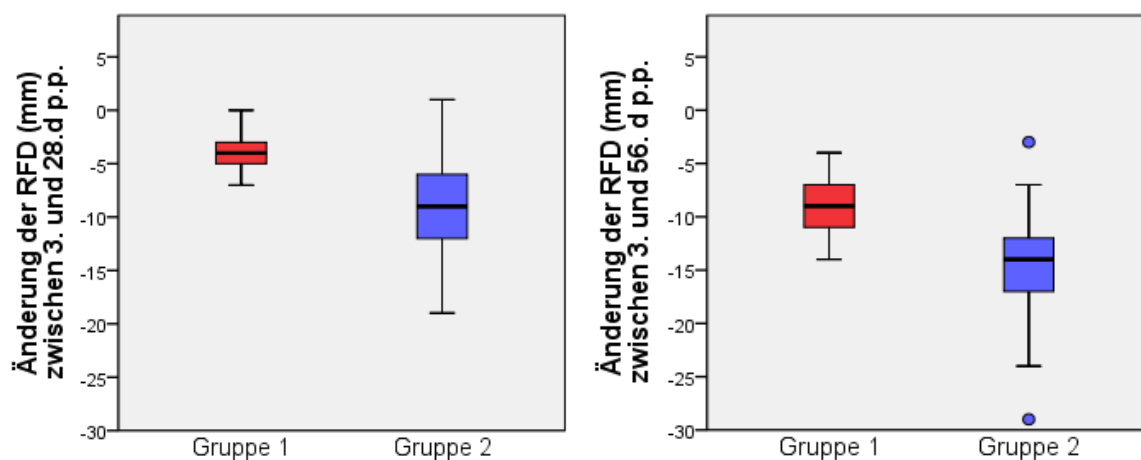


Abbildung 38: Änderung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. sowie dem 3. und 56. Tag p.p. in Gruppe 1 (n=25) und 2 (n=25); \circ = milde Ausreißer

Im Abschnitt 4.2 wird deutlich, dass keine Unterschiede in der Immunglobulin G Konzentration zwischen den Tieren mit geringer Fettmobilisation (Gruppe 1) und den Tieren mit hoher Fettmobilisation (Gruppe 2) bestehen. Aus der Abbildung 38 geht hervor, dass die Rückenfettdickenänderung auch innerhalb der Gruppe stark variiert und einige Tiere mit vergleichbarer Fettmobilisation in beiden Gruppen zu finden sind.

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob eine extrem hohe bzw. niedrige

Fettmobilisation zwischen dem 3. und 28. bzw. dem 3. und 56. Tag p.p. einen Einfluss auf die Immunglobulinkonzentration im Blut hat. Zu diesem Zweck werden aus Gruppe 1 11 (12) Tiere mit der niedrigsten Fettmobilisation (mm) zwischen dem 3. und 28. Laktationstag sowie zwischen dem 3. und 56. Laktationstag und aus Gruppe 2 12 Tiere mit der höchsten Fettmobilisation zwischen dem 3. und 28. bzw. 3. und 56. Laktationstag herausgesucht und ihre Immunglobulin G Konzentrationsverläufe miteinander verglichen.

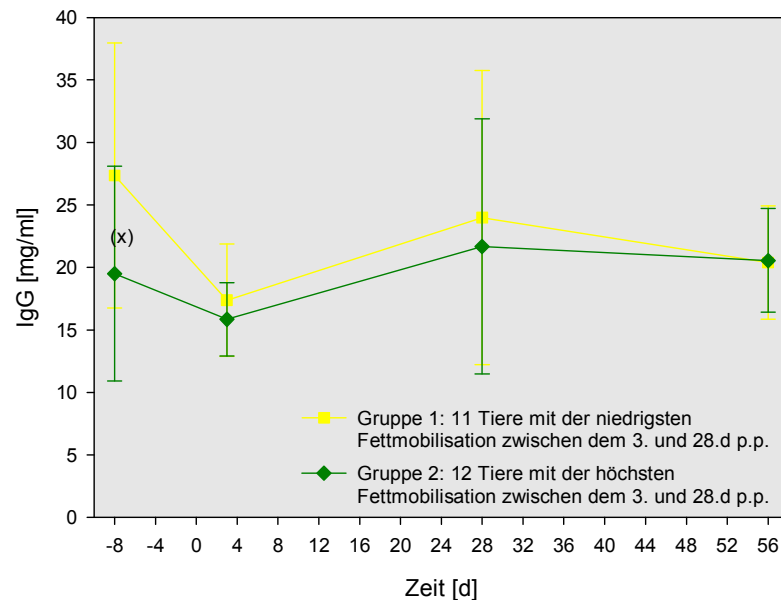


Abbildung 39: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. für 11 Tiere mit der niedrigsten Fettmobilisation in Gruppe 1 und 12 Tiere mit der höchsten Fettmobilisation in Gruppe 2; (x)= $p < 0.05$

In beiden Gruppen fällt die IgG-Konzentration zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 3. Tag p.p. ab und steigt zum 28. Tag p.p. wieder an. Zwischen dem 28. und 56. Tag p.p. nimmt die IgG-Konzentration in beiden Gruppen wieder leicht ab.

Die Tiere aus Gruppe 2, die zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. viel Fett mobilisieren, haben über den gesamten Untersuchungszeitraum eine niedrigere mittlere IgG-Konzentration im Blut als die Tiere aus Gruppe 1, die zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. weniger Fett mobilisieren. Die größten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen bestehen am 8. Tag a.p. Am 3. und 28. Tag p.p. liegt die IgG-Konzentration der Niedrigmobilisierer nur noch geringfügig über der IgG-Konzentration der Hochmobilisierer; am 56. Tag p.p. ist die mittlere IgG-Konzentration in beiden Gruppen nahezu gleich.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin signifikant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-Test).

Die Darstellung der IgG-Konzentrationsverläufe wird ebenfalls für Tiere mit der höchsten Fettmobilisation in Gruppe 2 bzw. der niedrigsten Fettmobilisation in Gruppe 1 zwischen dem 3. und 56. Tag p.p. durchgeführt (Abbildung 40).

In der Gruppe der Hochmobilisierer sind die Tiere mit Ausnahme von einem Tier bei beiden Untersuchungszeiträumen identisch.

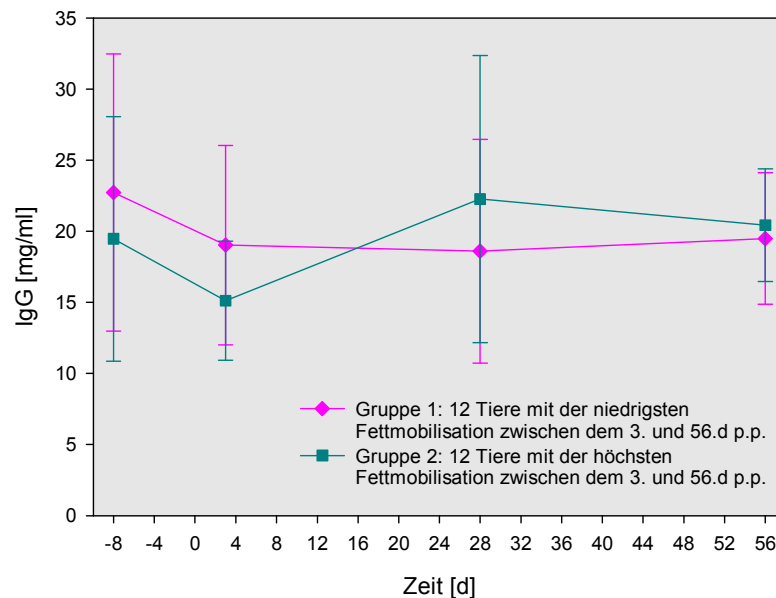


Abbildung 40: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei 12 Tieren mit der niedrigsten Fettmobilisation in Gruppe 1 und 12 Tieren mit der höchsten Fettmobilisation in Gruppe 2

Die mittlere IgG-Konzentration der Hochmobilisierer liegt am 8. Tag a.p. sowie am 3. Tag p.p. unter der mittleren IgG-Konzentration der Niedrigmobilisierer; am 28. Tag p.p. steigt sie darüber und ist am 56. Tag p.p. nahezu identisch mit der IgG-Konzentration der Niedrigmobilisierer.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.6 Erkrankungen

Die Tabelle 17 gibt die Erkrankungshäufigkeit der Jungkühe und Kühe in Gruppe 1 und 2 in den ersten zwei Monaten nach der Abkalbung wieder.

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten (%) von Nachgeburtsverhaltungen (NGV), Mastitiden, Hypocalcämien, Lungenerkrankungen und Labmagenverlagerungen (LMV) bei Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) in Gruppe 1 und 2

		NGV	Mastitis	Hypocalcämie	Lungenerkrankung	LMV
Gruppe 1 (n=25)	Jungkühe in %	1 10%	1 10%	1 10%	0 0%	0 0%
	Kühe in %	1 7%	2 13%	5 33%	0 0%	0 0%
	Gesamt in %	2 8%	3 12%	6 24%	0 0%	0 0%
Gruppe 2 (n=25)	Jungkühe in %	1 10%	3 30%	0 0%	1 10%	0 0%
	Kühe in %	6 40%	5 33%	2 13%	0 0%	1 4%
	Gesamt in %	7 28%	8 32%	2 8%	1 4%	1 4%

Aus Tabelle 17 geht hervor, dass 8 % der Tiere in Gruppe 1 sowie 28 % der Tiere in Gruppe 2 an einer Nachgeburtsverhaltung erkrankten. Darüber hinaus traten Mastitiden in Gruppe 1 bei 12 % der Tiere und in Gruppe 2 bei 32 % der Tiere auf, Hypocalcämien bei 24 % der Tiere aus Gruppe 1 und 8 % der Tiere aus Gruppe 2. In Gruppe 1 ist kein Tier an einer Lungenerkrankung oder Labmagenverlagerung erkrankt; in Gruppe 2 traten diese Erkrankungen bei jeweils einem Tier auf.

Die Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Gruppe 1 und 2 sind bei keiner Erkrankung statistisch signifikant (exakter Test nach Fisher).

4.6.1 Nachgeburtsverhaltung (NGV)

In der Abbildung 41 werden die Konzentrationen von NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) für Tiere mit bzw. ohne Nachgeburtsverhaltung (NGV) in den Gruppen 1 und 2 dargestellt. Die Jungkühe und Kühe werden in dieser Abbildung zur besseren Übersicht zusammengefasst.

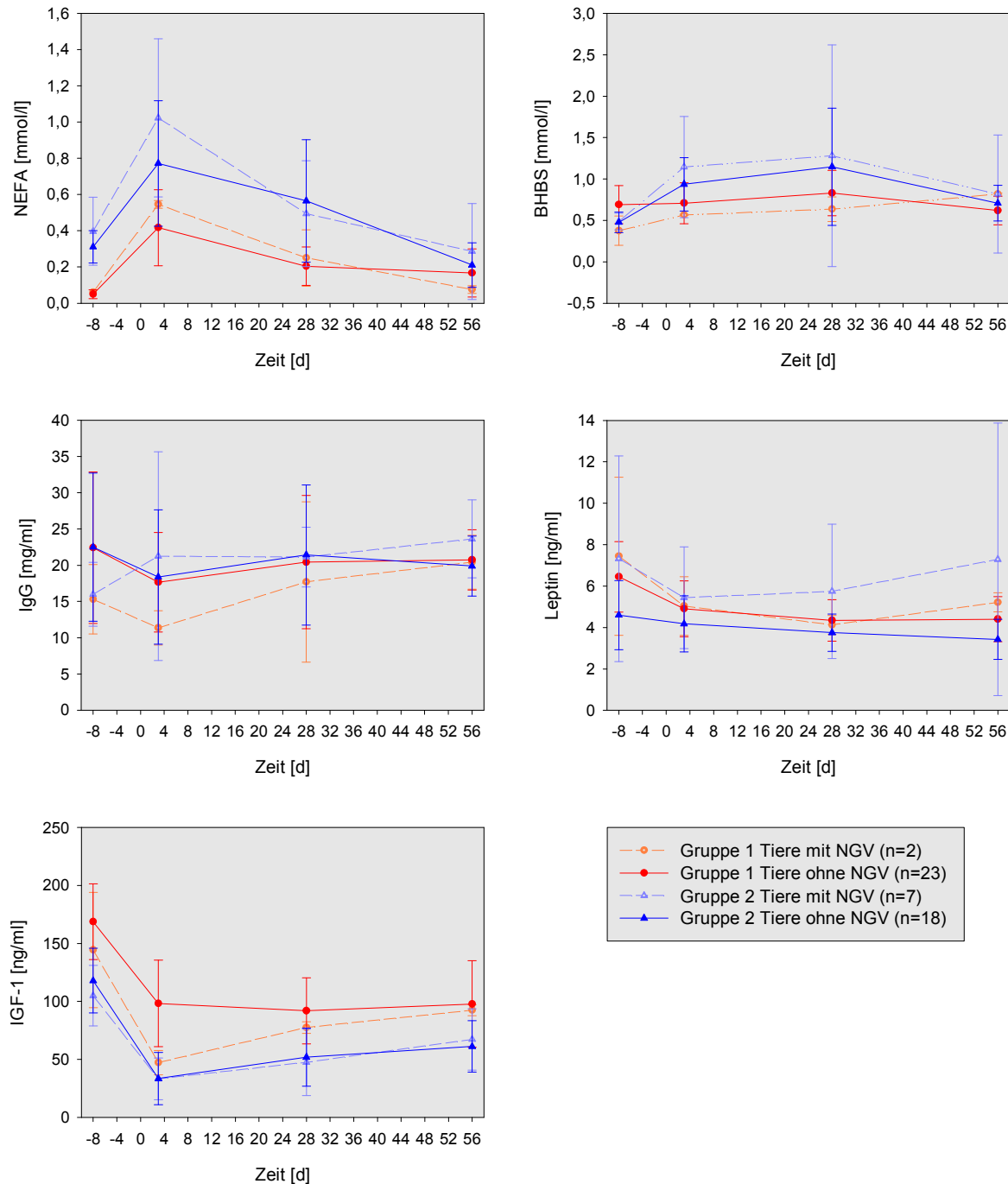


Abbildung 41: Darstellung der NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) Konzentrationen für Tiere mit NGV (---○---) und ohne NGV (---●---) in Gruppe 1 sowie Tiere mit NGV (---▲---) und ohne NGV (---▲---) in Gruppe 2

Die vorliegenden Konzentrationsverläufe werden nicht durch einen statistischen Test beurteilt, da die Gruppe 1 mit Nachgeburtsverhaltung (NGV) nur aus 2 Tieren besteht und ein statistischer Test bei dieser geringen Tierzahl nur wenig Aussagekraft besitzt.

Nachfolgend werden aussagekräftige Ergebnisse anhand der Beschreibung der Mittelwertverläufe kurz bewertet.

Die Jungkühe und Kühe mit Vorliegen einer Nachgeburtsverhaltung (NGV) in Gruppe 1 und 2 weisen am 3. Tag p.p. höhere mittlere **NEFA-Konzentrationen** auf als die gesunden Tiere aus der jeweiligen Gruppe.

Die mittlere **β -Hydroxybuttersäurekonzentration** ist in Gruppe 2 bei den Tieren mit Vorliegen einer Nachgeburtsverhaltung über den gesamten Untersuchungszeitraum höher als die mittleren β -Hydroxybuttersäurekonzentration der gesunden Tiere. In Gruppe 1 ist die mittlere β -Hydroxybuttersäurekonzentration der erkrankten Tiere dagegen bis zum 28. Tag p.p. niedriger als bei den gesunden Tieren.

Die mittlere **Immunglobulin G Konzentration** der erkrankten Tiere in Gruppe 1 unterschreitet bis zum 28. Tag p.p. die mittlere Immunglobulin G Konzentration der gesunden Tiere aus dieser Gruppe. In Gruppe 2 liegt die mittlere IgG-Konzentration der erkrankten Tiere am 8. Tag a.p. unter der mittleren IgG-Konzentration der gesunden Tiere und übersteigt sie zum 3. Tag p.p..

Die mittlere **Leptinkonzentration** unterscheidet sich nur am 8. Tag a.p. zwischen den gesunden und erkrankten Tieren in Gruppe 1; an diesem Zeitpunkt liegt die mittlere Leptinkonzentration der erkrankten Tiere über der mittleren Leptinkonzentration der gesunden Tiere.

In Gruppe 2 ist die mittlere Leptinkonzentration der Tiere mit Nachgeburtsverhaltung über den gesamten Untersuchungszeitraum am höchsten.

Die mittlere **IGF-1 Konzentration** am 8. Tag a.p. ist sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 bei den Tieren ohne Nachgeburtsverhaltung höher. Vom 3. bis zum 56. Tag p.p. liegt die IGF-1 Konzentration der gesunden Tieren in Gruppe 1 über der IGF-1 Konzentration der kranken Tiere.

In Gruppe 2 bestehen keine Unterschiede in der mittleren IGF-1 Konzentration zwischen dem 3. und 56. Tag p.p.

4.6.2 Mastitis

In der Abbildung 42 werden die Konzentrationsverläufe von NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) für Tiere (Jungkühe und Kühe zusammen) mit bzw. ohne Mastitis in den Gruppen 1 und 2 dargestellt.

