

B. LITERATURÜBERSICHT

Die folgende Übersicht führt in den makroskopischen, mikroskopischen und ultrastrukturellen Aufbau und die biochemische Zusammensetzung der Klaue, insbesondere im Bereich des Ballens ein, wo die Prädilektionsstelle des RUSTERHOLZschen Klauengeschwürs liegt. Darüber hinaus werden die Differenzierungsvorgänge der Keratinozyten, die Wundheilungsvorgänge an der äußeren Haut, die Bedeutung, die Entstehung und das Bild des RUSTERHOLZschen Klauengeschwürs und das B-Vitamin Biotin dargestellt. Soweit es dem Verständnis und der Klärung der Verhältnisse beim Rind dient, wird auch Literatur über die Haut und die Nägel und über die Zehenendorgane anderer Paarhufer sowie des Pferdes herangezogen. Die Darstellung der Wundheilungsvorgänge muss sich aus Mangel an entsprechenden Quellen auf dermatologisches humanmedizinisches Schrifttum konzentrieren.

1 Die Klaue

Einführend wird die Gliederung der äußeren Haut kurz beschrieben, um die Grundlage für das Verstehen der im folgenden Abschnitt dargestellten Wundheilung zu schaffen. Danach wird auf Besonderheiten der Klaue eingegangen.

1.1 Die äußere Haut von Mensch und Tier

Die Haut (Integumentum commune) bildet die äußere Körperoberfläche und gliedert sich in die Unterhaut (Subkutis) und die Haut (Kutis). Sie besteht aus einem dickeren, bindegewebigen Anteil, der Dermis oder Lederhaut, und einem dünneren, epithelialen Anteil aus verhorntem mehrschichtigem Plattenepithel, der Epidermis oder Oberhaut (*Leonhardt, 1990*). Die verschiedenen modifizierten Anhangsgebilde, wie Haare, Hörner, Nägel, Krallen, Hufe, Klauen und Drüsen, sind von der Epidermis abzuleiten (*Dyce et al., 1996*). Die Verzäpfung der Epidermis mit der Unterlage spiegelt den Grad der mechanischen Beanspruchung wider; eine stark beanspruchte Epidermis enthält deshalb auch mehr Zellschichten und ist in der Regel stärker verhornt (*Krahmer und Schröder, 1985*). Die verhornenden Epithelzellen sind die Keratinozyten. Weiterhin enthält die Epidermis nach *Leonhardt (1990)* Melanozyten (Pigmentzellen), Langerhanszellen (akzessorische Immunzellen) und Merkelzellen (Nervenendkörperchen, Mechanorezeptoren).

1.2 Definition und Übersicht über den Bau der Klaue sowie ihre Gliederung nach Schichten und Segmenten

1.2.1 Definition der Klaue

Die Klaue wird in der Literatur im engeren und im weiteren Sinne definiert (*Mülling, 1993*). *Gegenbaur (1885)* definiert die Klaue im engeren Sinn und versteht darunter nur den durch Keratinisation aus den Epidermiszellen hervorgehenden Hornschuh, der sich nach Mazeration isolieren lässt. *Hohmann (1902)* führt eine Definition der Klaue im weiteren Sinne ein und versteht darunter den Hornschuh mitsamt allen von ihm eingeschlossenen Teilen. Diese Definition umfasst also den Hornschuh und die von ihm eingeschlossenen Knochen, Gelenke, Bänder und Weichteile (*Calhoun und Stinson, 1981*). *Zietzschmann (1918)* nennt diese Strukturen "Phalangenend-, Distal- oder Zehenendorgan" und rechnet dazu die zentralen Stützteile und den Überzug durch die Haut. Das Zehenendorgan (*Organum digitale*) der landlebenden Wirbeltiere bildet einen funktionellen (topographischen) Komplex (*Zietzschmann, 1918*) aus verschiedenen Strukturen der distalen Extremitätenenden (*Krahmer und Schröder, 1985*).

1.2.2 Gliederung nach Schichten

Der dreischichtige Hautüberzug des Zehenendorganes, welcher die Stützteile überzieht, lässt sich nach Schichten und Segmenten gliedern (*Wilkins, 1964*). Gemäß den drei Schichten der äußeren Haut, Unterhaut (Subkutis), Lederhaut (Dermis) und Oberhaut (Epidermis) werden an der Klaue die Klauenunterhaut, die Klauenlederhaut und die Klauenepidermis unterschieden.

Die drei genannten Schichten sind in den jeweiligen Segmenten der Klaue je nach Lage typisch modifiziert (*Budras et al., 1989; Budras et al., 1996*).

1.2.3 Gliederung nach Segmenten

Die fünf Segmente der Klaue sind nach Exungulation an der dermoepidermalen Grenzfläche deutlicher voneinander abgrenzbar als auf der äußeren Oberfläche der Hornkapsel (*Mülling, 1993*).

Man unterscheidet als Übergang von der äußeren behaarten Haut das sehr schmale **Falz- oder Saumsegment (*Limbus, Eponychium*)**, das palmar bzw. plantar in den Ballen übergeht (*Dirks, 1985; Hohmann, 1902; Möller, 1877*).

Das **Kronsegment** (*Corona, Mesonychium*) schließt sich in einer proximodistalen Ausdehnung von 25 bis 30 mm distal an das Saumsegment an und erstreckt sich etwa bis zur halben Höhe der Klauenwand (*Baier, 1950; Habacher, 1941*).

Das **Wandsegment** (*Paries, Hyponychium*) setzt distal das Kronsegment fort. Es ist auf die distale Klauenhälfte beschränkt (*Fürst, 1993; Warzecha, 1993*) und endet am Tragrand, wo es als weiße Linie in Erscheinung tritt (*Budras et al., 1996; Dirks, 1985*).

Die Fortsetzung der Wandlederhautblättchen auf die deutlichen, parallel verlaufenden Lederhautleisten auf der Klauenunterseite entspricht der Ausdehnung des **Sohlensegmentes** (*Solea*), in der eine Subkutis fehlt und der Verhornungsmodus von dem des Ballensegmentes verschieden ist (*Mülling et al., 1994b*). So nimmt der halbmondförmige Sohlenkörper bei einer maximalen Ausdehnung von 2 bis 2,5 cm Länge den apikalen Teil der Fußungsfläche ein und verjüngt sich axial und abaxial fortlaufend zu den Schenkeln, die der weißen Linie bis kurz vor ihrem axialen bzw. abaxialen Ende angelagert sind.

Der größte Teil der Grundfläche der Klaue wird vom **Ballensegment** (*Torus ungulae*) eingenommen (*Calhoun und Stinson, 1981*), das fließend ohne äußerlich sichtbare Abgrenzung in die angrenzenden Segmente übergeht (*Budras et al., 1996*). Palmar bzw. plantar verbreitert es sich zum Ballenwulst und geht medial in die äußere behaarte Haut über (*Lischer, 1998; Mülling, 1998*). Distal erstreckt sich das Ballensegment zungenförmig sehr weit klauenspitzenwärts (*Wilkens, 1964*). Deshalb zählt das Rind zu den "Lang-Ballern" (*Boas, 1883; Eber, 1895*). Es wird von den Schenkeln des Sohlensegmentes umfasst (*Mülling, 1993; Wilkens, 1964*). Aufgrund struktureller Unterschiede wird das Ballensegment in zwei (*Mülling, 1993*) bzw. drei (*Fürst, 1992; Schmid, 1995*) Abschnitte unterteilt: einen proximalen Abschnitt, den letztgenannte Autoren weiter in den nicht an der Fußungsfläche beteiligten palmaren/plantaren Bereich des Ballens und den mittleren Bereich, den Ballenwulst gliedern, und einen flachen vorderen, apikalen, distalen Abschnitt, der aufgrund seines harten Hornes oftmals fälschlicherweise dem Sohlensegment zugerechnet wird. Die zwei Abschnitte sind nach *Mülling (1993)* durch eine gerade Verbindungslinie zwischen dem abaxialen und axialen Ende der weißen Linie getrennt.

Die histologische und Ultrastruktur des Ballens wird im folgenden Abschnitt detailliert beschrieben, weil der Ballen, insbesondere der Übergangsbereich zwischen distalem harten und proximalem weichen Ballen, als Prädilektionsstelle für das Auftreten des

RUSTERHOLZschen Klauengeschwüres (*Lischer, 1998, Toussaint Raven, 1998*) Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist.

1.3 Struktur der Klaue im Bereich des Ballens

1.3.1 Klauenbein

Das Klauenbein gehört zu den zentralen Stützteilen und ist an seiner Spitze und an seiner abaxialen Wand im Klauenschuh fest fixiert. Ballenwärts und axial ist die Verbindung weniger stabil, und es kommt beim Fußen zu Verschiebungen. Außerdem lastet das Klauenbein in der lateralen Klaue mehr auf dem Ballen und dem axialen Teil der Klauengrundfläche als in der medialen Klaue, in der die vertikal wirkenden Gewichtskräfte hauptsächlich über den abaxialen Rand verteilt werden (*Zantinga, 1973*). Unter dem Ballenpolster befindet sich die tiefe Beugesehne, die hinter dem Klauengelenk über das Gleitlager des Klauensesambeines zum Tuberculum flexorium unguis zieht (*Lischer, 1998*). Diese Ansatzstelle für den abaxialen Schenkel der tiefen Beugesehne ist infolge starker dynamischer Beanspruchung oft besonders lang ausgezogen (*Ranft, 1936*), uneben, beulenartig verdickt (*Rusterholz, 1920*) und nach distal vorgewölbt (*Warzecha, 1993*).

1.3.2 Unterhaut (Subkutis)

Im proximalen Abschnitt des Ballensegmentes erstreckt sich die Unterhaut (Tela subcutanea tori unguiae) palmar bzw. plantar über seine gesamte Breite. Sie ist hier zu einem kissenartigen Polster (Pulvinus digitalis) modifiziert, in dem sich quer-, längs- und schrägverlaufende kräftige, kollagene Bindegewebsbündel mit vielen elastischen Fasern zu einem weitmaschigen dreidimensionalen Netz formieren (*Greenough und Weaver, 1997*). Dieses Polster wird unter der Beugesehnenkontur stetig niedriger, um in Höhe der Sehneninsertion am Klauenbein unter dem mittleren Abschnitt des Ballenwulstes als flaches, nur mehr 0,5 cm messendes Polster zu enden (*Fürst, 1992; Warzecha, 1993*). Im distalen Abschnitt verliert es klauen-spitzenwärts fortschreitend an Höhe und geht im Sohlensegment ganz verloren (*Bruhnke, 1931*).

1.3.3 Ballenlederhaut (Dermis)

Die Lederhaut ist bindegewebig und wird unterteilt in ein Stratum reticulare/lamellare, eine besonders derbe Faserschicht, die der Festigkeit dient, und in ein Stratum papillare, das zapfenförmig mit dem Epithel verzahnt ist (*Leonhardt, 1990*).

Das Stratum papillare der Ballenlederhaut (*Corium tori unguulae*) bildet Lederhautpapillen, die teilweise von den Firsten diskontinuierlicher wellenförmiger Leisten abstreben (*Mülling, 1993*). Die Papillen stehen dicht beieinander und bilden eigenartige Wirbel (*Wilkens, 1964*). Ihre kräftige proximale Hälfte geht senkrecht aus der Lederhaut hervor (*Warzecha, 1993*), während ihre distale Hälfte im spitzen Winkel klauen-spitzenwärts abknickt (*Budras et al., 1996*). Sie sind von langer, schlanker, kegelförmiger Gestalt mit zugespitzten Enden (*Hohmann, 1902*). Im distalen Abschnitt des Ballensegmentes stehen die Papillen bereits an der Basis auf den niedrigen Leisten im spitzen Winkel von 40° nach apikal geneigt (*Habermehl, 1996; Wilkens, 1964*). Die Unterhaut enthält Blutgefäße und Nerven (*Calhoun und Stinson, 1981*).