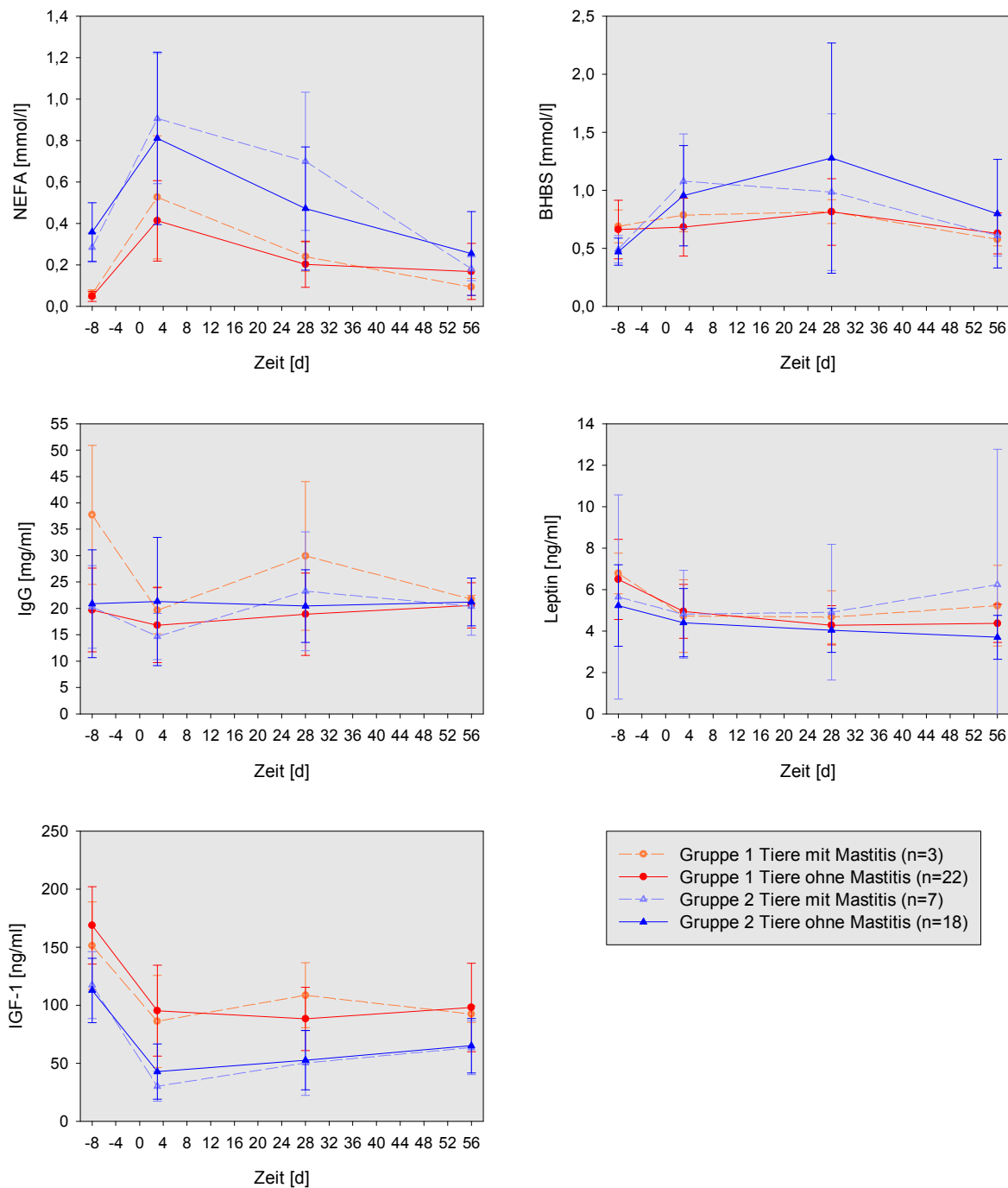


Abbildung 42: Darstellung der NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) Konzentrationen für Tiere mit Mastitis (---●---) und ohne Mastitis (-●-) in Gruppe 1 sowie Tiere mit Mastitis (---▲---) und ohne Mastitis (-▲-) in Gruppe 2

Auch die Konzentrationsverläufe der Tiere mit bzw. ohne Mastitis in Gruppe 1 sowie mit bzw. ohne Mastitis in Gruppe 2 können nicht durch einen statistischen Test beurteilt werden, da nur 3 Tiere in Gruppe 1 an einer Mastitis erkrankt sind. Diese Tierzahl ist zu gering, um einen aussagekräftigen statistischen Test durchzuführen, sodass nachfolgend eine Bewertung anhand der Mittelwertverläufe erfolgt.

Die mittlere **NEFA-Konzentration** der Tiere mit Mastitis aus Gruppe 1 überschreitet am 3. Tag p.p. die mittlere NEFA-Konzentration der gesunden Tiere; in Gruppe 2 liegt die mittlere NEFA-Konzentration der erkrankten Tiere am 3. und 28. Tag p.p. über der NEFA-Konzentration der gesunden Tiere aus Gruppe 2 sowie der gesunden und erkrankten Tiere aus Gruppe 1.

Der mittlere **BHBS-Konzentrationsverlauf** ist in Gruppe 1 bei erkrankten und gesunden Tieren nahezu identisch. In Gruppe 2 erreicht die mittlere BHBS-Konzentration am 3. Tag p.p. bei den erkrankten Tieren einen höheren Wert; am 28. Tag p.p. unterschreitet sie dagegen die mittlere BHBS-Konzentration der gesunden Tiere.

Die **mittlere IgG-Konzentration** der gesunden Tiere aus Gruppe 1 bleibt über den gesamten Untersuchungszeitraum nahezu konstant; die mittlere IgG-Konzentration der 3 erkrankten Tiere aus dieser Gruppe liegt an jedem Untersuchungszeitpunkt über der IgG-Konzentration der gesunden Tiere.

In Gruppe 2 ist die mittlere IgG-Konzentration bei erkrankten und gesunden Tieren am 8. Tag a.p. nahezu identisch; zum 3. Tag p.p. fällt sie aber bei den erkrankten Tieren ab, während sie bei den gesunden Tieren zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nahezu konstant bleibt.

Der **Leptinkonzentrationsverlauf** lässt keine Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Tieren in Gruppe 1 und 2 erkennen.

Die **mittlere IGF-1 Konzentration** ist bei den erkrankten Tieren in Gruppe 1 am 8. Tag a.p. und 3. Tag p.p. niedriger, als bei den Gesunden; sie liegt aber immer noch deutlich über der mittleren IGF-1 Konzentration der Tiere aus Gruppe 2. Am 28. Tag p.p. nimmt die mittlere IGF-1 Konzentration der erkrankten Tiere in Gruppe 1 einen höheren Wert an als bei den gesunden Tieren.

In Gruppe 2 ist der mittlere IGF-1 Konzentrationsverlauf der erkrankten und gesunden Tiere über den gesamten Untersuchungszeitraum nahezu identisch und unterschreitet den mittleren IGF-1 Konzentrationsverlauf der erkrankten und gesunden Tiere aus Gruppe 1.

4.7 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

In den vorangegangenen Kapiteln wurden Korrelationen zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels sowie zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels und Immunglobulin G in den beiden Gruppen vorgestellt.

Nachfolgend werden die erarbeiteten Ergebnisse zur besseren Übersicht in Tabelle 18 und Tabelle 19 kurz zusammengefasst. Die Jungkühe und Kühe einer Gruppe werden dabei nicht getrennt aufgeführt; bei Vorliegen von Korrelationen zwischen den Parametern werden alle Zeitpunkte dargestellt, wenn keine Korrelationen vorhanden sind, wird das Feld mit N.S. (nicht signifikant) ausgefüllt.

Tabelle 18: Korrelationen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und IgG in Gruppe 1 (n=25); N.S.= nicht signifikant; S. = signifikant

	NEFA (mmol/l)	BHBS (mmol/l)	Leptin (ng/ml)	IgG (mg/ml)
NEFA (mmol/l)		N.S.	N.S.	8.d a.p.: N.S. 3.d p.p.: N.S. 28.d p.p.: N.S. 56.d p.p.: N.S.
BHBS (mmol/l)	N.S.		8. d a.p.: N.S. 3. d p.p.: S. 28. d p.p.: N.S. 56. d p.p.: N.S.	N.S.
Leptin (ng/ml)	N.S.	8. d a.p.: N.S. 3. d p.p.: S. 28. d p.p.: N.S. 56. d p.p.: N.S.		N.S.
IGF-1 (ng/ml)	8.d a.p.: N.S. 3.d p.p.: S. 28.d p.p.: N.S. 56.d p.p.: N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Tabelle 19: Korrelationen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und IgG in Gruppe 2 (n=25); N.S.= nicht signifikant; S. = signifikant

	NEFA (mmol/l)	BHBS (mmol/l)	Leptin (ng/ml)	IgG (mg/ml)
NEFA (mmol/l)		N.S.	N.S.	8.d a.p.: N.S. 3.d p.p.: S. 28.d p.p.: N.S. 56.d p.p.: N.S.
BHBS (mmol/l)	N.S.		N.S.	N.S.
Leptin (ng/ml)	N.S.	N.S.		N.S.
IGF-1 (ng/ml)	8.d a.p.: N.S. 3.d p.p.: N.S. 28.d p.p.: S. 56.d p.p.: N.S.	8.d a.p.: S. 3.d p.p.: N.S. 28.d p.p.: S. 56.d p.p.: N.S.	N.S.	N.S.

5. Diskussion

Die negative Energiebilanz der Milchkuh in der Früh-laktation und ihre Auswirkungen auf die Erkrankungsrate werden in den letzten Jahren zunehmend diskutiert.

Die erhöhte Erkrankungsrate während der Phase der stärksten negativen Energiebilanz, d.h. in den ersten Wochen der Laktation, deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Energiehaushalt und Immunsystem hin. Neuere Untersuchungen belegen, dass die Konzentration der NEFA (nicht veresterte, freie Fettsäuren) vor der Abkalbung mit der Erkrankungsrate zu Beginn der Laktation korreliert (LeBlanc, Leslie et al., 2005; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007; Melendez, Marin et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010).

Die vorliegende Untersuchung wurde auf einer kommerziellen Milchviehanlage durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war, die Auswirkungen der negativen Energiebilanz auf den Immunglobulin G Konzentrationsverlauf von 50 Schwarz-Bunten Milchkühen aufzuzeigen und zu bewerten.

In diesem Zusammenhang wurden folgende Aspekte untersucht:

1. Beurteilung des Immunglobulin G Konzentrationsverlaufes bei Tieren mit hoher (Gruppe 2) bzw. niedriger (Gruppe 1) NEFA-Konzentration vor der Abkalbung
2. Darstellung von Beziehungen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und der Immunglobulin G Konzentration
3. Prüfung von Zusammenhängen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels

5.1 Die negative Energiebilanz der Milchkuh

Zu Beginn der Laktation kann der Energiebedarf für die Milchleistung nicht adäquat durch die Futteraufnahme gedeckt werden. Nach der Abkalbung hat sich der Energiebedarf der Milchkuh durch den Beginn der Milchproduktion innerhalb weniger Tage von 60 MJ/d auf 120 MJ/d verdoppelt (25 kg Milch/d) (Drackley, Dann et al., 2005). Die benötigte Energie für die Milchbildung und den Erhaltungsbedarf übersteigt die Energieaufnahme mit dem Futter. Die Energiebilanz, d.h. die Differenz zwischen Energieaufnahme und –bedarf ist negativ. Das entstandene Energiedefizit wird von der Milchkuh durch die Mobilisierung körpereigener Energiedepots, insbesondere Fettgewebe, ausgeglichen.

Durch die forcierte Züchtung auf eine gesteigerte Milchleistung, die nicht mit einer adäquaten Zunahme der Futteraufnahme und –verwertung verbunden ist, werden das Energiedefizit und damit die Fettmobilisation zu Beginn der Laktation verstärkt. Maßgebliche Ursache für die Diskrepanz zwischen Energiebedarf und Energieaufnahme ist die unterschiedliche Heritabilität für die Milchleistung einerseits und die Futteraufnahme andererseits (Brandt, Papst et al., 1985), die für die Milchmenge mehr als doppelt so hoch ausfällt wie für die Futteraufnahme. Als Folge wird eine ausgeglichene Energiebilanz häufig erst nach dem 100. Laktationstag erreicht (Rossow, 2003; Bulang, Kluth et al., 2006); in den ersten vier

Laktationswochen verlieren Milchkühe bis zu 114 kg Körpergewicht (Van den Top, Van Tol et al., 2005).

Durch den verstärkten Abbau von Körperfett steigt die NEFA-Konzentration im Blut stark an (Pullen, Palmquist et al., 1989; Staufenbiel, Lachmann et al., 1993; Drackley, 2000); die zirkulierenden NEFA werden in der Leber u.a. zu Ketonkörpern (β -Hydroxybuttersäure, Aceton, Acetoacetat) metabolisiert (Roche, Friggens et al., 2009).

Die Ausprägung der negativen Energiebilanz (NEB) bzw. die Stärke der Fettmobilisation korrelieren demzufolge positiv mit der NEFA- (Pullen, Palmquist et al., 1989; Staufenbiel, 2006; Stengarde, Traven et al., 2008; Ospina, Nydam et al., 2010) und β -Hydroxybuttersäurekonzentration (Kremer, Noordhuizen-Stassen et al., 1993; Ingvarsen und Andersen, 2000; Stengarde, Traven et al., 2008; Morris, Waters et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010).

In die vorliegende Untersuchung wurden 25 Tiere mit einer hohen NEFA-Konzentration a.p. und starken Fettmobilisation p.p. (Gruppe 2) sowie 25 Tiere mit einer niedrigen NEFA-Konzentration a.p. und geringen Fettmobilisation p.p. (Gruppe 1) einbezogen. Jede Gruppe setzt sich aus jeweils 10 Jungkühen (1. Laktation) und 15 Kühen zusammen.

Die Stärke der Fettmobilisation wurde durch die Ermittlung der Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen dem 3. und 28. Laktationstag bestimmt. Eine Rückenfettdickenänderung von 1 mm entspricht dabei einer Zu – bzw. Abnahme von 5 kg Körperfett bzw. 200 MJ Nettoenergie (Staufenbiel, Staufenbiel et al., 1993; Klawuhn and Staufenbiel, 1997; Staufenbiel, 1997; Staufenbiel, Schröder et al., 2003; Schröder and Staufenbiel, 2006).

Die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 (geringe Mobilisation) befinden sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes in einer moderaten negativen Energiebilanz.

Dies wird insbesondere durch die Parameter Rückenfettdicke (mm), NEFA (mmol/l) und β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) deutlich. Die Tiere aus Gruppe 1 müssen zur Deckung des Energiebedarfs nur wenig Körperfett mobilisieren; zwischen dem 3. und 28. Laktationstag nimmt die mittlere Rückenfettdicke (mm) bei den Jungkühen um 3.80 mm und bei den Kühen um 3.73 mm ab. Diese Abnahme der mittleren Rückenfettdicken liegt innerhalb des von Staufenbiel und Schröder (2003) ermittelten Referenzbereiches.

Die mittleren NEFA-Konzentrationen der Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 liegen über den gesamten Untersuchungszeitraum im Referenzbereich; die mittleren β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen bleiben nahezu konstant.

Bei den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 2 ist die negative Energiebilanz dagegen deutlich stärker ausgeprägt.

Sie müssen zur Deckung des Energiedefizits verstärkt Körperfett mobilisieren; die mittlere Rückenfettdicke (mm) nimmt zwischen dem 3. und 28. Laktationstag um 9.20 mm (Jungkühe) bzw. 8.93 mm (Kühe) ab. Die Abnahme der Rückenfettdicke ist in Gruppe 2 zwischen dem 3. und 28. Laktationstag signifikant höher als bei den Tieren aus Gruppe 1 und liegt deutlich über dem Referenzbereich nach Staufenbiel und Schröder (2003).

Die starke Mobilisierung von Körperfett wird auch durch die gesteigerten mittleren NEFA- und β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen der Jungkühe und Kühe in Gruppe 2 verdeutlicht. Die NEFA-Konzentrationen sind bis zum 28. Tag p.p. signifikant höher als bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und liegen am 3. und 28. Laktationstag über dem Referenzbereich.

Auch die β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen steigen bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 2 bis zum 28. Tag p.p. stark an und überschreiten am 28. Tag p.p. (Jungkühe) bzw. am 3. und 28. Tag p.p. (Kühe) den Referenzbereich.

5.2 Auswirkungen der negativen Energiebilanz auf das Immunsystem

Die Auswirkungen des Energiestatus auf das Immunsystem werden seit Jahren insbesondere beim Menschen intensiv studiert; eine reduzierte Immunreaktion wurde dort verstärkt bei Kindern mit Fehl- bzw. Unterernährung nachgewiesen (Chandra, 1999). Auch bei der Milchkuh deutet die erhöhte Erkrankungsrate während der Phase der stärksten negativen Energiebilanz auf einen Zusammenhang zwischen Immunsystem und Energiebilanz hin.

In den ersten Wochen nach der Abkalbung, d.h. in dem Zeitraum der stärksten negativen Energiebilanz, manifestieren sich 75% aller Erkrankungen der Milchkuh (Goff and Horst, 1997; Drackley, 1999; Ingvarsen und Andersen, 2000; LeBlanc, Lissemore et al., 2006; Mulligan and Doherty, 2008); ein Großteil davon, v.a. Mastitiden, Ketosen, Erkrankungen des Verdauungsapparates und Lahmheiten in den ersten zehn Tagen in der Laktation (Goff and Horst, 1997; Ingvarsen, Dewhurst et al., 2003).

In diesem Zeitraum der höchsten Erkrankungsrate und der stärksten negativen Energiebilanz ist das Immunsystem der Milchkuh stark geschwächt. Zwischen der 3. Woche vor der Abkalbung und der 3. Woche p.p. sind sowohl Komponenten des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems in ihrer Funktionalität und Anzahl reduziert (Kehrli, Kimura et al., 1998; Mallard, Dekkers et al., 1998): Die Lymphozytenreaktion auf Mitogene ist reduziert (Kashiwazaki, Maede et al., 1985; Ishikawa, 1987; Kehrli, Nonnecke et al., 1989; Detilleux, Koehler et al., 1994; Detilleux, Kehrli et al., 1995; Goff and Horst, 1997; Lessard, Gagnon et al., 2004). Ferner fällt die Immunglobulin G Konzentration im Serum in den letzten zwei Wochen der Trächtigkeit bis zur Abkalbung ab und steigt danach erst langsam wieder an (Ishikawa, 1987; Kehrli, Nonnecke et al., 1989; Detilleux, Kehrli et al., 1995; Mallard, Dekkers et al., 1998; Franklin, Newman et al., 2005; Herr, Bostedt et al., 2010).

Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Untersuchung nur teilweise bestätigt werden. Die mittlere Immunglobulin G Konzentration der Jungkühe aus Gruppe 2 sowie der Kühe aus Gruppe 1 sinkt zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. deutlich ab, während sie bei den Jungkühen aus Gruppe 1 und den Kühen aus Gruppe 2 vom 8. Tag a.p. bis zum 28. Tag p.p. nahezu konstant bleibt. Bei den Jungkühen aus Gruppe 2 und Kühen aus Gruppe 1 steigt die mittlere Immunglobulin G Konzentration dagegen zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. deutlich an und bleibt bis zum 56. Tag p.p. unverändert. Diese Veränderungen waren aber nicht signifikant.

Die Darstellungen der Konzentrationsverläufe von Immunglobulin G mit Mittelwerten und Standardabweichungen deuten bereits darauf hin, dass die peripartale Abnahme der Immunglobulin G Konzentration nicht bei allen untersuchten Tieren beobachtet werden konnte. Die Darlegung der Einzeltierwerte und die Berechnung der Immunglobulin G Konzentrationsänderungen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ergab, dass die Immunglobulin G Konzentrationen in Gruppe 1 nur bei 72% der Tiere und in Gruppe 2 bei 56% der Tiere abfallen.

Die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren zudem signifikante individuelle Variationen im peripartalen Immunglobulin G Gehalt. Die Spannweite der Immunglobulin G Konzentrationsänderungen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ist besonders bei den Kühen in beiden Gruppen sehr groß. Sie reicht bei den Kühen in Gruppe 1 von -27.21 mg/ml bis +20.13 mg/ml und in Gruppe 2 von -22.46 mg/ml bis +33.52 mg/ml. Dieses Ergebnis wird von Mallard et al. (1997; 2000) bestätigt; auch in ihren Studien kann kein einheitlicher Verlauf der Immunglobulin G Konzentration bei Jungkühen und Kühen beobachtet werden.

Eine mögliche Ursache für die divergierenden Ergebnisse liegt in der Methodik. Die Entnahmezeitpunkte für die Blutproben waren in den vorangegangenen Untersuchungen nicht einheitlich und der Untersuchungszeitraum vor der Abkalbung war deutlich länger als in der eigenen Untersuchung. Herr et al. (2010) dokumentierten einen Abfall der Immunglobulin G Konzentration ab dem 56. Tag a.p. bis zur Abkalbung. Die gemessenen mittleren Immunglobulin G Konzentrationen liegen in seiner Untersuchung am 56. Tag a.p. deutlich über der hier gemessenen Immunglobulin G Konzentration am 8. Tag a.p.. Der antepartale Zeitpunkt für die Entnahme der Blutproben in der vorliegenden Untersuchung liegt möglicherweise bereits zu nahe am Zeitpunkt der Abkalbung, sodass bei einigen Tieren kein weiterer Rückgang der IgG-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. beobachtet werden kann. Darüber hinaus wurde bei der durchgeführten Studie keine Blutprobe zum Zeitpunkt der Abkalbung, sondern erst am 3. Tag p.p. entnommen, sodass die genaue Immunglobulin G Konzentration am Tag der Abkalbung nicht ermittelt werden konnte. Weitere Faktoren, die die Immunglobulin G Konzentration im Blut beeinflussen, sind die Syntheserate sowie die Halbwertszeit der Immunglobuline und der Hämatokrit.

Die genauen Ursachen für die Immunsuppression der Milchkuh im peripartalen Zeitraum sind bisher noch unklar. Die Energiebilanz zum Zeitpunkt der Abkalbung sowie zu Beginn der Laktation hat möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Immunfunktion. Es gibt bis zum heutigen Zeitpunkt allerdings nur wenige Studien, die sich mit den Auswirkungen der negativen Energiebilanz auf das Immunsystem der Milchkuh *in vivo* beschäftigen.

Ein mögliches Versuchsmodell zur Erfassung der Zusammenhänge zwischen Immunsystem und Energiebilanz bietet die restriktive Fütterung von Versuchstieren zur Erzeugung einer negativen Energiebilanz und die Bewertung der untersuchten immunologischen Parameter. Perkins et al. (2001; 2002) kommen in ihren Fütterungsversuchen an Bullen und Milchkühen in der Hochlaktation zu dem Ergebnis, dass die negative Energiebilanz der untersuchten Tiere keinen Einfluss auf die Leukozytenkonzentrationen im Blut hat und nicht primär für die

peripartale Immunsuppression verantwortlich ist. Das Versuchsmodell berücksichtigt aber nicht die Stoffwechselsituation zu Beginn der Laktation und bietet deshalb nur eine geringe Aussagekraft im Hinblick auf die Auswirkungen der negativen Energiebilanz in der Früh-laktation.

Demgegenüber konnten Ohtsuka et al. (2006) bei Kühen, die restriktiv gefüttert wurden, eine signifikante Verringerung der T- und B-Lymphozytenkonzentrationen zu Beginn der Laktation beobachten. Sie vermuten, dass die reduzierte Trockensubstanzaufnahme am Ende der Trockenstehperiode sowie das Energiedefizit zu Beginn der Laktation die Funktionalität und Anzahl von Lymphozyten negativ beeinträchtigen.

Die Untersuchungen von Ohtsuka et al. (2006) wurden allerdings nur mit zwölf Versuchstieren durchgeführt; die gewonnenen Erkenntnisse sind deshalb vorsichtig zu bewerten.

Die Ergebnisse der Fütterungsversuche liefern somit noch keine detaillierten Hinweise über den Zusammenhang zwischen Energiebilanz und Immunsystem.

5.3 Parameter des Energiestoffwechsels

Die negative Energiebilanz wird in der vorliegenden Untersuchung anhand der Parameter NEFA, β -Hydroxybuttersäure, Rückenfettdicke, Leptin und IGF-1 charakterisiert. Die Auswirkungen der negativen Energiebilanz auf das Immunsystem der Milchkuh werden nachfolgend durch die Beurteilung der Korrelationen zwischen den Parametern des Energiestoffwechsels und der Immunglobulin G Konzentration dargestellt.

5.3.1 NEFA

5.3.1.1 Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration

Neuere Untersuchungen belegen, dass die NEFA-Konzentration vor der Abkalbung mit der Erkrankungsrate zu Beginn der Laktation korreliert.

Milchkühe mit hohen NEFA-Konzentrationen bereits vor der Abkalbung erkranken häufiger an Labmagenverlagerungen, Ketosen, Metritiden und Nachgeburtsverhaltungen als Tiere mit niedrigeren NEFA-Konzentrationen a.p. (Kaneene, Miller et al., 1997; Cameron, Dyk et al., 1998; LeBlanc, Leslie et al., 2005; Hachenberg, Weinkauff et al., 2007; Morris, Waters et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010).

Die Fettmobilisation bzw. die NEFA-Konzentration vor der Abkalbung kann demzufolge die Gesundheit der Milchkuh in der Laktation beeinflussen. Aus diesem Grund wurden die NEFA-Konzentrationen vor der Abkalbung und die Fettmobilisationen in den ersten vier Laktationswochen als Auswahlkriterien für die Zusammenstellung der Gruppen gewählt.

In dieser Untersuchung weisen die Jungkühe und Kühe mit einer niedrigen NEFA-Konzentration vor der Abkalbung und einer geringen Fettmobilisation in den ersten Laktationswochen (Gruppe 1) keine signifikant höheren mittleren Immunglobulin G

Konzentrationen im Serum auf als die Tiere mit einer hohen NEFA-Konzentration a.p. sowie einer starken Fettmobilisation p.p. (Gruppe 2).

Es besteht kein signifikanter Unterschied in dem Immunglobulin G Konzentrationsverlauf zwischen den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 1 und 2.

Die Darstellungen der Immunglobulin G Konzentrationsverläufe für jedes Einzeltier zeigen, dass NEFA-Konzentrationen < 0.08 mmol/l (Gruppe 1) bzw. > 0.2 mmol/l (Gruppe 2) vor der Abkalbung keinen Einfluss auf den Immunglobulin G Konzentrationsverlauf bei den untersuchten Tieren haben. In Gruppe 2 beträgt die mittlere NEFA-Konzentration am 8. Tag a.p. 0.35 mmol/l bei den Jungkühen und 0.33 mmol/l bei den Kühen. Die niedrigste NEFA-Konzentration liegt in dieser Gruppe bei 0.2 mmol/l und die höchste NEFA-Konzentration bei 0.78 mmol/l; 96% der Tiere weisen NEFA-Konzentrationen < 0.5 mmol/l am 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin auf.

Die antepartalen NEFA-Konzentrationen bzw. das Energiedefizit der untersuchten Tiere aus Gruppe 2 sind möglicherweise zu niedrig, um einen hemmenden Effekt auf Zellen des Immunsystems über den gesamten Untersuchungszeitpunkt zu verursachen.

Diese Vermutung wird unterstützt durch Ergebnisse von Lacetera et al. (2005) an Kühen mit erhöhten NEFA-Konzentrationen vor der Abkalbung. Die Autoren vermuten, dass hemmende Effekte auf die Lymphozytenfunktionen erst bei peripartalen NEFA-Konzentrationen > 0.6 mmol/l im Serum auftreten.

Diese Beobachtung konnte bei der vorliegenden Untersuchung ebenfalls für den 3. Tag p.p. gemacht werden. An diesem Untersuchungszeitpunkt liegt die mittlere NEFA-Konzentration bei den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 1 unter 0.6 mmol/l; der hemmende Effekt auf die Immunglobulin G Konzentrationen ist nur gering.

In Gruppe 2 nimmt die mittlere NEFA-Konzentration bei Jungkühen und Kühen am 3. Tag p.p. dagegen Werte über 0.6 mmol/l an. Die graphische Darstellung der Wertepaare von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) am 3. Laktationstag verdeutlicht, dass die IgG-Konzentration der Jungkühe und Kühe aus Gruppe 2 mit steigender NEFA-Konzentration abnimmt. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r_s beträgt -0.44 und ist mit $\alpha = 0.05$ zweiseitig signifikant. Das Tier mit der niedrigsten IgG-Konzentration hat die zweithöchste NEFA-Konzentration von allen Tieren zu diesem Zeitpunkt. Die vorliegende Untersuchung unterstützt die Vermutung, dass hohe NEFA-Konzentrationen einen hemmenden Effekt auf Zellen des Immunsystems haben.

Diese Erkenntnisse konnten durch die Bildung der Area under the curve (AUC) weiter verifiziert werden. Durch die Bestimmung der AUC kann der Konzentrationsverlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum für jedes Tier zusammengefasst werden. Die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 mobilisieren über den gesamten Untersuchungszeitraum nur wenig Körperfett; die AUC-Werte der NEFA dieser Gruppe sind niedrig und es kann kein Zusammenhang zu den AUC-Werten von IgG festgestellt werden. In Gruppe 2 mobilisieren die Tiere dagegen verstärkt Körperfett; die AUC-Werte der NEFA sind dementsprechend deutlich höher als bei den Tieren in Gruppe 1. Die AUC-Werte von IgG nehmen mit steigenden AUC-Werten von NEFA in Gruppe 2 ab; der Spearman

Rangkorrelationskoeffizient zwischen den AUC-Werten von NEFA und den AUC-Werten von IgG beträgt - 0.49 und ist mit $\alpha= 0.05$ zweiseitig signifikant.

Eine stark erhöhte Fettmobilisation vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Tag p.p. in Gruppe 2, erkennbar an deutlich erhöhten AUC-Werten, ist demzufolge mit einer niedrigeren IgG-Gesamtkonzentration in diesem Zeitraum verbunden.

Am 28. und 56. Laktationstag sind die NEFA-Konzentrationen bei den Tieren in beiden Gruppen wieder deutlich gesunken; an diesen Untersuchungszeitpunkten konnte kein Zusammenhang zwischen der NEFA- und IgG-Konzentration festgestellt werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung werden in der Literatur bestätigt. Lacetera et al. (2002; 2004) beobachten bei in vitro Versuchen eine signifikante Verminderung der DNA-Synthese von mononukleären Zellen nach Inkubation mit NEFA-Konzentrationen zwischen 2000 μmol und 500 μmol ; die IgM Sekretion wurde darüber hinaus auch noch bei NEFA-Konzentrationen von 250 $\mu\text{mol/l}$ gehemmt. Diese Reaktionen konnten bei Blutproben von Mutterschafen und Milchkühen nachgewiesen werden.

In einer neueren Untersuchung wurden die Wechselwirkungen zwischen erhöhten NEFA-Konzentrationen im Serum und der reduzierten Funktionalität und Anzahl von Lymphozyten weitergehend untersucht (Morris, Waters et al., 2009). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass erhöhte NEFA- und BHBS-Konzentrationen pleiotrophe Effekte auf die Genexpression in der Milz haben, die zu erhöhtem oxidativem Stress sowie Apoptose von Immunzellen und damit einer verschlechterten Immunfunktion beitragen.

Die in der Literatur beschriebenen Wirkungen einer erhöhten NEFA-Konzentration auf Zellen des Immunsystems können in der vorliegenden Untersuchung anhand der Immunglobulin G Konzentration im Blut bestätigt werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte zudem beobachtet werden, dass der Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ebenfalls mit der Immunglobulin G Konzentration zu Beginn der Laktation korreliert. Ein starker Anstieg der NEFA-Konzentration in diesem Zeitraum ist in beiden Gruppen mit einer erniedrigten IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. verbunden; der Spearman Rangkorrelationskoeffizient beträgt in Gruppe 1 - 0.39 und in Gruppe 2 - 0.52 und ist in Gruppe 2 mit $\alpha= 0.01$ zweiseitig signifikant. Die Kuh mit dem stärksten Anstieg der NEFA-Konzentration hat die niedrigste IgG- Konzentration am 3. Tag p.p..

Demzufolge haben nicht nur die absoluten NEFA-Konzentrationen, sondern auch die Stärke der Fettmobilisation und damit der Anstieg der NEFA-Konzentrationen einen Einfluss auf die Immunglobulin G Konzentrationen im Serum.

Dieses Ergebnis wird von Lacetera et al. (2005) bestätigt; in ihren Untersuchungen konnten sie nachweisen, dass überkonditionierte Kühe, die einen starken Anstieg der NEFA-Konzentrationen zu Beginn der Laktation zeigen, niedrigere peripartale Immunglobulin M Konzentrationen im Serum haben als normal konditionierte Kühe mit einem langsameren Anstieg der NEFA-Konzentration.

5.3.2 β -Hydroxybuttersäure

5.3.2.1 Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration

Viele Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Ketonkörperkonzentrationen ($> 1200 \mu\text{mol/l}$) postpartal und dem gesteigerten Auftreten von Metritiden (Duffield, Lissemore et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010), Labmagenverlagerungen (LeBlanc, Leslie et al., 2005; Duffield, Lissemore et al., 2009; Ospina, Nydam et al., 2010), klinischen Ketosen (Ospina, Nydam et al., 2010) sowie Mastitiden (Kremer, Noordhuizen-Stassen et al., 1993) in der Frühlaktation.

In der vorliegenden Untersuchung weisen die Jungkühen und Kühe mit niedrigeren β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen im Blut (Gruppe 1) keine höheren Immunglobulin G Konzentrationen auf als die Tiere mit höheren β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen (Gruppe 2). Die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten sowie die graphische Darstellung der Wertepaare von β -Hydroxybuttersäure (mmol/l) und IgG (mg/ml) zeigen, dass zwischen den beiden Parametern an allen vier Untersuchungszeitpunkten bei den untersuchten Tieren kein Zusammenhang besteht.

Die Immunglobulin G Konzentration im Serum der untersuchten Tiere wird demnach durch erhöhte β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen nicht beeinflusst.

Dieses Ergebnis deckt sich zum Teil mit Erkenntnissen aus der Literatur. Während Franklin et al. (1991), Nonneke et al. (1992) und Quigley et al. (1994) bei Inkubation von Immunzellen mit unterschiedlichen Ketonkörperkonzentrationen keine reduzierte Immunreaktion bei gesteigerten Ketonkörperkonzentrationen feststellen konnten, beobachteten Targowski et al. (1983; 1985) eine verminderte Lymphozytenreaktion nach Inkubation mit β -Hydroxybuttersäure.

In der vorliegenden Untersuchung wurde nur der Immunglobulin G Gehalt im Serum ermittelt. Der von einigen Autoren beobachtete Zusammenhang zwischen erhöhten Ketonkörperkonzentrationen im Blut und dem gesteigerten Auftreten von Erkrankungen kann auch auf die reduzierte Funktionalität anderer Immunzellen, z. B. polymorphkerniger Leukozyten (Granulozyten) zurückzuführen sein. Verschiedene Studien belegen, dass die Reaktion und Anzahl von polymorphkernigen Leukozyten in hyperketonämischen Tieren reduziert sind (Hoeben, Heyneman et al., 1997; Sartorelli, Paltrinieri et al., 2000; Suriyasathaporn, Heuer et al., 2000). Diese Immunzellen sind an der primären Infektionsabwehr beteiligt, sodass diese Studien eine mögliche Erklärung dafür liefern, dass die Immunglobulinkonzentration in der vorliegenden Untersuchung und auch in vorangegangenen Studien durch Ketonkörper nicht beeinflusst wird, die Infektionsanfälligkeit in hyperketonämischen Tieren aber deutlich erhöht ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss darüber hinaus berücksichtigt werden, dass die gemessene β -Hydroxybuttersäurekonzentration stark von dem Zeitpunkt der Blutprobenentnahme abhängig ist (Rossow, Staufenbiel et al., 1991; Ospina, Nydam et al., 2010). Die höchste Konzentration wird vier bis

fünf Stunden nach der Futteraufnahme gemessen (Ospina, Nydam et al., 2010); da die Tiere mehrmals täglich Zugang zu Futter hatten, konnte dieser Einflussfaktor bei der Blutprobenentnahme nicht berücksichtigt werden.

5.3.3 Rückenfettdicke

5.3.3.1 Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration

Die Parameter NEFA und BHBS spiegeln die Stärke der Fettmobilisation durch ihre Konzentrationsänderungen im Blut wieder. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Untersuchung die Rückenfettdicke (mm) bestimmt. Auch sie gibt Aufschluss über den Energiestatus der Milchkuh. Der Korrelationskoeffizient r zwischen der Rückenfettdicke (mm) und dem Körperfettgehalt (%) liegt bei 0.9 (Staufenbiel, 1992).