1.3.4 Dermoepidermaler Übergang (Basalmembran)

Die Basalmembran trennt bzw. verbindet Epithel und Bindegewebe (*Leonhardt, 1990*). Der dermoepidermale Übergang wird in vier Zonen unterteilt: 1. die trilaminare Zytoplasmamembran der Basalzelle (7 bis 9 nm dick) mit ihren speziellen Anheftungsstrukturen, den Hemidesmosomen, 2. die helle Lamina lucida oder auch Lamina rara interna (20 bis 40 nm dick), 3. die dichte mittlere Basallamina oder auch Lamina densa (30 bis 50 nm dick) und 4. die subbasallaminäre fibröse Lamina rara externa (*Briggmann, 1982*). Die nur transmissionselektronenmikroskopisch und mit der PAS-Färbung lichtmikroskopisch sichtbare Basallamina, an deren Bildung die Epithelien teilhaben, wirkt mechanisch und selektiv durch den Einfluss auf die Stoffverteilung. Sie ist das Produkt einer extrazellulären Kondensation von Glykoproteinen, Mukopolysacchariden und Proteinen unterhalb der basalen Oberfläche von Epithelien (*Leonhardt, 1990*). Eine partielle Verdoppelung der Basallamina kommt relativ häufig, sogar in normaler Haut, vor und resultiert vermutlich aus einer Neuformung der dermoepidermalen Verbindung. Ausgesprochen verstärkt ist die Verdoppelung der Basallamina jedoch nur bei pathologischen Prozessen (*Briggmann, 1982*). *Stanley et al. (1981)* untersuchten drei verschiedene Antigene der Basalmembran während der epidermalen Wundheilung beim Schwein und fanden, dass

bei der Reepithelialisierung von oberflächlichen Wunden das basallaminäre Laminin und Typ-IV-Kollagen in der anfänglichen dermoepidermalen Wechselwirkung des migrierenden Epithels nicht vorhanden sind, wohl aber das in dieser frühen Phase wichtige Bullous pemphigoid Antigen, das nur in der Lamina rara unter der Zellmembran von Basalzellen von mehrschichtigem verhorntem Plattenepithel vorkommt. Laminin und Typ-IV-Kollagen folgen einige Tage später nach. Im Pferdehuf enthält die Basalmembran viele Ankerfilamente und Ausläufer der Lamina densa, was vermutlich zur Steigerung der Festigkeit dient. Bei der Hufrehe ist die Architektur der Basalmembran schwer gestört (*Marks, 1984; Pellmann, 1995; Pollitt, 1994*).

1.3.5 Oberhaut (Epidermis)

In diesem Abschnitt wird der Bau der Epidermis der menschlichen Haut dargestellt und die relevanten Besonderheiten in der Ballenepidermis werden hervorgehoben.

Die Ballenoberhaut (Epidermis tori ungulae) besteht aus einem mehrschichtigen Plattenepithel, das sich durch seine Vielschichtigkeit und starke Verhornung auszeichnet (*Habermehl, 1996*). Die Ballenoberhaut bildet supra- und peripapillär Hornröhrchen und interpapillär Zwischenröhrchenhorn. Die Anordnung, der Verlauf und die Form der Hornröhrchen in den einzelnen Abschnitten sind den Arbeiten von *Budras et al. (1996), Fürst (1993), Mülling (1993) und Wilkens (1964)* zu entnehmen. Dieser Abschnitt beschränkt sich auf die Beschreibung der wesentlichen Unterschiede zur äußeren Haut und der für die Veränderungen bei der Entstehung des RUSTERHOLZschen Klauengeschwürs und der Wundheilung relevanten Aspekte. Im proximalen nicht fußenden Abschnitt des Ballens bildet die Ballenepidermis unter Durchlaufen eines Stratum granulosum ein weich-elastisches radiergummiartiges Horn, den Weich-Ballen (*Hohmann, 1902*). Der Bereich des Ballenwulstes, den *Mülling (1993)* dem proximalen Ballenabschnitt zurechnet, besteht ebenfalls aus weichem Horn (*Greenough und Weaver, 1997; Lischer, 1998*). Im distalen Abschnitt des Ballensegmentes zwischen den Sohlenschenkeln wird im Gegensatz zum proximalen Ballenabschnitt bei Fehlen eines Stratum granulosum ein Horn mit harter Konsistenz gebildet (Hart-Ballen nach *Habermehl, 1996; Lischer, 1998; Warzecha, 1993*). Physiologischerweise weist das Horn im distalen Abschnitt axial eine leicht konkave Hohlkehlung auf, so dass sich dieser Bereich nicht an der Fußungsfläche beteiligt (*Greenough und Weaver, 1997*). Der abaxiale Bereich ist hingegen plan (*Mülling, 1993*).

1.3.5.1 *Stratum basale*

Die tiefste Zellschicht der Epidermis der menschlichen Haut besteht aus nur einer Lage einer großen Zahl verhältnismäßig kleiner, dicht und regelmäßig aneinandergefügt, meistens prismatischer Zellen (Basalzellen, **Stratum basale**). Diese stecken mit ihren Wurzelfüßchen in der subepidermalen Basalmembran. Dadurch haften sie besser auf der Unterlage, und außerdem wird ihre Grenzfläche mit dem gefäßführenden Bindegewebe zum Zweck des Stoffaustausches vergrößert (*Bucher und Wartenberg, 1997*). Die Basalzellen haben runde, euchromatische Kerne, enthalten Ribosomen und Filamente und sind durch Hemidesmosomen fest an der Basallamina sowie durch Desmosomen an den umgebenden Nachbarzellen verankert (*Stenn, 1988*). Zur Energiegewinnung für die zellulären Stoffwechsellleistungen enthalten die Epidermiszellen zahlreiche Mitochondrien. In dieser und der nachfolgenden Schicht können sich die Zellen teilen und so den zur physiologischen Regeneration notwendigen Ersatz für die in Hornschüppchen umgewandelten Epithelzellen liefern (*Bucher und Wartenberg, 1997*), obwohl die meisten, wenn nicht alle normalen Zellteilungen der Keratinozyten in der Basalzellschicht erfolgen (*Stenn, 1988*). Mitosen sind nicht gleichmäßig auf den ganzen Tag verteilt, sondern die meisten Karyokinesen finden zwischen Mitternacht und 4 Uhr morgens statt (*Bucher und Wartenberg, 1997*). Pro 1000 Basalzellen findet man etwa ein bis zwei Mitosen (*Stenn, 1988*). Zur genauen Darstellung und Beschreibung der einzelnen Mitosephasen sei auf Lehrbücher der Cytologie verwiesen.

Die dicht gedrängten Basalzellen im gesamten Ballenabschnitt der Klaue sind hochprismatisch bei einer Kantenlänge von $10 \times 10 \times 16 \mu\text{m}$ (*Fürst, 1992*) und stehen einlagig mit ihrer Längsachse senkrecht auf der Basalmembran, die dem starken Auf und Ab des Papillarkörpers der Lederhaut folgt (*Mülling, 1998*).

1.3.5.2 *Stratum spinosum*

Auf die Basalzellschicht folgen mehrere - in der äußeren Haut sind es vier bis acht - Lagen polyedrischer Zellen, die mittels zahlreicher Desmosomen und Interzellularbrücken verbunden sind. Durch diese Zytoplasmafortsätze bekommt die Oberfläche der (geschrumpften) Zellen ein stacheliges Aussehen, daher auch die Bezeichnungen Stachelzellen bzw. **Stratum spinosum** (*Stenn, 1988*). In den tieferen Lagen sind die Kerne kugelig und der größte Zelldurchmesser steht, wie bei Basalzellen, noch

senkrecht zur Hautoberfläche. In den höheren Lagen werden die Kerne ellipsenförmig und die Zellen abgeflacht; die größten Kern- und Zelldurchmesser sind jetzt parallel zur Oberfläche ausgerichtet.

Nennenswerter Unterschied des Stratum spinosum des Ballens zu dem der Haut ist die große Zahl an Zellschichten. Auf die Basalzellen folgen bis zu 70 Lagen Spinosazellen. Im Zytoplasma der Spinosazellen nehmen in der ersten Lage die Anzahl und Dicke der Keratinfilamentbündel besonders in den Zellvorsprüngen zu. Erst verlaufen sie noch ungeordnet, dann in der zweiten bis dritten Lage vermehrt längs, quer und ausscherend, so dass sie ein Netz mit wabenartiger Kammerung bilden (*Mülling, 1993*). In den mittleren Lagen nehmen die kräftigen, elektronendichten, längs, quer und teilweise schräg orientierten Keratinfilamentbündel wie auch die amorphen Keratinproteine zwischen ihnen weiter zu, während intakte Mitochondrien, rauhes endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Felder in Zahl und Ausdehnung abnehmen. Die dabei entstehenden Freiräume werden von dichtgepackten Ribosomen eingenommen. Die Keratinfilamente der oberen Lagen sind zu kompakten Bündeln verbacken und füllen gemeinsam mit den amorphen Keratinproteinen das Zytoplasma überwiegend aus. Die Zellorganellen sind bis auf Reste und Membrantrümmer verschwunden (*Mülling, 1998*). Der Interzellularspalt ist in den unteren und mittleren Lagen gleichmäßig eng und wird bei unregelmäßiger Weite in oberen Lagen zunehmend weiter und dabei unregelmäßig und teils blasenförmig. Außer im Bereich der Desmosomen ist er elektronenoptisch leer. Wachsende Mengen feinkörnigen bis homogenen Kittes mittlerer Elektronendichte werden in die Interzellularspalten ausgeschleust.

1.3.5.3 *Stratum granulosum*

Das auf das Stratum germinativum (Stratum basale und Stratum spinosum) folgende **Stratum granulosum** (Körnerschicht) umfasst bei starker Verhornung drei bis fünf, bei schwacher Verhornung jedoch nur eine bis zwei Lagen von abgeplatteten Zellen mit kleineren Kernen, die bereits Anzeichen des allmählichen Unterganges aufweisen. Die Mitochondrien gehen verloren; die aufgespeicherte Energie muss somit für den weiteren Ablauf des Verhornungsprozesses genügen. Der Zelleib enthält stark lichtbrechende paraplasmatrische Keratohyalin granula (*Bucher und Wartenberg, 1997*).

Nur im proximalen Teil des Ballensegmentes ist das Stratum granulosum mit weichem Verhornungstyp vorhanden. Klauenspitzenwärts nimmt die Mächtigkeit des Stratum granulosum allmählich ab, um 2 bis 3 cm distal vom Ballensegmentbeginn über eine nur noch diskontinuierliche Schicht aus einzelnen Zellgruppen (*Mülling, 1993*) völlig zu verschwinden (*Fürst, 1993*). Der Interzellularspalt stellt sich als unregelmäßig breites, helles Band dar. Im distalen Ballenabschnitt ist ein Stratum granulosum gar nicht vorhanden (*Mülling, 1998*). Am Übergangsbereich zwischen proximalem und distalem Ballenabschnitt bilden weicher und harter Verhornungstyp eine Kante (*Lischer, 1998*).

1.3.5.4 Verhornungsgrenze

Der Übergang zu den verhornten Zellen erfolgt als "Sprung in die Verhornung" unter abrupter Veränderung der Zellgestalt und Maskierung der Keratinfilamentbündel sowie im Zwischenröhrchenhorn des proximalen Ballen unter Verlust der Keratohyalin granula. Stellenweise bietet sie ein sägezahnartiges Bild, das durch die Papillen entsteht, die mit ihren mehr oder weniger verhornten Spitzen über die Verhornungsgrenze der interpapillären Epidermis hinaus in das Stratum corneum ragen (*Budras et al., 1996*).

1.3.5.5 Stratum corneum mit jungen und älteren Hornzellen

Die Dicke des **Stratum corneum** (Hornschicht) der äußeren Haut ist je nach Beanspruchung lokal oder individuell verschieden. Im Verlaufe des Verhornungsprozesses sterben die Zellen programmiert ab, der Zellkern wird pyknotisch und verschwindet. Die Zellorganellen werden aufgelöst. Nur das Keratin bleibt erhalten, weil es chemisch und physikalisch sehr widerstandsfähig ist (*Bucher und Wartenberg, 1997*).

Im Ballen liefert das interpapilläre Zwischenröhrchenhorn den dominierenden Anteil der Hornmassen. Am Ballenbeginn noch aus 30 bis 40 Lagen bestehend, gewinnt es kontinuierlich und rasch an Höhe und erreicht mit 600 bis 800 Lagen im Ballenwulst seine volle Entfaltung. Diese Dicke wird in der menschlichen Haut nie erreicht.

Die Hornröhrchen werden in Mark (Bildung suprapapillär) und Rinde (Bildung oberer peripapillärer Bereich) eingeteilt. Eine genaue Beschreibung findet sich bei *Mülling (1993)*. *Budras et al. (1996)* und *Pellmann et al. (1993)* verweisen auf die Architektur des Zellverbandes als hornqualitätsbestimmender Faktor.

1.4 Vorgang der Hornbildung

1.4.1 Definitionen "Keratinisierung" und "Verhornung"

Die Keratinisierung umfasst die Periode der Differenzierung der lebenden Epithelzellen. Sie beginnt mit der mitotischen Teilung der Basalzellen und setzt sich im Stratum spinosum fort. Hier erfolgt die Bildung von spezifischen, filamentären Zytokeratinen, Keratinfilament-assoziierten Proteinen (IFAP, „Filaggrinen“ [Filamente aggregieren]), Komponenten für eine verstärkte Hornzellhülle (cornified cell envelope) und des "membrane coating material" (*Matoltsy, 1976*).

Die Verhornung der Keratinozyten erfolgt in weiteren Differenzierungsschritten der schließlich absterbenden Epidermiszellen im Anschluss an die Keratinisierung (*Budras et al., 1998*). Die Zytokeratinfilamente werden untereinander und mit Keratinfilament-assoziierten Proteinen über Disulfidbrücken zu einer festen Masse verbacken. Gleichzeitig werden Proteine synthetisiert, die sich an der zytoplasmaseitigen Oberfläche der Zellmembran anlagern und die verstärkte Hornzellhülle bilden. Die Keratinozyten sterben programmiert ab. Die Zellorganellen degenerieren und der Zellkern zerfällt in Fragmente (*Matoltsy und Parakkal, 1967*). Die Verknüpfung von Keratinfilamenten und die Verdichtung des Keratin-Matrix-Komplexes schreitet auch im Stratum corneum weiter voran.