In der vorliegenden Untersuchung besteht kein Unterschied in der Immunglobulin G Konzentration zwischen Jungkühen und Kühen mit einer starken Rückenfettdickenabnahme (Gruppe 2) und Tieren mit einer geringen Rückenfettdickenabnahme (Gruppe 1).

Die Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen dem 3. und 28. Laktationstag beeinflusst bei den untersuchten Tieren demzufolge nicht den Immunglobulin G Konzentrationsverlauf.

Da die Spannweite der Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. sehr groß ist und einige Tiere mit vergleichbarer Fettmobilisation in unterschiedlichen Gruppen sind, wurden aus Gruppe 1 11 Tiere mit der niedrigsten Fettmobilisation sowie aus Gruppe 2 12 Tiere mit der höchsten Fettmobilisation herausgesucht und der mittlere Immunglobulin G Konzentrationsverlauf zwischen den beiden Gruppen verglichen. Die Tiere mit der niedrigsten Fettmobilisation aus Gruppe 1 zwischen dem 3. und 28. Laktationstag weisen über den gesamten Untersuchungszeitraum eine höhere mittlere Immunglobulin G Konzentration auf als die Tiere mit der höchsten Fettmobilisation aus Gruppe 2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht jedoch nur am 8. Tag a.p.. Bei den Tieren mit der niedrigsten Fettmobilisation zwischen dem 3. und 56. Laktationstag in Gruppe 1 kann nur für den 8. Tag a.p. sowie den 3. Tag p.p. eine höhere Immunglobulin G Konzentration beobachtet werden; der Unterschied im IgG Gehalt zu den Tieren mit der stärksten Fettmobilisation zwischen dem 3. und 56. Laktationstag aus Gruppe 2 ist nicht signifikant.

In der vorliegenden Untersuchung ist eine sehr geringe Fettmobilisation von ausgewählten Tieren zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. mit einer erhöhten Immunglobulin G Konzentration verbunden; das Ergebnis konnte aber nicht statistisch gesichert werden.

Nach dem Wissensstand der Autorin liegen bisher keine weiteren Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Abnahme der Rückenfettdicke und der Immunglobulin G Konzentration im Serum vor, sodass die beobachteten Ergebnisse nicht mit Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien verglichen werden können.

5.3.4 Leptin

5.3.4.1 Indikator des Energiestatus

In der Literatur wird ein peripartaler Abfall der Leptinkonzentration um bis zu 50 % und ein langsamer Anstieg ab der 3.- 4. Laktationswoche beschrieben (Ingvarsen und Andersen, 2000; Block, Butler et al., 2001; Ingvarsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003; Liefers, Veerkamp et al., 2003; Liefers, 2003; Accorsi, Govoni et al., 2005; Chilliard, Delavaud et al., 2005; Loiselle, Ster et al., 2009). Die niedrigste Leptinkonzentration wird in der ersten Laktationswoche gemessen (3-6 ng/ml); während der Laktation bleibt der Leptinspiegel niedrig und steigt erst bei trockenstehenden Kühen auf 5-9 ng/ml an (Ingvarsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003; Chilliard, Delavaud et al., 2005).

Diese Beobachtungen können in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Die mittlere Leptinkonzentration fällt bei den Jungkühen und Kühen in beiden Gruppen zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. ab und bleibt bei den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 2 bis zum 28. Tag p.p. nahezu konstant, während sie bei den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 1 weiter abfällt. Zwischen dem 28. und 56. Laktationstag steigt die mittlere Leptinkonzentration bei allen Tieren, mit Ausnahme der Jungkühe aus Gruppe 2, leicht an. Die Mittelwerte der Leptinkonzentration liegen in beiden Gruppen in dem beschriebenen Referenzbereich von 3-6 ng/ml zu Beginn der Laktation.

Bei den Jungkühen aus Gruppe 1 überschreitet die Leptinkonzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum die Leptinkonzentration der Jungkühe aus Gruppe 2; die Unterschiede sind am 3. und 28. Laktationstag signifikant.

Die Jungkühe mit einem moderaten Energiedefizit (Gruppe 1) weisen demzufolge höhere Leptinkonzentrationen auf als die Jungkühe mit einem starken Energiedefizit (Gruppe 2).

Dieses Ergebnis wird von vielen Autoren bestätigt; bei Tieren mit einem starken Energiedefizit zu Beginn der Laktation ist die Leptinkonzentration deutlich niedriger und steigt langsamer wieder an als bei Tieren mit einer positiveren Energiebilanz (Block, Butler et al., 2001; Leury, Baumgard et al., 2003; Liefers, 2003; Liefers, Veerkamp et al., 2005).

Im Gegensatz zu den Jungkühen kann bei den Kühen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die mittlere Leptinkonzentration der Kühe aus Gruppe 1 unterschreitet vom 3. – 56. Tag p.p. sogar die mittlere Leptinkonzentration der Kühe aus Gruppe 2, obwohl die Kühe aus Gruppe 2 deutlich höhere NEFA und β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen haben, d.h. mehr Fett mobilisieren.

Bei den untersuchten Kühen kann daher die Leptinkonzentration nicht als Indikator des Energiestatus verwendet werden. Das Energiedefizit der Kühe aus Gruppe 2 ist zwar wesentlich größer als das der Kühe aus Gruppe 1; möglicherweise ist es aber nicht ausgeprägt genug, um eine Veränderung der Leptinkonzentration hervorzurufen.

Der Zusammenhang zwischen Energiebilanz und Leptinkonzentration wird in der Literatur auch durch die negative Korrelation zwischen der NEFA- und Leptinkonzentration im Serum

beschrieben (Block, Butler et al., 2001; Ingvarlsen und Boisclair, 2001; Didier und Neuvians, 2003; Reist, Erdin et al., 2003; Accorsi, Govoni et al., 2005; Balogh, Kovacs et al., 2009; Loïselle, Ster et al., 2009).

In der vorliegenden Untersuchung belegen die Bildungen des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s sowie die graphischen Darstellungen der Wertepaare von NEFA und Leptin, dass bei den untersuchten Tieren kein Zusammenhang zwischen der NEFA- und Leptinkonzentration besteht. Eine erhöhte NEFA-Konzentration ist in dieser Studie nicht mit einer erniedrigten Leptinkonzentration verbunden.

Darüber hinaus besteht auch keine Beziehung zwischen der Leptinkonzentration und der β -Hydroxybuttersäurekonzentration. Lediglich für den 3. Laktationstag kann eine Abnahme der Leptinkonzentration mit zunehmender β -Hydroxybuttersäurekonzentration in Gruppe 1 beobachtet werden. Dieser Befund ist zu vernachlässigen; betrachtet man alle 50 Versuchstiere zu diesem Untersuchungszeitpunkt, so wird deutlich, dass zwischen den genannten Parametern keine Beziehung besteht. Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden in der Literatur überein (Ingvarlsen und Andersen, 2000; Ingvarlsen und Boisclair, 2001).

Die Leptinkonzentration reflektiert in dieser Studie nur bei den Jungkühen den Energiestatus des Tieres; bei den Kühen ergab sich keine Beziehung zwischen einer erhöhten NEFA-Konzentration in Gruppe 2 und der Leptinkonzentration. Die in der Literatur beschriebene negative Korrelation zwischen Leptin und NEFA kann nicht bestätigt werden.

5.3.4.2 Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration

In den letzten Jahren wird zunehmend die Bedeutung von Leptin auf Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems diskutiert. Die Struktur von Leptin sowie die Lokalisation und Struktur seiner Rezeptoren (OB-R) weisen bereits auf die Funktion von Leptin als Botenstoff im Immunsystem hin. Der Leptinrezeptor wurde zusätzlich zu Hypothalamus und Fettgewebe auch in Monozyten/Makrophagen sowie T- und B-Lymphozyten entdeckt (Matarese and Lechler, 2004; Batra, Zeitz et al., 2005).

In verschiedenen Studien konnte bisher ein immunmodulatorischer Effekt von Leptin auf Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems nachgewiesen werden (Faggioni, Feingold et al., 2001; Matarese und La Cava, 2004). Bei Menschen ist ein angeborener Leptinmangel mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit in der Kindheit verbunden (Ozata, Ozdemir et al., 1999; Faggioni, Feingold et al., 2001; Matarese, Moschos et al., 2005).

Die genauen Wirkungsmechanismen zwischen Leptin und Zellen des Immunsystems sind noch weitgehend ungeklärt; erwiesen ist ein immunmodulatorischer Effekt von Leptin auf T-Lymphozyten sowie Monozyten/Makrophagen (Faggioni, Feingold et al., 2001; Ingvarlsen und Boisclair, 2001; Matarese und La Cava, 2004; Matarese and Lechler, 2004; Batra, Zeitz et al., 2005; Matarese, Moschos et al., 2005). Ein immunmodulatorischer Effekt auf B-Lymphozyten konnte bisher nicht nachgewiesen werden, obwohl der Leptinrezeptor (OB-R) auch in B-Lymphozyten entdeckt wurde.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Leptinkonzentration bei den Jungkühen aus Gruppe 1 signifikant höher als bei den Jungkühen in Gruppe 2. Die Immunglobulin G Konzentration lässt dagegen über den gesamten Untersuchungszeitraum keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Die Jungkühe mit der höheren Leptinkonzentration (Gruppe 1) weisen keine höheren Immunglobulin G Konzentrationen auf als die Jungkühe mit einer niedrigeren Leptinkonzentration (Gruppe 2).

Bei den untersuchten Kühen bestehen keine Unterschiede in der Leptinkonzentration, sodass ein möglicher Effekt auf Immunglobulin G bei diesen Tieren nicht beurteilt werden kann.

Dieses Ergebnis kann noch weiter verifiziert werden. Die Darstellung der Wertepaare von Leptin (ng/ml) und Immunglobulin G (mg/ml) für jedes Einzeltier an den vier Untersuchungszeitpunkten sowie die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten verdeutlichen, dass bei den untersuchten Tieren kein Zusammenhang zwischen der Leptin- und IgG-Konzentration im Serum besteht.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass kein Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration und dem Immunglobulin G Gehalt im Serum der untersuchten Tiere besteht und bestätigt damit Ergebnisse aus der Literatur, wonach Leptin keinen immunstimulierenden Effekt auf B-Lymphozyten und damit den Immunglobulin G Gehalt im Serum hat.

5.3.5 IGF-1

5.3.5.1 Indikator des Energiestatus

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ist ein Wachstumsfaktor und wird hauptsächlich in der Leber nach Stimulation durch Somatotropin gebildet (Butler, Marr et al., 2003; Roche, Friggens et al., 2009). Die IGF-1 Konzentration im Blut sinkt am Ende der Trächtigkeit rapide ab und steigt erst einige Wochen nach der Abkalbung langsam wieder an (Mallard, Wagter et al., 1997; Roberts, Nugent et al., 1997; Lucy, 2000; Taylor, Cheng et al., 2004; Wook Kim, Rhoads et al., 2004; Jiang, Lucy et al., 2005).

In beiden Gruppen kann der in der Literatur beschriebene Abfall der IGF-1 Konzentration zur Abkalbung und der langsame Anstieg in den ersten Laktationswochen beobachtet werden. Taylor et al. (2004) beschreiben darüber hinaus, dass die IGF-1 Konzentration bei Jungkühen höher ist. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie bekräftigt werden; die mittlere IGF-1 Konzentration der Jungkühe in Gruppe 1 und 2 ist höher als bei den Kühen aus den entsprechenden Gruppen.

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass die IGF-1 Konzentration im Blut eng mit dem Energiestatus korreliert (Spicer, Tucker et al., 1990; McGuire, Vicini et al., 1992; Lucy, 2000; Didier und Neuvians, 2003; Reist, Erdin et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004; McCarthy, Butler et al., 2009; Wathes, Cheng et al., 2009). Tiere, die sich in einer starken negativen Energiebilanz zu Beginn der Laktation befinden, weisen niedrigere IGF-1 Konzentrationen im Blut und einen langsameren Anstieg der IGF-1 Konzentration nach der Abkalbung auf als

Tiere, die ein moderates Energiedefizit besitzen (Spicer, Tucker et al., 1990; McGuire, Vicini et al., 1992; Roberts, Nugent et al., 1997; Lucy, 2000; Taylor, Cheng et al., 2004; Wathes, Cheng et al., 2009). Bauman et al. (1993) vermuten, dass die Somatotropinrezeptoren (GHR) in der Leber bei Kühen mit einem ausgeprägten Energiedefizit stärker herunterreguliert werden. Die IGF-1 Produktion sinkt dadurch erheblich ab; die anabolen Effekte von IGF-1 auf Zellen und Gewebe sowie der negative Feedback von IGF-1 auf die Somatotropin-ausschüttung entfallen.

Die Funktion von IGF-1 als Indikator für die Energiebilanz der Milchkuh kann in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Die Jungkühe und Kühe mit einer niedrigen NEFA- und β -Hydroxybuttersäurekonzentration sowie einer geringen Rückenfettmobilisation (Gruppe 1) haben signifikant höhere IGF-1 Konzentrationen vom 8. Tag a.p. bis zum 56. Laktationstag als die Jungkühe und Kühe mit hohen NEFA- und β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen sowie einer ausgeprägten Mobilisation von Rückenfett (Gruppe 2). Ein starkes Energiedefizit ist bei den hier untersuchten Tieren mit einer verringerten IGF-1 Konzentration verbunden.

Dieser Zusammenhang kann durch die graphische Darstellung der Wertepaare und die Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten weiter bestätigt werden.

In Gruppe 1 sind die NEFA-Konzentrationen am 3. Laktationstag erhöht. Die graphische Darstellung der Wertepaare zeigt, dass die IGF-1 Konzentrationen mit zunehmenden NEFA-Konzentrationen an diesem Zeitpunkt abnehmen, d.h. die IGF-1 Konzentration im Serum ist bei den Tieren mit einer sehr hohen NEFA-Konzentration erniedrigt. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient beträgt in Gruppe 1 - 0.53 und ist auf dem Signifikanzniveau von 0.01 zweiseitig signifikant.

Bei den Jungkühen und Kühen aus Gruppe 2 ist die IGF-1 Konzentration am 3. Tag p.p. bereits sehr niedrig; eine gesteigerte NEFA-Konzentration ist nur mit einer geringfügig verringerten IGF-1 Konzentration verbunden. Am 28. Laktationstag ist die NEFA-Konzentration in Gruppe 2 immer noch erhöht. Die Verteilung der Wertepaare von NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) für den 28. Laktationstag zeigt, dass die erhöhten NEFA-Konzentrationen mit einer sehr niedrigen IGF-1 Konzentration verbunden sind. Mit steigenden NEFA-Konzentrationen nimmt die IGF-1 Konzentration bei den Jungkühen und Kühen in Gruppe 2 ab. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient zwischen NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) nimmt am 28. Tag p.p. für die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 2 einen Wert von - 0.53 an und ist mit $\alpha = 0.01$ zweiseitig signifikant.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass eine stark erhöhte NEFA-Konzentration im Blut mit einer deutlich erniedrigten IGF-1 Konzentration assoziiert ist. Niedrige NEFA-Konzentrationen haben dagegen keinen Einfluss auf die IGF-1 Konzentration.

Die β -Hydroxybuttersäurekonzentration ist in Gruppe 1 bei den Jungkühen und Kühen während des gesamten Untersuchungszeitraumes niedrig und hat keinen Einfluss auf die IGF-1 Konzentration.

In Gruppe 2 ist die β -Hydroxybuttersäurekonzentration dagegen am 3. und 28. Laktationstag deutlich erhöht. Die Darstellungen der Wertepaare für BHBS (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) deuten auf eine Abnahme der IGF-1 Konzentration mit steigender BHBS- Konzentration hin. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient beträgt am 3. Tag p.p. - 0.41 und am 28. Tag p.p. - 0.42 und ist am 28. Tag p.p. mit $\alpha= 0.05$ zweiseitig signifikant. Die Tiere mit einer BHBS-Konzentration > 1.5 mmol/l weisen die niedrigsten IGF-1 Konzentrationen aller Tiere auf. Die dargestellten Zusammenhänge zwischen BHBS und IGF-1 können von Balogh et al. (2009) bestätigt werden; hyperketonämische Kühe haben in ihren Untersuchungen eine niedrigere IGF-1 Konzentration als gesunde Tiere.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass eine ausgeprägte negative Energiebilanz, erkennbar an erhöhten NEFA- und β -Hydroxybuttersäurekonzentrationen, mit niedrigen IGF-1 Konzentrationen im Blut verbunden ist.

Der von einigen Autoren beschriebene positive Zusammenhang zwischen Leptin und IGF-1 (Didier und Neuvians, 2003; Reist, Erdin et al., 2003; Balogh, Kovacs et al., 2009) kann in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

5.3.5.2 Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration

In den letzten Jahren wird zunehmend die Wirkung von IGF-1 auf Zellen des Immunsystems der Milchkuh diskutiert. Verschiedene Studien belegen einen positiven Effekt von Somatotropin auf die Proliferationsrate und Empfänglichkeit von Immunzellen (Burton, McBride et al., 1991; Burton, McBride et al., 1991; Ingvarsen, Dewhurst et al., 2003). Einige Autoren spekulieren, dass diese Effekte durch IGF-1 übermittelt werden (Burton, McBride et al., 1992; Mallard, Wagter et al., 1997).

Beim Menschen wurde ein positiver Effekt von IGF-1 auf Immunzellen bereits nachgewiesen; IGF-1 verbessert die Funktionalität und das Überleben von polymorphkernigen Leukozyten (Kooijman, Coppens et al., 2002; Kooijman, Coppens et al., 2003; Vangroenweghe, Lamote et al., 2005). Die fördernden Effekte beziehen sich v.a. auf eine gesteigerte Zytokinproduktion, eine Verringerung der Apoptose und Steigerung der Entwicklung von Immunzellen (Arkins, Dantzer et al., 1993; Kooijman, Coppens et al., 2002; Kooijman, Coppens et al., 2003; Vangroenweghe, Lamote et al., 2005). Darüber hinaus stimuliert IGF-1 die T- und B-Lymphozytenproliferation und Immunglobulinsynthese in menschlichen Zellen (Arkins, Dantzer et al., 1993; Kooijman, Coppens et al., 2003). Im Gegensatz zu den beschriebenen Untersuchungen beim Menschen konnten Mallard et al. (1997) keinen Einfluss von IGF-1 auf die Immunglobulinsekretion bei Milchkühen feststellen.

Diese Beobachtung wird in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Die Jungkühe und Kühe aus Gruppe 1 haben eine signifikant höhere IGF-1 Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraums als die Tiere aus Gruppe 2; die Immunglobulin G Konzentrationen zeigen dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch die Darstellungen der Wertepaare für IGF-1 (ng/ml) und IgG (mg/ml) lassen keine

Zusammenhänge zwischen den beiden Parametern bei den untersuchten Tieren zwischen dem 8. Tag a.p. und 56. Tag p.p. erkennen.

5.4 Erkrankungen

Aus der Auflistung der Erkrankungshäufigkeiten geht hervor, dass die Tiere mit einem starken Energiedefizit (Gruppe 2) häufiger an Nachgeburtsverhaltung (NGV) und Mastitis erkrankten als die Tiere mit einem moderaten Energiedefizit (Gruppe 1). In Gruppe 1 erkrankten 8% der Tiere an einer Nachgeburtsverhaltung und 12% der Tiere an einer Mastitis; in Gruppe 2 trat bei 28% der Tiere eine Nachgeburtsverhaltung und bei 32% der Tiere eine Mastitis auf. Die Ergebnisse konnten nicht statistisch gesichert werden. Im Gegensatz dazu erkrankten aber 24% der Tiere aus Gruppe 1 an einer Hypocalcämie, während diese Erkrankung in Gruppe 2 nur bei 8% der Tiere auftrat. Auch dieses Ergebnis konnte nicht statistisch gesichert werden.

5.5 Weitere Einflussfaktoren auf die Immunglobulin G Konzentration

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Einflüsse der Energiebilanz, definiert durch die Parameter NEFA, BHBS, Rückenfettdicke, Leptin und IGF-1 auf das Immunsystem diskutiert.

Bei der Bewertung und Beurteilung des Immunstatus der Milchkuh müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden, da er nicht monokausal, sondern nur unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren erklärt werden kann.

So vermuten verschiedene Autoren, dass die Stärke der Immunantwort und die Abnahme der Immunreaktion im peripartalen Zeitraum überwiegend genetisch determiniert sind (Kehrli, Weigel et al., 1991; Detilleux, Koehler et al., 1994; Detilleux, Kehrli et al., 1995). Darüber hinaus muss der Einfluss humoraler Faktoren, insbesondere der Steriodhormone Estradiol und Cortisol auf das Immunsystem der Milchkuh im peripartalen Zeitraum berücksichtigt werden. Die Serumkonzentrationen dieser Hormone nehmen ab dem 5. Tag a.p. bis zur Abkalbung stark zu (Goff and Horst, 1997; Ingvarlsen und Andersen, 2000). Einige Autoren vermuten, dass die Konzentrationsänderungen dieser Hormone ursächlich für die Immunsuppression im peripartalen Zeitraum verantwortlich sind.

Eine weitere Erklärung für die Immunsuppression im peripartalen Zeitraum liefert der Transport von IgG1 in die Milchdrüse zur Bildung von Kolostralmilch (Detilleux, Kehrli et al., 1995; Franklin, Newman et al., 2005).

Die Anreicherung von Immunglobulin G in der Kolostralmilch kann die peripartale Abnahme der Immunglobulinkonzentration aber nur teilweise erklären. Eine neuere Studie von Baumrucker et al. (2010) zeigt, dass der IgG1 Gehalt im Kolostrum bzw. der Transport von IgG1 während der Kolostragnese individuell stark variiert. Sie vermuten, dass der IgG1 Transporter im Milchdrüsenepithel sowohl genetisch als auch endokrinologisch reguliert

wird, sodass die Transportkapazität von IgG1 in die Milchdrüse bei den einzelnen Tieren stark abweichen kann (Baumrucker, Burkett et al., 2010).

Untersuchungen von Wagter et al. (1997; 2000) weisen darüber hinaus darauf hin, dass eine niedrige Immunglobulinkonzentration im Serum nicht nur auf den Transport von IgG1 in die Kolostralmilch zurückzuführen ist. Ihre Daten zeigen, dass Tiere mit hohen Immunglobulinkonzentrationen im Kolostrum trotzdem erhöhte Antikörperkonzentrationen im Serum besitzen können. Eine mögliche Erklärung liefert die Vermutung von Butler et al. (1998), dass IgG1 auch in der Milchdrüse bzw. in den dazugehörigen Lymphknoten gebildet wird.

Neben der Kolostrogenese wird auch die Milchbildung in der Frühaktation als Ursache für die reduzierte Immunreaktion diskutiert (Loiselle, Ster et al., 2009). Studien an mastektomierten sowie laktierenden Tieren zeigen, dass die Funktionen der Lymphozyten bei den laktierenden Tieren nach der Abkalbung stärker reduziert sind als bei den Tieren, die keine Milch produzieren (Kehrli, Kimura et al., 1998; Loiselle, Ster et al., 2009).

Die Milchleistung der untersuchten Jungkühe und Kühe ist in den ersten drei bis vier Tagen nach der Abkalbung bei allen Tieren nahezu identisch. Sie wurden nicht vollständig ausgemolken, sondern nur drei bis fünf Liter Kolostralmilch zur Versorgung der Kälber entnommen. Ab dem 4. Laktationstag wurden die Tiere, bei ungestörtem Puerperium, über das Melkkarussell komplett ausgemolken.

Die Darstellung der fat-corrected-milk (FCM) vom 1.- 60. Laktationstag zeigt, dass die mittlere Milchleistung der Jungkühe in Gruppe 1 und 2 bis zum 56. Laktationstag unter der mittleren Milchleistung der Kühe liegt. Die Milchleistung der Jungkühe ist in beiden Gruppen vergleichbar. Auch bei den Kühen lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Milchleistung zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

Die beschriebenen Einflussfaktoren sollten bei zukünftigen Untersuchungen des Immunglobulin G Status der Milchkuh mit berücksichtigt werden. Durch die zusätzliche Bestimmung der Kolostralmilchmenge, der Immunglobulin G Konzentration im Kolostrum sowie der Steroidhormone lassen sich möglicherweise neue Erkenntnisse über die genauen Wirkungsmechanismen der negativen Energiebilanz auf die Immunsuppression im peripartalen Zeitraum gewinnen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Korrelation zwischen der NEFA-Konzentration am 3. Tag p.p. und der Immunglobulin G Konzentration am 3. Tag p.p. sowie zwischen den AUC-Werten von NEFA und IgG beobachtet werden. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen der Steigung der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der Immunglobulin G Konzentration am 3. Tag p.p.. Die gemessenen Parameter BHBS, Leptin, IGF-1 und Rückenfettdicke stehen dagegen in keiner Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration bei den untersuchten Tieren.

6. Zusammenfassung

In den letzten 60 Jahren stieg die durchschnittliche Milchleistung einer Schwarz-Bunten Milchkuh pro Laktation von 2500 kg auf bis zu 8000 kg an, wohingegen die Nutzungsdauer auf 2,5 Laktationen abgesunken ist. Eine wesentliche Ursache für die reduzierte Nutzungsdauer bzw. erhöhte Abgangsrate ist die ausgeprägte negative Energiebilanz der Milchkuh zu Beginn der Laktation. Durch die forcierte Züchtung auf eine gesteigerte Milchleistung wird das Energiedefizit nach der Abkalbung und damit die Fettmobilisation deutlich verstärkt, sodass eine ausgeglichene Energiebilanz häufig erst nach dem 100. Laktationstag erreicht wird. In der Phase der stärksten negativen Energiebilanz, d.h. in den ersten Laktationswochen, manifestieren sich 75% aller Erkrankungen, sodass ein Zusammenhang zwischen Energiehaushalt und Immunsystem vermutet werden kann.

Die vorliegende Untersuchung wurde auf einer kommerziellen Milchviehanlage in Schwabhausen/ Thüringen bei 25 Tieren mit einer hohen NEFA-Konzentration a.p. und starker Fettmobilisation p.p. (Gruppe 2) sowie 25 Tieren mit einer niedrigen NEFA-Konzentration a.p. und geringen Fettmobilisation p.p. (Gruppe 1) durchgeführt. Es wurden die Versuchsparameter Non esterified fatty acids (NEFA), β -Hydroxybuttersäure (BHBS), Leptin, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Immunglobulin G (IgG), Rückenfettdicke (RFD), Erkrankungsrate und Milchleistung (FCM) bestimmt. Das Ziel dieser Untersuchung war, mögliche Zusammenhänge zwischen Parametern des Energiehaushaltes untereinander und der Immunglobulin G Konzentration aufzuzeigen und zu bewerten.

Es konnten folgende Ergebnisse gesichert werden:

1. Die NEFA-Konzentration a.p. sowie die Fettmobilisation p.p. hat bei den untersuchten Jungkühen und Kühen keinen Einfluss auf den Verlauf der Immunglobulin G Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 56. Tag p.p.. Es besteht kein signifikanter Unterschied in dem Immunglobulin G Konzentrationsverlauf zwischen den Tieren aus Gruppe 1 und 2.
2. Die Betrachtung der Wertepaare für NEFA und IgG zeigt, dass eine stark erhöhte NEFA-Konzentration am 3. Laktationstag (Gruppe 2) mit einer erniedrigten Immunglobulin G Konzentration an diesem Zeitpunkt verbunden ist; die Immunglobulin G Konzentration nimmt mit steigender NEFA-Konzentration ab. Eine hohe NEFA-Konzentration am 3. Tag p.p. korreliert mit einer verringerten Immunglobulin G Konzentration. Auch die Fettmobilisation während des gesamten Untersuchungszeitraumes, definiert durch die Bildung der Area under the curve (AUC) der NEFA, korreliert negativ mit den AUC-Werten von IgG. Zudem ist ein starker Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. mit einer erniedrigten IgG-Konzentration am 3. Tag verbunden. Eine niedrige NEFA-Konzentration am 3. Laktationstag sowie ein geringer Anstieg der NEFA-Konzentration und ein niedriger AUC-Wert der NEFA (Gruppe 1) haben demgegenüber keinen Einfluss auf die Immunglobulin G Konzentration am 3. Laktationstag.

3. Die β -Hydroxybuttersäurekonzentration hat keine Auswirkungen auf die Immunglobulin G Konzentration.
4. Die Leptinkonzentration als Indikator des Energiestatus kann nur bei den untersuchten Jungkühen bestätigt werden; bei den Kühen besteht dagegen kein Zusammenhang zwischen dem Energiestatus, definiert durch die Parameter Rückenfettdicke, NEFA und β -Hydroxybuttersäure und der Leptinkonzentration.
5. Zwischen Leptin und der Immunglobulin G Konzentration im Serum ergab sich keine Korrelation.
6. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dient bei den untersuchten Tieren als Indikator der Energiebilanz. Die Jungkühe und Kühe mit einem moderaten Energiedefizit (Gruppe 1) haben signifikant höhere mittlere IGF-1 Konzentrationen im Blut als die Tiere mit einem starken Energiedefizit (Gruppe 2). Darüber hinaus zeigen die Wertepaare von NEFA und IGF-1 bzw. BHBS und IGF-1, dass eine erhöhte Konzentration der beiden Parameter mit einer erniedrigten IGF-1 Konzentration verbunden ist.
7. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) hat keinen Einfluss auf die Immunglobulin G Konzentration der untersuchten Jungkühe und Kühe.

Die gefundenen Ergebnisse erlauben die Vermutung, dass eine stark erhöhte NEFA-Konzentration zu Beginn der Laktation mit einer Abnahme der Immunglobulin G Konzentration korreliert. Die Parameter BHBS, Leptin, Rückenfettdicke und IGF-1 stehen dagegen in keiner Beziehung zur Immunglobulin G Konzentration.

7. Summary

Parameters of energy metabolism and immunoglobulin G in the serum of dairy cows in the peripartal period

In the last 60 years the average milk yield per dairy cow has increased from 2500 kg to up to 8000 kg per lactation, while the number of lactations has dropped to 2.5. One of the essential reasons for the reduced number of lactation or increased culling rate is the pronounced negative energy balance of dairy cows in early lactation. As a result of the intensive breeding for increased milk yield, the energy deficit and body fat mobilisation after calving have increased significantly. Consequently, a positive energy balance is very often not observed before the 100th day of lactation. 75 % of all diseases are manifested in the phase of the strongest negative energy balance, the first weeks of lactation; therefore a correlation between energy metabolism and immune system can be suspected. The present study was conducted on a commercial dairy farm in Schwabhausen/Thüringen with 25 animals with high concentration of NEFA a.p. and strong body fat mobilisation p.p. (Group 1) and 25 animals with low concentrations of NEFA a.p. and less body fat mobilisation p.p. (Group 2).

The study parameter included non-esterified fatty acids (NEFA), β -hydroxybutyrate (BHBA), leptin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), immunoglobulin G (IgG), back fat thickness (BFT), incidence of diseases and milk yield (FCM).

The aim of this study was to demonstrate and evaluate correlations between parameters of the energy status as well as the concentration of immunoglobulin G.

The following results were obtained:

1. The concentration of NEFA a.p. and the fat mobilisation p.p. do not influence the course of the concentration of immunoglobulin G among the examined heifers and cows between the 8th day a.p. and the 56th day p.p.. There was no significant difference in the concentration of immunoglobulin G between the animals of group 1 and 2.
2. A significant increased concentration of NEFA on the 3rd day of lactation (Group 2) is associated with a decreased concentration of immunoglobulin G at this time; the concentration of immunoglobulin G declines with increased concentrations of NEFA. A high concentration of NEFA on the 3rd day p.p. correlated with a reduced concentration of immunoglobulin G. The body fat mobilisation during the whole period of investigation, defined by the formation of the area under the curve (AUC) of NEFA, is also negatively correlated with the AUC values of IgG. Furthermore, a strong increase of NEFA between the 8th day a.p. and the 3rd day p.p. is associated with a reduced concentration of immunoglobulin G on the 3rd day p.p.. In contrast, a low concentration of NEFA on the 3rd day p.p., a slight increase of the concentration of NEFA at the beginning of lactation and a lower AUC-value of NEFA (Group 1) do not influence the concentration of immunoglobulin G on the 3rd day p.p. .
3. The concentration of β -hydroxybutyrate does not exhibit a correlation with the concentration of immunoglobulin G.

4. The leptin concentration of the examined heifers confirms the role of leptin as an indicator of energy status. In contrast, the leptin concentration of the cows does not correlate with the energy status, which is defined by the parameter back fat thickness, NEFA and β -hydroxybutyrate.
5. There were no correlations between leptin and the concentration of immunoglobulin G in the serum.
6. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) functions as an indicator of energy status among the examined animals. The cows and heifers with a moderate energy deficit (Group 1) have significantly higher mean concentrations of IGF-1 than those with a strong energy deficiency (Group 2). Moreover, the pairs of values of NEFA and IGF-1 or BHBA and IGF-1 show, that an increased concentration of NEFA and BHBA is associated with a decreased concentration of IGF-1.
7. The insulin-like growth factor does not correlate with the concentrations of immunoglobulin G among the examined heifers and cows.