1.4.2 Keratine und andere spezifische Syntheseprodukte der verhornenden Epidermiszellen

1.4.2.1 *Keratine*

Keratine sind eine heterogene Familie von filamentären Polypeptiden, die in Wasser und nichtionischen, neutralen Puffern unlöslich sind (*Baden, 1984; Rothman, 1954*). Sie haben ein Molekulargewicht von 40 bis 70 kd (*Steinert et al., 1984*), beim Rind von 41 bis 80 kd (*Budras et al., 1998*) bzw. beim Pferd 40 bis 80 kd (*Grosenbaugh und Hood, 1992*), sind nach *Bowden et al. (1987)* und *Cohlberg (1993)* charakteristisch für alle Epithelgewebe (Haar, Haut, Nägel, Horn, Wolle, Epidermis, Cornea, Oesophagus u.a. Epithelien) und liefern die Bausteine für 10-nm Tonofilamente (*Cooper und Sun, 1986*), die einen Teil des Zytoskelettes darstellen (*Bowden et al., 1987*). Diese epithelialen Polypeptide werden in der Literatur verschieden benannt: Präkeratine (*Baden und Kubilus, 1983*) und SC-Keratine (*Bowden et al., 1984*), Keratin-Intermediärfilament-Proteine (*Bowden et al., 1987*), Zytokeratine (*Bloemendal*

und Pieper, 1989; Moll et al., 1982; Quinlan et al., 1985), Keratinproteine (Bragulla et al., 1994), α -Keratin-Polypeptide (Steinert und Idler, 1975) und Keratine (Eichner et al., 1985; Fuchs und Weber, 1994; Grosenbaugh und Hood, 1992). Die aus diesen Bausteinen gebildeten 10-nm Tonofilamente sind in der Literatur auch als epidermale Tonofilamente (Bowden et al., 1984), Intermediärfilamente der Epithelzellen (Bloemendal und Pieper, 1989), Keratinfilamente (Aebi et al., 1983), Keratinintermediärfilamente (Steinert, 1993), Zytokeratinfilamente (Moll et al., 1982) und Zytokeratinintermediärfilamente (Quinlan et al., 1985) zu finden.

Aufgrund ihrer biochemischen (isoelektrischer Punkt pI^1 nach Moll et al., 1982) und immunologischen (Reaktion mit monoklonalen Antikörpern AE1 und AE3) Eigenschaften, Art der Exprimierung (Eichner et al., 1984) und ihres Molekulargewichtes werden die Keratine in zwei Gruppen eingeteilt (Quinlan et al., 1985). Die Keratine vom Typ I sind eher kleiner (40 bis 64 kd) und saurer (pI 4,8 bis 5,7). Die meisten Keratine dieser Gruppe werden vom Antikörper AE1 erkannt. Die Keratine vom Typ II sind größer (54 bis 70 kd) und basischer (pI 5,8 bis 8,0) und werden vom Antizytokeratin AE3 erkannt (Bowden et al., 1987).

Spezifische saure und basische humane Keratine werden häufig zusammen exprimiert und bilden ein Keratinpaar (Eichner et al., 1985). Das Konzept der Keratinpaare beim Menschen ist auf die bovinen Keratine übertragbar. Keratine mit ähnlichem Größenrang bilden jeweils ein Paar. In jedem Paar ist der basische Teil um ca. 8 bis 10 kd, beim Rind bis zu 15 kd, größer als das saure (Cooper und Sun, 1986). Das 56 / 48 kd-Keratinpaar ist charakteristisch für hyperproliferative Keratinozyten und wird in vivo nur während der Wundheilung, im Falle hyperproliferativer Hautkrankheiten und in Karzinomzellen exprimiert (Sun et al., 1985).

Zwei monomere Proteinuntereinheiten werden zu einem superspiralisierten Heterodimer aus einem Typ I- und einem Typ II-Polypeptid zusammengefügt (Bloemendal und Pieper, 1989; Cohlberg, 1993; Eichner et al., 1985). Dimere von Keratinproteinen verbinden sich zu stabilen Tetrameren (Fuchs und Weber, 1994) bzw. Protofilamenten von 2 bis 3 nm Durchmesser. Zwei antiparallel orientierte Protofilamente finden sich zu Protofibrillen zusammen und bilden ein Oktamer aus acht Untereinheiten mit 4,5 nm Durchmesser. Vier helikal links umeinander gewundene Proto-

¹ Als isoelektrischen Punkt eines Proteines bezeichnet man den pH-Wert, bei dem die Nettoladung des Proteines Null beträgt, das heißt, alle Einzelladungen sind gegeneinander ausgeglichen (Stryer, 1991).

fibrillen bilden ein Keratinfilament von acht bis 12 nm (*Aebi et al., 1983; Eichner et al., 1985*). Damit besteht ein Filament aus 32 Polypeptidsträngen oder Präkeratinmolekülen.

Tabelle 1: Keratinproteinpaare beim Menschen und beim Rind im Vergleich

Typ	MG (Nr.) beim Menschen (kd) nach <i>Moll et al., 1982</i>	MG beim Rind (kd) nach <i>Cooper und Sun, 1986</i>	Keratin- nummer beim Rind nach <i>Schiller et al., 1982</i>	Reaktion mit AK	Typ	MG (Nr.) beim Menschen (kd) nach <i>Moll et al., 1982</i>	MG beim Rind (kd) nach <i>Cooper und Sun, 1986</i>	Keratin- nummer beim Rind nach <i>Schiller et al., 1982</i>	Reaktion mit AK	Vorkomm en beim Rind
I	56,5 (10)	56,5	(10)	AE1	II	65-67 (1,2)	67	(1-3)	AE3	Flotzmaul
I	56,5 (10)	54	(13,14)	AE1	II	65-67 (1,2)	62-65	(4,5)	AE3	Haut
I	55 (12)	56	(11,12)	-	II	64 (3)	66	(1-3)	AE3	Cornea
I	51 (13)	43	(18)	-	II	59 (4)	58	(6)	AE3	Oeso- phagus
I	50 (14,15)	50	(16)	AE1	II	58 (5)	58	(6)	AE3	Keratino- zyten
I	46/48 (16,17)	46	(19)	-	II	56 (6)	57	(7)	AE3	hyperproli- ferative Keratinosz.
I	45 (18)	45	(21)	-	II	52 (8)	55	(8)	AE3	einfaches Epithel
I	40 (19)	41	(22)	AE1						

Bestimmte Keratin-Polypeptide werden in verschiedenen Epithelien (*Steinert et al., 1984*) und hier in unterschiedlichen lebenden Lagen der Epidermis synthetisiert (*Bragulla und Mülling, 1992*). Daraus resultiert eine unterschiedliche Keratinzusammensetzung in den Zellen während ihrer terminalen Differenzierung (*Fuchs und Green, 1980*), die im Verlauf des Keratinisationsprozesses auch noch umgewandelt wird (*Rothman, 1954*). Die Keratinsyntheseaktivität ist in den Suprabasalzellen höher als in den Basalzellen und nimmt in den oberen Granulosazellen wieder ab.

Die Intermediärfilamente der Epithelzellen (Keratinfilamente) erfüllen als Bestandteil des Zytoskelettes (*Bloemendal und Pieper, 1989; Budras et al., 1998; Grosenbaugh und Hood, 1992*) mechanische Funktion (*Steinert et al., 1984*). In der lebenden Klauenepidermis des Rindes werden nach *Steinert und Iidler (1975)* und *Milstone und McGuire (1981)* sieben bzw. acht filamentbildende Polypeptide mit MG von 49 bis 65 kd (*Cooper und Sun, 1986*) gefunden. *Hochstetter (1998)* weist in der verhornten

Ballenepidermis des Rindes vier saure und zwei basische Zytokeratine mit MG von 44,5 bis 57,5 kd nach.

1.4.2.2 *Intermediärfilament-assoziierte Proteine und Keratohyalingranula*

Die Intermediärfilament-assoziierten Proteine (IFAP) des Epithels erscheinen in der Literatur unter den Begriffen Keratinfilament-assoziierte Proteine (*Dale et al., 1985*), Keratin-Intermediärfilament-assoziierte Proteine (*Steinert, 1993*), Keratohyalin (*Baden, 1984*), Filaggrine (*Dale et al., 1997; Gan und Steinert, 1993; Hintner, 1985*) und amorphe Keratine (*Budras und Seidel, 1992; Matoltsy, 1976; Mülling et al., 1992b und 1994c*). Es handelt sich hierbei um basische (*Baden, 1984*), globuläre, wasserunlösliche, histidinreiche Proteine mit einem MG von 15 bis 30 kd. Sie zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren aus (*Budras et al., 1998; Grosenbaugh und Hood 1992; Steinert und Roop, 1988*). Filaggrine werden in den oberen Spinoso- und Granulosazelllagen synthetisiert (*Baden, 1984*). Sie werden zunächst als inaktive Profilaggrine (Polyproteinvorläufer) mit einem MG von 300 kd (*Hintner, 1985*) bzw. 550 kd (*Dale et al., 1985*) gebildet. Diese sind lange Ketten aus hintereinanderliegenden Kopien von Filaggrinen und hydrophoben Verbindungssequenzen (*Gan und Steinert, 1993*). Dieser phosphorylierte Vorläufer wird am Übergang zum Stratum corneum rasch zu Filaggrinen abgebaut (*Hintner, 1985*). Die so entstandenen Filaggrine aggregieren das bestehende Netzwerk aus Keratinfilamenten und bewirken dadurch ein Zusammenfallen des Keratin-Zytoskelettes und eine schnelle Abflachung der verhornenden Epidermiszellen (*Gan und Steinert, 1993*). Dieser Komplex scheint in den oberen Lagen des Stratum corneum zu freien Aminosäuren zu dissoziieren (*Baden, 1984*). Die amorphen Proteine sorgen über eine Stabilisierung des Netzwerkes für die Festigkeit der Hornzelle (*Matoltsy, 1976*). Keratine und Filaggrine liegen in den Keratinozyten und funktionieren als Teil des Zellskelettes (*Grosenbaugh und Hood, 1992*). Filaggrin funktioniert als vorübergehendes spezifisches filamentvernetzendes Protein, das die Bildung dauerhafter Disulfidbrücken durch präzise Anordnung der Keratinfilamente erleichtert (*Dale et al., 1985*).

In Epidermisbereichen, die ein weiches Horn bilden (z.B. Haut und Ballen), werden in einer Vorstufe der Verhornung Profilaggrine in basophil reagierenden Keratohyalingranula zwischengespeichert. Die mit Keratohyalingranula angefüllten flachen Keratinozyten bilden das für den weichen Typ der Verhornung charakteristische

Stratum granulosum. In Epidermisbereichen, die ein hartes Horn bilden (Kron- und Sohlenepidermis der Zehenendorgane), ist kein Stratum granulosum ausgebildet. Keratohyalin granula, die im Verlauf des als "weichen Verhornungstypes" bezeichneten Differenzierungsprozesses gebildet werden (*Bragulla und Mülling, 1994*), stellen eine Speicherform der IFAP dar. Die als Profilaggrin synthetisierten und gespeicherten Proteine werden im oberen Stratum granulosum in den Übergangszellen zur Verhornung in Filaggrin umgewandelt (*Dale et al., 1985*), ein Vorgang, der auch als "processing" bezeichnet wird (*Parry und Steinert, 1992*). Beim Vorgang der Freisetzung der Filaggrine kommt es zur Auflösung der Keratohyalin granula und deren strukturelle Auflockerung (*Mülling, 1993*).

1.4.2.3 *Membrane coating material in membrane coating granules*

Membrane coating granules (MCG) sind submikroskopisch kleine kugelförmige bis rundlich-ovale, spezifische zytoplasmatische Zellorganellen der epithelialen Spinosazellen (*Hayward, 1979; Matoltsy und Parakkal, 1965*) mit dreilagiger Hüllmembran und einer lamellären Binnenstruktur (*Hashimoto, 1971b; Landmann, 1988; Matoltsy, 1966*). Sie enthalten das membrane coating material (MCM), das neben geldrollenartig gestapelten Phospholipidlamellen auch aus Enzymen (z.B. saure Phosphatase) und feinkörnigen Glykoproteinen besteht (*Mülling et al., 1992a*). Das MCM wird auch unter den Begriffen intercellular cementing substance (*Bragulla und Mülling, 1992; Budras et al., 1998*), Kittsubstanz (*Budras und Bragulla, 1991*) und Interzellularkitt (*Mülling und Budras, 1998*) gefunden und von vielen Autoren mit dem die Ziegelsteine verbindenden Mörtel einer Ziegelsteinmauer verglichen (*Budras et al., 1998*). Es sind die einzigen bekannten sekretorischen Syntheseprodukte der Keratinozyten (*Landmann, 1988; Mülling et al., 1994a*). Gebildet werden die MCG in den lebenden, keratinisierenden Epidermiszellen des unteren Stratum spinosum (*Hayward, 1979; Mülling und Budras, 1998*), wahrscheinlich vom Golgi-Apparat im Zusammenhang mit dem rauhen endoplasmatischen Retikulum (*Landmann, 1988; Matoltsy und Parakkal, 1965*), da sie im Zytoplasma in direkter Nachbarschaft des Golgi-Apparates und des rauhen endoplasmatischen Retikulums im perinukleären Raum sichtbar werden (*Matoltsy, 1966*).