The obtained results suggest, that severe increased concentrations of NEFA in early lactation correlate with a reduced concentration of immunoglobulin G. The parameters BHBA, leptin, back fat thickness and IGF-1 are, however, not related to the concentration of immunoglobulin G.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entwicklung von Milchleistung (kg) und Trockenmasseaufnahme (kg) von 1980 bis 2005 (nach Eastridge, 2006)	12
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der Ursachen und Auswirkungen der negativen Energiebilanz der Milchkuh in der Frühlaktation; * für eine Milchkuh mit 725 kg Körpergewicht und einer Milchleistung von 25 kg/d (nach Drackley, Dann et al., 2005)	18
Abbildung 3:	Struktur von Immunglobulin G	20
Abbildung 4:	Beziehung zwischen gestörtem Immunsystem und Erkrankungen im peripartalen Zeitraum (Goff, 2006)	23
Abbildung 5:	Verlauf der NEFA-Konzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = p< 0.05	36
Abbildung 6:	Verlauf der NEFA-Konzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = p< 0.05	37
Abbildung 7:	Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen in Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x)= p<0.05	38
Abbildung 8:	Entwicklung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 28. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen in Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x)= p<0.05	39
Abbildung 9:	Verlauf der β -Hydroxybuttersäurekonzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = p< 0.05	41
Abbildung 10:	Verlauf der β -Hydroxybuttersäurekonzentration (mmol/l) im Plasma vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x)= p< 0.05	42
Abbildung 11:	Entwicklung der Milchleistung (FCM) vom 4. Tag p.p. bis zum 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10)	44
Abbildung 12:	Entwicklung der Milchleistung (FCM) vom 4. Tag p.p. bis zum 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = p< 0.05	44
Abbildung 13:	Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10)	46
Abbildung 14:	Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15)	47
Abbildung 15:	Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma als Einzelwerte bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2	48
Abbildung 16:	Boxplotdarstellung der IgG-Konzentrationsänderung zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. für Jungkühe und Kühe in Gruppe 1 und 2 ; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer	50

Abbildung 17: Verlauf der Leptinkonzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x)= p<0.05.....	51
Abbildung 18: Verlauf der Leptinkonzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15).....	51
Abbildung 19: Korrelationen zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und Leptin (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2.....	53
Abbildung 20: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und Leptin (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2.....	54
Abbildung 21: Verlauf der IGF-1 Konzentration im Plasma (ng/ml) zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Jungkühen der Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10); (x) = p<0.05.....	55
Abbildung 22: Verlauf der IGF-1 Konzentration (ng/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei Kühen der Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15); (x) = p<0.05.....	56
Abbildung 23: Korrelationen zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 ; * = IGF-1 Konzentration nicht ermittelbar (da < 20 ng/ml); zur Darstellung auf 20 ng/ml festgelegt.....	57
Abbildung 24: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2.....	60
Abbildung 25: Korrelationen zwischen der Konzentration von Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2.....	62
Abbildung 26: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2.....	64
Abbildung 27: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 3. Tag p.p. in Gruppe 1 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt; rs : siehe Tabelle 16.....	65
Abbildung 28: Korrelation zwischen der Konzentration von NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 3. Tag p.p. in Gruppe 2 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt; rs : siehe Tabelle 16.....	66
Abbildung 29: Darstellung der Area under the curve (AUC) als Modell und am Beispiel von einer Jungkuh aus Gruppe 1.....	67
Abbildung 30: Korrelation zwischen den AUC-Werten von NEFA und den AUC-Werten von IgG vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. in Gruppe 1 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt.....	68

Abbildung 31: Korrelation zwischen den AUC-Werten von NEFA und den AUC-Werten von IgG vom 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin bis zum 56. Tag p.p. in Gruppe 2 nach Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) getrennt	68
Abbildung 32: Darstellung der Steigung am Beispiel von zwei Kühen aus Gruppe 1	69
Abbildung 33: Korrelation zwischen Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der IgG-Konzentration am 3. Tag p.p. für Jungkühe (n=10) und Kühe (n=15) in Gruppe 1	70
Abbildung 34: Korrelation zwischen Anstieg der NEFA-Konzentration zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. und der IgG-Konzentration am 3.Tag p.p. für Jungkühe (n=10) und Kühe (n=15) in Gruppe 2	71
Abbildung 35: Korrelationen zwischen der Konzentration von BHBS (mmol/l) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2	72
Abbildung 36: Korrelationen zwischen der Konzentration von Leptin (ng/ml) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2	73
Abbildung 37: Korrelationen zwischen der Konzentration von IGF-1 (ng/ml) und IgG (mg/ml) im Plasma am 8. Tag a.p., 3. Tag p.p., 28. Tag p.p. und 56. Tag p.p. bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2	74
Abbildung 38: Änderung der Rückenfettdicke (mm) zwischen dem 3. und 28. Tag p.p. sowie dem 3. und 56. Tag p.p. in Gruppe 1 (n=25) und 2 (n=25); °= milde Ausreißer	75
Abbildung 39: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. für 11 Tiere mit der niedrigsten Fettmobilisation in Gruppe 1 und 12 Tiere mit der höchsten Fettmobilisation in Gruppe 2; (x)= p< 0.05	76
Abbildung 40: Verlauf der Immunglobulin G Konzentration (mg/ml) im Plasma zwischen dem 8. Tag vor dem errechneten Abkalbetermin und dem 56. Tag p.p. bei 12 Tieren mit der niedrigsten Fettmobilisation in Gruppe 1 und 12 Tiere mit der höchsten Fettmobilisation in Gruppe 2	77
Abbildung 41: Darstellung der NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) Konzentrationen für Tiere mit NGV (--●--) und ohne NGV (-●-) in Gruppe 1, sowie Tiere mit NGV (--▲--) und ohne NGV (-▲-) in Gruppe 2	79
Abbildung 42: Darstellung der NEFA (mmol/l), BHBS (mmol/l), IgG (mg/ml), Leptin (ng/ml) und IGF-1 (ng/ml) Konzentrationen für Tiere mit Mastitis (--●--) und ohne Mastitis (-●-) in Gruppe 1, sowie Tiere mit Mastitis (--▲--) und ohne Mastitis (-▲-) in Gruppe 2	81

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Homeorhetische Regulationsmechanismen (nach Ingvarsen, 2001, 2006; Bauman, 2000).....	6
Tabelle 2:	Charakterisierung von Immunglobulin G des Rindes	21
Tabelle 3:	Analyseergebnis der Totalen Mischratio Trockensteher (n=2)	28
Tabelle 4:	Analyseergebnis der Totalen Mischratio Startergruppe (n=2)	28
Tabelle 5:	Aufteilung nach Laktationszahl.....	29
Tabelle 6:	Zeitpunkte der Blutprobenentnahme und Rückenfettdickenmessung	30
Tabelle 7:	Reagenzien des ELISA	32
Tabelle 8:	Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei den Jungkühen aus Gruppe 1 und 2 ;SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler	40
Tabelle 9:	Rückenfettdickenänderung (mm) zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei den Kühen aus Gruppe 1 und 2 ; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler	40
Tabelle 10:	Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und BHBS (mmol/l) bei Jungkühen in Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=10) an den 4 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	43
Tabelle 11:	Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und BHBS (mmol/l) bei Kühen in Gruppe 1 (n=15) und 2 (n=15) an den 4 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	43
Tabelle 12:	Konzentration der Immunglobuline G (mg/ml) im Plasma der Jungkühe; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler.....	46
Tabelle 13:	Konzentration der Immunglobuline G (mg/ml) im Plasma der Kühe	47
Tabelle 14:	IgG-Konzentrationsänderung (mg/ml) zwischen dem 8. Tag a.p. und dem 3. Tag p.p. sowie zwischen dem 3. Tag und 28. Tag p.p. in Gruppe 1 und 2 bei Kühen und Jungkühen	49
Tabelle 15:	Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und IGF-1 (ng/ml) bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 am 3. und 28. Tag p.p.	58
Tabelle 16:	Bildung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r_s zwischen NEFA (mmol/l) und IgG (mg/ml) bei Jungkühen und Kühen in Gruppe 1 und 2 am 3. Tag p.p.	65
Tabelle 17:	Absolute und relative Häufigkeiten (%) von Nachgeburtverhaltungen (NGV), Mastitiden, Hypocalcämien, Lungenerkrankungen und Labmagenverlagerungen (LMV) bei Jungkühen (n=10) und Kühen (n=15) in Gruppe 1 und 2	78
Tabelle 18:	Korrelationen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und IgG in Gruppe 1 (n=25); N.S.= nicht signifikant; S. = signifikant	83
Tabelle 19:	Korrelationen zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und zwischen Parametern des Energiestoffwechsels und IgG in Gruppe 2 (n=25); N.S.= nicht signifikant; S. = signifikant	83

10. Literaturverzeichnis

- Accorsi, P.; Govoni, N.; Gaiani, R.; Pezzi, C., et al. (2005):
Leptin, GH, PRL, Insulin and Metabolic Parameters Throughout the Dry Period and Lactation in Dairy Cows.
Reproduction in Domestic Animals 40(3). S. 217-223.
- Adewuyi, A. A.; Gruys, E.; van Eerdenburg, F. (2005):
Non esterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle. A review.
Veterinary Quarterly 27(3). S. 117-126.
- Agenas, S.; Burstedt, E.; Holtenius, K. (2003):
Effects of feeding intensity during the dry period. 1. Feed intake, body weight, and milk production.
Journal of Dairy Science 86(3). S. 870-882.
- Arkins, S.; Dantzer, R.; Kelley, K. W. (1993):
Somatolactogens, Somatomedins, and Immunity1.
Journal of Dairy Science 76(8). S. 2437-2450.
- Balogh, O.; Kovacs, K.; Kulcsar, M.; Gaspardy, A., et al. (2009):
Interrelationship of growth hormone AluI polymorphism and hyperketonemia with plasma hormones and metabolites in the beginning of lactation in dairy cows.
Livestock Science 123(2-3). S. 180-186.
- Bastida-Corcuera, F. D.; Butler, J. E.; Yahiro, S.; Corbeil, L. B. (1999):
Differential complement activation by bovine IgG2 allotypes.
Veterinary Immunology and Immunopathology 71(2). S. 115-123.
- Batra, A.; Zeitz, M.; Siegmund, B. (2005):
The role of leptin in the immune system: a unique link between the endocrine and the immune system.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 130(5). S. 226-229.
- Bauman, D. E. (2000):
Regulation of Nutrient partitioning during lactation: Homeostasis and Homeorhesis revisited.
In: Ruminant Physiology : Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction. / P.B.Cronje' (Hrsg.).
Pretoria. -
- Bauman, D. E.; Currie, W. B. (1980):
Partitioning of Nutrients During Pregnancy and Lactation - a Review of Mechanisms Involving Homeostasis and Homeorhesis.
Journal of Dairy Science 63(9). S. 1514-1529.
- Bauman, D. E.; Elliot, J. M. (1983):
Control of nutrient partitioning in lactating ruminants.
In: Biochemistry of Lactation. / T. B. Mepham (Hrsg.).
Amsterdam. - S. 437-468.
- Bauman, D. E.; Peel, C. J.; Steinhour, W. D.; Reynolds, P. J., et al. (1988):
Effect of Bovine Somatotropin on Metabolism of Lactating Dairy-Cows - Influence on Rates of Irreversible Loss and Oxidation of Glucose and Nonesterified Fatty-Acids.
Journal of Nutrition 118(8). S. 1031-1040.

- Bauman, D. E.; Vernon, R. G. (1993):
Effects of Exogenous Bovine Somatotropin on Lactation.
Annual Review of Nutrition 13. S. 437-461.
- Baumrucker, C. R.; Burkett, A. M.; Magliaro-Macrina, A. L.; Dechow, C. D. (2010):
Colostrogenesis: Mass transfer of immunoglobulin G1 into colostrum.
Journal of Dairy Science 93(7). S. 3031-3038.
- Beever, D. E. (2006):
The impact of controlled nutrition during the dry period on dairy cow health, fertility and performance.
Animal Reproduction Science 96(3-4). S. 212-226.
- Bell, A. W. (1995):
Regulation of Organic Nutrient Metabolism During Transition Form Late Pregnancy to Early Lactation.
Journal of Animal Science 73(9). S. 2804-2819.
- Bertoni, G.; Trevisi, E.; Han, X.; Bionaz, M. (2008):
Effects of Inflammatory Conditions on Liver Activity in Puerperium Period and Consequences for Performance in Dairy Cows
10.3168/jds.2008-0995.
Journal of Dairy Science 91(9). S. 3300-3310.
- Bianchi, A.; Butler, J. E. (1996):
Workshop summary: immunoglobulins and Fc receptors.
Veterinary Immunology and Immunopathology 54. S. 25-31.
- Block, S.; Butler, W.; Ehrhardt, R.; Bell, A., et al. (2001):
Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance
10.1677/joe.0.1710339.
Journal of Endocrinology 171(2). S. 339-348.
- Bobe, G.; Young, J. W.; Beitz, D. C. (2004):
Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows.
Journal of Dairy Science 87(10). S. 3105-3124.
- Bradford, B. J.; Mamedova, L. K.; Minton, J. E.; Drouillard, J. S., et al. (2009):
Daily Injection of Tumor Necrosis Factor- α Increases Hepatic Triglycerides and Alters Transcript Abundance of Metabolic Genes in Lactating Dairy Cattle
10.3945/jn.109.108233.
Journal of Nutrition 139(8). S. 1451-1456.
- Brandt, A.; Papst, K.; Schultecoerne, H.; Gravert, H. O. (1985):
Heritability of Feed-Intake in Dairy-Cows.
Züchtungskunde 57(5). S. 299-308.
- Bremmer, D. R.; Bertics, S. J.; Besong, S. A.; Grummer, R. R. (2000):
Changes in Hepatic Microsomal Triglyceride Transfer Protein and Triglyceride in Periparturient Dairy Cattle.
Journal of Dairy Science 83(10). S. 2252-2260.
- Bremmer, D. R.; Trower, S. L.; Bertics, S. J.; Besong, S. A., et al. (2000):
Etiology of Fatty Liver in Dairy Cattle: Effects of Nutritional and Hormonal Status on Hepatic Microsomal Triglyceride Transfer Protein.
Journal of Dairy Science 83(10). S. 2239-2251.

- Buckley, F.; Dillon, P.; Rath, M.; Veerkamp, R. F. (2000):
The relationship between genetic merit for yield and live weight, condition score, and energy balance of spring calving Holstein Friesian dairy cows on grass based systems of milk production.
Journal of Dairy Science 83(8). S. 1878-1886.
- Bulang, M.; Kluth, H.; Engelhard, T.; Spilke, J., et al. (2006):
Studies on the use of lucerne silage as a forage source for high-yielding dairy cows.
Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 90(3-4). S. 89-102.
- Burton, J. L.; McBride, B. W.; Kennedy, B. W.; Burton, J. H., et al. (1991):
Influence of Exogenous Bovine Somatotropin on the Responsiveness of Peripheral-Blood Lymphocytes to Mitogen.
Journal of Dairy Science 74(3). S. 916-928.
- Burton, J. L.; McBride, B. W.; Kennedy, B. W.; Burton, J. H., et al. (1991):
Serum Immunoglobulin Profiles of Dairy-Cows Chronically Treated with Recombinant Bovine Somatotropin.
Journal of Dairy Science 74(5). S. 1589-1598.
- Burton, J. L.; McBride, B. W.; Kennedy, B. W.; Burton, J. H., et al. (1992):
Contact Sensitivity and Systemic Antibody-Responses in Dairy-Cows Treated with Recombinant Bovine Somatotropin.
Journal of Dairy Science 75(3). S. 747-755.
- Butler, J. E. (1969):
Bovine Immunoglobulins - a Review.
Journal of Dairy Science 52(12). S. 1895-&.
- Butler, J. E. (1983):
Bovine Immunoglobulins - an Augmented Review.
Veterinary Immunology and Immunopathology 4(1-2). S. 43-152.
- Butler, J. E. (1995):
Antigen receptors, their immunomodulation and the immunoglobulin genes of cattle and swine.
Livestock Production Science
Immunomodulation in Animal Production Proceedings of the EAAP Animal Physiology Working Group Symposium 42(2-3). S. 105-121.
- Butler, J. E. (1998):
Immunoglobulin diversity, B-cell and antibody repertoire development in large farm animals.
Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties 17(1). S. 43-70.
- Butler, J. E.; Winter, A. J.; Wagner, G. G. (1971):
Symposium - Bovine Immune System.
Journal of Dairy Science 54(9). S. 1309-&.
- Butler, S. T.; Marr, A. L.; Pelton, S. H.; Radcliff, R. P., et al. (2003):
Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A.
Journal of Endocrinology 176(2). S. 205-217.

- Cameron, R. E. B.; Dyk, P. B.; Herdt, T. H.; Kaneene, J. B., et al. (1998):
Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds.
Journal of Dairy Science 81(1). S. 132-139.
- Chagas, L. M.; Lucy, M. C.; Back, P. J.; Blache, D., et al. (2009):
Insulin resistance in divergent strains of Holstein-Friesian dairy cows offered fresh pasture and increasing amounts of concentrate in early lactation.
Journal of Dairy Science 92(1). S. 216-222.
- Chandra, R. K. (1999):
Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again.
Proceedings of the Nutrition Society 58(3). S. 681-683.
- Chilliard, Y.; Delavaud, C.; Bonnet, M. (2005):
Leptin expression in ruminants: Nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism.
Domestic Animal Endocrinology 29(1). S. 3-22.
- Dahme, E.; Weiss, E. (1999):
Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
Stuttgart.
- Dann, H. M.; Morin, D. E.; Bollero, G. A.; Murphy, M. R., et al. (2005):
Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows.
Journal of Dairy Science 88(9). S. 3249-3264.
- de Feu, M. A.; Evans, A. C. O.; Lonergan, P.; Butler, S. T. (2009):
The effect of dry period duration and dietary energy density on milk production, bioenergetic status, and postpartum ovarian function in Holstein-Friesian dairy cows.
Journal of Dairy Science 92(12). S. 6011-6022.
- Detilleux, J. C.; Kehrli, M. E.; Stabel, J. R.; Freeman, A. E., et al. (1995):
Study of immunological dysfunction in periparturient Holstein cattle selected for high and average milk production.
Veterinary Immunology and Immunopathology 44(3-4). S. 251-267.
- Detilleux, J. C.; Koehler, K. J.; Freeman, A. E.; Kehrli, M. E., Jr., et al. (1994):
Immunological Parameters of Periparturient Holstein Cattle: Genetic Variation.
Journal of Dairy Science 77(9). S. 2640-2650.
- Didier, A.; Neuvians, T. P. (2003):
Leptin - a messenger with various functions in the physiology of reproduction and nutrition of farm animals.
Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere 31(6). S. 294-299.
- Doepel, L.; Lapierre, H.; Kennelly, J. J. (2002):
Peripartum Performance and Metabolism of Dairy Cows in Response to Prepartum Energy and Protein Intake.
Journal of Dairy Science 85(9). S. 2315-2334.
- Douglas, G. N.; Overton, T. R.; Bateman, H. G.; Dann, H. M., et al. (2006):
Prepartal plane of nutrition, regardless of dietary energy source, affects periparturient metabolism and dry matter intake in Holstein cows.
Journal of Dairy Science 89(6). S. 2141-2157.

- Drackley, J. (2000):
Use of NEFA as a tool to monitor energy balance in transition dairy cows.
In: Illinois Dairy Days 2000.
- Drackley, J. (2000):
Use of NEFA as a tool to monitor energy balance in transition dairy cows.
In: Illinois Dairy Days.
- Drackley, J. K. (1999):
Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier?
Journal of Dairy Science 82(11). S. 2259-2273.
- Drackley, J. K.; Dann, H. M.; Douglas, G. N.; Guretzky, N. A. J., et al. (2005):
Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders.
Italian Journal of Animal Science 4(4). S. 323-344.
- 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.
Journal of Dairy Science 84(E-Suppl). S. E100-112.
- 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
10.3168/jds.2008-1507.
Journal of Dairy Science 92(2). S. 571-580.
- Eastridge, M. L. (2006):
Major advances in applied dairy cattle nutrition.
Journal of Dairy Science 89(4). S. 1311-1323.
- Emery, R. S.; Liesman, J. S.; Herdt, T. H. (1992):
Metabolism of Long-Chain Fatty-Acids by Ruminant Liver.
Journal of Nutrition 122(3). S. 832-837.
- Faggioni, R.; Feingold, K. R.; Grunfeld, C. (2001):
Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition.
Faseb Journal 15(14). S. 2565-2571.
- Fleischer, P.; Metzner, M.; Beyerbach, M.; Hoedemaker, M., et al. (2001):
The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows.
Journal of Dairy Science 84(9). S. 2025-2035.
- Franklin, S. T.; Newman, M. C.; Newman, K. E.; Meek, K. I. (2005):
Immune Parameters of Dry Cows Fed Mannan Oligosaccharide and Subsequent Transfer of Immunity to Calves*.
Journal of Dairy Science 88(2). S. 766-775.
- Franklin, S. T.; Young, J. W.; Nonnecke, B. J. (1991):
Effects of Ketones, Acetate, Butyrate, and Glucose on Bovine Lymphocyte Proliferation.
Journal of Dairy Science 74(8). S. 2507-2514.
- Friggens, N. C. (2003):
Body lipid reserves and the reproductive cycle: towards a better understanding.
Livestock Production Science 83(2-3). S. 219-236.