In den oberen Spinoso- bis Granulosazellschichten wandern die MCG in die Zellperipherie und konzentrieren sich besonders am distalen Zellpol, wo sie sich unter der Zellmembran aufreihen (*Mülling und Budras, 1998*). Im oberen Stratum spinosum

geben sie ihren Inhalt - das MCM - durch Exozytose in den Interzellularspalt ab (Mülling *et al.*, 1992a). Ihre dreilagige Hüllmembran lagert sich dabei an die Zellmembran an und verschmilzt mit dieser (Landmann, 1988; Matoltsy und Parakkal, 1965). Nach der Exozytose erscheinen die lamellären oder feinkörnigen Strukturen im Interzellularspalt (Hayward, 1979). Die kurzen Membranstapel fusionieren zu großflächigen, blattartigen Membrananlagen (Budras und Bragulla, 1991). Der Interzellularspalt wird zwischen den Desmosomen mit Kitt gefüllt und dabei fortschreitend blasenartig erweitert (Mülling und Budras, 1998). Mit seiner zunehmenden Füllung nimmt die Zahl der gap junctions ab (Hashimoto, 1971b).

Die wichtigsten Funktionen des MCM bestehen in der festen mechanischen Verbindung der Zellen untereinander durch die Glykoproteine (Bragulla und Mülling, 1994; Mülling *et al.*, 1994a), dem Aufbau einer Permeabilitätsbarriere durch die Lipide (Budras *et al.*, 1998; Landmann, 1988), der Desquamation und dem Abbau von Zellorganellen und Desmosomen durch die Enzyme (Budras und Bragulla, 1991; Budras *et al.*, 1989; Budras und Seidel, 1992). In der Klauenepidermis dominiert die Adhäsionsfunktion des Kittes, d.h. ein feingranulärer Glykoproteinanteil, besonders in mechanisch stark beanspruchtem hartem Horn. Für die Stabilität der Zellverbindungen ist nicht nur die qualitative Zusammensetzung des Kittes entscheidend, sondern auch seine Menge sowie die Verankerung des Kittes über Zelladhäsionsmoleküle in der Zellmembran (Mülling und Bragulla, 1994; Mülling *et al.*, 1994a).

1.4.2.4 *Marginales Band und cornified cell envelope*

Das elektronendichte marginale Band wird im Abschlussstadium der Differenzierung der Epidermiszellen am Übergang zum Stratum corneum auf das innere Blatt der dreilagigen Zellmembran abgelagert (Budras *et al.*, 1989; Matoltsy, 1976) und bildet als Protein zusammen mit den inneren Zellmembranresten als Lipidmonolayer die verstärkte cornified cell envelope. Zuerst ist das marginale Band unregelmäßig dick, später wird es dicker und umrandet die gesamte Zellperipherie. Schließlich wird es mit der Ausreifung der Hornzellen durch die wachsende Elektronendichte des Zelleibes maskiert (Hashimoto, 1971a). Die Keratinfilamente als Endoskelett strahlen in das marginale Band als Ektoskelett ein und verbinden sich mit ihm zu einem kontinuierlichen Stützskelett der Hornzelle. Die cornified cell envelope übernimmt eine Schutzfunktion für die Keratinproteine in der Zelle (Candi *et al.*, 1995) gegen Proteasen und eine Stütz- oder Stabilisierungsfunktion (Mülling, 1993).

2. Die Wundheilungsvorgänge an der äußeren Haut

2.1 Ziele und Definition der Wundheilung

Die Wundheilung ist der natürliche Prozeß am Körper, eine Verletzung zu reparieren (*Baron, 1983; Cooper, 1990*). Dabei wird zerstörtes Gewebe durch lebendes Gewebe ersetzt. Dieses umfasst die Regeneration, das ist die Wiederherstellung des normalen Zustandes, und die Reparation, d.h. den Ersatz des ursprünglichen Gewebes durch funktionell minderwertiges Narbengewebe, das sich strukturell und damit funktionell vom Ausgangsgewebe unterscheidet (*Desai, 1997; Silver, 1979*). Das ideale Ergebnis ist die rasche Regeneration, die zur perfekten Wiederherstellung der Form und Funktion führt (*Dyson, 1997*).

Wundheilung ist ein dynamischer, komplexer und genau geordneter, biologischer Prozess aus Chemotaxis, Migration, Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen (im Wesentlichen Thrombozyten, polymorphkernige Granulozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen) und Komponenten der extrazellulären Grundsubstanz. Die Vorgänge werden von Wachstumsfaktoren koordiniert (*Aukhil et al., 1996; Coerper et al., 1996; Diegelmann, 1997; Hosgood, 1995; Nanney, 1990; Schaffer und Nanney, 1996*). Struktur, Herkunft, Empfängerzellen, Funktionen, Wirkung und Rezeptoren der beteiligten Wachstumsfaktoren wurden von *Ashcroft et al. (1997a)*, *Bennett und Schultz (1993)*, *Elangbam et al. (1997)*, *Greenhalgh (1996)* und *Mutsaers et al. (1997)* beschrieben. Kutane Wundheilung wird meistens in drei sich zeitlich überlappende Phasen unterteilt:

- (I) Entzündung,
- (II) Proliferation,
- (III) Reifung und Umbildung (*Bauer und Aiken, 1989; Bryant, 1987; Casey, 1994; Clark, 1993a; Fitch und Swaim, 1995; Kirsner und Eaglestein, 1993; Lambert et al., 1984; Moulin, 1995; Tibbs, 1997; Wokalek und Ruh, 1991*).

Einige Autoren setzen den drei Phasen noch eine oder zwei weitere Phasen voran:

- (-) Verletzung (*Banks, 1993; Pollack, 1984*) und
- (-) Hämostase (*Baron, 1983; Desai, 1997*). *Millikan (1981)* bezeichnet diese Phase als Gefäßstadium, *O'Hanlon-Nichols (1995)* und *Hunt (1990)* als Koagulation, die für andere Autoren (*Dyson, 1997; Tibbs, 1997*) Bestandteil der Entzündungsphase ist.

Tabelle 2: Wundheilungsstadien nach verschiedenen Autoren

Autoren	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
<i>Ashcroft et al., 1997b</i>			Reepithelialisation	Grundsubstanz-Ablagerung	Umbildung
<i>Banks, 1993</i>	Verletzung	Einleitung	Entzündung	Proliferation	Reifung
<i>Baron, 1983</i>		Hämostase	Entzündung	Zelluläre Proliferation	Narbenreifung
<i>Bertone, 1989</i>		Unmittelbares Heilungsstadium	Frühes Heilungsstadium	Mittleres Heilungsstadium	Spätes Heilungsstadium
<i>Desai, 1997</i>		Hämostase	Entzündung	Proliferation	Umbildung
<i>Hunt, 1990</i>		Koagulation	Entzündung	Fibroplasie, Matrixdeposition, Angiogenese, Epithelisation, Kontraktion	
<i>Longaker et al., 1989</i>		Blutkoagulation	Reepithelialisation	Kapillarsprossung	Umbildung
<i>Millikan, 1981</i>		Gefäßstadium	Entzündung	Heilung und Proliferation	Reifung und Umbildung
<i>O'Hanlon-Nichols, 1995</i>		Koagulation	Entzündung	Regeneration	Reifung
<i>Pollack, 1984</i>	Verletzung		Entzündung	Fibroblasten und Epithel	Umbildung
<i>Schaffer und Nanney, 1996</i>			Akute Entzündung	Granulationsgewebebildung, Epithelisierung	Gewebeumbildung

Abschürfungen der Epidermis ohne Schädigung der darunter liegenden Dermis heilen gewöhnlich durch ausschließliche epidermale Regeneration (*Silver, 1979*). Diese besteht aus der mitotischen Aktivität des Stratum basale der dem Wundrand benachbarten Epidermis, Migration der Basalzellen zur Wundmitte zum Zweck der Wundabdeckung (*Banks, 1993*) und der anschließenden Differenzierung und Keratinisierung (*Odland und Ross, 1968*).

2.2 Verletzung, Insult

Eine von außen zugefügte, tiefe Verletzung der Haut penetriert zunächst die Epidermis und trennt dabei benachbarte Epithelzellen voneinander sowie von der Basalmembran (*Vogt und Eriksson, 1992*), bevor sie die Dermis erreicht und dort Bindegewebe und enthaltene Blutgefäße durchtrennt (*Martin, 1996*). Dabei weist auch das Endothel Defekte auf und das Blut, das in den Wundspalt austritt (*Clark,*

1993b; Pollack, 1979), kommt dort mit den subendothelialen Kollagenfasern und Laminin der vaskulären Basalmembran in Berührung (Waldorf und Fewkes, 1995). Es kommt zur Blutung (Lambert et al., 1984), lokalem Zelltod und Kontamination mit Mikroorganismen (Banks, 1993).

2.3 Blutstillung, Hämostase

Die unmittelbare Reaktion auf eine Blutgefäßdurchtrennung ist die Gerinnung des im Gefäßlumen und im Wundspalt befindlichen Blutes (Fowler, 1989). Im Blut zirkulierende Thrombozyten heften sich an die freigelegten basallaminären Komponenten an (Kiritsy et al., 1993). Diese Adhäsion aktiviert die Thrombozyten, die daraufhin ihre Form ändern (Metamorphose von Plättchen zu Kugeln mit Pseudopodien nach Silbernagel und Despopoulos, 1991) und als Granula gespeicherte Stoffe sezernieren (Martin et al., 1992; Witte und Barbul, 1997). Diese sind sehr mannigfaltig (Bennett und Schultz, 1993; Martin, 1996) und wirken aggregationsstimulierend, adhäsionsfördernd (Fibronektin), vasokonstriktorisch (Serotonin), mitogen und chemotaktisch (Kirsner und Eaglstein, 1993). Schließlich kommt es zur massenhaften Zusammenballung (Aggregation) der Thrombozyten (Clark, 1993a; Cooper, 1990). Dieser sog. weiße Thrombus führt zu einer vorläufigen Abdichtung des Defektes (Clark, 1993b; Kiritsy et al., 1993), wobei die vorübergehende Vasokonstriktion, die nur etwa zehn Minuten anhält (Johnston, 1990), dazu beiträgt (Lievens und Leduc, 1978). Das Gerinnsel vermindert weiteren Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Proteinverlust (Diegelmann, 1997) und versiegelt die verletzte Region (Winter, 1978). Gleichzeitig mit dieser Thrombozytenphase wird die Fibrinogenphase durch zwei weitere Systeme in Gang gesetzt: (1.) ein exogenes/extrinsisches System, dessen Auslöser die bei der Gewebeerletzung freiwerdenden Gewebefaktoren (Gewebsthrombokinase) sind (Waldorf und Fewkes, 1995) und (2.) ein endogenes/intrinsisches System, das durch den Kontakt eines Gerinnungsfaktors (XII) des Blutes mit den Kollagenfasern der subendothelialen Basalmembran gestartet wird (Witte und Barbul, 1997). Beide Systeme aktivieren einen Plasmafaktor, der zusammen mit anderen Faktoren Prothrombin zu Thrombin und dieses wiederum Fibrinogen zu Fibrin umwandelt (Hunt, 1990; Martin et al., 1992). Fibrin besteht aus Fasern, die sich miteinander im Plättchengerinnsel vernetzen und so eine Art Filz bilden (Bertone, 1989), der zusammen mit den Thrombozyten und Erythrozyten den endgültigen ("gemischten" oder roten) Thrombus darstellt (Schaffer und Nanney, 1996). Bei der Blutgerinnung

muss verhindert werden, dass es über die lokale Reaktion hinaus zu einer ausgedehnten Gerinnung im Gefäßsystem kommt (Thrombose). Eine wichtige Funktion haben dabei u.a. Antithrombin 3 aus dem Blutplasma und Prostazyklin aus intakten Endothelzellen, die u.a. die Thrombozytenaggregation hemmen (*Kirsner und Eaglstein, 1993*). Das Gerinnsel im Wundspalt ist eine vorläufige, provisorische Grundsubstanz für die Invasion von Entzündungszellen und die spätere Migration von Fibroblasten und Epithelzellen (*Clark, 1993b; Davidson, 1995; Pollack, 1979; Vogt und Eriksson, 1992*) und besteht aus Fibrin, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin, Tenascin u.a. (*Clark et al., 1996; Martin, 1997; Nodder und Martin, 1997*). Außerdem besorgt es den Zusammenhalt schwacher Wundränder (*Heughan und Hunt, 1975; Mutsaers et al., 1997*) und einen Verschluss gegen das Eindringen von Mikroorganismen (*Wokalek und Ruh, 1991*).

2.4 Entzündung

Die Entzündungsphase ist eine Periode aktiver zellulärer Migration (*Shamberger, 1985*) und bereitet das Wundgebiet auf die nachfolgende Reparatur vor (*Baron, 1983*), indem ein optimales Milieu geschaffen wird (*Fowler, 1989; Millikan, 1981*). Sie dauert einige (*Bryant, 1987*) bzw. bis zehn Tage (*Waldorf und Fewkes, 1995*). Die Angaben schwanken so stark, weil die Dauer von verschiedenen Faktoren, wie Kontaminationsstärke, Ausdehnung der Gewebeerstörung und Infektion abhängig ist (*Banks, 1993*). Anhand der Art der prädominierenden Entzündungszellen kann man diese Phase in ein akutes (polymorphkernige Granulozyten) und ein chronisches (Makrophagen) Stadium einteilen (*Dyson, 1997*). Die Hauptaufgaben des Entzündungsprozesses bestehen darin, Nährstoffe in die Wundregion zu bringen, nekrotisches Gewebe, Zelltrümmer und eingedrungene Bakterien abzutransportieren und Stimuli für die Heilung zu liefern (*Johnston, 1990*).

Die vasoaktiven Substanzen, die bei der Degranulation der Thrombozyten und aus geschädigten Zellen (*Casey, 1994*) freigesetzt wurden, führen zu einer Vasodilatation und erhöhen die Gefäßpermeabilität in den intakten benachbarten Gefäßen (*Cooper, 1990; Witte und Barbul, 1997*). Damit erhöhen sie den lokalen Blutfluss und die Verfügbarkeit über Substrate und Nährstoffe (*Pollack 1979*), verlangsamen aber den Blutstrom. Plasma (Wasser, Plasmaproteine, Elektrolyte und chemische Substanzen) tritt aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe aus (*Lievens und Leduc, 1978*). Es kommt zur Ödembildung (*Baron, 1983; O'Hanlon-Nichols, 1995*). Die ersten Entzün-

dungszellen, die in dominierender Menge das Wundgebiet besiedeln, sind die polymorphkernigen Granulozyten (*Gillitzer, 1996; Kirsner und Eaglstein, 1993*). Sie reagieren auf chemotaktische Substanzen (*Greenhalgh, 1996; Kiritsy et al., 1993; Martin, 1996; Martin, 1997*) aus Thrombozyten, eingedrungenen Bakterien und abgestorbenen Zellen (*Diegelmann, 1997*). Dabei heften sich die an den Gefäßrand getretenen (Margination) Leukozyten mit Zell-Adhäsions-Molekülen (Integrine, heterodimerische Komplexe nach *Clark, 1993a*) an das Endothel lokaler Gefäße (Adhäsion) und beginnen, per diapedesin zwischen den Endothelzellen durch die Gefäßwand hindurchzudringen (*Martin et al., 1992*). Um die Basalmembran der Gefäße zu passieren, bedienen sie sich ihrer Kollagenase (*Waldorf und Fewkes, 1995*). Der Austritt einer einzelnen Zelle scheint einen definitiven Spalt in der Gefäßwand zu hinterlassen, denn andere Leukozyten und rote Blutkörperchen folgen dem selben Weg (*Johnston, 1990*). Sie migrieren aktiv, amöboid zum Wundzentrum (*Dyson, 1997*). Dort angekommen widmen sie sich der Phagozytose der Bakterien, abgestorbenen Zellen, Zelltrümmer und Fremdmaterialien (*Casey, 1994; Heughan und Hunt, 1975; Hunt, 1990; Millikan, 1981; Mutsaers et al., 1997*). Diese akute, frühe Entzündungsphase dauert die ersten zwei bis drei Tage (*Banks, 1993*). Die Freisetzung vasoaktiver und chemotaktisch wirksamer Substanzen und Wachstumsfaktoren wird alsdann auch von den Granulozyten übernommen, bevor sie als kurzlebige Zellen (*Lambert et al., 1984*) im Wundschorf eingefangen werden, durch Verdunstung vertrocknen (*Pollack, 1984*), absterben und der Lysis anheim fallen (*Bauer und Aiken, 1989*). Dabei hinterlassen sie intrazelluläre Enzyme und steigern den Entzündungsprozess (*Bertone, 1989*). Allmählich gewinnen Makrophagen im Wundgebiet die Überhand (*Winter, 1978*) und leiten den Übergang zur späten Entzündungsphase ein (*Schaffer und Nanney, 1996*), in der ein chronisches Infiltrat vorherrscht (*Desai, 1997*). Zirkulierende Monozyten wandeln sich im Gewebe in Makrophagen und vielkernige Riesenzellen um (*Bauer und Aiken, 1989*). Ihre Mithilfe bei der Wundheilung ist essentiell und unverzichtbar (*Lambert et al., 1984; Moulin, 1995; Wokalek und Ruh, 1991*). Sie setzen die Phagozytose auch der abgestorbenen Granulozyten fort (*Fowler, 1989*), sezernieren Wachstumsfaktoren zur Fibroblastenproliferation, zur Synthese von extrazellulärem Material und für die Angiogenese (*Tibbs, 1997*). Erst wenn die Wunde sauber und frei von Infektion ist, schreitet die Heilung fort (*Bryant, 1987*). Die Bildung von chemotaktischen Stoffen sistiert dann (*Clark, 1993b*).

2.5 Proliferation

In der proliferativen Phase herrscht rege mitotische Aktivität von Fibroblasten (zur Fibroplasie), Endothelzellen (zur Blutgefäßneubildung) und epidermalen Zellen (zur Reepithelialisierung) vor (*Banks, 1993*). Granulationsgewebebildung ist die erste wirkliche Reparaturphase und umfasst das Eindringen von Fibroblasten und Kapillaren in die Wunde (*Bauer und Aiken, 1989*). Der Name Granulationsgewebe leitet sich vom granulären Erscheinungsbild der neu gebildeten Blutgefäße in dem neuen Gewebe ab (*Baron, 1983*). Neben den Blutgefäßen und Fibroblasten besteht Granulationsgewebe aus Makrophagen im lockeren Bindegewebe, die gemeinsam in den Wundspalt wandern (*Dyson, 1997*). Die proliferative Phase beginnt etwa drei bis vier Tage nach der Verletzung (*Tibbs, 1997*) und erstreckt sich bis zum 14. (*Banks, 1993*) bzw. 20. Wundheilungstag (*Cooper, 1990*).

Die drei verschiedenen oben genannten dermalen Zelltypen und die Epithelzellen sind an vier gleichzeitig ablaufenden Reaktionen beteiligt: Fibroplasie, Wundkontraktion, Blutgefäßneubildung in der Dermis und Reepithelialisierung in der Epidermis (*Clark, 1993b*). Zur besseren Übersicht werden sie getrennt voneinander beschrieben.

2.5.1 Fibroplasie

Die Fibroplasie resultiert aus der Proliferation und Migration von Fibroblasten sowie der Ablagerung von extrazellulärer Grundsubstanz (*Clark, 1993a*) als Bestandteil der Granulationsgewebebildung (*Baron, 1983; Kirsner und Eaglstein, 1993*). Undifferenzierte, primitive, perivaskuläre Mesenchymzellen wandeln sich im wundnahen Gewebe auf aktivierende Reize aus Makrophagen u.a. in migratorische Fibroblasten um (*Hunt, 1990*) und wandern zunächst durch das Blutgerinnsel aus Fibrin, Fibronectin und Vitronectin in den Wundspalt (*Bauer und Aiken, 1989*). Da Zellen wie Fibroblasten schnell daran anheften und sich davon ablösen können, benutzen sie das Fibronectin als "Gleitschiene", über die sie durch die Wunde wandern (*Moulin, 1995*). Auf ihrem Weg in die Wunde lagern die Fibroblasten Grundsubstanz ab, die zunächst aus zusätzlichem Fibronectin (*Dyson, 1997*), später aus Kollagen besteht (*Martin et al., 1992; Waldorf und Fewkes, 1995; Witte und Barbul, 1997*). Zur Kollagensynthese siehe *Cooper (1990), Diegelmann (1997), Heughan und Hunt (1975), Pollack (1979) und Pollack (1984)*. Das erste, vorläufige Kollagen ist noch unreif,

löslich, unorganisiert und gelatinös (*Bryant, 1987; Winter, 1978*). Es wird von reifem, unlöslichen Kollagen abgelöst, das zur Steigerung der Zugfestigkeit in der Wunde beiträgt (*Doillon et al., 1985*).

2.5.2 Blutgefäßneubildung

Die Fibroplasie ist nur möglich, wenn begleitend neue Blutgefäße für Sauerstoff- und Nährstofftransport gebildet werden (*Johnston, 1990*). Stimuliert durch angiogene Reize (Gewebehypoxie, Laktat) sezernieren aktivierte Endothelzellen Plasminogen-Aktivator und Kollagenase, um die umgebende Basalmembran zu fragmentieren (*Detmar et al., 1997; Flamme und Risau, 1995; Lambert et al., 1984; Tibbs, 1997*). Dann beginnen die Endothelzellen unter vorheriger Aussendung von Pseudopodien durch die fragmentierte Basalmembran in den perivaskulären Spalt zu migrieren. Andere Zellen folgen nach. Im Gefäß verbliebene Endothelzellen proliferieren zur Bereitstellung weiterer Endothelzellen für die Angiogenese (*Kiritsy et al., 1993*). Schließlich teilen sich viele Endothelzellen im neu gebildeten Gefäß. Die kapillären Sprossen wachsen mit 0,4 bis 1,0 mm pro Tag rasch zur freien Oberfläche des Granulationsgewebes, verzweigen sich, vereinigen sich, kanalisieren und bilden ein Kapillargeflecht (*Bauer und Aiken, 1989; Clark, 1993b*).

2.5.3 Wundkontraktion

Die Wundkontraktion ist ein aktiver Prozeß, bei dem die Fläche einer tiefen, offenen Wunde durch starke zentripetale Bewegung der umgebenden Haut je nach Lage um 50 bis 99 % reduziert (*Bertone, 1989*) und damit die Reepithelialisierung erleichtert wird (*Martin, 1997*). Sie ist von Myofibroblasten abhängig (*Martin, 1996*) und wird durch Wachstumsfaktoren (*Desmoulière, 1995*) und Signalen aus der Extrazellulärsubstanz stimuliert (*Clark, 1993a*).

Die meisten, wenn nicht alle Myofibroblasten entwickeln sich um den sechsten bis zehnten Wundheilungstag (*Wokalek und Ruh, 1991*) aus lokalen Fibroblasten oder möglicherweise weniger differenzierten Mesenchymzellen (*Schaffer und Nanney, 1996*). Myofibroblasten unterscheiden sich ultrastrukturell, chemisch, immunologisch und funktionell von normalen Fibroblasten. Sie enthalten Bündel von parallelen Filamenten, die entlang der Längsachse der Zelle orientiert sind und sich an dichten Körperchen (dense bodies) verankern (*Gabbiani et al., 1978*). Zellkerne mit Einkerbungen oder tiefen Furchen und viele interzelluläre Verbindungen (gap junctions)

sind für Myofibroblasten typisch (*Pollack, 1984*). Ihre Zelloberfläche ist oft von einem basallaminaähnlichen Belag bedeckt, darunter befindet sich eine elektronendurchlässige Lamina rara (*Montandon et al., 1977*). Sie verhalten sich wie glatte Muskelzellen, die sich auf bestimmte Reize kontrahieren bzw. erschlaffen. Wie glatte Muskelzellen enthalten sie auch Bündel an kontraktilen α -Aktin, die an der zytoplasmatischen Seite der Zellmembran liegen (*Johnston, 1990*). Dabei sind die Myofibroblasten entlang der Kontraktionslinien fest an das Wundbett und die Wundränder angeheftet (*Dyson, 1997*). Das aktive Zusammenziehen des Zytoskelettes führt zu einem Ziehen an benachbarten Zellen und der umgebenden Extrazellulärschicht (*Mutsaers et al., 1997*). Das Bindegewebe wird verdichtet und die Wunde geschlossen (*Clark, 1993a*). Zur Spannungsreduktion reagiert die intakte, durch die Kontraktion gespannte benachbarte Haut mit intussuszeptivem Wachstum (*Bertone, 1989; Johnston, 1990*). Wenn die Wundränder sich treffen, die Hautspannung der Wundumgebung die Kontraktionskraft übersteigt oder die Zahl an funktionellen Myofibroblasten abgenommen hat, endet die Wundkontraktion (*Bauer und Aiken, 1989*). Damit bestimmt auch die Hautmobilität in der Peripherie der Wunde, in welchem Maß die Wundkontraktion stattfindet (*Pollack, 1979*). Ungehindert ist sie bei Ausbildung eines gut verschieblichen Pannikulus carnosus (subcutaner quergestreifter Muskel) und fehlender Anheftung der Haut an darunterliegende Strukturen (*Montandon et al., 1977*).