- Friggens, N. C.; Emmans, G. C.; Kyriazakis, I.; Oldham, J. D., et al. (1998):
Feed intake relative to stage of lactation for dairy cows consuming total mixed diets with a high or low ratio of concentrate to forage.
Journal of Dairy Science 81(8). S. 2228-2239.
- Gearhart, M. A.; Curtis, C. R.; Erb, H. N.; Smith, R. D., et al. (1990):
Relationship of Changes in Condition Score to Cow Health in Holsteins.
Journal of Dairy Science 73(11). S. 3132-3140.
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (2001):
Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder.
8 (Gesellschaft für Ernährungsphysiologie).
- Goff, J. P. (2006):
Major Advances in Our Understanding of Nutritional Influences on Bovine Health.
Journal of Dairy Science 89(4). S. 1292-1301.
- Goff, J. P. (2006):
Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health.
Journal of Dairy Science 1292-1301.
- Goff, J. P.; Horst, R. L. (1997):
Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders.
Journal of Dairy Science 80(7). S. 1260-1268.
- Gröhn, Y. T.; Eicker, S. W.; Hertl, J. A. (1995):
Association between Previous 305-Day Milk-Yield Disease in New-York-State Dairy-Cows.
Journal of Dairy Science 78(8). S. 1693-1702.
- Gröhn, Y. T.; Rajala-Schultz, P. J. (2000):
Epidemiology of reproductive performance in dairy cows.
Animal Reproduction Science 60. S. 605-614.
- Grum, D. E.; Drackley, J. K.; Younker, R. S.; LaCount, D. W., et al. (1996):
Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows.
Journal of Dairy Science 79(10). S. 1850-1864.
- Grummer, R. R. (1993):
Etiology of Lipid-Related Metabolic Disorders in Periparturient Dairy-Cows.
Journal of Dairy Science 76(12). S. 3882-3896.
- Grummer, R. R. (1995):
Impact of Changes in Organic Nutrient Metabolism on Feeding the Transition Dairy-Cow.
Journal of Animal Science 73(9). S. 2820-2833.
- Grummer, R. R. (2008):
Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle.
Veterinary Journal 176(1). S. 10-20.
- Grummer, R. R.; Rastani, R. R. (2003):
Review: When Should Lactating Dairy Cows Reach Positive Energy Balance?
The Professional Animal Scientist 19(3). S. 197-203.

- Hachenberg, S.; Weinkauf, C.; Hiss, S.; Sauerwein, H. (2007):
Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the periparturient period.
Journal of Animal Science 85(8). S. 1923-1932.
- Halliwell, R. E. W.; Gorman, N. T. (1989):
Veterinary clinical immunology.
Philadelphia. - ISBN: 0721611974.
- Hayirli, A.; Grummer, R. R.; Nordheim, E. V.; Crump, P. M. (2002):
Animal and dietary factors affecting feed intake during the preparturient period in Holsteins.
Journal of Dairy Science 85(12). S. 3430-3443.
- Herd, T. H. (2000):
Ruminant adaptation to negative energy balance - Influences on the etiology of ketosis and fatty liver.
Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice 16(2). S. 215-+.
- Herr, M.; Bostedt, H.; Failing, K. (2010):
IgG and IgM levels in dairy cows during the periparturient period.
Theriogenology.
- 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.
Journal of Dairy Science 82(2). S. 295-304.
- Heyermann, H.; Butler, J. E.; Frangione, B. (1992):
The Heterogeneity of Bovine Igg2 .5. Differences in the Primary Structure of Bovine Igg2 Allotypes.
Molecular Immunology 29(9). S. 1147-1152.
- Hippen, A. R.; She, P.; Young, J. W.; Beitz, D. C., et al. (1999):
Alleviation of fatty liver in dairy cows with 14-day intravenous infusions of glucagon.
Journal of Dairy Science 82(6). S. 1139-1152.
- Hoeben, D.; Heyneman, R.; Burvenich, C. (1997):
Elevated levels of beta-hydroxybutyric acid in periparturient cows and in vitro effect on respiratory burst activity of bovine neutrophils.
Veterinary Immunology and Immunopathology 58(2). S. 165-170.
- Ingvartsen, K. L. (2006):
Feeding- and management-related diseases in the transition cow - Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases.
Animal Feed Science and Technology 126(3-4). S. 175-213.
- Ingvartsen, K. L.; Andersen, J. B. (2000):
Integration of metabolism and intake regulation: A review focusing on periparturient animals.
Journal of Dairy Science 83(7). S. 1573-1597.
- Ingvartsen, K. L.; Boisclair, Y. R. (2001):
Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants.
Domestic Animal Endocrinology 21(4). S. 215-250.

- 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. *Livestock Production Science* 83(2-3). S. 277-308.
- Ishikawa, H. (1987):
Observation of Lymphocyte Function in Perinatal Cows and Neonatal Calves. *Japanese Journal of Veterinary Science* 49(3). S. 469-475.
- Jiang, H.; Lucy, M. C.; Crooker, B. A.; Beal, W. E. (2005):
Expression of Growth Hormone Receptor 1A mRNA is Decreased in Dairy Cows but not in Beef Cows at Parturition. *Journal of Dairy Science* 88(4). S. 1370-1377.
- Jorritsma, R.; Wensing, T.; Kruip, T. A. M.; Vos, P., et al. (2003):
Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Veterinary Research* 34(1). S. 11-26.
- Kahn, C. R. (1978):
Insulin Resistance, Insulin Insensitivity, and Insulin Unresponsiveness - Necessary Distinction. *Metabolism-Clinical and Experimental* 27(12). S. 1893-1902.
- Kaneene, J. B.; Miller, R.; Herdt, T. H.; Gardiner, J. C. (1997):
The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine* 31(1-2). S. 59-72.
- Kashiwazaki, Y.; Maede, Y.; Namioka, S. (1985):
Transformation of Bovine Peripheral-Blood Lymphocytes in the Perinatal-Period. *Japanese Journal of Veterinary Science* 47(2). S. 337-339.
- Kehrli, M. E., Jr.; Kimura, K.; Goff, J. P.; Stabel, J. R., et al. (1998):
Periparturient immunosuppression in dairy cows: nutrition and lactation effects. - Production diseases in farm animals: 10th international conference, Utrecht, Netherlands, 24-28 August 1998.. 1999. 41-55. 121 ref.
- Kehrli, M. E.; Nonnecke, B. J.; Roth, J. A. (1989):
Alterations in Bovine Lymphocyte Function During the Periparturient Period. *American Journal of Veterinary Research* 50(2). S. 215-220.
- Kehrli, M. E.; Nonnecke, B. J.; Roth, J. A. (1989):
Alterations in Bovine Neutrophil Function During the Periparturient Period. *American Journal of Veterinary Research* 50(2). S. 207-214.
- Kehrli, M. E.; Weigel, K. A.; Freeman, A. E.; Thurston, J. R., et al. (1991):
Bovine Sire Effects on Daughters Invitro Blood Neutrophil Functions, Lymphocyte Blastogenesis, Serum Complement and Conglutinin Levels. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 27(4). S. 303-319.
- Kim, J. W., Rhoads, R.P., Block, S. (2004):
Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during periparturient period. *Journal of Endocrinology*.

- Kimura, K.; Reinhardt, T. A.; Goff, J. P. (2006):
Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle.
Journal of Dairy Science 89(7). S. 2588-2595.
- Klawuhn, D.; Staufenbiel, R. (1997):
The informative value of back fat thickness for assessment of body fat content in cattle.
Tierärztliche Praxis 25(2). S. 133-138.
- Knaus (2008):
Milchkühe zwischen Leistungsanforderungen und Anpassungsvermögen.
In: *Viehwirtschaftliche Fachtagung*.
- Kooijman, R.; Coppens, A.; Hooghe-Peters, E. (2002):
IGF-I inhibits spontaneous apoptosis in human granulocytes.
Endocrinology 143(4). S. 1206-1212.
- Kooijman, R.; Coppens, A.; Hooghe-Peters, E. (2003):
IGF-I stimulates IL-8 production in the promyelocytic cell line HL-60 through activation of extracellular signal-regulated protein kinase.
Cellular Signalling 15(12). S. 1091-1098.
- Kremer, W. D. J.; Noordhuizen-Stassen, E. N.; Grommers, F. J.; Schukken, Y. H., et al. (1993):
Severity of Experimental *Escherichia coli* Mastitis in Ketonemic and Nonketonemic Dairy Cows.
Journal of Dairy Science 76(11). S. 3428-3436.
- Kushibiki, S.; Hodate, K.; Ueda, Y.; Shingu, H., et al. (2000):
Administration of recombinant bovine tumor necrosis factor-alpha affects intermediary metabolism and insulin and growth hormone secretion in dairy heifers.
Journal of Animal Science 78(8). S. 2164-2171.
- Lacetera, N.; Franci, O.; Scalia, D.; Bernabucci, U., et al. (2002):
Effects of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate on functions of mononuclear cells obtained from ewes.
American Journal of Veterinary Research 63(3). S. 414-418.
- Lacetera, N.; Scalia, D.; Bernabucci, U.; Ronchi, B., et al. (2005):
Lymphocyte functions in overconditioned cows around parturition.
Journal of Dairy Science 88(6). S. 2010-2016.
- Lacetera, N.; Scalia, D.; Franci, O.; Bernabucci, U., et al. (2004):
Short communication: Effects of nonesterified fatty acids on lymphocyte function in dairy heifers.
Journal of Dairy Science 87(4). S. 1012-1014.
- LeBlanc, S. J.; Leslie, K. E.; Duffield, T. F. (2005):
Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle.
Journal of Dairy Science 88(1). S. 159-170.
- LeBlanc, S. J.; Lissemore, K. D.; Kelton, D. F.; Duffield, T. F., et al. (2006):
Major advances in disease prevention in dairy cattle.
Journal of Dairy Science 89(4). S. 1267-1279.

- Lessard, M.; Gagnon, N.; Godson, D. L.; Petit, H. V. (2004):
Influence of parturition and diets enriched in n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on immune response of dairy cows during the transition period.
Journal of Dairy Science 87(7). S. 2197-2210.
- Leury, B. J.; Baumgard, L. H.; Block, S. S.; Segole, N., et al. (2003):
Effect of insulin and growth hormone on plasma leptin in periparturient dairy cows
10.1152/ajpregu.00320.2003.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285(5). S. R1107-1115.
- Lewis, G. F.; Carpentier, A.; Adeli, K.; Giacca, A. (2002):
Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes.
Endocrine Reviews 23(2). S. 201-229.
- Liefers, S. C.; Veerkamp, R. F.; Pas, M.; Chilliard, Y., et al. (2005):
Genetics and physiology of leptin in periparturient dairy cows.
Domestic Animal Endocrinology 29(1). S. 227-238.
- Liefers, S. C.; Veerkamp, R. F.; te Pas, M. F. W.; Delavaud, C., et al. (2003):
Leptin Concentrations in Relation to Energy Balance, Milk Yield, Intake, Live Weight, and Estrus in Dairy Cows.
Journal of Dairy Science 86(3). S. 799-807.
- Liefers, S. C. V., R.F.; te Pas, M.F.W.; Delavaud, C.; Chilliard, Y.; van der Lende, T. (2003):
Leptin Concentrations in Relation to Energy Balance, Milk yield, Intake, Live Weight, and Estrus in Dairy cows.
Journal of Dairy Science 86. S. 79*9-807.
- Loiselle, M. C.; Ster, C.; Talbot, B. G.; Zhao, X., et al. (2009):
Impact of postpartum milking frequency on the immune system and the blood metabolite concentration of dairy cows.
Journal of Dairy Science 92(5). S. 1900-1912.
- Loor, J. J.; Dann, H. M.; Guretzky, N. A. J.; Everts, R. E., et al. (2006):
Plane of nutrition prepartum alters hepatic gene expression and function in dairy cows as assessed by longitudinal transcript and metabolic profiling.
Physiological Genomics 27(1). S. 29-41.
- Lucy, M. C. (2000):
Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle.
Journal of Dairy Science 83(7). S. 1635-1647.
- Lucy, M. C., Jiang, H., Kobayashi, Y. (2001):
Changes in the somatotrophic axis associated with the initiation of lactation.
Journal of Dairy Science 84. S. E113-E119.
- Mallard, B. A.; Dekkers, J. C.; Ireland, M. J.; Leslie, K. E., et al. (1998):
Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health.
Journal of Dairy Science 81(2). S. 585-595.
- Mallard, B. A.; Wagter, L. C.; Ireland, M. J.; Dekkers, J. C. M. (1997):
Effects of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and cortisol on periparturient antibody response profiles of dairy cattle.
Veterinary Immunology and Immunopathology 60(1-2). S. 61-76.

- Matarese, G.; La Cava, A. (2004):
The intricate interface between immune system and metabolism.
Trends in Immunology 25(4). S. 193-200.
- Matarese, G.; Lechler, R. I. (2004):
Leptin in intestinal inflammation: good and bad gut feelings.
Gut 53(7). S. 921-922.
- Matarese, G.; Moschos, S.; Mantzoros, C. S. (2005):
Leptin in immunology.
Journal of Immunology 174(6). S. 3137-3142.
- McCarthy, S. D.; Butler, S. T.; Patton, J.; Daly, M., et al. (2009):
Differences in the expression of genes involved in the somatotrophic axis in divergent strains of Holstein-Friesian dairy cows during early and mid lactation.
Journal of Dairy Science 92(10). S. 5229-5238.
- McGuire, M. A.; Vicini, J. L.; Bauman, D. E.; Veenhuizen, J. J. (1992):
Insulin-Like Growth-Factors and Binding-Proteins in Ruminants and Their Nutritional Regulation.
Journal of Animal Science 70(9). S. 2901-2910.
- McNamara, J. P. (1991):
Regulation of Adipose-Tissue Metabolism in Support of Lactation.
Journal of Dairy Science 74(2). S. 706-719.
- Melendez, P.; Marin, M. P.; Robles, J.; Rios, C., et al. (2009):
Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows.
Theriogenology 72(6). S. 826-833.
- Morris, D. G.; Waters, S. M.; McCarthy, S. D.; Patton, J., et al. (2009):
Pleiotropic effects of negative energy balance in the postpartum dairy cow on splenic gene expression: repercussions for innate and adaptive immunity.
Physiological Genomics 39(1). S. 28-37.
- Mulligan, F. J.; Doherty, M. L. (2008):
Production diseases of the transition cow.
Veterinary Journal 176(1). S. 3-9.
- Mulligan, F. T.; O'Grady, L.; Rice, D. A.; Doherty, M. L. (2006):
A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow.
Animal Reproduction Science 96(3-4). S. 331-353.
- Murondoti, A.; Jorritsma, R.; Beynen, A. C.; Wensing, T., et al. (2004):
Unrestricted feed intake during the dry period impairs the postpartum oxidation and synthesis of fatty acids in the liver of dairy cows.
Journal of Dairy Science 87(3). S. 672-679.
- Nielen, M.; Aarts, M. G. A.; Jonkers, A. G. M.; Wensing, T., et al. (1994):
Evaluation of 2 Cowside Tests for the Detection of Subclinical Ketosis in Dairy-Cows.
Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne 35(4). S. 229-232.
- Nieman, D. C.; NehlsenCannarella, S. L.; Henson, D. A.; Butterworth, D. E., et al. (1996):
Immune response to obesity and moderate weight loss.
International Journal of Obesity 20(4). S. 353-360.

- Nonnecke, B. J.; Franklin, S. T.; Young, J. W. (1992):
Effects of Ketones, Acetate, and Glucose on In Vitro Immunoglobulin Secretion by Bovine Lymphocytes.
Journal of Dairy Science 75(4). S. 982-990.
- Nyman, A. K.; Emanuelson, U.; Holtenius, K.; Ingvarsen, K. L., et al. (2008):
Metabolites and immune variables associated with somatic cell counts of primiparous dairy cows.
Journal of Dairy Science 91(8). S. 2996-3009.
- Ohkura, S.; Tanaka, T.; Nagatani, S.; Bucholtz, D. C., et al. (2000):
Central, but not peripheral, glucose-sensing mechanisms mediate glucoprivic suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the sheep.
Endocrinology 141(12). S. 4472-4480.
- Ohtsuka, H.; Koiwa, M.; Hatsugaya, A.; Kudo, K., et al. (2001):
Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver.
Journal of Veterinary Medical Science 63(9). S. 1021-1025.
- Ohtsuka, H.; Watanabe, C.; Kohiruimaki, M.; Ando, T., et al. (2006):
Comparison of two different nutritive conditions against the changes in peripheral blood mononuclear cells of periparturient dairy cows.
Journal of Veterinary Medical Science 68(11). S. 1161-1166.
- Oikawa, S.; Oetzel, G. R. (2006):
Decreased Insulin Response in Dairy Cows Following a Four-Day Fast to Induce Hepatic Lipidosis.
Journal of Dairy Science 89(8). S. 2999-3005.
- Ospina, P. A.; Nydam, D. V.; Stokol, T.; Overton, T. R. (2010):
Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases.
Journal of Dairy Science 93(2). S. 546-554.
- Ozata, M.; Ozdemir, I. C.; Licinio, J. (1999):
Human leptin deficiency caused by a missense mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84(10). S. 3686-3695.
- Patton, J.; McNamara, S.; Mee, J. F.; O'Mara, F. P., et al. (2007):
Relationships among milk production, energy balance, plasma analytes, and reproduction in Holstein-Friesian cows.
Journal of Dairy Science 90(2). S. 649-658.
- Perkins, K. H.; VandeHaar, M. J.; Burton, J. L.; Liesman, J. S., et al. (2002):
Clinical responses to intramammary endotoxin infusion in dairy cows subjected to feed restriction.
Journal of Dairy Science 85(7). S. 1724-1731.
- Perkins, K. H.; VandeHaar, M. J.; Tempelman, R. J.; Burton, J. L. (2001):
Negative Energy Balance Does Not Decrease Expression of Leukocyte Adhesion or Antigen-Presenting Molecules in Cattle.
Journal of Dairy Science 84(2). S. 421-428.