2.5.4 Reepithelialisation bzw. epidermale Regeneration

Die epidermale Regeneration vollzieht sich ab 12 Stunden nach der Verletzung (*Krawczyk und Wilgram, 1975*) durch Mobilisierung, Migration, mitotische Proliferation und Wiederanheftung sich differenzierender Epithelzellen (*Bauer und Aiken, 1989; Krawczyk, 1971*). Die Abwesenheit von Nachbarzellen am Wundrand stimuliert die epidermale Migration und Proliferation während der Reepithelialisation und folgt einem "free-edge-effekt" (*Garrett, 1997; Tibbs, 1997; Waldorf und Fewkes, 1995*), wenn epidermale Zellen eine exponierte Zellseite haben, mit der sie vorher Kontakt zu einer Nachbarzelle hatten. Hypothetisch spielen dabei sogenannte Chalone eine Rolle, die normalerweise von alternden Epithelzellen produziert werden und als mitotische Inhibitoren auf Basalzellen wirken. Bei Verletzungen verhindert das Fehlen der Nachbarzellen und damit der Chalone-Kontakt die Hemmung der Mitose, die dann beginnt (*Fitch und Swaim, 1995*). Sobald die Reepithelialisation der Wunde abge-

geschlossen ist, werden wieder Hemidesmosomen und Desmosomen eingerichtet und die Zellen kehren zu ihrem ursprünglichen Phänotyp zurück (*Krawczyk, 1971*). Sie teilen sich wieder, differenzieren und keratinisieren (*Vogt und Eriksson, 1992*). Die Komponenten der Basalmembran werden vom Epithel gebildet und treten in einer geordneten Folge vom Wundrand zur Mitte wieder auf (*Andriessen et al., 1997; Aukhil et al., 1996; Croft und Tarin, 1970; Garrett, 1997; Martin et al., 1992; Stanley et al., 1981*).

2.6 Reifung und Umformung

Die Reifung der Narbe beginnt bereits während der proliferativen Phase und dauert mehrere Monate bis Jahre (*Bryant, 1987; Dyson 1997*). Im Laufe der Umformung wird die Extrazellulärsubstanz in ihrer Zusammensetzung, Struktur und Organisation verändert und die Zellzahl und Vaskularisation werden vermindert (*Ordman und Gillman, 1966*). Verschiedene Proteasen aus den Wundzellen bauen stetig Fibronectin, Kollagen Typ III und Hyaluronsäure ab (*Waldorf und Fewkes, 1997*). Der Kollagenumbau besteht aus seiner fortlaufenden ausgeglichenen Synthese und dem Abbau (*Bennet und Schultz, 1993; Bertone, 1989; Bryant, 1987*). Das vorläufige, dünne, ungerichtet angeordnete Kollagen Typ III wird rasch entfernt und durch stark vernetztes Kollagen Typ I ersetzt (*Martin et al., 1992; Moulin, 1995; Pollack, 1984*). Nur trajektorieell ausgerichtete (*Banks, 1993*) Kollagenfasern werden durch Anlagerung weiterer Kollagenpartikel dicker (*Bauer und Aiken, 1989; Johnston 1990; Witte und Barbul, 1997*). Die Reifung der Kollagenfasern vom Typ III führt zur Bildung eines festen extrazellulären Netzwerkes (*Moulin, 1995*). Vernetzung und strukturelle Modifikationen der Kollagenfibrillen sind verantwortlich für den kontinuierlichen Anstieg der Zugfestigkeit in der Narbe (*Desai 1997*). Nach einer Woche erreicht sie 3 %, nach drei Wochen 20 bis 25 % (*Banks, 1993*), nach einem Monat 40 % (*Kirsner und Eaglstein, 1993*) und nach 3 Monaten etwa 80 % (*Witte und Barbul, 1997*). Geheilte Wunden erlangen auch nach zwei Jahren keine stärkere Zugfestigkeit mehr (*Doillon et al. 1985*). Die ursprüngliche Elastizität wird auch nicht wieder erreicht (*Baron, 1983*). Für die Abnahme des Zellgehaltes und der überschüssigen Blutgefäße ist der Prozess des programmierten Zelltodes (Apoptose) verantwortlich (*Clark, 1993a; Desmoulière et al., 1995; Desmoulière et al., 1997*).

3. Das RUSTERHOLZsche Klauengeschwür

3.1 Synonyma

Für das RUSTERHOLZsche Klauengeschwür werden Bezeichnungen wie Pododermatitis circumscripta (*Arkins, 1981b; Martig et al., 1979; Smedegaard, 1985; Thyssen, 1987*), Pododermatitis (solaris) circumscripta (suppurativa) purulenta et necroticans chronica (*Fessl, 1967; Silbersiepe et al., 1986*), spezifisch-traumatisches Klauensohlengeschwür (*Breuer, 1963; Fritsch, 1966; Martig et al., 1983; Ranft, 1936; Rusterholz, 1920*), RUSTERHOLZ-Geschwür, RUSTERHOLZ ulcer (*Berger, 1988; Moldovan und Bolte, 1981*), RUSTERHOLZsches Klauensohlengeschwür (*Assmus, 1964; Knezevic, 1971; Koch, 1978*), Ulcus RUSTERHOLZI (*Cristea und Cristea, 1976; Fessl, 1968; Fessl, 1973*) und (typical) solar ulcer (*Baggott et al., 1988; Eddy und Scott, 1980; Peterse, 1986; Peterse, 1987; Prentice und Neal, 1972; Weaver, 1997; Zantinga, 1973*) verwendet.

3.2 Wesen und Definition

Es handelt sich um eine spezifische, lokalisierte, primär aseptische Lederhautentzündung infolge statisch-mechanischer Einflüsse (Druck), die sekundär nach Durchbruch des Hornschuhs in eine chronische, eitrig-nekrotisierende Entzündung der Klauenlederhaut mit Geschwürsbildung übergeht (*Baggott und Russell, 1981; Becker, 1983; Bömer, 1958; Bouckaert, 1964; Dietz, 1970; Fessl, 1992; Gantke, 1997; Greenough und Weaver, 1997; McLennan, 1988; Moser und Westhues, 1950; Russell et al., 1982*).

3.3 Vorkommen

Das Geschwür kommt weltweit (*Baggott und Russell, 1981; Becker, 1983; Dirksen, 1978*), besonders in europäischen Ländern und Nordamerika (*Greenough, 1987*) und hier gehäuft im Flachland (*Rusterholz, 1920*) vor. Es tritt nahezu ausschließlich an den lateralen Klauen der Hintergliedmaßen im axialen Übergangsbereich vom Hartballen (im klinischen Sprachgebrauch die "Sohle") zum Weichballen auf (*Bargai, 1997; Mieth und Riebe, 1959; Stanek, 1997*). Hier inseriert die tiefe Beugesehne am hinteren Ende des Klauenbeines (*Bouckaert, 1964*). Meist ist das Leiden einseitig vorhanden, oft beidseitig (*Amstutz, 1964; Nilsson, 1966*). Es lassen sich zwei Formen unterscheiden. Eine unkomplizierte (akute) Initialform und komplizierte

(chronische) Spätformen mit Beteiligung naheliegender Strukturen (*Fessl, 1968; Gantke, 1997; Smedegaard, 1985*).

3.4 Ursachen, begünstigende Faktoren und Ätiologie

Das RUSTERHOLZsche Geschwür hat eine multifaktorielle Ätiologie, bei der anatomische Aspekte der Rinderklaue (*Mülling, 1993; Ranft, 1936; Smedegaard, 1985; Zantinga, 1973*), Tiereigenschaften, Haltungsbedingungen, Management und Krankheiten eine Rolle spielen. Besonders seien hier Exostosen am interdigitalen Teil des Tuberculum flexorium des Klauenbeines (*Fessl, 1986; Rusterholz, 1920*), angeborene oder erworbene fehlerhafte Gliedmaßenstellungen (*Amstutz, 1964*), formveränderte Klauenschuhe (*Bömer, 1964*), hohes Körpergewicht bei kleinen Klauen (*Boettcher et al., 1998; Koch, 1978; Toussaint Raven, 1973; Vaarst et al., 1998*), eng belegte Kurzstände (*Rusterholz, 1920*), überwiegende bzw. andauernde Stallhaltung mit wenig Bewegungsmöglichkeit (*Bargai, 1997; McLennan, 1988; Murray et al., 1996*), harte unregelmäßige Betonböden ohne Einstreu (*Scott, 1996*), vernachlässigte, unsachgemäße Klauenpflege (*Bömer, 1958; Knezevic, 1971*), fachunkundiger Umgang mit den Tieren (*Mill und Ward, 1994*), Fütterung (*Hirs, 1904; Peterse, 1979*), Klauenrehe (*Gantke et al., 1998; Lischer und Ossent, 1994; Nuss et al., 1990; Vermunt und Greenough, 1996*) und lokale Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der Klauenlederhaut hervorgehoben (*Singh et al., 1994; Dietz et al., 1996; Enevoldsen et al., 1991; Ndikuwera und Zishiri, 1990*).

3.5 Entstehung, Pathogenese und Strukturveränderungen

Die detailliertesten Beschreibungen der Krankheit finden sich bei *Rusterholz (1920)* und seine Entstehungstheorie gilt mit Einschränkungen auch heute noch (*Koller, 1998*). Ausgehend von fehlerhafter Gliedmaßenstellung, vernachlässigter Klauenpflege oder Klauenrehe (*Greenough und Weaver, 1997*) verändert sich die Form des Klauenschuhes derart, dass die Klauenspitze länger und der Ballen durch stärkere Abnutzung flacher und dünner wird (*Diernhofer, 1958; Fessl, 1986*). Dabei ist die „Sohlenfläche“ des Klauenbeines nicht mehr parallel zum Boden ausgerichtet (*Fessl, 1992*), sondern das Klauengelenk ist überstreckt und die Klauenbeinachse gekippt (*Dirksen, 1978*), so dass die Spitze mehr nach oben und außen zeigt (*Günther, 1991*). Der axiale Ballenbereich wird stärker belastet als die Zehenspitze (*Amstutz, 1964*). Bei solch einer unphysiologischen Stellung ist der Klauenmechanis-

mus unwirksam (*Dietz et al., 1996*). Die Aufrichtung der Klauenbeinspitze übt einen vermehrten Zug auf die tiefe Beugesehne aus (*Greenough und Weaver, 1997*). Gleichzeitig kommt nach *Rusterholz (1920)* und *Bömer (1958)* durch die vermehrte Ballenbelastung eine Gewichtsverlagerung von der „Sohlenfläche“ des Knochens auf die tiefe Beugesehne und das Tuberculum flexorium zustande. Dies führt zu einem vermehrten Druck auf die tiefe Beugesehne (*Fessler, 1967*) und der distale Insertionsabschnitt der Sehne verdickt und verhärtet später (*Bömer, 1958*). Nach *Becker (1983)* reagiert die Oberfläche am Tuberculum flexorium mit einer Insertionsdesmopathie, wodurch ungleichmäßig, höckerig hervorspringende Exostosen am Tuberculum flexorium gebildet werden (*Dietz, 1970; Fessler, 1986*). Nachfolgend wird die Lederhaut zwischen den Exostosen und der "Hornsohle", die immer noch fehlerhaft belastet wird, gequetscht (*Diernhofer, 1958*). Dadurch tritt aus den ebenfalls lädierten Lederhautgefäßen Blut aus (*Dirksen, 1978*), das die tieferen Hornschichten unter dem intakten Horn infiltriert (*Günther, 1991*). Es schließt sich eine ischämische, trockene Nekrose der Lederhaut (Ulkus) an (*Bargai, 1997*). Die durch Minderversorgung der anliegenden dermalen und epidermalen Zellen resultierenden Hornbildungsstörungen in diesem Bereich (*Bouckaert, 1964*) führen bei beständiger Abnutzung bald zu einer Perforation des Ballens (*Nilsson, 1966*) mit Freilegung der Lederhaut (*Arkins, 1981b; Silbersiepe et al., 1986*). Erst jetzt wird die Lederhaut sekundär infiziert (*Fessler, 1968*). Eine chronische Geschwürsbildung (Nekrose) und überschießendes Granulationsgewebe bilden die sog. „Sohlenwarzen“ (*Greenough, 1987; Mieth und Riebe, 1959; Moser und Westhues, 1950*).

3.6 Symptome und Komplikationen

Die Ausprägung der Symptome ist abhängig von der Dauer und dem Grad der Erkrankung (*Fessler, 1992; Rusterholz, 1920*). Die Tiere versuchen, die schmerzhaft typische Stelle an der erkrankten lateralen Klaue zu schonen, indem sie die Gliedmaße zurückstellen, abduzieren oder die Klauenspitze auf die Kante des Kotgrabens stellen (*Greenough und Weaver, 1997; Nilsson, 1966*). Sie liegen viel und stehen nur schwerfällig auf (*Amstutz, 1964; Rusterholz, 1920*). Im Gang wird besonders auf hartem, unebenem Boden eine zunächst geringgradige aber zunehmende Stützbeinlahmheit festgestellt (*Günther, 1991; Silbersiepe et al., 1986*). An der z.T. formveränderten Klaue ist das Horn zunächst verfärbt, weicher und zerklüftet, bevor es später perforiert und ein leicht blutendes Granulationsgewebe

freiliegt (*Baggott und Russell, 1981; Bouckaert, 1964; Prentice und Neal, 1972*). Das Granulationsgewebe bildet rasch blumenkohlartige Wucherungen (*Rusterholz, 1920; Silbersiepe et al., 1986*). Neben Schmerzhaftigkeit, die sich in Leistungsabfall, Abmagerung und Fruchtbarkeitsstörungen äußert (*Dietz et al., 1996; Fessl, 1992; Martig et al., 1979*), ist auch die Infektion der übrigen Klauensegmente und tiefer liegender Strukturen (Sehnen, Knochen, Gelenke) möglich, die zu entzündlichen Komplikationen (*Arkins, 1981b, Assmus, 1964, Baggott und Russell, 1981, Martig et al., 1979*) bis hin zu pyämischer Allgemeininfektion führt (*Dirksen, 1978*).

3.7 Therapie

Die Behandlung besteht zunächst in der Entfernung des losen und unterminierten Hornes in diesem Bereich bis nur mehr gesunde Lederhaut sichtbar ist (*Diernhofer, 1958; Fessl, 1992*). Dann wird der Defekt zur Entlastung der Läsion trichterförmig ausgeschnitten (*Breuer, 1963*). Das Granulationsgewebe wird von einigen Autoren radikal weggeschnitten (*Blowey, 1992a; Greenough, 1987*), während andere Autoren dies nur für die überschießenden Wucherungen (*Bouckaert, 1964; Dirksen, 1978*) oder gar nicht empfehlen (*Arkins, 1981b; Bömer, 1958*). In der Forderung nach fachgerechter orthopädischer Klauenkorrektur sind sich alle Autoren einig (*Baggott und Russell, 1981; Moser und Westhues, 1950*). Sie besteht in der Kürzung der Zehenspitze und der Hohlkehlung der Sohle, so dass die Klaue ihre ursprüngliche Form, Größe und Belastungsbalance wiedererlangt (*Greenough und Weaver, 1997; Silbersiepe et al., 1986*). Die lokale Applikation von heilungsfördernden Salben (*Dietz, 1970*) und der Sinn eines Druckverbandes sind umstritten (*Blowey, 1990; Greenough, 1987*). Für gewebefreundliche, milde desinfizierende Lösungen (Jodtinktur) und einen gut gepolsterten wasserabweisenden Druckverband, der etwa jede Woche erneuert wird, plädieren u.a. *Becker (1983)* und *Dirksen (1978)*. Eine Entlastung und Ruhigstellung der kranken Klaue wird durch einen auf die gesunde, ebenfalls korrigierte mediale Klaue aufgeklebten Holzklötz oder Gummischuh erreicht (*Morcos, 1960; Pyman, 1997; Ward, 1997*). Komplizierte Geschwüre sollten rasch operativ behandelt werden (*Fessl, 1967; Fessl, 1968; Fritsch, 1966*). Die Klauenamputation oder die klauenerhaltende Resektion entsprechend geschädigter Anteile (tiefe und oberflächliche Beugesehne, Klauensesambein, Klauenbein, Klauengelenk) wird empfohlen (*Assmus, 1964; Mieth und Riebe, 1959*). Von einer totalen Klauenamputation raten *Breuer (1963)* und *Dietz et al. (1996)* bei

Spaltenbodenhaltung unbedingt ab. Boxenruhe auf sauberer, trockener und weicher Einstreu begünstigt den Heilungsverlauf (*Amstutz, 1964*).

3.8 Prognose

Beim unkomplizierten Klauengeschwür ist die Prognose meist günstig, vorausgesetzt die vielen Ursachen werden beseitigt und regelmäßige fachgerechte Klauenpflege wird durchgeführt. Vorhandene Exostosen am Beugeknorren lassen jedoch Rezidive erwarten. Verschleppte Fälle mit Komplikationen sind vorsichtig, ungünstig bis aussichtslos zu bewerten (*Koch, 1978; Mieth und Riebe, 1959; Rusterholz, 1920*).

3.9 Prophylaxe

Zu prophylaktischen Maßnahmen gehören die regelmäßig durchgeführte Klauenpflege und -korrektur, Ermöglichung von Bewegung der Tiere, optimierte Aufstallungsverhältnisse, angemessene Fütterung und Zuchtauswahl auf gesunde, widerstandsfähige Klauen, die in ihrer Größe dem Gewicht der Tiere angepasst sind (*Blowey, 1992b; Dietz, 1970; Fritsch, 1966; Greenough, 1987; Greenough und Weaver, 1997; Martig et al., 1983; Rusterholz, 1920*).

4. Das Biotin

4.1 Geschichte

Im Jahre 1898 stellte Steinitz fest, dass die Hautläsionen, die nach Gaben roher Eier bei Versuchstieren entstehen, durch einen als „Vitamin H“ (von **H**aut) bezeichneten Stoff aus Hefe oder Leber geheilt werden können (*Friedrich, 1987*). *Wildiers* entdeckte 1901, dass Hefen zu ihrem Wachstum einen bestimmten Faktor benötigen, den er „Bios“ nannte (*Bässler et al., 1992*). Miller fraktionierte 1924 den Hefewachstumsfaktor „Bios“ in Bios I, Bios IIa und Bios IIb (*Cook und Easter, 1991*). Die Isolierung von Biotin aus 1000 frischen Eidottern gelang erstmals *Kögl und Tönnis* im Jahre 1936 (*Bonjour, 1991*) und wird bei *György und Langer (1968)* beschrieben. 1940 identifizierte *György* Vitamin H und Bios IIb als die selbe Substanz (*Ensminger et al., 1994*). *Du Vigneaud et al.* konnten 1942 die chemische Struktur aufklären und *Harris* gelang 1943 die erste chemische Synthese des Biotins (*Kutsky, 1981*).

4.2 Chemie

Biotin zählt zu der Gruppe der wasserlöslichen Vitamine (Ensminger et al., 1994). Chemisch handelt es sich um eine (+)-cis-Hexahydro-2-Keto/Oxo-1H-Thieno-(3,4)-Imidazol-4-Valeriansäure (Bässler et al., 1992; Harris, 1968) mit der Summenformel $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ (Bonjour, 1991). Formal ist Biotin eine heterozyklische Verbindung (Schenk und Kolb, 1990) aus Harnstoff und einem substituierten Thiophanring (Löffler und Petrides, 1998). Aufgrund dreier asymmetrischer C-Atome sind acht optisch aktive Stereoisomere möglich (György und Langer, 1968), von denen nur das rechtsdrehende Isomer d-(+)-Biotin (cis-Form) in der Natur vorkommt und biologische Aktivität zeigt (Fettman, 1995; Friedrich, 1987). Das farblose, geruchlose, kristalline freie Biotin hat einen Schmelzpunkt von 230 bis 232°C (Bonjour, 1991; Ensminger et al., 1994) und ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, während es in verdünnten Laugen und heißem Wasser gut löslich ist (György und Langer, 1968).

4.3 Vorkommen, Bioverfügbarkeit und Bedarf

Biotin kommt in Lebensmitteln tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft vor (Fettman, 1995; Kutsky, 1981). Besonders biotinreich sind Bier- und Bäckerhefe, Leber, Niere, Eigelb und Nüsse (Bonjour, 1977; Löffler und Petrides, 1998). Die Bioverfügbarkeit von Biotin durch den tierischen Organismus ist allerdings sehr unterschiedlich (Baker, 1995; Frigg, 1976; Frigg et al., 1973). Mittels einem für das Ratten- und Kükenwachstum verwendeten "rat/chick growth bioassay" (György und Langer, 1968) konnte gezeigt werden, dass die Bioverfügbarkeit des enthaltenen Biotins in Futtermitteln Werte von 0 % (Weizen) bis 100 % (Mais) des mikrobiologisch ermittelten Biotins annehmen kann (Comben et al., 1983; Frigg, 1984; Kopinski et al., 1989c). Im Dickdarm von Mensch und Tier wird Biotin von der dort ansässigen Flora synthetisiert (Friedrich, 1987; Baker, 1995; Ensminger et al., 1994). Sowohl das Geflügel (Coates et al., 1968) als auch das Schwein (Kopinski et al., 1989b und 1989d), das Pferd (Leu, 1987) und der Mensch (Dakshinamurti und Chauhan, 1989) haben davon jedoch nur wenig Nutzen für ihre Bedarfsdeckung. Auch die ruminale Biotinsynthese der Wiederkäuer, die nach Campbell et al. (1996) für ausreichend erachtet wird, soll für das Rind nicht relevant sein (Frigg et al., 1994). Bedarfsangaben für den Menschen liegen je nach Alter bei täglich 35 bis 200 µg (Bonjour, 1991; Friedrich, 1987; Kutsky, 1981) und für das Schwein bei etwa 100 µg

(György und Langer, 1968; Kopinski und Leibholz, 1989). Weder der Biotinbedarf beim Rind, noch das Ausmaß der Eigensynthese im Pansen, noch der Biotinbedarf von Epidermiszellen ist bisher ausreichend untersucht worden (Campbell et al., 1996; Hochstetter, 1998).

4.4 Metabolismus

Biotin kommt sowohl in freier (Obst, Gemüse) als auch in proteingebundener (Fleisch, Eigelb, Hefe) Form vor (Ensminger et al., 1994). In Proteinen ist es als Biozytin (ϵ -N-Biotinyl-Lysin) an Lysylreste gebunden (Baker, 1995; Löffler und Petrides, 1998). Nach proteolytischem Abbau der Proteine und Spaltung des Biozytins durch die Biotinidase (Bonjour, 1991; György und Langer, 1968) wird das freie Biotin durch Diffusion oder aktiven Transport (Friedrich, 1987) im Hauptresorptionsort, dem proximalen Dünndarm, aufgenommen (Bässler et al., 1992). Im Plasma wird Biotin gebunden an Plasmaproteine transportiert (Bonjour, 1977). Die Art der Transportproteine und der Anteil an gebundenem bzw. freiem Biotin werden in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Bitsch und Bartel (1994) sowie Schenk und Kolb (1990) vermuten eine unspezifische Bindung des Biotins an Albumine und Globuline und Bonjour (1991) und Chauhan und Dakshinamurti (1988) sehen in der Biotinidase das Hauptträgerprotein für Biotin im Plasma. Fettman (1995) und Mock und Malik (1992) geben den Anteil an freiem Biotin im Plasma mit 81 % an, während nach Bässler et al. (1992) 80 % des Biotins im Plasma an Protein gebunden ist. Der Säuger kann das Ringsystem des Biotins nicht abbauen, was Mikroorganismen bis zu CO₂ und Harnstoff gelingt (Friedrich, 1987). Über die Speicherkapazität des Organismus hinaus resorbiertes Biotin wird vorwiegend als freies Biotin zusammen mit Biotinmetaboliten mit dem Urin ausgeschieden (Baker, 1995). In den Fäzes gefundene Biotinmengen spiegeln das nicht resorbierte diätetische und das im Darm synthetisierte Biotin wider (Bonjour, 1977; Ensminger et al., 1994; Mosenthin et al., 1990).