- Pires, J. A. A.; Souza, A. H.; Grummer, R. R. (2007):
Induction of Hyperlipidemia by Intravenous Infusion of Tallow Emulsion Causes Insulin Resistance in Holstein Cows
10.3168/jds.2006-759.
Journal of Dairy Science 90(6). S. 2735-2744.
- Pullen, D. L.; Palmquist, D. L.; Emery, R. S. (1989):
Effect on Days of Lactation and Methionine Hydroxy Analog on Incorporation of Plasma Fatty-Acids into Plasma Triglycerides.
Journal of Dairy Science 72(1). S. 49-58.
- Quigley, J. D., III; Rejman, J. J.; Martin, K. R. (1994):
Response of Peripheral Blood Mononuclear Cells to Mitogenic Stimulation in Young Calves.
Journal of Dairy Science 77(1). S. 259-263.
- Reist, M.; Erdin, D.; Euw, D. v.; Tschuemperlin, K., et al. (2003):
Concentrate Feeding Strategy in Lactating Dairy Cows: Metabolic and Endocrine Changes with Emphasis on Leptin_{1,2}.
Journal of Dairy Science 86(5). S. 1690-1706.
- Reynolds, C. K.; Aikman, P. C.; Lupoli, B.; Humphries, D. J., et al. (2003):
Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation.
Journal of Dairy Science 86(4). S. 1201-1217.
- Rhoads, R. P.; Kim, J. W.; Leury, B. J.; Baumgard, L. H., et al. (2004):
Insulin increases the abundance of the growth hormone receptor in liver and adipose tissue of periparturient dairy cows.
Journal of Nutrition 134(5). S. 1020-1027.
- Roberts, A. J.; Nugent, R. A.; Klindt, J.; Jenkins, T. G. (1997):
Circulating insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, growth hormone, and resumption of estrus in postpartum cows subjected to dietary energy restriction.
Journal of Animal Science 75(7). S. 1909-1917.
- Roche, J. F.; Mackey, D.; Diskin, M. D. (2000):
Reproductive management of postpartum cows.
Animal Reproduction Science 60. S. 703-712.
- Roche, J. R.; Friggens, N. C.; Kay, J. K.; Fisher, M. W., et al. (2009):
Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare.
Journal of Dairy Science 92(12). S. 5769-5801.
- Rosow (2003). Die Energiebilanzsituation der Milchkuh in der Früh-laktation.
www.portal-rind.de.
- Rosow, N.; Staufenbiel, B.; Staufenbiel, R.; Gurtler, H., et al. (1991):
Evaluation of Increased Ketone-Body Concentrations in Dairy-Cows.
Monatshefte für Veterinärmedizin 46(1). S. 11-17.
- Rukkwamsuk, T.; Kruij, T. A. M.; Meijer, G. A. L.; Wensing, T. (1999):
Hepatic fatty acid composition in periparturient dairy cows with fatty liver induced by intake of a high energy diet in the dry period.
Journal of Dairy Science 82(2). S. 280-287.

- Rukkwamsuk, T.; Wensing, T.; Geelen, M. J. H. (1999):
Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period.
Journal of Dairy Science 82(6). S. 1164-1169.
- Sartorelli, P.; Paltrinieri, S.; Comazzi, S. (2000):
Non-specific immunity and ketone bodies. II: In vitro studies on adherence and superoxide anion production in ovine neutrophils.
Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine 47(1). S. 1-8.
- Sato, S.; Suzuki, T.; Okada, K. (1995):
Suppression of Mitogenic Response of Bovine Peripheral-Blood Lymphocytes by Ketone-Bodies.
Journal of Veterinary Medical Science 57(1). S. 183-185.
- Scalia, D.; Lacetera, N.; Bernabucci, U.; Demeyere, K., et al. (2006):
In Vitro Effects of Nonesterified Fatty Acids on Bovine Neutrophils Oxidative Burst and Viability.
Journal of Dairy Science 89(1). S. 147-154.
- Schneider, J. E. (2004):
Energy balance and reproduction.
Physiology & Behavior 81(2). S. 289-317.
- Schröder, U.; Staufenbiel, R. (2003):
Ultrasonographic assessment of body condition in dairy herd management. Part 3: Evaluation of reference values.
Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere 31(6). S. 300-305.
- Schröder, U. J.; Staufenbiel, R. (2006):
Methods to determine body fat reserves in the dairy cow with special regard to ultrasonographic measurement of backfat thickness.
Journal of Dairy Science 89(1). S. 1-14.
- Shi, H.; Kokoeva, M. V.; Inouye, K.; Tzameli, I., et al. (2006):
TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance.
Journal of Clinical Investigation 116(11). S. 3015-3025.
- Spicer, L. J.; Tucker, W. B.; Adams, G. D. (1990):
Insulin-Like Growth Factor-I in Dairy-Cows - Relationships among Energy-Balance, Body Condition, Ovarian Activity, and Estrous Behavior.
Journal of Dairy Science 73(4). S. 929-937.
- Staufenbiel (2008):
Anwendung der Stoffwechselfeldiagnostik in der Überwachung von Milchkuhbeständen.
In: Weiterbildungsveranstaltung der Thüringer Tierseuchenkasse und der Landestierärztekammer Thüringen.
Jena, 22.10.2008. -.
- Staufenbiel, B. (2006):
Anwendung des NEFA-Schnelltests in der Bestandsbetreuung von Rinderherden.
In: 31. Fortbildungsveranstaltung: Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung.
Leipzig

- Staufenbiel, R. (1992):
Energy and Fat-Metabolism of Cattle - Concept for Investigation and Measurement of Dorsal Fat Thickness.
Monatshefte für Veterinärmedizin 47(9). S. 467-474.
- Staufenbiel, R. (1997):
Evaluation of body condition in dairy cows by ultrasonographic measurement of back fat thickness.
Praktischer Tierarzt 78. S. 87-92.
- Staufenbiel, R.; Lachmann, I.; Bauer, J.; Staufenbiel, B. (1993):
Energy and Fat-Metabolism of Cattle - Relations between Dorsal Fat Thickness and Energy Uptake as Well as Energy-Balance.
Monatshefte für Veterinärmedizin 48(2). S. 58-66.
- Staufenbiel, R.; Langhans, J.; Bauer, J.; Dargel, D., et al. (1989):
Studies into Assessment of Postpartum Energy-Balance of Dairy Cows.
Monatshefte für Veterinärmedizin 44(17). S. 594-598.
- Staufenbiel, R.; Meier, R.; Hackbarth, K. H.; Staufenbiel, B., et al. (1992):
Studies into Relationship between Mobilization of Fat and General Performance as Well as Health of Dairy-Cows.
Monatshefte für Veterinärmedizin 47(3). S. 125-136.
- Staufenbiel, R.; Schröder, U.; Gelfert, C. C.; Panicke, L. (2003):
Body condition and metabolic stability as basis of high milk yield, reproductive performance, and general health in dairy cows.
Archiv für Tierzucht-Archives of Animal Breeding 46(6). S. 513-526.
- Staufenbiel, R.; Staufenbiel, B.; Rossow, N.; Wiedemann, F. (1993):
Energy and Fat-Metabolism of Cattle - Comparison of Dorsal Fat Thickness with Other Variables of Investigation.
Monatshefte für Veterinärmedizin 48(4). S. 167-174.
- Stengarde, L.; Traven, M.; Emanuelson, U.; Holtenius, K., et al. (2008):
Metabolic profiles in five high-producing Swedish dairy herds with a history of abomasal displacement and ketosis.
Acta Veterinaria Scandinavica 50(1). S. 31.
- Strang, B. D.; Bertics, S. J.; Grummer, R. R.; Armentano, L. E. (1998):
Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes.
Journal of Dairy Science 81(3). S. 728-739.
- Strang, B. D.; Bertics, S. J.; Grummer, R. R.; Armentano, L. E. (1998):
Relationship of triglyceride accumulation to insulin clearance and hormonal responsiveness in bovine hepatocytes.
Journal of Dairy Science 81(3). S. 740-747.
- Suriyasathaporn, W.; Heuer, C.; Noordhuizen-Stassen, E. N.; Schukken, Y. H. (2000):
Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review.
Vet. Res. 31(4). S. 397-412.
- Svennersten-Sjaunja, K.; Olsson, K. (2005):
Endocrinology of milk production.
Domestic Animal Endocrinology 29(2). S. 241-258.

- Tamminga, S.; Luteijn, P. A.; Meijer, R. G. M. (1997):
Changes in composition and energy content of liveweight loss in dairy cows with time after parturition.
Livestock Production Science 52(1). S. 31-38.
- Targowski, S. P.; Klucinski, W. (1983):
Reduction in Mitogenic Response of Bovine Lymphocytes by Ketone-Bodies.
American Journal of Veterinary Research 44(5). S. 828-830.
- Targowski, S. P.; Klucinski, W.; Littledike, E. T.; Hoy, D. A. (1985):
Suppression of Mitogenic Response of Bovine Lymphocytes During Experimental Ketosis in Calves.
American Journal of Veterinary Research 46(6). S. 1378-1380.
- Taylor, V. J.; Cheng, Z.; Pushpakumara, P. G. A.; Beever, D. E., et al. (2004):
Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield.
Veterinary Record 155(19). S. 583-588.
- Theodorou, G.; Fragou, S.; Chronopoulou, R.; Kominakis, A., et al. (2007):
Short Communication: Study of Immune Parameters in Three Greek Dairy Sheep Breeds During the Periparturient Period.
Journal of Dairy Science 90(12). S. 5567-5571.
- Tizard, I. R. (2000):
Veterinary Immunology An Introduction. - 6. - ISBN: 0-7216-8218-9.
- Van den Top, A. M.; Van Tol, A.; Jansen, H.; Geelen, M. J., et al. (2005):
Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes.
Journal of Dairy Research 72(2). S. 129-137.
- van Knegsel, A. T. M.; van den Brand, H.; Dijkstra, J.; Kemp, B. (2007):
Effects of dietary energy source on energy balance, metabolites and reproduction variables in dairy cows in early lactation.
Theriogenology 68. S. S274-S280.
- van Knegsel, A. T. M.; van den Brand, H.; Dijkstra, J.; Tamminga, S., et al. (2005):
Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle.
Reproduction Nutrition Development 45(6). S. 665-688.
- van Knegsel, A. T. M.; van den Brand, H.; Dijkstra, J.; van Straalen, W. M., et al. (2007):
Dietary energy source in dairy cows in early lactation: Energy partitioning and milk composition.
Journal of Dairy Science 90(3). S. 1467-1476.
- van Knegsel, A. T. M.; van den Brand, H.; Graat, E. A. M.; Dijkstra, J., et al. (2007):
Dietary energy source in dairy cows in early lactation: Metabolites and metabolic hormones.
Journal of Dairy Science 90(3). S. 1477-1485.
- Vangroenweghe, F.; Lamote, I.; Burvenich, C. (2005):
Physiology of the periparturient period and its relation to severity of clinical mastitis.
Domestic Animal Endocrinology
Farm Animal Endocrinology Special Issue Part 2 29(2). S. 283-293.

- Vazquezanon, M.; Bertics, S.; Luck, M.; Grummer, R. R. (1994):
Peripartum Liver Triglyceride and Plasma Metabolites in Dairy-Cows.
Journal of Dairy Science 77(6). S. 1521-1528.
- Veerkamp, R. F. (1998):
Selection for economic efficiency of dairy cattle using information on live weight and feed intake: A review.
Journal of Dairy Science 81(4). S. 1109-1119.
- Veerkamp, R. F.; Oldenbroek, J. K.; Van Der Gaast, H. J.; Van Der Werf, J. H. J. (2000):
Genetic correlation between days until start of luteal activity and milk yield, energy balance, and live weights.
Journal of Dairy Science 83(3). S. 577-583.
- Wade, G. N.; Jones, J. E. (2004):
Neuroendocrinology of nutritional infertility.
American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology 287(6). S. R1277-R1296.
- Wagter, L. C.; Mallard, B. A.; Wilkie, B. N.; Leslie, K. E., et al. (2000):
A Quantitative Approach to Classifying Holstein Cows Based on Antibody Responsiveness and Its Relationship to Peripartum Mastitis Occurrence.
Journal of Dairy Science 83(3). S. 488-498.
- Walsh, R. B.; Walton, J. S.; Kelton, D. F.; LeBlanc, S. J., et al. (2007):
The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows
10.3168/jds.2006-560.
Journal of Dairy Science 90(6). S. 2788-2796.
- Wathes, D. C.; Cheng, Z.; Chowdhury, W.; Fenwick, M. A., et al. (2009):
Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows
10.1152/physiolgenomics.00064.2009.
Physiol. Genomics 39(1). S. 1-13.
- Wensing, T.; Kruip, T.; Geelen, M. J. H.; Wentink, G. H., et al. (1997):
Postpartum fatty liver in high-producing dairy cows in practice and in animal studies. The connection with health, production and reproduction problems.
Comparative Haematology International 7(3). S. 167-171.
- Wentink, G. H.; Rutten, V.; vandenIngh, T.; Hoek, A., et al. (1997):
Impaired specific immunoreactivity in cows with hepatic lipidosis.
Veterinary Immunology and Immunopathology 56(1-2). S. 77-83.
- Wooding, F. B. P.; Roberts, R. M.; Green, J. A. (2005):
Light and Electron Microscope Immunocytochemical Studies of the Distribution of Pregnancy associated glycoproteins (PAGs) throughout pregnancy in the cow: Possible functional implications
Placenta (26). S. 807-827
- Wook Kim, J.; Rhoads, R. P.; Block, S. S.; Overton, T. R., et al. (2004):
Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during the periparturient period.
Journal of Endocrinology 181(2). S. 281-90.

Zamet, C. N.; Colenbrander, V. F.; Callahan, C. J.; Chew, B. P., et al. (1979):
Variables Associated with Peripartum Traits in Dairy-Cows .1. Effect of Dietary
Forages and Disorders on Voluntary Intake of Feed, Body-Weight and Milk-Yield.
Theriogenology 11(3). S. 229-244.

11. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. H. Martens**, der es mir ermöglicht hat, eine spannende, aufregende und lehrreiche Zeit auf der Milchviehanlage in Schwabhausen zu verbringen. Und natürlich dafür, dass er ein interessantes Thema für meine Doktorarbeit herausgesucht hat und mir jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke der **Fa. DSM Nutritional Products** und **Herrn Dr. Wolfgang Steinberg** sowie der **Margarete-Markus-Charity** für die finanzielle Unterstützung, die es erlaubt hat, die vorliegende Arbeit schnell und erfolgreich durchzuführen. Diese Untersuchungen waren Teil des Fugato-plus Programms (MeGA - M: Metabolomic and Genomic Analyses of Milk for Dairy Cattle Health; Principal Investigator: Prof. Dr. R. Fries, München).

Darüber hinaus danke ich **Herrn Dr. Lothar Jäkel** dafür, dass er mich in der Zeit in Schwabhausen toll unterstützt hat und mir Thüringen ein bisschen näher gebracht hat. Du hast mir in den 14 Monaten in Schwabhausen wirklich viel praktisches, aber auch theoretisches Wissen beigebracht und mich dazu gebracht, die Tiermedizin bzw. die tiermedizinische Tätigkeit mit anderen Augen zu betrachten. Vielen Dank dafür.

Herrn Becker danke ich dafür, dass ich die Versuche auf seiner Milchviehanlage durchführen durfte, auch wenn ich damit zum Teil erheblich in den normalen Betriebsablauf eingegriffen habe. Ich habe mich auf Ihrem Hof wirklich wohl gefühlt.

Ich danke allen **Mitarbeitern der Milchviehanlage in Schwabhausen** dafür, dass sie mir in den 14 Monaten immer wieder geholfen haben und mich super in Thüringen aufgenommen haben.

Ein großer Dank geht auch an **Herrn Dr. Marco Herr**, der mir bei der Analyse der Blutproben in Gießen geholfen hat. Ohne dich wäre es nicht möglich gewesen, die Blutproben so schnell und problemlos auf Immunglobulin G zu untersuchen.

Zudem danke ich **Herrn Michael Feske** für seine Computerkenntnisse. Du hast wesentlich dazu beigetragen, dass ich die riesigen Datenmengen nahezu komplikationslos verarbeiten konnte und auch sonst (fast) nie an computertechnischen Problemen gescheitert bin. Vielen Dank.

Mein allergrößter Dank gilt **meiner tollen Familie**, insbesondere **meinen Eltern**, die in allen Lebenslagen zu mir halten und mich immer großartig unterstützen.

Vielen Dank, **Mama**, für die vielen Pakete, die du mir von Polch nach Berlin geschickt hast und für deine Liebe und Unterstützung. Du bist die Basisstation.

Und dir, **Papa**, danke ich dafür, dass du mir die erste Zeit in Berlin erleichtert hast, für deine Hilfe bei Umzügen quer durch Berlin und einfach für deine Unterstützung in allen Belangen.

Darüber hinaus danke ich meiner Schwester **Uli** dafür, dass sie immer für mich da ist. Ich freue mich, dass du nach Berlin gezogen bist und wir hier noch so eine schöne Zeit zusammen hatten.

Und natürlich bedanke ich mich bei **Winni**, der in allen Lebenslagen ein aufmunterndes Wort für mich bereithält. Ich freue mich schon, wenn wir nächstes Jahr im Garten den Teich anlegen.

12. 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 15. Dezember 2010

Anne Mösch