4.5 Biochemie

4.5.1 Funktion als prosthetische Gruppe

Biotin hat die Aufgabe, als Coenzym oder prosthetische Gruppe in Carboxylasen CO₂ aus Bicarbonat zu binden und auf die zu carboxylierenden Substrate zu übertragen (Knappe et al., 1961a; Löffler und Petrides, 1998). Die Bildung des Holoenzymes aus Biotin und dem Apoenzym (Carboxylase) geht in zwei Schritten

vonstatten (*Bonjour, 1991*). Zunächst wird Biotin mit ATP unter Katalyse durch die Holoenzym-Synthetase in Biotinyl-5'-AMP (Biotinyladenylat) überführt (*Moss und Lane, 1971*). Das selbe Enzym katalysiert im nächsten Schritt die kovalente Säureamidbindung der Seitenketten-Carboxylgruppe des Biotins an die ϵ -Aminogruppe eines Lysylrestes im Apoenzym (*Friedrich, 1987; Stryer, 1991*). Die Transportform des enzymgebundenen CO₂ ist das N-1'-Carboxybiotinenzym (*Knappe et al., 1961a; Kutsky, 1981; Lynen et al., 1961*). Von den bekannten biotinabhängigen Enzymen haben bei den höheren Tieren vier Carboxylasen, die ersten drei beim Rind (*Roberts und Baggott, 1982*), eine Bedeutung: die Pyruvat-Carboxylase, die Acetyl-CoA-Carboxylase, die Propionyl-CoA-Carboxylase und die β -Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (*Bässler et al., 1992; György und Langer, 1968*). Eine ausführliche Zusammenfassung der biotinabhängigen Enzyme wurde von *Moss und Lane (1971)* veröffentlicht, so dass sich die hier nachfolgenden Ausführungen auf die grundlegenden Reaktionen der genannten Enzyme beschränken können. Die ATP-abhängige Pyruvat-Carboxylase (PC) katalysiert intramitochondrial die Umwandlung von Pyruvat zu Oxalacetat für den Citratcyclus und für die Glukoneogenese im Zytosol (*György und Langer, 1968; Schenk und Kolb, 1990*). Die Pyruvat-Carboxylase ist anaplerotisch, weil sie wichtige Metaboliten nachliefert (*Stryer, 1991*). Die zytosolische Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) carboxyliert Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA und stellt die Startreaktion zur de novo Synthese langkettiger Fettsäuren dar (*Cook und Easter, 1991*). Zur Umwandlung von Propionyl-CoA aus dem Abbau ungeradzahliger Fettsäuren und verzweigter Aminosäuren zu Methylmalonyl-CoA im Propionsäuremetabolismus in den Mitochondrien wirkt die Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC) katalytisch (*Friedrich, 1987*). Im weiteren Verlauf werden Succinyl-CoA und schließlich Oxalacetat gebildet, das als Zwischenprodukt in den Citratzyklus oder die Glukoneogenese eingeht (*Cooper, 1993*). Da der nahezu vollständige Abbau der Kohlenhydrate bei der Pansenfermentation den Wiederkäuer zu einem großen Teil von der Energiegewinnung und Glukosebildung aus Propionat abhängig ist, erlangt dieser Vorgang vor allem für das Rind Bedeutung (*Schenk und Kolb, 1990; Whitehead, 1988*). Im Abbau der verzweigten, ketogenen Aminosäure Leucin katalysiert die β -Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC) die ATP-abhängige Reaktion von β -Methylcrotonyl zu β -Methylglutaconyl (*Lynen et al., 1961*), sowie nach *Knappe et al. (1961b)* die Carboxylierung des freien und enzymgebundenen Biotin zu Carboxybiotin (-enzym).

4.5.2 Coenzym unabhängige Funktionen

Eine weitere, indirekte Bedeutung – nach *Roberts und Baggott (1982)* vermutlich aufgrund seines Einflusses auf metabolische Zwischenprodukte - hat Biotin bei weiteren Reaktionen. Indem es nach *Dakshinamurti und Litvak (1970)* im Zuge der allgemeinen Wirkung auf die Proteinsynthese auch die Synthese des biotinfreien Malat-enzymes und der Ornithin-Transcarbamylase induziert, beeinflusst Biotin z.B. die Umwandlung von Malat zu Pyruvat und von Ornithin zu Citrullin (*Ensminger et al., 1994*). Auf die Carbamylphosphat-Synthetase I und II, die zur Bildung von Carbamylphosphat und Purinen, einem wichtigen Teil der DNA und RNA und der Proteinsynthese, beitragen, soll Biotin ebenfalls Einfluss haben (*Schenk und Kolb, 1990*). Hormonähnliche Wirkungen hat Biotin in der Aktivierung der RNA- (*Dakshinamurti und Litvak, 1970*) und der Protein-Synthese (*Hochstetter und Mülling, 1997*). Pharmakologische Dosen von Biotin und einigen Biotin-Analoga steigern die Guanylat-Zyklase-Aktivität in Leber, Niere, Kolon, Kleinhirn und Herz von Ratten. Die Guanylat-Zyklase bildet zyklisches GMP, das die RNA- und Proteinsynthese steigert (*Vesely, 1982; Vesely et al., 1984*). Bei biotinunterversorgten Ratten steigern Biotingaben die Synthese bestimmter Proteine durch verstärkten Einbau von Aminosäuren in Leber, Pankreas, Darmschleimhaut und Haut (*Boeckx und Dakshinamurti, 1974; Dakshinamurti und Litvak, 1970*). Auch biotindefiziente HeLa-Zellen² und Fibroblasten zeigen bei Biotinzufuhr in physiologischen Mengen eine Steigerung der Guanylat-Zyklase-Aktivität und einen Anstieg des intrazellulären cGMP. Pharmakologische Mengen steigern die Aktivität der RNA-Polymerase II, was das Wachstum der Zelle fördert (*Singh und Dakshinamurti, 1988*).

Biotin scheint auf die Keratinisierung Einfluss zu nehmen und eine essentielle Rolle bei der Bildung der Haut und Hautanhangsorgane zu haben (*Schulze und Scherf, 1989*). Biotin ist für die Keratinproteinsynthese und Lipogenese notwendig (*Whitehead, 1988; Sarasin, 1994*). In Zellkulturen konnten Beispiele biotinvermittelter Keratinsyntheseschritte beobachtet werden (*Hochstetter und Mülling, 1997*). Biotin hat einen direkten Einfluss auf Epidermiszellen, indem es deren Differenzierung fördert (*Fritsche et al., 1991*). Die Veränderung des Zytokeratinmusters bei der terminalen Differenzierung der Haut wird durch die Steuerung der m-RNA-

² Krebszellenstamm aus Zellen des Gebärmutterhalskarzinoms einer Frau Helen Lang.

Expriemierung bestimmt. Es wäre denkbar, dass Biotin die Menge translatierbarer m-RNA bestimmter Zytokeratine beeinflusst (*Fritsche, 1990*).

4.6 Biotinmangel

Biotinmangel bei Mensch und Tier kann experimentell hervorgerufen werden (*Swick und Kien, 1983*), wenn dem Futter biotinbindendes Avidin aus rohem Eiklar zugesetzt (*Cunha et al., 1946; Geyer et al., 1984; Pastoor et al., 1991*) oder eine biotinfreie Diät gefüttert wird (*Frigg und Brubacher, 1976; Frigg und Torhorst, 1980; Geyer et al., 1981*). Am besten sind die Mangelerscheinungen bei Ratten, Geflügel und Schweinen untersucht und die unterschiedlichen Symptome dargestellt worden (*Friedrich, 1987; György und Langer, 1968*). Auffallend sind neben Wachstumsdepression (*Fettman, 1995; Kopinski et al., 1989a*), Fortpflanzungsstörungen (*Bässler et al., 1992*) und neuromuskulären Störungen (*Bonjour, 1977*) vor allem die charakteristischen Veränderungen an Haut, Hautanhangsorganen und Hautmodifikationen, deren klinisches und histologisches Bild und biochemische Reaktionen im folgenden Abschnitt kurz zusammengefasst werden.

Die klinischen Symptome des Biotinmangels bei Ratten werden als „egg white injury“ zusammengefasst (*Bonjour, 1977*). Sie äußern sich in fortschreitender Dermatitis vom seborrhoischen Typ mit Alopezie, die zuerst auf Mund- und Augenregion konzentriert ist und sich dann auf den ganzen Körper ausbreiten kann. Im weiteren Verlauf bilden sich braune, adhärente Schuppen und es kann zu einer exfoliativen Dermatitis kommen (*György und Langer, 1968*). Beim Geflügel sind die Fuß- und Zehenballen besonders stark betroffen (*Wäse et al., 1997*). Krusten und Risse der Haut bilden sich auch um die Mundwinkel, Augen und Kamm (*Frigg et al., 1973*), begleitet von brüchigen Federn (*Fettman, 1995*). Biotinmangel beim Schwein umfasst Haarausfall, trockene, rauhe Dermatitis, Pustelbildung, Veränderungen der Mundschleimhaut und Klauenschäden (*Geyer et al., 1984; Kopinski et al., 1989a*). Bei Hund und Katze bestehen die Symptome in Alopezie, Dermatitis und Schuppenbildung (*Pastoor et al., 1991*). Experimenteller Mangel beim Kalb führt zu Haarverlust, Hautläsionen und weichem, bröckeligem Klauenhorn (*Hochstetter und Mülling, 1997*).

Die histologischen Befunde der Hautläsionen wurden mit psoriasiformer Hyper- und Parakeratose (*Whitehead, 1988; Glättli et al., 1975*), Acanthose (*Glättli et al., 1975; György und Langer, 1968*), epidermaler Hyperplasie (*Frigg und Torhorst, 1980*) und

Nekrosen von Epithelzellen bei anscheinend unveränderten basalen Zellschichten (Geyer et al., 1981 und 1984) beschrieben. Im Ballenbereich von biotindefizienten Klauen fehlt das Stratum granulosum und die Verhornungsgrenze geht verloren (Hochstetter und Mülling, 1997; Mülling et al., 1999).

Biochemische Reaktionen auf einen Biotinmangel sind zunächst die Abnahme der Biotinenzym-Aktivitäten (Proud et al., 1990), obwohl die Apoenzyme der biotinabhängigen Carboxylasen nicht reduziert sind (Dakshinamurti und Litvak, 1970). Besonders anfällig scheint die PCC zu sein (Carey und Morris, 1977; Friedrich, 1987), während die Aktivität der zytosolischen ACC nur etwa zur Hälfte reduziert ist (Proud et al., 1990). In der Haut ist die Carboxylaseaktivität ohnehin meist niedriger als in anderen Organen (Swick und Kien, 1983). Die Auswirkungen betreffen die Stoffwechselprozesse, an denen die Enzyme beteiligt sind. Der Gehalt und das Fettsäuremuster weichen erheblich von der Norm ab (Bonjour, 1991; Kramer et al., 1984; Proud et al., 1990). Besonders betroffen ist auch der epidermale Interzellularkitt (Wäse et al., 1997). Die Synthese der fibrösen und amorphen Keratinproteine ist qualitativ und quantitativ verändert (Hochstetter, 1998; Hochstetter und Mülling, 1997; Mülling et al., 1999; Schulze und Scherf, 1989).

4.7 Biotinsupplementierung

4.7.1 Rind

Eine Verbesserung der Hornqualität der Rinderklaue und eine Reduktion von Klauenläsionen durch tägliche Zufütterung von Biotin über einen längeren Zeitraum dokumentieren Bläsli et al. (1988), Campbell et al. (1996), Cooke und Brumby (1982), Distl und Schmid (1994), Hochstetter (1998), Hochstetter und Mülling (1997), Midla et al. (1998), Schmid (1995) und Seymour (1998). Auch Budras et al. (1997a und 1997b) diskutieren die Aussicht auf Verbesserung der Klauenhornintegrität durch zusätzliche Biotingaben. In Übereinstimmung mit Bläsli et al. (1988) und Distl und Schmid (1994) führt Biotin nach Seymour (1998) auch zu einer vermehrten Hornhärte. Schmid (1995) sieht die Hornhärte durch Biotin unbeeinflusst. Koller (1998), Koller et al. (1998) und Lischer et al. (1996b) untersuchten den Einfluss von Biotin auf den Heilungsverlauf von Klauengeschwüren beim Rind und kamen zu dem Ergebnis, dass nicht die Geschwindigkeit der Hornbildung, wohl aber die Qualität des neu gebildeten Hornes verbessert sei.

4.7.2 Schwein

Biotinsupplementierung bei Schweinen jeden Alters führt zu einer Besserung vorhandener Klauenläsionen (*Bonjour, 1991; Brooks und Simmins, 1980; Brooks et al., 1977; DeJong und Sytsema, 1983; Greer et al., 1991; Simmins und Brooks, 1988; Tagwerker, 1981*) und Qualitätssteigerung des Klauenhornes (*Bonjour, 1977; Bryant et al., 1985a und 1985b; Glättli et al., 1975; Webb et al., 1984*). *Penny et al. (1980)* konnten bei bereits bestehenden Klauenläsionen der Zuchtsauen keinen positiven Einfluss durch Biotinzufuhr erkennen. Auf die Bildungs- und Abnutzungsrate des Klauenhornes hat eine Biotinsupplementierung keinen Einfluss (*Johnston und Penny, 1989*), aber es begünstigt die Hornröhrchenstruktur der Kronepidermis (*Kempson et al., 1989*) und steigert die Druckfestigkeit und Klauenhornhärte der abaxialen Wandregion der Schweineklaue (*Webb et al., 1984*).

4.7.3 Pferd

Untersuchungen bei Pferden haben ergeben, dass pharmakologische Biotingaben (10 bis 30 mg Biotin/Tag) bei Tieren mit schlechtem Hufhorn die Hornqualität entscheidend verbessern (*Bonjour, 1991; Comben et al., 1983; Geyer und Budras, 1989; Geyer et al., 1994; Josseck und Schulze, 1991; Josseck et al., 1995; Schulze und Scherf, 1989; Schmitt, 1998; Wintzer, 1986; Zenker et al., 1995*). *Buffa et al. (1992)* wollen sogar eine Steigerung der Wachstumsraten gefunden haben. Nach *Geyer und Leu (1988)* blieben diese von Biotin unbeeinflusst. Viele der Autoren verweisen auf die Notwendigkeit einer ausreichend langen Biotinsubstitution von mindestens acht bis 15 Monaten (*Comben et al., 1984; Geyer und Leu, 1988; Geyer und Schulze, 1994*).